



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 3 SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CMN SIGLO XXI

"LINFOCITOPENIA CD4 E INFECCIONES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO"

R-2011-3601-58

TESIS
QUE PRESENTA
DR. ESTEBAN MEZA ZEMPOALTECATL
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
REUMATOLOGÍA

ASESORES:
DR. MARIO PÉREZ CRISTÓBAL
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CMN SIGLO XXI.

DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CMN SIGLO XXI.



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	SUR	Unidad de Adscripción	HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI "DR BERNARDO SEPÚLVEDA"		
Autor					
Apellido Paterno	MEZA	Materno	ZEMPOALTECATL	Nombre	ESTEBAN
Matricula	99012151	Especialidad	REUMATOLOGIA		
Fecha Grad.	29 febrero 2012	No. de Registro	R-2011-3601-58		

Título de la tesis: "Linfocitopenia CD4 e infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico"

Resumen:

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que se presenta por una interacción compleja entre el sistema inmune innato y adaptativo, requiere tratamiento inmunosupresor de manera crónica en la mayoría de los casos. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan linfopenia al momento del diagnóstico que puede ser secundaria al incremento de la expresión de Fas en las células T periféricas, o puede estar asociada al tratamiento utilizado. En los pacientes con linfocitopenia, se han descrito varias infecciones oportunistas, principalmente cuando el conteo de linfocitos CD4+ es menor a 200/mm³.

Objetivo: Correlacionar los niveles de CD4+ con las infecciones oportunistas y no oportunistas en pacientes con LES y evaluar el efecto de los corticosteroides e inmunosupresores sobre el conteo de linfocitos CD4 +.

Material y métodos: En este estudio se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que cumplieran al menos con 4 criterios de clasificación para LES propuestos por el Colegio Americano de Reumatología, con una edad mínima de 17 años y con tratamiento a base de esteroides más inmunosupresor con ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo a dosis terapéuticas durante un tiempo de 3 meses o mayor al momento de la toma de muestra. Se realizó conteo de linfocitos CD 4 mediante citometría de flujo y se hizo una revisión del expediente clínico para documentar procesos infecciosos. Se excluyeron a pacientes que no tomen esteroides o que no tomen inmunosupresor para el control de su enfermedad y quien presentara alguna otra patología que condicione linfopenia como pacientes con VIH o DM2.

Análisis Estadístico: Para el análisis se utilizó estadística descriptiva y análisis de regresión lineal (ANOVA) así como chi-cuadrada para la comparación de proporciones con el programa SPSS 15.0

Resultados: De los 30 pacientes que se incluyeron 5 pacientes fueron hombres y 25 pacientes fueron mujeres, con una edad media de 33.5 años. El tiempo promedio del diagnóstico de LES fueron 8.5 años. 20% por ciento de los pacientes tuvieron leucopenia y 30% linfopenia. El 33.3% de los pacientes tenía un recuento de CD4 inferior a 200/mm³, el 50% entre 200 y 500/mm³, el 10% entre 501 y 700 y el 6.6% más 700/mm³. 22 pacientes se encontraba en tratamiento inmunosupresor con MMF con una dosis promedio de 2.3 gr/día y 8 pacientes con ciclofosfamida con una dosis promedio mensual de 1.5 gr. La dosis promedio de prednisona fue de 20 mg/día siendo menor en el grupo de micofenolato. El 40% de los pacientes se encontraba tomando además cloroquina. La actividad promedio en estos paciente medida por escala SLEDAI fue de 6 considerada actividad moderada, siendo menor en el grupo de MMF con un SLEDAI promedio de 4 y de 8 en el grupo de ciclofosfamida considerado como actividad alta. En el grupo de micofenolato de mofetilo, el conteo promedio de linfocitos CD4 fue de 360mm³, con cifras menores en el grupo de ciclofosfamida con un conteo promedio de linfocitos CD4 de 262mm³. Cuando se comparo el número de pacientes en los cuales se documento 2 o más procesos infecciosos entre los 2 grupos, fue mayor el número en los pacientes del grupo de ciclofosfamida con una p de 0.018, con prueba exacto de Fisher de 0.034. En 16 pacientes se documento al menos 2 procesos infecciosos, en 3 casos se encontraron infecciones oportunistas, correspondientes a candidiasis oral, con una cifra promedio de linfocitos CD4 en estos últimos de 169/mm³, los cuales eran claramente menor al grupo sin infecciones oportunistas (352/mm³) pero sin ser estadísticamente significativo con una P de 0.20. Al correlacionar los niveles de CD4 menores de 200 en este grupo en comparación con el grupo sin infecciones oportunistas se encontró diferencia estadísticamente significativa con una P de 0.01 y con prueba exacta de Fisher por el tamaño reducido de la muestra de 0.03.

Conclusiones: Se encontró una mayor frecuencia de infecciones en pacientes con linfocitopenia CD4, lo cual no fue estadísticamente significativo, probablemente por el tamaño de la muestra. El grupo con mayor número de infecciones fue el tratado con ciclofosfamida, en el cual se encontró un menor conteo de linfocitos CD4 sin ser estadísticamente significativo. Se requiere una muestra mayor para confirmar estos resultados.

Palabras clave:

1. Lupus eritematoso sistémico, 2. Linfocitopenia CD4, 3. Infección

Tipo de investigación: _____

Tipo de diseño: _____

Tipo de estudio: _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. MARIO PÉREZ CRISTÓBAL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, 3 SUROESTE DEL D.F.

