



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

11227
83

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
MEDICINA INTERNA

PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE IgA EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO EN MEXICO Y REVISION DE
LA LITERATURA

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. JOSE ENCARNACION URIBE POZOS



IMSS

ENERO 2001



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA".
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.

PROYECTO DE TESIS
PARA GRADUACION DE ALUMNO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

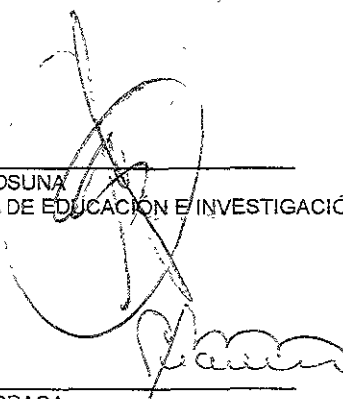
TITULO: PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE IgA EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO EN MEXICO y REVISION DE LA LITERATURA.

ASESOR DE TESIS. Dr. LUIS JAVIER JARA QUEZADA
Médico Adscrito al servicio de Reumatología del CMNR e Investigador Asociado a S.N.I.

Realizado: DR. JOSE ENCARNACION URIBE POZOS.

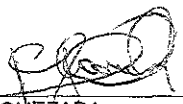
NUMERO DEL PROYECTO DEFINITIVO: **99-890-0036**

HOJAS DE FIRMAS



DR. JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA.

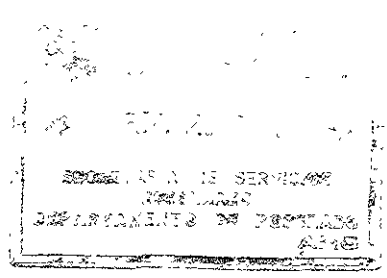
DR. RAUL ARIZA ANDRACA
TITULAR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA.



DR. LUIS JAVIER JARA QUEZADA
ASESOR DE TESIS. MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA.



DR. JOSE ENCARNACION URIBE POZOS
RESIDENTE ASPIRANTE DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA.



DEDICATORIA.

A MI MADRE.

Por ser la persona que más he amado;
Por haberme dado una educación ejemplar
Porque siempre he recibido su apoyo, en vida y ahora sin ella.
(qepd).

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

Por darme salud, paciencia y sabiduría.

A mi mejor amigo.

MI PADRE: Dr José E. Uribe Madrigal; Por haberme dado su apoyo incondicional y ejemplo profesional.

A mis hermanos:

Marilú, Eduardo y Andrés gracias por su apoyo.

A mis profesores:

Por ser excelentes profesionales y haberme dado con paciencia sus enseñanzas y experiencias.

Muchas Gracias.

A mi novia:

Montserrat, por tu comprensión y ayuda.

A mi compadre y amigo:

Dr. Domínguez, por tu asesoría metodológica.

Muchas Gracias.

A mi Hospital:

Especialidades Centro Médico Nacional "LA RAZA".

Por ser el mejor hospital.

2. INDICE.

1.- Presentación del trabajo (Hoja frontal).

2.- Índice.

3.- Introducción (Antecedentes científicos)

4.- Diseño (Material y Métodos)
Objetivo

5.- Resultados (tablas)

6.- Discusión

7.- Conclusión.

8. - Bibliografía.

9.- Anexos

10.- Gráficas (resultados)

RESUMEN

J. URIBE, J. DOMINGUEZ, LJ JARA, R. ARIZA .PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE IgA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN MÉXICO.

OBJETIVO:

Determinar la Prevalencia de deficiencia de Inmunoglobulina A (IgA) en pacientes Mexicanos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) diagnosticadas durante el periodo de enero de 1990 a agosto 1998 en el HECMNR. Y comparar el numero de infecciones de vía respiratoria en relación a deficiencia de IgA

PACIENTES Y METODOS.

Se diseño estudio Transversal Analítico y se incluyeron pacientes de la CE con LES (de acuerdo con criterios de ACR) de los servicios de Medicina Interna y Reumatología, con al menos un año de control . Además que contarán con expedientes clínicos completos y al menos una determinación de Inmunoglobulinas séricas Deficiencia de IgA se definió con un valor de menor de 173 mg/dl (punto de corte menor del laboratorio de Inmunología y realizado por nefelometría). Se revisaron expedientes clínicos y se cuantifico el número de infecciones del tracto respiratorio en el último año previo a la determinación de deficiencia de IgA. El análisis estadístico se realizó por U de Mann Whitney para comparar variables numéricas entre los grupos, X² cuadrada para comparar proporciones y correlación de Pearson para evaluar asociación entre la deficiencia de IgA e infecciones.

RESULTADOS.

De 467 pacientes revisados en la consulta externa, se captaron 92 pacientes con Lupus eritematoso sistémico y con al menos una determinación de Inmunoglobulinas séricas. Su edad promedio de 23.3 ± 3.8 , de los cuales el 88% correspondió al sexo femenino, con promedio de evolución de 3.1 ± 1.6 años al momento de la consulta; Los cuales se controlaban con prednisona (95.8% menos de 10 mg) y azatioprina (23%), y cloroquina (85%) De los 92 pacientes, fueron divididos en 3 grupos Grupo I: IgA Normal (n:75) con 81.5%; grupo II: IgA baja (n:11) 11.9% y grupo III: con IgA alta (n:6) 6.5% . En el grupo I con valores promedio de 336.1 ± 126.2 , grupo II de 103 ± 40 y en el grupo III de 596.6 ± 44.2 . (con valor de $p < 0.001$).

Se documentaron un total de 60 procesos infecciosos (Vía respiratoria alta) distribuidos de la siguiente manera: 32 pacientes con una infección (34.4%), 8 pacientes con dos procesos infecciosos (8.3%) y 4 pacientes con tres infecciones (5.2%) Se evaluó el indice de actividad (MEXSLEDAI) documentando un 91.1% inactivos al momento de la infección. Al comparar los grupo I vs. II en cuanto al numero de infecciones en via respiratoria alta en un año se obtuvo que presentaron mayor numero los pacientes con deficiencia de IgA (ninguna 70%, una infección 43.7% dos infecciones 25% y tres infecciones 75% vs. Ninguna 0%, una infección 43.7%, Dos infecciones 75% y con tres infecciones 75%, $p < 0.001$; Asi como al comparar al grupo I vs. III ($p < 0.001$). Sin diferencias al comparar Grupo II vs. III. Se realizó correlación de los diferentes niveles de concentraciones de IgA y el numero de infecciones al año previo de su determinación de IgA, sólo se demostró que en el grupo de deficiencia de IgA se documento una correlación indirectamente proporcional a mayor presentación de infección con valores de $r: 0.52$ vs. $r: 0.83$ a no presentar infecciones con IgA normal

CONCLUSIONES

Pacientes Mexicanos con LES tienen una prevalencia del 11.9% de deficiencia de IgA en este centro. La población con LES aún inactivos con deficiencia de IgA son más susceptibles a enfermedades infecciosas de vía respiratoria alta independientemente de la droga inmunosupresora que ingiera a dosis bajas. Esto nos sugiere que probablemente este indicado un tratamiento profiláctico en esta población.

JE. Uribe, JG. Domínguez, LJ Jara, R. Ariza. Prevalence of IgA deficiency in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in Mexico and its association with the number of infections. Objective.

To determine the prevalence of IgA deficiency in Mexican patients with SLE diagnosed between January 1990 and August 1998 at the Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza and compare the number of airway infections related to this deficiency.

Patients and Methods. With an analytical transverse design we studied patients with SLE according to the ACR criteria from the Rheumatology and Internal Medicine departments during a one year control period. Deficiency of IgA was defined as a value of less than 173 mg/dl (cutpoint from our Immunology laboratory performed by nephelometry). The number of upper respiratory infections was determined by retrospectively examining their medical records from the previous year before detecting a decrease in IgA levels. We performed the U Mann Whitney's test for comparison between groups. Chi square tests were performed to compare proportions and Pearson correlations to evaluate the association between IgA deficiency and infections.

Results.

Of a total of 467 outpatients we included 92 patients with SLE with at least one serum Ig determination. Average age 23.3 ± 1.8 , 88% were female, with an average evolution time of 3.1 ± 1.6 years at the time of consultation. Patients were receiving treatment with prednisone (95.8% with less than 10 mg), azathioprine (23%) and chloroquine (85%). Of these patients 11 were defined as having IgA deficiency (11.9%) and 6 patients with high IgA (6.5%) and 75 had normal IgA levels with a mean value of 300.39 ± 155 mg/dl. Group I with levels of 336.1 SD 126.2 , group II 103 ± 40.1 , group III 596.6 ± 44.2 ($p < 0.001$).

A total of 64 infections were documented (upper respiratory tract infections) 33 patients with one infection (34.4%), 8 patients with 2 infections (8.3%) and 5 patients with 3 infections (5.2%). SLEDAI activity index scale was performed in all patients with 91.1% of them being inactive.

We found that the levels of IgA correlated with the number of upper respiratory tract infections the year previous to their first IgA level determination ($r = 0.83$).

Conclusions.

