



Universidad de Valladolid

INTERACCIÓN ENTRE INMUNODEFICIENCIA Y ENFERMEDAD AUTOINMUNE

**Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Servicio de Medicina Interna del
Hospital Universitario Río Hortega**



Autor: Lucía Gómez López

Tutor: Dra. Julia Barbado Ajo

Universidad de Valladolid

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Resumen/Abstract.....	1
2. Introducción.....	3
3. Material y métodos.....	8
4. Resultados.....	10
5. Discusión.....	14
6. Conclusiones.....	16
7. Bibliografía.....	18

1. RESUMEN

Introducción: En la literatura actual, existen evidencias de que las enfermedades autoinmunes sistémicas y las inmunodeficiencias no son enfermedades separadas, sino que son entidades enlazadas ¹. Hoy en día, ambos procesos se explican por una disfunción en el sistema inmunológico, de tal manera que cualquier defecto en dicho sistema puede manifestarse como distintos fenómenos de disregulación inmunitaria ². Es por eso, por lo que pese a que, en la mayor parte de los casos, las inmunodeficiencias son enfermedades monogénicas y las enfermedades autoinmunes tienen un carácter poligénico, ciertos estudios del genoma humano GWAS han demostrado que algunos polimorfismos (SNPs) previamente relacionados con grupos de inmunodeficiencia también están asociados al desarrollo de autoinmunidad, es decir, ambas afecciones comparten algunos defectos genéticos, aunque la etiología sigue siendo desconocida ³.

Material y métodos: estudio observacional prospectivo sobre una cohorte de 86 pacientes diagnosticados de enfermedad autoinmune de la UEAS del HURH. Se han recogido datos sobre variables epidemiológicas, clínicas y analíticas, así como el tratamiento actual de los mismos. El objetivo del trabajo es la definición de una serie de fenotipos de inmunodeficiencia.

Resultados: se ha objetivado en la muestra una prevalencia de inmunodeficiencia primaria que varía en función del fenotipo; siendo la distribución la siguiente:

- Leucopenia: 16'3%
- Neutropenia: 8'1%
- Linfopenia: 53'5%
- Déficit selectivo IgG: 11'6%
- Déficit selectivo IgA: 5'8%
- Déficit selectivo IgM: 15'1%
- Déficit LTCD3+: 4'7%
- Déficit LThCD4+: 14%
- Déficit LTsCD8+: 19'8%
- Alteración CD4/CD8: 10'5%

En el estudio se ha constatado que existe correlación estadística entre la deficiencia de IgM y el tratamiento con azatioprina; así como entre el tratamiento con metotrexato y la reducción de niveles de linfocitos TsCD8+.

Discusión y conclusiones: las enfermedades AI son más prevalentes en el sexo femenino, y se manifiestan sobre todo por síntomas cutáneos, articulares y constitucionales. Un 75% de los pacientes con enfermedad AI presenta rasgos de inmunodeficiencia, sin existir en gran parte de los casos correlación significativa con los tratamientos inmunosupresores, por lo que se piensa que la IDP es inherente a la propia disregulación autoinmunitaria causante a la vez de la autoinmunidad.

PALABRAS CLAVE: inmunodeficiencia, autoinmunidad, tratamiento inmunosupresor.

ABSTRACT

Introduction: In present-day literature, there is evidence that systemic autoimmune diseases and immunodeficiencies are not separate diseases, but are linked entities. Nowadays, both processes are explained by a dysfunction in the immunological system, in such a way that any defect in said system can be manifested as different phenomena of immune dysregulation. That is the reason why, although, in most cases, immunodeficiencies are monogenic diseases and autoimmune diseases have a polygenic character, certain studies of the human genome GWAS have shown that some polymorphisms (SNPs) previously related to immunodeficiency groups are also associated with the development of autoimmunity, that is to say, both conditions share some genetic defects, even though the aetiology is still unknown.

Material and methods: a prospective observational study on a cohort of 86 patients diagnosed with autoimmune disease of the HURH UEAS. Data have been compiled on epidemiological, clinical and analytical variables, as well as their current treatment. The objective of the work is the definition of a series of immunodeficiency phenotypes.

Results: Prevalence of immunodeficiency has been objectified in the sample that varies according to the phenotype; the distribution being as follows:

- Leucopenia: 16.3%.
- Neutropenia: 8'1%.
- Lymphopenia: 53.5%.
- Selective IgG deficiency: 11.6%.
- IgA selective deficit: 5'8%.
- IgM selective deficit: 15'1%.
- LTCD3+ deficit: 4'7%.
- LThCD4+ deficit: 14%.
- LTsCD8+ deficit: 19.8%.
- CD4/CD8 alteration: 10.5%.

The study found a statistical correlation between IgM deficiency and azathioprine treatment, as well as between methotrexate treatment and the reduction of TsCD8+ lymphocyte levels.

Discussion and conclusions: AI diseases are more prevalent in females and are manifested mainly by skin, joint and constitutional symptoms. Seventy-five percent of patients with IA disease present immunodeficiency symptoms, with no significant correlation with immunosuppressive treatments in most cases. Therefore, it is thought that PID is inherent to autoimmune dysregulation itself, which causes autoimmunity.

KEYWORDS: immunodeficiency, autoimmunity, immunosuppressive treatment.

2. INTRODUCCIÓN

Las **inmunodeficiencias primarias (IDP)** constituyen un grupo heterogéneo y amplio de trastornos ocasionados por alteraciones en el desarrollo del sistema inmune, concretamente están causados por defectos genéticos que normalmente se traducen en trastornos hereditarios autosómicos recesivos ligados al sexo ⁴. Son enfermedades poco frecuentes, que se diagnostican en 1/2000 recién nacidos vivos, aunque esta cifra varía en función de la entidad correspondiente ⁵.

En términos generales, las inmunodeficiencias se manifiestan principalmente por el desarrollo de diversas infecciones (cada tipo de inmunodeficiencia se relaciona con grupo concreto de infecciones) pero también dan lugar a una mayor susceptibilidad a neoplasias, sobre todo del tejido linfoide e incluso a fenómenos propios de autoinflamación y autoinmunidad. De hecho, a la hora de diagnosticar una IDP, se siguen gran cantidad de criterios relacionados con las manifestaciones infecciosas tales como la severidad y recurrencia de las mismas, falta de respuesta a antimicrobianos, reacciones adversas a vacunas, etc.; pero se tienen también en cuenta otras características no infecciosas como la ausencia de tejido linfoide, la presencia de fenotipos clínicos característicos y también, la aparición de eventos autoinmunes como artritis o anemia hemolítica, entre otros ⁴.

