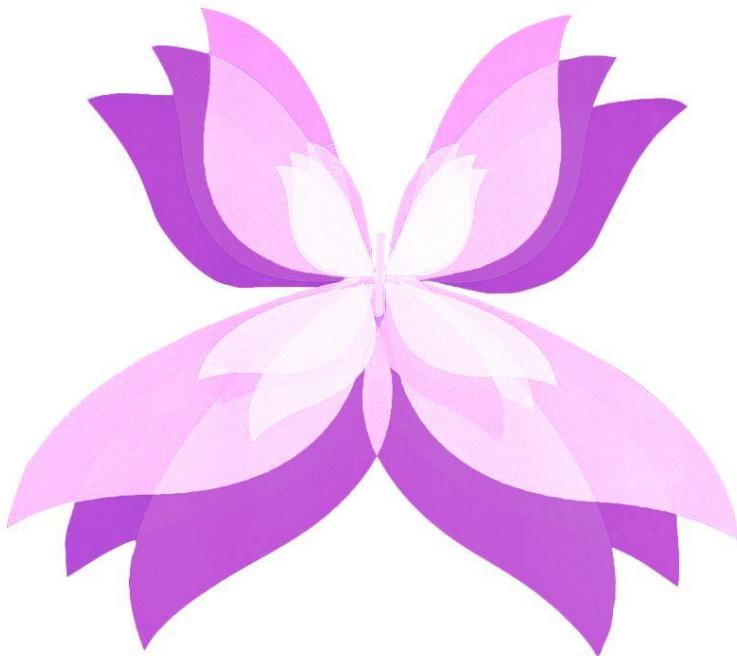




Informe Final

Práctica Optativa

“LES: la fluorescencia que ilumina el camino”



Alumna: Andrea Guadalupe Sniechowski

L.U.: 48608

Directora: Mgter. Graciela Ruth Svibel de Mizdraji

Año: 2023

Índice

Siglas.....	3
Introducción.....	6
Objetivos	7
Marco teórico.....	8
Lupus eritematoso sistémico	8
Etiopatogenia	8
Fisiopatología	9
Manifestaciones clínicas.....	10
Diagnóstico	12
Autoanticuerpos en LES	14
Anticuerpos anti-nucleocitoplasmáticos.....	14
Anticuerpos anti-DNA y anti-ENA	21
Otros parámetros de laboratorio útiles en LES.....	23
Manejo del LES	24
Materiales y métodos	25
Resultados obtenidos.....	28
Discusión	32
Conclusiones	33
Agradecimientos	34
Bibliografía	34
Anexo.....	42
Interpretación de patrones ANA/FAN.....	42
Interpretación de anticuerpos anti-dsDNA	45
Manifestaciones clínicas.....	46

Siglas

Siglas	Español	Inglés
ACR	Colegio Americano de Reumatología	American Collage of Rheumatology
ANA	Anticuerpos anti-nucleocitoplasmáticos	
AR	Artritis reumatoidea	
AZA	Azatioprina	
BAFF	Factor activador de células B	B cell activating factor
CBP	Colangitis biliar primaria	
CCP	Péptido citrulinado cíclico	
CLIFT	Test de inmunofluorescencia indirecta en <i>Crithidia luciliae</i>	<i>Crithidia luciliae</i> indirect immunofluorescence test
C3	Componente 3 del complemento	Complement component 3
C4	Componente 4 del complemento	Complement component 4
DM	Dermatomiositis	
DNA	Ácido desoxirribonucleico	Deoxyribonucleic acid
dsDNA	DNA de doble cadena	Double stranded DNA
ED	Esclerodermia	
EITC	Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	
ELISA	Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima	Enzyme linked immunosorbent assay
EMTC	Enfermedad mixta de tejido conectivo	
ENA	Antígenos nucleares extraíbles	Extractable nuclear antigens
EPI	Enfermedad pulmonar intersticial	
ERAS	Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas	
EULAR	Liga Europea Contra el Reumatismo	European League Against Rheumatism
FR	Factor reumatoideo	
GC	Glucocorticoides	
LES	Lupus eritematoso sistémico	
HAI	Hepatitis autoinmune	
HCQ	Hidroxicloroquina	
HEp-2	Carcinoma epidermoide humano cepa 2	Human epidermoid carcinoma strain 2

HLA	Antígenos leucocitarios humanos	Human leukocyte antigens
IDRC	Inmunodifusión radial cuantitativa	
ICAP	Consenso Internacional sobre Patrones ANA	
IFI	Inmunofluorescencia indirecta	
IL-2	Interleuquina 2	
IL-4	Interleuquina 4	
IL-6	Interleuquina 6	
IFN I	Interferón tipo I	
JA	Artropatía de Jaccoud	Jaccoud arthropathy
MII	Miopatías inflamatorias idiopáticas	
MTX	Metotrexato	
NDNE	Artritis no deformante no erosiva	
NET	Trampa extracelular de neutrófilo	Neutrophil extracellular traps
NL	Nefritis lúpica	
PCR	Proteína C reactiva	
pDC	Células dendríticas plasmocitoides	Plasmacytoid dendritic cells
PM	Polimiositis	
PTI	Púrpura trombocitopénica idiopática	
RBP	Proteínas de unión al ARN	RNA binding proteins
RNA	Ácido ribonucleico	
SAF	Síndrome antifosfolipídico	
SLEDAI	Medida de la actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico	Systemic lupus erythematosus disease activity measure
SLICC	Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistémico	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
snRNP	Ribonucleoproteínas nucleares pequeñas	
SS	Síndrome de Sjögren	
ssDNA	DNA de simple cadena	
TLR7	Receptor tipo toll 7	Toll like receptor 7
TLR8	Receptor tipo toll 8	Toll like receptor 8
TLR9	Receptor tipo toll 9	Toll like receptor 9
VSG	Velocidad de sedimentación globular	
VPP	Valor predictivo positivo	

β 2GP1 Beta-2-glicoproteína-1

Introducción

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, heterogénea, de origen autoinmune y etiología incierta. Su principal mecanismo patogénico consiste en la generación de autoanticuerpos y posterior formación de complejos inmunes en circulación, capaces de depositarse en diversos órganos desencadenando reacciones inflamatorias y daño tisular.

El análisis de muestras biológicas por parte del laboratorio de inmunología arroja resultados útiles a la hora de confirmar el diagnóstico de la enfermedad, estimar su severidad y evaluar el pronóstico del paciente. Por tanto, es tarea del laboratorio ofrecer resultados de confianza y, mediante la participación activa dentro del equipo de salud, lograr un abordaje interdisciplinario de la patología que permita mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La realización de esta práctica optativa pretendió afianzar conceptos y habilidades sobre el área inmunoserología, así como adquirir conocimientos desde una perspectiva integral. Con tal fin, uno de los objetivos de este trabajo consistió en describir y relacionar las características clínicas e inmunológicas de pacientes con diagnóstico de LES que concurrieron a dos hospitales de la ciudad de Corrientes.

Objetivos

Objetivos Generales

- Ampliar el conocimiento y habilidades prácticas en el área de inmunoserología.
- Profundizar los conocimientos en enfermedades autoinmunes, desde un abordaje interdisciplinario.
- Adquirir destreza en el proceso de validación de resultados y su interpretación correspondiente.
- Adquirir habilidad para la redacción de un informe final en función de las actividades realizadas.
- Adquirir experiencia en el trabajo interdisciplinario en un hospital público.

Objetivos Particulares

- Profundizar los conocimientos en LES.
- Reconocer los distintos autoanticuerpos presentes en LES.
- Identificar distintos patrones de fluorescencia asociados a los autoanticuerpos en LES y establecer su frecuencia en la población de estudio.
- Relacionar los patrones de fluorescencia con manifestaciones clínicas presentes en pacientes con LES.
- Evaluar parámetros incluidos en el diagnóstico y seguimiento del LES como C3 y C4.
- Adquirir habilidades y destrezas en el desarrollo de técnicas inmunológicas tales como IFI (Inmunofluorescencia indirecta), ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) e IDRC (Inmunodifusión radial cuantitativa).

Marco teórico

Lupus eritematoso sistémico

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica de etiología desconocida y origen multifactorial. Se considera que tanto factores genéticos como ambientales y hormonales están involucrados con su aparición.

La **incidencia y prevalencia** de la enfermedad están influenciadas por la edad, etnia y sexo de la población estudiada. En EE.UU. se estima que el LES aparece en 15 a 50 pacientes cada 100.000 habitantes, presentando una prevalencia mayor en pacientes de origen afroamericano. En América del Norte y Europa su aparición fue de 3,7 a 49 y de 1,5 a 7,4 pacientes cada 100.000 habitantes, respectivamente (Fatoye, Gebrye y Mbada, 2022). Existe poca evidencia sobre la epidemiología del LES en América del Sur. El último trabajo publicado se realizó en Argentina en el año 2012, mostrando una prevalencia de 34,9 casos cada 100.000 habitantes (Gonzalez Lucero, et al., 2020).

El LES afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, en relación 9:1 respecto a hombres (Sandoval y Alarcón, 2013). La mayor frecuencia en mujeres ha sido atribuida a factores hormonales y representa el factor de riesgo más importante para su desarrollo. Sin embargo, el curso de la enfermedad en el sexo masculino tiende a ser más severo, con rápida acumulación de daño orgánico (Ocampo-Piraquive, Nieto-Aristizábal, Cañas y Tobón, 2018).

La **mortalidad** en pacientes con LES aumenta 2,6 veces con respecto a la población sana. La misma varía según factores epidemiológicos (sexo, edad), sociodemográficos, genéticos y clínicos que juegan un papel importante en el curso y desenlace de la enfermedad.

Considerando su frecuencia en el sexo femenino, representa una causa relevante de muerte en esta población (Yen y Singh, 2018).

La esperanza de vida de pacientes con LES ha incrementado notablemente a lo largo de los años, debido al avance en el conocimiento de la enfermedad y a nuevas estrategias terapéuticas implementadas. Sin embargo, algunos pacientes progresan hasta el desenlace fatal incluso con un tratamiento inmunosupresor adecuado (Yen, et al., 2017).

Etiopatogenia

La etiología del LES es aún desconocida, pero se considera que el inicio clínico de la enfermedad resulta de la interacción entre factores genéticos, ambientales y hormonales que generan una respuesta inmunitaria anormal (González Jiménez, Mejía Bonilla y Cruz Fallas, 2021).

La superposición de **alteraciones genéticas** en diferentes loci dan como resultado las manifestaciones comunes de la enfermedad. Más de 40 genes se han asociado al LES y la mayoría se encuentran relacionados con múltiples enfermedades autoinmunes (Sanz Ares y Andaluz Ojeda, 2021). **Factores ambientales** como la exposición a la luz ultravioleta, las infecciones y el **ambiente hormonal** son importantes desencadenantes de la enfermedad en pacientes susceptibles. Los estrógenos pueden estimular al sistema inmune mejorando las respuestas humorales y favoreciendo la aparición de trastornos autoinmunes (Moulton, 2018; Bose y Jefferies, 2022). El estrés y el microbioma intestinal también han sido relacionados con la aparición del LES (Rosenbaum y Silverman, 2018; Manfredo Vieira, et al., 2018).

Inmunopatología

La inmunopatogenia del LES se basa en una desregulación del sistema inmune que lleva a la generación de autoanticuerpos específicos dirigidos hacia múltiples antígenos. Los autoanticuerpos circulantes pueden formar inmunocomplejos y depositarse en los tejidos generando inflamación y daño tisular, mientras que los mecanismos mediados por células producen citoquinas proinflamatorias, pierden su función reguladora e infiltran diversos tejidos, lo que lleva a la patología de la enfermedad. En el LES, las alteraciones tanto en la inmunidad innata como adaptativa se encuentran conectadas en un ciclo de retroalimentación (Moulton, et al., 2017).

Los principales estímulos antigenicos para la producción de autoanticuerpos específicos en esta patología, son los ácidos nucleicos endógenos y exógenos. La mayor fuente proviene de células apoptóticas y trampas extracelulares de neutrófilos (NET) (Fava y Petri, 2019). El aumento en su generación, influenciado por factores ambientales así como por mecanismos de deficiente eliminación de desechos apoptóticos, resultan cruciales en la patogénesis del LES (Tsokos, Lo, Reis y Sullivan, 2016; Fava y Petri, 2019). Los autoantígenos acumulados activan a receptores en células inmunitarias y no inmunitarias, como TLR7, TLR8 y TLR9, estimulando la producción de interferón tipo I (IFN I) (Moulton, et al., 2017). Éste actúa sobre las células T mejorando la respuesta inmunitaria, modulando la activación, proliferación, diferenciación y supervivencia de las mismas. Además, estimula la producción del factor activador de células B (BAFF), que induce la activación y diferenciación de las células B en células plasmáticas productoras de autoanticuerpos. Las células dendríticas plasmacitoides (pDC) producen los niveles más altos de estas citoquinas y contribuyen a la patogenia del LES (Moulton, et al., 2017).

La generación de anticuerpos específicos hacia partículas que contienen ácido nucleico se ha asociado al locus del antígeno leucocitario humano (HLA). Los alelos de la región de clase II, HLA-DRB1, HLA-DQA1 y HLA-DQB1 son los más implicados (Crow, 2008).

Algunas subpoblaciones de células T en pacientes con LES evidencian activación aberrante, mediando respuestas inflamatorias y brindando colaboración excesiva para la activación de las células B. Los linfocitos T CD4+ muestran una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias, una deficiencia marcada en la producción de IL-2 y una polarización hacia un perfil Th17 sobre células T reguladoras. Este desequilibrio contribuye de manera clave a la pérdida de la autotolerancia.