Mexican patients with SLE have a 11.9% prevalence of IgA deficiency. This makes them more susceptible for upper respiratory infections independent from their low dose immunosuppressive treatment. This suggests that a prophylactic antibiotic treatment must be considered in this patient group.

1. INTRODUCCION.

El lupus Eritematoso Sistémico (LES) ó generalizado pertenece a las enfermedades del sistema inmune, de causa desconocida, multisistémica, crónica, caracterizada por la autoanticuerpos patogénicos y complejos inmunes que dañan a las células y tejidos. El 90 por ciento de las cuales son mujeres, usualmente de edades juvenes, siendo más frecuente en los 20 y 40 años, sin embargo, también pueden ser afectados los niños, hombres y ancianos.¹ Los pacientes con LES típicamente tienen afectación multiorgánica, sin embargo, no todos los órganos se encuentran afectados simultáneamente. Dentro de su patogénesis se ha considerado que la respuesta inmune anormal incluye una hiperactividad policlonal de linfocitos B y T a antígenos específicos, y a una inadecuada regulación de esta hiperactividad, aunque, hay que considerar que su patogenia es compleja y puede variar de paciente a paciente. La diversa expresión del Síndrome lúcido común puede ser resultado de variables anormalidades en la interacción genética, inmunológica, hormonal y ambiental. Por lo tanto todavía hay incógnitas en los mecanismos patogénicos de esta enfermedad. Se han identificado múltiples alteraciones inmunológicas cuyo resultado final es la formación de auto anticuerpos dirigidos contra una gran variedad de auto antígenos, incluyendo DNA, factores de transcripción, ribonucleoproteínas celulares, antígenos citoplasmáticos y de membrana, células sanguíneas y fosfolípidos que pueden ser responsables del daño a las células y a los tejidos mediante dos mecanismos principales: 1) unión directa entre anticuerpos y células, p. Ej. Glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, favoreciendo su eliminación por el sistema mononuclear fagocítico del hígado y del bazo, o su destrucción por activación del complemento, o por cito toxicidad dependiente de anticuerpos y mediada por células; 2) unión entre anticuerpos y antígenos circulantes para formar complejos inmunes que se depositan en los tejidos, activan el complemento, e inducen daño en órganos como el riñón, la piel, los pulmones, y el sistema nervioso central.^{2,3} Para tratar de entender las posibles causas y mecanismos de la enfermedad tenemos que preguntarnos porque los pacientes con LES producen un exceso de anticuerpos contra sus propios antígenos. Esta descrito que todos tenemos normalmente un número limitado de autoanticuerpos, generalmente de tipo IgM y de baja afinidad, que no son patógenos y cuyo posible papel es la eliminación de restos celulares o la defensa contra componentes de agentes infecciosos como el DNA bacteriano. En cambio, los pacientes con LES producen una gran cantidad de autoanticuerpos de tipo IgG, de alta afinidad, que son patogénicos y pueden unirse con los receptores Fc. de células inflamatorias, y activar el sistema de complemento. La producción excesiva de autoanticuerpos refleja una falla en el control de sistema inmunológico, que no distingue entre antígenos propios y antígenos extraños. Expresado en otra forma, hay una falla de la tolerancia inmunológica, que puede ser el punto central de las alteraciones del LES.^{2,4,5,6}

El curso clínico característico de la enfermedad es con exacerbaciones y remisiones, las cuales se pueden prolongar por muchos años.³ Es una enfermedad que afecta a todas las razas, pero es más frecuente y más grave en la raza negra. Cuando él LES inicia antes de los 16 años de edad, se denomina infantil y generalmente tiene un comportamiento más grave que en los adultos, con una mayor incidencia de nefritis, serositis, hepatomegalia, esplenomegalia y púrpura trombocitopénica. La presentación en los ancianos difiere a la presentación común, y generalmente sus manifestaciones clínicas son leves, pero con actividad serológica.^{4,5}

Al inicio de los LES puede dañar solamente un sistema orgánico (manifestaciones adicionales pueden ocurrir tardíamente) o puede ser multiorgánica. Él LES ocasiona afección o enfermedad a nivel Renal, Neuropsiquiátrico, cardiovascular, pulmonar, hematológica y hematológica, así como afecta en el ámbito dermatológico y articular. Se encuentra relacionado al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, embarazo y terapia hormonal. En cada uno de los órganos dañados, tienen sus particularidades patogénicas, manifestaciones clínicas (ver anexo 1), tratamiento, evolución y pronóstico, y que todavía en la actualidad se siguen avanzando en diversos estudios en todo el mundo para conocer realmente su patogénesis y con esto tratar de

contribuir a mejorar las condiciones clínicas de los pacientes con LES (básicamente con tratamientos mejorando evolución y pronóstico).^{2,3,6,7}

En 1982 un grupo de la Asociación Americana de Reumatología encabezado por el Dr. Tan, revisó los criterios para la clasificación de LES realizados en 1971 incluyendo nuevos criterios tales como la presencia de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia, anticuerpos al DNA nativo y anticuerpos al antígeno Sm. Algunos criterios involucraron los mismos organismos y sistemas o fueron agregados como criterio único, que actualmente siguen vigentes para diagnóstico. (Ver Anexo 2).¹²

El riñón es el órgano más comúnmente afectado, en diferentes series reportan del 65 al 90%, durante la evolución de LES. Con el uso de microscopía electrónica de luz e inmunofluorescencia, se han llegado a encontrar en especímenes de biopsia renal anomalías en casi todos los pacientes con LES. En casi el 75% de especímenes de biopsias renales han sido clasificados como glomerulonefritis proliferativa focal, proliferativa difusa o membranosa.⁶ Y en diversos ensayos clínicos se ha concluido que los agentes citotóxicos son superiores a la terapia con corticosteroides para el tratamiento de nefritis lúpica proliferativa, pero la duración óptima e intensidad de la terapia citotóxica permanece indefinida.⁷ Con relación a los diferentes esquemas terapéuticos utilizados en pacientes con LES, es necesario proponer un tratamiento y un manejo integral, individualizado de acuerdo con la agresividad y el pronóstico de las manifestaciones clínicas. El LES se ha encontrado relacionado a otras enfermedades auto inmunes y recientemente se han publicado con relación de inmunodeficiencia, como deficiencia de inmunoglobulina A, desconociéndose su exacta relación así como prevalencia y pronóstico en la población Mexicana con LES.^{8, 9, 10, 11}

La deficiencia de Inmunoglobulina A puede ser primaria o secundaria, y selectiva o parte de un estado de inmunodeficiencia generalizado. Se refiere como primaria como el defecto en la síntesis o secreción de la molécula IgA, mientras que la secundaria se refiere a la pérdida de IgA debido a por ejemplo al tratamiento con drogas en un paciente quien ha tenido valores normales de IgA previamente. En este estudio nos referimos a esta forma.

La molécula de IgA es la segunda en concentración en suero y la mayormente encontrada en secreciones, por ejemplo en el tracto gastrointestinal, saliva y leche materna. La forma monomérica de IgA predomina en el suero y la forma dímica en las secreciones. Los monómeros están unidos por una cadena J para formar los dímeros, y un componente secretor estabiliza y facilita la secreción de la forma dímica. Por eso el número de sitios de defectos potenciales en la producción de IgA es grande.

La deficiencia de IgA es la deficiencia de inmunoglobulinas selectiva más común con una prevalencia de 1:500 a 1:3000 dependiendo de la población estudiada.^{13, 14}

La prevalencia de deficiencia de IgA selectiva en población de Estados Unidos sanos de 6240 donadores sanos fue de 1:320. Muchos sujetos con deficiencia de IgA son sanos, pero hay un aumento en la incidencia de enfermedades respiratorias y gastrointestinales. Se ha determinado una asociación entre deficiencia de IgA y enfermedades auto inmunes, incluyendo LES.^{16, 17}

Esta asociación puede darnos un factor etiológico en LES y puede tener importancia terapéutica. Otros grupos han encontrado un aumento en la prevalencia de deficiencia de IgA entre los pacientes de LES. Por ejemplo en una serie de 72 pacientes en Francia fueron encontrados a tener bajas concentraciones de IgA Y en otra serie de 138 pacientes con LES, publicada por Yendall y colaboradores¹⁴ Cuatro tuvieron deficiencia de IgA (0.14g/l. Existen sugerencias que la deficiencia de IgA es más común en hombres con LES que en mujeres, sin embargo el número de pacientes ha sido pequeño por lo que la diferencia no sido realmente conocidos. Así como también se desconoce el pronóstico de esta asociación

Justificación:

La deficiencia de IgA se ha asociado a enfermedades inmunes incluyendo a pacientes con LES, lo que predispone el aumento de la incidencia de enfermedades a nivel tracto respiratorio y gastrointestinal. En LES se ha visto un aumento de la prevalencia de deficiencia de IgA, reportada del 5-6%, comparada en población sana. Así también en un estudio se ha encontrado un aumento en la prevalencia en indios del este de Gran Bretaña, así como tienden a tener predisposición a un patrón moteado fino de los anticuerpos antinucleares así como otros anticuerpos como anti-Sm y anti-La. Por tal motivos consideramos que tal vez es importante determinar la prevalencia en pacientes mexicanos con LES y en esta misma población investigar si hay alguna característica clínica, inmunogenética que distinga este subgrupo de pacientes. Ya que no existe información al respecto en nuestro país.²³

2.- Material y métodos

A). DISEÑO.