Actualmente, hay aproximadamente 300 inmunodeficiencias primarias descritas, que pueden clasificarse de muy diversas maneras, siendo la clasificación más empleada la propuesta por el comité internacional de expertos, International Union of Immunology Societies (IUIS) que las ordena en 9 grupos ⁶ :

- Inmunodeficiencias combinadas de células T y B.
- Deficiencias predominantemente de anticuerpos.
- Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos.
- Enfermedades de disregulación inmune.
- Defectos del número y/o función fagocítica.
- Defectos de la inmunidad innata.
- Deficiencias del complemento.
- Desórdenes autoinflamatorios.
- Fenocopias de IDP.

La mayor parte las inmunodeficiencias primarias se diagnostican durante la edad pediátrica, pero en pacientes adultos también pueden existir rasgos de las mismas, siendo la más frecuente en adultos aquella que afecta a la inmunidad humoral, en concreto el déficit de algunas subclases de inmunoglobulinas ⁷. De hecho, el déficit

aislado de IgA es la IDP más frecuente tanto en niños como en adultos, y además es la que más relaciona con el desarrollo de fenómenos de autoinmunidad ⁸.

Por su parte, las **enfermedades autoinmunes (EAI)** son patologías muy complejas, de difícil diagnóstico y tratamiento, cuya etiología permanece aún desconocida, aunque se reconocen múltiples factores que confluyen entre sí y contribuyen en su desarrollo y aparición, como pueden ser: pérdida de mecanismos de tolerancia, factores de susceptibilidad genética (polimorfismos HLA y no HLA, mecanismos epigenéticos, etc.), factores ambientales e inmunológicos. El sistema inmunitario tiene dos funciones elementales que son la defensa frente a patógenos externos y la inmunovigilancia. La inmunovigilancia comprende tanto la detección de células dañadas ya sea por el propio envejecimiento o por procesos neoplásicos, con el fin de eliminarlas; como los mecanismos de tolerancia. La pérdida de estos mecanismos de tolerancia puede traducirse en fenómenos de hipersensibilidad frente a agentes externos, dando lugar a inflamación y alergia, o en fenómenos de hipersensibilidad contra el propio organismo, desarrollándose autoinmunidad. Concretamente, la autoinmunidad aparece cuando existen errores en los procesos de autotolerancia ⁹. Así, las enfermedades autoinmunes son el resultado final de varios elementos:

- Evento iniciador: agente ambiental que produce daño en el organismo, siendo lo más frecuente una infección vírica; aunque también están implicados otros factores ambientales como el tabaco o la fotosensibilidad.
- Susceptibilidad genética.
- Alteración del sistema inmune: fallo en los mecanismos de autotolerancia, tanto central como periférica. Este defecto en los mecanismos de tolerancia da lugar a la no eliminación de linfocitos T autorreactivos y a la producción de autoanticuerpos.

Aunque parezca contradictorio, las enfermedades autoinmunes y las inmunodeficiencias primarias tienen una base patogénica común, y de hecho, la presencia de una IDP se asocia con una enfermedad autoinmune más agresiva ⁸. Hoy en día ambas entidades se consideran trastornos disregulatorios del sistema inmunitario (SI); de forma que esta alteración en la regulación inmunológica puede generar simultáneamente una respuesta excesiva a los autoantígenos y una respuesta ineficaz a los antígenos extraños, desarrollándose al mismo tiempo un mayor número de infecciones y fenómenos autoinmunitarios. De hecho, los defectos de tolerancia central y periférica, junto con la presencia de células T y B autorreactivas son rasgos comunes de ambos grupos de enfermedades ⁹.

En este sentido, es posible que, dentro de este origen común, las infecciones persistentes asociadas con las inmunodeficiencias causen la activación inmune innata y la lesión tisular y promuevan la activación de los linfocitos autorreactivos. Este fenómeno ha sido bien estudiado en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ¹. En esta enfermedad, la exposición a ciertas infecciones crónicas, especialmente la infección por el Virus Epstein-Barr, da lugar a la activación de superantígenos, así como a la extensión de epítomos e hiperactividad de macrófagos y linfocitos T, lo que se traduce en un SI permanentemente activo y, por tanto, en manifestaciones propias de inflamación crónica. Existen en el LES una serie de defectos en diferentes componentes del SI que favorecen la permanencia de ciertos virus en el organismo, lo cual desencadena la cascada inflamatoria que sustenta la enfermedad. Estos mecanismos son los siguientes:

- ❖ Aumento de la actividad de células plasmáticas dendríticas (pDCs), lo que supone niveles elevados de IFN- α . Los niveles elevados de IFN- α dan lugar a una mayor reacción por parte de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), concretamente de los toll-like receptors (TLRs) y los receptores CNARs, y esto, termina conduciendo en una activación de patógenos intracelulares, como el VEB, y en general una actividad inflamatoria a menudo subclínica.
- ❖ Actividad citolítica de linfocitos T CD8+ reducida. Estos linfocitos son una de las principales herramientas que el SI tiene frente a las infecciones víricas, de tal manera que esta falta de actividad supone la persistencia viral en el organismo del paciente. En relación con este hecho, también están implicadas las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) puesto que son quienes permiten el reconocimiento de patógenos intracelulares por parte de los linfocitos CD8+. Los genes de las MHC-I están subexpresados en pacientes con LES respecto a sujetos sanos, y de hecho los pacientes diagnosticados de síndrome de linfocito desnudo, un tipo de inmunodeficiencia primaria, presentan a menudo manifestaciones autoinmunes, especialmente episodios de poliangeítis. Esto demuestra la relación entre ambos hechos, deficiencias inmunológicas favorecen la autoinmunidad.
- ❖ Presencia de linfocitos T CD4+ disfuncionales, con una secreción de interleucina 2 disminuida, lo cual da lugar a una menor supervivencia de los linfocitos T CD8+ antígeno-específicos. Además, esta baja funcionalidad tanto de los linfocitos T *helper* como de los linfocitos T citolíticos, conlleva un aumento de los procesos de apoptosis de dichas células favoreciéndose así no solo a la existencia de inflamación, sino también a una mayor predisposición a las infecciones a causa de una menor respuesta defensiva.

