



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO**

TÍTULO DE LA TESIS

**NIVELES SÉRICOS DE INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN FASE ACTIVA**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. CHRISTIAN NIDIA SAURETT DEL VALLE

DIRECTORES

DRA. MARIA DEL RAYO JUÁREZ SANTIESTEBAN
MÉDICO ALERGÓLOGA

DR. SALVADOR SALINAS SALDÍVAR
MÉDICO REUMATÓLOGO

DRA. MARIA GUADALUPE PÉREZ MÁRQUEZ
MÉDICO FAMILIAR

Puebla, Pue.

2015

Número de registro nacional: 2014-2101-29

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los doctores María del Rayo Juárez Santiesteban, Salvador Salinas Saldívar y María Guadalupe Pérez Márquez, directores de la tesis titulada: NIVELES SÉRICOS DE INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN FASE ACTIVA, de la Dra. Christian Nidia Sauret Del Valle, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla, Puebla. Noviembre del 2014.

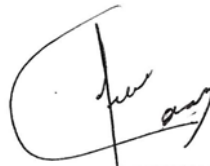
DIRECTORES DE LA TESIS



Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban



Dr. Salvador Salinas Saldívar



Dra. María Guadalupe Pérez Márquez

DEDICATORIA

Con profundo y sincero agradecimiento a todos quienes de algún modo han contribuido a guiar mi camino y poder llegar hasta este momento de mi vida profesional:

A DIOS: Por decir sí a cada una de mis peticiones. Porque gracias a Ti no temo ni me preocupa nada ya que sé que Tú estás guiándome, dirigiéndome; que controlas mi vida y no existe límite en lo que Tú puedes hacer porque todo te pertenece, ya que eres omnipotente y todopoderoso. Muchas Gracias, Te Amo; gracias por estar siempre, por hacerme sentir a cada instante tu presencia en mi vida.

A TI MAMÁ: Mi más bonita flor, mi ángel. Gracias por tu amor que es demasiado bueno, el más puro y sincero; lo más bonito que yo tengo y que con orgullo siento. Gracias por hacer mis días perfectos con tu compañía y apoyo constante e incondicional. Sabes que Te Amo y Te Amaré cada día más, porque eres lo más lindo que yo tengo; el pilar que Dios puso en mi vida para saber que Él está siempre conmigo y hacerme sentir segura. Todo el éxito que yo pueda tener en la vida siempre quiero compartirlo contigo, porque todos mis logros te pertenecen.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS: Gracias porque haber convivido con ustedes ha influido en la persona que soy hoy. Por haber vivido esta aventura juntos y convertirse en mis hermanos. Espero que tengamos muchos más momentos inolvidables que compartir; los quiero.

A MIS MAESTROS: A todos aquellos que en su momento han contribuido a mi formación; que me enseñaron que tener disciplina y ser responsable es un deber que debe regir mis decisiones para proporcionarles el mejor cuidado a nuestros pacientes. A quienes han fomentado en mí el deseo de aprender cada día más, de ser mejor médico y persona. Gracias porque sus enseñanzas me han hecho amar aún más a la Medicina Interna.

RESÚMEN.

Niveles séricos de Inmunoglobulinas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en Fase Activa

Saurett Del Valle Christian Nidia, Juárez Santiesteban María del Rayo, Salinas Saldívar Salvador, Pérez Márquez Guadalupe.

Departamento de Alergología Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional "General Manuel Ávila Camacho". Hospital de Especialidades, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica que afecta a varios sistemas, principalmente como consecuencia de la formación y deposición de autoanticuerpos, inmunoglobulinas y complejos inmunes, dando lugar a un eventual daño orgánico.

Objetivo: Cuantificar los niveles séricos de Inmunoglobulinas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en fase activa.

Material y Métodos: Se realizó un estudio prolectivo, homodémico, transversal, unicéntrico y observacional en pacientes con LES del servicio de Reumatología, en el Hospital CMN "General Manuel Ávila Camacho", UMAE Puebla del IMSS, durante el periodo de Abril 2013 a Marzo 2014, a los cuales se les cuantificaron los niveles séricos de Inmunoglobulinas. Los criterios de inclusión fueron: Derechohabientes con diagnóstico de LES, entre 18 y 65 años de edad, ambos sexos; excluyéndose los que estuvieran fuera de ese rango de edad, alérgicos y con parasitosis. El análisis estadístico se hizo mediante medidas de tendencia central, dispersión y prueba exacta de Fisher; siendo la variable independiente el LES y las variables dependientes los niveles séricos de Inmunoglobulinas.

Resultados: Se estudiaron 23 pacientes de 19 a 65 años de edad, en los que se encontraron niveles séricos de IgE por encima de 100 UI/ml, que van de 100.9 a 577 UI/ml (media= 170.8 UI/ml); esto fue observado en 11 de 23 pacientes (48%), 10 de ellos estaban en fase activa. Las concentraciones de IgE se correlacionaron inversamente con los niveles de Complemento C4. Se encontró que los niveles de IgE se elevan en el LES en relación a su actividad, con una $p= 0.001$.

Conclusiones: Los niveles séricos de IgE se elevaron significativamente en la fase activa del LES.

Los pacientes con LES pueden presentar niveles séricos de Inmunoglobulinas elevados sin ser esto signo clínico de alergias.

Índice.

1. Antecedentes	7
1.1 Generales	7
1.2 Específicos	18
2. Justificación	19
3. Planteamiento del problema	20
4. Pregunta científica	20
5.1 Objetivo General	21
5.2 Objetivos Específicos	21
6.Hipótesis	21
7. Material y Métodos	22
7.1 Diseño del estudio	22
7.2 Ubicación espacio temporal	22
7.3 Estrategia de trabajo	22
7.4 Marco muestral	24
7.4.1 Población fuente	24
7.4.2 Sujetos de estudio	24
7.4.3 Criterios de selección	25
7.5 Diseño y tipo de muestreo	25
7.6 Tamaño de la muestra	25
7.7 Variables y escala de medición	26
7.8 Definición de variables	27
7.9 Métodos de recolección de datos	29
7.10 Técnica y procedimiento	29

7.11 Análisis de datos	30
7. Logística	30
8.1 Recursos humanos	30
8.2 Recursos materiales	30
8.3 Recursos financieros	30
8.4 Consideraciones éticas	31
9 . Resultados	32
10. Discusión	42
11. Conclusión	45
12. Bibliografía	46
13. Hoja de Recolección de Datos	48
14. Cronograma de Actividades	49
15. Diagrama de Flujo	50
16. Registro Nacional	51
17. Carta de Consentimiento Informado	52

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

Definición

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica que afecta a varios sistemas, como consecuencia de la formación y deposición de autoanticuerpos, dando lugar a un eventual daño orgánico (1).

Prevalencia

Entre 0,5 millones y 1,5 millones de Estadounidenses tienen Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es más común en mujeres, afroamericanos, asiáticos e Hispanos. La prevalencia varía desde 107 hasta 150 por 100.000 personas en general y de 1,8 aproximadamente a 2,5 por 1.000 mujeres. En México se reporta una prevalencia de 0.06%.

LES ocurre aproximadamente 9 veces con más frecuencia en las mujeres que en los hombres y en las mujeres de edad fértil de herencia afro-americana en aproximadamente 1 por 500. La gravedad de la enfermedad, ocurre en los jóvenes, post-púberes afroamericanos varones, que pueden cursar con datos de insuficiencia renal (2).

Etiología

Se ha demostrado una predisposición genética dentro de las familias. Familiares de primer grado (padre, hijo) de pacientes con LES tienen significativamente más probabilidades de tener la enfermedad, en comparación con el resto de la población.

Otro mecanismo por el que las hormonas afectan la prevalencia del LES sigue siendo desconocido. Una de las hipótesis se centra en el papel de estrógenos, progesterona, testosterona, Dehidroepiandrosterona (DHEA), y la prolactina en la respuesta del sistema inmune (3),

El estrógeno se ha relacionado con la estimulación de células T y B, macrófagos y citocinas. DHEA, un andrógeno que es un precursor de la testosterona, tiene propiedades inmunosupresoras. En los pacientes con LES, los niveles de DHEA pueden encontrarse aumentados. La progesterona alta también afecta los niveles de producción de autoanticuerpo y elevados niveles de prolactina se han asociado con agudizaciones de la enfermedad.

La participación inmunológica en el LES se centra la pérdida de “auto-tolerancia” en un paciente. El proceso de fagocitosis se ve comprometida en pacientes con LES, que conducen a la eliminación inadecuada de células apoptóticas y complejos inmunes. El sello distintivo del LES es la formación de autoanticuerpos que van a formar complejos inmunes (en combinación con antígenos), que conduce a la inflamación y el daño tisular (4).

Los factores ambientales incluyen ciertos virus y luz ultra-violeta (UV). La Luz UV estimula a los queratinocitos, lo que lleva a la estimulación de Células B y la

producción de anticuerpos, también puede estimular la actividad de células T, lo que resulta en la producción de autoanticuerpos adicional. El Virus Epstein-Barr (EBV) también se ha relacionado al comienzo del LES en niños. Los pacientes con LES tienen mayores títulos de anticuerpos contra EBV. El Tabaquismo, sílice, y algunos productos para el cabello (por ejemplo, tintes) también pueden ser posibles desencadenantes de lupus (5).

Cada año, aproximadamente 15.000 a 30.000 casos de lupus son inducidos por un producto farmacéutico. Ciertos medicamentos, cuando se administran a pacientes susceptibles, pueden iniciar o exacerbar el Lupus o de forma independiente puede llevar a Lupus inducido por fármacos (LIF). La procainamida e hidralazina, aunque no se utilizan con frecuencia hoy en día, se han asociado comúnmente con LIF. Penicilamina, isoniazida, metildopa y agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) también se han vinculado a LIF. A diferencia del LES idiopático, la incidencia de LIF es similar entre hombres y mujeres; la enfermedad afecta principalmente a pacientes de edad avanzada.

La causa exacta del LIF es desconocido, pero se cree que la genética puede participar. Los pacientes que son acetiladores lentos, en particular los que tomaron la procainamida o la hidralazina, tienen un mayor riesgo de desarrollar LIF (1,2).

Fisiopatología

Células hiperactivas B, como resultado de las células T y estimulación de antígeno, aumentan la producción de estos anticuerpos contra antígenos que están expuestos en la superficie de células apoptóticas.

Se cree que el Lupus se desarrolla cuando un linfocito T es presentado a una célula presentadora de antígeno (CPA). El receptor de células T se une a la porción del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de la CPA, que puede conducir a la liberación de citoquinas y estimulación de células B. Esta última y la producción de autoanticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) pueden causar daños en los tejidos (2).

Por lo tanto, si hay exceso de actividad de TH2, por ejemplo, en una enfermedad como el LES, entonces el exceso de factor de necrosis tumoral (TNF) y TH17 puede ser encontrado porque estos factores están tratando de regular a la baja las células TH2. Además, IL-6 e IL-10 puede estar en exceso debido a que estos factores son secretados de las células Th2 con la actividad aberrante pero también se puede aumentar en un esfuerzo para tratar de contrarregular las citocinas mencionadas activamente, y regular a la baja las células TH2. También las células TH17 han sido implicadas en la patogenia del LES. Las células TH17 son CD4 células de memoria que funcionan a través de su firma 17 IL-citoquinas. Su diferenciación es distinta a cualquiera de los dos el linaje de células TH1 o TH2, pero fuertemente influye en el desarrollo de las respuestas de adaptación, incluyendo autoinmunidad.

Las células de TH17 se acumulan en los órganos, contribuyendo a la producción local de IL-17 y al daño tisular (3).

La alteración inmunológica central en pacientes con LES es la producción de autoanticuerpos. Estos anticuerpos se dirigen a varias moléculas propias que se encuentran en el núcleo, el citoplasma, y la superficie de la célula, además de moléculas solubles, tales como IgG y los factores de coagulación (3,4).

Las Inmunoglobulinas son anticuerpos que se generan en respuesta a un estímulo provocado por un antígeno extraño, y que pueden reconocer dicho antígeno para eliminarlo a través de su unión al mismo.

En el ser humano existen 5 grandes grupos de Inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE.

Las IgG representan el 75% de las Inmunoglobulinas. Su síntesis empieza en el feto desde la semana 20, pero es limitada y no significativa en relación con la madre. En el último tercio de la gestación, la madre transmite al feto moléculas de IgG. Los Anticuerpos IgG favorecen la fagocitosis. Su producción es predominante durante las respuestas inmunitarias humorales antibacterianas y antivíricas, ya que activan el complemento.