Transversal analítico

- | | |
|---------------------------------|-------------------------|
| ◦ Numero de grupos | Dos (Comparativo) |
| ◦ Numero de mediciones | Una (transversal) |
| ◦ Manipulación de las variables | Ninguna (observacional) |
| ◦ Recolección de los datos | Prolectiva |
| ◦ relación Causa efecto | Retrospectivo |

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

- Criterios de inclusión

- Hombres y Mujeres
 - 16 a 60 años
 - Diagnóstico de LES (ver anexo 2)
 - Con y sin uso de inmunosupresores e inmunomoduladores
 - Con deficiencia de IgA

- Criterios de no inclusión

- Diagnóstico conocido de otras causas conocidas de deficiencia de IgA (Anexo 3)
 - Quienes no se les haya determinado por lo menos en una ocasión inmunoglobulinas séricas
 - Quienes presenten otra enfermedad autoinmune.

- Criterios de eliminación

- Que no firme carta de consentimiento informado.

VARIABLES.

- Variable Dependiente

- Deficiencia de IgA

- Variable Independiente

- Pacientes Mexicanos con LES

- Variables de confusión

- Desnutrición
 - Otras patología autoinmunes
 - Uso de fármacos inmunosupresores previos (ver anexo 3)
 - Uso de fármacos relacionados a deficiencia de IgA (ver anexo 3)

- Variables concurrentes

- Edad
 - Sexo
 - Autoanticuerpos
 - inmunoglobulinas G y M

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Deficiencia de Inmunoglobulina A

- **Definición conceptual:** Son péptidos, producto de la diferenciación de las células B a células plasmáticas que son sus productoras y media el arma humoral de la respuesta inmune, llamados anticuerpos con la función específica de unión a antígenos y eliminando sustancias dañinas al organismos como parásitos, toxinas, microbios y otras sustancias.
- **Definición Operacional:** Medición por nefelometría por el modelo tipo
- **BN 100 Beringh** (punto de corte menor 173 mg/dl)
- **Tipo de variable:** Nominal Dicotómica
- **Escala de Medición:** Sí / No

Pacientes con LES.

- **Definición conceptual:** Es una patología multisistémica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil.
- **Definición Operacional:** La presencia de 4 o más criterios, los cuales son pronósticos y diagnósticos propuestos por la ACR (ver anexo1)
- **Tipo de variable:** Nominal Dicotómica
- **Escala de Medición:** Sí / No

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.

El estudio se realizara en el HE CMR, en los departamentos de Medicina Interna y Reumatología de La ciudad de México DF. Una vez cubiertos los criterios de selección se recolectaran los datos de los pacientes diagnosticados durante el periodo de 1990 a 1998. Se determinara prevalencia, Tasa de prevalencia acumulada, prevalencia con relación al sexo, edad, tipo de anticuerpos determinados.

MUESTRA Y MUESTREO.

El presente estudio es de prevalencia, por lo que se evaluará a todos lo casos diagnosticados en cuestión por lo que no se estimo el tamaño de la muestra, ya que este esta determinado por el periodo en estudio.

ESTADISTICA.

- **Análisis univariado :** se determinara Medidas de tendencia central y dispersión, Tasa de prevalencia y tasa de prevalencia acumulada.
- **Análisis Bivariado :** Se comparara la prevalencia de deficiencia de IgA en relación al sexo, edad, tipo de anticuerpos determinados mediante X² o T students según tipo de variable (nominal o razón respectivamente) en caso que no se cumplan la premisas de aplicación se utilizara Prueba exacta de Fisher y rangos señalados de Wilcoxon.
- **Análisis Multivariado:** Se realizara análisis de regresión logística para control de variables de confusión

3. RESULTADOS.

Se evaluaron a 96 pacientes con Lupus Eritematoso sistémico con edad promedio de 23.3 ± 1.8 , de los cuales el 88% correspondió al sexo femenino, con promedio de evolución de 3.1 ± 1.6 años al momento del diagnóstico; Los cuales se controlaban con prednisona (92.5% menos de 10 mg y 6.5% de 12.5 a 20 mg día) y azatioprina solo ingerían 23% a razón de 75mg de promedio. Se documenta retrospectivamente a través del expediente el número de infecciones de un año previo al momento de la evaluación, se documentaron un total de 60 procesos infecciosos (Vía respiratoria alta) distribuidos de la siguiente manera: 32 pacientes con una infección (53.3%), 8 pacientes con dos procesos infecciosos (13.3%) y 4 pacientes con tres infecciones (6.6%). Se evaluó el índice de actividad (MEXSLEDAI) documentando un 91.1% inactivos al momento de la infección. A todos los pacientes seles evaluó la concentración sérica de IgA encontrando valor promedio total de 300.39 ± 155 mg/dl, de los cuales se estratifico en grupo I: concentración normal de IgA (n=75), grupo II: concentración baja de IgA (n=11) y grupo III: Concentración alta de IgA (n=6). Se comparo el número de infecciones, concentración de IgA, MEXSLEDAI, Uso de prednisona y azatioprina entre los grupos, así como la influencia de la concentración de IgA, prednisona y azatioprina sobre el número de infecciones de cada grupo. Las concentraciones de IgA en los tres grupos presentaron una media de 300.3 ± 155 ; En el grupo I con valores promedio de $336.1 \text{ DE} \pm 126.2$, en el grupo II con valores promedio de $103 \text{ DE} \pm 40.1$ y en el grupo III con un valor promedio $596.6 \text{ DE} \pm 44.2$. Hubo diferencias al comparar los grupos con valores con significancia estadística con valor de $p < 0.001$. Las comparación de los grupos fueron evaluadas con prueba no paramétrica como U de Mann Whitney, documentando al comparar grupo I vs II significancia estadística en cuanto a las diferencias en el número de infecciones (ninguna 70%, una infección 29%, dos infecciones 25 % y tres infecciones 0% vs. Ninguna 0 %, una infección 43.7 %, dos infecciones 75% y con tres infecciones 75%, $p < 0.001$; El grupo III se documentó con ninguna infección 30%, una infección 21.9%, dos infecciones 0 % y tres infecciones 25%. Así pues al comparar al grupo I vs. III se observó diferencias entre los grupos ($p < 0.001$). No así al comparar los grupos de IgA alta con normal con valores no estadísticamente significativos. Se realizó análisis de correlación de los diferentes niveles de concentraciones de IgA y el número de infecciones al año previo de su determinación de IgA, demostrando que existe una correlación indirectamente proporcional entre los valores de IgA normal a la presentación de infecciones de vía respiratoria ($r: 0.83$); y con valores de IgA baja se documento una correlación indirectamente proporcional a mayor presentación de infección con valores de $r: 0.52$. No se realizaron cultivos y se inició tratamiento empírico en el 75% y 82% de los pacientes de los grupos I y II, sin diferencias estadísticas en estas variables. Los antibióticos más utilizados son TMP-SMX 45%, ciprofloxacina 38%, Penicilina Procainica intramuscular 8%, eritromicina 6%, Otros 3%. No presentaron diferencias al momento de presentar mejoría posterior a sus tratamientos 32.6 horas en el grupo de IgA normal y 33.6 horas; solamente a dos del Grupo I se realizó cambio de antibiótico al no presentar mejoría posterior de 48 horas de tratamientos según interrogatorio.

TABLA 1 Características generales de los pacientes.

Característica	Total 92	Grupo IgA normal N=75	Grupo IgA baja N=11	Grupo IgA Alta N=6	Valor de p
Edad (Media +- DE)	23.3+-1.8	22 +- 7	24+-3	22+-4	NS
Sexo (M/F)	7/85	4/71	3/8	0/6	NS
Tiempo de Evolución (años)	3.1+-1.6	3.3 +- 1.2	3.1+-2.3	2.8 +-2.3	NS
Cloroquina (%)					
150 mg	85.4	92.0	73.3	66.6	NS
No	12.5	8.0	26.6	33.3	
Dosis de prednisona (%)					
Menos de 10 mg	92.8	94.6	93.0	100	NS
12.5 a 20 mg	4.2	5.4	7.0	0	
Azatioprina (%)					
Sí	23.3	10	26.6	33.3	
No	76.6	90	73.4	66.6	NS
Numero de Infecciones (%)		%	%	%	
Ninguna	48(52.1)	70	0	30	P< 0.001
Una	32(34.7)	29	43.7	21.9	P< 0.001
Dos	8(8.6)	25	75	0	P< 0.001
Tres	4(4.3)	0	75	25	P< 0.001
SLEDAI (%)					
Activo	8.6	5.4	18.2	100	NS
Inactivo	91.3	94.6	81.8	0	
Concentración de IgA mg/dl (Media +-DE)	300.39 ±155.09	316.12 ± 126.28	103.26 ± 40.15	596.66 ± 44.24	P< 0.0001

TABLA 2. MANIFESTACIONES CLINICAS Y LABORATORIO AL DIAGNOSTICO DE LES
(DATOS DEL EXPEDIENTE)