- ❖ Alteraciones en los linfocitos B. Se ha detectado en estos pacientes un número reducido de linfocitos B vírgenes, y una mayor cantidad de células plasmáticas activadas, que producen gran cantidad de autoanticuerpos. Lo paradigmático es que, pese a esta mayor actividad de las células plasmáticas, a menudo existe en los pacientes con LES una hipogammaglobulinemia que de hecho puede preceder a la producción de los autoanticuerpos previamente comentados.
- ❖ Disminución del número de linfocitos NK, facilitándose así las infecciones virales clínicas y subclínicas larvadas.
- ❖ Alteración de células T reguladoras (Treg), concretamente por alteraciones en el gen de Fox P3 y en CD25, receptor de IL-2; lo que supone una falta de tolerancia periférica.
- ❖ Reducción de la capacidad fagocítica por hipoexpresión de los receptores FcRII y FcRIII, lo que conlleva una mayor apoptosis de las células del sistema monocito-macrófago.
- ❖ Defectos en el sistema complemento; en concreto niveles bajos de C1 se relacionan con un mayor desarrollo de nefritis lúpica; mientras que déficits de componentes tardíos del sistema complemento (de C5 en adelante) dan lugar a un mayor número de infecciones ¹.

Otras enfermedades estudiadas para realizar este trabajo también presentan rasgos de inmunodeficiencia similares, de tal manera que cada enfermedad autoinmune comparte rasgos clínicos con una inmunodeficiencia autoinmune, posiblemente porque los mecanismos patogénicos sean compartidos por ambas.

Por otro lado, diversos estudios han demostrado que algunos genes implicados en enfermedades monogénicas, como son la gran mayoría de las inmunodeficiencias primarias, también están relacionados con la patogenia de ciertos desordenes poligénicos ³. De hecho, a menudo los pacientes con IDP presentan mutaciones que se consideran importantes para el desarrollo de la tolerancia inmunológica. Es decir, ciertos defectos genéticos monogénicos que dan lugar a un desequilibrio en un componente concreto del sistema inmunológico pueden estar implicados en el desarrollo de autoinmunidad. Sin embargo, en la mayor parte de los casos lo que ocurre es que los pacientes son portadores asintomáticos de deficiencias genéticas parciales o de mutaciones hipomórficas lo que resulta en defectos de algún mecanismo regulador, y, por tanto, en la aparición de fenómenos autoinmunes en lugar del desarrollo del fenotipo clínico característico de la IDP como tal ¹.

Un ejemplo de esto es la mutación de los genes de la enzima activadora de la recombinación RAG-1 y RAG-2, cuya mutación completa se asocia al desarrollo de inmunodeficiencia severa combinada; mientras que la pérdida parcial de dichos componentes puede llevar a una disminución en el desarrollo de linfocitos, por lo tanto a inmunodeficiencia, pero también se produce una recombinación parcial de TCRs y BCRs, es decir, un fracaso en la edición del receptor, lo que a su vez produce alteraciones en los mecanismos implicados en la tolerancia de las células B. Así, la mutación parcial de estos genes conlleva en definitiva a una expansión clonal reducida de linfocitos, y por tanto a linfopenia T y B, siendo, además, algunos de ellos linfocitos autorreactivos ³.

Otro caso que ejemplifica esta relación genética entre IDP y autoinmunidad es el síndrome de Omenn (OS) en el que existe una alteración en el gen AIRE. El gen AIRE es responsable de la expresión de los autoantígenos y de la selección de células T autorreactivas en el timo. Las mutaciones en AIRE se han asociado con la aparición de poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis ectodérmica, y distrofia (APECED), y del síndrome de Omenn, y en estas enfermedades existen manifestaciones autoinmunes con afectación de múltiples órganos. Concretamente en el síndrome de Omenn se produce una expansión de células T oligoclonales y defectuosas en el gen AIRE que llevan a manifestaciones autoinmunes como linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, alopecia, eritrodermia, e incremento de IgE a pesar de la ausencia de células B. Algo similar ocurre en el síndrome de Wiskott-Aldrich, causado por una mutación en el gen WAS, en el que aparecen problemas autoinmunes en el 40-72% de los pacientes, siendo común la neutropenia y la anemia hemolítica ⁸.

Además, los avances y mejorías en las terapias antimicrobianas ^{Error! Marcador no definido.} han hecho posible dilucidar esta relación entre enfermedad autoinmune e inmunodeficiencia, ya que han permitido no sólo una menor incidencia de cuadros infecciosos en los pacientes diagnosticados de IDP, sino también una mayor supervivencia de los mismos, facilitando así la aparición de autoinmunidad como parte fundamental de la clínica de dichas inmunodeficiencias. En este sentido, cabe tener en cuenta que el fenómeno autoinmune que más comúnmente aparece en las IDP es la presencia de citopenias autoinmunes en sangre periférica, pudiendo afectarse una o varias series al mismo tiempo ¹⁰.

En conclusión, autoinmunidad e inmunodeficiencia primaria no son enfermedades contrarias sino más bien caras de una misma moneda causadas por defectos comunes en la regulación del sistema inmunitario que pueden producir a la vez infecciones

persistentes poco sintomáticas y afectación de los mecanismos de tolerancia; de forma que es necesaria la individualización del tratamiento en cada paciente teniendo en cuenta estas características ¹¹.

3. **MATERIAL Y MÉTODOS**

El trabajo se basa en un estudio observacional prospectivo para el cual se han reclutado 86 pacientes adultos diagnosticados de enfermedad autoinmune sistémica de la base de datos anonimizada de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario Río Hortega durante el período 2018-2019.

Criterios de inclusión: pacientes diagnosticados de una o varias enfermedades autoinmunes sistémicas con afectación multiorgánica o de un único órgano. Adultos con edad igual o superior a 18 años.

En la siguiente tabla se muestra el conjunto de enfermedades autoinmunitarias sobre las que se han obtenido datos para realizar el trabajo:

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas	
Lupus Eritematoso Sistémico	Miositis
Enfermedad de Beçhet	Arteritis de la temporal
Vasculitis ANCA positivas	Sarcoidosis
Vasculitis ANCA negativas	Esclerodermia
Síndrome de Sjögren	Síndrome Antifosfolípidos

Tabla 1: Enfermedades AI sobre las que se basa el estudio

El estudio ha obtenido la aprobación del Comité de Investigación del Hospital Río Hortega de Valladolid.

Se siguen las directrices nacionales e internacionales, código deontológico, la Declaración de Helsinki, la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación médica, la bioética y la protección de datos de carácter personal (Ley 14/2007 del 3 de Julio de investigación biomédica).