La IgA representa de un 10 a 20% del conjunto de las Inmunoglobulinas. Son los anticuerpos que predominan en las secreciones del organismo (secreciones nasales, faríngeas, respiratorias, digestivas, lacrimales). Constituyen las primeras defensas antibacterianas y antivíricas. Tanto las IgA como las IgG pueden transmitirse de la madre al niño en la lactancia.

La IgM representa un 10% de las inmunoglobulinas serosas. Por lo general, son el anticuerpo con una presencia más precoz después de una estimulación antigénica. Esta clase de inmunoglobulinas es también la primera que aparece en el feto, pero su tasa normal sólo se alcanza hacia el primer año. Pueden activar el complemento y aglutinar las bacterias. Su localización es esencialmente intravascular y sus propiedades para fijar el complemento hacen que se conviertan en los anticuerpos más eficaces para luchar contra las bacterias.

La IgD representa un 0.2% de las Inmunoglobulinas serosas y se caracteriza porque no fija el complemento. La presencia de un número importante de Linfocitos con moléculas IgD sobre su membrana permite pensar que juegan algún papel en la activación de los Linfocitos B.

La IgE representa el 0.004% de las Inmunoglobulinas serosas. Casi siempre aumentan en las manifestaciones atópicas.

Es de destacar que la activación policlonal de linfocitos B en el LES resulta en la producción de autoanticuerpos, en particular clases de Inmunoglobulina G (IgG) e Inmunoglobulina M (IgM) y, rara vez, Inmunoglobulina E (IgE).

En efecto, la IgE juega un papel central en la inmunidad del huésped contra infecciones parasitarias y en la patogénesis de las enfermedades atópicas. Recientemente, IgE también ha sido considerado como un biomarcador para la desregulación inmune, como se observa en pacientes con inmunodeficiencias

celulares. Hasta la fecha, pocos estudios han evaluado los niveles de IgE en los pacientes con LES. Niveles altos de IgE en suero se han asociado con actividad de la enfermedad y nefritis en los pacientes adultos con LES (6),

Aunque la síntesis de IgE está estrechamente controlada por células T reguladoras, células B, y las citocinas, el papel de la inmunoglobulina E en las enfermedades autoinmunes no se ha aclarado completamente. La observación más sorprendente en la literatura en la elevada producción de IgE, las manifestaciones alérgicas y autoinmunes se producen con frecuencia en los pacientes con inmunodeficiencias de células T parcial, aunque los niveles elevados de IgE y enfermedades autoinmunes e inflamatorias se han tradicionalmente asociado con la hiperactividad del sistema inmune adaptativo.

Los niveles de IgE aumentan cuando hay un desequilibrio entre el inmunógeno y las células T efectoras, por lo tanto los niveles elevados de IgE pueden considerarse un biomarcador de desregulación inmune (7).

A través de la liberación de mediadores vasoactivos de los basófilos y mastocitos, la IgE puede aumentar la vasopermeabilidad, la cual es importante en la deposición de complejos inmunes circulantes en la patogénesis de la glomerulonefritis. La demostración de niveles aumentados de IgE sérica en pacientes con Lupus con daño renal y la detección de complejos inmunes de IgE en las biopsias renales la implica en la patogénesis de la nefritis lúpica. También se han encontrado niveles altos de IgE en pacientes con Lupus sin nefritis, lo que podría tener un rol en esta enfermedad y no sólo en la nefritis (5).

Manifestaciones Clínicas

Los pacientes pueden presentar fiebre, fatiga, alopecia, fenómeno de Raynaud, sensibilidad al sol, eritema malar, livedo reticularis, úlceras orales, síntomas musculares y articulares, artritis, pleuritis y pericarditis.

Los pacientes experimentan brotes en diferentes grados, así como periodos de remisión de la enfermedad (8),

Cambios hematológicos reportados en LES incluyen anemia y leucopenia o trombocitopenia.

Entre las manifestaciones del SNC que pueden experimentar los pacientes con Lupus son cefalea, depresión, ansiedad, convulsiones, derrame cerebral o deterioro cognitivo. La afectación renal en LES típicamente resulta en la función renal disminuida, que puede dar lugar a niveles séricos elevados de creatinina y proteinuria. Los pacientes con afectación renal tienen un peor pronóstico, con una progresión probable a enfermedad renal terminal, que puede ser peligrosa para la vida. Aproximadamente 50% de los pacientes desarrollan nefritis, que es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Los autoanticuerpos parecen estar implicados en la formación de complejos inmunes, que se pueden depositar en los riñones, lo que conduce a la infiltración renal por las células T y macrófagos (9).

Hay cuatro tipos principales de lupus: neonatal, lupus discoide, inducida por fármacos, y sistémico eritematoso (LES), el tipo que afecta a la mayoría de los pacientes (1,2).

Diagnóstico

Criterios de Clasificación para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico

Se identifican 17 criterios.

Deben cumplirse al menos 4 criterios (al menos uno clínico y otro inmunológico) ó nefritis lúpica como único criterio en presencia de ANAS ó anti DNA de doble cadena.

Las ventajas de los nuevos criterios es que permiten mejor clasificación que los previos (los de la American College Rheumatology), alcanzando mayor sensibilidad (94% frente a 86% de los anteriores criterios) y especificidad similar (92% vs 93%).

Criterios clínicos.

Piel. Cualquiera de los siguientes se requiere para cumplir 1 criterio. Rash malar y fotosensibilidad; lupus cutáneo agudo y sub-agudo; úlceras orales y alopecia que no deje cicatriz.

1. Lupus cutáneo agudo.

* Se incluye al rash malar (no cuenta si es malar discoide), lupus ampolloso, necrólisis epidérmica tóxica (variante lúpica), rash maculopapular lúpico, rash fotosensible asociado a LES. Todos los anteriores, en ausencia de dermatomiositis ó lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas y/o lesiones anulares policíclicas que resuelven sin cicatriz (ocasionalmente presentan despigmentación postinflamatoria o telangiectasias).

2. Lupus cutáneo crónico:

* Rash discoide clásico localizado (por encima del cuello) ó generalizado (por encima y debajo del cuello)

* Lupus hipertrófico (verrucoso)

* Paniculitis lúpica (lupus profundus)

* Lupus “mucoso”

* Lupus eritematoso “tumidus”

* Lupus “chillblains”

* Lupus discoide/líquén plano “overlap”

3. Úlceras orales: paladar – bucales – lengua ó úlceras nasales (éste criterio se cumple en ausencia de otras causas como vasculitis, Behcet, infección por herpes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y alimentos ácidos)

4. Alopecia “sin cicatriz” (non scarring): adelgazamiento difuso ó fragilidad con evidencia de cabellos quebrados visibles (este criterio se cumple en ausencia de otras causas como alopecia areata, medicamentos, deficiencia de hierro y alopecia androgenética).

5. Sinovitis: que comprometa dos ó más articulaciones y que se caracterice por edema ó derrame o dolor en 2 ó más articulaciones y 30 minutos de rigidez matinal. Debe especificarse claramente que el dolor **sí sea articular** (pues la fibromialgia también ocasiona dolor generalizado).

6. Serositis:

* Pleuritis típica por más de un día o derrame pleural o frote pleural

* Dolor pericárdico típico (dolor con el decúbito que mejore sentándose hacia adelante) por más de un día o derrame pericárdico o frote pericárdico o pericarditis por electrocardiograma.

** Las características anteriores no deben relacionarse con infección, uremia y pericarditis de Dressler.*

7. Renal. Relación proteinuria/creatinuria (ó proteínas en orina de 24 horas) que representen 500 mg de proteínas/24 horas ó cilindros hemáticos.

** La relación proteinuria/creatinuria es suficiente para definir el criterio sin requerirse estudio renal en 24 horas. La estimación de la proteinuria desde “cintilla” es insuficiente para el juicio clínico y es una medida poco confiable. Aún así, es claro que el “gold standard” es la relación proteinuria/creatinuria en orina de 24 horas.*

8. Neurológico:

* Convulsiones – sícosis ó mononeuritis multiplex (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria)

* Mielitis – Neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus)

* Estado confusional agudo (en ausencia de otras causas conocidas, incluyendo causas tóxico-metabólicas, uremia, medicamentos)

9. Anemia hemolítica ó coombs directo positivo.

10. Leucopenia (<4000/mm³ al menos una vez)

** En ausencia de otras causas conocidas como S Felty, medicamentos e hipertensión portal*

O linfopenia (<1000/mm³ al menos una vez)

** En ausencia de otras causas conocidas como uso de corticosteroides, medicamentos e infección*

11. Trombocitopenia (<100 mil/mm³ al menos una vez)

** En ausencia de otras causas conocidas como medicamentos, hipertensión portal y púrpura trombótica trombocitopénica.*

** Resultado de biopsia renal compatible con nefritis lúpica.*

** Leucopenia/linfopenia*

** Trombocitopenia*

Criterios Inmunológicos

1. ANA por encima del rango de referencia.

2. AntiDNA de doble cadena por encima del rango de referencia, excepto el que sea tomado por el método ELISA: dos veces por encima del rango de referencia del laboratorio.

3. Anti Sm

4. Anticuerpos anti fosfolípido: cualquiera de los siguientes.

** Anticoagulante lúpico*

** VDRL falsamente positivo*

** Anticardiolipinas a títulos intermedios o altos (IgA, IgG o IgM)*

** Anti B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)*

5. Hipocomplementemia (C3/C4 ó CH50 bajos)

6. Coombs Directo Positivo en ausencia de anemia hemolítica.

Los anteriores son acumulativos y no necesitan estar presentes concurrentemente. Además cada criterio contribuye independientemente con puntuación a la clasificación (10).

Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI)

Fue desarrollado como una medición global de la actividad de la enfermedad. Los puntos se basan en un índice ponderado para la actividad, con 8 puntos para los sistemas nervioso central y vascular; 4 puntos para los sistemas renal y musculoesquelético; 2 puntos para los sistemas seroso, dérmico e inmunológico; 1

punto para el constitucional y hematológico. Estos puntos son asignados si el descriptor está presente al momento de la visita del paciente o entre los 10 días precedentes. La enfermedad leve o moderada está asociada con los puntajes < 10. Los puntajes > 10 se asocian con una mayor actividad de la enfermedad (11).

Muchos de los autoanticuerpos identificados en el Lupus -anticuerpos antinucleares (ANA) se dirigen contra los componentes nucleares las células. La detección de ANA en pacientes con LES es esencial para el diagnóstico. Los pacientes pueden tener resultados positivos para más de un ANA. El ANA que se han probado más extensamente, con la participación confirmada en el Lupus, son los anticuerpos de doble cadena de ADN. Estos anticuerpos, están relacionados con la enfermedad renal y de la piel inducidas por Lupus, son altamente específicos para esta enfermedad y están presentes en un número significativo de pacientes. Un resultado positivo de ANA se informa en otros trastornos (por ejemplo artritis reumatoide), pero se observan comúnmente títulos inferiores en artritis reumatoide (1,2).

Los anticuerpos antinucleares son más característicos y se presentan en más de 95% de los pacientes. Anti-DNA de cadena (ds-ADN) y los anticuerpos anti-Smith (Sm) son exclusivos en los pacientes con LES. De hecho, su presencia está incluido en los criterios de clasificación del LES. Los títulos de anticuerpos anti-DNA con frecuencia varían con el tiempo y actividad de la enfermedad, pero los títulos de anticuerpos anti-Sm son generalmente constantes.

La característica más notable de los anticuerpos anti-ADN es su asociación con glomerulonefritis (12).

Los anticuerpos anti-DNA difieren en sus propiedades, incluyendo isotipo, capacidad para fijar el complemento, y la capacidad de unirse a la glomérulos causando patogenicidad. Sólo ciertos tipos de anticuerpos anti-DNA son patogénicos. La participación de los anticuerpos anti-DNA en nefritis lúpica se sugiere por varias piezas de evidencia circunstancial. En primer lugar, las observaciones clínicas en la mayoría de los pacientes indican que la nefritis activa se asocia con la elevación de los títulos de anti-DNA. Segundo, anticuerpos anti-DNA muestran deposición preferencial en los riñones, lo que sugiere que complejos inmunes de Anticuerpos Anti-DNA son los principales mediadores de la inflamación (4).

Otros ejemplos de ANA son los anti-Ro y anti-La, anticuerpos que, cuando se detectan durante el embarazo, se han relacionado con daño en el corazón fetal, así como el anti-Smith (Sm); que son un marcador de enfermedad renal.

