



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDÉRICO GÓMEZ

TESIS

"ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN ENFERMEDADES
AUTOINMUNES "

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA.YESSICA SARAHÍ APONTE PÉREZ

TUTOR:

DR. OMAR JOSUÉ SAUCEDO RAMÍREZ

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2024





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.

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES”

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. OMAR JOSUÉ SAUCEDO RAMÍREZ

MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ALERGIAS E INMUNOLOGÍA
CLÍNICA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

Agradecimientos

A mi mamá, Mari, por todo el apoyo incondicional, por ser mi ejemplo a seguir, por siempre creer en mí y enviarme todo su amor a distancia.

A Luis, por nunca dejarme, por ser el mejor equipo que pude elegir, por ser siempre mi soporte y no dejarme caer, por siempre ser mi incondicional.

A mis profesores, por no desistir y compartirme sus conocimientos, por brindarme tanta paciencia y tolerancia, por hacer este camino más fácil.

A todos mis amigos, la familia que yo elegí, por todos esos momentos de estrés y risas.

Sin ustedes nada de esto podría ser posible.

INDICE

1. Antecedentes.....	5
2. Marco teórico.....	11
3. Planteamiento del problema	19
4. Pregunta de Investigación	20
5. Justificación.....	20
6. Objetivos.....	20
7. Material y métodos.....	21
8. Descripción de variables	21
9. Plan de análisis estadístico	24
10. Recursos humanos, materiales y financieros.....	22
11. Limitaciones.....	25
12. Consideraciones éticas.....	25
13. Resultados.	25
14. Discusión.....	30
15. Conclusiones.....	33
16. Cronograma.....	35
17. Bibliografía.....	36
18. Anexos.....	39

ANTECEDENTES

La inmunología nace especialmente a finales del siglo XIX, con el auge de la bacteriología, en donde el descubrimiento de las principales bacterias patógenas para el hombre dio como resultado a esta labor la descripción de la inmunidad antiinfecciosa mediada por anticuerpos. En la primera mitad del siglo XX tuvo como principal foco de atención la cuantificación de la reacción antígeno-anticuerpo en términos serológicos y se caracterizó por el auge de la serología primero y la inmunoquímica después como subdisciplinas en el campo de la inmunología clínica y experimental. ⁽¹⁾

La palabra inmunidad deriva del latín "*immunitas*" que era el nombre otorgado a los senadores romanos para expresar su condición de protegidos o intocables. Por lo cual, cuando hacemos referencia al sistema inmune, encontramos dentro de sus funciones el papel de protección contra agentes dañinos e inmunovigilancia. Esta inmunovigilancia también otorga protección contra agentes propios cuando estos son alterados. ⁽²⁾

Desarrollo y Características de la inmunidad

La competencia inmunitaria empieza a desarrollarse al final del tercer trimestre, momento en el que el feto fabrica todos los componentes del complemento. Las inmunoglobulinas están constituidas casi exclusivamente por inmunoglobulina G (Ig G materna) que comienza a transportarse de la madre al feto aproximadamente a las 14 semanas. El timo deriva de la región ventral de la tercera bolsa faríngea, su crecimiento y desarrollo continúa hasta la pubertad. La maduración final del sistema inmune finaliza a los 10-12 años aproximadamente. ⁽³⁾

El sistema inmune integra mecanismos de respuesta fundamentales:

- **Inmunidad inespecífica.** La primera línea de defensa ante cualquier agresión externa se conoce como inmunidad de barrera y está constituida por la piel, mucosas y la barrera hematoencefálica. Dicha inmunidad de barrera es deficiente en el recién nacido y más en el prematuro. La capacidad de formar anticuerpos IgA secretorios es deficiente o nula en el periodo neonatal. En el aparato digestivo la defensa de barrera está constituida por

los movimientos peristálticos y el pH gástrico ácido que impide la colonización bacteriana. Así mismo, se forman anticuerpos secretores de clase IgM, IgA o IgG producidos por los linfocitos de las placas de Peyer. ⁽³⁾

- **Inmunidad específica humoral:** Esta se encuentra constituida por anticuerpos específicos que forman las inmunoglobulinas. Al nacimiento el neonato tiene un 10% más de IgG de su madre y a las 3 semanas de vida, sintetiza IgA secretora.⁽³⁾ Sin embargo existe deficiente formación de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos, principalmente los de clase IgG, que lo vuelve más susceptible a las infecciones por estreptococo B. Ante cualquier infección, el recién nacido y el feto responden con formación de anticuerpos IgM, que son de producción rápida, pero de corta vida media. Los recién nacidos con infección prenatal, viral, bacteriana o parasitaria tendrán una tasa de IgM al nacer elevada, siempre superior a 40 mg/dl.()
- **Inmunidad específica celular:** En el recién nacido, los linfocitos T, B y nulos circulantes están aumentados en número pero son inmaduros y expresan antígenos de superficie CD38 y CD45 que demuestran su inmadurez. La producción de linfocinas está disminuida, principalmente interleucinas: IL-3, IL-4 e IL-5 y se encuentra muy descendida la producción de interferón gamma. La función citotóxica está disminuida entre un 30 y un 60% con relación al adulto. ⁽³⁾

Después del nacimiento, se inicia de forma rápida la destrucción de la IgG materna que pasó a través de la placenta, por lo que para el tercer mes de vida el lactante tiene unos 300 mg/dl de IgG materna, de los 1.000 mg/dl que tenía al nacer.

La IgG producida por el lactante es rápida, sin embargo a los 3 meses de vida tiene una síntesis baja que oscila entre 200 y 300 mg/dl, volviendo este periodo de mayor susceptibilidad a infecciones. La IgG materna desaparece totalmente hacia los 9 meses de vida y a los 12 meses el lactante tiene una IgG propia total aproximada de 700 mg/dl. ⁽³⁾

La IgM al nacer es de unos 40 mg/dl, y en la vida posnatal aumenta significativamente, por lo que al año de vida el lactante tiene ya el 75-80% de la del adulto, aproximadamente 60-70 mg/dl. La IgA es la inmunoglobulina más especializada, su producción se inicia en la vida posnatal de forma lenta y progresiva, de tal manera que a los 12 meses el niño tiene sólo el 20% de la tasa del adulto, entre 25-50 mg/dl. La maduración de la IgA se completa hacia los 10-12 años. ⁽⁴⁾

Población de Linfocitos

Linfocitos B

El desarrollo del linfocito B comienza en el hígado fetal sobre la 7° semana de gestación. Las células madre CD34 del hígado fetal se siembran en la médula ósea de las clavículas en la 8° semana de vida embrionaria y en la de los huesos largos en la 10° semana. A medida que los linfocitos B se diferencian a partir de los citoblastos primitivos, prosiguen a través de estadios caracterizados por el reordenamiento secuencial de segmentos de genes de inmunoglobulinas para generar un repertorio diverso de receptores para el antígeno. El prolinfocito B inicial es el primer descendiente de la célula troncal pluripotencial comprometida en la línea B y en este estadio se reordena primero el locus de la cadena pesada. En el prolinfocito B inicial, los reordenamientos DJ se hacen en los dos cromosomas. En el prolinfocito B final, el segmento V se reordena hacia un segmento génico DJ. La siguiente fase es la del prelinfocito B, durante la cual los genes de la cadena ligera de las inmunoglobulinas (Ig) se reordenan. El prelinfocito B se distingue por la expresión de cadenas pesadas μ citoplásmicas pero no de IgM de superficie (IgMs), porque todavía no se ha producido ninguna cadena ligera de inmunoglobulina. Después viene la fase de linfocito B inmaduro, durante la cual los genes de la cadena ligera ya se han reordenado y se expresa IgM pero no IgD. Los linfocitos B inmaduros salen de la médula ósea para dirigirse a los órganos linfoides secundarios. La última fase de desarrollo del linfocito B que no depende del antígeno es el linfocito B maduro virgen, que coexpresa IgMs e IgDs. Los prelinfocitos B pueden encontrarse en la vida fetal en la 7° semana de gestación,

los linfocitos B IgMs+ e IgGs+ a la 7° y 11° semana y los linfocitos B IgDs+ e IgAs+ en la 12° y 13° semana. En la 14° semana de vida embrionaria, el porcentaje de linfocitos circulantes que expresan IgMs e IgDs es el mismo que en la sangre del cordón, y algo superior al de la sangre de los adultos. ⁽⁴⁾

Los estadios dependientes del antígeno del desarrollo del linfocito B son los que se producen tras el estímulo de la célula B madura por un antígeno en los órganos linfoides secundarios. Ya que la estimulación antigénica ha tenido lugar, los linfocitos B maduros pueden convertirse en linfocitos B de memoria o plasmablastos. Ambos resultados requieren la presencia de linfocitos T colaboradores. ⁽¹⁾

Las inmunoglobulinas son proteínas que son producidas como respuesta a antígenos específicos, se encuentran en el suero y tejidos linfoides del cuerpo. Son moléculas que forman parte de la inmunidad humoral específica. Existen cinco isotipos de inmunoglobulinas, que se definen por cadenas pesadas únicas: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. La IgG y la IgM, los únicos isotipos fijadores del complemento, son las inmunoglobulinas más importantes de la sangre y de otros líquidos internos que nos protegen ante microorganismos infecciosos. La IgM se limita sobre todo al compartimento intravascular debido a su gran tamaño, mientras que la IgG está presente en todos los líquidos corporales internos. La IgA es la principal inmunoglobulina protectora de las secreciones externas en los aparatos digestivo, respiratorio y urogenital, pero también está presente en el torrente sanguíneo. La IgE, que se encuentra en líquidos corporales internos y externos, y participa en la defensa frente a los parásitos. Pero, debido a los receptores de afinidad alta de la IgE presentes en los basófilos y los mastocitos, la IgE es el principal mediador de las reacciones alérgicas del tipo inmediato. Todavía no está clara la función de la IgD. Existen también subclases de inmunoglobulinas, incluidas cuatro subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) y dos subclases de IgA (IgA1 e IgA2). Cada una de estas subclases cumplen papeles biológicos diferentes. ⁽³⁾