Variables de estudio y obtención de datos: para llevar a cabo el estudio se han recogido datos epidemiológicos del paciente, así como datos clínicos, analíticos funcionales del mismo. Se incluye también el tratamiento que sigue en la actualidad el

paciente. A continuación, se muestran las variables recogidas en la base de datos sobre la que se ha trabajado:

➤ Variables clínicas:

- ✓ Datos epidemiológicos del paciente y su enfermedad: año de nacimiento, sexo (hombre/mujer), año de diagnóstico, fecha de analítica de referencia, entre otros.
- ✓ Signos y síntomas en las últimas cuatro semanas:
 - Síntomas constitucionales, fiebre, pérdida de peso, anorexia, linfadenopatías...
 - Síntomas mucocutáneos; erupción cutánea leve/severa, paniculitis leve/severa, úlceras mucosas leves/severas, vasculitis cutánea, infartos digitales o nódulos vasculíticos, alopecia leve/severa, hemorragias en astilla...
 - Síntomas musculoesqueléticos; miositis leve/severa, artritis moderada/severa, artritis leve/artralgias/mialgias...
 - Síntomas neuropsiquiátricos; meningitis aséptica, vasculitis cerebral, mielopatía, síndrome desmielinizante, estado confusional agudo, psicosis, mono/polineuropatía, cefalea severa, convulsiones, alteración cognitiva, alteración del movimiento y/o alteraciones autosómicas...
 - Síntomas oftalmológicos; queratitis leve/severa, uveítis anterior, uveítis posterior asociada a vasculitis retiniana leve o severa, escleritis leve/severa, episcleritis, neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica anterior...
 - Síntomas cardiopulmonares; arritmias, miocarditis leve/severa, disfunción valvular, serositis, taponamiento cardíaco, derrame pleural, disnea, hemorragia pulmonar, neumonitis/alveolitis intersticial, vasculitis coronaria...
 - Síntomas renales.
 - Síntomas hematológicos.
 - Síntomas gastrointestinales; peritonitis, hepatitis, colecistitis/pancreatitis, enteropatía pierde proteínas, malabsorción...
 - Cifras de Tensión Arterial.
- ✓ Tratamiento actual del paciente:

- Tratamiento inmunomodulador específico: metilprednisona, prednisona, hidroxicloroquina, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, rituximab.
 - Otros tratamientos: IECA, ARA-II, calcioantagonistas, calcio, vitamina D, bifosfonatos, anticoagulantes y antiagregantes.
- Variables analíticas
- ✓ Bioquímica sanguínea: creatinina, urea, filtrado glomerular, albúmina, bilirrubina total y bilirrubina indirecta, perfil hepático, iones (sodio, potasio, cloro, etc.), ferritina.
 - ✓ Hemograma: hemoglobina, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, plaquetas, TTP, evidencia de hemólisis activa, test de Coombs positivo.
 - ✓ Orina: índice albúmina/creatinina, índice proteínas/creatinina, proteinuria 24 horas, microalbuminuria, síndrome nefrótico, sedimento urinario activo, nefritis activa.
 - ✓ Infecciones latentes/activas: serologías a virus herpes, hepatitis B y C, VIH; quantiferón, cultivos.
- Variables inmunológicas: ANA, ANCA, MPO, AntidsDNA, antiSm, antiRo, antiLa, Complemento (C3, C4, CH50).
- Estudios específicos para evaluación del sistema inmune:
- ✓ Citometría de flujo para determinar subpoblaciones linfocitarias
 - ✓ Estudio de inmunidad humoral mediante cuantificación de IgG, IgA, IgM, así como cuantificación de las fracciones del sistema Complemento C3 y C4.

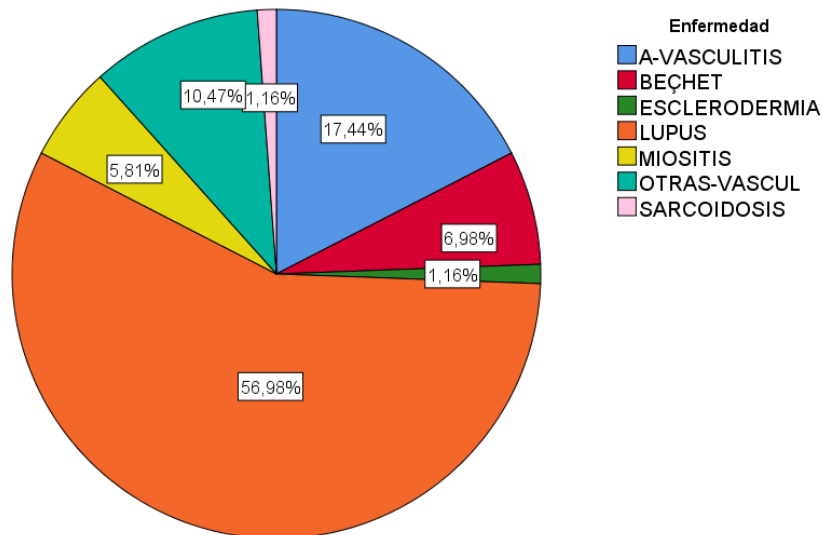
Los datos clínicos y analíticos de los pacientes se han analizado con el objetivo de clasificar a los pacientes en fenotipos según la inmunodeficiencia detectada:

1. Linfopenia o niveles bajos de linfocitos T.
2. Bajos niveles de inmunoglobulinas.
3. Bajos niveles de neutrófilos.
4. Deficiencias del complemento.
5. Defectos de la inmunidad innata o adquirida .

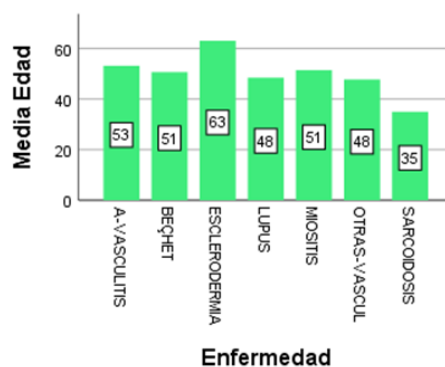
4. RESULTADOS

Interacción entre inmunodeficiencia y enfermedad autoinmune

El grupo de enfermedades autoinmunes de las que se han recogido datos para llevar a cabo este estudio presentan la siguiente distribución:



El estudio se ha realizado con un total de 86 pacientes, 64 mujeres y 22 hombres, observándose prácticamente en la totalidad de las enfermedades, una mayor prevalencia de las mismas en el sexo femenino respecto al masculino. La edad media de los pacientes es de 49'53 años, con una desviación estándar de 14'219. La media de edad varía en función de cada una de las enfermedades recogidas:



Con respecto a la **sintomatología** de los pacientes predominan fundamentalmente los síntomas constitucionales, así como los síntomas musculoesqueléticos y síntomas mucocutáneos.