Grupos	Total(%)	Artralgias	Artritis	Ulceras Orales	Rash malar	Linfopenia <1500	Leucopenia >4000	Plaquetas <100,000
LES sin deficiencia de IgA .	n=75	46.6	30.6	14.6	24	94.6	16	6.6
LES con deficiencia de IgA .	n=11	63.3	36.6	27.2	27.2	90.7	18.1	9.0

E.G.O. Proteínas = 6+ : 3+	Leucocitos	Cilindros	Eritrocitos	Hb	Dep.Cr< 80 ml/min.	Creatinina >1.5 mg	Albuminuria > 500 mg/día
44	52	44	52	54.6	54.6	17.3	26.6
54.4	63.3	54.4	63.3	63.3	72.2	45	45

TABLA 3. MANIFESTACIONES CLINICAS A LA INCLUSIÓN DEL ESTUDIO

Grupos	Total N:%	Inactivos(%) Mexsledai< 4	Artritis	Ulceras Orales	Rash malar	Linfopenia	Leucopenia	Plaquetas
LES con IgA normal	N=75	N:70=93.3	17:22.6	7:9.3	5:6.6	18:24	10:13.3	3:4%
LES con IgA baja	N=11	N:10=90.9	2:18.1	2:18.1	1:1.1	4:36.3	2:18.1	1:1.1

Grupos	Artralgias	Afección Renal	Afección SNC	Afección pulmonar
LES Con IgA normal	24:32%	11:14.6%	1:1.3%	1:1.3%
LES con IgA baja	6:54.4%	5:45.4%	0:0%	0:0%

4. DISCUSIONES.

Aún no hay alguna definición aceptada de deficiencia de IgA. Como se han realizado en otros estudios se han tomado valores estándar de normalidad de nuestro laboratorio de inmunología y reumatología, con rangos de normalidad de 173 a 400 mg/dl.

En este estudio retrospectivo se analizaron a pacientes con LES y deficiencia de IgA con una sola determinación; Encontramos que existe mayor prevalencia de deficiencia de IgA que lo que se ha descrito en la literatura, en pacientes con LES. Reportando prevalencia del 11.3% en nuestra población contra 6-7% reportado en una serie previa.. habrá que tomar en cuenta que es un estudio retrospectivo y no se puede dar inferencias contundentes; Analizando pensamos que una posible explicación de está mayor prevalencia, sea debida a, que pacientes con sospecha de LES (en el servicio de Reumatología), no se realiza de forma rutinaria determinación de Inmunoglobulinas, por su pobre valor diagnóstico bien conocido. Otra causa podría ser la exclusión de expedientes incompletos de pacientes sin deficiencia de IgA (21), y que no fueron analizados y muchos de ellos eran catalogados como LES incompleto. En este estudio se analizaron y compararon el numero de infecciones en los grupos divididos en cuanto a las concentraciones de IgA, Y se documento que existe un numero mayor de infecciones de la vía respiratoria alta en el año previo de haber realizado la determinación de IgA en el grupo de deficiencia de IgA en comparación a los grupos controles. Esto sugiere que existen niveles consistentes bajos de IgA son un posible mecanismo por el cual los pacientes presenten mayor infección en Vía respiratoria alta, independientes a la toma de droga inmunosupresoras, aunque no se hayan demostrado diferencias entre los grupos en la actividad de la enfermedad, esta cohorte de pacientes son de baja actividad de la enfermedad <4 y no se podría hacer inferencias en la población de actividad severa.

Se ha sugerido que inmunoglobulina IgA es encargada es la que predomina en las mucosas y se ha demostrada que se encarga de la defensa a este nivel y estudios en pacientes con deficiencia de IgA que han demostrado un mayor numero de infecciones en comparación a la población general; Sin embargo, no se ha reportado estudios suficientes en la población con LES en deficiencia de IgA en México. En este observamos que existe una mayor frecuencia de infecciones de vía respiratoria alta en pacientes con LES y deficientes de IgA; Considerando que estos pacientes son más susceptibles a infecciones por multicausalidad, como son drogas inmunosupresora debemos estar alertas al diagnóstico temprano de infecciones, que pudieran ser causantes de una menor sobrevida en los pacientes y que surge la inquietud de realizar estudios prospectivos que comparen morbimortalidad en pacientes con LES con y sin deficiencia de IgA para contestar estas preguntas Otra inquietud es si pacientes con esta deficiencia se podrían beneficiar con tratamientos profilácticos

Existen estudios previos que han sugerido como un probable mecanismo a la producción de anticuerpos anti- IgA; Encontrados hasta el 100% de estos pacientes según Petty y colaboradores y solamente en el 30% en deficiencias de IgA sin enfermedad autoinmune (). También se ha encontrado una relación en la mayoría de los pacientes con esta deficiencia de IgA con algunos haplotipos del CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) como HLA B, HLA A1, HLA DR3, DQ B1; Con esto se ha sugerido que hay una asociación directa entre enfermedades autoinmunes y deficiencia de IgA; con una posible explicación etiología genética.

Posterior a estos hallazgos surgen preguntas como si fuera necesario iniciar antibióticos de forma profiláctica a estos pacientes o si solamente requieren vigilancia estrecha y tratamiento cuando se diagnostiquen infecciones. O si está indicado solo a pacientes que presenten mayor actividad a órgano mayor que impliquen drogas inmunosupresoras a mayores dosis y por tiempo más prolongados; Para contar estas preguntas será necesario realizar estudios prospectivos y con seguimiento largo.

5. CONCLUSIONES.

Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico por ser una enfermedad autoinmune, son susceptibles a infecciones a cualquier nivel; Además de estar bajo tratamientos inmunosupresores crónicamente que coadyuvan a predisponer una infección grave. En este estudio retrospectivo observamos que existe una relación entre la predisposición de Infecciones de tracto respiratorio alto y pacientes con deficiencia de IgA. Esto al comparlos con pacientes con LES con similares características con valores normales de inmunoglobulinas. Otra observación importante en nuestra población es el número tan pobre de estudios bacteriológicos realizados en nuestro centro, muy probablemente no solicitados por falta de recursos y en la mayoría de los casos a pacientes que presentan recurrencia de la infección. Por tener estas características nuestros pacientes debemos tener una vigilancia estrecha personalizada y por lo cual nosotros optamos porque nuestra población de LES acudan al menos en 2 meses al servicio, aunque no haya manifestaciones clínicas de actividad y ellos tienen la indicación de acudir a un servicio de Urgencias para evaluación de cualquier síntoma que alarme su estado de salud.

En los pacientes con deficiencia de IgA, no observamos falta de respuesta a tratamientos, ni aparente mayor gravedad de infección, independiente de la droga inmunosupresora de control. Obviamente se observó mayor tendencia a presentar infección en quienes estaban en control con prednisona más altas (9%); Aunque, no se habrá que considerar este comentario, ya que nuestros pacientes se encontraban en su mayor porcentaje inactivos y subsecuentes con dosis baja de esteroide. De los cuales llama la atención sólo que en el grupo de deficiencia de IgA son hombres en comparación al grupo de IgA normal, hallazgos que han sido observados en estudio previo. Nos surge las siguientes reflexiones con los resultados de este estudio; El primero es si estaría justificado el tratamiento profiláctico en aquellos pacientes que presenten infecciones repetidas o si estaría indicada profilaxis desde el inicio de una terapia inmunosupresora crónica e intensa. Otra reflexión es si pacientes con deficiencia de IgA son candidatos a recibir esta profilaxis; Si bien, es cierto, existen indicaciones de profilaxis en pacientes con LES; y son aquellos con terapia con inmunosupresores a largo plazo y dosis media a altas, como los que ingieran dosis mayores de 20 mg de Prednisona por más de 20 días, donde se ha descrito que se disminuye infección grave administrando tratamiento antimicrobiano y antifúngico.; En fin consideramos que tendríamos que estudiar cuál es la flora microbiana en orofaringe en nuestra población Mexicana con LES y posteriormente intentar probar que tratamiento profiláctico es más eficaz en la prevención de infecciones de vía respiratoria y/o otro nivel susceptible; aún a pesar de ingesta o no de inmunosupresores..

6. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sontheimer RD, Guillian JN. Systemic lupus erythematosus and the skin. In: Lahita RG, de. Systemic Lupus Erythematosus. New York: Churchill Livingstone; 1992:657-81.
- 2.- Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel Et al. Systemic Lupus Erythematosus: Emerging Concepts. Part.1. Ann Intern Med. 1995;122: 940-950.
- 3.- Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel Et al. Systemic Lupus Erythematosus: Emerging Concepts. Part.2. Ann Intern Med. 1995: 123;42-53.
- 4.- Zonana-Nacach A, Salas M, Sánchez ML, Camargo Coronel A, Bravo Gatica C, Mintz G. Measurement of clinical activity of systemic lupus erythematosus and laboratory abnormalities : A 12- month prospective study. J Rheumatol 1995;22:45-9.
- 5.- Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg MC. Definition, incidencia, and clinical description of flares in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1991;34:937-44.
- 6.- Ginzler E, Schorn AK. Outcome and prognosis in Systemic lupus erythematosus. Rheum Dis North Am . 1988;14:67.
- 7.- Golbus J, McCune WJ. Lupus Nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. Rheum Dis Clin North Am. 1994;20:213-42.
- 8.- Pillemer SR, Austin HA 3d, Tsokos GC, Balow JE. Lupus nephritis: association between serology and renal biopsy measures. J Rheumatol. 1988;15:284-88.
- 9.- Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH Et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 1992; 340:741-45.
- 10.- Sesso R, Monteiro M, Sato E, Kirttajn G, Silva L and Ajzen H. A Controlled Trial of Pulse Cyclophosphamide Versus Pulse Methylprednisolone in Severe Lupus Nephritis. Lupus 1994;3:107-112.
- 11.- Balow JE, Austin HA, Boumpas DP. Treatment and prognosis of lupus nephritis. J Rheumatol 1994;21:11-2.
- 12.- Tan EM Et al. Criteria for classification of Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25: 1271.
- 13.- Holt, PDJ, Tandy NP, Antse DJ. Screening of blood donors for IgA deficiency: a study of the donor population of south west England. J Clin Path 1977; 30: 1007-10.
- 14.- Frommel D, Moullec J, Iambin P, Fine JM. Selective serum IgA deficiency. Frequency among 15,200 French blood donors. Vox Sanguis 1973;25 :513-518.
- 15.- Cassidy JT, Burt A, Petty R, Sullivan D. Selective IgA deficiency in connective-tissue diseases. N Engl J Med. 1969; 280:275. (Letter).
- 16.- Liblau RS, Bach J-F. Selective IgA deficiency and autoimmunity. Int Arch Allergy Immunol 1992; 99: 16-27.
- 17.- Rife G Et al. Selective IgA Deficiency and systemic lupus erythematosus. Ann Med Interne (Paris) 1988: 139:134-137.
- 18.- Yewdall V et al. Systemic lupus Erythematosus and IgA deficiency. J Clin Lab Immunol 1983;10: 13-18.

- 19.- Voianokis JE et al. Major histocompatibility complex Class III genes and susceptibility to immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J Clin Invest* 1992; 89: 1914-1922.
- 20.- Stanworth DR Et al. Drug-Induced IgA deficiency in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1977; 1:1001-1002.
- 21.- Delamere JP, Farr M, Grindulis KA. Sulphasalazine induced selective IgA deficiency in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1983;286:1547-1548.
- 22.- Clementz GL, Dolin BJ. Sulphasalazine-induced lupus erythematosus. *Am J Med* 1988;84: 535-538.
- 23.- Rankin ECC, Iseberg DA. IgA deficiency and SLE : Prevalence in a clinic population and a review of the literature. *Lupus* 1997;6:390-394.

7. ANEXOS.

1.- Manifestaciones Clínicas de Lupus Eritematoso Sistémico. SISTEMICO.

Fatiga, mal estado general, anorexia, náusea, pérdida de peso.

MUSCULOESQUELETICAS.

Artralgias-Mialgias.

Poliartritis no erosiva.

Deformidad en manos.

Miopatía-miositis.

Necrosis isquémica de hueso.

CUTANEAS.

Rash malar

Rash discoide

Fotosensibilidad

Úlceras orales

Otros Rash-máculopapular, buloso, cutáneo subagudo.

HEMATOLOGICO

Anemia (de enfermedad crónica)

Anemia hemolítica

Leucopenia

Linfopenia

Trombocitopenia

Anticoagulante circulante

Esplenomegalia

Linfadenopatía

NEUROLOGICO.

Disfunción cognocitiva

Síndrome orgánico cerebral

Crisis

Psicosis

Cefalea

Neuropatía Periférica

CARDIOPULMONAR.

Pleuritis

Pericarditis

Miocarditis

Endocarditis (Libman-Sachs)

Derrame Pleural

Neumonitis Lúpica

Fibrosis Intersticial

Hipertensión Pulmonar

Hemorragia Pulmonar

RENAL.

Proteinuria

Cilindros celulares

Síndrome Nefrótico

Insuficiencia Renal

GASTROINTESTINALES.

No específicos (diarrea)

Vasculitis con sangrado o perforación

Ascitis

Enzimas hepáticas anormales

TROMBOSIS.

Venosa

Arterial

PERDIDA FETAL.
OCULAR.

Vasculitis retinal
Conjuntivitis-episcleritis
Síndrome SICCA

2.- CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LES (1982) SEGÚN ACR.

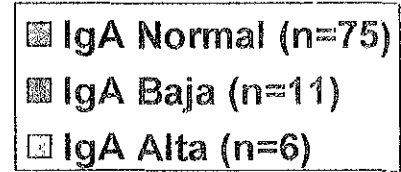
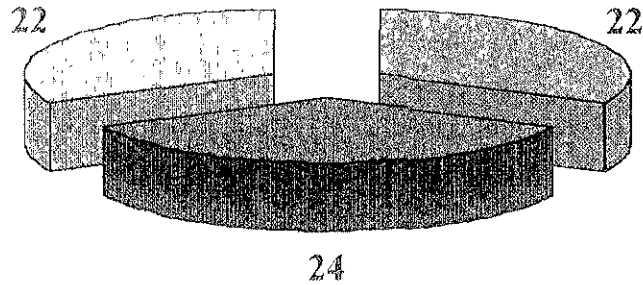
- 1.-Exantema malar
2. Exantema discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales
5. Artritis no erosiva
6. Serositis : pleuritis, pericarditis
7. Proteinuria, Cilindros urinarios
8. Convulsiones, psicosis
9. Anemia hemolítica, Leucopenia, Linfopenia y trombocitopenia
10. Células LE positivas, Anticuerpos anti-DNA, Anticuerpos anti-Sm, VDRL falso-positivo.
11. Anticuerpos antinucleares positivos
Sensibilidad: 96%
Especificidad:96%

3.- FARMACOS RELACIONADOS A DEFICIENCIA DE IgA. ^{20,21,22}

Fenitoína
Oro
Sulfasalazina
Penicilamina
Drogas antirreumáticas de acción lenta como metotrexate.