El desarrollo linfoide intestinal ocurre relativamente tarde. Se han hallado placas de Peyer en un número significativo en el 5° mes de vida intrauterina y se han visto

células plasmáticas en la lámina propia en la 25ª semana de gestación. Antes del nacimiento puede haber folículos primarios en los ganglios linfáticos, pero no suele haber folículos secundarios. ⁽³⁾

Un feto humano comienza a recibir cantidades significativas de IgG materna a través de la placenta alrededor de la 12ª semana de gestación, y la cantidad aumenta de forma constante hasta que, en el nacimiento, la concentración sérica de IgG en el suero sanguíneo del cordón es comparable o superior a la materna. La IgG es la única clase que atraviesa la placenta en un grado significativo. Las cuatro subclases de IgG la atraviesan, pero la IgG2 con menor eficacia. En el suero sanguíneo del cordón se encuentran cantidades pequeñas de IgM (un 10% en la concentración en adultos) y algunos nanogramos de IgA, IgD e IgE. Como ninguna de estas proteínas atraviesa la placenta, se cree que tienen un origen fetal. Estas observaciones sugieren que ciertos estímulos antigénicos atraviesan normalmente la placenta para provocar respuestas, incluso en fetos no infectados.⁽³⁾ Algunos lactantes atópicos tienen, en ocasiones, anticuerpos IgE frente a antígenos, como la clara del huevo, a los cuales no se han expuesto, al menos de forma conocida, durante la vida posnatal, lo que indica que la síntesis de estos anticuerpos IgE podría haberse inducido en el feto por antígenos ingeridos por la madre. ⁽¹⁾

Linfocitos T

Las células T pertenecen al sistema inmune adaptativo que maduran en el timo a partir de progenitores linfoides comunes provenientes de la médula ósea. Las subpoblaciones de linfocitos T CD4 y CD8 ⁽⁴⁾

- Linfocitos T naive o vírgenes

Los linfocitos maduros se alojan en los órganos linfoides secundarios. Existe una isoforma CD45RA, la cual es de mayor peso molecular, ya que conserva la expresión de los 3 exones de CD45, la cual se expresa y es uno de los principales y más antiguos marcadores para su selección. Además, la expresión de moléculas de adhesión como CD62L (que se une a E-selectina) y receptores de quimiocinas como CCR7 (se han

identificado dos ligandos para este receptor, CCL19 y CCL12) conforman el fenotipo naïve. Se localizan en los órganos linfoides secundarios, donde las células presentadoras de antígeno (células dendríticas) profesionales presentan a los péptidos en el contexto de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) clase I si son antígenos intracelulares. Activan a los linfocitos T CD8 o CPH clase II (si son antígenos extracelulares) que, a su vez, activarán a los linfocitos T CD4.

(1)

Los linfocitos son células a granulocíticas que constituyen del 20 al 25% del total de la población de leucocitos circulantes en sangre. Miden aproximadamente de 8 a 10 de diámetro, con núcleo redondo, ligeramente hendido que ocupa la mayor parte de la célula. Así mismo se subdividen en tres categorías funcionales:

- Linfocitos B
- Linfocitos T
- Células nulas

Pueden ser reconocidos desde el punto de vista inmunohistoquímico por las diferencias en sus marcadores de superficie. Aproximadamente el 80% de los linfocitos circulantes son linfocitos T, 15 % son linfocitos B. Sus vidas medias también tienen variabilidad, ya que algunos linfocitos T puede vivir durante años en diferencia con los linfocitos B que pueden morir en pocos meses. (4)

Así mismo, la concentración sérica de las mismas se ve influida por la edad, sexo, antecedentes de alergia, infecciones recidivantes y factores geográficos. (5)

Por lo que su determinación contribuye al diagnóstico de múltiples enfermedades tales como inmunodeficiencias, gammapatías monoclonales, enfermedades infecciosas crónicas y agudas. (Anexo 1) (5)

Tolerancia inmunológica.

El sistema inmune es un conjunto de células que interactúan entre sí, con la finalidad de protección contra agentes infecciosos, sin embargo, otro de los objetivos es la inmunovigilancia. Tal acción implica protección contra agentes externos, así como

agentes propios cuando son alterados por el envejecimiento o transformados por procesos neoplásicos. Por lo cual existe un complejo mecanismo de presentación y reconocimiento antigénico, que está conformado por un sistema de control y regulación que permite identificar y aceptar lo propio y así mismo reconocer y atacar lo extraño, lo cual se conoce como tolerancia inmunológica. Al existir una falla en la tolerancia, secundariamente con lleva a la aparición de enfermedades inmunológicas las cuales las podemos incluir en dos grandes grupos: reacciones por hipersensibilidad a agentes externos, tales como enfermedades alérgicas, y reacciones de hipersensibilidad contra el propio organismo, enfermedades autoinmunes. ⁽⁶⁾

La tolerancia inmune implica la falta de respuesta a un antígeno, provocada por la exposición previa a este. Dando dos tipos de respuesta: Antígeno tolerógeno y antígeno inmunógeno. Tal tolerancia puede ser de tipo central, la cual la lleva a cabo órganos linfoides primarios (medula ósea y timo) y la periférica que la llevan a cabo órganos linfoides secundarios (bazo y ganglios). Existen múltiples mecanismos por los cuales se lleva a cabo dicha acción de tolerancia. Dentro de los cuales se encuentra la apoptosis, la cual es la muerte celular programada de los linfocitos inmaduros y autoreactivo. Otro mecanismo es la anergia clonal la cual es una inactivación funcional de linfocitos autoreactivos sin muerte celular. ⁽⁶⁾

La supresión, realizada por los linfocitos reguladores, la llevan a cabo mediante la secreción de citoquinas o vía de contacto directo entre células. Por último, la ignorancia inmunológica consiste en una ausencia de respuesta inmune cuyo mecanismo se piensa tiene relación con la presencia de antígenos crípticos u ocultos para el sistema inmune. ⁽⁷⁾

MARCO TEÓRICO

Las inmunodeficiencias son un grupo de enfermedades las cuales poseen mecanismos fisiopatogénicos diferentes. Se caracterizan principalmente por una alteración en los mecanismos de regulación de defensa inmunitaria en contra de las agresiones externas. Dichas fallas pueden tener origen en algún receptor, o por falta de alguna interleucina, desregulación de un linfocito B o Linfocito T o en la falta de

una proteína como la MBL (*mannose-binding-lectine*).⁽⁷⁾ Sin embargo, a pesar de cuál sea el mecanismo patogénico afectado, la sintomatología se va a caracterizar por la presencia de infecciones y se puede correlacionar con neoplasias de estirpe linfoide, y enfermedades autoinmunes.⁽⁹⁾

Existen más de 430 inmunodeficiencias primarias errores innatos de la inmunidad distintas, para enfocar el diagnóstico y las pruebas apropiadas, a menudo es útil considerar cinco categorías: trastornos de células T, trastornos de células B y anticuerpos, trastornos del complemento, trastornos fagocíticos y trastornos de células asesinas naturales.⁽¹⁰⁾

Los errores innatos de la inmunidad se clasifican en: a) congénitos o primarios, la mayoría de las veces secundarios a defectos de mutación o delección de genes. Suelen ser hereditarias, sin embargo también existen mutaciones de novo. b) Adquiridas o secundarias, las cuales se originan por una enfermedad que facilita la pérdida de anticuerpos o linfocitos, tales como desnutrición, síndrome nefrótico, diarreas crónicas entre otras.⁽¹¹⁾

Los EII, fueron originalmente catalogados como enfermedades raras con una expresión clínica grave temprana en la vida del niño. Las manifestaciones clínicas pueden ser en ocasiones escasas y no exclusivamente infecciosas, y pueden manifestarse en la adolescencia o la edad adulta como ocurre en la inmunodeficiencia variable común.⁽³⁾ El factor más importante que determina la frecuencia de infecciones comunes es la edad del niño. La regla es que cuanto mayor es el niño, menos infecciones contrae. Hasta 11 episodios de infección respiratoria por año en la infancia, 8 episodios por año en edad preescolar. Tenemos que pensar que es posible que nos encontremos ante un EII, en el caso de un paciente que haya presentado al menos dos infecciones del tipo: otitis recurrente, sinusitis o neumonía febril, meningitis, sepsis, infección cutánea, infección gastrointestinal, citopenias autoinmunes.⁽¹²⁾

En la actualidad, gracias a los avances en la biología molecular, se han logrado identificar múltiples defectos moleculares responsables de las inmunodeficiencias primarias, lo que otorga un panorama más centrado en cuanto al diagnóstico de certeza que sin duda tendrá una repercusión directa en el tratamiento.⁽⁴⁾

Existen diferentes métodos de análisis para el abordaje de las inmunodeficiencias primarias, dentro de ellas tenemos: estudios de citometría de flujo, pruebas funcionales de linfocitos, estudios genéticos y moleculares y pruebas comunes. ⁽⁵⁾

Dentro de las pruebas habituales y comunes, la orientación que otorga una biometría hemática con base en la cantidad de linfocitos circulantes puede ser orientativa. Por ejemplo, la linfopenia menor de 2500-3000 linfocitos /ul en menores de un año puede ser orientativa de alguna inmunodeficiencia combinada grave. Así mismo las citopenias inmunes que afectan a una o más de una línea, también son frecuentes en algunas inmunodeficiencias primarias. Pudiendo ser así, que la presentación de las citopenias pueden ser el único dato de inicio previo a cualquier otra manifestación clínica, como es en la inmunodeficiencia variable común. ⁽¹²⁾

La cuantificación de inmunoglobulinas también es una prueba sencilla para el diagnóstico de las inmunodeficiencias humorales.

