

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR. SILVESTRE FRENK FREUND

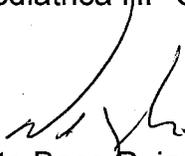
**NIVELES SÉRICOS DE IgE Y SU CORRELACIÓN CON LOS ÍNDICES DE
ACTIVIDAD Y DAÑO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta:

Dra. Araceli Velázquez Castillo

Residente de Reumatología Pediátrica HP CMN Siglo XXI



Tutor: Dr. Vicente Baca Ruiz

Jefe del Servicio de Reumatología HP CMN Siglo XXI

Asesor metodológico: Dr. Miguel Ángel Villasís Keever

Unidad de Investigación en Epidemiología HP CMN Siglo XXI



CIUDAD DE MÉXICO

MARZO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

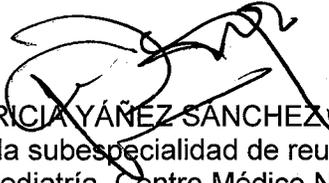
HOJA DE FIRMAS



PRESIDENTE: DR. VICENTE BACA RUIZ
Jefe del servicio de reumatología pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.



SECRETARIO: DRA. JULIA ROCÍO HERRERA MÁRQUEZ
Jefe de la división de investigación en salud
UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.



VOCAL: DRA. PATRICIA YÁÑEZ SANCHEZ
Profesor adjunto de la subespecialidad de reumatología pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

TUTORES:



DR. VICENTE BACA RUIZ
Jefe del servicio de reumatología pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.



DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.
UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros y médicos de base que apoyaron este proyecto.

A mi familia, Edgar y a todos los que siempre estuvieron a mi lado.

Al Hospital de Pediatría y todos sus elementos, que se convirtió en mi casa por más de 5 años.

INDICE

RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACION	8
HIPÓTESIS	9
MATERIAL Y METODOS	9
DEFINICION DE VARIABLES	10
TAMAÑO DE MUESTRA	11
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	11
ANALISIS ESTADISTICO	13
ASPECTOS ÉTICOS	14
RESULTADOS	15
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFIA	25
ANEXO 1 SLEDAI	30
ANEXO 2 ÍNDICE DE DAÑO PARA EL LES	31
ANEXO 3 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	32

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes y se caracteriza por la pérdida de la tolerancia inmune que conduce a una hiperactividad en la respuesta Th2, activación policlonal de linfocitos B, depósito de complejos inmunes y daño tisular. La activación policlonal genera la producción de autoanticuerpos del isotipo IgG e IgM y rara vez del isotipo IgE. La IgE es esencial en la inmunidad del huésped contra infecciones por parásitos, enfermedades atópicas, participa en la defensa contra tumores y en los procesos autoinmunes. Los trastornos alérgicos y el LES comparten ciertas alteraciones inmunológicas y algunos estudios han mostrado un incremento de padecimientos alérgicos mediados por IgE en pacientes con LES, así como incremento en la incidencia de LES en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica y asma. Algunos pacientes con LES cursan con niveles elevados de IgE y se ha correlacionado con nefritis y los índices de actividad y daño de la enfermedad. Sin embargo, estos hallazgos son controversiales. En la evaluación y seguimiento de los pacientes con LES por consulta externa de nuestro Hospital hemos observado que algunos de ellos cursan con niveles elevados de IgE.

El objetivo de este protocolo fue determinar si los niveles séricos de IgE en pacientes con LES pediátrico tienen correlación con los índices de actividad y daño de la enfermedad. Se realizó un estudio transversal, analítico y retrospectivo en pacientes con LES del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI que asisten a la consulta del servicio de Reumatología. Los índices de actividad y daño se cuantificaron mediante las escalas de SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Activity Index) y el SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), respectivamente. Los niveles de IgE mayores de 100 UI/mL se consideraron elevados. Se investigó en el paciente y familiares de primer grado antecedentes de atopias mediadas por IgE y se realizaron estudios coparazitoscópicos para descartar que los niveles de IgE altos no fueran secundarios a atopias y/o parasitosis. Los datos de laboratorio y características clínicas se recolectaron en una base de datos. Los valores de IgE y los índices de actividad y daño se analizaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman (ρ) con el paquete estadístico SPSS versión 20.0. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

Se registraron un total de 63 pacientes y de ellos 59 contaban con IgE. No se encontró diferencia significativa entre las manifestaciones clínicas de los 59 pacientes con IgE al comparar grupos con IgE normal e IgE elevada. Solo 23 pacientes cumplieron los criterios de selección y de ellos, valores séricos de IgE tuvieron una variación desde 0.92 hasta 1,045 UI/mL, siendo la mediana de 60 UI/ml (RIQ 22.7 – 205.53). Quince pacientes mostraron niveles de IgE normal y ocho IgE elevada, sin diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas. Los 5 pacientes (21.7%) con antecedente de alergias personal o familiar, tuvieron los niveles de IgE normales. Interesantemente, los pacientes con niveles mayores de IgE tuvieron menos tiempo de evolución que quienes tuvieron niveles de IgE normal ($p = 0.009$), y recibían una mayor dosis de esteroides ($p = 0.006$). Por otra parte, aunque los pacientes con niveles altos de IgE los valores del SLEDAI fueron mayores que en los pacientes con niveles normales, esta diferencia no fue significativa ($p = 0.68$). Así mismo, se observó una correlación positiva ($\rho = 0.256$) entre el SLEDAI y los niveles de IgE, sin embargo, no fue estadísticamente significativa ($p = 0.31$). No se realizó la correlación entre los niveles de IgE y el SLICC, ya que sólo un paciente (con niveles de IgE normal) presentó daño secundario a LES. En conclusión, aunque los pacientes con IgE elevada mostraron un puntaje de SLEDAI mayor que el grupo de pacientes con IgE normal y se encontró una correlación positiva entre los niveles de IgE y el SLEDAI, estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra.

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes y se presenta con una prevalencia que varía entre 20 a 150 casos por 100,000, siendo más común en poblaciones con ancestría africana, asiática e hispana (1). Se estima que entre el 15 al 20% de los casos de LES inicia en la edad pediátrica, y en la mayoría de los estudios se define cuando éste inicia antes de 16 años de edad.

El LES es una enfermedad compleja que resulta de la interacción de factores ambientales con múltiples loci de susceptibilidad. Al día de hoy se han identificado diversos loci de susceptibilidad para desarrollar LES y alrededor de 25 genes han sido replicados en al menos dos poblaciones (2). Estos genes se agrupan principalmente en 3 vías de señalización que son: la depuración de complejos inmunes, la señalización celular en células T y B y la vía de señalización por medio de los receptores tipo Toll (Toll-Like o TLRs) e interferón tipo 1 (IFN) (2). Sin embargo, se ha estimado que estos loci explican sólo el 15% de la heredabilidad de esta enfermedad (3).