FECHA **06/06/2011**

DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL

P R E S E N T E

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

Linfocitopenia CD4 e infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico

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

Núm. de Registro
R-2011-3601-58

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno
Apellido Paterno:	Meza
Apellido materno:	Zempoaltecatl
Nombre	Esteban
Teléfono	24-64-97-16-75
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera:	Reumatología
No. de cuenta	510218445
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
Apellido paterno:	Pérez
Apellido materno:	Cristóbal
Nombre (s)	Mario
	Camargo
	Coronel
	Adolfo
3. Datos de la tesis	3. Datos de la Tesis
Título:	Linfocitopenia CD4 e infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico
No. de páginas	p. 40
Año:	2012

AGRADECIMIENTOS

A mi Familia, por el apoyo, comprensión y cariño que te brindan todos los días, por alentar mi formación profesional.

Un agradecimiento especial a mi madre, que lamentablemente ya no se encuentra con nosotros, a la cual estoy plenamente agradecido por ser parte fundamental en mi educación, además de contar siempre con su incondicionable apoyo, amor y cariño.

A mis asesores Dr. Mario Pérez Cristóbal y Dr. Adolfo Camargo Coronel por asumir la dirección de esta tesis, por su invaluable ayuda y asesoría en cada paso de este trabajo, por sus consejos y prestarme toda la ayuda necesaria para su consecución.

A la QFB. Muriel y al QFB. Justo, del laboratorio del Hospital de Pediatría de CMN SXXI del IMSS, por su apoyo y las facilidades brindadas para realizar este estudio.

A mi Jefe de servicio la Dra. Leonor Barile Fabris, que es un excelente ejemplo para cualquier profesional, además de brindar en todo momento su apoyo incondicional.

A mis profesores: Dra. Margarita Portela Hernández, Dr. Francisco Jiménez Balderas, Dr. Adolfo Camargo Coronel, Dr. Mario Pérez Cristóbal, Dr. Ramiro Hernández Vásquez, Dr. Miguel Ángel Vásquez, que compartieron conmigo sus conocimientos.

A mis compañeros residentes: Katia Ramírez Santillán, María Fernanda Hernández Cabrera, Gabriel José Horta Baas, Raúl Pizano Mosqueda y Omar Guerrero Soto, por encargarse de formar el mejor grupo de residentes, con los cuales compartí excelentes momentos y a los cuales no solo los considero buenos compañeros si no también buenos amigos.

A mis pacientes: Objetivo principal de nuestra profesión, que su reconocimiento es el mejor incentivo para nuestra práctica profesional.

Y finalmente a Dios, por poner en mi camino a todas las personas que mencione previamente y muchas más que me apoyaron directa o indirectamente para llegar a este punto de mi formación profesional, por permitirme realizar la profesión que me gusta, que me apasiona y además realizarla en el lugar donde siempre quise.

GRACIAS.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
1. Resumen	10
2. Antecedentes	12
3. Justificación	17
4. Planteamiento del problema	18
5. Objetivos	19
6. Material y métodos	20
7. Resultados	31
8. Discusión	35
9. Conclusiones	38
10. Referencias	40

RESUMEN

Linfocitopenia CD4 e infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que se presenta por una interacción compleja entre el sistema inmune innato y adaptativo, requiere tratamiento inmunosupresor de manera crónica en la mayoría de los casos. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan linfopenia al momento del diagnóstico que puede ser secundaria al incremento de la expresión de Fas en las células T periféricas, o puede estar asociada al tratamiento utilizado. En los pacientes con linfocitopenia, se han descrito varias infecciones oportunistas, principalmente cuando el conteo de linfocitos CD4+ es menor a 200/mm³.

Objetivo: Correlacionar los niveles de CD4+ con las infecciones oportunistas y no oportunistas en pacientes con LES y evaluar el efecto de los corticosteroides e inmunosupresores sobre el conteo de linfocitos CD4 +.

Material y métodos: En este estudio se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que cumplieran al menos con 4 criterios de clasificación para LES propuestos por el Colegio Americano de Reumatología, con una edad mínima de 17 años y con tratamiento a base de esteroides más inmunosupresor con ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo a dosis terapéuticas durante un tiempo de 3 meses o mayor al momento de la toma de muestra. Se realizó conteo de linfocitos CD 4 mediante citometría de flujo y se hizo una revisión del expediente clínico para documentar procesos infecciosos. Se excluyeron a pacientes que no tomen esteroides o que no tomen inmunosupresor para el control de su enfermedad y quien presentara alguna otra patología que condicione linfopenia como pacientes con VIH o DM2.

Análisis Estadístico: Para el análisis se utilizó estadística descriptiva y análisis de regresión lineal (ANOVA) así como chi-cuadrada para la comparación de proporciones con el programa SPSS 15.0

Resultados: De los 30 pacientes que se incluyeron 5 pacientes fueron hombres y 25 pacientes fueron mujeres, con una edad media de 33.5 años. El tiempo promedio del diagnóstico de LES fueron 8.5 años. 20% por ciento de los pacientes tuvieron leucopenia y 30% linfopenia. El 33.3% de los pacientes tenía un recuento de CD4 inferior a 200/mm³, el 50% entre 200 y 500/mm³, el 10% entre 501 y 700 y el 6.6% más 700/mm³. 22 pacientes se encontraba en tratamiento inmunosupresor con MMF con una dosis promedio de 2.3 gr/día y 8 pacientes con ciclofosfamida con una dosis promedio mensual de 1.5 gr. La dosis promedio de prednisona fue de 20 mg/día siendo menor en el grupo de micofenolato. El 40% de los pacientes se encontraba tomando además cloroquina. La actividad promedio en estos paciente medida por escala SLEDAI fue de 6 considerada actividad moderada, siendo menor en el grupo de MMF con un SLEDAI promedio de 4 y de 8 en el grupo de ciclofosfamida considerado como actividad alta. En el grupo de micofenolato de mofetilo, el conteo promedio de linfocitos CD4 fue de 360mm³, con cifras menores en el grupo de ciclofosfamida con un conteo promedio de linfocitos CD4 de 262mm³. Cuando se comparo el número de pacientes en los cuales se documento 2 o más procesos infecciosos entre los 2 grupos, fue mayor el número en los pacientes del grupo de ciclofosfamida con una p de 0.018, con prueba exacto de Fisher de 0.034. En 16 pacientes se documento al menos 2 procesos infecciosos, en 3 casos se encontraron