Manifestaciones clínicas

El LES se caracteriza por presentar un amplio espectro de presentaciones clínicas, comprometiendo a distintos órganos. La historia natural de la enfermedad comprende una fase inicial asintomática, caracterizada en principio por la aparición de autoanticuerpos inespecíficos y posteriormente, específicos de LES. El curso clínico subsiguiente se caracteriza por períodos de actividad variable de la enfermedad con alternancia entre ciclos de remisión y activación o brotes (Fanouriakis, Tziolos, Bertsias y Boumpas, 2021).

Los síntomas más destacados en el LES se describen a continuación:

Manifestaciones generales: aparecen al inicio de la enfermedad o como indicio de actividad. La fiebre de origen desconocido se presenta en el 90% de los casos, en relación directa con la presencia de citoquinas pirógenas. El décaimiento o astenia ocurre en el 80% de los pacientes y se asocia con patologías como depresión, ansiedad y síndrome de fatiga crónica. Por último, la pérdida de peso se observa en el 60% de los casos y se encuentra ligada a un estado de actividad de la enfermedad (Martini, Kilstein, Berbotto y Battagliotti, 2013).

Compromiso articular: es una de las manifestaciones más frecuentes del LES con impacto negativo en la calidad de vida y pronóstico global de los pacientes. Afecta hasta al 90% de los casos y en un 60-80% se presenta como síntoma inicial. Las articulaciones más afectadas son las metacarpofalángicas e interfalángicas, muñeca y rodilla. La afectación articular muestra cuatro fenotipos clínicos: (a) dolor articular (artralgia); (b) artritis no deformante no erosiva (NDNE); (c) artropatía deformante radiológicamente no erosiva o Artropatía de Jaccoud (JA) y (d) artritis erosiva de tipo reumatoide (Rhupus). Se denomina síndrome de Rhupus a la superposición entre artritis reumatoidea (AR) y LES, con prueba de factor reumatoideo (FR) y anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) positivos (Ceccarelli, et al., 2022).

Manifestaciones muco-cutáneas: aparecen en un 80-90% de los casos. Las lesiones cutáneas se clasifican en específicas e inespecíficas, basándose en las características clínicas e histopatológicas presentadas por el paciente. Las lesiones específicas se pueden clasificar a su vez en agudas, subagudas o crónicas. En el lupus cutáneo agudo, la lesión más característica es el rash malar o en “alas de mariposa”, refiriéndose a una erupción eritematosa en región malar y nasal en forma simétrica respetando el surco nasogeniano. Otras áreas expuestas que pueden verse afectadas son: frente, orejas, cuello y las extremidades. En el caso de lupus cutáneo subagudo las lesiones son de tipo maculopapulosas no cicatrízales. Afectan a la parte superior del tórax, escote y espalda, cuello, extensión de brazos y dorso de las manos respetando los nudillos. Con respecto al lupus cutáneo crónico, la variante más frecuente es el lupus discoide con presencia de placas en pómulos, orejas y cuero cabelludo, observándose en un 25% de los pacientes con LES. Dentro de las lesiones inespecíficas se encuentran la fotosensibilidad, la presencia de ulceraciones en mucosa oral y nasal, alopecia no cicatrizal y fenómeno de Raynaud (Rubio, Emperiale, Ruiz y Castañeda, 2021).

Manifestaciones renales: Se presentan en un 30-40% de los casos de LES. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: proteinuria, microhematuria, presencia de cilindros urinarios e insuficiencia renal (Rubio et al., 2021). La nefritis lúpica (NL) constituye una de las causas principales de morbilidad en los pacientes. Se clasifica histológicamente en seis clases que presentan diferentes grados de afectación renal. La mayoría de los pacientes con NL desarrollan la afección renal dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico de LES. Sin embargo, su hallazgo en algunos casos permite el diagnóstico de la enfermedad (Anders, et al., 2020).

Manifestaciones hematológicas: Son comunes en pacientes con LES y pueden afectar a las tres series celulares en forma de citopenias. La anemia es la alteración más frecuente, generalmente asociada a trastornos crónicos. Ocurre en el 50-78% de los casos, pero en un 10% de los pacientes se puede presentar como anemia hemolítica autoinmune. Además puede ser secundaria a insuficiencia renal. La leucopenia, por lo general se debe a linfopenia y puede ocurrir como consecuencia de la terapia inmunosupresora, requiriendo la suspensión del fármaco (García Bello y Torres de Taboda, 2019). La trombocitopenia se observa en el 50% de los pacientes con LES, con tres tipos de presentación: en forma aguda severa, en forma crónica que raramente produce síntomas, o como púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). También se destaca su asociación al síndrome antifosfolípido (SAF).

Manifestaciones cardio-pulmonares: La manifestación cardio-pulmonar más frecuente es la serositis (pleuritis y pericarditis). La prevalencia de la pericarditis es del 12 al 48% en adultos.

La miocarditis es menos frecuente (Schmidt, et al., 2017). La afectación pulmonar también es común en el LES, representando el síntoma de debut en el 5% de los pacientes. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ocurre en hasta el 13 % de los casos (Medlin, Hansen, McCoy y Bartels, 2018).

Manifestaciones neurológicas y psicológicas: La afectación del sistema nervioso es frecuente en los pacientes con LES. Aproximadamente el 75% de los casos presenta compromiso nervioso en etapas tempranas de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas más comunes son: disfunción cognitiva, delirio, psicosis, convulsiones, cefaleas y/o neuropatías periféricas (González Jiménez et al., 2021). Se pueden identificar también cambios en la personalidad, alteraciones en el estado de ánimo, accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia subaracnoidea, entre otras (Kakati, Barman, Ahmed y Hussain, 2017). La depresión y la ansiedad aparecen en el 25% y 37% de los casos, respectivamente. Afectan considerablemente la calidad de vida de los pacientes y pueden resultar tanto del efecto fisiopatológico del LES sobre el sistema nervioso como del padecimiento del dolor e incapacidad que implica en algunos casos la enfermedad autoinmune (Figueiredo-Braga, et al., 2018).

Diagnóstico

Debido a la gran heterogeneidad en la expresión clínica del LES, resulta útil el uso de criterios de clasificación para su diagnóstico. Los mismos incluyen un conjunto de manifestaciones clínicas e inmunológicas cuyo cumplimiento por parte del paciente implicaría la presencia de la enfermedad (Fanouriakis et al., 2021).

Se pueden encontrar varios criterios según distintos consensos y los mismos han experimentado modificaciones en el tiempo. La última actualización se propuso en el año 2019, donde la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y el *American Collage of Rheumatology* (ACR) elaboraron nuevos criterios de clasificación para el LES, con una mayor sensibilidad (96,1%) y especificidad (93,4%) respecto a los anteriores criterios (Tabla 1) (Aringer, et al., 2019; Serra-García, Barba y Morgado-Carrasco, 2022). Este considera como criterio de entrada una prueba positiva de anticuerpos anti-nucleocitoplasmáticos (ANA) en un título \geq a 1/80 para pasar a los criterios aditivos, que consisten en atributos clínicos e inmunológicos con puntuación individual. Si el paciente presenta al menos un criterio clínico y una puntuación de 10 o mayor se clasifica como LES (Serra, 2022).

Tabla 1

Criterios de LES según la nueva clasificación 2019 de la European League Against Rheumatism y el American College of Rheumatology (EULAR/ACR-2019)

Criterio indispensable: ANA a títulos $\geq 1/80$		
Criterios aditivos: se requiere al menos un criterio clínico y 10 puntos o más		
Dominios clínicos		Puntuación
Constitucionales	Fiebre inexplicada $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	2
Hematológicos	Leucopenia	3
	Trombocitopenia	4
	Anemia hemolítica	4
Neuropsiquiátricos	Delirio	2
	Psicosis	3
	Convulsiones	5
Mucocutáneos	Alopecia no cicatizal	2
	Úlcera oral	2
	Lupus cutáneo subagudo o lupus eritematoso discoide	4
	Lupus cutáneo agudo	6
Serosos	Efusión pericárdica o pleural	5
	Pericarditis aguda	6
Musculoesqueléticos	Enfermedad articular	6
Renales	Proteinuria $> 0,5 \mu\text{g}/\text{día}$	4
	Biopsia renal con nefritis lúpica clase II o V	8
	Biopsia renal con nefritis lúpica clase III o IV	10
Dominios inmunológicos		
Anticuerpos antifosfolipídicos	Anticardioliína o anti-β2GP1 o anticoagulante lúpico	2
Proteínas del complemento	Nivel bajo de C3 o C4	3
	Nivel bajo de C3 y C4	4
Anticuerpos específicos de LES	Anti-dsDNA o anti-Sm	6

Nota*: β2GP1: Beta-2-glicoproteína-1. C3: Componente 3 del complemento. C4: Componente 4 del complemento. Anti-dsDNA: Anti-ADN de doble cadena. Anti-Sm: Anti-Smith.

El 3% de los pacientes con LES presentan una prueba negativa de ANA. En tales casos, se pueden utilizar otras herramientas como criterios de entrada (Figura 1) (Fanouriakis et al., 2021).

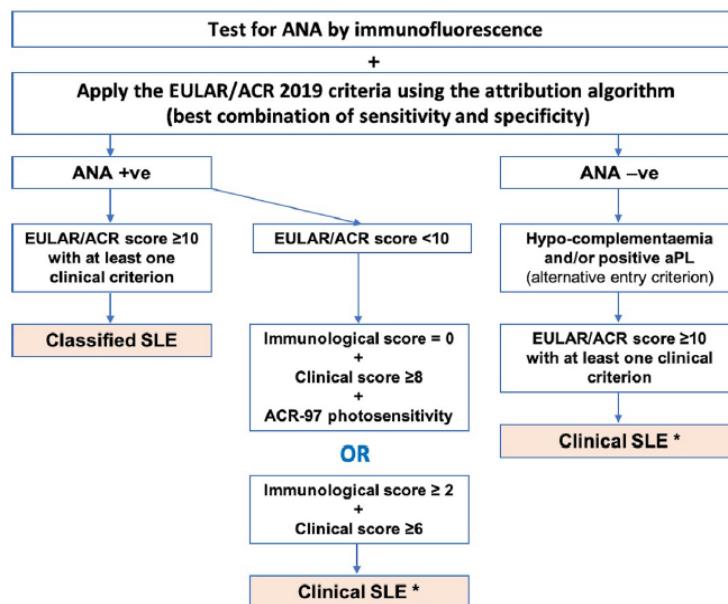


Figura 1: enfoque diagnóstico de un paciente con sospecha de LES y el uso de criterios de clasificación para ayudar al diagnóstico clínico.

Como se puede observar en el criterio EULAR/ACR, las determinaciones de laboratorio son de gran utilidad a la hora de evaluar a un paciente con sospecha de LES. El análisis de anticuerpos es quizás la prueba de mayor importancia, ya que algunos son altamente específicos de la enfermedad.

Autoanticuerpos en LES

Anticuerpos anti-nucleocitoplasmáticos.

Más de 100 autoanticuerpos se han identificado en el LES, pero sin dudas el papel protagónico le corresponde a los ANA. Los mismos son una familia de anticuerpos que reconocen diferentes constituyentes celulares nucleares, citoplasmáticos y mitóticos. Son útiles en el diagnóstico clínico y la clasificación de enfermedades reumáticas asociadas a ANA, como LES, síndrome de Sjögren (SS), esclerosis sistémica (SSc), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y hepatopatías autoinmunes, entre otras. Sin embargo, debe

considerarse que pueden estar presentes en pacientes sanos o que estén cursando un proceso infeccioso (Carballo, et al., 2012). Por lo tanto, un resultado de ANA positivo debe interpretarse siempre dentro del contexto clínico del paciente (Vázquez Castillo y Solís Martínez, 2020; Rodríguez, 2019).

El primer hallazgo de los ANA se remonta al año 1948 con el descubrimiento de las células LE, que corresponde a la presencia en médula ósea de polimorfonucleares con material nuclear fagocitado (Hargraves, Richmond y Morton, 1948). Posteriormente se demostró que su aparición se debía a la presencia de anticuerpos contra antígenos nucleares (Holman y Deicher, 1959). Esto impulsó el desarrollo de nuevas técnicas para aumentar la especificidad y sensibilidad en la detección de dichos anticuerpos.

En la actualidad, la **Inmunofluorescencia indirecta (IFI)** es el método de referencia para el cribado de los ANA, recomendado por el ACR desde el 2010 (Meroni y Schur, 2010). Debido a su alta sensibilidad, se considera la prueba inicial de tamizaje en el laboratorio para pacientes con sospecha de enfermedades autoinmunes (Rodríguez, 2019).

A través de esta técnica se detecta la presencia o ausencia de un amplio rango de anticuerpos que reaccionan con múltiples antígenos, mediante la identificación de patrones morfológicos de fluorescencia. También permite la evaluación de la intensidad y determinación del título de los mismos. Los sustratos comúnmente utilizados eran cortes de hígado, riñón y estómago de roedores (Coons y Kaplan, 1950). Hoy en día se utilizan improntas de líneas celulares HEp-2. La línea celular **HEp-2** proviene de células epiteliales de carcinoma laríngeo humano. A diferencia de los tejidos utilizados antiguamente, esta línea celular presenta mayor especificidad por ser de origen humano y mayor sensibilidad por expresar más de 100 antígenos en alta concentración. Posee grandes núcleos y nucléolos, así como abundantes organelas en el citoplasma, que permiten la visualización con más detalle de los patrones expresados (Figura 2A). Su crecimiento es rápido, en forma de monocapa con distribución antigénica uniforme y sin matriz extracelular. Además, presenta células en interfase y en distintos estadios de división, lo cual resulta importante debido a que algunos antígenos solo se expresan en ciertas fases del ciclo celular (Figura 2B) (Rodríguez, 2019).

