



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”**

TITULO:
**“ASOCIACIÓN DE NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-NET Y
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:
ROSA ICELA ARVIZU RIVERA

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS
DRA. DIANA GOMEZ MARTIN

COTUTOR DE TESIS
DR. JOSE JIRAM TORRES RUIZ

CIUDAD DE MÉXICO, 28 FEBRERO DE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**"ASOCIACIÓN DE NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-NET Y
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO"**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. José Alberto Ávila Funes

Dirección de enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dra. Marina Rull Gabayet

Profesor titular del curso de especialización en reumatología

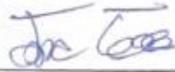
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dra. Diana Gómez Martín

Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**"ASOCIACIÓN DE NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-NET Y
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO"**



José Jiram Torres Ruiz

Co-tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Rosa Icela Arvizu Rivera

Tesista

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	8
Planteamiento del problema	11
Justificación	12
Pregunta de investigación	13
Hipótesis	13
Objetivos	14
Material y métodos	15
Tipo de estudio	15
Universo de trabajo	15
Lugar de desarrollo del estudio	15
Tamaño de la muestra	15
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión	15
Descripción de las variables de estudio	16
Metodología y procedimientos	17
Descripción general del estudio	
Consideraciones éticas	19
Análisis estadístico	20
Recursos, financiamiento y factibilidad	20
Resultados	21
Discusión	23
Conclusión	26
Referencias bibliográficas	27
Tablas y graficas	30
Anexos	36

RESUMEN

Introducción: En el Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), se ha reconocido el papel patogénico del incremento en las trampas extracelulares del neutrófilo (NETs). La presencia de anticuerpos dirigidos contra las NETs (anti-NETs) en pacientes con LEG pudiera contribuir a la degradación deficiente de NETs, la formación de inmunocomplejos, y el incremento en la formación de NETs. En LEG, la presencia de anticuerpos anti-NETs se ha correlacionado con nefritis lúpica y degradación disminuida de NETs. Sin embargo, existe escasa información sobre la prevalencia de anticuerpos anti-NETs y su correlación con el fenotipo clínico y el grado de actividad global de los pacientes con LEG.

Objetivo: Analizar la presencia de anticuerpos anti-NETs IgG y su asociación con la actividad de la enfermedad, el fenotipo clínico y variables de laboratorio en pacientes con LEG.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, transversal y ambilectivo. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que cumplieran con los criterios de clasificación ACR/SLICC 2012 para LEG. Los pacientes fueron reclutados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo entre julio 2021 y julio 2022. Se excluyeron pacientes con síndrome de sobreposición, neoplasias malignas, infección reciente por COVID-19 (tres meses previos) y pacientes embarazadas. Se realizó la medición de anticuerpos anti-NETs IgG utilizando ELISA. Se incluyeron 23 controles sanos ajustados por edad y género para establecer puntos de corte para anti-NETs, resultando en un punto de corte de 0.076 AU (OD). Las correlaciones entre variables no paramétricas fueron realizadas utilizando coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados: Se incluyeron 87 pacientes con LEG. La mayoría fueron mujeres (88%), con una mediana de edad de 31.13 (26.6 – 42.5) años, una duración de la enfermedad de 8.11 (3.78 – 14.98) años y actividad de la enfermedad medida por SLEDAI de 8 (4 – 16). Las características de los pacientes pueden observarse en la Tabla 1. En la imagen 1 puede observarse la positividad de anticuerpos anti-NET de acuerdo a manifestaciones de LEG. Se encontró un total de 31 (35.6%) pacientes con positividad

para anti-NETs IgG, con una mediana de 0.30 (0 – 0.163) OD. Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de anticuerpos anti-NET y SLEDAI ($r=0.245$, $p<0.05$), así como con los títulos de anti-DNA_{dc} ($r=0.290$, $p<0.01$).

Conclusiones: Este es el primer estudio que demuestra que en pacientes con LEG, los niveles de anticuerpos anti-NET correlacionan con la actividad global de la enfermedad y los niveles de anticuerpos anti-DNA_{dc}.

1. Datos del alumno

Apellido paterno: Arvizu
Apellido materno: Rivera
Nombre: Rosa Icela
Teléfono: 8181368489
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela: Facultad de Medicina
Carrera: Especialidad en Reumatología
Número de Cuenta: 521240235

2. Datos de los asesores

Apellido paterno: Gómez
Apellido materno: Martín
Nombre(s): Diana

Apellido paterno: Torres
Apellido materno: Ruiz
Nombre(s): José Jiram

3. Datos de la Tesis

Título: "Asociación de niveles de anticuerpos anti-NET y características clínicas de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso generalizado"
No. de páginas: 36
Año: 2022
Número de registro: 3856

INTRODUCCIÓN

Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET, por sus siglas en inglés *neutrophil extracellular traps*) son estructuras compuestas principalmente de histonas, cromatina altamente condensada y proteínas propias del neutrófilo con actividad microbiana. Estas estructuras son liberadas por neutrófilos activados como respuesta a infecciones¹ y también pueden encontrarse en estados no patológicos, tales como las enfermedades autoinmunes, donde pudieran ser una fuente de autoantígenos en su desarrollo².

En pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) se ha demostrado un incremento de la producción de NET, así como una disminución en su eliminación³. La exposición de autoantígenos contenidas en las NET contribuye al desarrollo de autoanticuerpos⁴ y citocinas proinflamatorias⁵, contribuyendo a la patogénesis del LEG.

1. Producción de autoanticuerpos

En estos pacientes, los péptidos antimicrobianos LL37 y los péptidos humanos neutrofílicos (HNP) contenidos en las NET representan autoantígenos importantes, por ejemplo: los complejos LL37-ADN presentes en las NET pueden activar directamente las células B de memoria humanas por medio de la activación de los receptores de tipo Toll 9 (TLR, por sus siglas en inglés *Toll-like receptors*) con la subsecuente producción de IgG en donadores sanos y pacientes con LEG. Sin embargo, únicamente en los pacientes con LEG (y no los donadores sanos) se demostró la presencia de anticuerpos anti-LL37 patogénicos⁴. Debido a que se ha observado que los niveles de anticuerpos anti-LL37 se correlacionan significativamente con los niveles de anticuerpos anti-DNA de los pacientes con LEG, esto pudiera significar que también se produzcan anticuerpos dirigidos contra el ADN presente en las NET.

De manera interesante, los autoanticuerpos anti-NET producen un aumento en la producción de NET en neutrófilos activados con interferón alfa (IFN- α), perpetuando la activación inmune^{2,6,7}.

2. Producción de IFN tipo 1

La degradación deficiente de las NET en pacientes con LEG pudiera ser un mecanismo importante para la producción de IFN tipo 1, los cuales tienen un papel importante en la patogénesis del LEG. Las proteínas del neutrófilo LL37 y high mobility group box 1 (HMGB1) presentes en las NET facilitan su reconocimiento y endocitosis por células dendríticas (CD) plasmacitoides de una manera dependiente de TLR9, con la consiguiente producción de altos niveles de IFN- α^5 . Por consiguiente, en pacientes con LEG, la capacidad disminuida para degradar NET pudiera ser un mecanismo importante para la producción sostenida de IFN tipo 1.

3. Degradación de NET, autoanticuerpos anti-NET y manifestaciones de LEG

Las NET producidas en sitios de inflamación se eliminan rápidamente por DNAsas locales². En pacientes con LEG, más de un tercio de los pacientes presentan una disminución de la capacidad para degradar NET, lo cual pudiera deberse a dos mecanismos: la presencia de inhibidores de DNAasa 1, y la presencia de autoanticuerpos anti-NET que pudieran proteger a las NET de la digestión por endonucleasas³.

La presencia de NET se ha observado en diversos tejidos de pacientes con LEG, en un análisis de 9 biopsias renales se encontró la presencia de NET en un 67%, principalmente en pacientes con nefritis lúpica (NL) clase IV y en aquellos con un índice mayor de actividad (19.5% en biopsias con índice de actividad ≥ 10 y 6.6% en pacientes con índice de actividad < 10). La presencia de NET también se observa en la piel de pacientes con LEG, pero no en controles sanos⁸.

La capacidad para degradar NET varía con la actividad de la enfermedad. En un estudio de 94 pacientes con LEG se observó que una capacidad disminuida para degradar NET en 29% de los pacientes durante un episodio de actividad comparado con solo un 12% durante la remisión. Diversas variables clínicas tales como glomerulonefritis activa y leucopenia, y serológicas (hipocomplementemia, mayores niveles de anticuerpos anti-DNAc) se han correlacionado positivamente con una disminución de la degradación de las NET. Además, se observaron mayores niveles de autoanticuerpos anti-NET durante estos episodios⁹. Estos hallazgos fueron compatibles con los encontrados por Bruschi et al, aunque en este estudio, no se encontró una correlación con el puntaje de SLEDAI¹⁰; y con los encontrados por

Hakkim donde se encontró una correlación entre una disminución para degradar NET y el desarrollo de nefritis lúpica³.

En pacientes con diagnóstico de SAF primario también se han observado niveles elevados de los isotipos IgG e IgM de los autoanticuerpos anti-NET. En un estudio que incluyó pacientes con diagnóstico de SAF primario y pacientes con LEG, se encontró que el isotipo IgG se correlacionó con una menor degradación de NET y trombosis venosa recurrente, mientras que el isotipo IgM presentó una correlación negativa con los niveles de C4, y se asoció a trombosis arterial. En este mismo estudio se reportó una prevalencia de 4.5% de positividad para anti-NET isotipo IgG en sujetos sanos, y 17.4% de positividad para anti-NET isotipo IgG en pacientes con LEG¹².

En pacientes con LEG, la evidencia es escasa sobre la asociación de los anticuerpos anti-NET con las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por lo tanto, en este estudio se evaluaron los niveles del isotipo IgG anti-NET para evaluar su potencial asociación con manifestaciones clínicas de pacientes con LEG, y su potencial utilidad como nuevos biomarcadores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La información sobre la relación entre anticuerpos anti-NETs con manifestaciones clínicas y variables de laboratorio en pacientes con LEG es escasa.

Se desconoce si existe una asociación entre positividad de anticuerpos anti-NETs y manifestaciones clínicas de pacientes con LEG.

JUSTIFICACIÓN

La evaluación de la asociación entre los anticuerpos anti-NETs y las manifestaciones clínicas de pacientes con LEG es un área de investigación poco estudiada que pudiera proporcionar un mayor entendimiento de la patogenia de esta enfermedad, así como del daño orgánico observado en estos pacientes.