infecciones oportunistas, correspondientes a candidiasis oral, con una cifra promedio de linfocitos CD4 en estos últimos de 169/mm³, los cuales eran claramente menor al grupo sin infecciones oportunistas (352/mm³) pero sin ser estadísticamente significativo con una P de 0.20. Al correlacionar los niveles de CD4 menores de 200 en este grupo en comparación con el grupo sin infecciones oportunistas se encontró diferencia estadísticamente significativa con una P de 0.01 y con prueba exacta de Fisher por el tamaño reducido de la muestra de 0.03.

Conclusiones: Se encontró una mayor frecuencia de infecciones en pacientes con linfocitopenia CD4, lo cual no fue estadísticamente significativo, probablemente por el tamaño de la muestra. El grupo con mayor número de infecciones fue el tratado con ciclofosfamida, en el cual se encontró un menor conteo de linfocitos CD4 sin ser estadísticamente significativo. Se requiere una muestra mayor para confirmar estos resultados.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que se presenta por una interacción compleja entre el sistema inmune innato y adaptativo, requiere tratamiento inmunosupresor de manera crónica en la mayoría de los casos. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan linfopenia al momento del diagnóstico que puede ser secundaria al incremento de la expresión de Fas en las células T periféricas, o puede estar asociada al tratamiento utilizado.

Los linfocitos T CD4 tienen un papel importante en la autoreactividad de las enfermedades autoinmunes. Las células T reguladoras constituyen del 5 a 10% de la totalidad de los Linfocitos CD4 y una disminución significativa de los niveles de CD24+CD251+T reg pueden predisponer a infección.

La causa más frecuente de disminución en las células T CD4+ es la infección por VIH, de manera inicial los pacientes con VIH mantienen niveles elevados de células CD8 como resultado del incremento en respuesta al proceso infeccioso, en comparación con los pacientes con LES en donde se ha descrito linfocitopenia de células T CD4+ comparable con la de los pacientes con VIH pero sin incremento en linfocitos CD8+.¹

Las infecciones oportunistas son más frecuentes cuando los pacientes con infección con VIH tienen niveles bajos de CD4 <200 células/mL de manera crónica.^{2,3}

Se ha descrito una disminución inexplicable de linfocitos CD4 +, lo cual conlleva a infecciones oportunistas graves en pacientes con VIH.²

La linfocitopenia CD4+ idiopática se define por la presencia de células CD4 menor de $300 \times \text{mm}^3$ o un conteo de linfocitos CD4 con una disminución de al menos 20% del total del conteo de células CD4+ en ausencia de infección por VIH.³

En los pacientes con linfocitopenia, se han descrito varias infecciones oportunistas, tales como meningitis criptocócica, infección por toxoplasma gondii, pneumocystis jirovecii, complejo mycobacterium avium, candidiasis, infecciones virales (herpes simple, infección por el virus del papiloma humano, molusco contagioso, citomegalovirus) etc.^{4,5}

Una amplia variedad de infecciones agudas y crónicas puede relacionarse con la disminución en las células CD4+, lo cual de manera transitoria se asocia con linfocitosis de células CD8+.⁶

La linfocitopenia CD4+ se ha asociado con la radiación ultravioleta, la formación de autoanticuerpos contra los linfocitos y el uso de ciertos medicamentos, incluyendo los corticoesteroides y agentes quimioterapéuticos.⁷ El conteo de linfocitos CD4 puede variar con la edad y también se han encontrado variaciones diurnas.⁸

Se ha especulado acerca de las causas de la linfocitopenia T CD4, sin embargo pocos han considerado a las enfermedades autoinmunes como una posible explicación, la disminución en las células CD4 por anticuerpos anti linfocito se han descrito, contribuyendo a las variaciones clínicas encontradas en algunos pacientes con LES ya que linfocitopenia ocurre al menos en 80% durante el curso de la fase activa y se acompaña de una profunda disminución en los linfocitos totales y particularmente CD4/CD45RA+.⁹

En el lupus las células CD4 + tienen un papel importante en la patogenia. La disminución en las células CD4 bloquean el inicio de la enfermedad en las ratas y en los

humanos el efecto del VIH puede disminuir la actividad clínica. Las células T cooperadoras han sido clonadas en pacientes con LES y consisten en CD4 +, receptor de las células T ab CD4 -, CD8 (doble negativas) y receptor de células T cooperadoras cd. Estos subtipos de células proporcionan la información necesaria a las células B para la producción de IgM para someterse a un cambio de clase y secretar anticuerpos anti-DNA patogénico.¹⁰