Poblaciones y subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo.

La citometría de flujo es una técnica de gran importancia que se utiliza en el estudio de las inmunodeficiencias primarias, ya que permite evaluar a las poblaciones y subpoblaciones celulares, así mismo se pueden identificar moléculas de la membrana y del citosol e incluso valorar la función anormal de una proteína. Es de gran utilidad la determinación del inmunofenotipo de las poblaciones celulares de la sangre mediante la identificación de marcadores celulares de superficie por el método de citometría de flujo. ⁽⁵⁾

Con respecto a las inmunodeficiencias humorales, se pueden determinar marcadores que identifican las células B por citometría de flujo que son CD19, que es el marcador que identifica a las Células B en todos sus estados excepto en el de célula plasmática, el CD20 que aparece en la diferenciación del linfocito B, CD 21 que es un marcador de activación de los linfocitos B maduros y los HLA-DR, expresados de forma constitutiva por los linfocitos B ⁽⁵⁾. (Anexo 2)

Respuestas proliferativas linfocitarias a mitógenos y antígenos. Sirven para evaluar la función linfocitaria, dando como respuesta «in vitro» la activación y la proliferación de los linfocitos mediante diferentes moléculas, que simulan la activación natural del linfocito T.

Para estudiar la respuesta del linfocito T a los mitógenos y antígenos, se obtienen células mononucleares de sangre periférica en heparina o EDTA, se colocan en un medio de cultivo con nucleótidos, algunos de ellos con una base marcada, como la timidina tritiada (TT). El grado de activación o proliferación de linfocitos «in vitro» en respuesta a un estímulo (mitógeno o antígeno) se puede evaluar mediante la medida de la incorporación de la TT al ADN que se sintetiza de novo por las células en proliferación. La proliferación de las células del paciente se compara con la del control sano. ⁽¹³⁾

Una proliferación normal tras el uso de un mitógeno concreto implica que toda la vía de activación, desde el punto donde actúa el mitógeno hasta la síntesis de IL-2 y su receptor, que son los estadios finales de la activación y proliferación celular final, es normal. Por lo que en una proliferación disminuida significa algún trastorno de la vía a partir del punto de actuación del mitógeno. ⁽⁵⁾

FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una patología autoinmunitaria compleja, de desarrollo crónico y con afectación multisistémica. La cual posee una gran heterogeneidad en su presentación clínica, evolución y pronóstico. Esto secundario a la producción de autoanticuerpos contra autoantígenos y a la formación de inmunocomplejos que van a mediar las respuestas inflamatorias al depositarse en diversos tejidos tales como corazón, riñones, piel, articulaciones, sangre, cerebro, pulmones ⁽¹⁴⁾.

En cuanto a su fisiopatología el componente inmunológico se continúa estudiando extensamente, estudios recientes han demostrado el papel tan importante de diversos componentes inmunológicos tales como el papel de los linfocitos T, lo cual es de gran relevancia ya que se puede dirigir el tratamiento a estos componentes.

Células T

El rol que juegan las células T en la patogénesis del Lupus Eritematoso sistémico es de gran importancia y han cobrado gran relevancia en el campo de la investigación. Dichas células amplifican e inducen la respuesta inflamatoria a través del contacto directo con otras células inmunológicas, en los órganos linfoides primarios y secundarios actuando a través de la secreción de citocinas pro-inflamatorias o por medio de efectos directos sobre los tejidos diana. Diferentes estudios han identificado anomalías bioquímicas y moleculares en las células T. Las células T pertenecen al sistema inmunitario adaptativo, éstas adoptan un fenotipo del metabolismo anabólico para permitir un cambio en su conformación y pasar del estado de quiescencia a su forma efectora. Una de las vías de activación es la de fosfoinositín 3-quinasa (PI3K)-AKT-mTOR. Estos complejos median diferentes vías de señalización para permitir la reprogramación metabólica en las células T. Lo cual resulta en un cambio en la oxidación de ácidos grasos y la oxidación de piruvato hacia la glucólisis y la glutaminólisis. Cuando las células T son activadas por las células presentadoras de antígenos, se someten a una división celular asimétrica de MYC (familia de protooncogénos) el cual es un factor de transcripción crucial para la diferenciación de varios efectores T, dicho factor es de importancia para impulsar la reprogramación metabólica de las células T. ⁽¹¹⁾

La formación de balsas lipídicas se compone de glucoesfingolípidos y colesterol y es en los dominios de la membrana plasmática donde se acumulan las moléculas relacionadas con la señalización para permitir la activación celular. La síntesis de balsas lipídicas está aumentada en las células T CD4+ en pacientes con LES activo en comparación con individuos sanos, y este aumento en las balsas lipídicas contribuye a aumentar la señalización de TCR en estas células. Las alteraciones en la señalización de TCR en el LES también pueden atribuirse parcialmente a alteraciones de los lípidos en el plasma. Por lo que los glucoesfingolípidos de las células T en reposo de pacientes con LES tienen un patrón alterado, que se asemeja al de las células activadas, y su composición es diferente a la que se encuentra en las células T activadas de individuos sanos (como un enriquecimiento en

lactosilceramidas, globotriaosilceramidas y monosialotetrahexosilgangliósidos) y promueve una activación celular intensificada. ⁽⁷⁾

El aumento de los glucoesfingolípidos en las células T asociado con el LES podría explicarse por un aumento en la expresión del receptor β del hígado X (LXR β , codificado por NR1H2), un receptor nuclear que controla el metabolismo de los lípidos celulares y promueve la síntesis de glucoesfingolípidos CD4+.

Las células T de pacientes con LES expresan altos niveles de LXR β . Por lo cual es importante destacar que el uso de un antagonista de LXR puede normalizar la producción de glicoesfingolípidos por parte de estas células y su función in vitro. LXR β también puede regular el tráfico intracelular e influye en las respuestas inmunitarias adquiridas. El tráfico intracelular de moléculas y orgánulos, principalmente a través de los endosomas, es esencial para el reciclaje de los receptores de superficie, incluidas las moléculas importantes para la activación y función de las células T, como CD3, CD4 y CD71/receptor de transferrina, así como DRP1, un regulador de la actividad mitocondrial.

Se ha observado que dentro de los principales mecanismos que rompen la tolerancia inmune en los EII son la linfopenia, (p. ej., deficiencia de RAG y síndrome de Omenn), defectos de apoptosis (p. ej., síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) y trastornos similares a ALPS), tolerancia central ineficaz [p. ej., poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED), síndrome de DiGeorge], alteración diferenciación y/o función de células T reguladoras (Treg) (p. ej., insuficiencia de IPEX y CTLA-4), defectos del complemento (p. ej., deficiencia de C1q, deficiencia de C4), aumento de la producción y/o señalización de interferón tipo I [p. ej., síndrome de Aicardi - Goutieres (AGS)], aberraciones en la señalización del receptor de células T [p. ej., síndrome de fosfoinositida 3-quinasa δ activada (APDS)] y defectos intrínsecos de las células B (p. ej., proteína quinasa C deficiencia de δ (PKC δ), deficiencia de citidina desaminasa (AID) inducida por activación). ⁽⁶⁾

Modulación de las vías metabólicas en el LES

Los tratamientos actuales para el LES incluyen amplios agentes inmunosupresores que, además de inhibir la respuesta autoinmune intensificada, pueden causar una amplia gama de efectos adversos dañinos. Dada la amplia implicación del metabolismo en la patogenia de las enfermedades inflamatorias (incluido el LES) y en el linaje celular, tanto en el sistema inmunitario innato como en el adaptativo, apuntar a las vías metabólicas para manipular las células T autorreactivas en el LES es una estrategia prometedora.

Tolerancia central ineficaz

El término errores innatos en la inmunidad (EII), hace referencia a múltiples trastornos con diversas manifestaciones clínicas dentro de las cuales pueden ir desde mayor susceptibilidad a infecciones hasta una disregulación inmune. Tales trastornos son causados por mutaciones monogénicas de la línea germinal. Se han identificado más de 430 rasgos monogénicos en los errores innatos de la inmunidad, sin embargo, no todas las mutaciones dentro de los genes afectados son patógenas. Por lo que la localización y severidad de una mutación dentro de un gen en particular va a determinar la disfunción molecular resultante y la consecuente disregulación de la inmunidad y/o tolerancia inmune ⁽⁷⁾. Así mismo la penetrancia incompleta y la expresividad variable de ciertas mutaciones reportadas como causantes de enfermedades cuestionan la etiología monogénica, lo que sugiere la fuerte influencia de modificadores genéticos y/o epigenéticos adicionales. ⁽⁷⁾

Las variantes genéticas reportadas en el contexto de errores innatos de la inmunidad como causantes de enfermedades se han identificado en pacientes con fenotipos reumatológicos, además los genes vinculados a los EII se han identificado como genes de riesgo en enfermedades reumáticas autoinmunes. Tales genes están involucrados en las vías de puntos de control inmunitario, el receptor de antígeno o señalización de citoquinas, así como las respuestas de interferón tipo 1, tales como Gen BACH2, el cual se relaciona con la insuficiencia BRIDA/BACH2. (Anexo 3) ⁽⁹⁾