Además, el análisis de la relación entre los anticuerpos anti-NETs y la actividad de la enfermedad podría llevar a su propuesta como biomarcadores de ciertas manifestaciones clínicas en LEG o para la identificación de pacientes con mayor gravedad de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre la positividad de anticuerpos anti-NETs IgG y las características clínicas de los pacientes con LEG?

HIPÓTESIS

H0: No hay asociación entre la positividad de anticuerpos anti-NETs IgG y las características clínicas de los pacientes con LEG.

Ha: Sí hay asociación entre la positividad de anticuerpos anti-NETs IgG y las características clínicas de los pacientes con LEG.

OBJETIVOS

Objetivo primario

- Evaluar la asociación de anticuerpos anti-NETs IgG con las características clínicas en pacientes con LEG.

Objetivos secundarios

- Evaluar la correlación entre niveles de anticuerpos anti-NETs y NETs con actividad de la enfermedad medida por SLEDAI, niveles de anti-DNA_{dc} y complemento (C3 y C4).
- Comparar características clínicas entre pacientes con positividad de anti-NETs contra aquellos sin dichos anticuerpos.
- Comparar los niveles de anticuerpos anti-NETs y NETs de acuerdo con las manifestaciones clínicas de los pacientes con LEG.

MATERIALES Y MÉTODOS

a) Tipo de estudio:

- Por el control de la maniobra por el investigador: observacional.
- Por la obtención de la información: retrospectivo.
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal.

b) Universo de trabajo: Pacientes con diagnóstico LEG que acudan al servicio de consulta externa y urgencias y acepten participar mediante firma de consentimiento informado.

c) Lugar de desarrollo del estudio: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

d) Tamaño de la muestra: Se realizó el cálculo de tamaño de muestra utilizando la fórmula para estimar la diferencia de proporciones: 4.5% de positividad para anti-NET isotipo IgG en sujetos sanos, y 17.4% de positividad para anti-NET isotipo IgG en pacientes con LEG¹², con un poder de 80% y una significancia de 0.05, para un total de 78 pacientes en cada grupo.

e) Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado y que cumplan con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) 1982/1997¹³ y/o los criterios de las Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC, por sus siglas en inglés) 2012¹⁴.
- Pacientes que acepten participar en el protocolo de estudio por medio de la firma del consentimiento informado

f) Criterios de exclusión:

- Pacientes con síndrome de sobreposición¹⁵
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con diagnóstico de infección bacteriana aguda o viral crónica
- Pacientes con infección por COVID-19 en los últimos 3 meses.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer

g) Criterios de eliminación

- Pacientes con muestra insuficiente.

- Pacientes que retiraran su consentimiento.

h) Descripción de las variables:

Variable	Descripción	Tipo de variable
<u>Demográficas</u>		
Sexo	Hombre o mujer	Categórica
Edad	Edad al momento de la inclusión	Numérica (años)
Fecha del diagnóstico	Fecha en que se estableció el diagnóstico en base a criterios ACR 1997 y/o SLICC 2012.	Numérica
Evolución de la enfermedad	Duración de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la fecha de inclusión al protocolo.	Numérica (años)
<u>Comorbilidades (al momento de la visita)</u>		
Tabaquismo	Consumo de tabaco actual o pasado.	Dicotómica
Hipertensión arterial sistémica	Diagnóstico establecido por médico o uso de tratamiento antihipertensivo.	Dicotómica
Diabetes Mellitus	Diagnóstico establecido por médico o uso de tratamiento.	Dicotómica
<u>Clínicas</u>		
Actividad de la enfermedad	Medida por SLEDAI 2K (Anexo 1)	Numérica
Tipo de actividad de la enfermedad	Actividad mucocutánea, renal, articular, hematológica, neurológica, serológica, constitucional; serositis, vasculitis y/o miositis.	Dicotómica
Uso de esteroides	Uso de prednisona a cualquier dosis al momento de la inclusión al protocolo	Dicotómica
Dosis actual de prednisona	Dosis actual en mg al día	Numérica

Tratamiento actual	HCQ, AZA, CFM, RTX, MMF, MTX, FK	Dicotómica
SAF secundario	Diagnóstico por un médico de SAF secundario establecido en expediente clínico y con tratamiento anticoagulante.	Dicotómico
<u>Serológicas</u>		
ANAs	Positividad de anticuerpos anti-nucleares en una dilución mayor a 1:80.	Dicotómica
Anti-DNAc	Niveles de anticuerpos anti-DNAc	Numérica
Anticuerpos anticardiolipinas	Niveles de anticuerpos anticardiolipinas isotipos IgG e IgM	Numérica
Anticuerpos anti- β_2 GPI	Niveles de anticuerpos anti- β_2 GPI IgG e IgM	Numérica
Anticoagulante lúpico	Positividad de anticoagulante lúpico	Dicotómico
Anticuerpos anti-NETs	Positividad de anticuerpos anti-NETs IgG de acuerdo con punto de corte.	Dicotómico
Anticuerpos anti-NETs	Niveles de anticuerpos anti-NETs IgG	Numérico

ACR: Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*), SLICC: Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), SLEDAI: índice de actividad de lupus eritematoso generalizado (Systemic lupus erythematosus disease activity index), HCQ: hidroxicloroquina, AZA: azatioprina, CFM: ciclofosfamida, RTX: rituximab, MMF: mofetil micofenolato, MTX: metotrexato, FK: Tacrolimus, anti- β_2 GPI: anticuerpos anti- β_2 glicoproteína I, ANTI-NETs: anticuerpos anti-trampas extracelulares del neutrófilo.

METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS

Se invitó a participar a los pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en las áreas de consulta externa de Reumatología, hospitalización y urgencias durante el periodo entre julio 2021 y julio 2022 con el diagnóstico de LEG de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) 1982/1997 y/o los criterios de las Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC, por sus siglas en inglés) 2012.

Posteriormente, se realizó una revisión del expediente clínico para obtener variables demográficas, comorbilidades, variables clínicas y serológicas de cada paciente.

a) Cuantificación de NETs (trampas extracelulares de neutrófilos) ex vivo

Se tomó una muestra de 5 ml de sangre periférica y se centrifugó para la obtención de plasma. Se almacenó en crioviales a -80°C hasta que fueron procesados para la evaluación de la cantidad de complejos DNA-Elastasa de neutrófilo mediante ELISA. Se incubaron placas de ELISA de 96 pozos por 12 hs a 4°C con anti-MPO (conejo) diluido en el buffer del kit de detección de muerte celular. Posterior al lavado (Tween 20 0.01%) y bloqueo (albúmina sérica bovina, BSA 1%), se incubaron por 12 hs a 4°C con 200 μL de plasma humano diluido en BSA 1%. Posteriormente se realizó un lavado y se incubaron con anti-DNA_{dc} del kit de detección de muerte celular durante 1 hr. Las placas se lavaron nuevamente, y posteriormente se añadió el sustrato TMB (3,3',5,5'-Tetrametilbencidina), se aplicó la solución de paro y finalmente se midió la absorbancia a 450 nm.

b) Detección de anticuerpos anti-NETs

Los anticuerpos anti-NETs se cuantificaron mediante ELISA, como se ha reportado previamente¹². Brevemente, se incubó el sobrenadante de lisado de NETs inducidas con PMA (2.5 μM) a una concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$ diluido en Buffer de bicarbonato 0.05 M en placas de alta afinidad para ELISA, a 4°C , en agitación por 12 horas. Posteriormente se realizaron lavados y posteriormente el bloqueo con albúmina sérica bovina al 4% por 2 hrs a 37°C . Las muestras de plasma fueron diluidas en buffer de bloqueo y se añadieron a la placa para ser incubadas por 90 min a 37°C . Posteriormente se realizaron lavados y se incubaron con el anticuerpo secundario (anti-humano IgG-HRP), a una concentración de 1:10,000 por 90 minutos a 37°C . Posteriormente, se lavaron las placas y se añadió la solución 3,3',5,5'-Tetrametilbencidina (TMB). La reacción se terminó posterior a la adición de solución de paro (ácido sulfúrico 2N). Se midió la absorbancia a 450 nm mediante espectrómetro. Para cada muestra se usó una muestra la cual no haya sido incubada con el sobrenadante del lisado de NETs. El resultado final de cada muestra se obtuvo a partir de la delta de la muestra evaluada menos dicho control.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Nuestro estudio se apegó a los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki¹⁶. Se consideró una investigación de riesgo mínimo para el paciente de acuerdo con la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Todos los pacientes firmaron un formato de consentimiento informado, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” aprobaron el estudio en julio de 2021, con número de referencia 3856, como se muestra en el **Anexo 2**.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística descriptiva se presentan los datos con distribución normal como media y desviación estándar, como medianas y percentiles 25 y 75 en caso de una distribución anormal, o número y porcentaje. La comparación entre variables cualitativas se realizó utilizando la prueba de Chi-cuadrada, y la comparación entre variables cuantitativas se realizó utilizando la prueba de U de Mann-Whitney.

Para evaluar la correlación entre variables aleatorias cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (r) en caso de tener una distribución paramétrica, y el coeficiente de Spearman (ρ) en caso de una distribución no paramétrica.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El presente estudio fue financiado por recursos propios de La Unidad de Investigación Especializada en Autoinmunidad del Departamento de Inmunología y Reumatología.

RESULTADOS

1. Características de los pacientes

Se incluyeron un total de 87 pacientes con el diagnóstico de LEG, la mayoría fueron mujeres 77 (88%), y la mediana de edad fue 31.1 años (24.6 - 42.5). La mediana de duración de la enfermedad en años fue de 8.11 (3.78 – 14.98) años.

Un total de 45 (51.7%) de los pacientes incluídos utilizaban hidroxicloroquina (HCQ) y un total de 49 (56.3%) de los pacientes utilizaban prednisona al momento de la inclusión al protocolo. En cuanto a la actividad de la enfermedad, se observó una mediana de SLEDAI de 8 (4-16), mediana de C3 73 (42 – 112) y C4 12 (8-24). Además, un total de 14 (16.1%) de los pacientes tuvieron el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario con uso de anticoagulación terapéutica como profilaxis secundaria.

El resto de las características puede observarse en la Tabla 1.

2. Anticuerpos anti-NETs y NETs

Al analizar la positividad de anticuerpos anti-NETs, encontramos que un total de 31 (35.6%) de los pacientes incluídos resultaron con anti-NETs IgG positivos, con una mediana de niveles de anti-NETs de 0.30 (0-0.163) OD.