Ferreira en el 2009 cuantificó los niveles circulantes de linfocitos CD4 en los pacientes con LES y los correlacionó con el nivel de actividad de la enfermedad. Incluyó 30 pacientes en donde la actividad de la enfermedad se midió empleando SLEDAI (< 5 n: 16; > 5 n: 14), con o sin tratamiento inmunosupresor, se midió la cantidad de CD4 por citometría, 16 pacientes no tenían actividad de la enfermedad y 14 estaban activos. Se encontró que los pacientes con LES activo tienen niveles menores de linfocitos CD4 que los pacientes inactivos, sin ser estadísticamente significativo, así mismo no se encontró correlación entre el número absoluto de CD4 y SLEDAI en pacientes con LES activo (r: -0.347). La linfopenia se correlaciona con las recaídas contribuyendo a la susceptibilidad a infecciones, sin embargo los linfocitos CD4 no se generalizan a todos los pacientes.¹¹

Cairolí y colaboradores no encontraron diferencias significativas entre el número de linfocitos CD4 y la actividad en los pacientes con LES, concluyendo que el conteo de linfocitos CD4 no constituye un marcador de actividad en LES.¹²

En los pacientes con VIH la profilaxis antimicrobiana se utiliza de acuerdo al número de linfocitos CD4, iniciando con un conteo menor a 200 células/microL, que condiciona en estos pacientes mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas como infección por pneumocystis y toxoplasmosis.

Los pacientes que viven en áreas endémicas para histoplasma tienen riesgo de histoplasmosis con un conteo de CD4 <50 células/microL. Los pacientes con conteo CD4

< 50 células /microL tienen riesgo de pneumocystis e infecciones por complejo micobacterium avium y pacientes que tienen toxoplasma o seropositividad para CMV tienen el riesgo para reactivación de estas infecciones.

Además de las infecciones antes mencionadas, los pacientes con LES experimentan infecciones por otros agentes diferentes a los observados en pacientes con VIH que frecuentemente condicionan recaída de la enfermedad. Los tratamientos inmunosupresores que más se han asociado con alta incidencia de infecciones oportunistas, especialmente infección por *Pneumocystis jiroveci* (PJ), son ciclofosfamida, metotrexate, corticoesteroides, azatioprina, ciclosporina y agentes biológicos como inhibidores de factor de necrosis tumoral y anti-CD20. Los corticoesteroides también son un factor importante de riesgo, encontrando el uso de esteroides en el 90% de los pacientes que desarrollan infección por éste agente, en dosis mayores de 10 mg al día, además se ha visto que los pacientes con enfermedades autoinmunes infectados por PJ tienen mayor mortalidad que los positivos para VIH.

Mansharamani, et al sugieren que los pacientes HIV negativos en tratamiento con esteroides 39 a 47% tienen niveles de CD4 menores a 300/mm³. Sowden y Carmichael recomiendan iniciar profilaxis cuando los niveles de CD4 sean menores de 200/mm³ debido a un riesgo de presentar PJ anual del 9%.(profilaxis PJ) y Clück et al mostraron que una cuenta de células T < 250/mcl es el parámetro que mejor describe el riesgo de infecciones que requieren hospitalización con una magnitud similar a pacientes con VIH.

En los pacientes con LES una de las causas más frecuentes de recaída de la enfermedad y que muy frecuentemente motiva el internamiento son las infecciones oportunistas, pero la incidencia absoluta y la necesidad de quimioprofilaxis no han sido

bien definidas por lo que consideramos necesario establecer la utilidad en la práctica clínica de profilaxis cuando se combinen estos tratamientos en pacientes con LES activo.

JUSTIFICACIÓN.

Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES tanto por factores intrínsecos y a menudo amplificada por el tratamiento inmunosupresor. La mayoría de las infecciones son causadas por patógenos comunes, especialmente bacterias.¹³ Sin embargo, existe una creciente evidencia de que las infecciones oportunistas tienen una importante contribución a la morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES.

Por lo anterior se justifica investigar la correlación entre el conteo de CD4 y la frecuencia de las infecciones para considerar tratamiento antimicobiano profiláctico, como se realiza en otras enfermedades que condicionan inmunosupresión como en el caso de pacientes con VIH.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones en pacientes con LES son una de las principales causas de recaída de la enfermedad, frecuentemente motiva el ingreso a hospital, ya se ha demostrado que el uso de corticosteroides a dosis altas y de inmunosupresores de manera crónica suprime la inmunidad celular y humoral, por lo que el medir niveles de linfocitos CD4 pudiera ser de utilidad para que de forma preventiva se pudiera utilizar tratamiento antimicrobiano en los pacientes con LES cuando se someten a estos tratamientos.

Por lo señalado anteriormente se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿El tratamiento con esteroides e inmunosupresores disminuye significativamente los niveles de linfocitos CD4 y condiciona un incremento en la incidencia de infecciones en pacientes con LES?

OBJETIVOS

Primario:

- Correlacionar los niveles de CD4+ y las infecciones oportunistas en pacientes con LES.

Secundarios:

- Correlacionar los niveles de CD4+ y las infecciones en general en pacientes con LES.
- Evaluar el efecto de los corticosteroides e inmunosupresores sobre el conteo de linfocitos CD4 + en pacientes con LES.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Estudio descriptivo, transversal analítico.

Universo de Trabajo:

Pacientes del servicio de reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del ACR y que se encuentren recibiendo tratamiento con esteroides e inmunosupresores como ciclofosfamida o ácido micofenólico por más de tres meses.

Variable independiente

Pacientes con LES en tratamiento con esteroides e inmunosupresor.

Variable Dependiente:

Niveles de linfocitos CD4+ en sangre periférica e infecciones asociadas.

Recursos para el estudio:

Humanos:

Médicos del servicio de reumatología.

Materiales:

Material para toma de muestras sanguíneas, y procesamiento en laboratorio de la unidad.

