

**DETERMINACIÓN DE LA PROPORCIÓN DE PACIENTES CON  
CRITERIOS ACR DE LES, EN UNA POBLACIÓN CON SOSPECHA DE  
COLAGENOSIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA SAMARITANA  
DURANTE EL 1 DE JULIO DEL 2006 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2007**

**DIANA ISABEL HIDALGO BELTRAN  
DARLY ORTEGA ARTEAGA**

**TRABAJO DE GRADO  
Presentado como requisito parcial  
Para optar por el título de**

**BACTERIOLOGA**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
BACTERIOLOGÍA  
BOGOTÁ  
ENERO DE 2009**

La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará por que no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por que las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

(Artículo 23 de la Resolución N° 13 de Julio de 1946)

**DETERMINACIÓN DE LA PROPORCIÓN DE PACIENTES CON  
CRITERIOS ACR DE LES, EN UNA POBLACIÓN CON SOSPECHA DE  
COLAGENOSIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA SAMARITANA  
DURANTE EL 1 DE JULIO DEL 2006 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2007**

**DIANA ISABEL HIDALGO BELTRAN  
DARLY ORTEGA ARTEAGA**

**APROBADO**



---

**DIRECTOR**  
Dr. ALBERTO DE ZUBIRIA S.  
Subdirector Departamento de Medicina  
Interna  
Hospital Universitario La Samaritana



---

**CODIRECTORA**  
Dra. DIANA PATIÑO C.  
Coordinadora Educación Continua de la  
Facultad de Ciencias  
Pontificia Universidad Javeriana



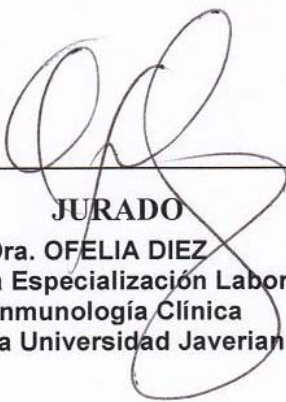
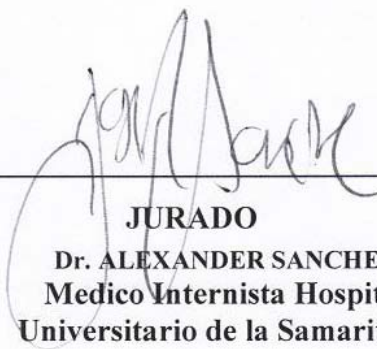
---

**ASESORA**  
Dra. ANGELA P. FONSECA GUTIERREZ  
Coordinadora Laboratorio de Inmunología  
Hospital Universitario La Samaritana

**DETERMINACIÓN DE LA PROPORCIÓN DE PACIENTES CON  
CRITERIOS ACR DE LES, EN UNA POBLACIÓN CON SOSPECHA DE  
COLAGENOSIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA SAMARITANA  
DURANTE EL 1 DE JULIO DEL 2006 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2007**

**DIANA ISABEL HIDALGO BELTRAN  
DARLY ORTEGA ARTEAGA**

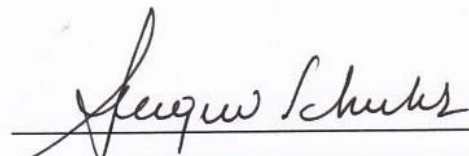
**APROBADO**

	
<hr/>	<hr/>
<b>JURADO</b>	<b>JURADO</b>
<b>Dra. OFELIA DIEZ</b>	<b>Dr. ALEXANDER SANCHEZ</b>
<b>Coordinadora Especialización Laboratorio</b>	<b>Medico Internista Hospital</b>
<b>De Inmunología Clínica</b>	<b>Universitario de la Samaritana</b>
<b>Pontificia Universidad Javeriana</b>	

**DETERMINACIÓN DE LA PROPORCIÓN DE PACIENTES CON  
CRITERIOS ACR DE LES, EN UNA POBLACIÓN CON SOSPECHA DE  
COLAGENOSIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA SAMARITANA  
DURANTE EL 1 DE JULIO DEL 2006 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2007**

**DIANA ISABEL HIDALGO BELTRAN  
DARLY ORTEGA ARTEAGA**

**APROBADO**



---

**INGRID SCHULER, Ph.D**  
DECANA FACULTAD DE CIENCIAS



---

**LUZ AMPARO MALDONADO**  
DIRECTORA DE CARRERA DE  
BACTERIOLOGIA

## **DEDICATORIA**

A nuestros padres, Hermanos, amigos, y a todas aquellas personas especiales que hicieron que nuestra tarea fuera mas llevadera; especialmente a Dios por darnos la vida, acompañarnos en todo momento y permitirnos culminar esta etapa de nuestras vidas.

A Margoth Arteaga Muñoz porque aunque la vida no nos permitió compartir este momento siempre estarás en mi corazón como la mujer que más amo y fue el apoyo en cada momento de mi vida.

A nuestros maestros de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana, por aportarnos conocimientos para el desarrollo de nuestra profesión.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a Dios por darnos la fuerza para continuar cada día en nuestro proceso de aprendizaje.

A nuestros padres, por su amor, paciencia, entrega y apoyo incondicional. Por ser la razón principal para continuar luchando por nuestras metas, Dios los bendiga por existir y ser parte de nuestra vida y crecimiento personal.

A todas aquellas personas que con su amor, paciencia, nos motivaron en cada momento para seguir adelante.