Se han reportado deficiencias congénitas de componentes del complejo como C1q, C2 y C4 cuyos portadores tienen mayor riesgo de desarrollar Lupus Eritematoso Sistémico. ⁽¹⁰⁾

Un destino alternativo para los timocitos autorreactivos es su diferenciación en CD4 naturales o constitutivos CD4+CD25+Foxp3+ células T reguladoras (TREGS) que tienen la capacidad de suprimir la inducción y activación de las Células T efectoras logrando así regular o prevenir la respuesta inmunitaria. ⁽¹⁰⁾

Los TREG's son un grupo de células T inmunosupresoras que desempeñan un papel esencial en el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria periférica y la regulación de la respuesta inmune. Se ha reportado disfunción de TREG en enfermedades tales como Lupus Eritematoso sistémico, Esclerosis múltiple. Miastenia gravis, y Diabetes tipo I. ⁽¹⁴⁾

DIAGNÓSTICO

En septiembre de 2019 se publicaron los nuevos criterios, por la European League Against Rheumatism y el American College of Rheumatology (Anexo 4) con una especificidad del 93.4%. Dentro de los criterios, anticuerpos antinucleares positivos a título de > 1:80 en al menos una ocasión, el cual es un criterio obligatorio, se agregan 7 criterios clínicos y 3 inmunológicos. ^(Tabla 4) Sin embargo no se encuentran aprobados, por lo que nos basaremos en cuanto al diagnóstico con el cumplimiento de los criterios de la ACR/EULAR. (Anexo 5) ⁽²²⁾

Se han descrito diferentes escalas para medición de la actividad de la enfermedad, tales como British Isles Lupus Assessment group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Index (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure (SLEDAI), UCSF/JHU Lupus Activity Index (LAI) y Systemic Lupus Activity questionnaire (SLAQ), y índices para evaluar daño acumulado: Systemic Lupus International Collaborating clinics/ American College of Rheumatology-Damage Index (SLICC/ACE-DI[SDI]). ⁽²³⁾

El SLEDAI es un índice global que fue desarrollado por un grupo de expertos de Toronto en 1986 y descrito por Bombardier et al. en 1992. Fue modificado por el grupo SELENA durante un estudio para evaluar el uso de estrógenos y progesterona en mujeres con LES y, posteriormente, fue actualizado por Gladman et al. en el 2000. Para desarrollar la primera versión del SLEDAI se identificaron 24 variables que podrían ser factores importantes para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con LES. Con estas variables, se generaron 574 perfiles de posibles pacientes y se presentó esta información a 14 reumatólogos expertos en LES para que evaluaran el grado de enfermedad en una escala de 0 a 10. Se utilizaron modelos de regresión múltiple para estimar la importancia relativa de cada una de estas 24 variables clínicas según la valoración de los expertos y de esta forma se generó este índice global. ⁽²²⁾ (Anexo 6)

Por lo tanto, actualmente existen 4 versiones de este índice: SLEDAI, SELENA-SLEDAI, SLEDAI 2000 y MEX-SLEDAI. Este elimina pruebas inmunológicas y tiene un rango de puntuación de 0 a 32, donde cuanto más alta es la puntuación, más grave es la actividad de la enfermedad de LES. Lupus Flare o lupus activo se define como la puntuación MEX-SLEDAI >5. Puntuación <2 representa remisión o lupus inactivo y una puntuación de 2-5 indica la posibilidad de un brote. > 7 enfermedad activa. (Anexo 7) ⁽²³⁾

En los últimos años se ha producido una mejoría importante en el pronóstico de las enfermedades autoinmunes, gracias a las nuevas estrategias de abordaje de la enfermedad, al mejor uso de los glucocorticoides y de los inmunosupresores, al uso sistemático de la hidroxicloroquina, al empleo de terapias biológicas dirigidas contra células B en los casos refractarios y a un adecuado control de sus comorbilidades. Sin embargo, todavía estamos lejos de su curación definitiva y aún siguen existiendo necesidades no cubiertas. Es previsible que en poco tiempo se aprueben nuevos tratamientos que permitan rescatar a los pacientes refractarios o con un control insuficiente de la actividad de la enfermedad. ⁽¹³⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es desconocida la incidencia y las manifestaciones de inmunodeficiencia que pueden coexistir en las enfermedades autoinmunes, secundario a la heterogeneidad de la actividad de la enfermedad. A pesar de su rareza, la identificación de esos trastornos ayuda a proporcionar información sobre los mecanismos patogénicos de la desregulación inmunitaria, lo que puede ser relevante para comprender la patogenia de los trastornos reumáticos sistémicos.

Conocer las características inmunológicas, puede resultar en cambios en diagnóstico y en tratamiento de estas enfermedades. Ya que, en el caso de presentaciones con alto grado de refractariedad, uno de los tratamientos que se describen es el trasplante de células progenitoras, sin embargo en el caso de los pacientes con enfermedad autoinmune aislada, sin error innato de la inmunidad, el trasplante sería autólogo, pero si coexistiera con un EII, la opción terapéutica de trasplante tendría que ser alogénico. Por este motivo, es de gran importancia, diferenciar la coexistencia de ambas patologías.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las alteraciones inmunológicas en Lupus Eritematoso Sistémico y otras patologías autoinmunes, y cuál es la prevalencia con la población pediátrica estudiada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

- El objetivo principal de la investigación planteada, es realizar un recuento de las principales alteraciones inmunológicas que se presentan en el LES y otras patologías autoinmunes asociadas, al diagnóstico y tras un año de tratamiento y seguimiento con valoración de actividad de la enfermedad. Y así mismo exponer la prevalencia de los fenotipos inmunológicos presentes en la población pediátrica de nuestra institución.
- El tener descritas las alteraciones inmunológicas puede afectar el tratamiento de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico así como su pronóstico, curso y morbilidad.

- Conocer la prevalencia de las mismas ayudará a tener un mejor panorama de dichas patologías que orientará a identificar los posibles estudios diagnósticos que ayudaran a determinar los errores innatos de la inmunidad de manera precoz. Así como determinar, en caso de ser necesario la realización de trasplante de tipo alogénico, a diferencia de autologo en los casos de enfermedades autoinmunes aisladas.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar los cambios serológicos inmunológicos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

Objetivos secundarios:

- Describir los cambios serológicos inmunológicos al diagnóstico y a través de un año de seguimiento terapéutico.
- Detallar las características sociodemográficas de los pacientes con Lupus Eritematoso sistémico.
- Valoración de la actividad de la enfermedad con índice de MEX-SLEDAI y correlacionar con niveles serológicos de inmunoglobulinas.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO

- Tipo de estudio: Estudio longitudinal retrospectivo observacional
- Población: Pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de 2019-2023

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes de 0 a 18 años que cuenten con diagnóstico de LES en el HIMFG.

- Pacientes con seguimiento y tratamiento durante mínimo un año dentro de nuestra institución.
- Pacientes que cuenten con laboratoriales de control registrados en nuestro sistema de laboratorio.
- Pacientes que contaran cumplan con los criterios de síndrome de sobreposición. .

Criterios de exclusión

- Pacientes de 0 a 18 años de edad que no cumplan con el diagnóstico de LES.
- Pacientes que a su ingreso se encontraban con manejo inmunosupresor.
- No contar con el expediente clínico para poder realizar la investigación.
- Pacientes con pérdida de seguimiento en un mínimo de 6 meses.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Diagnóstico de LES	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico con base en Criterios ASR/EULAR	Enfermedad o patología ya diagnosticada.	Numérica
Leucocitos	Cualitativa nominal tricotómica	Célula globosa e incolora de la sangre que se encarga de defender el organismo de las infecciones.	Valores por debajo de su límite inferior o superior para la edad	0= BAJO 1= NORMAL 2= ELEVADO
Neutrófilos	Cualitativa nominal tricotómica	Leucocito que presenta granulaciones citoplasmáticas que son teñidas por colorantes neutros.	Valores por debajo de su límite inferior o superior para la edad	0= BAJO 1= NORMAL 2= ELEVADO

Linfocitos	Cualitativa nominal tricotómica	Leucocito de núcleo redondeado su función los mecanismos de defensa inmunitarios	Valores por debajo de su límite inferior o superior para la edad	0= BAJO 1= NORMAL 2= ELEVADO
Edad	Cualitativa Dicotómica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la valoración	Edad al momento del diagnóstico	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Variable biológica que divide a los seres humanos en mujer u hombre	Características fenotípicas en sujetos femenino y masculino	Hombre/mujer
Complemento	Cualitativa nominal tricotómica	conjunto de proteínas cuya función directa es el reconocimiento y destrucción de los patógenos	Valores por debajo de su límite inferior o superior para la edad	0= BAJO 1= NORMAL 2= ELEVADO
Inmunoglobulinas	Cualitativa nominal tricotómica	Proteína presente en el suero sanguíneo y otras secreciones con capacidad para combinarse específicamente con el antígeno que se encuentra en el origen de su producción	Valores por debajo de su límite inferior o superior para la edad	0= BAJO 1= NORMAL 2= ELEVADO
Anticardiolipinas	Cualitativa nominal tricotómica	Anticuerpo antifosfolípido dirigido contra un complejo β -2-glucoproteína I-fosfolípido	Valores mayores a 40	0= BAJO 1= NORMAL 2= ELEVADO