Formatos para recolección de datos.

Base de datos en hoja de cálculo.

Programa SPSS 15.0

Selección de la muestra:

Se incluirán a pacientes del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del ACR. Deberán ser mayores de 17 años y estar recibiendo para el control del LES esteroides e inmunosupresores a dosis terapéuticas, como ciclofosfamida o ácido micofenólico por lo menos durante tres meses previos a la toma de la muestra.

Se excluirán a pacientes que no tomen esteroides o que no tomen inmunosupresor para el control de su enfermedad.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 17 años con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del ACR.

Pacientes con tratamiento esteroideo e inmunosupresor crónico.

Criterios de exclusión:

Pacientes con diagnóstico de LES que no acepten participar en el estudio.

Criterios de no inclusión:

Pacientes con embarazo con infecciones virales crónicas como Hepatitis C o VIH o con neoplasia activa, diabetes y otras enfermedades que condicionen inmunosupresión.

Procedimientos:

Se reclutaron a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión una vez obtenida la muestra que fue por conveniencia, se les tomó sangre periférica en tubo con anticoagulante y mediante citometría de flujo se midió el número de linfocitos CD4 y CD8 en cada paciente, además de leucocitos totales y linfocitos. Se formaron 2 grupos de acuerdo al inmunosupresor utilizado, grupo 1 ciclofosfamida y grupo 2 ácido micofenólico, los 2 grupos estaban recibiendo esteroides asociado al inmunosupresor por lo menos durante los últimos tres meses.

Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos de cada grupo de pacientes y se documentaron los procesos infecciosos durante el tratamiento con esteroides e inmunosupresores hasta un año previo a la toma de la muestra, conformando 2 grupos en aquellos que presentaran al menos 2 procesos infecciosos y en los cuales se documentara al menos una infección oportunista, y se realizara comparación entre los grupos de acuerdo a si el conteo de linfocitos CD4 es menor o mayor de 200/mm³, ya que esta es la cifra que se propone para iniciar tratamiento con antimicrobianos en pacientes con VIH.

Los resultados se vaciaron en hoja de cálculo para el análisis,

Análisis Estadístico

Para el análisis se utilizó estadística descriptiva y análisis de regresión lineal (ANOVA) así como chi-cuadrada para la comparación de proporciones con el programa SPSS 15.0

Presentación de la información

Los datos son presentados con estadística descriptiva y presentados en tablas y gráficas.

Definición operativa de las variables.

Lupus eritematoso sistémico (LES):

Definición conceptual. Enfermedad reumática crónica, autoinmune, de etiología desconocida, que se caracteriza por un conjunto de manifestaciones clínicas asociada a la presencia de autoanticuerpos.

Definición operacional. Se consideró LES cuando se cumplieron al menos 4 de los 11 criterios del ACR para clasificación de LES

Escala de medición. Variable cualitativa nominal dicotómica.

Indicador de medición. Si o No

Actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI):

Definición conceptual. Exacerbación de la enfermedad con un conjunto de manifestaciones clínicas y de laboratorio.

Definición operacional. Se consideró actividad leve cuando el SLEDAI fue igual o menor a 3 puntos, actividad moderada mayor de 3 pero menor de 12 puntos y actividad severa cuando el SLEDAI fue igual o mayor de 12 puntos al momento de la nefropatía.

Escala de medición: Variable cuantitativa discreta dicotómica.

Indicador de medición. Si o No.

Linfocitos T: tipo de células que interviene en las respuestas inmunitarias celulares del sistema inmunitario adaptativo. Los linfocitos T maduran en el timo, circulan por la sangre, pueblan los tejidos linfáticos secundarios y resultan atraídos hacia los lugares periféricos de exposición a los antígenos. Expresan receptores del antígeno que reconocen fragmentos peptídicos de proteínas ajenas ligados a las moléculas del CMH propio. Los subconjuntos funcionales de los linfocitos se dividen en los linfocitos T cooperadores CD4 y los linfocitos TC CD8.

Linfocitos T cooperadores: subconjunto funcional de los linfocitos T cuyas principales funciones efectoras consisten en activar los macrófagos durante las respuestas inmunitarias celulares y favorecer la producción de anticuerpos por los linfocitos B durante las respuestas inmunitarias humorales. En estas funciones efectoras participan las citocinas segregadas y el ligando CD4 del linfocito T al unirse a los CD40 del linfocito B o el macrófago. La mayoría de los linfocitos T cooperadores expresan la molécula CD4.

Linfocitopenia en LES: conteo de linfocitos menor de 1500/microL, especialmente afectando las células T supresoras, observadas en 20 al 75 % de los pacientes, particularmente durante la enfermedad activa. Estos hallazgos se asocian fuertemente con IgM, fijación del complemento, y probablemente anticuerpos anti-linfocitos, tales anticuerpos son hallados en 26-29 % de los pacientes con LES y los títulos de los anticuerpos se correlacionan con la gravedad de la linfopenia.

Linfopenia idiopática CD4 +: Es un síndrome clínico que se define por la persistente linfopenia células CD4 + en la usencia de infección con VIH-1 o cualquier otra causa de

inmunodeficiencia. El conteo de células T CD4+ debe ser menos de 300 células /microL o menor del 20 de los linfocitos totales.

Determinación de las subpoblaciones de linfocitos: citometría de flujo es un método apropiado en la evaluación inicial de todos los pacientes con infecciones oportunistas o linfopenia grave o persistente.