Al Hospital Universitario de la Samaritana por permitirnos realizar este proyecto, Al departamento de Medicina Interna especialmente a nuestro Director, Dr. Alberto de Zubiria por su, asesoría, orientación y aporte de sus conocimientos al desarrollo de este proyecto.

Al departamento de Estadística del Hospital Universitario de la Samaritana por brindarnos la información requerida para la creación de nuestro instrumento de trabajo.

A nuestra codirectora Dra. Diana Patiño, Coordinadora de Educación Continua de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana, por su colaboración y disposición para este proyecto.

A nuestra asesora Dra. Ángela Patricia Fonseca Gutiérrez Coordinadora del Laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario de la Samaritana, por brindarnos su amistad y apoyo incondicional especialmente en los momentos difíciles, por su entrega y dedicación en cada etapa de este proyecto. Dios la Bendiga por existir por ser parte de nuestro crecimiento personal y profesional.

A la Pontificia Universidad Javeriana, por contribuir a nuestra formación profesional.

## TABLA DE CONTENIDO

### RESUMEN

### ABSTRACT

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	
<b>2</b>	<b>LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO</b>	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>Epidemiología de LES</b>	<b>18</b>
<b>2.2</b>	<b>Etiología del LES</b>	<b>19</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Relación entre el genero y el LES.</b>	<b>19</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Relación de la infección por Virus Epstein-Barr y LES.</b>	<b>20</b>
<b>2.2.3</b>	<b>Relación entre el LES y los Fármacos</b>	<b>21</b>
<b>2.2.4</b>	<b>Genes asociados a HLA y no asociados a HLA</b>	<b>21</b>
<b>2.3</b>	<b>Mecanismos de pérdida de tolerancia asociados a LES</b>	<b>23</b>
<b>2.4</b>	<b>Mecanismos inmunopatológicos</b>	<b>24</b>
<b>2.4.1</b>	<b>Células T en LES</b>	<b>26</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Células B en LES</b>	<b>27</b>
<b>2.5</b>	<b>Presentación clínica del LES</b>	<b>28</b>
<b>2.5.1</b>	<b>Manifestaciones cutáneas del LES</b>	<b>29</b>
<b>2.5.2</b>	<b>Manifestaciones musculoesqueléticas del LES</b>	<b>29</b>
<b>2.5.3</b>	<b>Manifestaciones Hematológicas del LES</b>	<b>29</b>
<b>2.5.3.1</b>	<b>Anemia Hemolítica</b>	<b>30</b>
<b>2.5.3.2</b>	<b>Leucopenia</b>	<b>30</b>
<b>2.5.3.3</b>	<b>Linfopenia</b>	<b>31</b>
<b>2.5.3.4</b>	<b>Trombocitopenia</b>	<b>31</b>
<b>2.5.4</b>	<b>Manifestaciones Renales en LES</b>	<b>31</b>
<b>2.5.5</b>	<b>Manifestaciones Cardiopulmonares de LES</b>	<b>33</b>
<b>2.5.6</b>	<b>Manifestaciones Neuropsiquiátricas en LES</b>	<b>34</b>
<b>2.6</b>	<b>Características Serológicas</b>	<b>35</b>



<b>2.6.1</b>	<b>Autoanticuerpos</b>	<b>35</b>
<b>2.6.1.1</b>	<b>Anticuerpos Anti-Histona</b>	<b>36</b>
<b>2.6.1.2</b>	<b>Anticuerpos Ro(SSA)</b>	<b>36</b>
<b>2.6.1.3</b>	<b>Anticuerpos Anti-Smith</b>	<b>36</b>
<b>2.6.1.4</b>	<b>Anticuerpos RNP</b>	<b>36</b>
<b>2.6.1.5</b>	<b>Anticuerpos Anti-Centromero</b>	<b>37</b>
<b>2.6.1.6</b>	<b>Anticuerpos Scl 70</b>	<b>37</b>
<b>2.6.1.7</b>	<b>Anticuerpos Anti-Jo1</b>	<b>37</b>
<b>2.6.2</b>	<b>Anticuerpos Antinucleares (ANA)</b>	<b>38</b>
<b>2.6.3</b>	<b>Anticuerpos Anti-ds DNA</b>	<b>40</b>
<b>2.7</b>	<b>Diagnostico de LES</b>	<b>41</b>
<b>2.7.1</b>	<b>Criterios de Clasificación para el Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES)</b>	<b>41</b>
<b>2.7.2</b>	<b>Diagnostico diferencial de LES</b>	<b>46</b>
<b>2.7.3</b>	<b>Métodos diagnósticos</b>	<b>46</b>
<b>2.7.3.1</b>	<b>Pruebas en serie</b>	<b>47</b>
<b>2.7.3.2</b>	<b>Pruebas en paralelo</b>	<b>47</b>
<b>3</b>	<b>FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN</b>	<b>50</b>
<b>3.1</b>	<b>FORMULACIÓN DEL PROBLEMA</b>	<b>50</b>
<b>3.2</b>	<b>PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>50</b>
<b>3.3</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>51</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>52</b>
<b>4.1</b>	<b>Objetivo general</b>	<b>52</b>
<b>4.2.</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>53</b>
<b>5.1</b>	<b>Diseño de la investigación</b>	<b>53</b>
<b>5.1.1</b>	<b>Población y muestra</b>	<b>53</b>
<b>5.1.2</b>	<b>VARIABLES</b>	<b>54</b>
<b>5.2</b>	<b>Fuentes de información y técnicas de recolección</b>	<b>54</b>
<b>5.2.1</b>	<b>Calidad del dato</b>	<b>55</b>