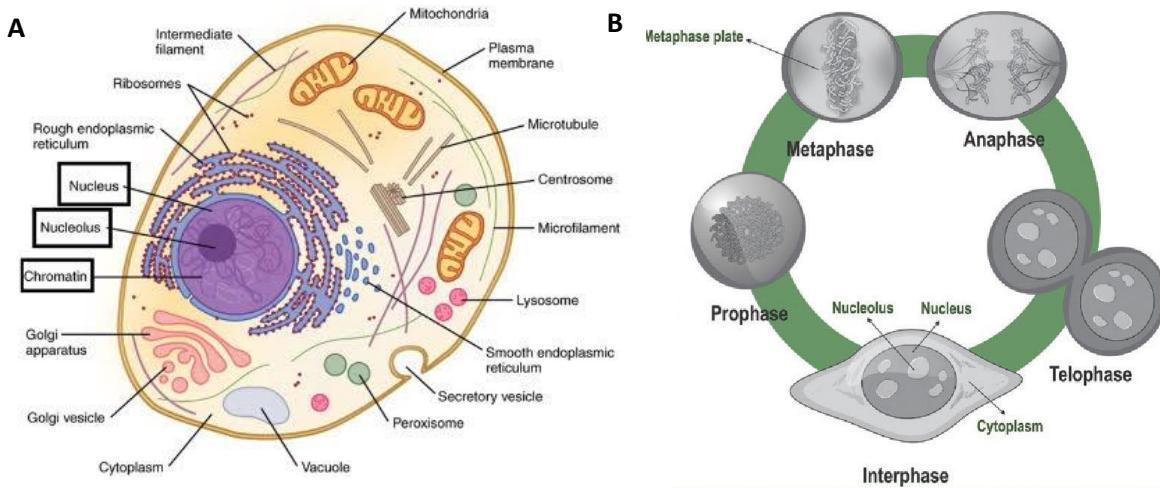


Figura 2: A) Estructura celular básica de la célula eucariota en interfase (Johann de Chickera, 2019). B) Distintos estadíos en los que se encuentran las células HEp-2 en cultivo (Herold, et al., 2018).

Una de las grandes limitaciones de la IFI es su falta de especificidad, reflejada en su bajo valor predictivo positivo (VPP). En consecuencia, los patrones expresados por IFI solo permiten la orientación primaria en la detección de anticuerpos específicos, cuya presencia debe confirmarse luego utilizando métodos específicos de identificación como ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA), Western blot, entre otros (Agmon-Levin, et al., 2014).

La estandarización del ensayo puede resultar difícil debido a las variaciones entre fabricantes con respecto al sustrato, proceso de fijación, características del anticuerpo conjugado, así como la subjetividad del operador a la hora de interpretar los resultados. Es por eso que las conclusiones de dicha interpretación deben respaldarse en función de la aplicación de guías y algoritmos previamente validados (Vázquez Castillo y Solís Martínez, 2020).

Debido a que más de 30 patrones de fluorescencia se han descripto en las células HEp-2, el *Consenso Internacional sobre Patrones ANA* (ICAP), iniciado en el año 2014 en Sao Paulo - Brasil, llegó a un acuerdo sobre la nomenclatura y definiciones de patrones HEp-2 por IFI (Agmon-levin, et al., 2014). A cada patrón se le asignó un código alfanumérico AC-XX, donde XX es el número correspondiente al tipo de patrón. La nomenclatura de consenso resultante y la descripción de las características principales e imágenes sobre cada patrón se encuentran disponibles en el sitio web del ICAP (www.anapatterns.org). Además, el sitio web ofrece información complementaria como la designación recomendada para el informe de cada patrón, los posibles autoanticuerpos asociados y la relevancia clínica de cada uno (Chan,

et al., 2022). El objetivo final del ICAP es generar una guía que permita la armonización y comprensión de la nomenclatura de las pruebas de autoanticuerpos, así como las pautas de interpretación para las pruebas de ANA, optimizando su uso en la atención al paciente. En la Figura 3 se muestra la clasificación actual propuesta para los patrones por el ICAP.

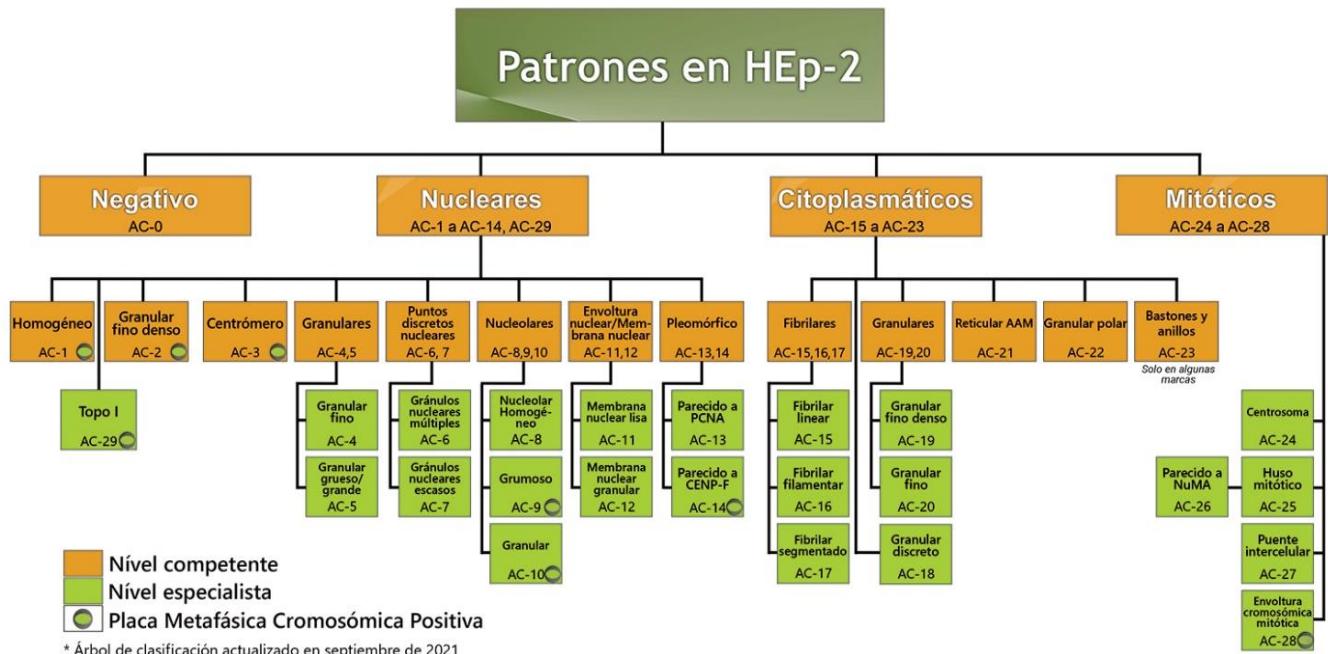


Figura 3: árbol de clasificación de patrones propuesto por el ICAP, obtenido de <https://www.anapatterns.org/trees-2021.php>.

El patrón de fluorescencia hallado, además de ser marcador de algunas enfermedades autoinmunes, contribuye a la interpretación clínica del resultado ya que refleja la probable presencia de anticuerpos con relevancia clínica. En la siguiente tabla se observa la asociación de cada patrón de fluorescencia establecido por la ICAP con los antígenos específicos y su relevancia clínica (D'Agostino y Arturi, 2019; Damoiseaux, et al., 2019).

Tabla 2

Nomenclatura y patrón de fluorescencia según ICAP junto con el antígeno asociado y su relevancia clínica.

Nomenclatura según ICAP	Patrón de Fluorescencia	Antígeno Asociado	Relevancia Clínica
AC-0	Negativo	No aplica	Ninguna
AC-1	Nuclear Homogéneo	ADN doble cadena Nucleosoma/Histona	LES, HAI
AC-2	Nuclear granular fino denso	DFS70/LEDGF	Inusual en LES, SS y ED
AC-3	Centrómero	CENP-A, CENP-B	ED cutánea limitada, CBP
AC-4	Nuclear granular fino	SS-A/Ro, SS-B/La, Mi-2, TIF1, Ku	LES, SS, DM
AC-5	Nuclear granular grueso	U1RNP, Sm, RNA Pol III	EMTC, LES, ED, ED-PM, EITC
AC-6	Gránulos nucleares múltiples	Sp-100, PML/Sp-140, MJ/NXP-2	CBP, ERAS, DM
AC-7	Gránulos nucleares escasos	P80-coilina, supervivencia del complejo de neuronas motoras (SMN) PM/Scl-75,	Valor predictivo positivo bajo para cualquier enfermedad
AC-8	Nucleolar homogéneo	PM/Scl100, Th/To, B23/ nucleofosmina, nucleolina, No55/SC65	ED, ED-PM, otras ERAS
AC-9	Nucleolar grumoso	U3 RNP/fibrilarina	ED limitada
AC-10	Nucleolar granular	ARN polimerasa I, h UBF/NOR-90	ED, fenómeno de Raynaud, SS y cáncer
AC-11	Membrana nuclear lisa	Láminas(A, B, C) y LAP-2	ED linear, SAF, ERAS

AC-12	Membrana nuclear granular	Complejo de proteínas de los poros nucleares. Ej. gp210	CBP, otras enfermedades autoinmunes del hígado, ERAS
AC-13	Nuclear pleomórfico, tipo PCNA	Antígeno nuclear de células proliferativas	LES, ED, MII, AR, HVC
AC-14	Parecido a CENP-F	Proteína del centrómero F	Diversidad de condiciones neoplásicas (mama, pulmón, colon, etc.) e inflamatorias (enfermedad de Crohn, enfermedades autoinmunes del hígado, etc.)
AC-15	Citoplasmático fibrilar linear	Actina, miosina no muscular	HAI tipo I, Infección HVC crónica, raro en ERAS
AC-16	Citoplasmático fibrilar filamentar	Citoqueratina, vimentina, tubulina	Varias condiciones, infecciosas e inflamatorias
AC-17	Citoplasmático fibrilar segmentado	α -actina y vinculina	HAI tipo 1, nefritis lúpica
AC-18	Citoplasmático granular discreto	GW182, Su/Ago2	ERAS
AC-19	Citoplasmático granular fino denso	PL-7, PL-12, Proteína P ribosomal	MII especialmente en síndrome antisintetasa, PM/DM, LES, LES neuropsiquiátrico
AC-20	Citoplasmático granular fino	Jo-1/ Histidil ARN t sintetasa Complejo de la piruvato deshidrogenasa, particularmente la subunidad E2 (PDH-E2)	MII, síndrome antisintetasa
AC-21	Citoplasmático reticular /AMA		CBP, raro en ERAS

			Presente en pacientes con una variedad de condiciones: incluyendo SS, LES, AR, EMTC, ataxia cerebelar idiopática, raro en la población general
AC-22	Citoplasmático granular Polar/ parecido a aparato de Golgi	Giantina/macrogolgin a, golgin-95/GM130, golgina-160, golgina-97, golgina 245	
AC-23	Bastones y anillos	Inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa 2	Hallado en algunos pacientes infectados por HVC tras tratamiento con IFN/ ribavirina
AC-24	Centrosoma o centriolos	α -enolasa, γ -enolasa, nineína, Cep-250, Mob1, PCM-1/2, pericentrina Proteína HsEg5	Tiene un valor predictivo bajo para cualquier enfermedad
AC-25	Huso mitótico	similar a la kinesina del huso	No asociado a una enfermedad definida, puede encontrarse en SS, SLE.
AC-26	Parecido a NuMA	NuMA (aparato mitótico nuclear) CENP-E, CENP-F,	ERAS (SS, LES, EITC, ED limitada, o AR)
AC-27	Puente intercelular	TD60, MSA36, KIF-14, MKLP1, MPP1/ KIF20B e INCENP Autoantígeno de cromosomas mitóticos	ED limitada y difusa, LES y enfermedades malignas
AC-28	Envoltura cromosómica mitótica	(MCA-1), antígeno de división celular (DCA)	Lupus discoide, leucemia linfocítica crónica, SS y polimialgia reumática.
AC-29	DNA-topoisomerasa I similar a-(topo-I)	DNA-topoisomerasa-I	ED

Nota: *LES: Lupus eritematoso sistémico. HAI: Hepatitis autoinmune. SS: Síndrome de Sjögren. ED: Esclerodermia. CBP: Colangitis biliar primaria. DM: Dermatomiositis. EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo. PM: Polimiositis. EITC: Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. ERAS: Enfermedades

reumáticas autoinmunes sistémicas. MII: Miopatías inflamatorias idiopáticas. SAF: Síndrome antifosfolipídico. AR: Artritis reumatoidea. HVC: Hepatitis por virus. DFS: Granular fino denso. LEDGF: Factor de crecimiento del epitelio de la lente. CENP: Proteínas asociadas a centrómero. TIF: Factor de transcripción intermedio. NXP: Proteína de la matriz nuclear. HUBF: Factor de enlace ascendente humano. NOR: Región organizadora de nucléolo. LAP: Polipéptido asociado a la lámina. (D'Agostino y Arturi, 2019).