Referente a los síntomas constitucionales, existe una prevalencia del 9'3% en el caso de la fiebre, 9'3% para la pérdida de peso y 3'5% para la anorexia. A nivel

musculoesquelético, se recoge una prevalencia del 33'7% para la presencia de artritis leve, artralgiyas y mialgiyas, mientras que en el caso de la artritis moderada y severa existe una prevalencia del 2'3% y 1'2% respectivamente. Además, encontramos casos de pacientes con síntomas típicos de miositis, 4'7% para la miositis leve y 1'2% para la miositis severa. En los síntomas mucocutáneos, predomina mayoritariamente la afectación en forma de erupción cutánea media-severa con una prevalencia del 16'3%. También existe una alta prevalencia de ulceraciones mucosas (14%). La alopecia media-severa está presente en un 4'7% de los pacientes, mientras que la afectación en forma de vasculitis cutánea mayor o trombosis se da en un 1'2% de los casos.

Con respecto al resto de grupos sintomatológicos, cabe destacar a nivel neuropsiquiátrico, la prevalencia de 2'3% de polineuropatía y del 1'2% de plexopatía en los pacientes estudiados, así como la existencia de vasculitis cerebral en 1'2% de los casos. Los síntomas oftalmológicos se caracterizan principalmente por la presencia de uveítis posterior, 2'3% para la uveítis posterior o vasculitis retiniana leve y 1'2% en el caso de la afectación severa. También se recoge con cierta frecuencia la presencia de uveítis anterior (1'2%) y de queratitis (1'2%). Tocante a los síntomas cardiopulmonares, destaca la prevalencia de derrame pleural y disnea (5'8%), así como la de arritmia (2'3%) y hemorragia y/o vasculitis pulmonar (2'3%).

La información detallada sobre el conjunto de síntomas recogidos en la base de datos se adjunta en los anexos.

Por otro lado, se ha recogido información referente al tratamiento actual de cada paciente:

Fármaco	Pacientes tratados	Fármaco	Pacientes tratados
Metilprednisona	2'3%	Ciclosporina	1'17%
Prednisona	61'6%	Ciclofosfamida	1'17%
Hidroxicloroquina	38'4%	Micofenolato mof	4'65%
Azatioprina	20'9%	Micofenolato sód	9'3%
Metotrexato	7%	Rituximab	7%

Tabla 2: Porcentaje de pacientes tratados con cada fármaco

El objetivo último de este trabajo es definir fenotipos de inmunodeficiencia en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias, de forma que se ha llevado a cabo el estudio de una serie de variables analíticas recogidas, utilizando los siguientes criterios para llevar a cabo ese esclarecimiento de **fenotipos**:

- Leucopenia: cifra absoluta de leucocitos $\leq 3000/\mu\text{L}$.

- Neutropenia: cifra absoluta de neutrófilos $\leq 1500/\mu\text{L}$.
- Linfopenia: cifra absoluta de linfocitos $\leq 1000/\mu\text{L}$.
- Hipogammaglobulinemia IgG/Deficiencia selectiva IgG: niveles de IgG ≤ 700 mg/dL.
- Hipogammaglobulinemia IgA/Deficiencia selectiva IgA: niveles de IgA ≤ 60 mg/dL.
- Hipogammaglobulinemia IgM/Deficiencia selectiva IgM: niveles de IgM ≤ 50 mg/dL.
- Déficit selectivo Linfocitos T: niveles de linfocitos CD3+ $\leq 60\%$ en recuento por citometría de flujo.
- Déficit selectivo de Linfocitos T *helper*: niveles de linfocitos CD4+ $< 35\%$ en recuento por citometría de flujo.
- Déficit selectivo de linfocitos T citotóxicos: niveles de linfocitos T CD8+ $< 20\%$ en recuento por citometría de flujo.
- Alteración en el cociente CD4/CD8: cociente < 1 .

Se han utilizado los valores de Referencia del Hospital Universitario Clinic de Barcelona.

Así, la prevalencia en la muestra de los fenotipos de inmunodeficiencia previamente comentados, teniendo en cuenta los límites de la normalidad anteriormente expuestos, se recoge en la siguiente tabla:

FENOTIPO	% pacientes con valores por debajo de límite de la normalidad	Media \pm desviación estándar
Leucopenia	16'3%	5'53 \pm 1'986
Neutropenia	8'1%	3'29 \pm 1'502
Linfopenia	53'5%	1'598 \pm 0'794
Deficiencia IgG	11'6%	1168'56 \pm 433'46
Deficiencia IgA	5'8%	215'94 \pm 127'61
Deficiencia IgM	15'1%	135'73 \pm 158'01
Déficit Linfocitos CD3+	4'7%	75'28% \pm 11'62%
Déficit Linfocitos CD4+	14%	44'23% \pm 13'23%
Déficit Linfocitos CD8+	19'8%	26'75% \pm 10'36%
Alteración CD4/CD8	10'5%	2'45 \pm 2'62

Tabla 3: Porcentaje de pacientes con alteración de las variables analíticas estudiadas

Analizando la tabla anterior, se observa una disminución destacable en los valores de leucocitos, linfocitos (especialmente linfocitos T CD8+), así como una reducción de los niveles de las tres subclases de inmunoglobulina siendo más acusado, en la muestra de pacientes, el déficit de IgG y de IgM. Por otra parte, la disminución del cociente CD4/CD8 puede deberse bien a un aumento de linfocitos TCD8+ o bien a una disminución de linfocitos TCD4+, y en ambas circunstancias la posibilidad de infección aumenta, y por tanto, aunque el porcentaje pacientes con alteración de este cociente no sea muy alto, deben ser considerados como pacientes con IDP importante.

La próxima tabla refleja las correlaciones entre **fármacos** y las variables analíticas. Se ha aplicado la prueba estadística Chi-Cuadrado de Pearson, de forma que se consideran significativos aquellos resultados con una p valor <0'05.