El LES se caracteriza por la pérdida de la tolerancia inmune, lo que conduce a una hiperactividad en la respuesta Th2, la activación policlonal de linfocitos B, el depósito de complejos inmunes y el daño tisular (4). La activación policlonal en pacientes con LES resulta en la producción de autoanticuerpos principalmente del isotipo IgG e IgM y rara vez del isotipo IgE (5,6). La IgE juega un papel central en la inmunidad del huésped en contra de infecciones por parásitos y en la patogenia de enfermedades atópicas. De hecho, por muchos años se ha considerado que los niveles elevados de IgE son un marcador de exposición a parásitos y helmintos (7). Así mismo, los individuos atópicos tienen concentraciones anormalmente elevadas de IgE reactiva contra uno o más alérgenos específicos y frecuentemente cursan con concentraciones elevadas de IgE total plasmática (8). Por otra parte, recientemente se ha establecido que los anticuerpos IgE juegan un papel importante en la defensa contra tumores (9) y que son mediadores cruciales de procesos autoinmunes (10).

Los trastornos alérgicos y el LES comparten ciertas alteraciones inmunológicas, por ejemplo, el incremento en la producción de interleucinas 4, 5 y 10, característico de una respuesta Th2, se observa en pacientes con LES y es muy similar al perfil de citosinas que se observa en pacientes con padecimientos alérgicos (11). Estudios iniciales reportaron un incremento de los padecimientos alérgicos mediados por IgE en los pacientes con LES, tales como; reacciones alérgicas a drogas, dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica (12-14). Sin embargo, en estudios más recientes se observó que la prevalencia de estos padecimientos en los pacientes con LES fue similar a la del grupo control sin la enfermedad (15-19). Por otra parte, se ha observado un incremento en los niveles de IgE y atopias en niños de madres con LES, lo que sugiere un fondo genético común entre esta enfermedad autoinmune y los padecimientos alérgicos (20). De hecho, en dos estudios recientes en los que se enrolaron 192,357 niños con diagnóstico reciente de dermatitis atópica y 120,935 niños con diagnóstico reciente de asma, se encontró un incremento en la incidencia de LES juvenil en ambas cohortes cuando se compararon contra 769,428 y 483,756 niños sanos, respectivamente (21, 22).

Los escasos estudios que han evaluado los niveles de IgE en pacientes adultos con LES han mostrado resultados controversiales (10,12, 23-26), aunque se ha observado una asociación de los niveles séricos totales de IgE con la presencia de nefritis y la actividad de la enfermedad (15,17,27). Aunado a esto, en un estudio reciente que incluyó pacientes adultos con LES de Francia (n=79) y Estados Unidos (n=117), se encontró que 65% de ellos tenían autoanticuerpos del isotipo IgE que tenían especificidad para 7 autoantígenos, de los cuales cuatro de ellos (dsDNA, Sm, Ro/SSA y La/SSB) se han relacionado previamente con la enfermedad. La prevalencia de IgE autoreactiva se incrementó casi al 83% cuando sólo se consideraron los pacientes con enfermedad activa y además, se encontró una fuerte asociación entre estos autoanticuerpos y la presencia de nefritis activa e hipocomplementemia (28). En lo que respecta a pacientes pediátricos, en un estudio en 69 pacientes brasileños consecutivos con LES juvenil se encontró que 31 de ellos (45%) cursaban con niveles séricos elevados de IgE (> 100 IU/ml) y

que este incremento no estuvo relacionado con enfermedades parasitarias o alérgicas, pero los niveles de IgE correlacionaron inversamente con los niveles de C4 y con el índice de daño (29).

Por otra parte, estudios en modelos murinos que desarrollan una enfermedad muy similar a lupus en humanos mostraron que la deficiencia de IgE retrasa el desarrollo y la gravedad de la enfermedad y que este efecto se asocia a una disminución de células plasmáticas y con una reducción de los niveles de IgG2b e IgG3. Así mismo, la ausencia de IgE en estos modelos murinos, provoca un importante descenso en el infiltrado de los órganos linfoides secundarios por células dendríticas, monocitos, neutrófilos y eosinófilos y una disminución de la activación de basófilos (30). Interesantemente en los pacientes con LES se ha observado un incremento en la activación de basófilos, la cual correlaciona con la actividad de la enfermedad y la presencia de IgE autoreactiva. Estos hallazgos en su conjunto sugieren que la activación de basófilos está mediada por complejos inmunes que contienen IgE autoreactiva amplificando la producción de autoanticuerpos y contribuyendo así en la patogénesis del LES (30).

En la evaluación y seguimiento de los pacientes con LES a través de la consulta externa en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, hemos observado que algunos de ellos cursan con niveles elevados de IgE. Por lo tanto, con base en lo descrito previamente, es necesario determinar la proporción de pacientes con LES que cursan con niveles elevados de IgE y evaluar su posible correlación con las características clínicas y de daño de la enfermedad (31). Además, es importante investigar la prevalencia de padecimientos atópicos en este grupo de pacientes, entre ellos la presencia de reacciones alérgicas a fármacos, dermatitis atópica, asma, rinitis y conjuntivitis alérgica, así como parasitosis que predispongan a la elevación de la IgE.

JUSTIFICACIÓN

Esta investigación permite obtener datos sobre la posible correlación entre los índices de actividad y daño con los niveles séricos de IgE en pacientes con LES pediátrico, lo cual sirve como antecedente ya que existe poca información al respecto en la literatura internacional. La trascendencia del mismo depende de los resultados y el beneficio a futuro es que permite un mejor entendimiento del LES, que podría repercutir en estrategias de tratamiento efectivo.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

Se ha observado que algunos de los pacientes con Lupus eritematoso sistémico presentan IgE elevada, por lo que en este estudio se busca la correlación entre los índices de actividad y daño con los niveles de IgE en pacientes con Lupus eritematoso sistémico que acuden al servicio de Reumatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En la literatura científica respecto a este tema existe poca información.

Pregunta de investigación

¿Existe correlación entre los niveles séricos de IgE con la actividad y daño de la enfermedad en pacientes pediátricos con LES?

OBJETIVOS

1. Determinar la correlación entre los niveles séricos de IgE y la actividad del lupus eritematoso sistémico (LES) por medio del instrumento SLEDAI en pacientes pediátricos con LES.
2. Determinar la correlación entre los niveles séricos de IgE y el daño del lupus eritematoso sistémico (LES) por medio del instrumento SLICC/ACR en pacientes pediátricos con LES.