<b>5.2.2</b>	<b>Control de errores y sesgos</b>	<b>56</b>
<b>5.3</b>	<b>Análisis de información</b>	<b>57</b>
<b>5.4</b>	<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</b>	<b>62</b>
<b>5.4.1</b>	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>62</b>
<b>5.4.2</b>	<b>Criterios de exclusión</b>	<b>62</b>
<b>5.5</b>	<b>Consideraciones éticas</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>64</b>
<b>6.1</b>	<b>Variables sociodemográficas</b>	<b>65</b>
<b>6.1.1</b>	<b>Genero y Edad</b>	<b>65</b>
<b>6.1.2</b>	<b>Tipo de Consulta</b>	<b>66</b>
<b>6.1.3</b>	<b>Tipo de Servicio</b>	<b>66</b>
<b>6.1.4</b>	<b>Lugar de Procedencia</b>	<b>67</b>
<b>6.2</b>	<b>Variable de pruebas Diagnósticas</b>	<b>67</b>
<b>6.2.1</b>	<b>Resultados de ANA</b>	<b>67</b>
<b>6.2.2</b>	<b>Resultados de Anti-dsDNA</b>	<b>69</b>
<b>6.3</b>	<b>Variables criterios Diagnósticos</b>	<b>69</b>
<b>7.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>78</b>
<b>9.</b>	<b>SUGERENCIAS</b>	<b>79</b>
<b>10</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>80</b>
<b>11.</b>	<b>ANEXOS</b>	

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1	. Interacción entre la célula T y la célula presentadora de antígeno	26
Figura 2	Interacción célula T-B	28
Figura 3	Algoritmo diagnostico de Lupus Eritematoso Sistémico	45
Figura 4	Esquema de los métodos diagnósticos uso de pruebas en paralelo y en serie para el Diagnostico de Lupus Eritematoso Sistémico	49
Figura 5	Selección de pacientes de acuerdo a criterios de inclusión	54
Figura 6	Distribución de la muestra según el número de criterios.	64
Figura 7	Lugar de Procedencia casos sospechosos, probables, confirmados.	67

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Prevalencias de LES.	19
Tabla 2	Fármacos implicados con mayor frecuencia en el desarrollo de LES	21
Tabla 3	Genes HLA y No HLA	23
Tabla 4	Anticuerpos antinucleares asociados con enfermedades	38
Tabla 5	Condiciones asociadas con resultados positivos del examen por anticuerpos antinucleares	39
Tabla 6	Tipos de ANA y enfermedades asociadas.	40
Tabla 7	Sensibilidad y especificidad del los criterios del ACR.	42
Tabla 8	Comparación entre los criterios para el diagnostico de les de 1982 frente a los criterios de 1997	43
Tabla 9	Ventajas y desventajas de las pruebas en serie y en paralelo	48
Tabla 10	Control de errores y sesgos	56
Tabla 11	Plan de análisis de los objetivos planteados	57
Tabla 12	Distribución de la edad según el género casos	65
Tabla 13	Proporción hospitalización y consulta externa por género en los casos confirmados	66
Tabla 14	Proporción de servicios que solicitaron ANA y/o Anti-dsDNA en el HUS en los casos confirmados	66
Tabla 15	Comparación de ANA entre género de los pacientes que presentan 3 y 4 Criterios ACR	68
Tabla 16	Patrones ANA por IFI en los casos probables	68
Tabla 17	Comparación de Anticuerpos Anti-dsDNA entre género de los pacientes que presentan 3 y 4 Criterios ACR	69
Tabla 18	Comparación de la frecuencia de criterios ACR entre genero.	70
Tabla 19	Porcentaje de manifestaciones obtenidas en Euro Lupus Project, GLADEL, Marulanda y Cols y el presente estudio.	75

## **INDICE DE ANEXOS**

Anexo 1	Tabla de variables.
Anexo 2	Instrumento de Recolección de Datos
Anexo 3	Formato Confirmación de historias clínicas Analizadas
Anexo 4	Patrones para ANA por Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)

## RESUMEN

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune no órgano específicas ó sistémicas, caracterizado por ser un proceso inflamatorio crónico debido, principalmente, al depósito de complejos inmunes y activación del sistema de complemento. En este estudio se Determinó la proporción de pacientes con 3 y 4 criterios ACR (American collage of Reumathology) para LES, en una población hospitalizada y de consulta externa del Hospital Universitario de la Samaritana (HUS) que se les solicitaron ANA y/o Anti-dsDNA durante el 1 de Julio del 2006 al 31 de Diciembre del 2007 por medio de un estudio descriptivo retrospectivo. Se encontró que de los casos sospechosos el 50% corresponde a casos con 3 o mas criterios ACR de los cuales el 23% son casos Confirmados; para este grupo el 87% tenían ANA positivo con títulos mayores o iguales a 1/160; este punto de corte pudo disminuir la sensibilidad de la prueba pero aumenta la especificidad de la misma. En cuanto a los Anti-dsDNA encontramos un porcentaje significativo (57.5) de pruebas positivas que permitieron determinar la pertinencia médica maximizando la costo-efectividad de esta. Además se pudo observar que la frecuencia de los criterios ACR porcentajes similares a los reportados en los estudios internacionales como lo fueron las manifestaciones cutáneas y serositis; sin embargo en este estudio se observó un incremento en la frecuencia de compromiso renal y hematológico lo que podría ser de gran significado desde el punto de vista pronostico en el primer caso y en el segundo las manifestaciones hematológicas tempranas podrían en nuestra población incrementar altamente la sospecha de LES.