Anticuerpos anti-DNA y anti-ENA.

Los ANA se pueden clasificar dependiendo de las distintas estructuras que reconocen. Convenientemente se pueden dividir en dos grandes grupos: aquellos dirigidos contra DNA y sus componentes nucleosómicos, y aquellos dirigidos contra proteínas de unión al RNA (RBP). En este último grupo se encuentran los anticuerpos dirigidos hacia antígenos nucleares extraíbles (ENA). En pacientes con clínica de LES y ANA positivo a título significativo, la identificación de subtipos específicos de autoanticuerpos debe incluir anti-DNA y anti-ENA (Mendez-Rayó, et al., 2018).

Los anticuerpos **anti-DNA** son inmunoglobulinas dirigidas contra diversas estructuras de la cromatina: DNA nativo o de doble cadena (dsDNA), DNA de simple cadena (ssDNA), asociado a histonas, asociado a ARN, entre otros. Desde el punto de vista clínico, el más relevante es el anti-dsDNA de alta avidez. Estos anticuerpos también pueden reaccionar de forma cruzada con antígenos distintos al DNA, como anexina II, α -actinina, laminina, colágeno III y IV, entre otros. Además, pueden estar presentes en otras enfermedades autoinmunes, en infecciones y en procesos malignos por lo que su interpretación debe realizarse dentro del contexto clínico del paciente (Xiaoyu y Yumin, 2019; Infantino, et al., 2022).

La utilidad clínica de los **anti-dsDNA** se fundamenta en dos aspectos: 1) el apoyo al diagnóstico frente a pacientes con sospecha de LES, ya que están presentes en un 60-83% de los casos y pueden aparecer hasta dos años antes de las primeras manifestaciones clínicas; 2) como método de seguimiento y marcador de futuras recaídas, por su alta asociación con la actividad de la enfermedad. Los niveles de anticuerpos anti-dsDNA suelen variar ampliamente con el tiempo. Pueden negativizarse en períodos de remisión durante el tratamiento con terapias efectivas y aumentar antes o durante un brote (Mendez-Rayó, et al., 2018).

El 80% de los pacientes con NL presenta anticuerpos anti-dsDNA. Se ha establecido que los mismos promueven el daño renal y tienen un rol patogénico en dicha afección (Rekvig, 2020; González Rodríguez, Aparicio Hernández y Alarcón Torres, 2021).

Para la detección de anticuerpos anti-dsDNA se han desarrollado distintas técnicas como inmunofluorescencia indirecta en *Crithidia luciliae* (CLIFT), radioinmunoensayo de Farr y ELISA (Martínez Methol, Ventimiglia, Aristimuño, De la Colina y D'Agostino, 2021).

El **CLIFT** es la técnica elegida por múltiples laboratorios debido a su elevada especificidad (97,2%) y sencillez metodológica, con un alto valor predictivo positivo, aunque su sensibilidad es inferior a la de otros métodos (33,6%) (González Rodríguez et al., 2021).

Crithidia luciliae es un microorganismo unicelular que contiene en su estructura interna una mitocondria denominada “kinetoplast”, con dsDNA circular condensado libre de ssDNA y proteínas nucleares (Figura 4) (Martínez Methol et al., 2021). La reacción se considera positiva al observarse el kinetoplasto fluorescente.

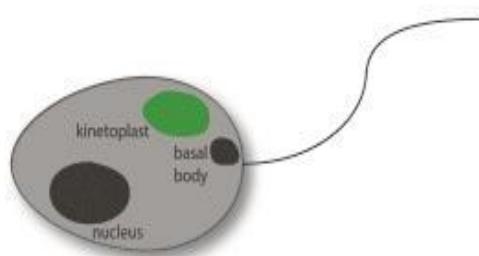


Figura 4: estructura de *Crithidia luciliae* (Konstantin, 2015).

Como se mencionó anteriormente, un subgrupo de anticuerpos ANA se dirige hacia antígenos que pueden extraerse de las células usando solución salina, denominados anti-ENA. Aquellos con mayor significancia clínica son: anti-RNP, anti-Sm, anti- SSA/Ro, anti-SSB/La, anti Scl-70 y anti-Jo-1.

La detección de anticuerpos **anti-ENA** permite discriminar entre distintos subgrupos de enfermedades autoinmunes sistémicas, logrando así diagnósticos más específicos. Según el tipo de autoanticuerpo presente se puede presumir el compromiso de los diferentes sistemas y brindar información sobre el pronóstico del paciente. En general uno o más de estos anticuerpos se encuentran en 79% de pacientes con LES.

Los anticuerpos **anti-Sm** son altamente específicos del LES pero aparecen solo en un 20 a 30% de los pacientes. Sus niveles suelen permanecer sin cambios a lo largo de la enfermedad. Se consideran clínicamente relevantes en pacientes con sospecha de LES y prueba para anti-dsDNA negativa (Mendez-Ray, et al., 2018).

Los anticuerpos **anti-RNP** no son específicos de LES ya que aparecen comúnmente en EMT, pero suelen coexistir con los anticuerpos anti-Sm (Pisetsky, 2019).

Los anticuerpos **anti-SSA/Ro** se dirigen hacia dos formas antigenicas de distinto peso molecular: la proteína de 52 kD (Ro52) y la de 60 kD (Ro60). Se encuentran en el 60-90% de pacientes con SS y en un 50% de pacientes con LES (Oliva-Menacho, Arroyo-Acevedo, Oliva-Candela, Salas-Ponce y Garcia-Hjarles, 2020). Los anticuerpos anti-Ro52 son clínicamente significativos por estar asociados a lupus neonatal y bloqueo cardíaco congénito. Estos anticuerpos son capaces de atravesar la placenta y desencadenar una cascada de reacciones inflamatorias en el neonato. Por lo tanto, es fundamental informar a mujeres anti-Ro52 positivas sobre su condición de riesgo con respecto a la concepción (Gryka-Marton, Szukiewicz, Teliga-Czajkowska y Olesinska, 2021).

Los anticuerpos **anti-SSB/La** están presentes en pacientes con SS en un rango de 50-87%, así como en pacientes con LES (10 a 20%). Los anticuerpos contra SS-B/La casi siempre están presentes junto con los anticuerpos contra SS-A/Ro y ambos representan un criterio diagnóstico para SS (Brazón, Frias, González y Pérez-Alfonzo, 2020; Gryka-Marton, et al., 2021).

Los anticuerpos **anti-Scl70** se encuentran en pacientes con SSc en un 40-64%. Se ha encontrado seropositividad de anti-scl70 en un 25% de pacientes con LES (Brazón, et al., 2020; Oliva-Menacho et al., 2020).

Los anticuerpos **anti-Jo-1** son anticuerpos citoplasmáticos que comúnmente forman parte del subgrupo anti-ENA según las distintas técnicas. Raramente se detectan en pacientes con LES y son específicos de dermatomiositis y polimiositis (Oliva-Menacho et al., 2020).

Varias metodologías se han desarrollado para la detección y cuantificación de anti-ENA. El **ELISA** es una de las pruebas más utilizadas en laboratorios clínicos y puede estudiar la mayoría de las especificaciones de ANA con una alta sensibilidad y especificidad. Los antígenos utilizados en las placas de ELISA pueden ser nativos, recombinantes o sintéticos (Brazón et al., 2020; Joowon, Park, Lee, y Kim, 2020).

Otros parámetros de laboratorio útiles en LES

Múltiples estudios de laboratorio, además del dosaje de autoanticuerpos, contribuyen a la evaluación de la actividad y compromiso de órganos o parénquimas en pacientes con LES. La evaluación de la actividad de la enfermedad resulta importante para adoptar una conducta terapéutica adecuada y reducir el posible daño crónico derivado de la misma. Para ello, se cuenta con diversos índices. El *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure* (SLEDAI) es uno de los más utilizados (Vera-Rivero, Chirino-Sánchez y Martínez Lastre, 2019). Las concentraciones de anti-dsDNA y los niveles de los componentes C3 y C4 del

complemento actúan como marcadores serológicos de actividad en el LES. Por lo tanto, es adecuado evaluarlos conjuntamente (González Rodríguez et al., 2021). Los marcadores de inflamación inespecíficos también suelen utilizarse con dicho fin, aunque no se incluyan en el índice SLEDAI (Acosta Colmán, et al., 2016). La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un indicador sensible de inflamación pero no específico de la actividad en el LES. La proteína C reactiva (PCR) tiene una vida media más corta y refleja rápidamente una inflamación aguda. Sin embargo, los niveles de PCR pueden permanecer bajos o solo ligeramente elevados en los brotes de la enfermedad (Karlsson, et al., 2022).

Para valorar el pronóstico de los pacientes con LES también es importante conocer el daño acumulado en los diferentes órganos. Para este fin, se utiliza el índice SLICC/ACR Damage Index (SDI), desarrollado por los miembros del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* junto con el ACR. El mismo evalúa el daño en 12 órganos, ya sea por la propia enfermedad, por los efectos secundarios de las terapias utilizadas o por otras enfermedades intercurrentes (Rodríguez Almaraz, de la Cámara Fernández y Pablos Álvarez, 2017).

Manejo del LES

Los objetivos del tratamiento para pacientes con LES incluyen la supervivencia del paciente a largo plazo, la prevención de brotes, el menor daño orgánico posible y la optimización de la calidad de vida relacionada con la salud.

Por lo general, el tratamiento incluye un período inicial de terapia inmunosupresora de alta intensidad para controlar la actividad de la enfermedad, seguida de un período de terapia menos intensiva para consolidar la respuesta y prevenir las recaídas.

Se recomienda indicar hidroxicloroquina (HCQ) para todos los pacientes con LES. La evidencia demuestra múltiples efectos beneficiosos de la misma en la enfermedad, aunque no es infrecuente la mala adherencia al tratamiento. La elección de quinacrina como antipalúdico alternativo puede considerarse en pacientes con manifestaciones cutáneas y toxicidad retiniana inducida por HCQ.

Los glucocorticoides (GC) proporcionan un alivio rápido de los síntomas y se suelen administrar en altas dosis luego del diagnóstico, pero el objetivo a medio y largo plazo consiste en minimizar la dosis diaria a $\leq 7,5$ mg/día de equivalente de prednisona o suspenderlos, ya que el tratamiento a largo plazo puede tener efectos perjudiciales. Asociar fármacos inmunosupresores al tratamiento de forma precoz facilita la reducción de GC y puede prevenir los brotes de la enfermedad.

El metotrexato (MTX) y la azatioprina (AZA) deben considerarse en pacientes con control deficiente de los síntomas luego del tratamiento con GC y HCQ o cuando es poco probable que la HCQ como única medicación sea suficiente para controlar la actividad de la enfermedad. En pacientes con respuesta inadecuada o con recaídas frecuentes, es recomendable pasar a una segunda línea de tratamiento, con la adición del anticuerpo monoclonal Belimumab como terapia biológica.

El manejo de las comorbilidades relacionadas con la enfermedad y el tratamiento, especialmente las infecciones y la aterosclerosis, es de suma importancia (Fanouriakis, et al., 2019).

Materiales y métodos

La población estudiada incluyó 56 pacientes que concurrieron al Hospital Escuela “Gral. José de San Martín” y al servicio de Reumatología del Hospital “Ángela Iglesia de Llano” de la Ciudad de Corrientes, durante el período entre julio y diciembre del año 2022.

Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio Central del Hospital Escuela “Gral. José de San Martín”, área Inmunoserología.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, ANA, anti-dsDNA, C3, C4 y PCR. Además, se analizaron las historias clínicas de 34 pacientes y en algunos casos, se asistió a la consulta de los mismos con el profesional reumatólogo. En esta última ocasión se presentó la oportunidad de interrogarlos, así como observar las manifestaciones clínicas presentadas.

Tipo de estudio y alcance

Se realizó un estudio con enfoque cuantitativo transversal y retrospectivo, de alcance descriptivo y correlacional.

Criterios de inclusión

Se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados con LES que concurrieron al Hospital Escuela “Gral. José de San Martín” y al servicio de Reumatología del Hospital “Ángela Iglesia de Llano” de la Ciudad de Corrientes, durante el período transcurrido entre los meses de julio y diciembre del año 2022.

Técnicas

Obtención de la muestra.

Se obtuvo sangre entera por medio de la técnica de venopunción en condiciones de asepsia, evitando hemólisis, lipemia o contaminación. La sangre se incubó a 37°C durante 10 minutos hasta formación del coágulo, y luego se centrifugó a 3000 rpm por 5 minutos para la separación del suero. Este último se alicuotó en dos tubos eppendorf de 2 mL, los cuales se conservaron en un rango de 2 a 8°C hasta 48 h antes del análisis correspondiente o a -20°C, si se debieron almacenar por tiempos más prolongados. Posteriormente, se procedió al análisis correspondiente.

Anticuerpos anti-núcleocitoplasmáticos.

Reactivos: kit comercial de Biocientífica.

Procedimiento:

Técnica de IFI sobre línea celular HEp-2: las improntas se colocaron a temperatura ambiente 30 minutos antes de realizar el ensayo. Se realizaron diluciones seriadas del suero y de controles positivos y negativos (pertenecientes a la seroteca del laboratorio) con solución salina tamponada con fosfatos (PBS) partiendo de una dilución de tamizaje de 1/80. Se cubrieron las áreas reactivas de las improntas con cada dilución. Se incubaron 30 minutos en cámara húmeda a temperatura ambiente. Se realizaron tres lavados seriados con PBS y luego se cubrieron las áreas reactivas, con una dilución 1/400 de antigamma G humana (FITC). Se incubaron en cámara húmeda 30 minutos a temperatura ambiente. Se realizaron nuevamente tres lavados con PBS y se procedió al montaje. Se observaron con microscopio de fluorescencia “OLYMPUS BX40” con aumento de 400X.