HIPÓTESIS

1. Los niveles séricos elevados de IgE se correlacionan a una mayor actividad del lupus eritematoso sistémico (LES) en pacientes pediátricos con LES.
2. Los niveles séricos elevados de IgE se correlacionan a un mayor daño del lupus eritematoso sistémico (LES) en pacientes pediátricos con LES.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de estudio: Servicio de Reumatología del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tipo de Estudio: Transversal, observacional, descriptivo y retrospectivo.

Universo: Pacientes con diagnóstico de LES que asisten a la consulta del Servicio de Reumatología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI

- Criterios de Inclusión:
 - Pacientes con diagnóstico de LES establecido antes de los 16 años de edad.
 - Que cumplan con al menos 4 de los 11 criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología.
 - Contar con al menos una determinación de los niveles séricos de IgE.
- Criterios de Exclusión:
 - Expediente incompleto.
 - Identificación de cualquier enfermedad parasitaria en el paciente por medio de coproparasitoscópico seriado.
 - Identificación de proceso alérgico en el paciente en el caso de aquellos pacientes con IgE elevada.

Definición de Variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Femenino o masculino de acuerdo al fenotipo	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento actual.	Cuantitativa Continua	Años y meses
Origen	Lugar de donde procede una cosa	Estado del país en el que actualmente reside	Cualitativa nominal	Nombre del estado del que proviene
Nivel Socioeconómico	Es una segmentación del consumidor y las audiencias que define la capacidad económica y social de un hogar	Posición de la familia en la sociedad basada en los ingresos económicos	Cualitativa ordinal	Alto Medio Bajo
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido de un determinado proceso	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad y el momento de la toma. Se obtiene de la resta de tiempo desde el diagnóstico hasta el momento de recolección de datos.	Cuantitativa continua	Años y meses
Niveles de Inmunoglobulina E	Inmunoglobulinas son glicoproteínas que funcionan como anticuerpos.	Determinación de niveles séricos de IgE. Se considera elevado más de 100 IU/ml	Cuantitativa continua	Unidades Internacionales por mililitro
Índice de Actividad	Severidad de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la enfermedad	Se determina con base a escala de actividad SLEDAI 2K (ANEXO 1) Se considera activo con un valor ≥ 4 y una actividad severa con un valor ≥ 10	Cuantitativa discreta	Rango de referencia de 0 a 103 puntos
Índice de daño	Registro de las secuelas clínicas de la enfermedad	Se determina con base a escala de daño SLICC (ANEXO 2) Se considera positivo a partir de un valor ≥ 1	Cuantitativa discreta	Rango de referencia de 0 a 47 puntos

Tamaño de muestra: Se realizó el cálculo utilizando el coeficiente de correlación de Pearson para dos variables cuantitativas, mediante el paquete estadístico EPIDAT 4.0. Los valores se tomaron del estudio realizado por un grupo brasileño en pacientes con LES juvenil (29).

El cálculo se obtuvo tomando en cuenta:

1. Alfa: 0.95,
2. Beta: 0.80
3. El valor de coeficiente de correlación de 0.34.

El resultado fue que era necesario estudiar al menos a 52 pacientes.

Forma de muestreo: no probabilístico, de casos consecutivos.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. El protocolo se sometió a evaluación por el Comité de Investigación y Ética del Hospital.
2. Se realizó una revisión de los expedientes de los pacientes que acuden a la consulta externa de Reumatología con el diagnóstico de LES, para identificar quienes cumplen los criterios de selección.
3. Se investigó en el paciente y en sus familiares de primer grado sobre antecedentes de atopias mediadas por IgE, específicamente asma, dermatitis atópica, rinitis y conjuntivitis alérgica. Las preguntas específicas en este rubro son las siguientes: En la familia existen antecedentes de parientes de primer grado (padre, madre, abuelos, hermanos) que tengan o hayan tenido, aunque ya hayan fallecido, algunas de las siguientes enfermedades o síntomas: alergia en la piel, asma, dificultad para respirar asociado a factores ambientales, lagrimeo, rinorrea frecuente o diagnóstico de rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica o alergia a algún

medicamento o alimento. Estos datos se investigaron también en el expediente clínico.

4. Como parte del seguimiento de rutina desde hace 2 años se toma una muestra sérica para determinar niveles de inmunoglobulinas basal y cada 3 meses o cuando se requiera de acuerdo al criterio del médico tratante. Se realizaron coproparasitoscópicos (serie de 3) para descartar parasitosis intestinal en la mayoría de los pacientes. Los resultados de IgE se cuantifican en unidades internacionales por volumen (UI/ml). En teoría, esas unidades arbitrarias se pueden transformar en unidades de masa mediante el factor de conversión 2,42 (1 UI = 2.42 ng), aunque dicha conversión no está estandarizada y no se puede realizar directamente a partir de los ensayos que se emplean habitualmente y que determinan UI/ml de IgE. En nuestro hospital, los resultados se expresan en ng/ml, por lo que para estandarizar a los niveles reportados internacionalmente en UI/ml, el resultado de laboratorio reportado en ng/ml se divide entre 2.42. Se consideró un valor elevado vs. normal, tomando en cuenta el estudio previo realizado en Brasil, donde se definió como IgE elevada un valor mayor a 100 UI/ml.
5. Se registraron las características clínicas y laboratorios para determinar los índices de actividad y daño de cada paciente correspondiente a cada determinación de IgE, es decir, que se hayan registrado 10 días antes o 10 días después de la determinación de IgE. Se considera activo un valor ≥ 4 y una actividad severa con valor ≥ 10 y el valor oscila de 0 a 103. El índice de daño es positivo a partir de un valor ≥ 1 y oscila de 0 a 47. Los registros se realizaron independientemente del tratamiento o tiempo de evolución de la enfermedad, de esta manera, los datos de la primera toma no siempre corresponden al inicio de la enfermedad, ya que muchos pacientes tienen un tiempo de evolución de más de 2 años.
6. Como parte de la evaluación de los pacientes con LES, se establecieron diversos índices de actividad y cronicidad. El SLEDAI (IALES = índice de

actividad del lupus eritematoso sistémico) es el más utilizado y se describe en el (ANEXO I) (32, 33) Con respecto al daño de la enfermedad (cambio irreversible, no relacionado con inflamación activa, el cual ocurre como consecuencia de las activaciones de la enfermedad, se utiliza el índice propuesto por el grupo Sístemic Lupus Internacional Collaborating Clinics; SLICC/ACR (por sus siglas en inglés) (34) que se muestra en el ANEXO 2.