## **ABSTRACT**

LES is the prototype of illness autoimmune or systemic where the process can affect several organs, characterized by a chronic inflammatory process and damage in the systems, mainly, to the deposit of complex immune and activation of the complement system. The LES is the prototype of non-organ-specific autoimmune disease systemic where the process can affect several organs, characterized by a chronic inflammatory process and damage in the systems mainly to the deposition of immune complexes and activation of the complement system. The study found the proportion of patients with 3 and 4 ACR criteria for SLE in a population of outpatients and hospitalized at the Hospital Universitario de la Samaritana (HUS), which requested ANA and / or Anti-dsDNA during the July 1 of the 2006 to 31 December of the 2007 by a retrospective descriptive study. We found that the suspected cases the 50% for cases with 3 or more ACR criteria, of which 23% are confirmed cases, for this group, 87% had positive ANA titles greater than or equal to 1 / 160; this item cutting could reduce the sensitivity of the test but increases the specificity of it. As for the Anti-dsDNA are a significant percentage (57.5%) of positive tests for determining the medical appropriateness maximizing cost-effectiveness of this. Furthermore, it was noted that the frequency of ACR criteria percentages similar to those reported in international studies as were the cutaneous manifestations and serositis but in this study showed an increase in the frequency of kidney and blood which could be of great significance in terms of prognosis in the first case and the second early hematologic manifestations in our population could increase highly suspected SLE.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes son un grupo frecuente de entidades con un posible origen común y cuya patología varía en función del órgano o sistema afectado. Se clasifican en dos grupos de acuerdo a su extensión en órgano-específicas y no-órgano específicas o sistémicas (Anaya, 2005).

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica, causada por el daño tisular producto del depósito y fijación de complemento en varios tejidos y órganos. El espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad es muy variable y se caracteriza por remisiones y exacerbaciones. Afecta sobretodo el género femenino con una relación mujer: hombre de 8-10 a 1 y su mayor incidencia se presenta entre la segunda y la quinta década de la vida, aunque se puede manifestar en edades extremas (Anaya, 2005).

En el LES se presentan una gran diversidad de autoanticuerpos que pueden ser medidos en el laboratorio. En la práctica diaria los cuerpos antinucleares (ANA), junto con los anticuerpos Anti-DNA de doble cadena (Anti-dsDNA) han sido motivo de mayor estudio y por lo tanto son las principales pruebas para el diagnóstico de esta enfermedad (Quintana G, 2003). Se han reconocido a la fecha más de 50 autoantígenos blanco de anticuerpos en pacientes con LES. Aunque, sólo unos pocos son detectables en la práctica clínica, (Quintana G, 2003), los resultados de las pruebas realizadas deben ir siempre correlacionados con la historia clínica completa del paciente, un adecuado examen físico que considere la presencia de cuatro de los once criterios diagnósticos establecidos por el American Collage of Rheumathology (ACR) (Egner W, 2000).

Las pruebas inmunológicas especializadas pueden proveer información relevante relacionada con: actividad de la enfermedad, órganos blanco, pronóstico, monitoreo de la actividad y respuesta al tratamiento, por ejemplo, los ANA tiene una



sensibilidad del 95 % en pacientes con LES sin embargo no son tan específicos por lo que es posible hallar pacientes que no tengan la enfermedad pero sean serológicamente positivos para ANA, con respecto a los anticuerpos Anti-dsDNA se presentan en un 60% de los pacientes con LES pero no todos los pacientes con esta patología presentan Anti-dsDNA positivos (Adams BB, 2000).

El presente estudio pretende realizar una descripción de una población atendida en el HUS durante el 1 julio de 2006 y 31 de diciembre de 2007 basándose en la solicitud de exámenes de ANA y Anti-dsDNA de doble cadena en el HUS y según la presencia de los criterios del American Collage of Reumathology (ACR) fueron clasificados en casos sospechosos, probables y confirmado de LES.

## **2. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)**

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune (EAI) no-órgano específico ó sistémico donde el proceso puede afectar varios órganos, caracterizado por un proceso inflamatorio crónico y daño en los sistemas debido, principalmente, al depósito de complejos inmunes y activación del sistema de complemento. Su curso clínico está caracterizado por periodos de exacerbaciones y remisiones (Anaya J, 2005).

### **2.1 Epidemiología de LES**

El LES afecta, sobre todo, el género femenino, con una relación hombre: mujer de 1:8-10 Su mayor incidencia se presenta entre la segunda y la quinta década de la vida, aunque se puede manifestar en edades extremas y es más común en poblaciones afroamericanas que en poblaciones caucásicas. Los primeros tienen una incidencia aproximadamente cinco veces mayor que los últimos (Anaya J, 2005)

La incidencia de LES en la población general varía de acuerdo con el periodo las características y la población estudiada, por ejemplo edad, género, raza y nacionalidad (Cervera R, 2007). Los datos epidemiológicos no son generales en la población mundial, por ejemplo, Hochberg y cols en 1995 reportaron prevalencias de 124 casos por cada cien mil habitantes en Estados Unidos y en 1999 Uramoto reportó una prevalencia de 130 por cada cien mil habitantes. En América latina no se tienen datos generalizados por ejemplo, en países como Brasil se registra una prevalencia de 8.7 por cada 100000 habitantes (Vilar y cols. 2002), siendo diferentes a las registradas a nivel mundial. También debido a factores socioeconómicos y de etnicidad ha sido difícil separar los factores medio ambientales de los genéticos en el curso y desenlace de LES (**Tabla 1**).