Cuando la actividad del LES se incrementa, es común encontrar disminución en los niveles de complemento en suero de C3 y C4. Por lo tanto, los niveles C3 y C4 niveles se debe determinar cuando la enfermedad está en remisión aparente para validar la actividad de la enfermedad. Reducciones de C3 y C4 son particularmente notables con enfermedad renal. La biopsia renal está a menudo

indicada cuando el análisis de orina, la recolección de orina de 24 horas y análisis químicos del suero indican la presencia de la enfermedad renal. La biopsia ayuda a organizar la extensión de la enfermedad y a elegir mejor un adecuada intervención terapéutica. Por lo tanto, los persistentes niveles bajos de C3 y C4 no presagian nada bueno para la insuficiencia renal crónica, que en última instancia podría resultar en la necesidad de trasplante (13).

Los anticuerpos antifosfolípidos (APAs) se encuentran comúnmente en pacientes con LES. La presencia de los APAs indica que el paciente puede estar en cierto riesgo para el desarrollo de la trombosis venosa y arterial, microangiopatía trombótica, y pérdida fetal recurrente.

La presencia de APAs es una razón para el resultado falso positivo de la prueba de VDRL que se encuentran comúnmente en pacientes con LES. Además, la presencia de los APAs resulta en la presencia de "anticoagulante lúpico", los mal llamados autoanticuerpos que pueden prolongar la actividad in vitro del tiempo parcial de tromboplastina pero, paradójicamente, resultar en el riesgo de hipercoagulabilidad en vivo. Múltiples formas de APAs puede dirigirse contra una variedad de fosfolípidos, con anticuerpos anticardiolipina siendo una forma típica. Los Anticuerpos anticardiolipina se cree que son principalmente responsables de la falsa positiva del resultado VDRL (1,2).

Tratamiento

Un error común es que todos los pacientes con LES requieran terapia con corticosteroides sistémicos. De hecho, las manifestaciones más leves de la enfermedad puede ser tratada con medicamentos menos potentes.

El rash puede ser efectivamente tratado con corticosteroides tópicos, pero se debe tener cuidado evitar el uso de corticosteroides fluorados en la cara debido al potencial desarrollo de atrofia subcutánea. La dosis diaria baja de prednisona para el tratamiento de LES en un adulto es normalmente 5 miligramos (mg), incluso una dosis tan baja, que es mucho menor que los niveles normales de cortisol "fisiológica", puede controlar la enfermedad, mientras que la conversión a 10, 15, o incluso 20 mg cada día, puede producir exacerbación de la enfermedad (14).

Hidroxicloroquina puede ser eficaz para el control de la piel enfermedad y la artritis. Debido a sus múltiples efectos beneficiosos, incluyendo el control de la actividad de la enfermedad, la reducción de los eventos cardiovasculares, y mejora de la supervivencia, hidroxicloroquina ahora se recomienda a largo plazo para todos los pacientes con LES. Este agente se ha usado durante casi 180 años para el tratamiento de algunas formas de lupus y en la corriente principal para el tratamiento del LES durante 90 años. Sin embargo, los pacientes deben ser conscientes del posible riesgo de efectos tóxicos en la retina y se les debe exhortar a que se realicen exámenes anuales de la vista. Como la hidroxicloroquina se ha vuelto más ampliamente utilizado en el LES, los médicos también deben ser conscientes de efectos adversos raros pero graves, incluyendo neuromiotoxicidad y cardiotoxicidad .

Los inmunosupresores se utilizan principalmente en los más graves casos de lupus cuando altas dosis de corticosteroides o antipalúdicos no han logrado controlar los signos y síntomas de enfermedad. También se utilizan cuando es necesario para inducir y mantener la remisión y reducir los brotes o recaídas. Los inmunosupresores pueden administrarse con corticoesteroides a altas dosis, para alcanzar una dosis más baja de cada medicamento, o para reducir la ocurrencia de eventos adversos. Los agentes más comúnmente utilizados en esta clase son ciclofosfamida y azatioprina. El micofenolato también se ha utilizado para los problemas renales relacionados con el lupus.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos y bajas dosis diaria de prednisona (5 mg / d) puede proporcionar alivio de la artritis y los casos más leves de pleuritis y la pericarditis, casos más severos requieren dosis diarias altas de corticosteroides (40-60mg prednisona).

El rituximab se ha convertido en un tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes. Precaución puede ser necesaria en el uso de rituximab para el riesgo de infecciones agudas graves y la reactivación de la infección latente, tal como del virus John Cunningham (JC), que puede resultar en la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Sin embargo, hay que reconocer que la leucoencefalopatía multifocal progresiva puede ser una preocupación para los pacientes con LES con independientemente de la terapia con rituximab.

Cuando la enfermedad amenaza la función renal suele tratarse con altas dosis de corticoides y ciclofosfamida intravenosa intermitente o micofenolato mofetilo oral.

Pronóstico

El promedio de 10 años la tasa de supervivencia supera 90%, hace tres décadas, el promedio de la tasa de supervivencia a 10 años era 76%. Las causas más comunes de muerte están relacionadas con principios de LES activo así como LES inducido y complicaciones infecciosas secundaria a inmunosupresores. Una causa común de mortalidad tardía relacionada con el LES es una aterosclerosis acelerada que está asociada con la enfermedad o el tratamiento (1,2).

Complicaciones

La presencia de nefritis e hipertensión sistólica indican un peor pronóstico. El riesgo de complicaciones que amenazan la vida, particularmente la nefritis, parece ser mayor durante los primeros 5 años siguientes al inicio de la enfermedad, asociándose con la presencia de anticuerpos contra ADN nativo y a edad más joven. El pronóstico para hombres y niños con LES es menos favorable que el de las mujeres. El LES que aparece en cualquier sexo después de los 60 años tiende a tener una evolución más benigna; la artritis, la pleuresía, el rash y la anemia son usualmente las manifestaciones principales.

Los anticuerpos antifosfolípidos pueden ser detectados, aproximadamente, en el 30 % de los pacientes. Son responsables de una amplia variedad de

complicaciones tromboembólicas como accidentes cerebrovasculares, trombosis de la vena porta, tromboflebitis y embolismo pulmonar (15).

Las infecciones han sustituido a la insuficiencia renal como la causa más común de muerte en el lupus. El tratamiento intensivo con glucocorticoides e inmunosupresores de la nefritis o de las manifestaciones del SNC constituyen un factor principal en la aparición de infecciones oportunistas. Sin embargo, la disminución de la resistencia a la infección es evidente inclusive en pacientes no tratados con enfermedad activa en los que las infecciones sistémicas por especies de neisserias, salmonellas y cocos grampositivos son más comunes que en la población en general. La leucopenia, la disfunción granulocítica inducida por anticuerpos, la disminución de los niveles de complemento y la asplenia funcional han sido implicadas en el aumento del riesgo de infección.

Las complicaciones neurológicas del lupus pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso. Se ha documentado disfunción cognoscitiva, usualmente ligera, hasta en 30 % de los pacientes con LES.

El tromboembolismo asociado con anticuerpos antifosfolípidos es una causa importante de anomalías neurológicas. Como tales anticuerpos pueden ser detectados en el 20 al 30 % de todos los pacientes con LES, de los cuales sólo una fracción tiene complicaciones tromboembólicas, la contribución de este mecanismo, en relación con otros, es todavía insegura. La mayoría de las complicaciones mayores del SNC ocurren en pacientes que tienen enfermedad sistémica activa. Las convulsiones frecuentemente de tipo parcial complejo, son una excepción. La cefalea migrañosa atípica es común y puede estar asociada con trastornos visuales corticales.

Otras lesiones no comunes pero bien definidas del SNC incluyen mielopatía transversal, corea, y síndrome pseudotumor. Un número de medicamentos incluyendo los agentes antiinflamatorios no esteroideos, pueden causar meningitis aséptica en pacientes con lupus, aunque se desconoce el mecanismo mediante el cual provocan esta complicación.

La afectación del pulmón y el corazón son hallazgos comunes en la autopsia de pacientes con lupus activo. Se puede detectar afección clínica hasta en un tercio de todos los pacientes mediante pruebas sensibles de la función pulmonar o cardíaca. La atelectasia recurrente puede producir 'el síndrome de encogimiento del pulmón'. Estudios recientes han implicado la disfunción diafragmática como una consecuencia de neuropatía frénica. Otras manifestaciones en el pulmón incluyen neumonitis intersticial e hipertensión vascular pulmonar. Ocurren en menos del 5 % de los pacientes con LES clásico pero pueden ser más comunes en los que tienen enfermedad mixta del tejido conectivo y otros síndromes de superposición.⁹⁶ La angéitís pulmonar con hemorragia puede complicar al lupus grave. Otras causas de afección pulmonar incluyen infección oportunista, embolismo, insuficiencia cardíaca congestiva, uremia y coagulación intravascular diseminada.

Las efusiones pericárdicas pequeñas son comunes y la pericarditis aguda es a veces la primera manifestación del lupus. Las anomalías valvulares pueden ser identificadas por ecocardiografía hasta en el 25 % de los pacientes, pero pocas veces producen una disfunción valvular grave. Recientemente, se ha demostrado que los pacientes con endocarditis de Libman-Sacks a menudo tienen anticuerpos antifosfolípidos. Su importancia patogénica es incierta. La endocarditis de Libman-Sacks predispone a la endocarditis infecciosa, y esa posibilidad debe considerarse cuando existen evidencias de procesos embólicos (16).

1.2 Antecedentes específicos.

Liphaus y colaboradores, en el año 2012 publicaron un estudio donde demostraron por primera vez que los pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil tenían aumentado los niveles séricos de IgE. Se determinaron las concentraciones séricas de IgE en 69 pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil. Se midieron las concentraciones de IgG, IgM e IgA. Todos los pacientes fueron negativos para parásitos intestinales. Se observó aumento de las concentraciones de IgE superiores a 100 UI / ml en el 31/69 (45%) de pacientes con lupus sistémico juvenil. Este aumento en los niveles de IgE no estaba relacionado con las enfermedades alérgicas o parasitarias. Coincidiendo estos resultados con la hipótesis de que los niveles altos de IgE puede considerarse un marcador de la desregulación de la inmunidad (5).

Atta y colaboradores, en el año 2004, realizaron un estudio en el que 21 pacientes con LES fueron investigados por IgE total y anticuerpos IgE frente a aeroalergeno. Se observó IgE en suero por encima de 150 UI / ml, que van desde 152 hasta 609 UI / ml (mediana = 394 UI IgE / ml), en 7 de 21 pacientes con LES (33%), 5 de ellas presentaron proteinuria, cilindros celulares urinarios y la producción aumentada de anticuerpos anti-ADN de doble cadena. Mientras que sólo 2 de los 21 pacientes con LES (9,5%) fueron positivos para anticuerpos IgE a aeroalergenos, los 10 pacientes con alergia respiratoria (100%) del grupo control con atopia (3 varones y 7 mujeres), tuvieron estas inmunoglobulinas. Concluyeron que los pacientes con LES pueden presentar aumento de los niveles de IgE y anticuerpos antinucleares IgE sin signos clínicos específicos de la alergia o producción de anticuerpos antialergenos IgE, excluyendo una posible asociación entre el LES y la alergia (6).

Bencomo-Hernández y colaboradores, en el año 2010, realizaron un estudio en 135 pacientes: 111 adultos y 24 niños con anemia hemolítica autoinmune caliente (AHAIC). La caracterización de los autoanticuerpos eritrocitarios y el número de moléculas de inmunoglobulinas por hematíe se determinó en un ELISA. En 51 pacientes se investigó, además, el patrón de subclases de IgG. La intensidad de la hemólisis se clasificó por la concentración de hemoglobina, el conteo de

reticulocitos y las cifras de haptoglobina plasmática. En los pacientes con hemólisis de alto grado se detectaron autoanticuerpos IgM en combinación con los isotipos IgG, IgA. En los casos con presencia únicamente de IgG, el número de moléculas de auto anticuerpos por hematíe fue el factor determinante en la hemólisis. No se observaron diferencias en relación con el patrón de subclases. La severidad de la hemólisis en la AHAIC está en relación con la coexistencia de múltiples inmunoglobulinas en los hematíes y en especial de la IgM (17).