7. En nuestra unidad, los valores de anti DNA se expresan como una variable dicotómica, sin embargo, la prueba de SLEDAI los considera como variable cuantitativa en el sentido de incremento del valor, debido a esto se realiza una aclaración de que para calcular el SLEDAI, el valor positivo de anti DNA se considera como el puntaje correspondiente al incremento cualitativo del mismo. Todos los pacientes se encuentran en tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador.
8. Para cada paciente, la información obtenida en cada evaluación se reunió en una hoja de recolección de datos específica (Anexo 3). A partir de estas hojas, se realizó una base de datos electrónica que sirve de base para el análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo: Los datos se presentan con medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las cualitativas, con números absolutos y porcentajes; mientras que para las cuantitativas se consideró primero el tipo de distribución de acuerdo al test de Kolmogorov-Smirnov; se obtuvo que los datos no tenían distribución normal por lo que se presentan con mediana, rango intercuartilar (RIQ), así como valores mínimo y máximo.

Análisis inferencial: El análisis de correlación se realizó por el coeficiente de Spearman, (ρ).

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 20.0.

ASPECTOS ÉTICOS.

El estudio corresponde a una investigación sin riesgo, de acuerdo al artículo 17 del Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud, donde los define como estudios retrospectivos con base en información procedente del expediente, sin riesgo para el paciente, por lo que no requiere consentimiento y asentimiento (pacientes mayores de 8 años) informado.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital, con número de registro: R-2016-3603-58 con número de folio F-2016-3603-71 y número de comité 3603.

RESULTADOS

Se revisó un total de sesenta y tres expedientes de pacientes registrados, se descartaron cuatro por no contar con niveles de IgE. De cincuenta y nueve pacientes con niveles de IgE, cuarenta y dos (71.2%) tienen antecedente de nefritis. Treinta de los pacientes tuvieron al menos un registro de IgE elevada (50%), de los cuales once (18.33%) no fue persistente y llegó a normalizarse posterior al inicio de la enfermedad. La mayoría de los pacientes tenían más de 1 registro de IgE, pero para los análisis posteriores solo se tomó en cuenta el primer valor registrado y/o que contara con los datos clínicos y bioquímicos recientes necesarios para establecer las escalas de actividad y daño de la enfermedad.

Diecinueve de los pacientes que tuvieron más de un registro de IgE en el expediente físico o electrónico (31.66% del total y 63.33% de los pacientes con IgE elevada) se mantuvieron con IgE elevada sin que esto se relacionara a incremento de la actividad de la enfermedad, ya que de esos diecinueve pacientes la mayoría tenía SLEDAI bajo. Cuatro pacientes con IgE elevada tuvieron coproparasitoscópicos positivos por lo tanto fueron excluidos del estudio; en uno de ellos se normalizó la IgE posterior a dar tratamiento antiparasitario.

De los 59 pacientes, 8 fueron hombres (13.6%) y 51 mujeres (86.4%), con una mediana para el tiempo de evolución de 27 meses (RIQ de 3 a 47) y con niveles de IgE en 71.7 UI/ml (RIQ de 22.7 – 258.84).

Se analizaron las manifestaciones de la enfermedad de ese grupo de 59 pacientes, como un total y de acuerdo a los niveles de IgE. Para poder dividir a los grupos de IgE normal e IgE elevada se tomó en cuenta la primera determinación de IgE reportada (sin importar que posteriormente se normalizara o se elevara, para disminuir sesgos de selección), de esta manera, encontramos que disminuyó la cantidad de pacientes con IgE elevada a 25 (42.4%). Tabla 1.

Tabla 1 Características clínicas del total de pacientes (59) de acuerdo a los niveles de IgE.

Manifestación	Total*	IgE <100 UI/ml*	IgE >100 UI/ml*	P**
Inmunológica	59 (100)	34 (100)	25 (100)	1
Renal	42 (71.2)	23 (67.64)	19 (76)	0.484
Mucocutánea	42 (71.2)	26 (76.4)	16 (64)	0.296
Articular	39 (66.1)	22 (64.7)	17 (68)	0.792
Serosas	14 (23.7)	9 (26.47)	5 (20)	0.564
Neurológicas	10 (16.9)	4 (11.76)	6 (24)	0.216
Hematológicas	46 (78)	28 (82.35)	18 (72)	0.343

*N (%). **p significativa < 0.05

No se encontraron diferencias significativas con respecto a las características clínicas que representan manifestaciones de la enfermedad entre los dos grupos de pacientes con IgE normal y elevada.

De los cincuenta y nueve pacientes con al menos un registro de IgE solo 23 cumplieron todos los criterios de selección (coproparasitoscópico negativo en los 23 y sin antecedente de atopias en los pacientes con IgE elevada), de los cuales 15 tienen la IgE normal y 8 elevada. Se tomó en cuenta solo la primera determinación de IgE con todos los requisitos satisfechos. En un caso, el paciente había tenido coproparasitoscópico positivo y se tomó en cuenta la determinación en la cual el coproparasitoscópico fue negativo posterior a recibir antiparasitario.

En cuanto al SLICC, cuatro pacientes del total, presentaron algún dato de cronicidad (un paciente con úlceras en piel de más de seis meses de evolución, dos pacientes con cataratas y uno con fibrosis pulmonar), de ellos, solo el paciente con fibrosis pulmonar cumplió los criterios de selección. Debido a que solo se contaba con un paciente con algún puntaje en la escala de daño, se consideró que no era significativo para realizar el análisis de la correlación entre los niveles de IgE con la escala de daño (SLICC), por lo cual no se realizó.

Como se observa en la Tabla 2, de los 23 pacientes seleccionados, la mediana de edad es de 14 años y el predominio de sexo de la muestra fue femenino. El nivel socioeconómico de los pacientes fue predominantemente medio, con 60.9%. Cinco pacientes (21.7%) tenían antecedente de alergias ya sea personal o familiar.

En el momento de la primera determinación de IgE, la duración de la enfermedad tenía una mediana de 8 meses, y para ese momento, en cuanto a los medicamentos que utilizaban todos estaban bajo tratamiento con corticoesteroides, con una mediana de 15 mg/día (RIQ de 5.4-27.5). Dos pacientes (8.6%) usaban metotrexato, 6 (26%) micofenolato, 6 (26%) ciclofosfamida, 4 (17.39%) ciclosporina y 1 (4.34%) rituximab (Tabla 2).

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los 23 pacientes con niveles de IgE elevados.