<b>PREVALENCIAS DE LES</b>			
<b>AUTOR</b>	<b>PREVALENCIA</b>	<b>LUGAR</b>	<b>AÑO</b>
<b>Balluz</b>	<b>103 /100000</b>	<b>USA Arizona</b>	<b>2001</b>
<b>M.C. Hochberg</b>	<b>124/100000</b>	<b>USA</b>	<b>1995</b>
<b>Uramoto</b>	<b>130/100000</b>	<b>USA</b>	<b>1999</b>
<b>Meddings</b>	<b>15/100000</b>	<b>nueva Zelanda</b>	<b>1980</b>
<b>Hopkinson</b>	<b>25/100000</b>	<b>Nottingham</b>	<b>1992</b>
<b>P López</b>	<b>34.12/100 000</b>	<b>Asturias</b>	
<b>J C Nossent</b>	<b>5-17/100 000,</b>	<b>Curasao</b>	<b>1992</b>
<b>Anstey</b>	<b>52 /100000</b>	<b>Australia</b>	<b>1993</b>
<b>Stahl- Hallengren</b>	<b>68 / 100000</b>	<b>Suecia</b>	<b>2000</b>
<b>Vilar &amp; Sato</b>	<b>8,7 / 100000</b>	<b>Brasil</b>	<b>2002</b>

**Tabla 1.** Prevalencias de LES

## **2.2 Etiología de LES**

En LES se encuentran implicados varios factores por medio de los cuales se podría explicar su desarrollo, entre éstas, se han descrito que mecanismos genéticos, ambientales (Zonana A. 2002), terapéuticos y edad pueden llevar al desarrollo de respuestas inmunes exacerbadas. (Kalbhenn K. 2002)

**2.2.1. Relación entre el género y el LES.** Es un aspecto importante ya que suele presentarse más en mujeres en periodo fértil (D´cruz D. 2007) y debido a esto se ha realizado una posible asociación con la parte hormonal o que sea un efecto de los genes del cromosoma X.

En mujeres embarazadas se han relacionado las alteraciones hormonales y los anticonceptivos a la predisposición a LES, como por ejemplo la terapia de reemplazo hormonal (D´cruz D. 2007). Se ha informado una incidencia de preeclampsia en embarazadas con LES del 5 al 38%. Los anticuerpos antifosfolipídicos se han asociado con mayor frecuencia a preeclampsia así como al síndrome de HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count*). La hipertensión es otra complicación observada con frecuencia (37-58%) en pacientes embarazadas con lupus, principalmente en pacientes con historia de glomerulonefritis por lupus. La exacerbación renal se asocia con un descenso de las concentraciones de complemento C3 y C4, una elevación de los títulos de anticuerpos Anti-dsDNA, presencia de sedimento urinario activo (hematíes altos, cilindros celulares), otras manifestaciones de actividad de la enfermedad y respuesta favorable con corticoides (Saavedra MA. 2005). Los anticuerpos potencialmente perjudiciales sobre la gestación son los antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticardiolipinas) así como Anti-Ro y Anti-La (Campillo R. 2001).

Se ha observado que las hormonas como los estrógenos pueden estar implicados en el desarrollo de LES y pueden afectar a mujeres en etapa reproductiva (Carrió J, 2004). Kiss E y Cols, 2002, Se ha asociado la elevación de los niveles de prolactina y estrógenos en el LES puede promover la activación de las células B autoreactivas y pueden interferir en los mecanismos de tolerancia (Grimaldi CM, 2006)

**2.2.2 Relación de la infección por Virus Epstein-Barr y LES. (VEB).** Este Virus ha sido identificado como un posible factor para el desarrollo de Lupus, aunque se ha observado una baja prevalencia de LES en pacientes infectadas con VEB (D´cruz D. 2007). Las secuencias de aminoácidos del VEB, están relacionadas con un anticuerpo Anti-Sm en el 30% de pacientes con Lupus (Sánchez S. 2004). Debido a su interferencia con la función inmunológica y la promoción de determinados anticuerpos, VEB ha sido implicado en el LES (Adams BB. 2000).

**2.2.3 Relación entre el LES y los Fármacos.** Esta asociación representa el más claro ejemplo de un agente ambiental como factor desencadenante de EAI (Anaya J. 2005). Entre el 5- 10% de los casos de LES se deben a fármacos (Avilés J. 2003) (**Tabla 2**), aproximadamente 100 fármacos diferentes se han asociado al desarrollo de lupus de forma importante (Anaya J. 2005). El lupus inducido por medicamentos es reconocido y se caracteriza el compromiso sistémico asociado a serositis, presencia de anticuerpos antihistona y baja incidencia de nefritis y del compromiso cutáneo (Stringa O, 2006). Este puede presentar al menos un criterio clínico de LES, la presencia de anticuerpos antinucleares específicos, ausencia de LES previo, ingesta de fármaco sospechoso durante tres semanas o dos años previos a la aparición de manifestaciones clínicas (Avilés J. 2003).