Criterios de Positividad: tinción fluorescente de los núcleos, nucléolos y/o citoplasma de las células en interfase y/o mitóticas, en un título mayor o igual a 1/80.

Criterios de Negatividad: sin tinción fluorescente de los núcleos, nucleolos y/o citoplasma de las células en interfase y/o mitóticas, en un título mayor o igual a 1/80.

Interpretación de patrones: ver anexo.

Anticuerpos anti – DNA nativo o doble cadena.

Reactivos: kit comercial de Biocientífica.

Procedimiento:

Técnica de CLIFT: se realizó el mismo procedimiento que para los anticuerpos anti-nucleocitoplasmáticos, partiendo de una dilución de tamizaje de 1/10.

Criterios de Positividad: tinción verde manzana brillante del kinetoplasto con o sin tinción del núcleo, en un título mayor o igual a 1/10.

Criterios de Negatividad: sin tinción fluorescente específica del kinetoplasto, en un título mayor o igual a 1/10. La tinción solo del núcleo o del cuerpo basal se considera negativo.

Complemento.

Reactivos: placas comerciales de IDRC para determinación de C3 y C4 de Biocientífica.

Procedimiento:

Técnica de IDRC: se sembraron 5 μ L de suero en los pocillos de las placas comerciales de C3 y C4. Posteriormente se dejó difundir en cámara húmeda a temperatura ambiente hasta que el diámetro de los halos no varíe (48-72hs). Finalmente, se midió con regla milimetrada el diámetro de los halos y se calculó su concentración a partir de la tabla provista por el kit.

Valores de referencia para adultos:

C3: - Normal: 80-160 mg/dL.

- Disminuido: menor a 80 mg/dL.

C4: - Normal: 20-40 mg/dL.

- Disminuido: menor a 20 mg/dL.

Proteína C reactiva.

Reactivos: kit comercial PCR- látex directo Wiener Lab.

Procedimiento:

Prueba de aglutinación en placa: se realizaron diluciones seriadas del suero con solución fisiológica, de 10 μ L de volumen final. Posteriormente se añadió 10 μ L de reactivo, se mezcló con movimientos circulares y se observó la aglutinación de forma macroscópica y microscópica con aumento de 100X. Los volúmenes de reactivo y muestra utilizados, difieren de la técnica original. La concentración se obtuvo mediante la fórmula: PCR (mg/L) = Título x Sensibilidad de la reacción (6 mg/L).

Criterio de positividad: mayor o igual a 6 mg/L.

Criterio de negatividad: menor a 6 mg/L.

Análisis de datos

Los datos se analizaron utilizando medidas de frecuencia con el software Microsoft Office Excel 2020. La relación de dependencia entre variables cualitativas se analizó mediante Test de independencia de las pruebas X^2 (Chi-cuadrado) de Pearson considerándose como nivel de significación $\alpha=0,05$, mediante el programa Infostat versión 2014.

Resultados obtenidos

Se estudiaron 56 pacientes con LES, de los cuales 52 (93%) fueron de sexo femenino y 4 (7 %), masculino (Gráfico 1). La edad media fue de 40 años y el rango etario de 17-80 años.

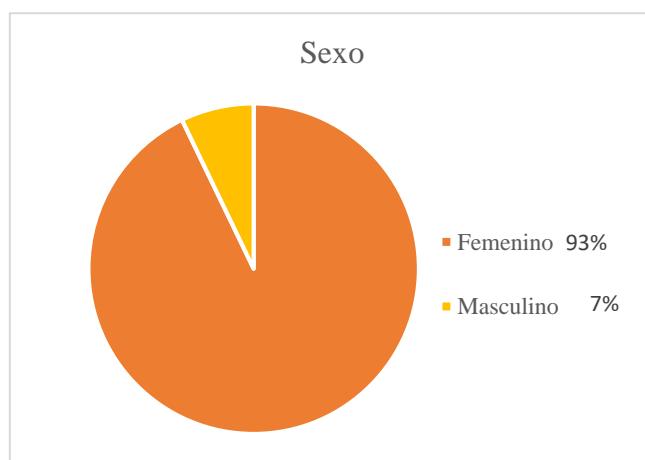


Gráfico 1: distribución según sexo.

Con respecto a los patrones ANA presentados en la población, se observó que 2 pacientes (3%) no presentaron positividad (AC-0), 32 (57%) presentaron patrón AC-1 nuclear homogéneo, un paciente (2%) presentó patrón AC-3 centrómero, 17 (30%) presentaron patrón AC-4 nuclear granular fino, 2 (4%) presentaron patrón AC-5 nuclear granular grueso, un paciente (2%) presentó patrón AC-8 nucleolar homogéneo y un paciente (2%) presentó patrón AC-10 nucleolar granular (Gráfico 2).

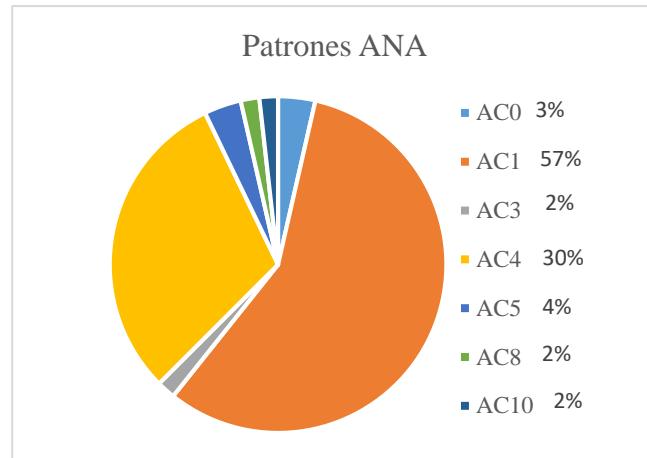


Gráfico 2: frecuencia de patrones ANA.

Se observó que 26 pacientes (46%) fueron positivos para anticuerpos anti-dsDNA, mientras que 30 (54%), fueron negativos (Gráfico 3).

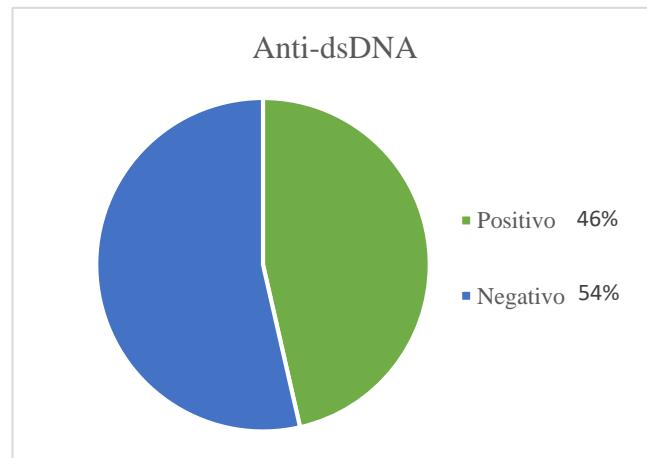


Gráfico 3: positividad de anticuerpos anti-dsDNA.

Del total de pacientes, 47 (84%) presentaron niveles normales de C3 y 9 (16%), disminuidos (Gráfico 4). También se observó que 30 (54%) presentaron niveles normales de C4 y 26 (46%), disminuidos (Gráfico 5). Además, 9 pacientes (16%) presentaron niveles disminuidos de C3 y C4.

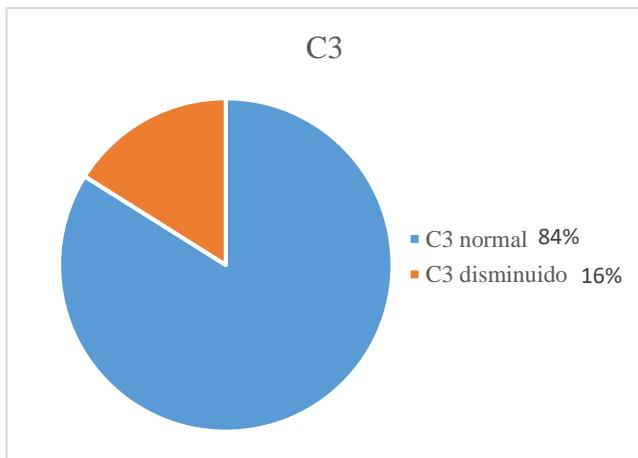


Gráfico 4: niveles de C3.

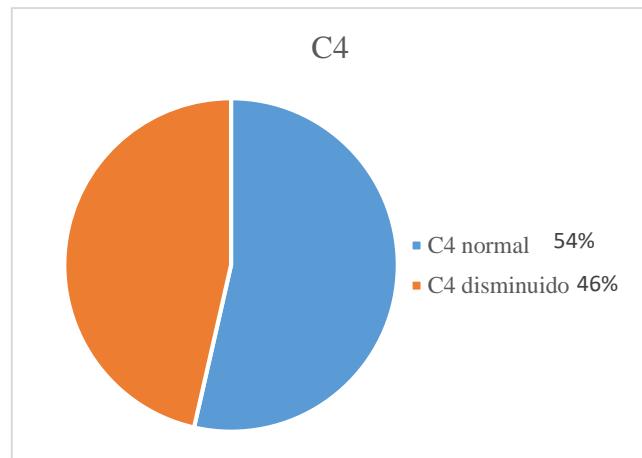


Gráfico 5: niveles de C4.

Así mismo, se observó que 9 pacientes (16%) fueron positivos para PCR y 47 (84%), negativos (Gráfico 6).

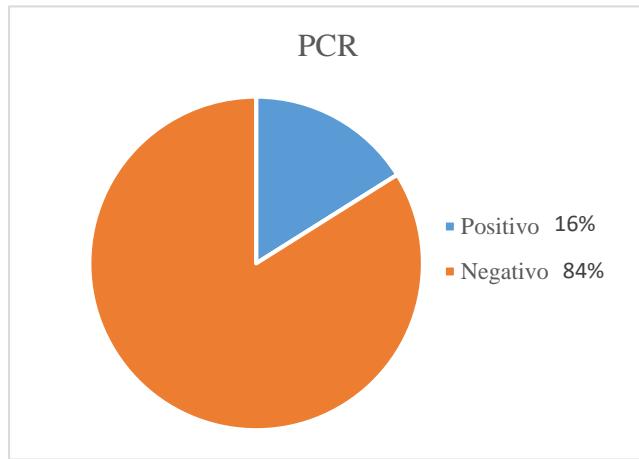


Gráfico 6: positividad para PCR.

Fue difícil recuperar la historia clínica de la totalidad de los pacientes, lográndose obtener solo en 34 de ellos. Las manifestaciones clínicas observadas fueron: muco-cutáneas presentes en el 67,65%, generales en el 44,11% y compromiso articular, en el 47% de los casos. En menor frecuencia se observaron manifestaciones hematológicas (17,65%), renales (14,7%), cardio-pulmonares (11,76%) y neuro-psicológicas (11,76%) (Gráfico 7).

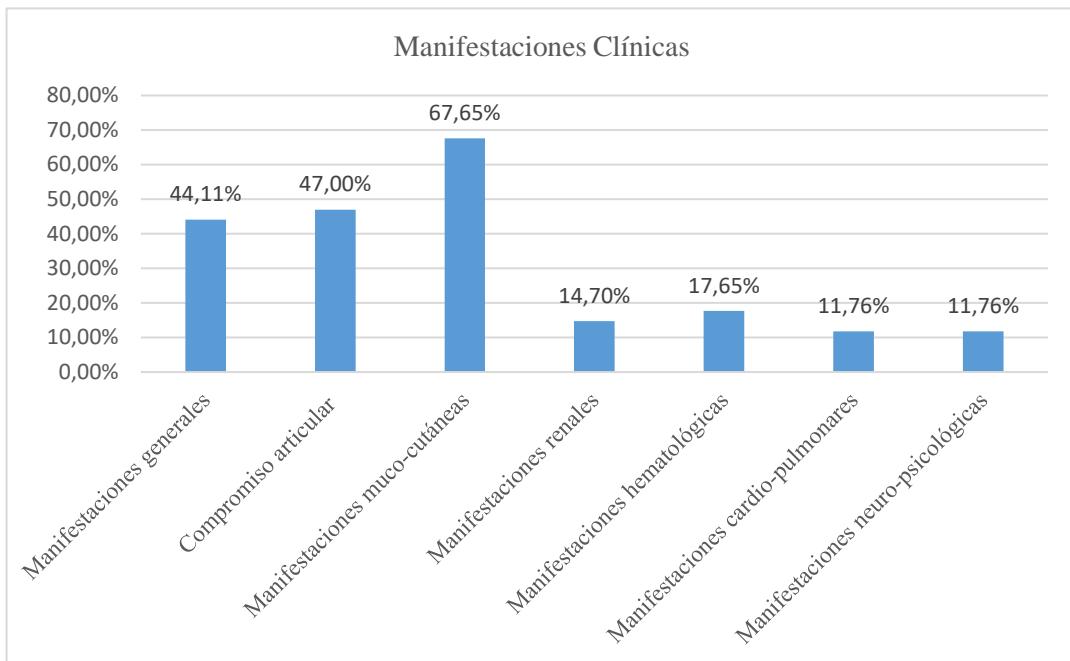


Gráfico 7: frecuencia de manifestaciones clínicas.