Característica	n (%)
Edad (años)*	14 (12-15)
Sexo	
Femenino	19 (82.6)
Masculino	4 (17.4)
Nivel socioeconómico	
Bajo	9 (39.1)
Medio	14 (60.9)
Historia personal o familiar de alergias	5 (21.7)
Duración del LES (meses)*	8 (1-29)
Medicamentos al momento de primera medición IgE	
Corticoesteroides**	23 (100)
Micofenolato	6 (26.1)
Ciclofosfamida	6 (26.1)
Ciclosporina	4 (17.3)
Metotrexato	2 (8.7)
Rituximab	1 (4.3)
Manifestación clínica al momento de la muestra inicial de IgE	
Inmunológica	23 (100)
Renal	12 (52.2)
Muco-cutánea	8 (34.7)
Articular	4 (17.4)
Serosas	4 (17.4)
Neurológica	3 (13.0)
Hematológica	1 (4.3)

*Mediana, RIQ (25-75). **Dosis equivalente de prednisona.

Las manifestaciones clínicas de LES al momento de la muestra inicial de IgE se muestran en la Tabla 2. En todos los pacientes había manifestación inmunológica, seguido de afectación renal en 12 (52.2%) y mucocutánea en 8 (34.7%) pacientes. Se considera como manifestación inmunológica la presencia de

hipocomplementemia, anti DNA positivo, Anticuerpos antinucleares y/o anticuerpos extraíbles del núcleo. La manifestación renal se consideró como nefritis lúpica, alteraciones mucocutáneas como rash, alopecia, úlceras orales, articular con artritis, serosas como derrame pleural, pericárdico o peritoneal, neurológica como convulsiones, alucinaciones o alteraciones conductuales, hematológica como citopenias y anticuerpos antifosfolípidos. En el caso de 5 pacientes, estas manifestaciones correspondieron al momento del diagnóstico.

La calificación de SLEDAI en el momento de la medición de IgE tuvo una mediana de 14 (RIQ 6 – 18), aunque un paciente tuvo un SLEDAI de 1 y otro paciente una puntuación de 43. En cuanto a SLICC, solamente un paciente tuvo una calificación de 2; el resto con puntuación de cero.

Niveles IgE

Los valores séricos de IgE tuvieron una variación desde 0.92 hasta 1,045 UI/mL, siendo la mediana de 60 UI/ml (RIQ 22.7 – 205.53). De los 23 pacientes, 15 se encontraban con niveles de IgE normal (<100 UI/mL) y ocho con IgE elevada (>100 UI/mL).

Para identificar si había alguna diferencia en cuanto a las variables clínicas entre quienes tuvieron niveles altos vs. niveles normales, se construyó la Tabla 3. Como se observa, no hubo diferencia en cuanto a sexo y nivel socioeconómico. El antecedente de alergia solo se observó en el grupo de niveles normales y en ningún paciente con niveles altos, sin embargo, la diferencia de proporciones no alcanzó significancia estadística ($p = 0.08$). Es interesante observar que los pacientes con niveles mayores tuvieron mucho menos tiempo de evolución que quienes tuvieron niveles de IgE normal, lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0.009$), lo mismo sucedió con la dosis de esteroide que recibían ($p = 0.006$). Por último, en el grupo de niveles altos de IgE, la calificación de SLEDAI fue más alta que el otro grupo pero esta diferencia no fue significativa ($p = 0.68$).

Tabla 3. Comparación de variables clínicas de pacientes con niveles de IgE menores o mayores a 100 UI/ml.

Característica	Grupo IgE < 100 UI/mL	Grupo IgE > 100 UI/mL	p
	N = 15 n (%)	N = 8 n (%)	
Edad*	13.5 (12-15.25)	14 (11-14.8)	1.0
Sexo: Femenino	14 (93.3)	5 (62.5)	0.103
Nivel socioeconómico			
Bajo	5 (33.3)	4 (50)	0.367
Medio	10 (66.6)	4 (50)	
Historia personal o familiar alergia	5 (33.3)	0 (0)	0.089
Duración del LES (meses)*	22 (5-43.75)	2.5 (0.67-5)	0.009
Esteroides (mg/día)*. **	6.94 (5-18.75)	26.2 (21.25-37.5)	0.006
Puntuación SLEDAI*	13 (5.66-16.5)	17.75 (11-25.33)	0.680
IgE*	28 (12.4-58.5)	333.92 (203.67-631.61)	<0.001

*Mediana, RIQ (25-75) **Dosis equivalente de prednisona diaria.

Tabla 4. Comparación de manifestaciones de LES en cualquier momento de la evolución entre quienes tenían valores de IgE mayores o menores a 100 UI/ml entre los 23 pacientes seleccionados.

Manifestación	Total N = 15 n (%)	Grupo IgE < 100 UI/mL	Grupo IgE > 100 UI/mL	p*
		N = 15 n (%)	N = 8 n (%)	
Inmunológica	23 (100)	15 (100)	8 (100)	1.0
Renal	19 (82.6)	12 (80)	7 (87.5)	0.651
Mucocutánea	14 (60.9)	10 (66.6)	4 (50)	0.435
Articular	18 (78.3)	12 (80)	6 (75)	0.782
Serosas	7 (30.4)	4 (26.6)	3 (37.5)	0.591
Neurológico	4 (17.4)	2 (13.2)	2 (25)	0.482
Hematológico	19 (82.6)	13 (86.6)	6 (75)	0.482

*p significativa < 0.05

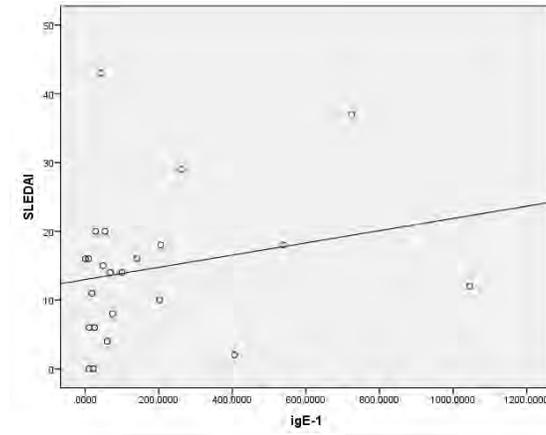
Las manifestaciones de la enfermedad en cualquier momento de la evolución no tuvieron significancia estadística entre los grupos de niveles de IgE. Tabla 4.