Rodríguez-Díaz y colaboradores, en el año 2005, de la planta formuladora de plaguicidas de Managua, en la Ciudad de la Habana, estudiaron 31 obreros manipuladores de plaguicidas, que fueron atendidos en el laboratorio de Toxicología del departamento de Riesgos Químicos del Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores, donde se les aplicó una breve encuesta para recoger datos de historia clínica y ocupacional, antecedentes patológicos y hábito tóxicos. A todos se les realizó el análisis de la actividad de la enzima colinesterasa en sangre total y la determinación de las inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM e IgE. Para la obtención de los resultados, se aplicó el programa estadístico SPSS, versión 10. Los resultados de la actividad colinesterásica sanguínea se encontraron entre los límites normales, mientras que en los valores de las inmunoglobulinas A y M no se hallaron diferencias significativas; en los resultados de la inmunoglobulina G se hallaron valores disminuidos, aunque no de forma significativa, en el 41,5 % de los obreros. Sin embargo, la determinación de inmunoglobulina E reveló cifras aumentadas significativamente en el 83% de los obreros en estudio (18).

Hasta la fecha no hay más estudios en Europa, América ni México sobre la elevación de los niveles séricos de Inmunoglobulinas en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

2. Justificación.

El lupus eritematoso sistémico (LES o lupus) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta al tejido conjuntivo, caracterizada por inflamación y daño de tejidos mediado por el sistema inmunitario, específicamente debido a la unión de anticuerpos a las células del organismo y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo.

La prevalencia en la población general —dependiendo de la zona— se encuentra entre 4 y 250 casos por cada 100.000 habitantes. Cerca del 90% de los casos corresponde al grupo de mujeres en edad fértil (Relación mujer/varón: 9/1).

En la actualidad, no hay estudios en México en los que hayan evaluado los niveles de Inmunoglobulinas en los pacientes con LES, encontrando solo escasos estudios de LES con niveles elevados de IgE en otros países, en los que este aumento de Inmunoglobulinas se ha visto relacionado con la fase activa de la enfermedad.

En la UMAE Puebla ingresan pacientes al servicio de Reumatología enviados por Medicina Interna y Reumatología de segundo nivel por LES activo y mal controlado; en este hospital se cuenta en el laboratorio la cuantificación de niveles de Inmunoglobulinas séricas (IgA, IgG, IgM, IgE) por nefelometría y por inmunofluorescencia, lo que hizo factible la realización de esta investigación.

Por lo tanto este estudio servirá para predecir la nefritis en esta enfermedad, la cual se presenta en la fase aguda, con el fin de lograr un mejor control de la enfermedad, disminuir las visitas al médico, ingresar con menos frecuencia a hospital, disminuir las complicaciones así como los costos.

3. Planteamiento del problema.

La alteración inmunológica central en pacientes con LES es la producción de autoanticuerpos. Estos anticuerpos se dirigen a varias moléculas propias que se encuentran en el núcleo, el citoplasma, y la superficie de la célula, además de Inmunoglobulinas y los factores de coagulación.

Los pacientes que ingresan a la UMAE Puebla con diagnóstico de LES lo hacen en la fase activa de la enfermedad.

Niveles altos de Inmunoglobulinas en suero, en especial IgE, se han asociado con actividad de la enfermedad y nefritis en los pacientes adultos con LES.

Sin embargo en los pacientes ingresados en este hospital actualmente no se les solicita Inmunoglobulinas.

En México no hay estudios de esta índole que servirían como factor predictor de complicaciones del Lupus Eritematoso Sistémico como la nefritis lúpica así como la evolución de la propia enfermedad.

Por lo que la pregunta a investigar es:

¿Cuáles son los niveles de Inmunoglobulinas séricas IgA, IgG, IgM e IgE en los pacientes con Lupus eritematoso Sistémico en la fase activa?

5. Objetivos.

5.1 Objetivo general.

Cuantificar los niveles séricos elevados de Inmunoglobulinas séricas (IgA, IgG, IgM, IgE) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en su fase activa.

5.2 Objetivos específicos

- Cuantificar los niveles séricos de IgA en los pacientes con Lupus eritematoso sistémico en la fase activa.
- Cuantificar los niveles séricos de IgE en los pacientes con Lupus eritematoso sistémico en la fase activa.
- Cuantificar los niveles séricos de IgG en los pacientes con Lupus eritematoso sistémico en la fase activa.
- Cuantificar los niveles séricos de IgM en los pacientes con Lupus eritematoso sistémico en la fase activa.

6.- Hipótesis.

6.1.- H0.

Las Inmunoglobulinas no se elevan en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en su fase activa.

6.2.- H1.

Las Inmunoglobulinas se elevan en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en su fase activa.

7. Material y métodos

7.1 Diseño del estudio

Observacional, la exposición ocurre sin la participación del investigador.

Características del estudio:

Transversal, los pacientes se evalúan en una sola ocasión.

Prolectivo, porque la obtención de la información se realiza simultáneamente con la ocurrencia de la maniobra, y por lo tanto simultáneo a la ocurrencia del resultado.

Homodémico, por que se lleva a cabo en una misma población.

Unicéntrico: Se lleva a cabo en un solo centro hospitalario.

7.2 Ubicación espacio temporal.

El presente estudio se realizó en pacientes con LES –ya diagnosticado- del servicio de Reumatología, en el Hospital Centro Médico Nacional “General Manuel Ávila Camacho”, UMAE Puebla del IMSS, durante el periodo de Abril 2013 a Marzo 2014.

7.3 Estrategia de muestreo.

Se ingresaron al estudio pacientes del servicio de Reumatología, de 18 a 65 años de edad con el diagnóstico de Lupus Eritematoso, que aceptaron participar en el estudio bajo consentimiento informado, durante el periodo del 1ero de Abril del 2013 al 31 de Marzo del 2014 a los que se les midieron los niveles séricos de Inmunoglobulinas.

Se consideraron los siguientes niveles normales de Inmunoglobulinas:

- IgG: 7 a 16 g/l
- IgM: 0.4 a 2.3 g/l
- IgA: 0.7 a 4 g/l
- IgE: 0 a 100 UI/ml

Cuadro 1. Valores de referencia de Inmunoglobulinas Séricas por Edad

Inmunoglobulina A	Recién nacidos: 1-6 mg/dl 3 meses 5-34 mg/dl 6 meses 8-57 mg/dl 9 meses 11-76 mg/dl 1 año 14-91 mg/dl 2-4 años 21-188 mg/dl 6-8 años 38-251 mg/dl 10-18 años 52-321 mg/dl Adultos 80-310 mg/dl
Inmunoglobulina E	Neonatos: menor de 1,5 UI/ml Lactantes (menor de 1 año): menor de 15 UI/ml 1-5 años: menor de 60 UI/ml 6-9 años: menor de 90 UI/ml 10-15 años: menor de 200 UI/ml Adultos: menor de 100 UI/ml
Inmunoglobulina G	Recién nacidos: 660-1750 mg/dl 5 días-1 mes: 400-1050 mg/dl 2-3 meses: 200-680 mg/dl 4-6 meses: 220-690 mg/dl 7-9 meses: 300-880 mg/dl 10-12 meses: 350-950 mg/dl 1-2 años: 470-1230 mg/dl 2-6 años: 540-1340 mg/dl 6-8 años: 630-1500 mg/dl

	8-16 años: 700-1560 mg/dl 16-18 años: 730-1550 mg/dl
Inmunoglobulina M	Recién nacidos 6-21 mg/dl 3 meses 17-66 mg/dl 6 meses 26-100 mg/dl 9 meses 33-125 mg/dl 1 año 37-150 mg/dl 2-8 años: 47-220 mg/dl 8-18 años: 60-261 mg/dl Adultos: 40-280 mg/dl

El análisis estadístico de la información que se obtuvo se hizo mediante medidas de tendencia central, dispersión y prueba exacta de Fisher.

Será presentado como tesis de posgrado, valorándose posteriormente su publicación.

7.4 Marco muestral

7.4.1 Población fuente

Pacientes del Hospital de Especialidades Puebla, Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho”. UMAE.

7.4.2 Sujetos de Estudio

Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, en el Hospital de Especialidades Puebla, Centro Médico Nacional “General Manuel Ávila Camacho”. UMAE IMSS.

7.4.3 Criterios de selección

7.4.3.1 Criterios de inclusión

- Derecho-habientes del IMSS con diagnóstico de LES
- Entre 18 y 65 años de edad
- De ambos sexos.
- Que se encuentren en fase activa de LES

7.4.3.2 Criterios de exclusión

- Menores de 18 o mayores de 65 años de edad
- Pacientes con datos de alergias severas
- Pacientes con parasitosis comprobada que estén en tratamiento actual
- Pacientes con enfermedades crónicas asociadas (ej: neoplasias).

7.4.3.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que no se realizaron el estudio de determinación de inmunoglobulinas.
- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.
- Fase crónica
- Que cuenten con examen coproparasitoscópico actual

7.5 Diseño y tipo de muestreo

Se tomaron en cuenta a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

7.6 Tamaño de la muestra

Conveniente al investigador.

7.7 Variables y escala de medición

Cuadro 2. Variables de población.

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa	Numérica	Meses o años
Género	Cualitativa	Nominal dicotómica	Femenino Masculino

Cuadro 3. Variables de estudio.

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Lupus Eritematoso Sistémico	Cualitativa	dicotómica	Sí/no	Criterios Revisados para la Clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico del Colegio Americano de Reumatología de 2012
Inmunoglobulina G	Cuantitativa	Numérica	7 a 16 g/l	Nefelometría
Inmunoglobulina M	Cuantitativa	Numérica	0.4 a 2.3 g/l	Nefelometría
Inmunoglobulina A	Cuantitativa	Numérica	0.7 a 4 g/l	Nefelometría
Inmunoglobulina E	Cuantitativa	Numérica	0 a 100 UI/ml	Fluorescencia

Cuadro 4. Variables confusoras.

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Factores Hormonales	Cualitativa	Dicotómica	Si/No	Historia Clínica
Parasitosis	Cualitativa	Dicotómica	Si/No	Coproparasitoscópico

7.8 Definición de variables

Variable independiente: Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico

Variable dependiente: Inmunoglobulinas séricas

Edad

Definición conceptual: Tiempo que una persona ha vivido a partir del nacimiento.

Definición operacional: Años que tiene cumplidos al momento del registro.

Género

Definición conceptual: Categoría a la cual se asigna un individuo según el sexo al que pertenece.

Definición operacional: Característica física que diferencian a un hombre o mujer.

Lupus Eritematoso Sistémico

Definición conceptual: Es una enfermedad crónica que afecta a varios sistemas de órganos, principalmente como consecuencia de la formación y deposición de autoanticuerpos y complejos inmunes, dando lugar a un eventual daño de los órganos.

Definición operacional: Es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. La actualización de 2012 de los Criterios Revisados para la Clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico es un recurso valioso en el

evaluación de los pacientes cuando se sospecha de LES. Se identifican 17 criterios. Deben cumplirse al menos 4 criterios (al menos uno clínico y otro inmunológico) ó nefritis lúpica como único criterio en presencia de ANAS ó anti DNA de doble cadena. Tienen una sensibilidad de 94% y especificidad similar de 92%.

Inmunoglobulinas

Definición conceptual: Son proteínas que se forman en la respuesta inmune, para combinarse específicamente y con gran fuerza al antígeno.

Definición operacional: Anticuerpos que se producen en los Linfocitos B. Se mide por nefelometría ó inmunofluorescencia.

Inmunoglobulina A

Definición conceptual: Es la clase predominante de anticuerpo en las secreciones seromucosas del organismo como saliva, lágrimas, calostro, leche y secreciones respiratorias, gastrointestinales y genitourinarias.

Definición operacional: La IgA se encuentra como IgA sérica e IgA secretoria. La IgA sérica se encuentra en un 90% como forma monomérica y en un 10 % como polimérica. Aproximadamente la mitad de la IgA es intravascular y se encuentra formando complejos con la albúmina y macroenzimas con otras enzimas. Se mide por Nefelometría, considerándose valores normales entre 0.7 a 4 g/l.

Inmunoglobulina E

Definición conceptual: Es un tipo de anticuerpo (o isotipo de inmunoglobulina) presente únicamente en mamíferos. Está implicada en la alergia (reacciones del tipo I de hipersensibilidad) y en la respuesta inmune efectiva contra diversos agentes patógenos, especialmente parásitos.

Definición operacional: La IgE interviene en la anafilaxia y la atopía. La inmunoglobulina E es una inmunoglobulina que se une por medio de la región Fc rápida y firmemente a la superficie de basófilos y mastocitos. Unida a mastocitos y en presencia del alérgeno produce la liberación de histamina, leucotrienos y otras sustancias bioactivas. La porción Fc se une a las células diana y la Fab al alérgeno. Se mide por Fluorescencia, considerándose valores normales entre 0 a 100 UI/ml.