Edad

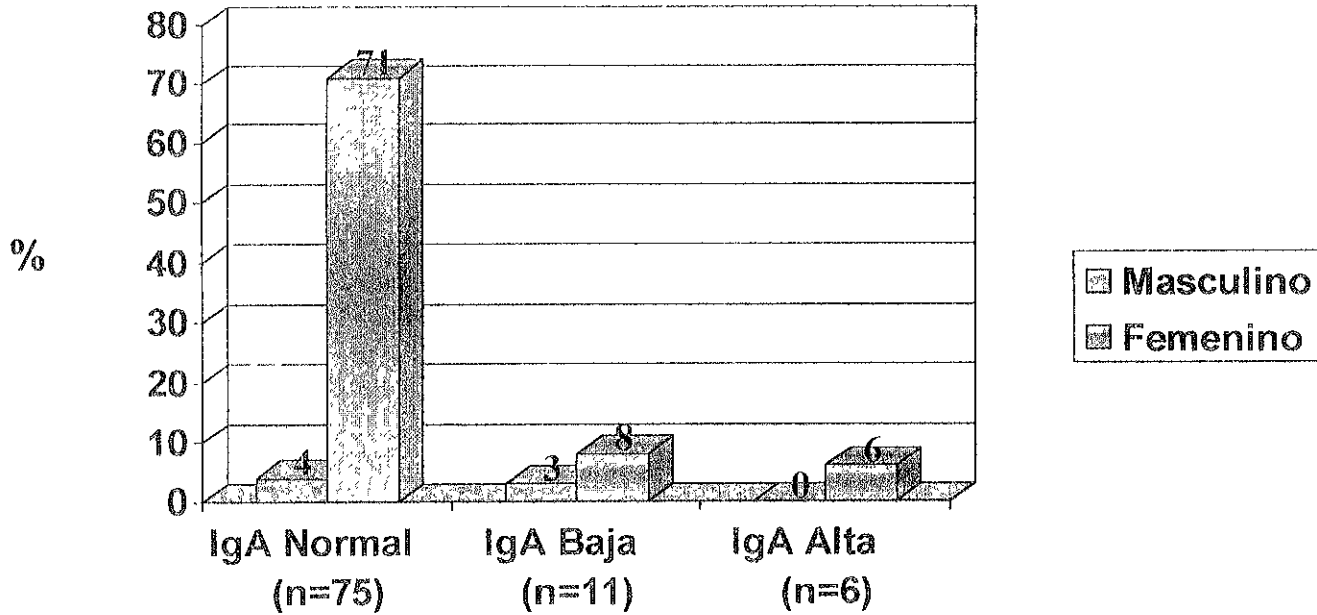
Grafica No. 1



Promedio

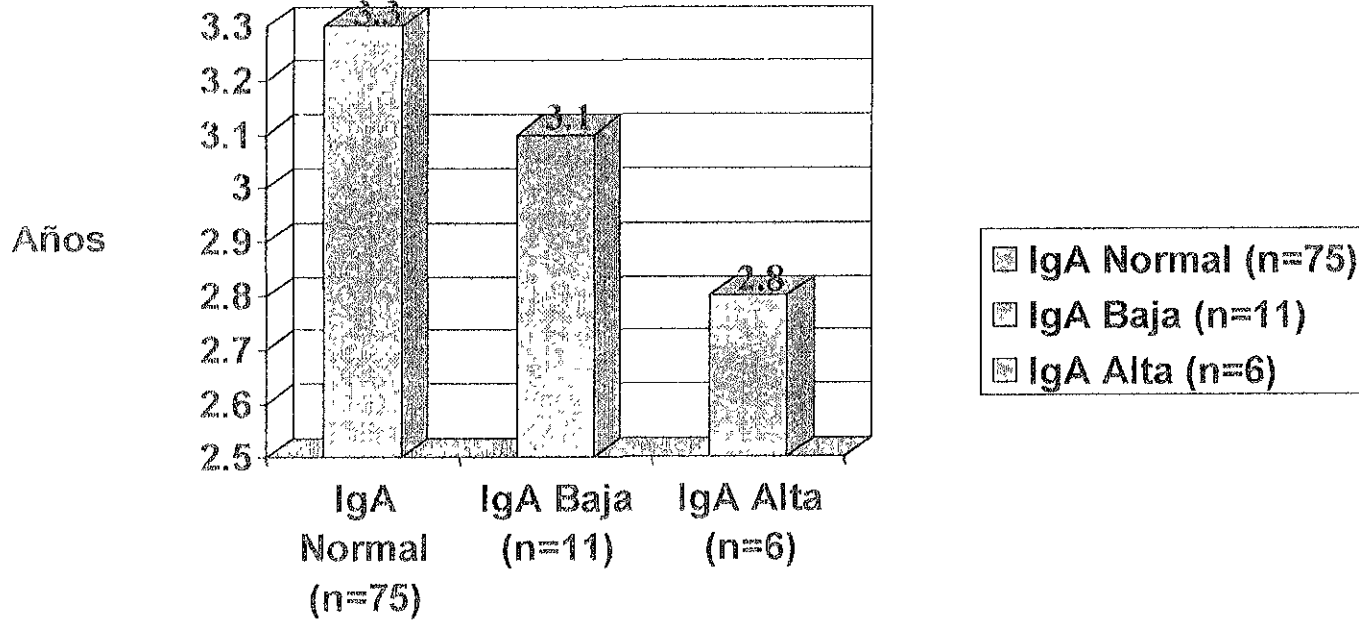
Sexo

Grafica No. 2



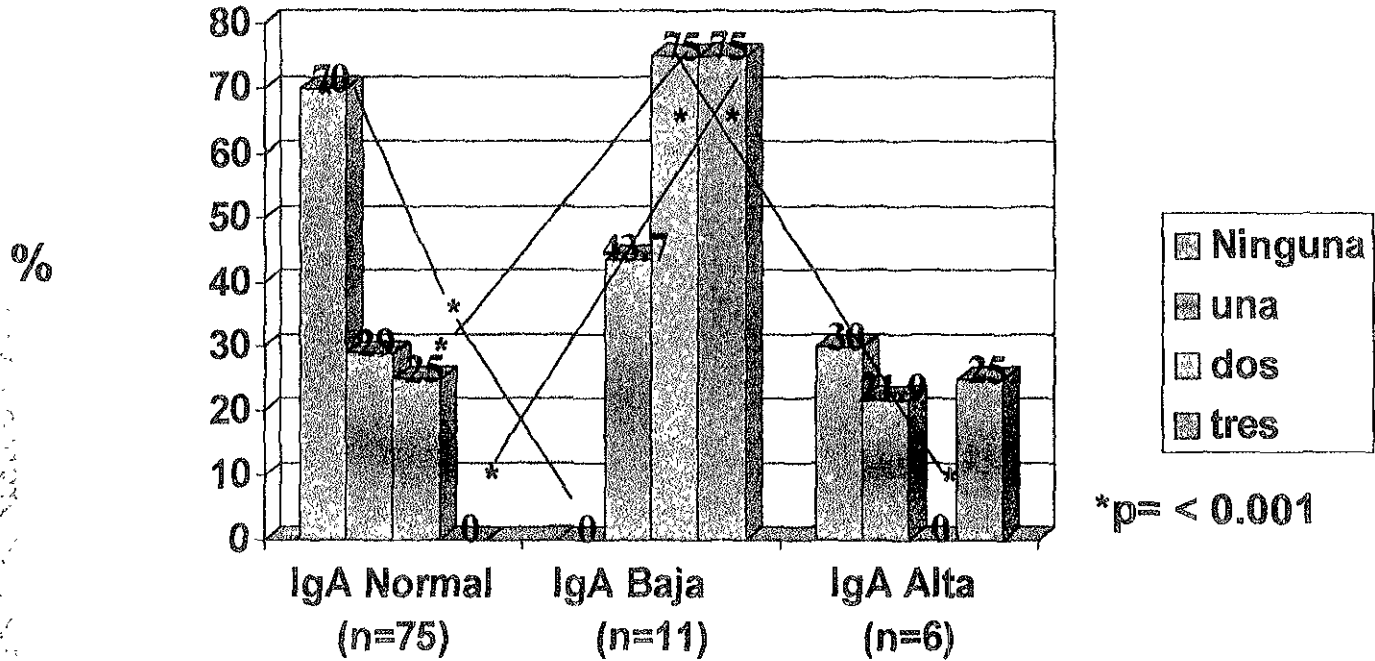
Tiempo de Evolución

Grafica No. 3

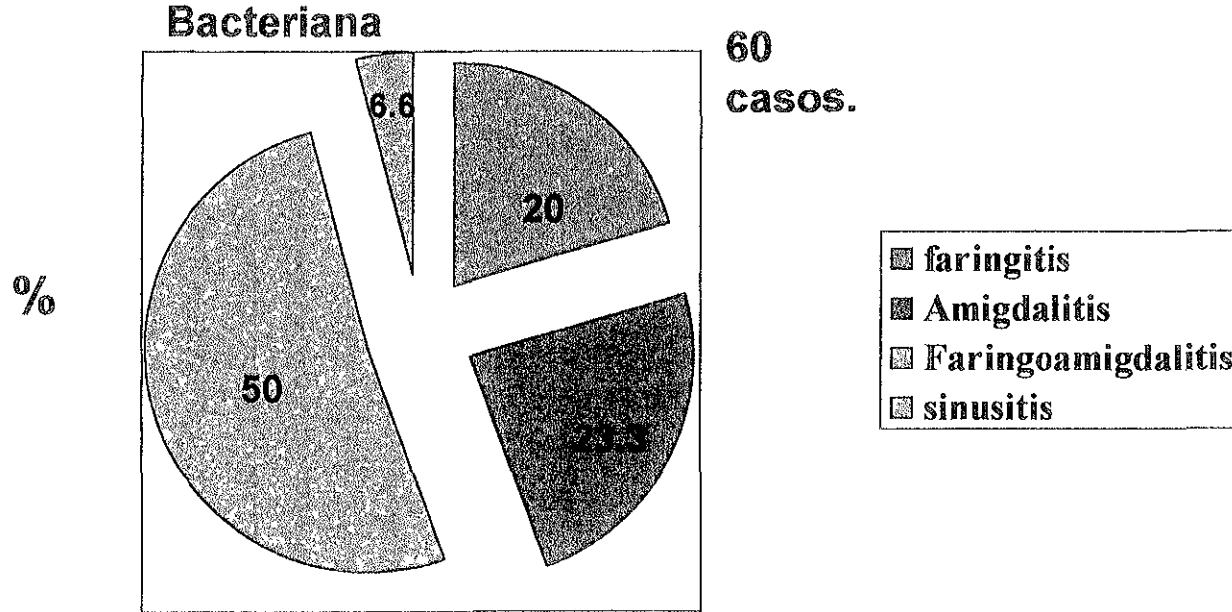


Infecciones

Grafica No. 4

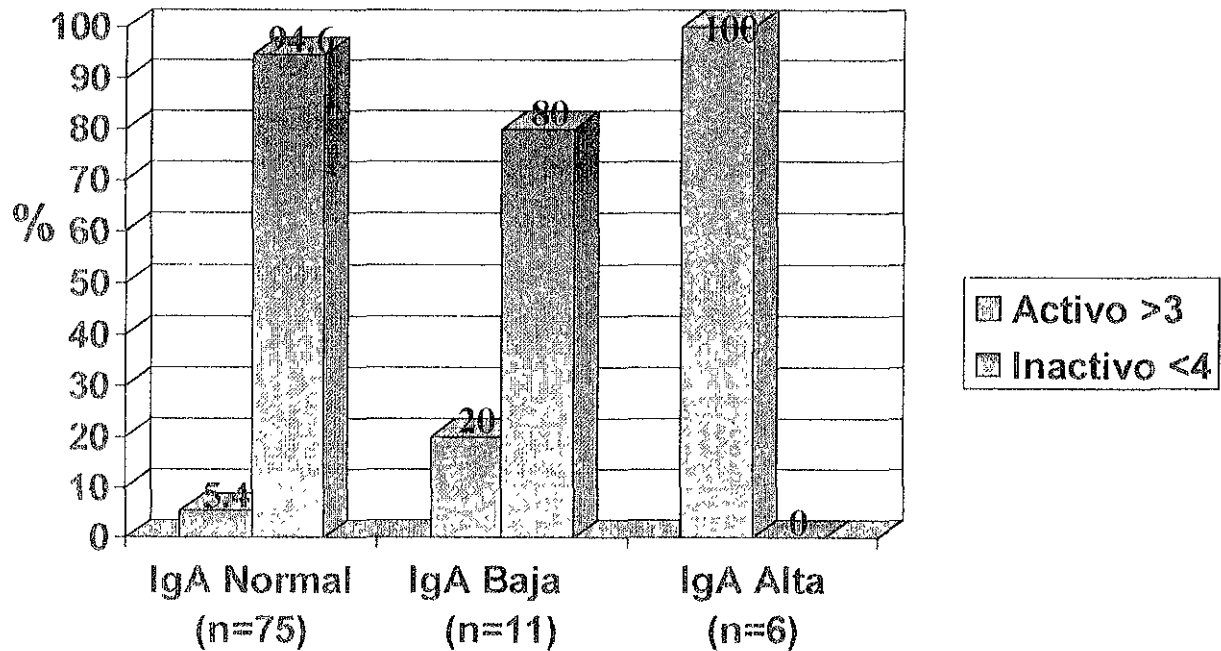


Infecciones de Vía Respiratoria Alta