Niveles IgE y análisis de correlación

Los diferentes análisis de correlación solamente se realizaron entre niveles séricos de IgE y la puntuación de SLEDAI, ya que solo un paciente presentó daño (SLICC) secundario a LES el cual tuvo IgE considerada normal: 0.92 UI/mL. En la Figura 1 se muestra que una correlación positiva ($\rho = 0.256$) entre la calificación de

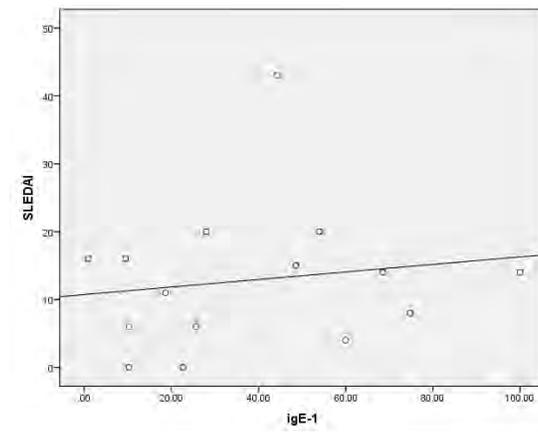
SLEDAI y niveles de IgE, sin embargo, no fue estadísticamente significativa ($p = 0.31$).

Fig. 1. Correlación entre niveles de IgE y calificación SLEDAI en 23 pacientes con LES.



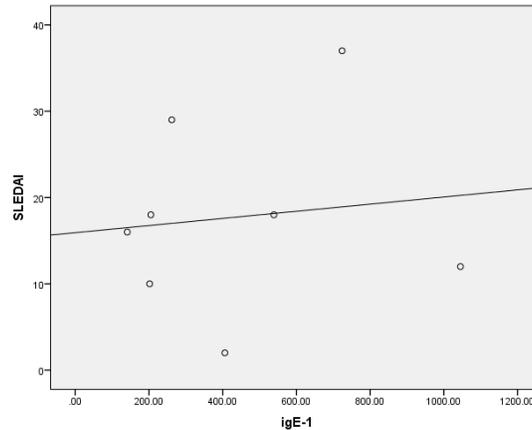
Se hizo también correlación de niveles de IgE y calificación de SLEDAI tomando en cuenta valores de IgE mayor o igual a 100 UI/mL. Entre los 15 pacientes con niveles normales, no hubo correlación ($\rho = 0.15$, $p = 0.59$).

Fig. 2. Correlación entre niveles de IgE y SLEDAI en 15 pacientes con LES con $\text{IgE} < 100 \text{ UI/mL}$.



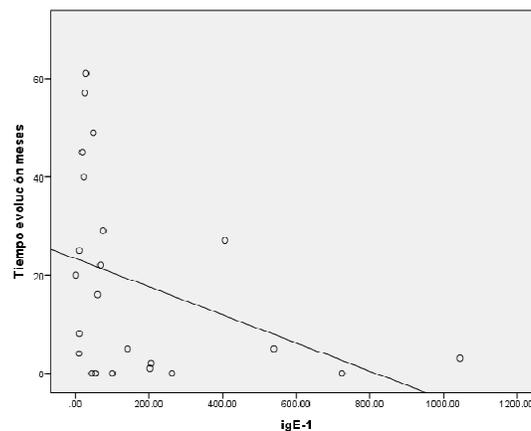
Mientras que la correlación de IgE y SLEDAI en quienes tuvieron niveles séricos de IgE mayores de 100 UI/mL, la correlación fue de $\rho = 0.11$, $p = 0.78$, la cual se muestra en la Figura 3.

Fig. 3. Correlación entre niveles de IgE y SLEDAI en 8 pacientes con LES con IgE > 100 UI/mL.



En virtud que se observó una tendencia de mayores niveles de IgE entre menor tiempo de evolución, como se observa en la Figura 4, se encontró una correlación negativa ($\rho = -0.37$) la cual no alcanzó a ser estadísticamente significativa ($p = 0.07$).

Fig. 4. Correlación entre niveles de IgE y tiempo de evolución de LES en 23 pacientes.



DISCUSION

La importancia fisiológica de la IgE en la defensa del huésped contra infecciones por parásitos y su papel patogénico en las reacciones alérgicas son funciones bien conocidas. Sin embargo, estudios recientes han mostrado un papel importante de la IgE en la patogenia de ciertas enfermedades autoinmunes (35). Diversos estudios han mostrado niveles elevados de IgE en los pacientes con LES, los cuales correlacionan con una mayor gravedad de la enfermedad (29). Sin embargo, estudios más recientes han mostrado resultados controversiales (36-37). En el presente estudio se investigó la correlación entre los niveles séricos de IgE, la actividad y el daño de la enfermedad en pacientes pediátricos con LES. Aunque los pacientes con niveles altos de IgE los valores del SLEDAI fueron mayores que en los pacientes con niveles normales, esta diferencia no fue significativa. Así mismo, en el análisis de correlación, a pesar de que se observó una correlación positiva ($\rho = 0.256$) entre el SLEDAI y los niveles de IgE, tampoco fue estadísticamente significativa ($p = 0.31$). No fue posible realizar el coeficiente de correlación entre los niveles de IgE y el SLICC, ya que sólo un paciente con niveles de IgE normal presentó daño secundario a LES. Sin embargo, interesantemente, los pacientes del grupo con niveles elevados de IgE tuvieron menos tiempo de evolución de la enfermedad que quienes tuvieron niveles de IgE normal, y también recibían una mayor dosis de esteroides, diferencias que fueron estadísticamente significativas y se puede inferir que los niveles elevados de IgE si se relacionan con la actividad de la enfermedad.

Un estudio reciente mostró una correlación inversa entre los niveles totales de IgE y la actividad de la enfermedad en pacientes con LES (36). Sin embargo, los pacientes que tuvieron anticuerpos antinucleares del isotipo IgE (IgE autoreactiva), los niveles de IgE con especificidad para ADN de doble cadena correlacionaron directamente con la actividad de la enfermedad, sumándose a dos estudios previos que mostraron una correlación directa entre los niveles de IgE autoreactiva y la actividad de la enfermedad en pacientes con LES (36). Recientemente se demostró que el papel patogénico de los autoanticuerpos del isotipo IgE con especificidad para ADN de doble cadena es a través de la activación de las células

dendríticas plasmacitoides e inducción de la secreción de grandes cantidades de IFN α , lo que favorece la autoinmunidad y el daño tisular en los pacientes con LES (37).