Inmunoglobulina G

Definición conceptual: Es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo. Se trata de la inmunoglobulina predominante en los fluidos internos del cuerpo, como son la sangre, el líquido cefalorraquídeo y el líquido peritoneal (líquido presente en la cavidad abdominal).

Definición operacional: Es una proteína especializada sintetizada por el organismo en respuesta a la invasión de bacterias, hongos y virus. Es la inmunoglobulina más abundante del suero; constituye el 80% de las inmunoglobulinas totales. Se mide por Nefelometría, considerándose valores normales entre 7 a 16 g/l.

Inmunoglobulina M

Definición conceptual: Es la Inmunoglobulina de la respuesta inmune primaria y es el receptor de antígeno de la célula B no activada.

Definición operacional: Una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo, y la de mayor estructura molecular. Es la primera proteína que sintetiza el organismo cuando se ve expuesto a antígenos, y se encuentra en los líquidos circulantes. Se mide por Nefelometría, considerándose valores normales entre mujeres premenopáusicas 0.4 a 2.3 g/l y en Mujeres posmenopáusicas 0 a 30 pg/mL.

7.9 Métodos de recolección de datos:

Se incluyeron todos los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Puebla del Instituto Mexicano del Seguro Social durante el periodo del 1ero de Abril del 2013 al 31 de Marzo del 2014 a los que se les cuantificaron los niveles séricos de Inmunoglobulinas.

7.10 Técnica y procedimiento:

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Reumatología de la UMAE en pacientes de 18 a 65 años diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico a los que se midieron niveles séricos de Inmunoglobulinas mediante nefelometría y fluorescencia.

La nefelometría es un procedimiento analítico que se basa en la dispersión de la radiación que atraviesan las partículas de materia. Se utiliza para ensayos cuantitativos que usan complejos antígeno-anticuerpo o para medir la cantidad de

proteínas en fluidos. Se ha aplicado para la determinación de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM), proteínas del complemento, proteínas de fase aguda, proteínas de coagulación entre otras.

Se entiende por Fluorescencia el fenómeno por el que, en algunas reacciones químicas, la energía liberada no sólo se emite en forma de calor o de energía química, sino también en forma de luz. Es un fenómeno que se produce cuando, en una reacción química, los electrones saltan de las capas más altas de los átomos a las más bajas. Es útil para la determinación de Inmunoglobulina E.

7.11 Análisis de datos:

Se analizó mediante medidas de tendencia central, de dispersión y prueba exacta de Fisher.

8. LOGÍSTICA

8.1 Recursos humanos

Investigador principal

Asesores expertos

8.2 Recursos materiales

Material bibliográfico recopilado

Hojas, Expedientes clínicos

Estudios de Laboratorio (Inmunoglobulinas, Coproparasitoscópico)

Un escritorio

Servicio de Reumatología

Computadora

Papelería, impresora, paquete para análisis estadístico

8.3 Recursos financieros

Recursos del propio investigador.

8.4 Consideraciones éticas

El presente protocolo se ajusta a los lineamientos de la Ley General de Salud de México promulgada en 1986 y al código de Helsinki de 1975 y modificado en 1989, respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio, por lo que se solicitará consentimiento informado por escrito y firmado.

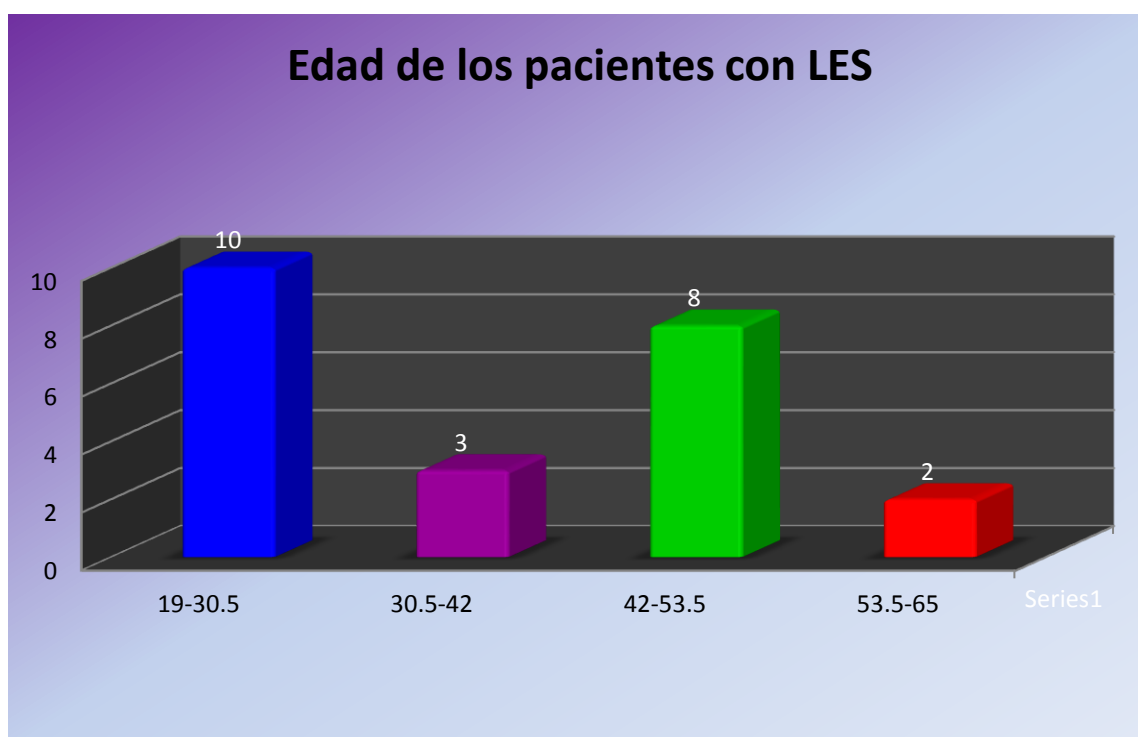
9. Resultados.

Se realizó un estudio en pacientes con LES del servicio de Reumatología, en el Hospital CMN “General Manuel Ávila Camacho”, UMAE Puebla del IMSS, durante el periodo de Abril 2013 a Marzo 2014, a los cuales se les cuantificaron los niveles séricos de Inmunoglobulinas.

9.1. Características demográficas de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en Fase Activa.

9.1.1. Edad de los pacientes con LES

Se estudiaron 23 pacientes entre 19 a 65 años de edad, obteniendo un promedio de edad de 36.7826 años (DS 13.4196, ES 2.79819).

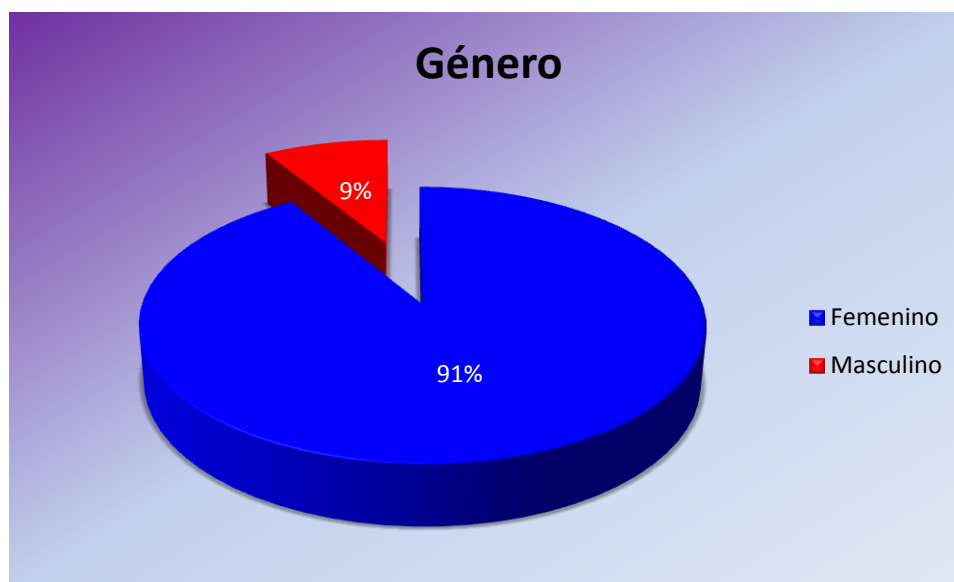


Gráfica 1. Edad de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Fuente. Expedientes Clínicos

9.1.2. Género de los pacientes con LES.

En cuanto al sexo, 21 pacientes fueron del sexo femenino (91%) y 2 fueron del sexo masculino (9%), (DS 0.2881, ES .06007).



Gráfica 2. Distribución de género en porcentaje.

Fuente. Expedientes Clínicos

En el cuadro 5 se observa que el 9 % (n=2) corresponden al género masculino y el 91 % (n=21) corresponden al género femenino.

Distribución de porcentajes por género de pacientes con LES		
Género	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	21	91%
Masculino	2	9%
Total	23	100%

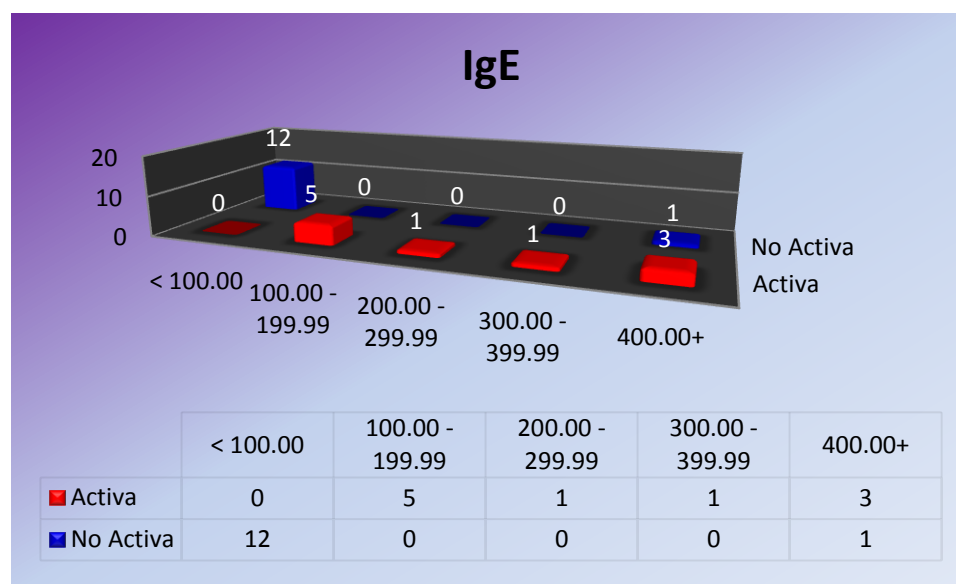
Cuadro 5. Muestra el porcentaje de pacientes que fueron estudiados para cuantificar los niveles séricos de Inmunoglobulinas de acuerdo a género.

Concentración de Inmunoglobulina E en los pacientes con LES en Fase Activa.

Se encontraron niveles séricos de IgE < 100 UI/ml en 12 pacientes (52%), ninguno de ellos estaba en fase activa; cuyo promedio de edad fue 40 años (DS 14.85689, ES 4.28882).

11 pacientes (48%) con niveles séricos de IgE mayores a 100 UI/ml, 10 de ellos en fase activa; su promedio de edad fue 33.2 años (DS 11.28797, ES 3.40345).

Se analizó la IgE mediante la prueba exacta de Fisher, obteniéndose un valor de $p= 0.001$, la cual fue significativa.