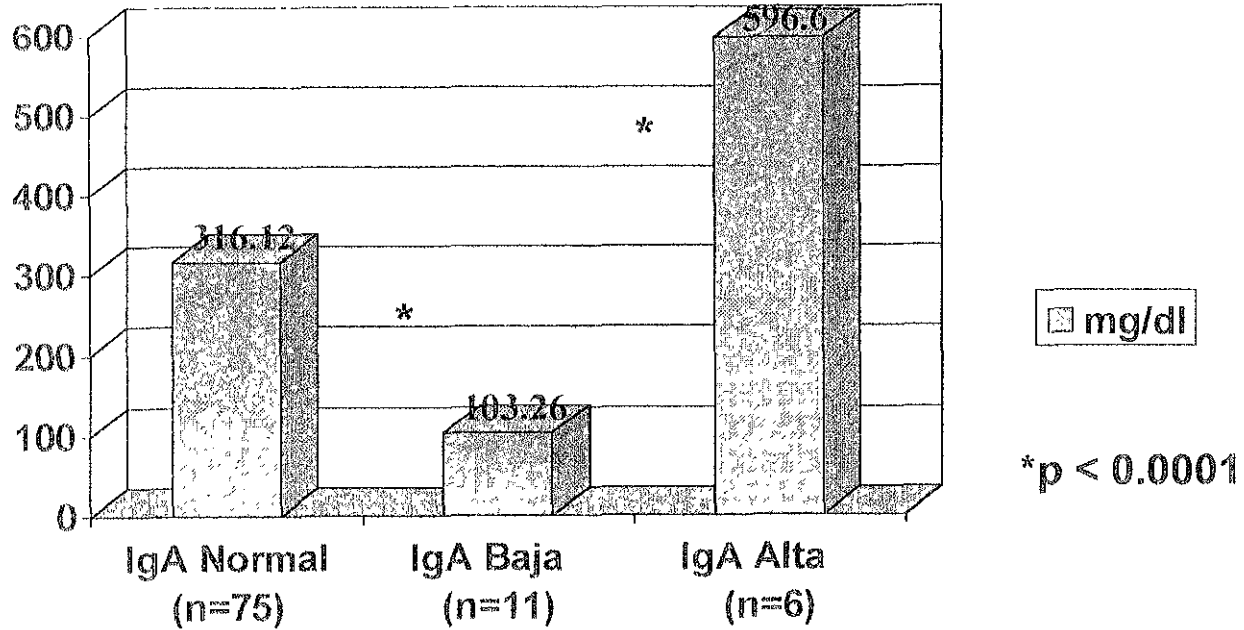
MEXSLEDAT

Grafica No. 5



Concentración de IgA

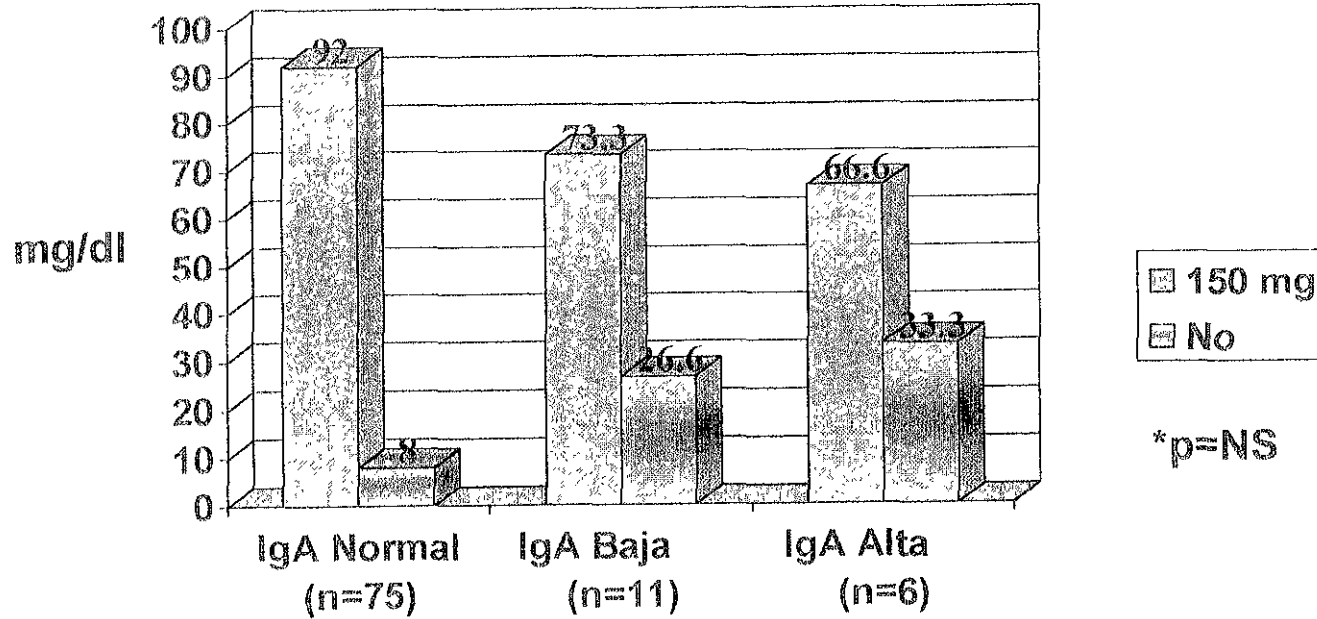
Grafica 6



Tratamiento

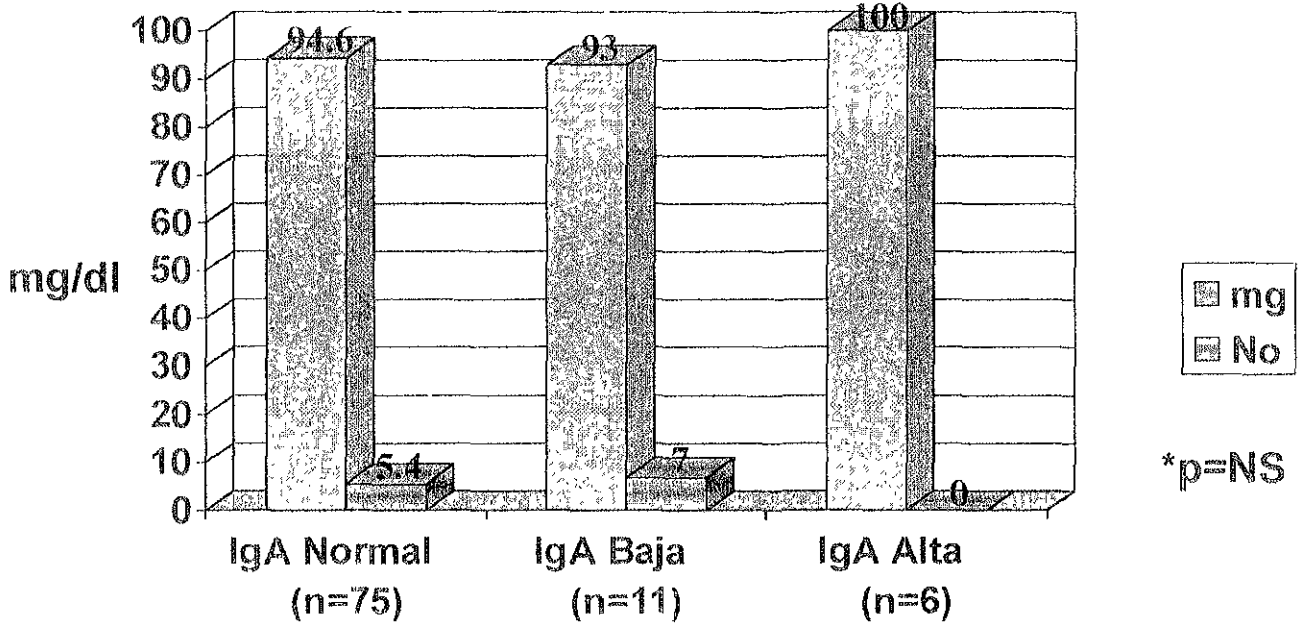
Cloroquina

Grafica 7



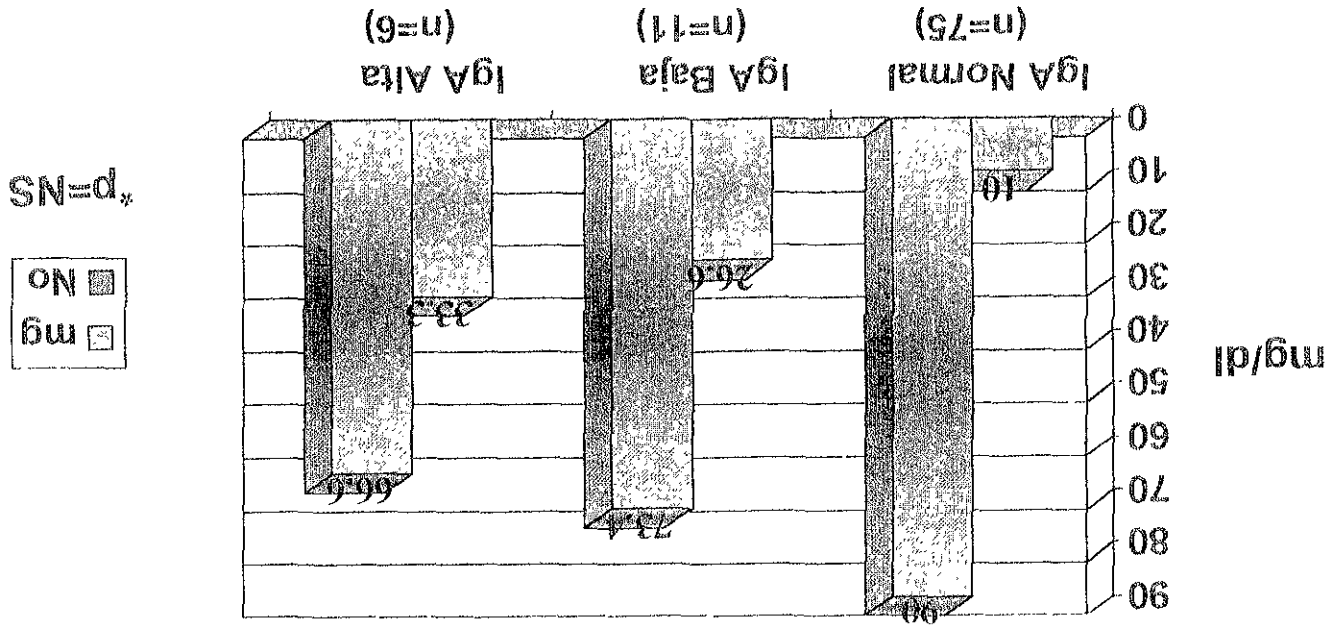
Prednisona

Grafica No. 8



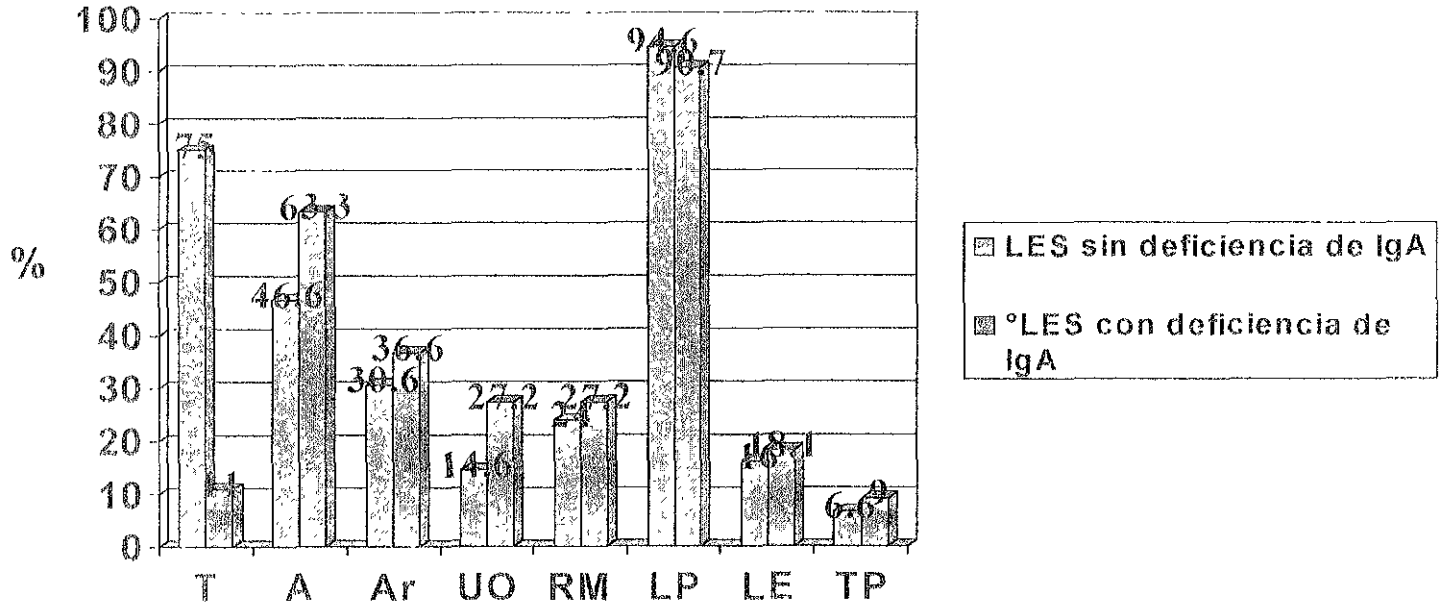
Azatioprina

Gráfica No. 9



al Diagnóstico de LES