<b>Arrítmicos</b>	Procainamida, quinidina
<b>Antibióticos</b>	Minociclina, isoniacida, griseofulvina
<b>Antiepilépticos</b>	Valproico, hidantoinas. carbarnacepina
<b>Antihipertensivos</b>	Captopril, hidralacina
<b>Antipsicóticos</b>	Clorpromacina
<b>Antiinflamatorios</b>	D-penicilamina, Sulfazalacina
<b>Hipolipemiantes</b>	Genfibrocilo, estatinas

**Tabla2** .Fármacos implicados con mayor frecuencia en el desarrollo de LES ( Avilés J. 2003)

#### **2.2.4 Genes asociados a HLA y no asociados a HLA**

Aunque el factor genético no explique la etiología de LES sugiere un papel considerable de la herencia como factor que conlleva a su desarrollo, se ha observado que su frecuencia en gemelos monocigotos es de 25% comparada con 2% en gemelos dicigotos (Zonana A. 2002).

El desarrollo de LES se ha visto influenciado por mecanismos genéticos como la variabilidad del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) como las

moléculas de clase I y II (Guarnizo P. 2004). El reconocimiento de las células T depende de la presencia del CMH y por lo tanto de los alelos de HLA clase II, esto puede estar asociado con los autoanticuerpos observados en LES (Namjou B. 2007). Hay genes pertenecientes al HLA y no pertenecientes al HLA que predisponen a padecer LES. En los pertenecientes al HLA, las deficiencias en homocigotos en los componentes precoces del complemento o de sus inhibidores (C2, C1q, C1r, C1-INH y C4) implican un riesgo muy elevado de padecer LES (Kelley W 2003) siendo la más frecuente y asociada la deficiencia de alelos del C4. En los genes individuales no pertenecientes al HLA que predisponen a padecer LES, hay un acuerdo general con respecto a que 2 genes de los receptores Fc- $\gamma$  y al menos un gen en el cromosoma región 1q41-42 predisponen a LES. (Kelley W 2003) (**Tabla 1**). Tanto las deficiencias del complemento como de receptores FcIgG parecen contribuir a deficiente depuración de complejos inmunes circulantes.

Las divergencias entre diferentes estudios en cuanto a los hallazgos acerca de genes candidatos pueden deberse a diferencias étnicas, variaciones en el tamaño muestral, diversidad en la especificidad y subclases de los autoanticuerpos presentes en los diferentes grupos o a la influencia de otros factores genéticos desconocidos, que podrían asociarse al LES (Carrion A. 2003).

**Tabla 4. Genes**

HLA
DR2 (DRB1*15, DRB1*16), DR3 (Riesgo relativo 2-5)
DR2, DR3, DR7, DQ1 (DQA1, DQB1), B8 (Anti-Ro)
DR3, DR8, DR12 (Anti-La)
DR3, DQ2, DQA1, DQB1, B8 (Anti-Ro y Anti-La)
DR2, DR3, DR7, DQB1 (Anti-DNA)
DR2, DR4, DQ5, DQ8, DQA1, DQB1 (anti- U1 ribonucleoproteína)
DR2, DR4, DR7, DQ6, B61 (Anti-Sm)
DR4, DR7, DQ6, DQ7, DQ8, DQ9 (anticardiolipina o anticoagulante lúpico)
Genes del complemento (C2, C4,C1q)
No-HLA
Lectina ligadora de manosa
TNF
Receptor de células T
Interleuquina 6
CR1
Inmunoglobulina Gm y Km
FcγRIIA (Receptor Fc IgG)
FcγRIIIA (Receptor Fc IgG)
PARP (Polimerasa ribosa poli-ADP)
Proteína de choque térmico 70
Humhr 3005

**Tabla 3. Genes HLA y No HLA (Anaya J. 2005)**

### 2.3. Mecanismos de pérdida de tolerancia asociada a LES

Una de las características fundamentales observadas en LES es la tolerancia fallida a muchos auto-componentes, aunque todavía nos son claros los mecanismos se presenta una serie de anomalías en del funcionamiento de células B y T; en general, las células B de pacientes con LES parecen tener un comportamiento hiperreactivo, con incremento de las células B produciendo inmunoglobulinas *in vitro*. Se desconoce si la hiperreactividad de las células B se produzca debido a anomalías intrínsecas de estas células, o si se debe a una regulación aberrante de las células T (Parlow, 2002) o aun lo más probable dependa de ambos factores que interactúan en forma sinérgica.

Al menos el 70% de los pacientes con LES tienen como desencadenante la exposición reciente a la luz ultravioleta. Se ha indicado que la exposición de los queratinocitos a la luz UV induce su apoptosis. Durante esta se producen tres eventos que favorecen la exposición de moléculas propias al sistema inmune, o que hacen que éstas sean inmunogénicas:

- Movimiento de proteínas de ADN y ARN antigénicas del núcleo y del citoplasma a la superficie celular en vacuolas encajadas en la membrana (nucleosomas, Ro/SS-A, y antígenos U1 RNP).
- Exposición de las porciones antigénicas de los fosfolípidos de la membrana en la superficie celular.
- Modificaciones de las proteínas intracelulares que las convierten en antigénicas.

Estos estímulos permiten que algunos linfocitos escapen de los mecanismos de auto-tolerancia y se hagan auto-reactivos. El daño que hace la luz ultravioleta a las células aumenta la liberación de proteínas modificadas por el calor que participan en la activación de células T autorreactivas (Kelley W 2003).