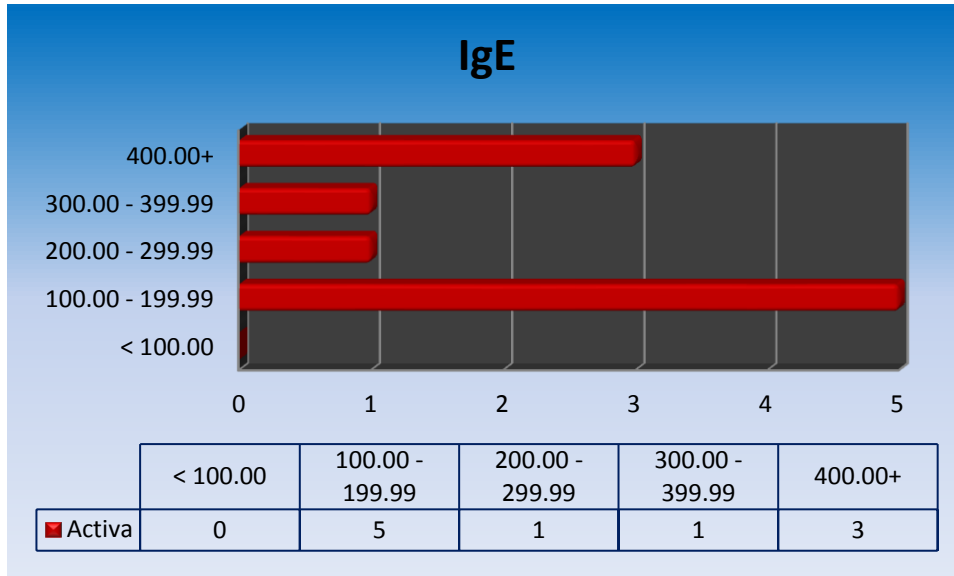


Gráfica 3. Niveles Séricos de Inmunoglobulina E y actividad del LES

Fuente. Expedientes Clínicos

IgE	Activa	No Activa	Porcentaje	Promedio de Edad	Tiempo de Evolución
< 100.00	0	12	52.0	40.0	10
100.00 - 199.99	5	0	22	33.2	5
200.00 - 299.99	1	0	4	26.0	4
300.00 - 399.99	1	0	4	25.0	3
400.00+	3	1	18	37.3	7

Cuadro 6. Muestra el porcentaje de pacientes que tuvieron actividad del LES en relación a los niveles séricos de Inmunoglobulina E, así como su promedio de edad y tiempo de evolución.



Gráfica 4. Niveles séricos de Inmunoglobulina E en pacientes con LES en Fase Activa.

Inmunoglobulina E	Media	Error Estándar	Desviación Estándar	Varianza
	170.8870	38.27531	183.56193	33694.981

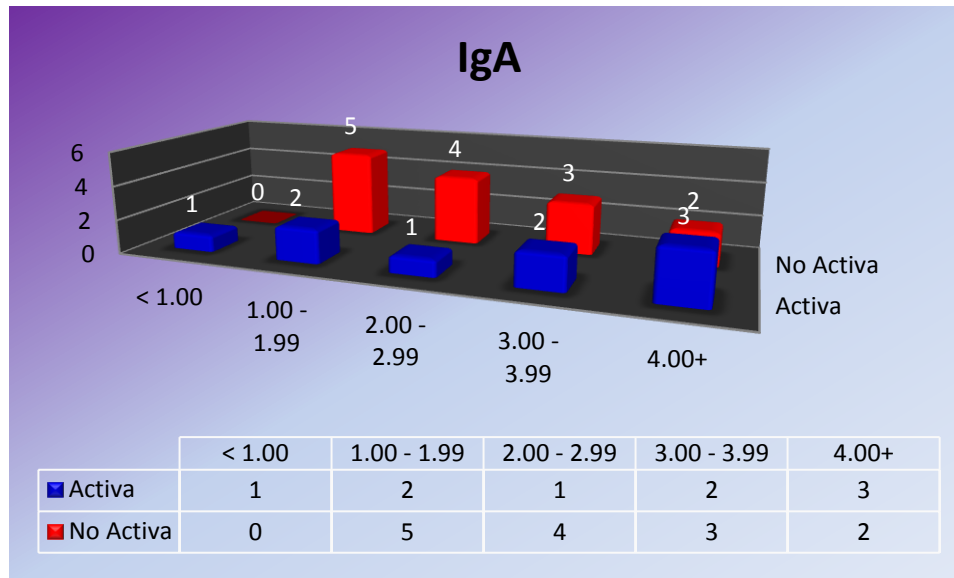
Cuadro 7. Muestra la concentración media de los niveles séricos de IgE que se encontraron en pacientes que tuvieron actividad del LES así como su error estándar, desviación estándar y varianza.

Concentración de Inmunoglobulina A en los pacientes con LES en Fase Activa.

Se encontraron niveles séricos de IgA < 4 g/l en 18 pacientes (78%), 7 de ellos estaban en fase activa; cuyo promedio de edad fue 39.4 años (DS 13.65207, ES 3.21782).

5 pacientes (22%) con niveles séricos de IgA mayores a 4 g/l, 3 de ellos en fase activa; su promedio de edad fue 27.2 años (DS 7.19027, ES 3.21559).

Se analizó la IgA mediante la prueba exacta de Fisher, obteniéndose un valor de $p=0.366$, la cual fue no significativa.

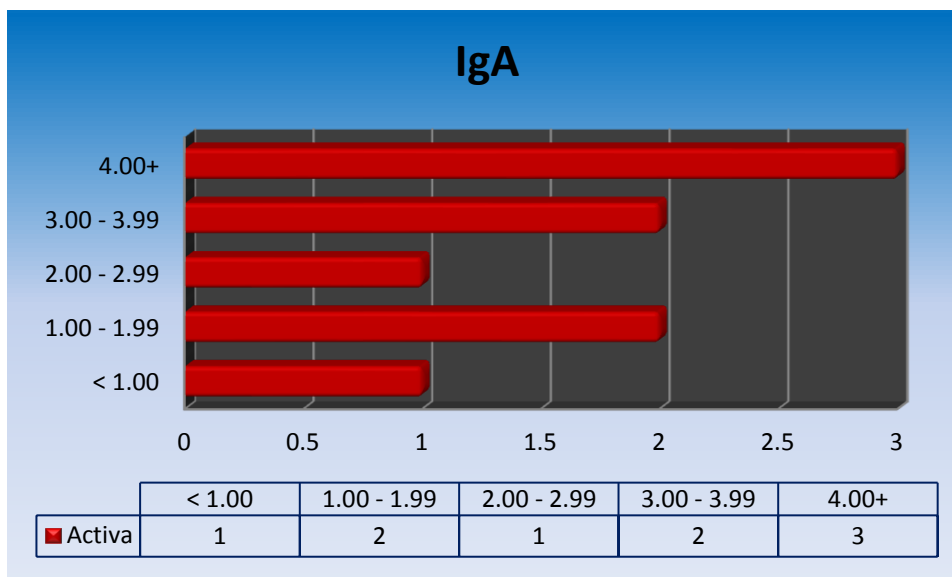


Gráfica 5. Niveles Séricos de Inmunoglobulina A y actividad del LES

Fuente. Expedientes Clínicos

IgA	Activa	No Activa	Porcentaje	Promedio de Edad	Tiempo de Evolución
< 1.00	1	0	4	35	8
1.00 - 1.99	2	5	30	32.14	5
2.00 - 2.99	1	4	22	46.4	12
3.00 - 3.99	2	3	22	43.6	11
4.00+	3	2	22	27.2	3

Cuadro 8. Muestra el porcentaje de pacientes que tuvieron actividad del LES en relación a los niveles séricos de Inmunoglobulina A, así como su promedio de edad y tiempo de evolución.



Gráfica 6. Niveles séricos de Inmunoglobulina A en pacientes con LES en Fase Activa

Inmunoglobulina A	Media	Error Estándar	Desviación Estándar	Varianza
	2.8687	.27483	1.31806	1.737

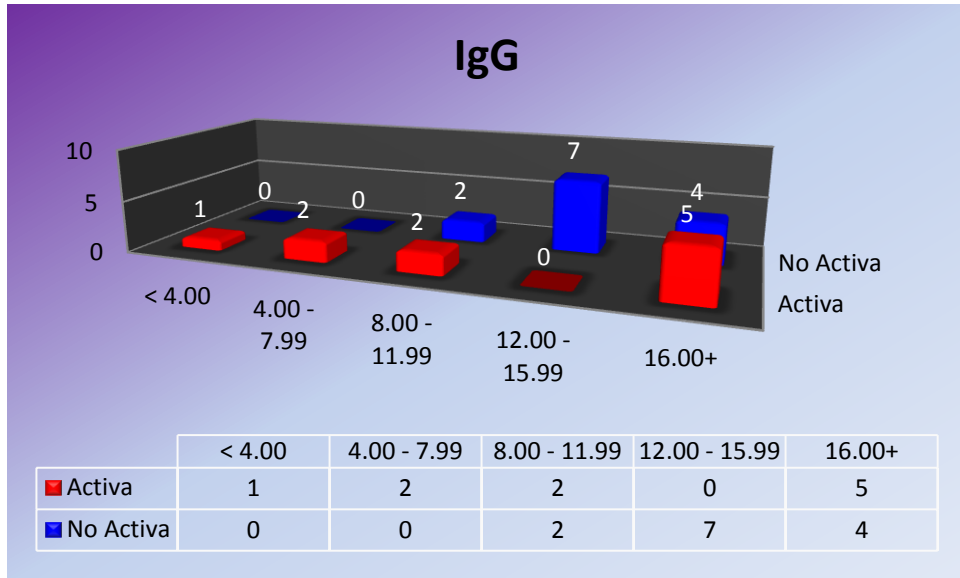
Cuadro 9. Muestra la concentración media de los niveles séricos de IgA que se encontraron en pacientes que tuvieron actividad del LES así como su error estándar, desviación estándar y varianza

Concentraciones de Inmunoglobulina G en los pacientes con LES en Fase Activa.

Se encontraron niveles séricos de IgG < 16 g/l en 14 pacientes (61%), 5 de ellos estaban en fase activa; cuyo promedio de edad fue 36.5 años (DS 12.87663, ES 3.44143).

9 pacientes (39%) con niveles séricos de IgG mayores a 16 g/l, 5 de ellos en fase activa; su promedio de edad fue 32.8 años (DS 11.98749, ES 5.36097).

Se analizó la IgG mediante la prueba exacta de Fisher, obteniéndose un valor de $p=0.306$, la cual fue no significativa.

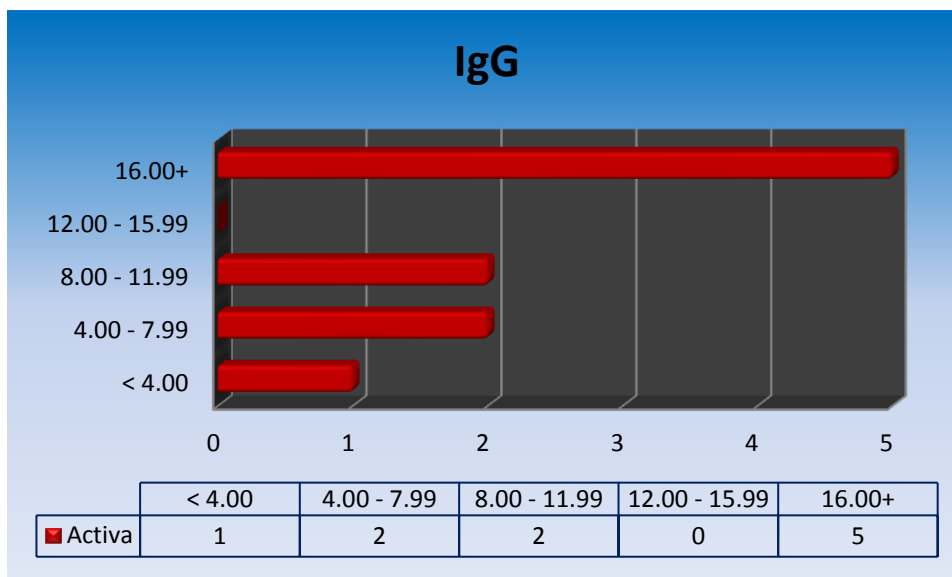


Gráfica 7. Niveles Séricos de Inmunoglobulina G y actividad del LES

Fuente. Expedientes Clínicos

IgG	Activa	No Activa	Porcentaje	Promedio de Edad	Tiempo de Evolución
< 4.00	1	0	4	22	3
4.00 - 7.99	2	0	9	47.5	12
8.00 - 11.99	2	2	17	33.5	5
12.00 - 15.99	0	7	31	37.14	7
16.00+	5	4	39	37.22	7

Cuadro 10. Muestra el porcentaje de pacientes que tuvieron actividad del LES en relación a los niveles séricos de Inmunoglobulina G, así como su promedio de edad y tiempo de evolución.