	PRED	HCQ	AZA	MTX	CP	CF	MFM	MFS	RIT
Leucocitos	0'706	0'706	0'98	0'22	0'65	0'65	0'162	0'36	0'263
Neutrófilos	0'28	0'79	0'617	0'41	0'709	0'71	0'34	0'542	0'45
Linfocitos	0'772	0'053	0'89	0'55	0'28	0'28	0'89	0'242	0'305
IgG	0'204	0'204	0'467	0'312	0'006	0'715	0'295	0'001	0'357
IgA	0'38	0'305	0'947	0'493	0'002	0'853	0'431	0'61	0'528
IgM	0'22	0'218	0'002	0'33	0'67	0'671	0'723	0'38	0'197
LTCD3	0'573	0'106	0'361	0'542	0'824	0'001	0'48	0'65	0'147
LThCD4	0'125	0'699	0'24	0'266	0'685	0'68	0'449	0'48	0'842
LTsCD8	0'411	0'16	0'76	0'01	0'618	0'04	0'491	0'309	0'387
CD4/CD8	0'74	0'292	0'292	0'345	0'73	0'731	0'94	0'51	0'607

Tabla 4: Correlación estadística entre tratamiento y fenotipo de inmunodeficiencia definida por χ^2 de Pearson

Los resultados marcados en amarillo son aquellos estadísticamente significativos, es decir, se observa una correlación entre la hipogammaglobulinemia IgM y el tratamiento con azatioprina, y también existe correlación entre la disminución de las cifras de linfocitos T citotóxicos (CD8+) y el tratamiento con metotrexato. Los resultados marcados en verde son aquellos que, pese a obtener un p valor < 0'05 no pueden considerarse estadísticamente significativos porque el recuento mínimo esperado de casos es superior el 25%. Para el resto de los tratamientos no se observa correlación con los distintos fenotipos de inmunodeficiencia.

5. DISCUSIÓN

Tras analizar los resultados del estudio, se observa en primer lugar que, de todas las enfermedades autoinmunes recogidas, la prevalencia es mayor en el sexo femenino respecto al masculino, con una distribución de casi 3 mujeres por cada 4 pacientes, 74'42% mujeres frente a 25'58% varones; lo cual es concordante con la prevalencia teórica de este tipo de enfermedades. Además, la edad media de la muestra es de 49'53 años, de lo cual podemos deducir que las enfermedades autoinmunitarias se manifiestan fundamentalmente en edades medias de la vida, tal y como dice la literatura actual.

Respecto a la sintomatología, se observa una tendencia de los pacientes a presentar síntomas de tipo constitucional, mucocutáneo y musculoesquelético, lo que concuerda con lo recogido en estudios previos, ya que, según la literatura actual, este grupo de enfermedades se manifiestan fundamentalmente mediante la afectación de las articulaciones, la piel, las serosas y el riñón.

En referencia al análisis de las variables analíticas, se contempla en la muestra un recuento descendido en los valores de leucocitos, neutrófilos y linfocitos T, tanto CD4+ como CD8+, siendo más acusado el descenso de éstos últimos. También se observa una reducción del cociente CD4/CD8 y de las tres subclases de inmunoglobulinas recogidas (IgG, IgA, IgM). Esto quiere decir, que en un alto número de pacientes existen una o varias alteraciones de estas variables analíticas, y, de hecho, globalmente, el 75'58% de los pacientes presenta algún tipo de inmunodeficiencia. En este sentido, conviene resaltar que, la mayor prevalencia de todos los fenotipos de inmunodeficiencia se da en los pacientes con lupus eritematoso sistémico y en los pacientes con vasculitis ANCA positivas, ya que son las enfermedades con mayor representación en la muestra, es decir, existe un sesgo de elección o sesgo muestral.

Además, otro aspecto fundamental del estudio es que, en la mayor parte de los pacientes en los que se ha detectado coexistencia de defectos en la inmunidad y enfermedad autoinmune, el principal rasgo de inmunodeficiencia encontrado es la presencia de citopenias, lo cual es acorde a la literatura. Estas citopenias pueden constituir la primera manifestación de una inmunodeficiencia primaria, y pueden estar producidas por diferentes mecanismos patogénicos, tales como afectación de la inmunidad humoral o celular, linfoproliferación con o sin secuestro esplénico, disregulación inmunitaria en forma de hemofagocitosis, o incluso fallo medular ¹².

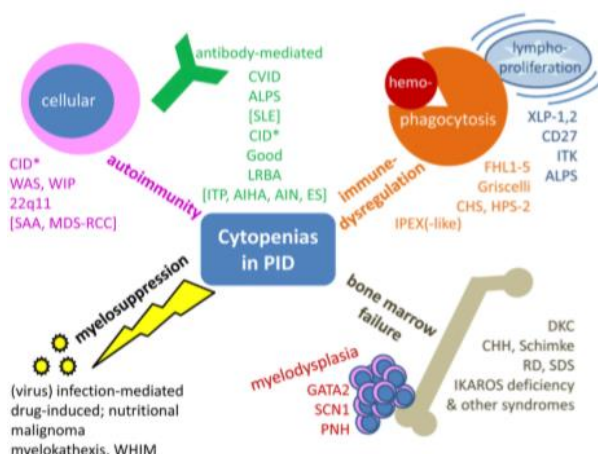


Imagen tomada de:

¹² Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*. 9 de octubre de 2014;124(15):2337-44.

También se ha encontrado asociación entre la deficiencia de IgA y el LES. En el estudio, se observa una disminución de IgA en el 8'4% de los pacientes, lo cual es concordante con la literatura¹³. En el resto de las inmunodeficiencias estudiadas no se observa una relación con una enfermedad concreta.

Uno de los conceptos más relevantes que se han tenido en cuenta a la hora de realizar este trabajo es la posible relación entre inmunodeficiencia en enfermos autoinmunes con el tratamiento que siguen en la actualidad. El tratamiento más frecuentemente empleado en este grupo de pacientes son los corticoides, concretamente la prednisona forma parte del tratamiento de un 61'6% de los pacientes; sin embargo, no se ha encontrado correlación entre la toma de corticoides con defectos de la inmunidad, ni celular, ni humoral. Otros fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes del estudio, aunque en un porcentaje mucho menor que en el caso de la prednisona, tampoco han demostrado relación estadística con ninguno de los valores analíticos estudiados. Por el contrario, se ha encontrado correlación significativa entre ciertas inmunodeficiencias, el déficit de linfocitos TCD8+ y la deficiencia de IgM, con la toma de metotrexato y azatioprina respectivamente.