En nuestro estudio, encontramos p significativa en cuanto a la duración de LES en meses y uso de prednisona ($p=0.009$ y 0.006 respectivamente), siendo el grupo con IgE elevada con la duración de la enfermedad menor y uso de esteroide mayor. Este hallazgo es interesante, ya que traduce que los pacientes de reciente diagnóstico tendrán la IgE elevada con mayor frecuencia que aquellos que tienen un padecimiento de más tiempo de evolución, poniendo en manifiesto que es posible que la acción oculta (no detectada en el estudio) de la IgE autoreactiva pueda estar involucrada en este hallazgo, sin embargo, de los pacientes con IgE elevada que se registraron en total, solo once (18.33%) no fue persistente y llegó a normalizarse posterior al inicio de la enfermedad y diecinueve de ellos (31.66% del total y 63.33% de los pacientes con IgE elevada) se mantuvieron con IgE elevada sin importar el SLEDAI. Cabe señalar que los coproparasitoscópicos negativos en los 23 pacientes evaluados, no descartan por completo las parasitosis, ya que la especificidad de acuerdo a la técnica varía de 7 (Técnica de Faust) a 30% (técnica de formalina) y la sensibilidad varía de 2 a 25% respectivamente (38). La IgE es una inmunoglobulina que varía por múltiples factores poco controlables como las parasitosis, sin embargo, el hecho de que los pacientes de reciente diagnóstico y con uso de cantidades más altas de esteroide tengan un nivel elevado, sugiere que si existe relación entre la actividad y los niveles de IgE autoreactiva, sin embargo no se puede demostrar por este estudio y sigue siendo controversial que ambos tipos de IgE (total y autoreactiva) parecen ser independientes en cuanto a niveles y actividad uno del otro. (37-38)

Aunque la limitante principal del estudio es el pequeño tamaño de la muestra y el diseño retrospectivo, los estudios publicados hasta el momento, resaltan la importancia de realizar estudios controlados prospectivos que permitan esclarecer el rol fisiopatológico de la IgE total y autoreactiva en el LES.

Finalmente, es posible que cada paciente presente diversos mecanismos fisiopatológicos que desencadenen el episodio de actividad del LES, por lo que es

aún más difícil establecer el rol de la IgE en la fisiopatología del padecimiento. Por otra parte, un seguimiento a largo plazo ayudaría a esclarecer parte del problema de la correlación niveles IgE y actividad en algunos de los pacientes estudiados (once (18.33%) del total de pacientes en el que los niveles de IgE elevados no fue persistente y se normalizó posterior al inicio de la enfermedad).

CONCLUSIONES

Aunque los pacientes con IgE elevada mostraron un puntaje de SLEDAI mayor que el grupo de pacientes con IgE normal y se encontró una correlación positiva entre los niveles de IgE y el SLEDAI, no fueron estadísticamente significativos, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra. No hubo diferencia significativa entre los grupos de IgE elevada y normal con respecto a las manifestaciones de la enfermedad a lo largo de la evolución.

Se requieren estudios prospectivos con un tamaño de muestra mayor y con la determinación de IgE autoreactiva para determinar el papel fisiopatológico de la IgE en pacientes pediátricos con LES.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Wallace D, Hahn BH. Dubois. Lupus Erythematosus and Related Syndroms. 8a ed. Saunders;2013.
- 2.- Harley IT, Kaufman KM, Langefeld CD, Harley JB, Kelly JA. Genetic susceptibility to SLE: new insights from fine mapping and genome-wide association studies. *Nat Rev Genet.* 2009 May; 10(5): 285-290.
- 3.- International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN). Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PTK2B, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet.* 2008;40:204–210.
- 4.- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2003 July; 56 (7): 481-90.
- 5.- Gruber BL, Kaufman LD, Marchesesi MJ, Roth W, Kaplan AP. Anti-IgE autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Prevalence and biologic activity. *Arthritis Rheum.* 1988; 31 (8): 1000-6
- 6.- Atta AM, Santiago MB, Guerra FG, Pereira MM, Sousa Atta ML. Autoimmune response of IgE antibodies to cellular self-antigens in Systemic Lupus Erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152 (4): 401-6.
- 7.- Cooper PJ, Ayre G, Martin C, Rizzo JA, Ponte EV, et al. Geohelminth infections: a review of the role of IgE and assessment of potential risks of anti-IgE treatment. *Allergy* 2008; 63: 409-417.
- 8.- Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8:205-217.

- 9.- Gould HJ, Mackay GA, Karagiannis SN, O'Toole CM, Marsh PJ, et al. Comparison of IgE and IgG antibody-dependent cytotoxicity in vitro and in a SCID mouse xenograft model of ovarian carcinoma. *Eur J Immunol.* 1999; 29: 3527-3537.
- 10.- Dimson OG, Guidice GJ, Fu CL, Van den Bergh F, Warren SJ, et al. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2003; 120: 784-788.
- 11.- Shahar E, Lorber M. Allergy and SLE: common and variable. *Isr J Med Sci.* 1997; 33 (2): 147-9.
- 12.- Goldman JA, Klimek GA, Ali R. Allergy in systemic lupus erythematosus. IgE level and reaginic phenomenon. *Arthritis Rheum.* 1976; 19 (4): 669-76.
- 13.- Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case control study. *J Rheumatol.* 1992; 19 (2): 265-9.
- 14.- Sequeira JF, Cesic D, Keser, Bukelica M, Karanagnostis S, Khamashta MA, Huges GR. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1993;2 (3): 187-91.
- 15.- Tuma SN, Llach F, Sostrin S, Dubois EL, Massry G. Glomerular IgE deposits in patients with Lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 1981; 1(1):31-6.
- 16.- Sekigawa I, Yoshiike T, Iida N, Hashimoto H, Ogawa H. Allergic diseases in systemic lupus erythematosus: prevalence and immunological considerations. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21(1):117-21.
- 17.- Elkayam O, Tamir R, Pick AI, Wytensbeek A. Serum IgE concentrations, disease activity, and atopic disorders in systemic lupus erythematosus. *Allergy.* 1995; 50 (1): 94-6.
- 18.- Morton S, Palmer B, Muir K, Powell RJ. IgE and non-IgE mediated allergic disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998;57(11):660-3.