Citometría de flujo: Las células sanguíneas son mezcladas con fluorocromos- detectados por anticuerpos monoclonales que se fijan a los marcadores en la superficie celular que distingue varias categorías funcionales de linfocitos. La citometría de flujo detecta fluorescencia y conteo del número de células que se fijan a los anticuerpos monoclonales en su superficie. Resultados se expresan en un porcentaje de las células analizadas.

Infecciones oportunistas: Infección causada por un organismo que, por lo general, no causa enfermedad. Las infecciones oportunistas se presentan en las personas con sistemas inmunitarios debilitados.

Profilaxis primaria: Es dar tratamiento preventivo para infecciones oportunistas cual puede ser estratificada por el conteo de células CD4.

ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL DECLARACIÓN DE HELSINKI

Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos

Adoptada por la 18ª. Asamblea Médica mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y modificada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975 35ª . Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983 41ª . Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong. Septiembre 1989 48ª. Asamblea Médica Mundial, Somerset West, República de Sudáfrica, Octubre 1996 y por la 52ª. Asamblea Mundial, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

INTRODUCCION:

1.- La Asociación Médica Mundial ha desarrollado la Declaración de Helsinki como una recopilación de principios éticos para guiar a los médicos y a otros participantes en estudios de investigación médica en seres humanos. La investigación médica que involucra la participación de seres humanos incluye la investigación sobre material o datos identificados provenientes de seres humanos.

2.- Es obligación del médico promover y salvaguardar la salud de las personas. Su conocimiento y su conciencia deben estar dedicados al cumplimiento cabal de esta misión.

3.- La declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial enlaza al médico con las palabras “la salud de mi paciente será mi primera consideración”, y el Código Internacional de Ética Médica declara que, “ Un médico debe actuar sólo en el mejor interés del paciente cuando le brinde cuidados médicos que pudieran tener un efecto de debilitamiento del estado físico y mental del paciente.

4.- El progreso médico se basa en la investigación, la cual debe sustentarse en parte en estudios experimentales que involucren la participación de seres humanos.

5.- En el marco de la investigación médica en seres humanos, deberán prevalecer las condiciones relacionadas con el bienestar del sujeto sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6.- El propósito primario de la investigación médica que involucra seres humanos debe de ser la búsqueda de mejores procedimientos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos, así como la comprensión de la etiología y la patogénesis de las enfermedades. Aun los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos ya probados, deberán de continuar evaluándose a través de la investigación de su efectividad, eficiencia, accesibilidad y calidad.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que cumplieran al menos con 4 criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología, con una edad mínima de 17 años y con tratamiento a base de esteroides e inmunosupresor como ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo a dosis terapéuticas durante un tiempo mínimo de 3 meses consecutivos o mayor al momento de la toma de muestra. Se realizó conteo de linfocitos CD 4 mediante citometría de flujo y se hizo una revisión del expediente clínico para documentar procesos infecciosos.

Del total de la muestra 5 pacientes fueron hombres y 25 pacientes fueron mujeres, con una media de edad a la fecha de la toma de la muestra de 33.5 años (Tabla I). El tiempo promedio del diagnóstico de LES fueron 8.5 años, con un tiempo mínimo del diagnóstico de 6 meses y un mayor de 26 años, 20% de los pacientes tuvieron leucopenia, y 30% linfopenia (definida como menos de 1000 células /mm³). De todo el grupo de pacientes, el 33.3% tenía un recuento de CD4 inferior a 200/mm³, el 50% entre 200 y 500/mm³, el 10% entre 501 y 700 y solo el 6.6% más 700/mm³.

Veintidós pacientes se encontraban en tratamiento inmunosupresor con micofenolato de mofetilo con una dosis entre 1.5 y 3 gr/día con un promedio de 2.3 gr/día y 8 pacientes con ciclofosfamida con una dosis promedio mensual de 1.5 gr (Tabla 2). La dosis promedio de prednisona fue de 20 mg/día siendo menor en el grupo de micofenolato con una dosis promedio de 15 mg/día y mayor en el grupo de ciclofosfamida con una dosis de 34 mg/día. El 40% de los pacientes se encontraba tomando además cloroquina con una dosis promedio de 200 mg, sin diferencia en ambos grupos.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes.

Número total de pacientes	31	
Sexo	Masculino: 5 Femenino: 25	
Edad	33.5 años	(17-58 años)
Años de diagnóstico	8.5 años	(6 meses-26 años)
C3	87.9	(38-136)
C4	17.2	(4-39)
Anti DNA	38.5	(1-240)
SLEDAI	5.2	(0-18)
Leucocitos	6610	(3500-13600)
Linfocitos	1440	(310-3730)
Linfocitos CD8	344	(97-877)
Linfocitos CD4	334	(60-1109)
CD4 más de 700	2	(6.6%)
CD4 entre 500 y 700	3	(10%)
CD4 entre 200 y 500	14	(50%)
CD4 menos de 200	11	(33.3%)
Paciente con 2 o más infecciones	12	
Pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo VO	22	
Pacientes en tratamiento con ciclofosfamida mensual IV	8	
Pacientes con prednisona	30	
Pacientes con cloroquina	12	

La actividad promedio en todos los pacientes medida por SLEDAI fue de 6 considerada actividad moderada, siendo menor en el grupo de MMF con un SLEDAI promedio de 4 y de 8 en el grupo de ciclofosfamida considerado como actividad alta.