Gráfica 8. Niveles séricos de Inmunoglobulina G en pacientes con LES en Fase Activa

Inmunoglobulina G	Media	Error Estándar	Desviación Estándar	Varianza
	14.8217	1.18536	5.68478	32.317

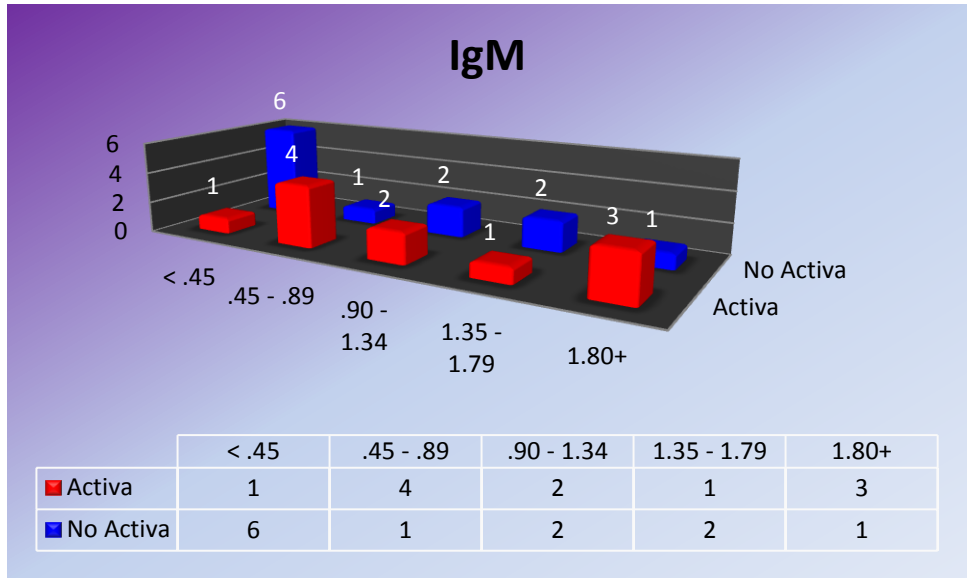
Cuadro 11. Muestra la concentración media de los niveles séricos de IgG que se encontraron en pacientes que tuvieron actividad del LES así como su error estándar, desviación estándar y varianza

Concentraciones Inmunoglobulina M en los pacientes con LES en Fase Activa.

Se encontraron niveles séricos de IgM < 2.3 g/l en 19 pacientes (83%), 7 de ellos estaban en fase activa; cuyo promedio de edad fue 39.36 años (DS 13.27157, ES 3.04471).

4 pacientes (17%) con niveles séricos de IgM mayores a 2.3 g/l, 3 de ellos en fase activa; su promedio de edad fue 24.6 años (DS 5.50757, ES 3.17980).

Se analizó la IgM mediante la prueba exacta de Fisher, obteniéndose un valor de $p = 0.199$, la cual fue no significativa.

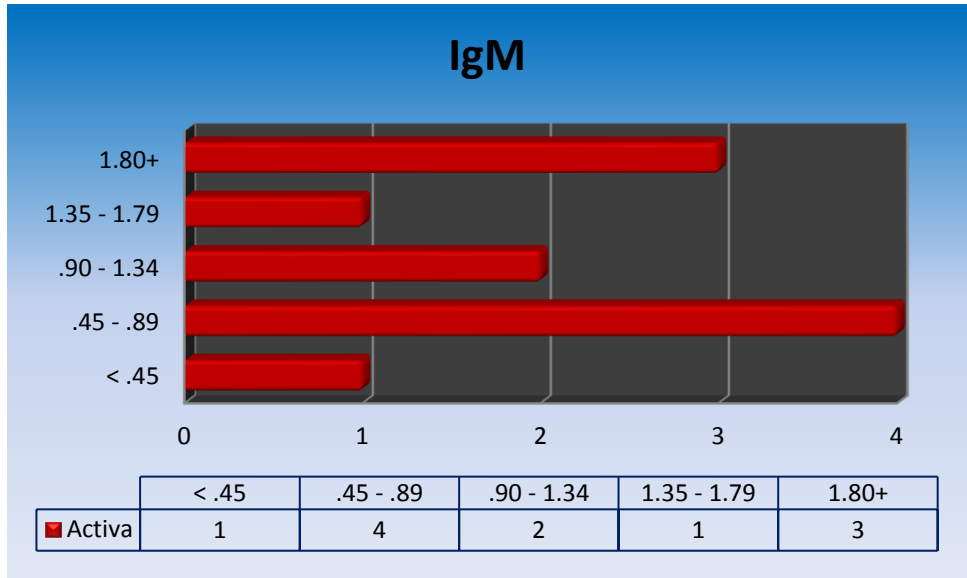


Gráfica 9. Niveles Séricos de Inmunoglobulina M y actividad del LES

Fuente. Expedientes Clínicos

IgM	Activa	No Activa	Porcentaje	Promedio de Edad	Tiempo de Evolución
< .45	1	6	31	33.4	5
.45 - .89	4	1	22	42.2	11
.90 - 1.34	2	2	17	35.25	8
1.35 - 1.79	1	2	13	54	14
1.80+	3	1	17	24.5	3

Cuadro 12. Muestra el porcentaje de pacientes que tuvieron actividad del LES en relación a los niveles séricos de Inmunoglobulina M, así como su promedio de edad y tiempo de evolución.



Gráfica 10. Niveles séricos de Inmunoglobulina G en pacientes con LES en Fase Activa

Inmunoglobulina M	Media	Error Estándar	Desviación Estándar	Varianza
	1.2281	.23171	1.11125	1.235

Cuadro 13. Muestra la concentración media de los niveles séricos de IgG que se encontraron en pacientes que tuvieron actividad del LES así como su error estándar, desviación estándar y varianza.

10. Discusión.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica que afecta a varios sistemas, como consecuencia de la formación y deposición de autoanticuerpos, dando lugar a un eventual daño orgánico.

La prevalencia en la población general —dependiendo de la zona— se encuentra entre 4 y 250 casos por cada 100.000 habitantes. Cerca del 90% de los casos corresponde al grupo de mujeres en edad fértil (Relación mujer/varón: 9/1).

La alteración inmunológica central en pacientes con LES es la producción de autoanticuerpos. Estos anticuerpos se dirigen a varias moléculas propias que se encuentran en el núcleo, el citoplasma, y la superficie de la célula, además de Inmunoglobulinas y los factores de coagulación.

Es de destacar que la activación policlonal de linfocitos B en el LES resulta en la producción de autoanticuerpos, en particular Inmunoglobulinas.

En efecto, la IgE juega un papel central en la inmunidad del huésped contra infecciones parasitarias y en la patogénesis de las enfermedades atópicas. Recientemente, IgE también ha sido considerado como un biomarcador para la desregulación inmune, como se observa en pacientes con inmunodeficiencias celulares. Hasta la fecha, pocos estudios han evaluado los niveles de IgE en los pacientes con LES. Niveles altos de IgE en suero se han asociado con actividad de la enfermedad y nefritis en los pacientes adultos con LES.

Aunque la síntesis de IgE está estrechamente controlada por células T reguladoras, células B, y las citocinas, el papel de la inmunoglobulina E en las enfermedades autoinmunes no se ha aclarado completamente. La observación más sorprendente en la literatura en la elevada producción de IgE, las manifestaciones alérgicas y autoinmunes se producen con frecuencia en los pacientes con inmunodeficiencias de células T parcial, aunque los niveles elevados de IgE y enfermedades autoinmunes e inflamatorias se han tradicionalmente asociado con la hiperactividad del sistema inmune adaptativo.

La IgE representa el 0.004% de las Inmunoglobulinas serosas. Casi siempre aumentan en las manifestaciones atópicas.

En efecto, la IgE juega un papel central en la inmunidad del huésped contra infecciones parasitarias y en la patogénesis de las enfermedades atópicas. Recientemente, IgE también ha sido considerado como un biomarcador para la desregulación inmune, como se observa en pacientes con inmunodeficiencias celulares

Los niveles de IgE aumentan cuando hay un desequilibrio entre el inmunógeno y las células T efectoras.

A través de la liberación de mediadores vasoactivos de los basófilos y mastocitos, la IgE puede aumentar la vasopermeabilidad, la cual es importante en la deposición de complejos inmunes circulantes en la patogénesis de la glomerulonefritis. La demostración de niveles aumentados de IgE sérica en pacientes con Lupus con daño renal y la detección de complejos inmunes de IgE en las biopsias renales la implica en la patogénesis de la nefritis lúpica. También se han encontrado niveles altos de IgE en pacientes con Lupus sin nefritis, lo que podría tener un rol en esta enfermedad y no sólo en la nefritis.

Los pacientes que ingresan a la UMAE Puebla con diagnóstico de LES lo hacen en la fase activa de la enfermedad.

Niveles altos de Inmunoglobulinas en suero, en especial IgE, se han asociado con actividad de la enfermedad y nefritis en los pacientes adultos con LES.

Sin embargo en los pacientes ingresados en este hospital actualmente no se les solicita Inmunoglobulinas.

En la actualidad, no hay estudios en México en los que hayan evaluado los niveles de Inmunoglobulinas en los pacientes con LES, por lo que generalmente no se le solicitan este tipo de estudios a estos pacientes; encontrando sólo escasos estudios de LES con niveles elevados de IgE en otros países, en los que este aumento de Inmunoglobulinas se ha visto relacionado con la fase activa de la enfermedad.

En la UMAE Puebla ingresan pacientes al servicio de Alergología y Reumatología enviados por Medicina Interna y Reumatología de segundo nivel por LES activo y mal controlado; en este hospital se cuenta en el laboratorio la cuantificación de niveles de Inmunoglobulinas séricas (IgA, IgG, IgM, IgE) por nefelometría y por inmunofluorescencia, lo que hizo factible la realización de esta investigación.

Se estudiaron 23 pacientes con LE con edades de 19 a 65 años, del servicio de Reumatología, en el Hospital CMN "General Manuel Ávila Camacho", UMAE Puebla del IMSS, a los cuales se les cuantificaron los niveles séricos de Inmunoglobulinas.

Se encontraron niveles séricos de IgE por encima de 100 UI/ml, que van de 100.9 a 577 UI/ml (media= 170.8 UI/ml); esto fue observado en 11 de 23 pacientes (48%), 10 de ellos estaban en fase activa. Las concentraciones de IgE se correlacionaron inversamente con los niveles de Complemento C4. Se encontró que los niveles de IgE se elevan en el LES en relación a su actividad, con una $p=0.001$. Los niveles séricos de IgG ($p=0.306$), IgA ($p=0.366$) e IgM ($p=0.199$) no fueron significativos.

Esto concuerda con lo publicado por Atta y Colaboradores (6) en el 2004, en donde estudiaron 21 pacientes con LES y encontraron niveles séricos de IgE por encima de 100 UI/ml, que fueron de 152 a 609 UI/ml (media= 394 UI/ml); esto fue observado en 7 de 21 pacientes (33%), 5 de ellos presentaron proteinuria y aumento de Anticuerpos Anti-DNA. Las concentraciones de IgE se correlacionaron inversamente con los niveles de Complemento C4. Se encontró que los niveles de IgE se correlacionan con los niveles séricos de IgA.

Parks y Colaboradores (15) en el 2010 estudiaron 228 pacientes con LES comparándolo con una población control de 293 pacientes en relación a la actividad de la enfermedad e IgE; los niveles séricos de IgE fueron mayor en pacientes con LES que en la población control, siendo el 32% de los pacientes atópicos en el grupo con LES y el 25% en el grupo control. Se concluyó en este estudio que los niveles séricos de Inmunoglobulina E podrían estar relacionados con la actividad del LES. A diferencia del presente trabajo en donde no se tuvo una población control y se excluyeron aquellos con atopia; coincidiendo en cuanto a los niveles séricos de IgE elevados y la relación con la actividad de la enfermedad.

Liphaus y Colaboradores (5) en el 2012 determinaron los niveles séricos de Inmunoglobulinas en 69 pacientes con LES juvenil, siendo todos los pacientes

negativos para parasitosis, similar al presente estudio. Se encontraron niveles séricos de IgE por arriba de 100 UI/ml en 31 pacientes (45%); la concentración media fue de 442 UI/ml. 15 de estos pacientes tenían enfermedad atópica, 9 pacientes tuvieron sepsis severa, nefritis o enfermedad activa. Las concentraciones de IgE se correlacionaron inversamente con los niveles de C4; así mismo los niveles séricos de IgE se correlacionaron con los de IgA. A diferencia de este estudio en donde se observó correlación de IgE e IgG. Concluyeron entonces que la IgE suele estar elevada en estos pacientes y que este incremento no está en relación a alergias ni parasitosis; considerando que la IgE podría ser un marcador de desregulación inmune. Siendo esto similar a lo que se encontró en este estudio.