B2-Glicoproteínas	Cualitativa nominal tricotómica	Proteína plasmática identificada como cofactores para la unión de los anticuerpos antifosfolípidos y los fosfolípidos cargados negativamente	Valores mayores a 40	0= BAJO 1= NORMAL 2= ELEVADO
Índice MEX-SLEDAI	Cualitativa nominal dicotómica	Índice de actividad con puntaje mayor a 7 pts		0= sin actividad 1= con actividad
Ingreso a Consulta Externa	Cualitativa nominal dicotómica	Vigilancia en consulta		0= NO 1= SÍ
Ingreso a Hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	Ingreso por área de urgencias a piso de hospitalización		0= NO 1= SÍ
Ingreso a UTIP	Cualitativa nominal dicotómica	Ingreso que requirió Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos		0= NO 1= SÍ
Síndrome de sobreposición	Cualitativa nominal dicotómica	Coexistencia de dos o más enfermedades autoinmunes, que cumplan los criterios diagnósticos suficientes en cada una de las enfermedades que se superponen.		0= NO 1= SÍ
Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos	Cualitativa nominal dicotómica	Enfermedad autoinmune en donde se producen anticuerpos contra las proteínas de unión a fosfolípidos.		0= NO 1= SÍ
Esclerodermia	Cualitativa nominal dicotómica	Enfermedad reumática autoinmunitaria del tejido conectivo que causa inflamación en la piel y otras áreas del cuerpo		0= NO 1= SÍ
Artritis idiopática juvenil	Cualitativa nominal dicotómica	Enfermedad crónica autoinmune que se caracteriza por tumefacción o limitación al movimiento de una articulación acompañada de calor, dolor o eritema, de etiología desconocida, que comienza antes de los 16 años y persiste por al menos 6 semanas		0= NO 1= SÍ

Tabla: Descripción de variables y características a estudiar.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de los datos recabados se utilizó estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresaron dependiendo de su distribución en frecuencias y porcentajes. Los resultados de las variables con distribución normal se representaron en promedio y desviación estándar y las variables con distribución anormal por medio de mediana y rangos intercuartílicos.

Todos los datos se procesaron con el programa IBM SPSS Statistics.

Recursos humanos, materiales y financieros

El Investigador principal es la Dra. Yessica Sarahí Aponte Pérez quien se encuentra actualmente cursando la especialización en Pediatría en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

El asesoramiento temático del presente protocolo está a cargo del Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez.

Para la elaboración se emplearán, libros, artículos de revistas médicas, impresora, así como los programas electrónicos de uso básico como Word y Excel para la elaboración de gráficas y presentación de los resultados.

Para el análisis se utilizarán computadoras, internet, tabletas electrónicas, impresiones y la compra del software SPSS arrojando un presupuesto aproximado de 4000 pesos aproximadamente.

Para la recolección de datos se revisarán expedientes de los casos confirmados para Lupus Eritematoso Sistémico, así como en la base de datos de sistema de laboratorio.

Se reducirá al mínimo el material de papelería, para minimizar el impacto ambiental.

LIMITACIONES

Al ser un estudio retrospectivo observacional, no se tiene ninguna influencia sobre los resultados por lo cual dependemos exclusivamente de los reportes, en los cuales los expedientes se pueden encontrar incompletos, o abordajes con serologías

incompletas. Así mismo en este estudio se analizaron expedientes con diagnóstico de LES y algunos casos síndrome de sobreposición, por lo que no es extrapolable a otras poblaciones, ya que existen otros tipos de enfermedades autoinmunes con comportamientos diferentes. Dentro del abordaje diagnóstico, tampoco se realizaron valoraciones genéticas que nos pudieran llevar a realizar el diferencial diagnóstico de forma más precisa.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se realizará un estudio donde se usara una técnica de investigación retrospectiva, en el cual no se realiza intervención o modificación en las variables psicológicas y sociales de los individuos por lo que se considera una investigación sin riesgo ético.

Conforme marca el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1987), en los apartados del artículo 17, título segundo, capítulo primero, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo, al emplearse técnicas y métodos de investigación documental que no implicarán ninguna intervención con los individuos que participan en el estudio, por lo tanto, no se requerirá consentimiento informado, así mismo, de acuerdo al artículo 16, que señala que en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice, se guardara la privacidad y confidencialidad de los datos obtenidos en los expedientes, utilizándose solo con fines académicos.

No contamos con ningun conflicto de interés en la investigación a realizar.

RESULTADOS

En este estudio se revisaron 120 expedientes clínicos de los cuales 75 cumplieron con los criterios de inclusión. Incluimos pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período de enero 2019 a enero de 2023.

De los cuales se descartaron 45 pacientes, ya que 9 de estos se encontraban con diagnóstico presuntivo sin embargo faltaba segunda determinación de perfil reumatológico, 22 de los expedientes no se localizaron en archivo ni contaban con expediente electrónico, 7 de los anteriores tenía diagnóstico confirmado sin embargo era reciente por lo cual no contaban con el seguimiento a un año de tratamiento, tal como se representa en la Figura 1.

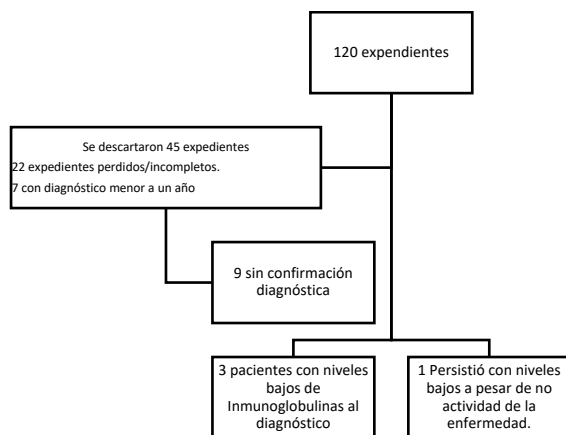


Figura 1. Algoritmo metodológico del estudio.

En este estudio la media de edad actual fue 13.9 ± 3.3 años, donde el sexo predominante fue el femenino en 82.9% de los casos, con una edad promedio al diagnóstico de 11.5 ± 3.0 años. Solamente el 4% del total de los pacientes fallecieron.

Respecto al método de abordaje de estos pacientes, el más prevalente fue a través de la consulta externa en 34 (3.4%) de los casos, seguido de hospitalización 23 (2.3%) y solo el 5 (0.5%) ameritó ingresar a la unidad de terapia intensiva pediátrica. En cuanto al perfil reumatológico, identificamos que en 47 (61.8%) de los casos presentaron positividad para Anti dsDNA, el 21 (27.6%) para anticoagulante lúpico y el 12 (15.8%) para anti-nucleosoma. El resto de las características se describen en la Tabla 1.

En un subanálisis, se estudiaron aquellos pacientes con tratamiento y seguimiento durante un año (n=62), donde se observó que el 18 (29%) requirió fármaco biológico por persistencia de actividad de la enfermedad.

Con la medición de actividad a través de MEX-SLEDAI, 9 (14.5%) persistieron con enfermedad activa a pesar de recibir tratamiento inmunomodulador, como se muestra en la Figura 2.

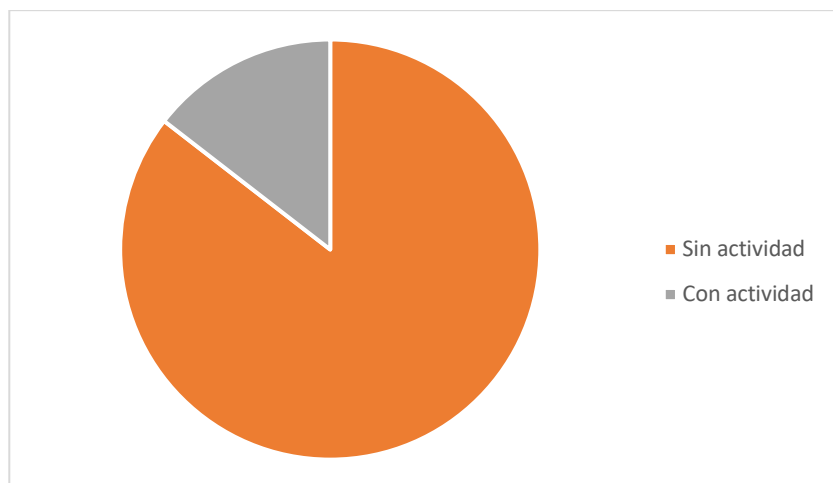


Figura 2. Actividad de la enfermedad con índice MEX-SLEDAI

Se observó que la prevalencia de los anticuerpos antifosfolípidos fue mayor para anticoagulante lúpico en 21 (27.6%). Se detectó positividad en 20 (26.3%) y de anticardiolipina IgG en 7 (9.2) de toda la población.