En el grupo de micofenolato de mofetilo (22 pacientes), el conteo promedio de linfocitos CD4 fue de 360mm³, con cifras menores en el grupo de ciclofosfamida con un conteo promedio de linfocitos CD4 de 262mm³, presentando los 8 pacientes de este grupo cifras menores de 500 células/mm³. Cuando se comparo el número de pacientes que presentaban cifras menores de 200/mm³ y menores de 500/mm³ de linfocitos CD4 entre los 2 grupos de tratamiento mostro una tendencia a ser mayor en el grupo de ciclofosfamida pero sin ser estadísticamente significativo con una P de 0.77 y 0.14 respectivamente, sin embargo cuando se comparo el número de pacientes en los cuales

se documento 2 o más procesos infecciosos entre los 2 grupos, fue mayor el número en los pacientes del grupo de ciclofosfamida con una p de 0.018, con prueba exacta de Fisher de 0.034.

Tabla 2. Características de laboratorio y tratamiento adicional al fármaco inmunosupresor.

	Micofenolato de mofetilo 22 pacientes		Ciclofosfamida 8 pacientes	
Dosis de MMF/ciclofosfamida	2.25 gr/día	(1.5-3 gr)	1.51 gr/m2/mes	(1 a 2 gr/m2)
Prednisona	15.1 mg/día	(5-60 mg)	34 mg/día	(10-60 mg/día)
Cloroquina	10/22 187.5 mg/día	(150-300 mg/día)	2/8 225 mg/día	(150-300 mg/día)
SLEDAI	4	(0-18)	8.8	(2-16)
Leucocitos	6618	(3500-13600)	6587	(3600-9200)
Linfocitos totales	1578	(630-1730)	1061	(310-1880)
CD4 más de 700	2		0	
CD4 entre 500 y 700	3		0	
CD4 entre 200 y 500	10		3	
CD4 menos de 200	7		5	
Linfocitos CD4 totales	360.7	(60-1109)	262	(135-485)
Paciente con 2 o más infecciones	6/22		6/8	

Tabla 3. Comparación de infecciones infecciones y conteo de CD4 entre ambos grupos de tratamiento.

	Total	Medicamento		P	Exacta de Fisher
		MMF	Ciclofosfamida		
Paciente con 2 o más infecciones	12/30	6/22	6/8	0.018	0.034
Infecciones oportunistas	3/30	2/22	1/8	0.783	0.621
Nivel promedio de linfocitos CD4		360	262		
Niveles de CD4 menor de 200	10/30	7/22	3/8	0.770	0.548
Niveles de CD4 entres 200 y 500	25/30	17/22	8/8	0.14	0.18

En el grupo total de 30 pacientes, en 16 se documento en el expediente clínico al menos 2 procesos infecciosos en el transcurso del inicio de fármaco inmunosupresor (al

menos 3 meses) hasta 1 año previo, en los cuales en 3 casos se encontraron infecciones oportunistas, correspondientes a candidiasis oral, presentando cifras de linfocitos CD4 menores de 200/mm³, con una cifra promedio de 169 linfocitos CD 4, los cuales eran claramente menor al grupo sin infecciones oportunistas (352/mm³). Al correlacionar los niveles de CD4 menores de 200 en este grupo en comparación con el grupo sin infecciones oportunistas se encontró diferencia estadísticamente significativa con una P de 0.01 y con prueba exacta de Fisher por el tamaño reducido de la muestra de 0.03 (Tabla 4).

Tabla 4. Correlación entre niveles de CD4 e infecciones oportunistas.

	Infecciones oportunistas		P	Exacto de Fisher
	Si (3/30)	No (27/30)		
Nivel promedio de linfocitos CD4	169	352	0.20	
Niveles de CD4 menor de 200	3/3	7/27	.010	0.030

En los 16 pacientes con al menos 2 procesos infecciosos en el periodo de revisión, cuando se comparo con el nivel de CD4 menor de 200, también mostro una mayor tendencia a infección pero sin ser estadísticamente significativo con una P de 0.110 y 0.118 por prueba exacto de Fisher (tabla 5).

Tabla 5. Correlación entre niveles de CD4 e infecciones.

	Infecciones totales		P	Exacto de Fisher
	Si (12/30)	No (18/30)		
Nivel promedio de linfocitos CD4	280	320	0.75	
Niveles de CD4 menor de 200	6/12	4/18	0.11	0.118

DISCUSIÓN

El presente estudio describe un grupo de pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico, con tratamiento inmunosupresor dividido en 2 grupos dependiendo el fármaco empleado, micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida, en la cual se midió los niveles de linfocitos CD4 y se correlaciono con procesos infecciosos oportunistas y no oportunistas, teniendo en cuenta que la leucopenia, linfopenia, y en particular la disminución, a menudo importante de los linfocitos T CD4 son muy frecuentes en pacientes con lupus, lo cual supone un mayor riesgo de infecciones y mayor actividad de la enfermedad.

Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES por factores intrínsecos y a menudo amplificada por el tratamiento inmunosupresor. La mayoría de las infecciones son causadas por patógenos comunes, especialmente bacterias.¹³ Sin embargo, existe una creciente evidencia de que las infecciones oportunistas tienen una importante contribución a la morbilidad por causa infecciosa en pacientes con LES.¹⁴

En relación con el objetivo primario se corroboró que las infecciones oportunistas se presentan con niveles muy bajos de linfocitos CD4, encontrando en este estudio cifras menores de 200/mm³ en los 3 pacientes en los que se documentaron infecciones (candidiasis), siendo estadísticamente significativo cuando se comparó con el grupo sin infecciones oportunistas, sin embargo cabe resaltar el tamaño pequeño de la muestra. Datos similares se han reportado por otros autores como Ferreira¹¹ quien describe 4 pacientes con infecciones oportunistas con conteo de linfocitos CD4 menor de 500 y en 3 de ellos con cifras menores de 200 concluyendo que las infecciones oportunistas aparecieron en pacientes con linfopenia graves.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa cuando se comparo los niveles de CD4 entre ambos grupos de tratamiento, sin embargo hay una clara tendencia a presentar menor número de CD 4 en el grupo de ciclofosfamida, similar a lo que se presento cuando se comparo el nivel de CD4 con el grupo de infecciones (oportunistas y no oportunistas) y el grupo sin infecciones documentadas.