Al analizar a los pacientes de acuerdo a la actividad de la enfermedad presentada, encontramos que un total de 57.1% de los pacientes con serositis presentaron anticuerpos anti-NETs positivos, 41.4% de aquellos con actividad serológica, 38.4% con actividad articular, 37.9% con actividad mucocutánea, 37.7% con actividad renal, y 20.8% con actividad hematológica.

a) Correlación entre niveles de anticuerpos anti-NETs y variables de laboratorio

Se encontró una correlación significativa entre los niveles de anticuerpos anti-NETs (OD) con la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI ($\rho=0.245$, $p < 0.05$), niveles de linfocitos ($\rho=-0.222$, $p < 0.05$), hipocomplementemia C3 ($\rho=-0.259$, $p < 0.05$) y C4 ($\rho=-0.363$, $p < 0.01$), y niveles de anticuerpos anti-DNA_{dc} ($\rho=0.290$, $p < 0.01$). No encontramos una correlación significativa entre los niveles de anticuerpos anti-NETs con los niveles de NETs séricas ($\rho=0.015$). Los resultados completos pueden observarse en la Tabla 2.

b) Comparación de características clínicas y de laboratorio acorde a la positividad de los anticuerpos anti-NETs

Los pacientes con anticuerpos anti-NETs positivos tuvieron menor edad (28.7 vs 35.5, $p=0.003$), mayor prevalencia de actividad serológica (93.5% vs 73.2%, $p=0.022$), mayor uso de prednisona (74.2% vs 47.3%, $p=.019$), así como mayor actividad de la enfermedad medida por SLEDAI (13 vs 6, $p=0.42$). Además, se encontró una tendencia a una mayor actividad en serosas (25.8% vs 10.7%, $p=.067$). Por otro lado, los pacientes con anticuerpos anti-NETs positivos tuvieron menor actividad hematológica (16.1% vs 33.9%, $p=.075$) sin embargo, esto no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa.

No se encontró una diferencia en la prevalencia de SAF secundario entre pacientes con anticuerpos anti-NETs positivos en comparación con aquellos con anticuerpos anti-NETs negativos (12.9% vs 17.9%, $p=.547$). Los resultados pueden observarse en la Tabla 3.

En cuanto a las variables de laboratorio, se encontraron mayores niveles de anticuerpos anti-DNA_{dc} en aquellos pacientes con anticuerpos anti-NETs positivos (148.2 vs 35.6, $p=.015$), así como menores niveles de complemento C3 (58 vs 77, $p=.017$) y C4 (8 vs 20, $p<0.001$), Tabla 4.

Al realizar la comparación entre niveles de anticuerpos anti-NETs de acuerdo a diferentes manifestaciones de LEG, únicamente los pacientes con actividad serológica (hipocomplementemia, incremento de niveles de anticuerpos anti-DNA_{dc}) tuvieron mayores niveles de anticuerpos anti-NETs (.045 vs .000, $p=.023$) en comparación con pacientes con LEG sin actividad serológica. No se encontró diferencia en los niveles de anticuerpos anti-NETs entre pacientes con actividad renal, actividad hematológica, actividad articular o serositis, en comparación con pacientes con LEG sin presencia de estas manifestaciones clínicas, Tabla 5.

Al analizar las manifestaciones clínicas de LEG y la positividad de NETs séricas, no se encontró una asociación estadísticamente significativa. Además, no se encontraron diferencias significativas en niveles de NETs entre diferentes manifestaciones de LEG.

DISCUSIÓN

En este estudio, encontramos una correlación entre niveles de anticuerpos anti-NETs IgG y la actividad global de la enfermedad medida por SLEDAI, anti-DNA_{dc} e hipocomplementemia.

La presencia de anticuerpos anti-NETs previamente han sido estudiados en enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide (AR) o vasculitis asociada a ANCA. Sin embargo, en estas enfermedades no se ha encontrado una correlación con la actividad de la enfermedad o alguna diferencia en sus características clínicas^{17,18}. En pacientes con LEG se observó recientemente que la presencia de anticuerpos anti-NETs podían potenciar la utilidad clínica de los anticuerpos anti-DNA_{dc}, y que aquellos pacientes con doble positividad para anticuerpos anti-NETs IgG y anti-DNA_{dc} tenían mayor actividad de la enfermedad medida por SLEDAI¹⁹. En nuestro estudio, los pacientes con anticuerpos anti-NETs positivos contaban con una mayor prevalencia de actividad serológica y mayor actividad de la enfermedad medida por SLEDAI, lo cual coincide con los hallazgos previamente mencionados. Sin embargo, en pacientes con SAF primario también se ha documentado previamente una correlación moderada entre anticuerpos anti-NETs y anticuerpos anti-DNA_{dc}²⁰. Por lo tanto, estos hallazgos parecerían no ser exclusivos de pacientes con LEG.