- 19.- Sekigawa I, Yoshiike T, Iida N, Hashimoto H, Ogawa H. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus prevalence and family history. *Lupus*. 2002;11(7):426-9.
- 20.- Sasai K, Furukawa S, Hashimoto H, Yabuta K. Increased levels of serum IgE in children of mothers with systemic lupus erythematosus. *Allergy* 1995; 50:370-3.
- 21.- Wei CC, Lin CL, Tsai JD, Shen TC, Sung FC. Increased incidence of juvenile onset systemic lupus erythematosus in children with atopic dermatitis. *Lupus* (2014) 23, 1494–1499
- 22.- Wei CC, Lin CL, Tsai JD, Shen TC, Sung FC, Chung CJ, Li TC. Increased incidence of juvenile-onset systemic lupus erythematosus among children with asthma. *Pediatric Allergy and Immunology* 25 (2014) 374–379
- 23.- Rebhun J, Quismorio F, Dubois E, Heiner DC. Systemic lupus erythematosus activity and IgE. *Ann Allergy*. 1983; 50 (1):34-6.
- 24.- Mikecz K, Sonkoly I, Meszaros C, Szegedi G. Serum IgE in systemic lupus erythematosus. *Acta Med Hung*. 1985;42 (1-2):59-65.
- 25.- Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E, Samochocki Z, Zak-Prelich M. Allergic diseases, drug adverse reactions and total immunoglobulin E levels in lupus erythematosus patients. *Mediators Inflamm*. 2003;12(2):95-9.
- 26.- Sekigawa I, Tokano Y, Yoshiike T, Iida N, Hashimoto H, Ogawa H. Relationship between serum IgE and autoantibodies levels in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5):683.
- 27.- McPhaul Jr JJ, Newcomb RW, Mullins Jd, Thompson Jr AL, Lordon RE, Rogers Pw. Participation of Immunoglobulin E (IgE) in immunemediated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1974;5(4):292-9.

28.- Dema B, Pellefigues C, Hasni S, Gault N, Jiang C, Ricks TK, et al. Autoreactive IgE is prevalent in systemic lupus erythematosus and is associated with increased disease activity and nephritis. *PLoS One* 2014;9:e90424

29.- Liphaut BL, Jesus AA, Silva CA, Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Increased IgE serum levels are unrelated to allergic and parasitic diseases in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012 Nov; 67 (11): 1275-1280.

30.- Dema B, Charles N, Pellefigues C, Ricks TK, Suzuki R, Jiang Ch, et al. Immunoglobulin E plays an immunoregulatory role in lupus. *J Exp Med*. 2014 Oct 20;211(11):2159-68.

31.- Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*.1997;40 (5):809-13.

32.- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*.1992;35 (6):630-640.

33.- Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB. Development and initial validation of the systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index 50. *J Rheumatol* 2011;38;275-284

34.- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial Validation of the Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996; 39:363-69

35.- Sanjuan MA, Sagar D, Kolbeck R. Role of IgE in autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1651-61

36.- Khoryati L, Augusto JF, Shipley E, Bordes CC, Douchet I, Mitrovic S, et al. IgE Inhibits Toll-like receptor 7- and Toll-like receptor 9- mediated expression of Interferon α by

plasmacytoid dendritic cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*2016;68 (9):2221-2231.

37.- Henault J, Riggs JM, Karnell JL, Liarski VM, Li J, Shirinian L et. al. Self-reactive IgE exacerbates interferón responses associated with autoimmunity. *Nat Immunol.* 2016 17(2):196-203.

38.- Villalobos D. Estudio comparativo de tres métodos coproparasitoscópicos en el diagnóstico de parasitosis intestinales. *Rev Sanid Milit Mex*, 2015;69:330-335.

Anexo 1. Índice de Actividad Para el LES SLEDAI 2K

Criterio de Puntuación	Puntaje
Convulsiones	8
Psicosis	8
Sx orgánico cerebral	8
Visual	8
Nervios craneales	8
Cefalea lúpica	8
EVC	8
Vasculitis	8
Artritis	4
Miositis	4
Eritrocitos crenados	4
Piuria	4
Hematuria	4
Proteinuria	4
Rash	2
Alopecia	2
Úlceras orales	2
Derrame pleural	2
Complemento bajo C3/C4	2
Anti-DNA	2
Fiebre	1
Trombocitopenia	1
Leucopenia	1
TOTAL	

Anexo 2. Índice de Daño Para el LES del Grupo Systemic Lupus Internacional Collaborating Clinics y del American College of Rheumatology (SLICC/ACR).

Criterio de Puntuación	
1. Cataratas	1
2. Cambio Retiniano o Atrofia óptica	1
3. Alteración cognoscitiva o Psicosis mayor	1
4. Convulsiones con terapia por 6 meses	1
5. Accidente cerebrovascular (puntuación 2 si es > a 1)	1 (2)
6. Neuropatía craneal/periférica (óptica excluida)	1
7. Mielitis transversa	1
8. Filtración glomerular estimada < 50%	1
9. Proteinuria = > 3,5 gr/24h	1
10. insuficiencia renal terminal	3
11. Hipertensión pulmonar	1
12. Fibrosis pulmonar	1
13. Reducción pulmonar	1
14. Infarto pulmonar	1
15. Angina o puente arteria coronaria	1
16. Infarto miocárdico	1 (2)
17. Cardiomiopatía	1
18. Enfermedad valvular	1
19. Pericarditis mayor de 6 meses o pericardiotomía	1
20. Claudicación durante seis meses	1
21. Pérdida tejido menor(pulpejos)	1
22. Pérdida tejido significativa >1 (dedo/miembro)	1 (2)
23. Trombosis venosa(inflam/ulcerc/estasis)	1
24. Infarto o resección intestinal	1 (2)
25. Insuficiencia mesentérica	1
26. Peritonitis crónica	1
27. Estenosis o cirugía gastrointestinal	1
28. Atrofia muscular o debilidad	1
29. Atrofia deformante o erosiva	1
30. Osteoporosis	1
31. Necrosis Avascular	1 (2)
32. Osteomielitis	1
33. Alopecia cicatrizal crónica	1
34. Cicatrización extensa o del panículo adiposo	1
35. Ulceración piel > 6 meses	1
36. Insuficiencia gonadal prematura	1
37. Diabetes	1
38. Malignidad (excluir displasia)	1
39. Malignidad (excluir displasia) (puntuación de dos si es más de un sitio).	1 (2)

Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial Validation of the systemic lupus erythematosus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:363-369 (101).

ANEXO 3. Hoja de recolección de datos:

Nombre:			
NSS:			
Origen:			
Nivel socioeconómico:			
Fecha de Nacimiento:			
Fecha de Diagnóstico:			
Afección inicial:			
Antecedente de Alergia familiar o personal:			
Fecha			
Edad en años			
Talla en cm			
Peso en kg			
Tensión Arterial			
IgE ng/dl			
Coproparasitoscópicos			
INDICE DE ACTIVIDAD SLEDAI 2K			
INDICE DE DAÑO SLICC/ACR			



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3603** con número de registro **13 CI 09 015 192** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F., SUR

FECHA: **17/08/2016**

DR. VICENTE BACA RUIZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

NIVELES SÉRICOS DE IgE Y SU CORRELACIÓN CON LOS ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y DAÑO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2016-3603-58

ATENTAMENTE


DR. (A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD GARANTIZADA