Se ha descrito que la alteración de las células apoptóticas no son inmunológicamente neutras sino que, dependiendo del microambiente en el que el proceso se lleve a cabo de forma temprana, del tipo de célula presentadora, de la presencia o ausencia de señales de peligro, éstas son tolerogénicas, o bien, inmunogénicas (Navarrete C. 2008). En general se ha sido descrito que unos de los trastornos mas tempranos es la alteración de los mecanismos apoptosicos de células sanguíneas

#### **2.4. Mecanismos inmunopatológicos del LES**

La inmunidad mediada por células contribuye a la presencia de ciertas manifestaciones del LES, los autoanticuerpos parecen jugar un papel efector en la patogénesis (Parlow, 2002). La formación de inmunocomplejos (IC) debido a la deficiencia del complemento se ha observado en esta patología (Kevin A. 1992) y se ha concluido que la circulación de los IC es poco frecuente en pacientes con LES, aunque no en las enfermedades autoinmunes en general (Truedsson L. 2007). El defecto en el manejo de diversos IC formados por anticuerpos y antígenos libres es un importante mecanismo patogénico en LES (enfermedad tipo III por complejos inmunes circulantes); ello conduce al consumo de complemento, principalmente C1q



y C4 y también como causa primaria o secundaria por saturación de receptores por los IC hay disminución de la densidad de los receptores de complemento CR1 (CD35) en los eritrocitos. La unión de los complejos eritrocitarios a CR1 es comúnmente un importante mecanismo para la eliminación de los complejos circulantes. La cantidad de CR1 de los eritrocitos se encuentra baja pero no es clara en LES. Por otra parte las variantes genéticas de CR1 y polimorfismos del CR1 afectan a la densidad en las células existentes, sin embargo estos polimorfismos no se han encontrado relacionados con la susceptibilidad para LES (Truedsson L.2007).

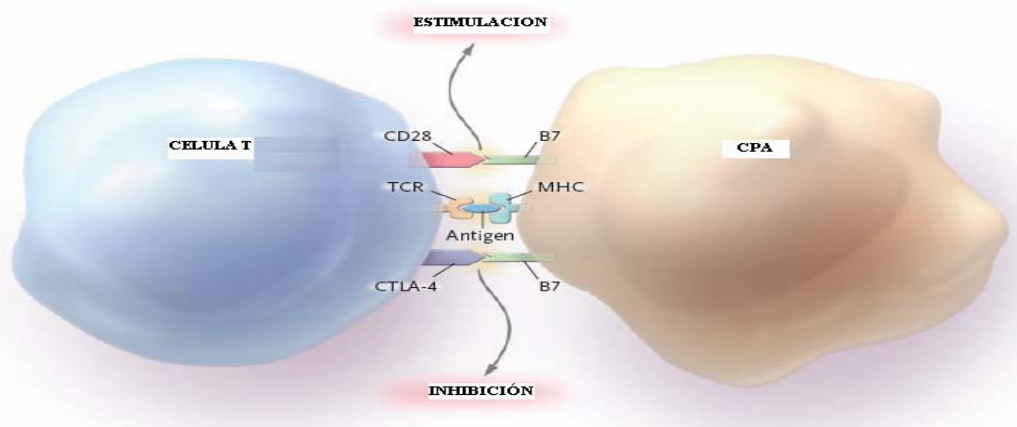
El LES pertenece al grupo de enfermedades mediadas por IC llamadas también enfermedades de hipersensibilidad tipo III. Los inmunocomplejos en las paredes de los vasos provocan inflamación, lesión de los vasos y los tejidos adyacentes mediada por el complemento y los receptores Fc. (Abbas A, 2007)

La otra hipótesis de alteración de la tolerancia, plantea que los componentes de la inmunidad innata son importantes en la selección negativa de los linfocitos autorreactivos principalmente de las células B específicas para autoantígenos. Los componentes C1q y C4 aumentan la presentación de antígenos a células B inmaduras en la médula ósea, cuando estas células B inmaduras encuentran un antígeno en estas circunstancias son seleccionadas negativamente (Anaya J. 2005). Las células apoptóticas que no son fagocitadas a tiempo pueden entrar en un estado de necrosis secundaria, desintegrándose y liberando su contenido citoplasmático. De esta forma pierden su estado antiinflamatorio y ganan potencial inflamatorio. Dichas alteraciones llevan a la activación de células B y T autorreactivas y, por lo tanto, a la producción de autoanticuerpos característicos del LES, como son anticuerpos Anti-DNA de doble cadena y otros antinucleares (Navarrete C, 2008). En este caso posiblemente las deficiencias genéticas de estos componentes podrían contribuir a la formación de LB autorreactivos.

### 2.4.1 Células T en LES

La activación celular T es defectuosa en pacientes con LES, y su capacidad para proliferar en respuesta a un estímulo mitogénico y para producir IL-2 se encuentra disminuida. Se especula que el defecto de la respuesta Th1 puede ser debido a un defecto en la interacción entre célula presentadora de antígenos (CPA) y células T (**Figura 1**), efectos supresores de los linfocitos T CD8+ y las células NK, la presencia de inhibidores de IL-2, una baja regulación de los receptores de IL-2 y disminución de linfocitos T reguladores (Treg) CD4+/CD25+ (Anaya J. 2005).