Se ha identificado que los anticuerpos anti-NETs pudieran contribuir a la activación del complemento en pacientes con LEG³, SAF primario¹² y COVID-19²¹. En nuestro estudio, se encontró una correlación significativa de los niveles de anticuerpos anti-NETs IgG con niveles bajos de complemento C3 y C4. En un reporte previo se evaluó la presencia de anticuerpos anti-NETs IgG e IgM en pacientes con el diagnóstico de SAF primario, y se observó que los niveles de anti-NETs IgG presentaban una correlación con anticuerpos anti-DNA_{dc} ($r=0.22$, $p<0.0001$), así como una correlación negativa de anticuerpos anti-NETs IgM con niveles de complemento C3 y C4 (C3: $r=-0.12$, $p=0.03$; C4: $r=-0.13$, $p=0.03$)²⁰. Sin embargo, esta correlación no había sido documentada previamente en pacientes con el diagnóstico de LEG.

Nuestros pacientes con LEG y anticuerpos anti-NETs positivos presentaron una mayor prevalencia de actividad serológica, una tendencia a una mayor prevalencia de actividad en serosas, además de una tendencia a una menor prevalencia de

actividad hematológica. Sin embargo, al comparar los niveles de anticuerpos anti-NETs únicamente se mantuvo una diferencia significativa en pacientes con actividad serológica (0.045 vs 0.00, $p=0.023$), pero no en pacientes con actividad en serosas (0.086 vs 0.017, $p=0.068$). Esto pudiera explicarse debido a que la actividad serológica incluye la presencia de anticuerpos anti-DNA_{dc} elevados, ya que los anticuerpos anti-NETs (de igual manera que los anticuerpos anti-DNA_{dc}), pueden estar dirigidos contra el material genético presente en las NETs. Sin embargo, se ha descrito que los anticuerpos anti-NETs pueden tener especificidad para diferentes componentes de las trampas, por ejemplo, los nucleosomas, laminina, y complejos MPO-ADN, entre otros²⁰. Esto pudiera indicar que los pacientes con LEG tienen una mayor cantidad de anticuerpos anti-NETs con ADN como especificidad antigénica, lo cual pudiera variar en otras enfermedades como AR y vasculitis asociada a ANCA. Esto debe corroborarse en futuros estudios.

De manera interesante, se observó una mayor prevalencia de uso de prednisona en pacientes con anticuerpos anti-NETs IgG positivos. Esto pudiera explicarse debido a que los pacientes con anticuerpos anti-NETs IgG positivos presentaban mayor actividad de la enfermedad medida por SLEDAI, y pudieran requerir mayores dosis de prednisona para lograr un adecuado control de la enfermedad. La positividad y niveles de anticuerpos anti-NETs IgG no ha sido evaluada con respecto a índices de daño como el SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus (SDI), lo cual pudiera presentar una oportunidad en el futuro para evaluar la posible relación de los anticuerpos anti-NETs IgG con daño acumulado en estos pacientes.

Previamente, Zuo y colaboradores reportaron que la positividad para anticuerpos anti-NET IgG se asociaba a trombosis venosa (RM 3.1, $p=0.008$) y trombosis venosa recurrente (RM 4.3, $p=0.002$). Estos hallazgos no pueden ser extrapolados a la población estudiada en nuestro análisis debido al bajo número de pacientes con LEG ($n=5$) incluidos en este estudio¹². En nuestro estudio, no se observó una diferencia en niveles de anticuerpos antifosfolípidos incluyendo ACL, anti- β 2 glicoproteína 1, porcentaje de positividad de anticoagulante lúpico o el diagnóstico de SAF secundario entre pacientes con anticuerpos anti-NETs positivos y aquellos pacientes con LEG con anticuerpos anti-NETs negativos.

La capacidad de degradación de NETs puede variar en el tiempo y con la actividad de la enfermedad en pacientes con LEG. Durante una exacerbación, se ha observado que hasta un 29% de pacientes pueden clasificarse como degradadores bajos. La presencia de una menor degradación de NETs se ha observado en los meses previos, durante y meses posteriores a una exacerbación de la enfermedad, en especial en pacientes con actividad renal (proteinuria, presencia de cilindros celulares, piuria, proteinuria), actividad mucocutánea (alopecia) y constitucional (fiebre)¹¹. Anteriormente se ha reportado una correlación negativa de los niveles de NETs y anticuerpos anti-DNAc^{22,23}. En nuestro estudio, no encontramos una correlación entre niveles de NETs con niveles de anti-NETs, anti-DNAc o SLEDAI. Además, no encontramos una diferencia entre niveles de NETs de acuerdo a la presencia de actividades de LEG, a excepción de la actividad serológica. Estas diferencias pudieran deberse a que nuestro estudio no fue diseñado para evaluar la capacidad de degradación de NETs de estos pacientes. Además, se desconoce a la fecha el tiempo aproximado de persistencia de anticuerpos anti-NETs en pacientes con LEG, lo cual pudiera explicar esta discrepancia con los niveles de NETs medidos de una forma transversal.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones a mencionar, como su diseño transversal y su reclutamiento en un solo centro. Sus fortalezas incluyen su diseño realizado con el objetivo de analizar prevalencia, correlaciones con variables de laboratorio y asociaciones con características clínicas de anticuerpos anti-NET en pacientes con LEG, además de la cuantificación de NETs séricas.

CONCLUSIÓN

En pacientes con LEG, los niveles de anticuerpos anti-NETs isotipo IgG se correlacionaron con la actividad de la enfermedad (medida por SLEDAI) y mayor actividad serológica (incremento en anticuerpos anti-DNA_{dc} e hipocomplementemia). Los pacientes con positividad para anticuerpos anti-NETs IgG se caracterizaron por una mayor actividad serológica, uso de esteroides y actividad de la enfermedad.