Bencomo-Hernández y colaboradores, en el año 2010, realizaron un estudio en 135 pacientes: 111 adultos y 24 niños con anemia hemolítica autoinmune caliente (AHAIC). La caracterización de los autoanticuerpos eritrocitarios y el número de moléculas de inmunoglobulinas por hematíe se determinó en un ELISA. En 51 pacientes se investigó, además, el patrón de subclases de IgG. La intensidad de la hemólisis se clasificó por la concentración de hemoglobina, el conteo de reticulocitos y las cifras de haptoglobina plasmática. En los pacientes con hemólisis de alto grado se detectaron autoanticuerpos IgM en combinación con los isotipos IgG, IgA. En los casos con presencia únicamente de IgG, el número de moléculas de auto anticuerpos por hematíe fue el factor determinante en la hemólisis. No se observaron diferencias en relación con el patrón de subclases. La severidad de la hemólisis en la AHAIC está en relación con la coexistencia de múltiples inmunoglobulinas en los hematíes y en especial de la IgM (16). En este estudio se observó la asociación que existe entre la elevación de las Inmunoglobulinas, en especial IgM, y la severidad de la anemia hemolítica autoinmune, a diferencia del presente trabajo en donde se estudió la relación entre la elevación de las inmunoglobulinas, en especial IgE y el Lupus Eritematoso Sistémico.

Rodríguez-Díaz y colaboradores, en el año 2005, de la planta formuladora de plaguicidas de Managua, en la Ciudad de la Habana, estudiaron 31 obreros manipuladores de plaguicidas, que fueron atendidos en el laboratorio de Toxicología del departamento de Riesgos Químicos del Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores, donde se les aplicó una breve encuesta para recoger datos de historia clínica y ocupacional, antecedentes patológicos y hábito tóxicos. A todos se les realizó el análisis de la actividad de la enzima colinesterasa en sangre total y la determinación de las inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM e IgE. Para la obtención de los resultados, se aplicó el programa estadístico SPSS, versión 10. Los resultados de la actividad colinesterásica sanguínea se encontraron entre los límites normales, mientras que en los valores de las inmunoglobulinas A y M no se hallaron diferencias significativas; en los resultados de la inmunoglobulina G se hallaron valores disminuidos, aunque no de forma significativa, en el 41,5 % de los obreros. Sin embargo, la determinación de inmunoglobulina E reveló cifras aumentadas significativamente en el 83% de los obreros en estudio (17). En este estudio se determinaron los niveles séricos de IgA, IgG, IgM e IgE, encontrando niveles bajos de IgG y aumentados de IgE; a diferencia del actual trabajo, en el

que se observaron niveles séricos elevados de IgE y prácticamente normales del resto de las Inmunoglobulinas.

El promedio de 10 años la tasa de supervivencia del Lupus Eritematoso Sistémico supera 90%; hace tres décadas, el promedio de la tasa de supervivencia a 10 años era 76%. Las causas más comunes de muerte están relacionadas con principios de LES activo así como LES inducido y complicaciones infecciosas secundaria a inmunosupresores.

La presencia de nefritis e hipertensión sistólica indican un peor pronóstico. El riesgo de complicaciones que amenazan la vida, particularmente la nefritis, parece ser mayor durante los primeros 5 años siguientes al inicio de la enfermedad, asociándose con la presencia de anticuerpos contra ADN nativo y a edad más joven. El pronóstico para hombres y niños con LES es menos favorable que el de las mujeres. El LES que aparece en cualquier sexo después de los 60 años tiende a tener una evolución más benigna; la artritis, la pleuresía, el rash y la anemia son usualmente las manifestaciones principales.

Por lo tanto este estudio ha sido de utilidad para considerar a las Inmunoglobulinas, en especial la IgE, como posible predictor de la actividad del LES, en especial la nefritis en esta enfermedad, -la cual se presenta en la fase aguda-, con el fin de lograr un mejor control de la enfermedad, disminuir las visitas al médico, ingresar con menos frecuencia a hospital, disminuir las complicaciones así como los costos

Las limitaciones de este trabajo son que se trató de un estudio transversal, unicéntrico y que no se contó con una población control ni se incluyeron pacientes con atopia ni parasitosis, por lo que sería conveniente para futuros trabajos considerar estos rubros, y realizar un estudio longitudinal, multicéntrico y con mayor número de pacientes, así como evaluar los niveles séricos de Inmunoglobulinas de acuerdo a la cronicidad del LES; semejante a lo realizado por Parks y Colaboradores.

Se sugiere cuantificar los niveles séricos de Inmunoglobulinas para predecir complicaciones a futuro ya que se ha visto que la actividad del LES se relaciona con su incremento.

11. Conclusiones.

Los niveles séricos de IgE se elevan significativamente en la fase activa del LES. Los pacientes con LES pueden presentar niveles séricos de Inmunoglobulinas elevados sin ser esto signo clínico de alergias ni parasitosis.

12. Bibliografía

1. Maidhof W, Hilas O. Lupus: An Overview of the Disease And Management Options. P & T 2012. 37: 240-245.
2. M. Frieri. Mechanisms of disease for the clinician: systemic lupus erythematosus. Allergy Asthma Immunol 2013.110: 228-232.
3. Caraballo L, Zakzuk J. Consideraciones sobre la evolución de la respuesta inmunitaria Th2 y sus posibles relaciones con parasitosis y alergia. Bioméd 2012. 32:145-157.
4. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol 2003. 56:481-490.
5. Liphaut B, Jesus A, Silva C, Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Increased IgE serum levels are unrelated to allergic and parasitic diseases in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. CLINICS 2012. 67:1275-1280.
6. Atta AM, Sousa CP, Carvalho EM y Sousa-Atta MLB. Immunoglobulin E and systemic lupus erythematosus. Braz J Med Biol Res 2004. 37: 1497-1501.
7. Zubiria-Salgado A, Herrera-Diaz C. Lupus Nephritis: An Overview of Recent Findings. Autoimmune Diseases 2012:1-21.
8. Charles N, Rivera J. Basophils and Autoreactive IgE in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Curr Allergy Asthma Rep 2011. 11: 378-387.
9. Miyake K, Akahoshi M, Nahashima H. Th Subset Balance in Lupus Nephritis. J Biomed Biotechnol 2011: 1-7.
10. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012; 64(8):2677-86.
11. Bombardier C, Gladman DD. Derivation of the SLEDAI. Arthritis Rheumatol 1992;36: 630-640.
12. Crispin JC, Liossis S, Kis-Toth K, Lieberman L, Kyttaris V, Juan YT et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. Trends Mol Med 2010. 16: 47-57.
13. Cooper G, Gilbert K, Greidinger E, James J, Pfau J, Reinlib L et al. Recent Advances and Opportunities in Research on Lupus: Environmental Influences and Mechanisms of Disease. Environ Health Perspect 2008. 116: 695-702.
14. Sánchez-Rodríguez S, Barajas-Vázquez G, Ramírez-Alvarado E, Moreno-García A, Barbosa-Cisneros O. Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica. Rev Biomed 2004. 15:173-180.

15. Davies J, Platts-Mills T, Aalberse R. The enigma of IgE1 B-cell memory in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013: 1-5.
16. Parks CG, Biagini RE, Cooper GS, Gilkeson GS, Dooley MA. Total IgE serum levels in systemic lupus erythematosus and associations with childhood onset allergies. *Lupus* 2010.19: 1614-1622.
17. Bencomo-Hernández AA, Alfonso-Valdés ME, Ávila-Cabrera OM, Espinosa-Martínez E, Jaime-Fagundo JC, Hernández-Ramírez P. Relación entre hemólisis con la presencia y cuantificación de inmunoglobulinas en hematíes, en la anemia hemolítica autoinmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2010; 26(4): 315-327.
18. Rodríguez-Díaz T, Borrego-Martin I, Pérez-Sierra L, Castillo-Olivares C. Determinación de Inmunoglobulinas en obreros manipuladores de plaguicidas. *Rev Cubana Sal Trab* 2005;6(1): 32-5.

13. Anexos.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GENERAL DE DIVISIÓN “MANUEL ÁVILA CAMACHO”

SERVICIO	REUMATOLOGIA - MEDICINA INTERNA – ALERGOLOGIA
----------	--

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN NIVELES SÉRICOS DE INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN FASE ACTIVA
--

Hoja de Recolección de Datos

Nombre: _____

Afiliación: _____

Edad: _____

Género: _____

Fecha: _____

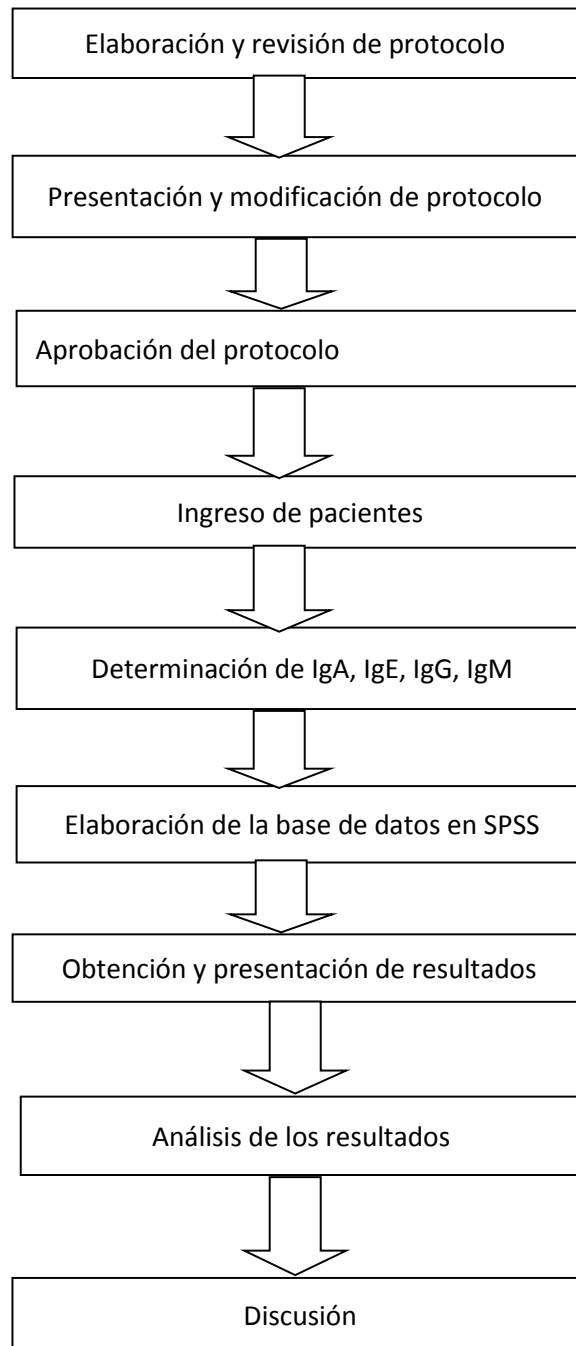
Niveles Séricos de Inmunoglobulinas	
Inmunoglobulina A	
Inmunoglobulina E	
Inmunoglobulina G	
Inmunoglobulina M	

14. Cronograma de actividades.

a. Gráfica de Gantt

Actividades	Abril 2013	Mayo 2013	Junio 2013	Julio 2013	Agosto 2013	Septiembre 2013	Octubre 2013	Noviembre 2013	Diciembre 2013	Enero 2014	Febrero 2014	Marzo 2014
Recopilación Bibliográfica												
Elaboración Anteproyecto												
Desarrollo de la Investigación												
Captura de la Información												
Análisis de Datos												
Redacción del Documento												
Escritura de la Tesis												

15. Diagrama de flujo.



16. Registro Nacional.

Carta Dictamen

Page 1 of 1



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2101
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA **28/05/2014**

DRA. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

P R E S E N T E

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

NIVELES SERICOS DE INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN FASE AGUDA

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

Núm. de Registro
R-2014-2101-29

ATENTAMENTE

DR.(A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

17. Carta de Consentimiento Informado.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Niveles séricos de inmunoglobulinas en pacientes con lupus eritematoso sistémico en fase aguda
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	21/Noviembre/2013
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Cuantificar los niveles séricos de Inmunoglobulinas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en fase aguda
Procedimientos:	Toma de muestra sanguínea
Posibles riesgos y molestias:	Dolor y hemorragia en sitio de punción
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Diagnóstico oportuno de LES en Fase Aguda
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Consulta Externa de Reumatología CMN Manuel Ávila Camacho
Participación o retiro:	
Privacidad y confidencialidad:	
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Diagnóstico y terapéutico
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Christian Nidia Saurett Del Valle
Colaboradores:	Dr. Salvador Salinas Saldivar, Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban, Dra. María Guadalupe Pérez Márquez, Dr. Eduardo Gómez Conde
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