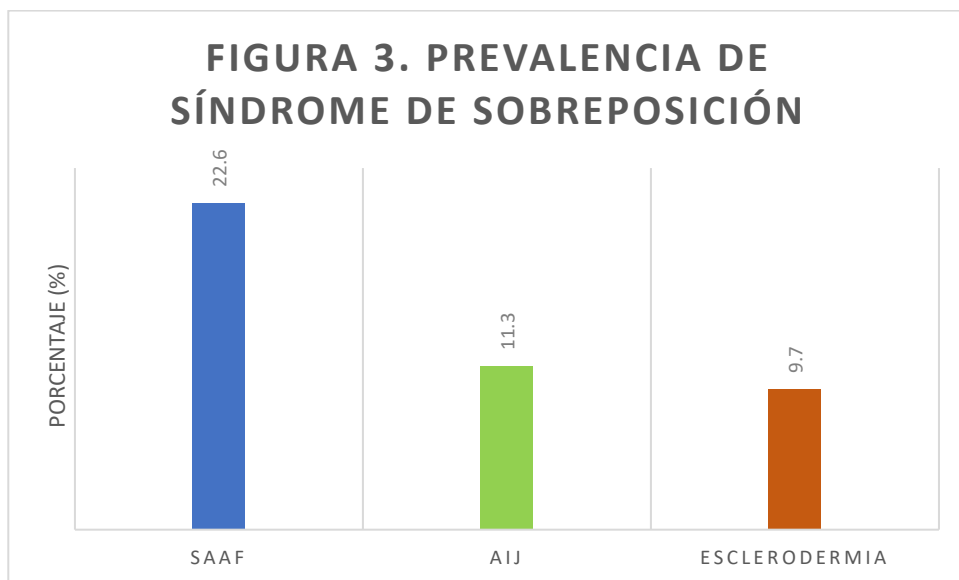
Perfil reumatológico, n (%)	
Factor reumatoide¹	
Positivo	16 (21.1)
Negativo	4 (5.3)
Sin muestra	55 (72.4)
ANA homogéneo ²	
Positivo	46 (60.5)
Negativo	2 (2.6)
Sin Muestra	28 (36.8)
Anti-Sm IgG ³	
Positivo	11 (14.5)
Negativo	39 (51.3)
Sin Muestra	25 (32.9)
Anti-Nucleosoma ³	
Positivo	33 (43.4)
Negativo	12 (15.8)
Sin muestra	30 (39.5)
Anticoagulante lúpico ⁴	
Positivo	21 (27.6)

Negativo	28 (36.8)
Sin muestra	26 (34.2)
Anticardiolipina IgG ⁵	
Positivo	7 (9.2)
Negativo	57 (75)
Sin muestra	11 (14.5)
Anticardiolipina IgM ⁵	
Positivo	6 (7.9)
Negativo	58 (76.3)
Sin Muestra	11 (14.5)
Anticardiolipina IgA ⁵	
Positivo	2 (2.6)
Negativo	61 (80.3)
Sin muestra	12 (15.8)
Anti B2 glicoproteína IgG ⁵	
Positivo	6 (7.9)
Negativo	59 (77.6)
Sin Muestra	10 (13.2)
Anti B2 glicoproteína IgM ⁵	
Positivo	20 (26.3)
Negativo	46 (60.5)
Sin Muestra	9 (11.8)
Anti B2 glicoproteína A ⁵	
Positivo	4 (5.3)
Negativo	60 (78.9)
Sin muestra	6 (7.9)
Anti dsDNA ⁶	
Positivo	47 (61.8)
Negativo	21 (27.6)
Sin muestra	7 (9.2)

Tabla 1. Perfil reumatológico al diagnóstico de pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico.

- 1 Factor Reumatoide positivo >15
- 2 ANA positivo >1:80
- 3 Anti Sm y Antinucleosomas >20
- 4 Anticoagulante lúpico> 1.2 en ratio normalizado
- 5 Anticardiolipinas Positivo: >40 RU/ml
- 6 Anti sdDNA >100

Por su parte, la Figura 3 esquematiza la prevalencia del Síndrome de sobreposición donde resalta el Síndrome Antifosfolípidos, seguido de otras tales como Artritis Idiopática Juvenil y Esclerodermia.



SAAF: Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; AIJ: Artritis idiopática juvenil

Figura 3. Prevalencia de Síndrome de Sobreposición

En cuanto a las alteraciones inmunológicas, con respecto a la biometría hemática, en la determinación del diagnóstico se encontró que los valores de Leucocitos 19 (25%) estuvieron disminuidos, con seguimiento al año y normalización en el 75.8 % y persistencia de leucopenia en 14 (22.6%). Resto de resultados reportados en la Tabla 2.

Con respecto a la cuantificación de Inmunoglobulinas, al diagnóstico se identificaron niveles bajos de IgG en 8 (10.5%) e IgA en 6 (7.9%) y en el seguimiento tras un año de seguimiento y tratamiento IgG solo 5 (8.1%) e IgA 2 (3.2%).

En cuanto a complemento se detectó hipocomplementemia para C3 en 51 (67.7%) y al año persistieron 17 (27.4%), para C4 50 (65.8%) y al seguimiento 14 (22.6%)

Laboratoriales	Al diagnóstico n = 75 (100%)	Seguimiento de 1 año n = 65 (100%)
Perfil inmunológico, n (%)		
Hipocomplementemia* n (%)		
C3	51 (67.1)	17 (27.4)
C4	50 (65.8)	14 (22.6)
Inmunoglobulinas n (%)		

IgG		
Bajo*	8 (10.5)	5 (8.1)
Elevado	40 (52.6)	6 (9.7)
IgA		
Bajo*	6 (7.9)	2 (3.2)
Elevado	13 (17.1)	10 (16.1)
IgE		
Normal	43 (56.6)	50 (80.6)
Elevado	32 (42.1)	5 (8.1)
IgM		
Bajo	5 (6.6)	12 (19.4)
Elevado	5 (6.6)	3 (4.8)
Biometría hemática n (%)		
Leucocitos, u/L		
Disminuido*	19 (25)	14 (22.6)
Elevado	3 (3.9)	1 (1.6)
Neutrófilos, u/L		
Disminuido*	1 (1.3)	6 (9.7)
Elevado	3 (3.9)	1 (1.6)
Linfocitos, u/L		
Disminuido*	39 (51.3)	39 (52)
Elevado	1 (1.3)	1 (1.3)

Tabla 2. Perfil inmunológico al diagnóstico y al año de seguimiento de pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico.

DE: Desviación estándar.

*Nivel inferior al límite para la edad.

| Nivel superior al límite para la edad.

DISCUSIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico, es una entidad muy compleja que se caracteriza por múltiples alteraciones inmunológicas con diferentes presentaciones clínicas con respecto a la actividad de la enfermedad. En el presente estudio se logró identificar que, del total de la población analizada al diagnóstico, tres de ellos se encontraron con disminución en niveles de Inmunoglobulinas en al menos dos de ellas (IgG e IgA), y solo uno de ellos persistió en la toma control, con disminución de IgA e IgM sin aparente actividad de la enfermedad. En comparación con un estudio trasversal, retrospectivo y unicéntrico ⁽¹⁷⁾ realizado en 262 pacientes con enfermedades reumatológicas en el Centro Médico Nacional La Raza, que se encontraban en

tratamiento con Rituximab, en donde observaron 8 casos de hipogammaglobulinemia persistente sin aparentes factores asociados a la misma.

En nuestro estudio no se observó hipogammaglobulinemia con respecto a la asociación de uso de agente biológico (Rituximab). A diferencia de lo reportado por Barmettler, en una cohorte de 8633 pacientes con aumento en la gravedad de hipogammaglobulinemia que los conllevó a infecciones graves.⁽²⁴⁾ Por lo que el rol de estos como posibles agentes etiológicos de hipogammaglobulinemia puede ser controversial.

En un reporte de caso realizado por Paats⁽²³⁾ de un paciente con LES, nefritis lúpica e inmunodeficiencia común variable que fue tratado con ciclofosfamida e inmunoglobulina sin complicaciones infecciosas graves. Motivo por el cual es de importancia para la identificación para establecer tratamientos profilácticos en estos pacientes que tienen mayor riesgo de presentar infecciones graves.

Se han reportado 19 casos de pacientes con lupus eritematoso sistémico e inmunodeficiencia común variable, de los cuales 18 corresponden a pacientes con LES que recibieron tratamiento con corticoides e inmunosupresores y desarrollaron hipogammaglobulinemia e infecciones a repetición luego de varios años de evolución del lupus⁽²⁰⁻²¹⁾.

En nuestro estudio se observó que, en cuanto a las características sociodemográficas, la prevalencia fue mayor en pacientes femeninos con el total del 89.2% de los casos, así como dentro de las comorbilidades con mayor frecuencia asociada fue Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Tal como lo reporta Gutiérrez M⁽¹⁸⁾ en un análisis retrospectivo de 870 pacientes pediátricos y adultos con inmunodeficiencia común variable en donde observaron que las enfermedades reumáticas estaban presentes en el 5,9% de los pacientes con inmunodeficiencia común variable, proporción mujer a hombre (3.3:1) y una mayor proporción de pacientes no blancos en el grupo de enfermedades reumatológicas ($p < 0,05$). Dentro de los trastornos reumatológicos los reportados con mayor frecuencia fueron: artritis inflamatoria, síndrome de Sjögren, LES, síndrome de Raynaud y vasculitis. Y observaron que, en alrededor de un tercio de los pacientes, una afección

reumatológica se asoció con una complicación inflamatoria adicional o malignidad.
(18)

Así mismo se han descrito asociaciones genéticas entre enfermedades reumatológicas y errores innatos de la inmunidad, tales genes están involucrados en las vías de puntos de control inmunitario, como el Gen BACH2, el cual se relaciona con la insuficiencia de BRIDA/BACH2, que es esencial para el funcionamiento de los linfocitos T y B. (18) Se han reportado deficiencias congénitas de componentes del complejo como C1q, C2 y C4 cuyos portadores tienen mayor riesgo de desarrollar Lupus Eritematoso Sistémico.

La edad es un factor importante con respecto a la presentación serológica, se realizó una cohorte en población de Reino Unido en donde se observaron los patrones clínicos y serológicos específicos de la edad: pre-puberal (≤ 7), peripuberal (8–13) y adolescente (14–18) y se encontró que las distintas diferencias clínicas y de laboratorio entre los grupos de edad respaldan la hipótesis de que los mecanismos patogénicos variables pueden contribuir a las diferencias en las presentaciones clínicas, las respuestas al tratamiento y los resultados de la enfermedad, no solo entre pacientes adultos y pediátricos, sino también dentro de la cohorte de pacientes con LES. En nuestra población analizada los adolescentes fueron los más prevalentes. La actividad de la enfermedad en el momento del diagnóstico es mayor en los individuos diagnosticados en la adolescencia en comparación con los pacientes más jóvenes. (19)

En función de la presencia de autoanticuerpos y una mayor prevalencia de características mediadas por anticuerpos (incluidas trombocitopenias, linfopenia, hipocomplementemia), los mecanismos inmunitarios adaptativos pueden desempeñar un papel cada vez mayor con la edad. (19)

El tener una muestra pequeña puede condicionar a que los análisis realizados no sean significativos, por lo que se sugiere incrementar el número de muestra para estudios posteriores o a futuro de seguimiento de la base de datos obtenida. En nuestro estudio se observó un paciente con disminución de inmunoglobulinas, sin embargo, solo es sugestivo, no confirmatorio, probablemente la escasa información

pudo ser secundaria a pérdida de seguimiento de los pacientes, así como que parte importante de la población tenía poco tiempo de seguimiento, lo cual formaba parte de los criterios de exclusión.