En este estudio, no se encontró asociación entre la positividad para anti-NETs y el diagnóstico de SAF secundario. Se requieren estudios prospectivos para analizar si la positividad de anticuerpos anti-NETs IgG pudieran relacionarse a peor pronóstico o mayor índice de daño acumulado y si estos varían a lo largo del tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee KH, Kronbichler A, Park DDY, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2017;16:1160-1173.
2. Apel F, Zychlinsky A, Kenny EF. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:467-475.
3. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:9813-9818.
4. Gestermann N, Di Domizio J, Lande R, et al. Netting Neutrophils Activate Autoreactive B Cells in Lupus. *J Immunol.* 2018;200:3364-3371.
5. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3.
6. Wang H, Li T, Chen S, Gu Y, Ye S. Neutrophil extracellular trap mitochondrial DNA and its autoantibody in systemic lupus erythematosus and a proof-of-concept trial of metformin. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:3190-3200.
7. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3.
8. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al. Netting Neutrophils Induce Endothelial Damage, Infiltrate Tissues, and Expose Immunostimulatory Molecules in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol.* 2011;187:538-552.
9. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, et al. Neutrophil Extracellular Traps That Are Not Degraded in Systemic Lupus Erythematosus Activate Complement Exacerbating the Disease. *J Immunol.* 2012;188:3522-3531.
10. Bruschi M, Bonanni A, Petretto A, et al. Neutrophil extracellular traps profiles in patients with incident systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *J Rheumatol.* 2020;47:377-386.
11. Leffler J, Gullstrand B, Jönsen A, et al. Degradation of neutrophil extracellular traps co-varies with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2013;15.

12. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, et al. Anti–Neutrophil Extracellular Trap Antibodies and Impaired Neutrophil Extracellular Trap Degradation in Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:2130-2135
13. Hochberg. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* . 1997 Sep;40(9):1725.
14. Hartman EAR, van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, et al. Performance of the 2012 systemic lupus international collaborating clinics classification criteria versus the 1997 American college of rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.* 2018;17:316–322.
15. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev.* 2013;12(3):363-373.
16. Goodyear MD, Krleza-Jeric K, Lemmens T. The Declaration of Helsinki. *BMJ.* 2007 Sep 29;335(7621):624-5.
17. de Bont CM, Stokman MEM, Faas P, et al. Autoantibodies to neutrophil extracellular traps represent a potential serological biomarker in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;113:102484.
18. Hattanda F, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, et al. The presence of anti-neutrophil extracellular trap antibody in patients with microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(7):1293-1298.
19. Zhan M, Wang Z, Bao H, et al. Antibodies against neutrophil extracellular traps (NETs) potentiate clinical performance of anti-double-stranded DNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2023;249:109297.
20. Zuo Y, Navaz S, Tsodikov A, et al. Anti-NET antibodies in antiphospholipid antibody-positive patients: Results from the Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository [published online ahead of print, 2023 Mar 2]. *Arthritis Rheumatol.* 2023;10.1002/art.42489.
21. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz SA, Hoy CK, Harbaugh A, Gockman K, et al. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2021;6(15).
22. Hanata N, Ota M, Tsuchida Y, Nagafuchi Y, Okamura T, Shoda H, Fujio K. Serum extracellular traps associate with the activation of myeloid cells in SLE

patients with the low level of anti-DNA antibodies. *Sci Rep.* 2022 Nov 1;12(1):18397.

23. Bruschi M, Bonanni A, Petretto A, et al. Neutrophil Extracellular Traps Profiles in Patients with Incident Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *J Rheumatol.* 2020;47(3):377-386.

TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Variable	n=87
Mujeres, n (%)	77 (88%)
Edad (años), mediana (p25-p75)	31.13 (24.6 - 42.5)
Duración de la enfermedad (años), mediana (p25-p75)	8.11 (3.78 – 14.98)
Uso de hidroxicloroquina, n (%)	45 (51.7)
Uso de prednisona, n (%)	49 (56.3)
SLEDAI, mediana (p25-p75)	8 (4 – 16)
C3 (mg/dl), mediana (p25-p75)	73 (42 – 112)
C4 (mg/dl), mediana (p25-p75)	12 (8 - 24)
Anti-DNA _{dc} , mediana (p25-p75)	51.4 (6.7 – 366)
Anticuerpos anti-NETs, mediana (p25-p75)	0.30 (0 – 0.163)
Positividad para anti-NETs, n (%)	31 (35.6)
SAF secundario, n (%)	14 (16.1%)

Tabla 2. Correlación entre niveles de anticuerpos anti-NETs y variables de laboratorio

	Anti-NETs, (OD)	SLEDAI	Linfocitos	C3, mg/dl	C4, mg/dl	Anti-DNAc, mg/dl	NETs (OD)
Anti-NETs, (OD)		.245*	-.222*	-.259*	-.363**	.290**	.015
SLEDAI	.245*		-.542**	-.716**	-.630**	.583**	.035
Linfocitos	-.222*	-.542**		.444**	.346**	-.351**	-.122
C3, mg/dl	-.259*	-.716**	.444**		.827**	-.438**	-.087
C4, mg/dl	-.363**	-.630**	.346**	.827**		-.419**	-.131
Anti-DNAc, mg/dl	.290**	.583**	-.351**	-.438**	-.419**		-.101
NETs (OD)	.015	.035	-.122	-.087	-.131	-.101	

Coefficiente de correlación de Spearman

* *Correlación significativa a p 0.05 (dos colas)*

** *Correlación es significativa a p 0.01 (dos colas)*

Tabla 3. Comparación de características clínicas entre pacientes con anticuerpos anti-NETs positivos vs pacientes con anticuerpos anti-NETs negativos.