6. CONCLUSIONES

- Las enfermedades autoinmunitarias se detectan con una frecuencia mayor en el sexo femenino y en edades medias de la vida.

- Dentro de la muestra recogida, existe un sesgo de selección puesto que el 56'98% de los pacientes presentan Lupus Eritematoso Sistémico (LES), seguidos de los pacientes con Vasculitis ANCA positivas, que representan un 17'44% de los casos.
- De los 86 pacientes estudiados para realizar este trabajo, un 75'58% presenta alguna inmunodeficiencia primaria (IDP), con alteración de una o más variables analíticas. Existen alteraciones tanto en la inmunidad humoral, principalmente con afectación de IgG e IgM, como en la inmunidad celular, siendo los linfocitos la serie celular más afectada, particularmente la población de linfocitos TsCD8+.
- Se ha encontrado correlación estadística entre algunos tratamientos inmunosupresores y ciertos fenotipos de IDP, en concreto existe relación significativa entre el tratamiento con azatioprina y la hipogammaglobulinemia IgM, y entre el tratamiento con metotrexato y la reducción de las cifras de linfocitos TsCD8+.
- Por contra, en el resto de los casos no se ha observado correlación significativa entre los fármacos inmunosupresores y los fenotipos de inmunodeficiencia observados, de forma que se deduce que es posible que muchos de estos pacientes con enfermedades autoinmunes tengan rasgos de inmunodeficiencia inherentes a la propia enfermedad, y que por tanto ambas entidades se deban a disregulación inmunitaria, no siendo una causa de la otra sino la manifestación de un problema común.

7. **BIBLIOGRAFÍA**

¹ Grammatikos AP, Tsokos GC. Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythematosus. Trends in Molecular Medicine. 1 de febrero de 2012;18(2):101-8.

² Allenspach E, Torgerson TR. Autoimmunity and Primary Immunodeficiency Disorders. J Clin Immunol. 2016;36 Suppl 1:57-67.

³ Grimbacher B, Warnatz K, Yong PFK, Korganow A-S, Peter H-H. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. J Allergy Clin Immunol. enero de 2016;137(1):3-17.

⁴ Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales FJ, Espinosa-Padilla SE, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. Revista Alergia México. 11 de mayo de 2016;63(2):180-9.

⁵ ¿Cuándo sospechar inmunodeficiencia primaria (IDP) y cómo orientar el estudio? | Contacto Científico [Internet]. [citado 30 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://contactocientifico.alemana.cl/ojs/index.php/cc/article/view/430>

⁶ CarrerasMuntaner 383 FIJ, 2º08021BarcelonaESPAÑA93 414 55 66. Inmunodeficiencias primarias [Internet]. Fundación Josep Carreras contra la Leucemia. [citado 30 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.fcarreras.org/es/inmunodeficiencias-primarias_596011

⁷ Rodríguez MMB, Rodríguez OLP, Nieblas M del CG, Reyes ER. Inmunodeficiencias primarias por déficit de anticuerpos en adultos. Revista Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta [Internet]. 17 de octubre de 2014 [citado 30 de mayo de 2019];39(10). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/142>

⁸ Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya J-M, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. Journal of Autoimmunity. 1 de mayo de 2019;99:52-72.

⁹ Nicole JA, Iván GA. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. Rev Med Clin Condes. 1 de julio de 2012;23(4):464-72.

¹⁰ Inmunología básica. Aproximación a las inmunodeficiencias primarias [Internet]. [citado 30 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-04/inmunologia-basica-aproximacion-las-inmunodeficiencias-primarias/>


¹¹ Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth. Autoimmunity Reviews. 1 de agosto de 2014;13(8):858-64.

¹² Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. Blood. 9 de octubre de 2014;124(15):2337-44.

¹³ Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus — Old and new. Autoimmunity Reviews. 1 de mayo de 2013;12(7):784-91.


ANEXOS

Anexo 1: Póster



INTERACCIÓN ENTRE INMUNODEFICIENCIA Y ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Universidad de Valladolid. Grado en Medicina
Autor: Lucía Gómez López
Tutor: Dra. Julia Barbado Ajo



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes y las inmunodeficiencias primarias, pese a parecer entidades antagónicas, son producto de un **mismo proceso de disregulación del sistema inmunitario**. Los pacientes con IDP manifiestan a menudo fenómenos autoinmunitarios y los enfermos Al presentan con frecuencia rasgos de inmunodeficiencia. Además, se han encontrado defectos genéticos comunes en ambos grupos de patologías.

OBJETIVOS

- ❖ **Conocer la prevalencia de inmunodeficiencia primaria** en pacientes con enfermedad autoinmune.
- ❖ **Caracterizar fenotipos de inmunodeficiencia primaria** en una cohorte de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: observacional prospectivo en pacientes ≥ 18 años diagnosticados de enfermedad autoinmune de la UEAS del Hospital Universitario Río Hortega.

Variables de estudio:

- ✓ **V. Epidemiológicas:** Sexo, edad, año de diagnóstico
- ✓ **V. Clínicas:** Signos y síntomas en el último mes. Se incluyen síntomas:
 - Constitucionales
 - Oftalmológicos
 - Mucocutáneos
 - Cardiopulmonares
 - Musculoesqueléticos
 - Gastrointestinales
 - Renales
 - Hematológicos.
 - Neuropsiquiátricos
- ✓ **V. Terapéuticas:** tratamiento inmunomodulador específico otros tratamientos

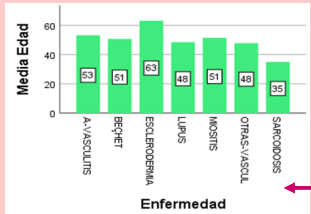
✓ **V. Analíticas:** hemograma, bioquímica sanguínea, infecciones latentes/activas, orina.

✓ **V. Inmunológicas:** Complemento (C3, C4), batería de autoAc, cuantificación de IgG, IgM, IgA, citometría de flujo para subpoblaciones linfocitarias

Análisis de datos: estadístico descriptivo y correlación X^2 de Pearson mediante SPSS-24

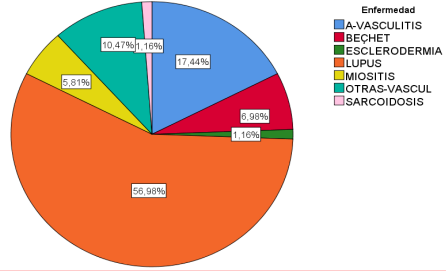
RESULTADOS

Cohorte de 86 pacientes: 74'42% M y 25'58% V.