Se relacionaron las manifestaciones clínicas con los patrones de fluorescencia más frecuentes (AC-1 y AC-4). Los resultados obtenidos se observan en la Tabla 3.

Tabla 3

Asociación entre patrones de fluorescencia y diferentes manifestaciones clínicas de LES.

Variables	X ²	P
AC-1 y Compromiso articular	0,54	0,46
AC-1 y Manifestaciones muco-cutáneas	0,72	0,39
AC-1 y Manifestaciones renales	0,60	0,43
AC-1 y Manifestaciones hematológicas	0,10	0,70
AC-1 y Manifestacions cardio-pulmonares	1,75	0,18
AC-1 y Manifestaciones neuro-psicológicas	0,06	0,8
AC-4 y Compromiso articular	0,22	0,64
AC-4 y Manifestaciones muco-cutáneas	0,46	0,49
AC-4 y Manifestaciones renales	0,6	0,44
AC-4 y Manifestaciones hematológicas	1,11	0,29
AC-4 y Manifestacions cardio-pulmonares	2,94	0,08
AC-4 y Manifestaciones neuro-psicológicas	0,21	0,64

Nota: * X²: Chi-cuadrado. p: probabilidad de que las variables sean independientes. Las variables se consideran dependientes cuando p<0,05.

Discusión

La edad promedio encontrada en la población estudiada, fue superior a la registrada en otros estudios (Pons-Estel, et al., 2004; Cervera Montenegro y Fernández Infantes, 2021), lo que podría atribuirse a que el “n” muestral fue inferior a los mismos. Se observó una mayor prevalencia de LES en pacientes de sexo femenino que masculino, en relación 11/1, similar a la bibliografía consultada, lo que se atribuye a factores hormonales predisponentes (Ocampo-Piraquive, et al; 2018).

La población estudiada presentó un 97% de positividad para anticuerpos ANA, mientras que un 3% fue negativo, coincidiendo con la bibliografía consultada (Fanouriakis et al., 2021). Se observó con mayor frecuencia el patrón de ANA AC-1 seguido del AC-4, lo que concuerda con investigaciones previas (Vázquez Castillo y Solís Martínez, 2020; Oliva-Menacho, Arroyo-Acevedo, Oliva-Candela y García-Hjarles, 2019).

El 65% de pacientes con patrón AC-1 nuclear homogéneo presentó anticuerpos anti-dsDNA positivos. La imagen presentada en IFI por el 35% restante de pacientes podría deberse a la presencia de otros anticuerpos específicos relacionados con este patrón, como anti-nucleosoma o anti-histona.

El título de anti-dsDNA y los niveles de C3 y C4 están incluidos en los criterios SLEDAI para evaluar la actividad del LES. A su vez, marcadores de inflamación inespecíficos como VSG y PCR suelen utilizarse en la práctica clínica diaria con tal fin. El porcentaje de positividad de PCR en la población fue del 16%. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con niveles de complemento disminuido (C3 y/o C4) y positividad para anti-dsDNA fue mucho mayor. Estos resultados concuerdan con la hipótesis de Karlsson et al. (2022), que considera a la PCR como una medida poco predictiva de la actividad del LES.

Las manifestaciones muco-cutáneas, generales y el compromiso articular fueron las características clínicas más frecuentes en pacientes con historia clínica. Tales manifestaciones se han reportado como frecuentes anteriormente. Sin embargo, en contraste con otros estudios similares, no se evidencia una frecuencia alta de manifestaciones hematológicas y renales (Pons-Estel, et al., 2004; Severiche Maurya, et al., 2014; Cervera Montenegro y Fernandez Infantes, 2021).

No se observó asociación entre los patrones de fluorescencia y manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes. La bibliografía consultada evidencia correlación entre los patrones de fluorescencia y diferentes ERAS (Oliva-Menacho et al., 2019; D’Agostino y Arturi, 2019).

Conclusiones

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, con manifestaciones clínicas heterogéneas. Afecta principalmente a pacientes adultos jóvenes, en especial, mujeres.

Las pruebas de laboratorio no solo apoyan al diagnóstico de pacientes con sospecha de LES, sino que también brindan información complementaria para estimar su severidad y pronóstico. Sin embargo, no reemplazan a la historia clínica, que aporta datos relevantes para el correcto abordaje de cada paciente en particular.

El análisis de las características clínicas e inmunológicas de la población estudiada me permitió profundizar los conocimientos en LES, reconocer los distintos autoanticuerpos involucrados e identificar patrones de fluorescencia asociados, así como su frecuencia. Además, logré relacionar los patrones de fluorescencia con manifestaciones clínicas presentes.

La práctica optativa me proporcionó la oportunidad de desenvolverme en el ámbito hospitalario, adquiriendo experiencia en el abordaje interdisciplinario de afecciones tan complejas como el LES.

Agradecimientos

Agradezco a Dios, por ponerme en este camino. A mi familia, amigos y novio, por su apoyo incondicional. A mi directora, Magister Graciela Ruth Svibel de Mizdraji, que me permitió desempeñarme en esta área que siempre me atrajo, brindándome de forma desinteresada todos sus conocimientos y despertando en mí la curiosidad necesaria para seguir aprendiendo. A la Bioquímica Sandra Soto Troia, por su infinita paciencia y orientación. A las médicas reumatólogas, Josefina Gallino Yanzi y Marcela Schmid, por abrirme las puertas de su consultorio y transmitirme toda su experiencia. Por último, a mis compañeros, que transitaron conmigo este hermoso período de aprendizaje.

Eternamente, GRACIAS!

Firma, aclaración y DNI:



Andrea Guadalupe Sniechowski
DNI: 38.778.742



Bibliografía

- Acosta Colmán, I., Avila, G., Acosta, M. E., Aquino, A., Centurión, O., y Duarte M. (2016). Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 14(1), 94- 109. doi: 10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)94-109
- Agmon-Levin, N., Damoiseaux, J., Kallenberg, C., Sack, U., Witte, T., Herold, M.,... Shoenfeld, Y. (2014). International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellularantigen referred to as anti-nuclear antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73, 17-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863
- Anders, H. J., Saxena, R., Zhao, M. H., Parodis, I., Salmon, J. E., y Mohan, C. (2020). Lupus nephritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9
- Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R.,... Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
- Bose, M., y Jefferies, C. (2022). Sex bias in systemic lupus erythematosus: a molecular insight. *Immunometabolism*, 4(3):1-6. doi: 10.1097/IN9.0000000000000004
- Brazón, A., Frias, J., González, N., y Pérez-Alfonzo, R. (2020). Lupus eritematoso ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (AAN), anti ADN, anti RNP, anti Sm. *Revista de la Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria*, 21(2), 94-0014. Recuperado de <https://www.tribunadelinvestigador.com/ediciones/2020/2/art-16/#:~:text=Los%20anticuerpos%20contra%20ant%C3%ADgenos%20RNP,U1%2DARN%20y%20forman%20U1snRNP>
- Carballo, O. G., Ingénito, F. B., Ginaca, A. A., Carabajal, P., Costa, M. A., y Balbaryski, J. (2012). Primer Consenso Argentino para la Estandarización de la Determinación de Anticuerpos Anti-Nucleares por Inmunofluorescencia Indirecta-HEp-2. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 46(1), 3-14. Recuperado de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572012000100002&lng=es&tlng=es.
- Ceccarelli, F., Govoni, M., Piga, M., Cassone, G., Cantatore, F.P., Olivieri, G.,... Conti, F. (2022). Arthritis in Systemic Lupus Erythematosus: From 2022 International GISEA/OEG Symposium. *J. Clin. Med.* 11(20), 6016. doi: 10.3390/jcm11206016

- Cervera Montenegro, N., y Fernandez Infantes, M. (2021). *Características clínico-laboratoriales de pacientes con lupus eritematoso sistémico del Hospital Regional Lambayeque 2013-2018* (tesis doctoral). Facultad de Medicina, Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Perú.
- Chan, E. K. L., von Mühlen, C. A., Fritzler, M. J., Damoiseaux, J., Infantino, M., Klotz, W., ... Andrade, L. E. C. (2022). The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021-The 6th Workshop and Current Perspectives. *Journal of Applied Laboratory Medicine*, 7(1), 322-330. doi: 10.1093/jalm/jfab140
- Coons, A. H., y Kaplan, M. H. (1950). Localization of antigen in tissue cells; improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *The Journal of Experimental Medicine*, 91(1):1-13. doi: 10.1084/jem.91.1.1
- Crow, M. K. (2008). Collaboration, genetic associations, and lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, 358(9), 956-961. doi: 10.1056/NEJMMe0800096
- D'Agostino, L. E., y Arturi, A. S. (2019). Interpretación y relevancia clínica de la determinación de anticuerpos antinucleares. *Autoinmunidad*, 4(12), 85-93. Recuperado de https://reumatologia.org.ar/recursos/revistas_online/autoinmunidad_vol4_n12_2019.pdf
- Damoiseaux, J., Coelho Andrade, L. E., Carballo, O. G., Conrad, K., Carvalho Francescantonio, P. L., Fritzler, M. J.,... Chan, E. K. (2019). Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78, 879–889. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214436
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N.,... Boumpas, D. T. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78, 736–745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089
- Fanouriakis, A., Tziolos, N., Bertsias, G., y Boumpas, D. T. (2021). Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80, 14-25. doi: 10.1136/annrheumdis- 2020- 218272
- Fatoye, F., Gebrye, T., y Mbada Ch. (2022). Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic

- review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 42, 2097–2107. doi:10.1007/s00296-022-05183-4
- Fava, A., y Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. *Journal of autoimmunity*, 96, 1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001
- Figueiredo-Braga, M., Cornaby, C., Cortez, A., Bernardes, M., Terroso, G., Figueiredo, M.,... Poole, B.D. (2018). Depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: The crosstalk between immunological, clinical, and psychosocial factors. *Medicine (Baltimore)*, 97(28):e11376. doi: 10.1097/MD.00000000000011376
- García Bello, E., y Torres de Taboda, E. (2019). Manifestaciones hematológicas en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. *Revista del Nacional (Itauguá)*, 11(1), 5-16. doi: 10.18004/rdn2019.0011.01.005-016
- Gonzalez Lucero, L., Barbaglia, A. L., Bellomio, V. I., Bertolaccini, M. C., Machado Escobar, M. A.,... Lucero, E. (2020). Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Tucuman, Argentina. *Lupus*, 29(13), 1815–1820. doi: 10.1177/0961203320957719
- González Rodríguez, C., Aparicio Hernández, M. B., y Alarcón Torres, I. (2021). Actualización y manejo clínico de los anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico. *Advances in Laboratory Medicine*, 2(3), 322-331. doi: 10.1515/almed-2020-0067
- González Jiménez, D., S. Mejía Bonilla, S., y Cruz Fallas, M. (2021). Lupus eritematoso sistémico: un enfoque general de la enfermedad. *Revista Médica Sinergia*, 6(1), 2215-5279. doi: 10.31434/rms.v6i1.630
- Gryka-Marton, M., Szukiewicz, D., Teliga-Czajkowska, J., y Olesinska, M. (2021). An Overview of Neonatal Lupus with Anti-Ro Characteristics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9281. doi: 10.3390/ijms22179281
- Hargraves, M.M., Richmond, H., y Morton, R.R. (1948). Presentation of two bone marrow elements; the tart cell and the L.E. cell. *Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic*, 23(2), 25-8.
- Herold, M., Klotz, W., Andrade, L., Conrad, K., De Melo Cruvinel, W., Damoiseaux, J.,... Chan, E. (2018). International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns: defining negative results and reporting unidentified patterns. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 56, 1799 – 1802. doi: 10.1515/cclm-2018-0052
- Holman, H. y Deicher, H. (1959). The reaction of the lupus erythematosus (LE) cell factor with deoxyribonucleoprotein of the cell nucleus. *The Journal of Clinical Investigation*, 38(11), 2059-2072. doi: 10.1172/JCI103984

- Infantino, M., Nagy, E., Bizzaro, N., Fischer, K., Bossuyt, X. y Damoiseaux, J. (2022). Anti-dsDNA antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. *Journal of Translational Autoimmunity*, 5, 1-4. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100139
- Johann de Chickera, N. D. (28 de febrero de 2019). Autoimmune Testing: Anti-Nuclear Antibodies (ANA) [Mensaje en un blog]. Recuperado de https://drdechickerand.com/2019/testing_ana/
- Joowon, O., Park, Y., Lee, K., y Kim, S. (2020). Detection of Anti-Extractable Nuclear Antigens in Patients with Systemic Rheumatic Disease via Fluorescence Enzyme Immunoassay and Its Clinical Utility. *Yonsei Medical Journal*, 61(1), 73-78. doi: 10.3349/ymj.2020.61.1.73
- Kakati, S., Barman. B., Ahmed, S. U., y Hussain, M. (2017). Neurological Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A Single Centre Study from North East India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(1), OC05-OC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/23773.9280
- Karlsson, J., Wetterö, J., Weiner, M., Rönnelid, J., Fernandez-Botran, R., y Sjöwall, C. (2022). Associations of C-reactive protein isoforms with systemic lupus erythematosus phenotypes and disease activity. *Arthritis Research and Therapy*, 24(139), 2-13. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02831-9>
- Konstantin, E. (1 de febrero de 2015). Excellent performance of the automated CLIFT evaluation by the “EUROPattern Suite” [Mensaje en un blog]. Recuperado de <https://www.euroimmunblog.com/excellent-performance-of-the-automated-clift-evaluation-by-the-europattern-suite/>.
- Manfredo Vieira, S., Hiltensperger, M., Kumar, V., D Zegarra-Ruiz, D., Dehner, C., Khan, N.,...M A Kriegel, M. A. (2018) Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*, 359 (6380), 1156-1161. doi: 10.1126/science.aar7201
- Martínez Methol, M. S., Ventimiglia, F. D., Aristimuño A. M., De la Colina, A. N., y D'Agostino, L. E. (2021). Determinación de anticuerpos anti-dsDNA: evaluación del desempeño de un inmunoensayo quimioluminiscente y correlación con el método de inmunofluorescencia indirecta. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 55(1), 21-9. Recuperado de <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v55n1/0325-2957-abcl-55-1-04.pdf>.
- Martini, S., Kilstein J., Berbotto, G. A., y Battagliotti, C. A. (2013). Manifestaciones generales y aspectos clínicos del lupus eritematoso sistémico. En C. A. Bettagliotti

(Ed.), *Lupus eritematoso sistémico. Aspectos clínicos y terapéuticos* (86-95). Buenos Aires, Argentina: VDB SRL.

Medlin, J. L., Hansen, K. E., McCoy, S. S., y Bartels, C. M. (2018). *Pulmonary manifestations in late versus early systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis*. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(2), 198-204. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.01.010

Mendez-Rayó, T., Ochoa-Zarate, L., Posso-Osorio, I., Ortiz, E., Naranjo-Escobar, J., y Tobón, G. J. (2018). Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatólogicas. *Revista Colombiana de Reumatología*, 25(2):112-125. doi: 10.1016/j.rcreu.2018.02.004

Meroni, P. L., y Schur, P. H. (2010). ANA screening: an old test with new recommendations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69, 1420-1422. doi: 10.1136/ard.2009.127100

Moulton, V.R. (2018). Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Frontiers in Immunology*. 9(2279), 1-21. doi: 10.3389/fimmu.2018.02279

Moulton, V. R., Suarez-Fueyo, A., Meidan, E., Li, H., Mizui, M., y Tsokos, G. C. (2017). Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends in Molecular Medicine*, 23(7), 615-635. doi: 10.1016/j.molmed.2017.05.006

Ocampo-Piraquive, O., Nieto-Aristizábal, I., Cañas, C.A., y Tobón G. J. (2018) Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Review of Clinical Immunology*, 14(12), 1043-1053. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538789

Oliva-Menacho, J. E., Arroyo-Acevedo, J. L., Oliva-Candela, J. A., Salas-Ponce, P. G., y García-Hjarles, M. A. (2020). Relación entre los anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo y las enfermedades del tejido conectivo identificados por Immunoblots en un hospital y universidad de Lima. *Revista Argentina de Reumatología*, 31(2): 25 – 30. Recuperado de <http://www.scielo.org.ar/pdf/reuma/v31n2/v31n2a05.pdf>

Oliva-Menacho, J. E., Arroyo-Acevedo, J. L., Oliva-Candela, J. A., y García-Hjarles, M. A. (2019). Patrones de tinción de anticuerpos antinucleares identificados por Inmunofluorescencia indirecta en pacientes con enfermedad del tejido conectivo. *Revista Medica Herediana*, 30(1), 33-39. doi: 10.20453/rmh.v30i1.3470

Pisetsky, D. S. (2019). Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 110, 102356. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102356

Pons-Estel, B. A., Catoggio, L. J., Cardiel, M. H., Soriano, E. R., Gentiletti, S., Villa, A. R., ... Alarcón-Segovia, D. (2004). The GLADEL multinational Latin American

prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine*. 83(1):1-17. doi: 10.1097/01.md.0000104742.42401.e2

Rekvig, O. P. (2020). Autoimmunity and SLE: Factual and Semantic Evidence-Based Critical Analyses of Definitions, Etiology, and Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*. 11, 1-18. doi: 10.3389/fimmu.2020.569234

Rodríguez Almaraz, M. E., de la Cámara Fernández, I., y Pablos Álvarez, J. L. (2017). Lupus eritematoso sistémico (II). Evaluación de la enfermedad. Tratamiento. Manejo de las complicaciones. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(25), 1440–1447. doi:10.1016/j.med.2017.01.00210.1016/j.med.2017.01.002

Rodríguez, E. A. (2019). Anticuerpos en la enfermedad autoinmune sistémica. Sociedad Valenciana de Reumatología, 8(1), 6-10. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6886507>.

Rosenbaum, J.T., y Silverman, G.J. (2018). The Microbiome and Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 378, 2236–7. doi: 10.1056/NEJMcibr1804368

Rubio, E. R., Emperiale, V., Ruiz, P. P., y Castañeda, N. G. (2021). Lupus eritematoso sistémico (I). *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(31), 1739–1750. doi:10.1016/j.med.2021.04.001

Sandoval, D. M., y Alarcón, G. S. (2013). Epidemiología en el lupus eritematoso sistémico. En C. A. Bettagliotti (Ed.), *Lupus eritematoso sistémico. Aspectos clínicos y terapéuticos* (53-64). Buenos Aires, Argentina: VDB SRL.

Sanz Ares, M., y Andaluz Ojeda D. (2021). *Expresión de genes de predisposición en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. De la genómica a la transcriptómica* (trabajo de fin de grado). Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España.

Schmidt, P. A., Roldán, J., Maidana, P., Escalante, S. E., Villacorta, M., Ríos, G.,... Medina, R. (2017). Lupus eritematoso sistémico y enfermedad cardiovascular. *Revista CONAREC*, 33(140):145-150. Recuperado de http://adm.medcatium.com.ar/contenido/articulos/12301450150_848/pdf/12301450150.pdf

Serra-García, L., Barba, P.J., y Morgado-Carrasco, D. (2022). FR-Criterios de clasificación 2019 del lupus eritematoso sistémico. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 113(3):310-312. doi:10.1016/j.ad.2020.04.021

- Severiche Maurya, D. M., Restrepo Escobar, M., González Naranjo, L. A., Vanegas García, A. L., Muñoz Vahos, C. H. y Vásquez Duque, G. M. (2014). Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: características clínicas e inmunológicas. *Revista Colombiana de Reumatología*, 21(4):183–192. doi: 10.1016/j.rcreu.2014.10.002
- Soda, P., Onofri, L., y Iannello, G. (2011). A decision support system for Crithidia Luciliae image classification. *Artificial Intelligence in Medicine*, 51(1), 67–74. doi:10.1016/j.artmed.2010.05.00510.1016/j.artmed.2010.05.005
- Tsokos, G., Lo, M., Reis, P., y Sullivan K. (2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 12, 716–730. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186
- Vázquez Castillo, T. V., y Solís Martínez, R. A. (2020). Frecuencia de patrones de anticuerpos antinucleares, en pacientes con sospecha de enfermedades sistémicas reumáticas autoinmunes. *Horizonte sanitario*, 19(3), 385-392. doi: 10.19136/hs.a19n3.3598
- Vera-Rivero, D. A., Chirino-Sánchez, L., y Martínez Lastre, A. (2019). Medición de la actividad lúpica y daño acumulado en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana de Reumatología*, 21(2), 1-12. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubreu/cre-2019/cre192g.pdf>
- Yen, E. Y., Shaheen, M., Woo, J. M. P., Mercer, N., Li, N., McCurdy, D. K., Karlamangla, A., y Singh, R. R. (2017). 46-Year Trends in Systemic Lupus Erythematosus Mortality in the United States, 1968 to 2013: A Nationwide Population-Based Study. *Annals of Internal Medicine*, 167(11), 777-785. doi: 10.7326/M17-0102
- Yen, E. Y., y Singh, R. R. (2018). Brief Report: Lupus-An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000-2015. *Arthritis & Rheumatology*, 70(8),1251-1255. doi: 10.1002/art.40512

Anexo

Las figuras presentadas en el siguiente apartado son de propia autoría. Las imágenes de IFI fueron obtenidas con el microscopio de fluorescencia “OLYMPUS BX40”.

Interpretación de patrones ANA/FAN

La interpretación de cada patrón se llevó a cabo según kit comercial Biocientífica y sitio web del ICAP (ANApatterns).

Patente nuclear homogénea (AC-1): se observa una imagen de tinción nuclear homogénea y regular, con o sin enmascaramiento del nucléolo. Las células en mitosis (metafase, anafase y telofase) presentan la cromatina con intensa tinción homogénea. Antígenos: dsDNA, histonas, nucleosomas.

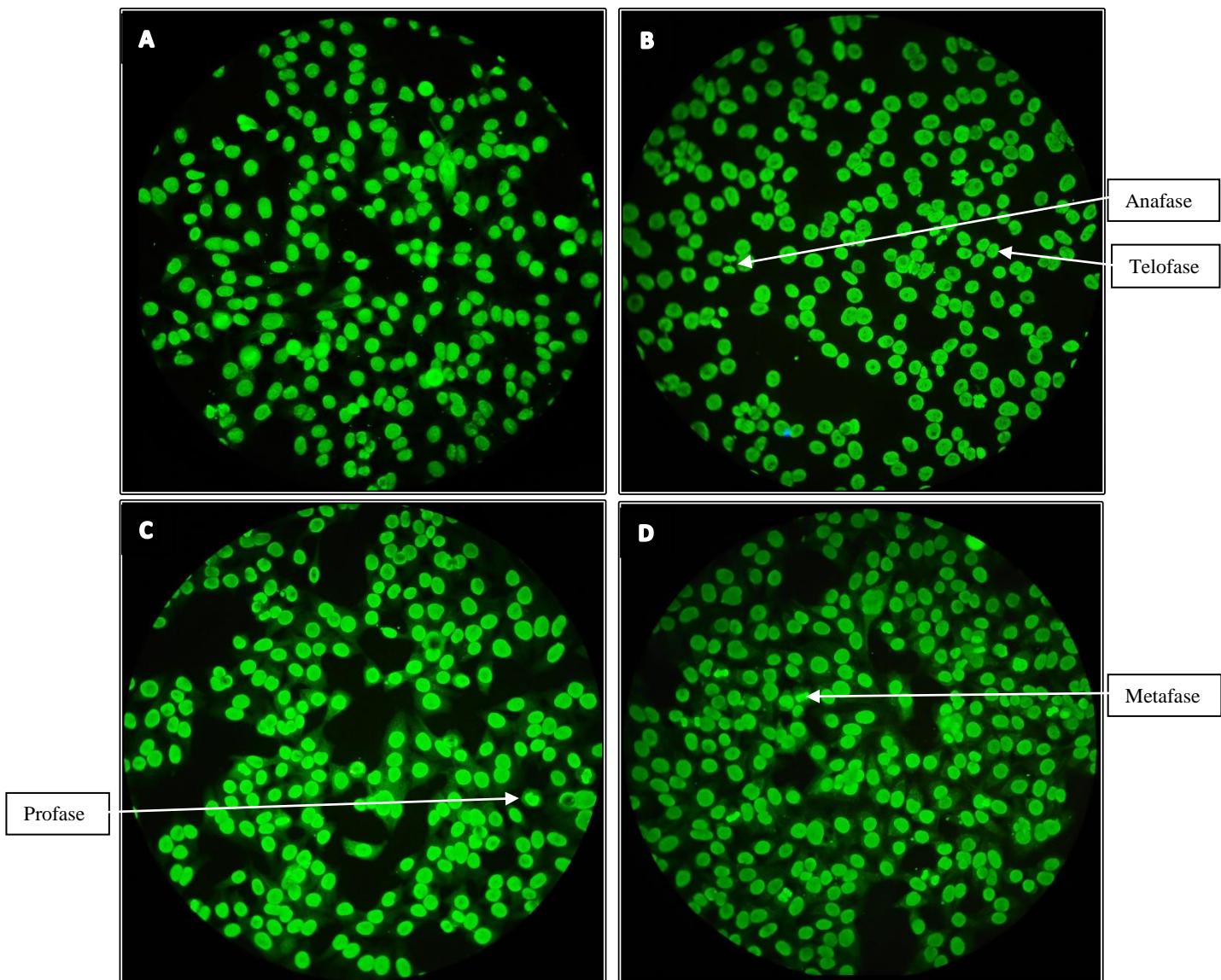


Figura 5: A, B, C y D) Patrón nuclear homogéneo. Aumento: 400X.

Patente moteada (distintos patrones de ANApatterns): se observa una imagen de tinción fina o granulosa en los núcleos generalmente sin fluorescencia en el nucléolo. Antígenos: ENAs, ribonucleoproteínas, Scl70.