	Anticuerpos anti-NETs positivos, n=31	Anticuerpos anti-NETs negativos, n=56	Valor de p
Edad, mediana (p25-p75)	28.7 (23.8-33.2)	35.58 (27.88-45.77)	.003
Duración de la enfermedad, mediana (p25-p75)	7.3 (3.7-12.0)	8.13 (3.99-16.13)	.598
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario, n (%)	4 (12.9)	10 (17.9)	.547
Nefritis lúpica, n (%)	18 (58.1)	26 (46.4)	0.299
Actividad hematológica, n (%)	5 (16.1)	19 (33.9)	0.075
Actividad mucocutánea, n (%)	11 (35.5)	18 (32.1)	0.753
Serositis, n (%)	8 (25.8)	6 (10.7)	0.067
Actividad serológica, n (%)	29 (93.5)	41 (73.2)	0.022
Uso de prednisona, n (%)	23 (74.2)	26 (47.3)	.019
Uso de hidroxicloroquina, n (%)	19 (61.3)	26 (47.3)	.242
SLEDAI, mediana (p25-p75)	13 (6.5 – 18)	6 (4 – 15)	0.042

Tabla 4. Comparación de características de laboratorio entre pacientes con anticuerpos anti-NETs positivos vs pacientes con anticuerpos anti-NETs negativos.

	Anticuerpos anti-NETs positivos, n=31	Anticuerpos anti-NETs negativos, n=56	Valor de p
Anticoagulante lúpico positivo, n (%)	4 (13.8)	13 (24.5)	.437
ACL IgG (UGPL), mediana (p25-p75)	5.8 (4.9 – 12.1)	5.7 (4.35 – 7.65)	.221
ACL IGM (UMPL), mediana (p25-p75)	9.8 (7.4 – 18.0)	9.35 (7.1 – 16.79)	.720
AB2GP1 IgG (U/ml), mediana (p25-p75)	3.6 (3 – 4.7)	3.7 (3.3 – 4.4)	.424
AB2GP1 IgM (U/ml), mediana (p25-p75)	4.05 (3.4 – 5.2)	4.3 (3.52 – 5.85)	.422
Anti-NET AU (OD), mediana (p25-p75)	.207 (.135 – .301)	.000 (.000 – .027)	<0.001
Niveles de NET AU (OD), mediana (p25-p75)	.115 (.102-.135)	.117 (.095-.163)	.876
Anti-DNA _{dc} , (UI/ml), mediana (p25-p75)	148.2 (26.1 – 957.9)	35.6 (6.4 – 88.8)	.015
C3 (mg/dl), mediana (p25-p75))	58 (37 – 85.5)	77 (54 – 127)	0.017
C4 (mg/dl), mediana (p25-p75)	8 (8 – 12.5)	20 (9 – 27)	<0.001

Tabla 5. Comparación de niveles anti-NET de acuerdo a manifestaciones clínicas.

Actividad	Presente	Ausente	Valor de p
Nefritis lúpica, anti-NETs AU (OD), mediana (p25-p75)	.045 (.000-.172)	.002 (.000-.133)	.301
Actividad hematológica, anti-NETs AU (OD), mediana (p25-p75)	.000 (.000-.054)	.043 (.000-.173)	.077
Actividad mucocutánea, anti-NETs AU (OD), mediana (p25-p75)	.044 (.000-.197)	.028 (.000-.128)	.753
Serositis, anti-NETs AU (OD), mediana (p25-p75)	.086 (.000-.190)	.017 (.000-.131)	.068
Actividad serológica, anti-NETs AU (OD), mediana (p25-p75)	.045 (.000-.178)	.000 (.000-.045)	.023

Anexo 1. Índice de actividad de lupus eritematoso sistémico (SLEDAI)

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI
(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: ____ / ____ / ____

NOMBRE: _____

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

Anexo 2. Aprobación de comité de ética

 **SALUD** |  INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Ciudad de México, A 11 DE AGOSTO DE 2021
OFICIO No. MCONTROL-1218/2021
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DRA. DIANA GOMEZ MARTIN
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
P R E S E N T E

Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

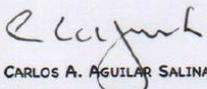
"ASOCIACIÓN DE NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-NET Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO"
Versión agosto 2021
REF. 3856

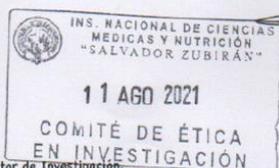
La vigencia de la aprobación termina el día 11 de agosto de 2022. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE.

Sin más por el momento quedamos de Usted.

ATENTAMENTE,


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN


INS. NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
11 AGO 2021
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN


DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
SECRETARIO
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación.
CAAS/SHT/MRG

Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx