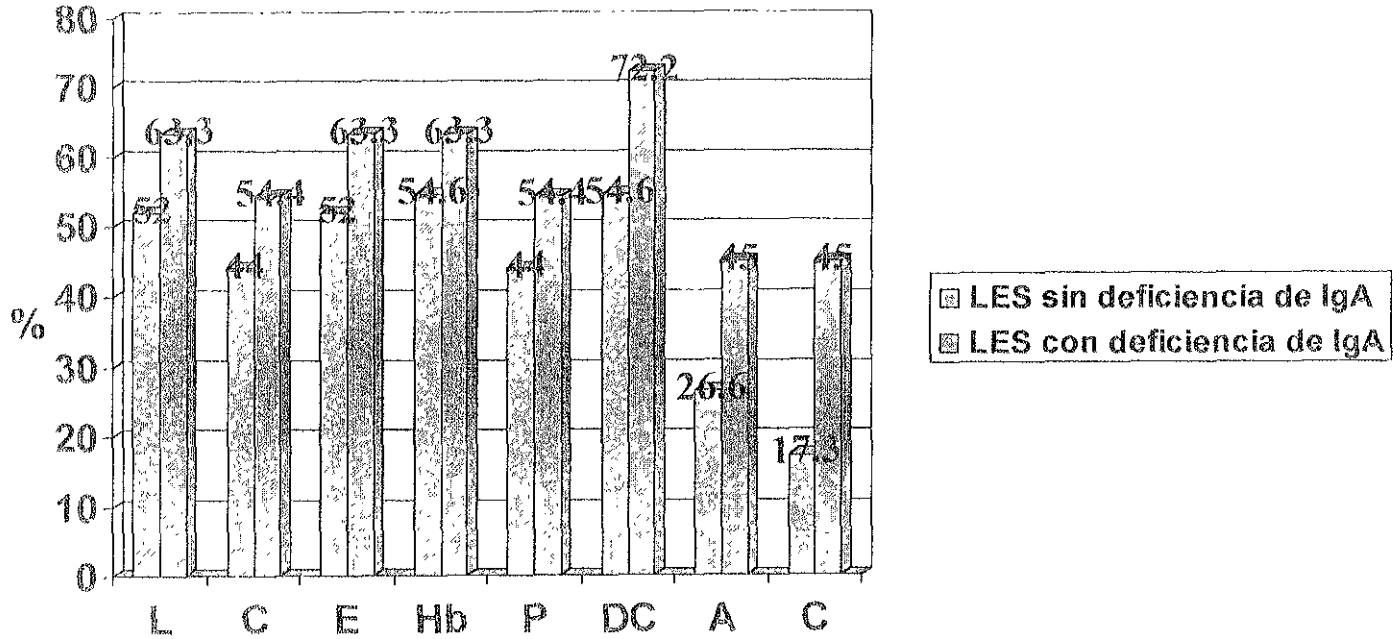
Grafica No. 10



T=Total, A=Artralgias, AR= Artritis, UO= Ulceras orales, RM= Rash malar, LP= Linfopenia, LE= Leucopenia, TP= Trombocitopenia.

Diagnóstico de LES

Grafica No. 11



L= Leucocituria, C= Cilindruria, E: Eritrocituria, Hb= Hemoglobinuria, P= Proteinuria
DC= Depuración de creatinina de 24 hrs, A= Albuminuria de 24 hrs, C= Creatinemia