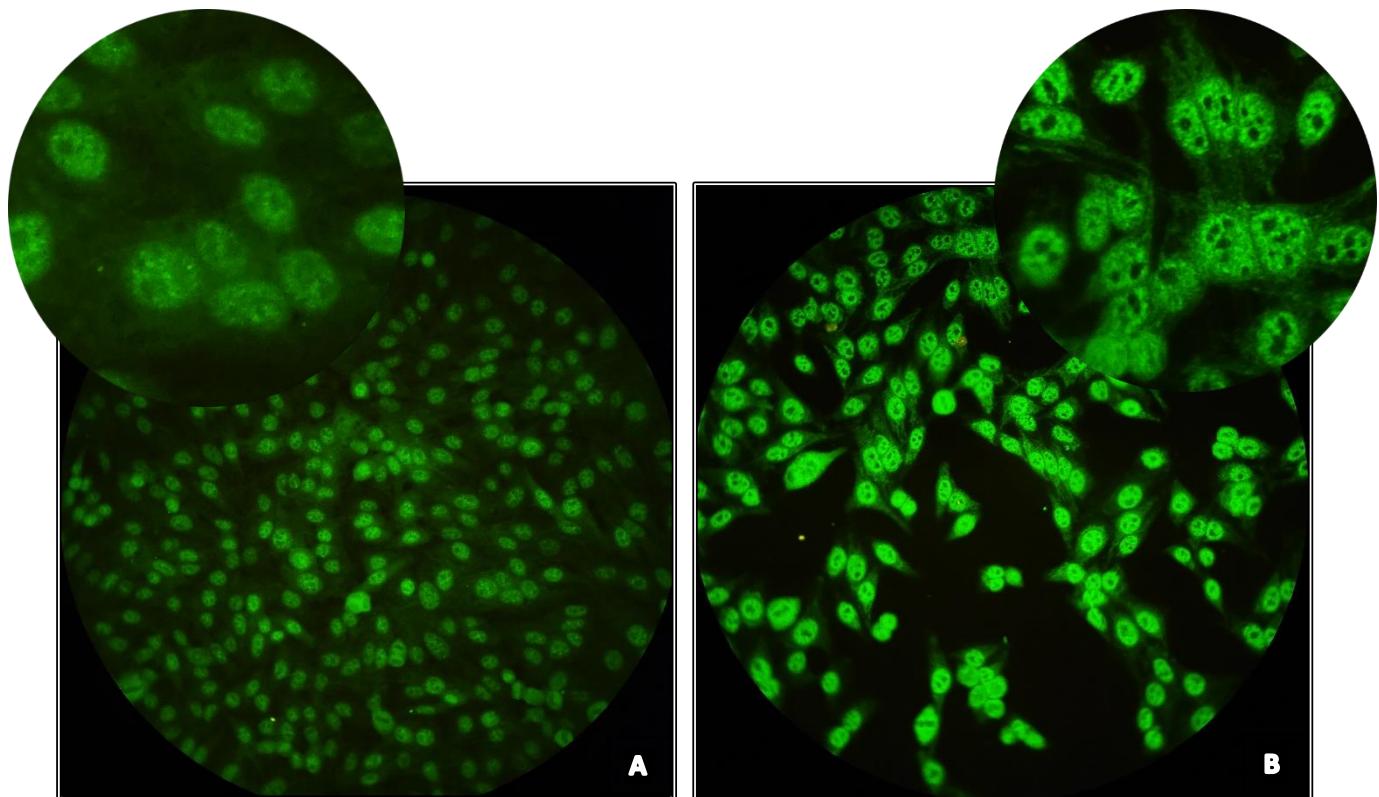


Figura 6: A) Patrón nuclear granular fino (AC-4): gránulos diminutos finos a través de todo el nucleoplasma, mitosis negativa. Antígenos: SS-A/Ro y SS-B/La, entre otros. Aumento: 400X. B) Patrón nuclear granular grueso (AC-5): gránulos gruesos a través de todo el nucleoplasma, mitosis negativa. Aumento: 400X. Anígenos Sm y U1 RNP, entre otros.

Patente nucleolar (distintos patrones según ANApatterns): se observa una imagen de tinción nucleolar homogénea o granular. Antígenos: PM, Scl, U3snRNP, Th/To, NOR90, RNA polimerasa I, Scl70, Ku, otros.

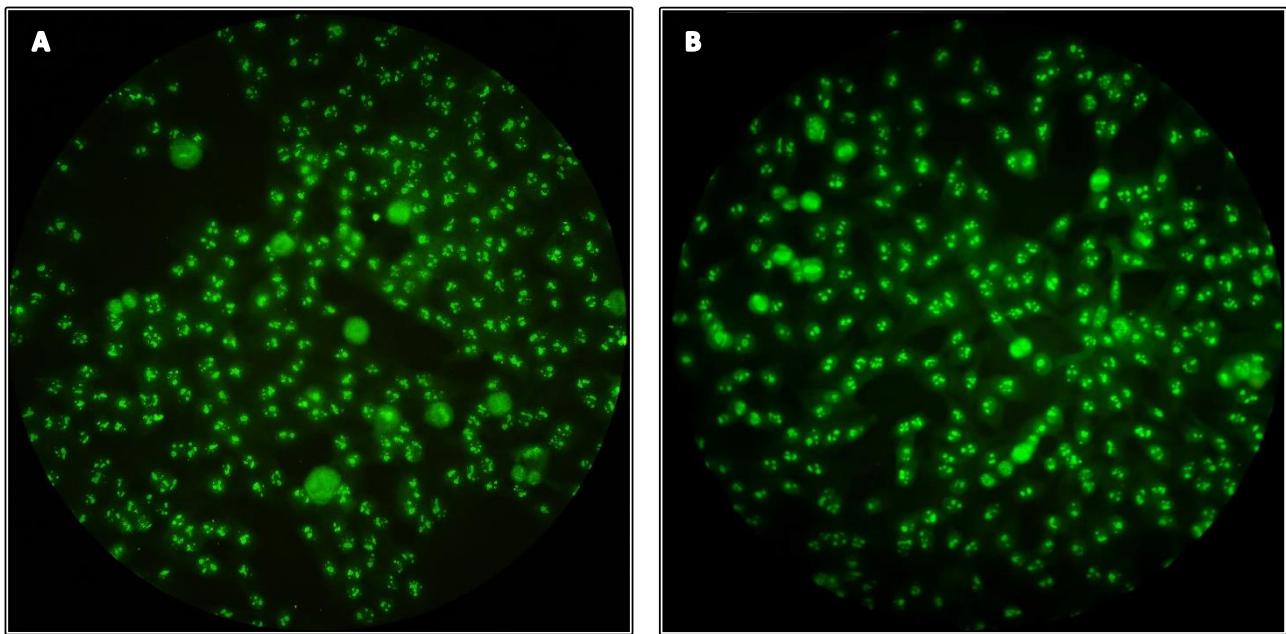


Figura 7: A) y B) Patrón nucleolar. Aumento: 400X.

Patente centromérica (AC-3): se observa una imagen nuclear de tinción granular discreta con tendencia al apareamiento en las células en interfase, fuertes puntos alineados en la placa metafásica durante las células mitóticas. Antígenos: proteínas centroméricas, A, B y C.

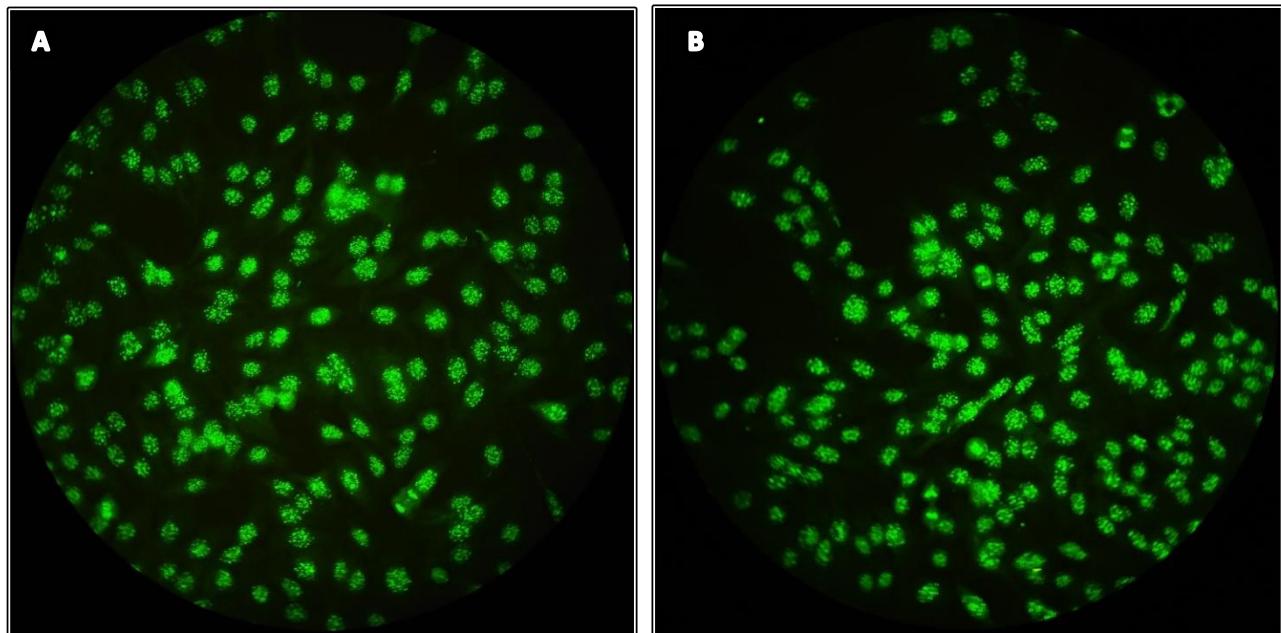


Figura 8: A) y B) Patrón centrómero. Aumento: 400X.

Interpretación de anticuerpos anti-dsDNA

La interpretación se llevó a cabo según kit comercial Biocientífica.

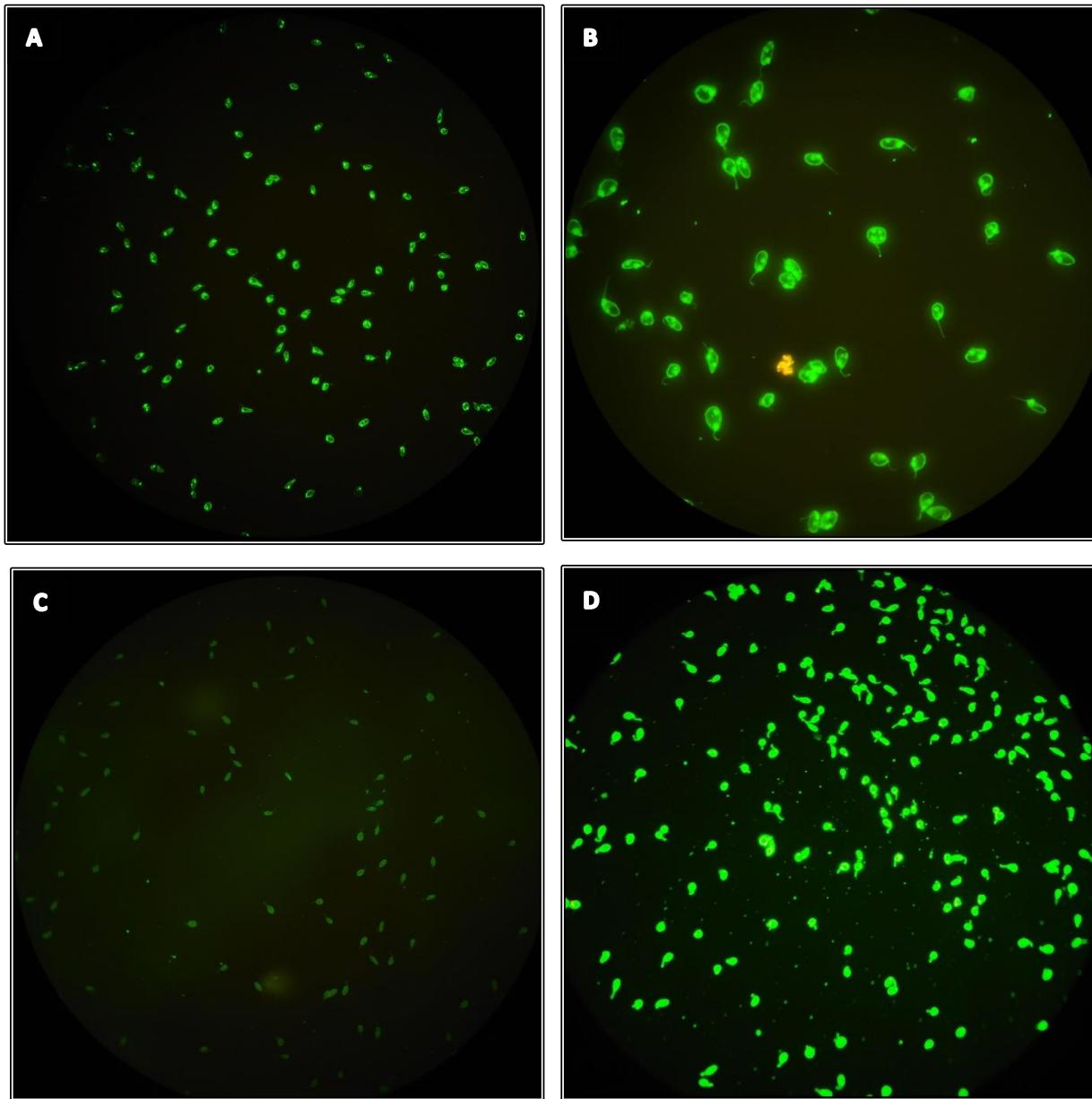


Figura 9: A) Resultado positivo. Se observa fluorescencia del núcleo y kinetoplasto.
Aumento: 400X. B) Resultado positivo. Se observa fluorescencia del núcleo y kinetoplasto.
Aumento: 1000X. C) Resultado negativo. No se observa fluorescencia. Aumento: 400X. D)
Resultado negativo. Se observa fluorescencia en toda la superficie del hemoflagelado.
Aumento: 400X.

Manifestaciones clínicas



Figura 10: paciente con síndrome de Rhupus. Se observa deformidad en cuello de cisne de los dedos.



Figura 11: paciente con fenómeno de Raynaud.



Figura 12: paciente con amputación de falange distal y media de dedo índice, consecuencia de fenómeno de Raynaud.



Figura 13: paciente con síndrome de Cushing iatrogénico por uso de corticoides. Se observa “facies de luna llena”.