FORTALEZAS, DEBILIDADES Y OPORTUNIDADES

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, el seguimiento con marcadores inmunológicos no se logró realizar de manera homogénea en todos nuestros pacientes, esto secundario a los elevados costos y pérdida de seguimiento en algunos de ellos. Dada la heterogeneidad de la enfermedad al diagnóstico, al seguimiento no se solicitan los mismos laboratoriales, lo que también nos limita en información uniforme de todos los pacientes.

En cuanto a las fortalezas de este estudio, podemos destacar, que se tratan de patologías poco comunes de las cuales se puede obtener información de primera mano en nuestra institución, lo que nos abre la puerta para continuar con la realización de estudios de investigación. Así mismo, es de los pocos, si no es que el primero, en determinar la prevalencia de las características serológicas en pacientes con enfermedades reumatológicas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y al mismo tiempo correlacionarlo con los errores innatos de la inmunidad.

CONCLUSIONES

Si bien, las patologías reumatológicas y los Errores innatos de la inmunidad, son patologías muy poco frecuentes, pero eso no significa que no puedan coexistir. El propósito principal de este estudio fue observar las alteraciones inmunológicas en, se observó que todos al debut presentaron disminución en las cuentas leucocitarias, de complemento y en su minoría de inmunoglobulinas, tal como es la presentación del LES, sin embargo, al control y sin actividad de la enfermedad se observó persistencia en la disminución de inmunoglobulinas en un paciente. Lo cual nos lleva a no desestimar estas alteraciones inmunológicas y a profundizar en la etiología de

estas, ya que esto cambia el pronóstico y tratamiento de la enfermedad. Al momento no tenemos herramientas diagnósticas ni protocolos que nos permitan establecer diagnósticos certeros, y el comportamiento serológico de la enfermedad va a estar regido por la actividad. La importancia de la detección de ambas patologías radica en el otorgamiento de tratamiento de manera eficaz por la susceptibilidad que tienen de presentar enfermedades infecciosas con probables complicaciones que ameriten hospitalizaciones generando más costes en el sector salud. Así mismo es de vital importancia realizar la diferenciación de ambas patologías ya que en caso de ser candidato a trasplante de células progenitoras, si coexisten ambas patologías, tendría que ser de tipo alogénico, a diferencia de que si fuera solo LES la opción es autólogo.

Dado que, se han descrito alteración en genes que se presentan en ambas patologías, es importante realizar el diferencial de cada una de ellas, lo cual no es una tarea sencilla de realizar. Por lo que la medicina moderna demanda la realización de estudios de secuenciación genética con la finalidad de poder establecer diagnósticos más certeros que conlleven a opciones terapéuticas dirigidas.

Nuestro hospital al ser un instituto de tercer nivel y centro de referencia de toda la república mexicana y dadas las particularidades de estas patologías y la prevalencia, podría ser de apoyo, como herramienta diagnóstica, establecer un protocolo de toma de perfiles inmunológicos para la valoración de errores innatos de la inmunidad.

CRONOGRAMA

Actividad	Agosto 2021- Marzo 2022	Abril 2022 - Mayo 2022	Junio 2022- Mayo 2023
Revisión bibliográfica		X	
Elaboración de base de datos		X	
Análisis estadístico			x
Análisis de resultados			X
Discusión y conclusiones.			X

BIBLIOGRAFÍA

1. Jadue N, Et Al., Inmunopatogenia De Las Enfermedades Autoinmunes. Rev. Med. Condes (2012) 23 (4) 464-472
2. Georgios Sogkasa, Torsten Wittea, (2023) The link between rheumatic disorders and inborn errors of immunity. The Lancet.
3. M. A. Martín-Mateos. Diagnóstico precoz de las inmunodeficiencias. Signos guía y pruebas complementarias orientativas para el pediatra. Sección de Inmunología y Alergia Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. España 2011;9(3):145-52
4. Carla Bastías O., Francisco Sidgman G., Consuelo Rodríguez M., Laboratorio De Inmunología En La Práctica Clínica Revista Médica Clínica Las Condes 2015, 26, (6) 764-77
5. Kliegman et al. Nelson Tratado de Pediatría. Capítulo 149 Desarrollo y función linfocitarios, Edicion 21 Volumen 1 Elsevier (2020) 1097-1125
6. Contreras J., González L., Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. An Pediatr Contin. 2013;11(5):282-90
7. Rodríguez-Lozano AL, Rivas-Larrauri FE, García-de la Puente S, Alcivar-Arteaga DA and González-Garay AG (2022) Prognostic Factors at Diagnosis Associated With Damage Accrual in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients. Front. Pediatr.

8. Amir, S. et al. T Cell Metabolism: New Insights In Systemic Lupus Erythematosus Pathogenesis And Therapy. *Nature Review Rheumatology* (2020)
9. Chang-Youh Tsai, et al. Molecular and Cellular Bases of Immunosenescence, Inflammation, and Cardiovascular Complications Mimicking “Inflammaging” in Patients with Systemic Lupus Erythematosus *International Journal of Molecular Sciences* (2019).
10. Vaishali R. Moulton, George C. Tsokos. T cell signaling abnormalities contribute to aberrant immune cell function and autoimmunity *J The Journal of Clinical Investigation* 2220-2227 (2015)
11. Seung-Chul Choi, Immune Cell Metabolism in Systemic Lupus Erythematosus *Curr Rheumatol Rep* (2016)
12. Narváez J. Revisión: lupus eritematoso sistémico 2020. *Med Clin (Barc)*. 2020.
13. H. Long, et al., The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity, *Journal of Autoimmunity* (2016)
14. Morel, L. Immunometabolism in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 13, 280–290 (2017)
15. M. A. Martín-Mateos. Actualización Diagnóstico precoz de las inmunodeficiencias. Signos guía y pruebas complementarias orientativas para el pediatra *An Pediatr Contin*. 2011;9(3):145-52
16. Carla Bastías O., Francisco Sidgman G., Consuelo Rodríguez M., Laboratorio De Inmunología En La Práctica Clínica *Revista Médica Clínica Las Condes* 2015, 26, (6) 764-775
17. Parra-Ortega I., et al Determinación y cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T y células natural killer en sangre periférica de individuos sanos por citometría de flujo. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* (2018) 66-78
18. Vera-Rivero Daniel Alejandro, et al (2019) Medición de la actividad lúpica y daño acumulado en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Órgano*

oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología Volumen 21, Número 2; 2019 ISSN: 1817-599

19. Gutierrez MJ, Sullivan KE, Fuleihan R, Bingham CO. Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:318-26. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.013>
20. J S Massias, et al. (2020) Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Sage Journals* Volume 29, Issue 5, April 2020, Pages 474-481
21. Geneviève M, Bonnet F, Michaux C, Geffroy CE, Vandenhende MA, Combe C, et al. Néphropathie lupique liée à un déficit immunitaire commun variable d'évolution favorable sous immunoglobulines intraveineuses. *Rev Med Interne* 2012; 33:31
22. Fernández-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, Muñoz P, Tutor- Ureta P, Silva L, et al. Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:238-45
23. Isabel Castrejón, Iñigo Rúa-Figueroa María Piedad Rosario, Loreto Carmona (2014) Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *ReumatolClin.*2014;10(5):309–32.
24. Paats A (2020) Lupus eritematoso sistémico e inmunodeficiencia común variable: dos caras de una misma moneda. *Rev. parag. reumatol.* vol.6 no.2 Asunción Dec. 2020. <http://dx.doi.org/10.18004/rpr/2020.06.02.85>
25. Barmettler S, Ong M, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality with Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184169. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4169

ANEXOS

ANEXO 1

PRUEBAS DE CRIBADO	PRUEBAS AVANZADAS	PRUEBAS DE INVESTIGACIÓN O ESPECIALES
DEFICIENCIA DE LINFOCITO B Concentraciones de IgG, IgM, IgA e IgE Títulos de isohemaglutinina Respuesta de Ac a antígenos de vacunas (p. ej., tétanos, difteria, neumococos, <i>Haemophilus influenzae</i>)	Número de linfocitos B (CD19 o CD20) Respuestas de Ac a vacunas de refuerzo o vacunas nuevas	Fenotipificación avanzada de linfocitos B Biopsias (p. ej., ganglios linfáticos) Respuesta de Ac a antígenos especiales (p. ej., bacteriófago ϕ X174), análisis de mutación
DEFICIENCIAS DE LINFOCITO T Recuento de linfocitos Radiografía de tórax para estudio de tamaño del timo* TREC	Número de subgrupos de linfocitos T (CD3, CD4, CD8) Respuesta proliferativa a mitógenos, antígenos, células alógenas Análisis de la delección 22q11.2	Citometría de flujo avanzada Análisis enzimáticos (p. ej., ADA, PNP) Análisis de la mutación, estudios de activación de linfocitos T
DEFICIENCIA DE FAGOCITOS Recuento y forma de leucocitos Análisis de estallido respiratorio	Análisis de moléculas de adhesión (p. ej., CD11b/CD18, ligando de selectina) Análisis de mutación	Análisis de mutación Análisis de la función de los macrófagos
DEFICIENCIA DEL COMPLEMENTO Actividad CH ₅₀	AH ₅₀ , actividad	Análisis de componentes específicos