El gráfico de sectores representa las enfermedades autoinmunes recogidas en el trabajo y su distribución en la muestra.

La edad media de los pacientes es de 49'53 años ± 14'219. La media de edad varía en función de las enfermedades recogidas como muestra el gráfico.



CONCLUSIONES

1. El **75'58%** de los pacientes estudiados **presenta alguna IDP**, fundamentalmente afectación de la IgG y la IgM en la inmunidad humoral, y los linfocitos TsCD8+ en la inmunidad celular.
2. Se ha encontrado correlación significativa entre el tratamiento con azatioprina y el déficit de IgM, y entre el tratamiento con metotrexato y la disminución de LTsCD8.
3. En el resto de fenotipos de IDP no hay correlación significativa con los fármacos, por lo que se deduce que muchos **enfermos autoinmunes tienen rasgos de inmunodeficiencia subyacentes a la propia enfermedad**.

PREVALENCIA DE FENOTIPOS DE IDP EN LA MUESTRA

Fenotipo	Pacientes con valor inferior a N	Fenotipo	Pacientes con valor inferior a N
Leucopenia	16'3%	Deficiencia IgM	15'1%
Neutropenia	8'1%	Déficit LTCD3+	4'7%
Linfopenia	53'5%	Déficit LThCD4+	14%
Deficiencia IgG	11'6%	Déficit LTsCD8+	19'8%
Deficiencia IgA	5'8%	Alteración CD4/CD8	10'5%

CORRELACIÓN ENTRE IDP Y FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

AZATIOPRINA

↔

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA IgM

Correlación significativa: X^2 de Pearson con $p < 0'05$ (0'02)

METOTREXATO

↔

DEFICIENCIA DE LINFOCITOS TCD8+

Correlación significativa: X^2 de Pearson con $p < 0'05$ (0'01)

➤ Para el resto de tratamientos inmunomoduladores no se observó correlación estadística con los fenotipos de inmunodeficiencia primaria

BIBLIOGRAFÍA

- Autoimmunity and Primary Immunodeficiency Disorders. J Clin Immunol. 2016;36 Suppl 1:57-67. Allenspach E, Torgerson TR.
- Grimbacher B, Warnatz K, Yang PFK, Korganow A-S, Peter H-H. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. J Allergy Clin Immunol. enero de 2016;137(1):3-17.

20

Anexo 2: Abreviaturas

SNPs: Polimorfismo de Nucleótido Único.

UEAS: Unidad de Enfermedades Autoinmunes.

HURH: Hospital Universitario Río Hortega.

LTCD3+: Linfocitos T CD3+.

LThCD4+: Linfocitos T Helper/Colaboradores CD4+.

LTsCD8+: Linfocitos T Supresor/Citotóxico CD8+.

LNK: Linfocitos *Natural Killer*.

AI: Enfermedad AutoInmune, autoinmunidad.

IDP: Inmunodeficiencia Primaria.

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos.

SI: Sistema Inmunitario.

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

ANCA: Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos.

cDCs: Células Plasmáticas Dendríticas.

PRRs: Receptores de Reconocimiento de Patrones.

TLRs: Receptores tipo Toll.

MHC: Moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

TCRs: Receptor de linfocitos T.

BCRs: Receptos de linfocitos B.

OS: Síndrome de Omenn.

APECED: Poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis ectodérmica y distrofia.

PRED: Prednisona.

HCQ: Hidroxicloroquina.

AZA: Azatioprina.

MTX: Metotrexato.

CP: Ciclosporina.

CF: Ciclofosfamida.

MFM: Micofenolato Mofetilo.

MFS: Micofenolato Sódico.

RIT: Rituximab.

Anexo 3: Tablas de prevalencia de síntomas

Síntomas constitucionales	
Fiebre	9'3%
Linfadenopatías	0%
Esplenomegalia	0%
Anorexia	3'5%
Pérdida de peso	9'3%
Síntomas mucocutáneos	
Erupción cutánea media-severa	16'3%
Angioedema medio-severo	0%
Ulceraciones mucosas medio-severo	14%
Paniculitis o lupus bulloso medio-severo	0%
Vasculitis cutánea mayor o trombosis	1'2%
Alopecia media-severa	4'7%
Eritema periungueal	0%
Hemorragias en astilla	0%

Síntomas neuropsiquiátricos			
Meningitis aséptica	0%	Neuropatía craneal	0%
Vasculitis cerebral	1'2%	Plexopatía	1'2%
Sd. Desmielinizante	0%	Polineuropatía	2'3%
Sd. Confusional agudo	0%	Cefalea lúpica	1'2%
Psicosis	0%	Convulsiones	0%
Mielopatía	0%	Status epiléptico	0%
Mononeuropatía	0%	Enf. Cerebrovascular no por vasculitis	0%
Polirradiculopatía desmielinizante aguda	0%	Trastorno cognitivo	0%
Trastorno autonómico	0%	Alteración movimiento	2'3%

Síntomas musculoesqueléticos

Miositis leve	4'7%
Miositis severa	1'2%
Artritis severa	1'2%
Artritis moderada/tenosinovitis	2'3%
Artritis leve/artralgias/mialgias	33'7%

Síntomas oftalmológicos			
Queratitis leve-severa	1'2%	Epiescleritis- Escleritis	0%
Inflamación orbitaria/proptosis	0%	Enf. Retiniana o coroidea	0%
Uveítis anterior	1'2%	Cuerpos algodinosos o cuerpos citoides	0%
Uveítis posterior o vasculitis retiniana severa	1'2%	Neuritis óptica	1'2%
Uveítis posterior o vasculitis retiniana leve	2'3%	Neuropatía óptica isquémica anterior	0%

Síntomas cardiopulmonares			
Miocarditis leve	0%	Pericarditis	1'2%
Miocarditis severa o endocarditis con fallo cardíaco	0%	Pleuritis	1'2%
Arritmia	2'3%	Hemorragia pulmonar/vasculitis	2'3%
Taponamiento cardíaco	0%	Aortitis	0%
Disfunción valvular nueva	0%	Neumonitis	1'2%
Derrame pleural/disnea	5'8%	Pulmón encogido	0%

Síntomas gastrointestinales			
Peritonitis lúpica	0%	Pseudoclusión intestinal	0%
Enteritis/colitis	0%	Colecistitis aguda	0%
Serositis peritoneal/ascitis	0%	Hepatitis lúpica	0%
Malabsorción	1'2%	Pancreatitis aguda	0%