Sin ser un objetivo directo del estudio se encontró que los pacientes en el grupo de ciclofosfamida tienen más infecciones en relación al grupo de tratamiento con micofenolato de mofetilo, siendo estadísticamente significativo, sin embargo los pacientes que se encontraban en tratamiento con ciclofosfamida tenían mayor nivel de actividad de la enfermedad y mayor dosis de prednisona, lo cual pudiera estar condicionando estos resultados, como se describe por Mansharamani, et al quien comenta que los pacientes HIV negativos en tratamiento con esteroides, 39 a 47% tienen niveles de CD4 menores a 300/mm³ y que podrían condicionar mayor riesgo de infecciones.

Los resultados que presenta este estudio son interesantes al mostrar que las infecciones oportunistas solo se presentaron en el grupo con conteo de linfocitos CD4 menor a 200, y mayor tendencia de infecciones no oportunistas con estas cifras de linfocitos, sin embargo hay algunas limitantes en este estudio, una de ellas es el tamaño de la muestra, si bien las correlaciones entre variables en las cuales fueron estadísticamente significativas se realizo prueba exacta de Fisher por el tamaño de la muestra, con estos resultados es difícil sacar conclusiones y el diseño del estudio que en este caso fue retrospectivo sin tener una medición exacta del nivel de linfocitos en el momento del proceso infeccioso, sin embargo por los datos obtenidos justifica la

realización de un estudio con una muestra mayor de pacientes y preferentemente con un diseño prospectivo y longitudinal.

CONCLUSIONES

- Se encontró una mayor frecuencia de infecciones en pacientes con linfocitopenia CD4, lo cual no fue estadísticamente significativo, probablemente por el tamaño de la muestra. El grupo con mayor número de infecciones fue el tratado con ciclofosfamida, en el cual se encontró un menor conteo de linfocitos CD4 sin ser estadísticamente significativo.
- Se requiere una muestra mayor para confirmar estos resultados.

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Date: ___/___/___

NAME:

Weight	SLEDAI	Descriptor	Definition
8		Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug cause.
8		Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8		Organic Brain Syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus and inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8		Visual Disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroids or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes
8		Cranial Nerve Disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8		Lupus Headache	Severe persistent headache: may be migrainous, but must be non-responsive to narcotic analgesia.
8		CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4		Arthritis	More than 2 joints with pain & signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling or effusion).
4		Myositis	Proximal muscle aching/weakness associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4		Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4		Hematuria	> 5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection, or other cause.
4		Proteinuria	> 0.5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4		Pyuria	> 5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2		Rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash.
2		Alopecia	New onset or recurring abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2		Mucosal Ulcers	New onset or recurring oral or nasal ulcerations.
2		Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion or pleural thickening.
2		Pericarditis	Pericardial pain with at least one of the following: rub, effusion or electrocardiogram confirmation.

REFERENCIAS

- 1.-Cooper DA, Tindall B, Wilson EJ, Imrie AA, Penny R. Characterization of T lymphocyte responses during primary infection with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1988; 157: 889-96.
- 2.- Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of Mycobacterium avium complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:493–503.
- 3.- Cinti SK, Kaul DR, Sax PE, et al. Recurrence of Mycobacterium avium infection in patients receiving highly active antiretroviral therapy and antimycobacterial agents. *Clin Infect Dis* 2000;30:511–4.
- 4.- Spira TJ, Jones B, Janet KA, Nicholson , Lai Renu B, Rowe T, Mawle AC, Lauter CB, Shulman JA, Monson RA. Idiopathic CD4+ T lymphocytopenia- an analysis of five patients with unexplained opportunistic infections. *N Engl J Med*. 1993; 328: 386-92
- 5.- Duncan RA. Von Reyn CF, Alliegro GM, Toossi Z, Sugar AM, Levitz SM. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia-four patients with opportunistic infections and no evidence de VIH infection. *N Engl J Med*. 1993; 328: 393-8.
- 6.- Duncan RA. Von Reyn CF, Alliegro GM, Toossi Z, Sugar AM, Levitz SM. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia-four patients with opportunistic infections and no evidence de VIH infection. *N Engl J Med*. 1993; 328: 393-8
- 7.- Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T lymphocytopenia without HIV infection. *N Engl J Med*. 1993; 328: 373-9

- 8.- Laurence J. T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 55-62.
- 9.- Guma M, Krakamer R. CD4 lymphocytopenia in systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 168
- 10.- Ferreira S, Vasconcelos J, Marinho A. CD4 lymphocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port.* 2009; 34: 200-206
- 11.- Cairoli E, Cayota A, Iriarte MJ, Irureta S, Rocha A. Circulating CD4 + T cells levels in active and non active systemic lupus erythematosus patients. *Acta Reumatol Port.* 2009; 34: 559-60
- 12.- Isgro A, Sirianni MC, Gramiccioni C, Mezzaroma I, Fantauzzi A, Aiuti F. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia may be due to decreased bone marrow clonogenic capability. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005; 136: 379-84.
- 13.- Zandman- Goddar G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity.* 2005; 38: 473-485.
- 14.- Ng W. L, Chu C. M, Wu A. K, Cheng V. C. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM.* 2006; 99: 37- 47.