ANEXO 2

POBLACIÓN DE CÉLULAS	MARCADORES
Células B	CD3-CD19+, CD20+ o CD3-HLA-DR+
Células T maduras (periféricas)	CD3+
Células T helper O cooperadoras	CD3+ CD4+
Células T supresoras/ citotóxicas	CD3+ CD8+
Células NK	CD3-, CD16+ o CD56+
Células T activadas	CD3+, HLA-DR+

ANEXO 3

GEN	TRASTORNO DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA	ENFERMEDAD REUMÁTICA ASOCIADA
BACH2	Insuficiencia BRIDA/BACH 2	Lupus Eritematoso sistémico Artritis reumatoide
DEF6	Deficiencia de DEF6 (Inmunodeficiencia combinada)	Lupus Eritematoso sistémico
NCF1	Enfermedad granulomatosa	Lupus Eritematoso sistémico Artritis Reumatoide Síndrome de Sjögren
FNGR2	Deficiencia total o parcial de FNyR2 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease)	Lupus Eritematoso Sistémico Artritis Reumatoide
IRF7	Deficiencia IRF7	Lupus Eritematoso Sistémico

ANEXO 4 Criterios de Clasificación de la SLICC de LES

Criterios Clínicos		
1.- <u>Lupus cutáneo agudo</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Rash malar lúdico - Lupus bulloso - Variante lúpica de la necrosis epidérmica tóxica - Rash lúpico maculopapular - Rash lúpico fotosensible 	
	<u>Lupus cutáneo subagudo</u> (forma psoriasiforme no indurada y/o lesiones anulares policíclicas que se resuelven sin cicatriz aunque con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias)	(en ausencia de desmatomiositis)
2.- <u>Lupus cutáneo crónico</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Rash discoide clásico (localizado encima del cuello o generalizado tanto encima como debajo del cuello) - Lupus hipertrófico (verrucoso) - Poniculitis lúpica (profunda) - Lupus mucoso - Lupus eritematoso tumidus - Sabañones lúpicos - Overlap entre lupus discoide y lichen plano 	
3.- <u>Úlceras orales/nasales</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Paladar, boca, lengua - Nariz 	(en ausencia de otra causa como vasculitis, Behçet, infección herpética, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comida ácida)
4.- <u>Alopecia no cicatricial</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Adelgazamiento difuso - Fragilidad capilar con pelos rotos visibles 	(en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, ferropenia o alopecia androgénica)
5.- <u>Sinovitis</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Inflamación de ≥ 2 articulaciones - Artralgias de ≥ 2 articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina 	
6.- <u>Serositis</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor pleurítico típico más de 1 día / líquido pleural / roce pleural - Dolor pericárdico típico más de 1 día / líquido pericárdico / roce pericárdico / pericarditis en el ECG 	(en ausencia de otras causas como infección, uremia, pericarditis de Dressler)
7.- <u>Nefropatía lúpica</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Índice Albumina/creatinina en orina (u orina de 24 horas) equivalente a más de 500 mg/24 h - Cilindros hemáticos en orina 	
8.- <u>Neurolupus</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Convulsiones - Psicosis - Mononeuritis múltiple - Mielitis - Neuropatía periférica o craneal - Estado contusional agudo 	(en ausencia de otras causas como vasculitis, primaria del SNC, infecciones, diabetes mellitus, uremia, drogas, intoxicación)

9.- <u>Anemia hemolítica</u>		
10.- Leucopenia < 4.000/mm ³ - Linfopenia < 1.000/mm ³		(en ausencia de otras causas como corticoterapia, infecciones, síndrome de Felty, drogas o hipertensión portal)
11.- Trombocitopenia < 100.000/mm ³		(en ausencia de otras causas como drogas, hipertensión portal, púrpura trompetica trombocitopénica)

Criterios Inmunológicos		
1.- ANA positivo	(según el límite de referencia del laboratorio local)	
2.- Anti-DNAds positivo	(según el límite de referencia del laboratorio local o > 2 veces el rango de referencia si testado con ELISA)	
3.- Anti-Sm positivo		
4.- Anticuerpos antifosfolípido positivos	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulante lúdico positivo - RPR luético falso positivo - Niveles de anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgA, IgG, IgM) - Anti-β_2-glicoproteína positiva (IgA, IgG, IgM) 	
5.- Hipocomplementemia	<ul style="list-style-type: none"> - C3 bajo - C4 bajo - CH50 bajo 	
6.- Test de Coombs directo positivo	(en ausencia de anemia hemolítica)	

El paciente debe reunir:

- **4 criterios** de los cuales al menos **1 debe ser clínico y otro inmunológico**
- Presentar nefritis lúpica demostrada mediante biopsia en presencia de ANA o de anti-DNAds

ANEXO 5 Criterios de ASR/EULAR

Criterio de entrada Anticuerpos antinucleares positivos >1/80 por inmunofluorescencia indirecta mediante sustrato de la línea celular HEp-2 (en cualquier momento)	
Dominios clínicos	Puntos
Constitucional	
Fiebre	2
Cutáneo	
Alopecia no cicatricial	2
Aftas orales	2
Lupus cutáneo subagudo o lupus discoide	4
Lupus cutáneo agudo	6
Articular	
Sinovitis o dolor en ≥ 2 articulaciones con rigidez articular matutina > 30 min	6
Neurológico	
Delirium	2
Psicosis	3
Convulsiones	5
Serositis	
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6
Hematológico	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	3
Hemólisis autoinmunitaria	4
Renal	
Proteinuria $> 0,5$ mg/24 h	4
Nefritis lúpica clase II o V	8
Nefritis lúpica clase III o IV	10
Anticuerpos antifosfolípidicos	
Anticardiolipina a títulos medios o altos o anti B.2 glucoproteína 1 o anticoagulante lúpico positivo	2
Complemento	
C3 bajo o C4 bajo	3
C3 bajo y C4 bajo	4
Anticuerpos	
Anti-ADNn	6
Anti-Sm	6

ANEXO 6. ÍNDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

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		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras 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 7. Índice de actividad MEX-SLEDAI

CALIFICACIÓN	DESCRIPTOR	DEFINICIÓN
Trastorno neurológico: 8 puntos.	Psicosis	Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, perdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado, catatónico. Se debe excluir uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis.
	Evento vascular cerebral	Episodio nuevo. Se excluye aterosclerosis
	Convulsiones	De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundaria a drogas.
	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con perdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad sicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
	Mononeuritis	Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno más nervios craneales o periféricos
	Mielitis	Paraplejia de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres excluyendo otras causas.
Trastorno renal: 6 puntos	Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0,5 g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor de 5 mg/dL.	

Vasculitis: 4 puntos	Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de los dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
Hemólisis, trombocitopenia; 3 puntos	Hb < 12 g/dL y con reticulocitos corregidos > 3%. < 100.000 plaquetas/mL, no debida a drogas u otras causas
Miositis: 3 puntos	Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK.
Artritis: 2 puntos	Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular
Afección cutánea: 2 puntos	Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello
Serositis 2 puntos	Pleuritis: historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis: historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intraabdominales).
Fiebre, fatiga: 1 punto	Más de 38o C después de la exclusión de proceso infeccioso Fatiga inexplicable
Leucopenia, linfopenia: 1 punto	Leucocitos < 4 000/mm ³ , no secundario al uso de drogas Linfocitos < 1200/mm ³ no secundario al uso de drogas
Puntaje total de Índice MEX-SLEDAI	LES activo: >9: cuando el médico evalúa al paciente >7: cuando el médico evalúa la historia clínica

Abreviaciones:

MITÓGENO O ANTIGENO	FUNCION
Superantígenos (enterotoxinas estafilocócicas A y C)	Se unen, sin procesamiento, al borde lateral del HLA-II de la célula presentadora de antígeno, y del complejo TCR-CD3. Estimula a un número mucho mayor de linfocitos T que los antígenos (hasta un 20)
Anti-CD3	Estimula el receptor CD3, saltándose el reconocimiento del antígeno, e inicia la cascada que conduce a la activación de la célula T
Lectinas: fitohemaglutinina y concanavalina	Aglutinan azúcares de moléculas como TCR CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD43 y activan al linfocito T de forma independiente al TCR
Ionóforos del Ca ⁺⁺ (ionomicina)	Actúan de manera similar al inositol trifosfato, aumentando el Ca ⁺⁺ intracelular
Forbol miristol acetato	Tiene el mismo mecanismo de actuación que la PKC El uso combinado de ionomicina y PMA activa el linfocito T, independientemente de CD3 y CD2
CD28	Es una molécula coestimuladora. Estabiliza los transcritos de ARN de la IL-2, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α y potencia a otros mitógenos como CD3, CD2, lectinas y PMA
CD26 y CD69	Moléculas coestimuladoras. Potencia la proliferación de los linfocitos T estimulados por PMA
IL-2	Corrige la proliferación de los defectos de IL 2 con expresión normal de los receptores de la IL-2
Mitógeno Pokeweed	Mitógeno de la célula B, dependiente de la célula T. Explora función de células B y T, y la cooperación entre ellas
Anti-CD2	El CD2 o T11 es el receptor de los hematíes de carnero de los linfocitos T. Es el marcador Pan-T por excelencia. En anti-CD2 hace proliferar al linfocito T por una vía alternativa al TCR-CD3