Cada célula T lleva un receptor específico de superficie con la capacidad para interactuar con un antígeno particular cuando es presentado al receptor de las células T formando un complejo con una molécula del MHC en la superficie de la célula presentadora de antígeno. El complejo MHC-antígeno por sí solo no es suficiente para estimular las células T (Figura 2). La célula presentadora de antígeno debe hacer una segunda interacción molecular con los linfocitos T a través de señales coestimuladoras. Existen diferentes pares de señales co-estimuladoras, entre estos se encuentran la moléculas CD40 ligando-CD40 y CD28-B7, que pueden generar la segunda señal requerida para la activación de las células T (Rahman A. 2008)



**Figura 1.** Interacción entre la célula T y la célula presentadora de antígeno (**Rahman A. 2008**)

Los agentes que bloquean la coestimulación pueden inhibir cualquier respuesta inmune dependiente de las células T ayudadoras. Dado que las células T ayudadoras están implicadas en el lupus, el Anti-CD40 ligando los linfocitos T citotóxicos asociados a la proteína 4 IgG1 (CTLA-4-Ig), una molécula que bloquea la interacción de CD28-B7, es un posible tratamiento para el lupus (Rahman A. 2008).

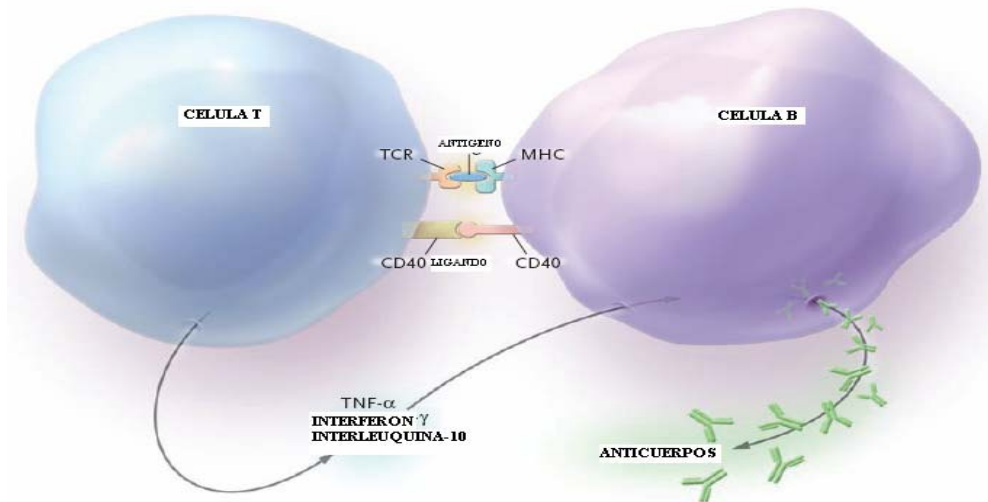
#### **2.4.7 Células B en LES**

La activación de los linfocitos B es anormal en los pacientes con LES. El número de estas células en todos los estados de activación, se encuentra elevado. Las células B en los pacientes con LES tienen, mayores concentraciones de calcio intracitoplasmático. Estas células son más sensibles a la estimulación de citocinas como IL-6. De esta forma, las células B en los pacientes con LES son más susceptibles a la activación policlonal por antígenos, citocinas y otros estímulos (Anaya J. 2005).

La activación persistente de las células B resulta en hipergammaglobulinemia policlonal y producción de autoanticuerpos. La interacción de CD40L con su receptor CD40 en las células B, induce la proliferación y formación de centros germinales permitiendo la maduración de la afinidad de las inmunoglobulinas, el cambio de isotipo, mutación somática y expansión clonal de células B específicas (Guarnizo P y Col. 2004). También se ha observado el factor activador de células B (BAFF), el cual es regulado positivamente por IFN $\gamma$  e IL-10, y es un mediador en la supervivencia de las células B, tanto maduras como inmaduras lo que conllevaría a una sobreexpresión de BAFF que podría producir hiperplasia de células B y autoinmunidad (Guarnizo P y Col. 2004).

La interacción de las células B y T hace que haya estimulación a cada una así las citocinas de células T pueden afectar a las células B estimulando la división celular, el cambio de la producción de anticuerpos IgM a IgG, y promoviendo el cambio en

la secuencia molecular de la secreción de anticuerpos, por lo tanto, de células T ayudadoras posiblemente producirían autoanticuerpos de alta afinidad IgG . Este tipo de anticuerpos estarían vinculados al daño tisular en lupus (Rahman A. 2008) (Figura 2).



**Figura 2** Interacción célula T-B (Rahman A. 2008)

## 7. Presentación Clínica de LES

El LES es una enfermedad multisistémica, caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que varían en frecuencia de aparición y severidad entre pacientes. El compromiso puede ir desde condiciones tan severas que ponen en riesgo la vida como la nefritis o el compromiso neurológico, hasta trastornos menos severos que comprometen la piel o las articulaciones. De hecho, el compromiso más común es el articular, encontrado en 83% de los pacientes, seguido por el compromiso hematológico en un 75%, mientras que los síntomas constitucionales se registran en el 42%, y el compromiso renal puede variar entre 35 y 60% de los casos.

### **2.6.1 Manifestaciones cutáneas de LES**

Es la segunda manifestación más común en pacientes con LES. Algunos modelos experimentales sugieren que la exposición a la luz pudiera favorecer la formación de Acs (anticuerpos). Anti-dsDNA por apoptosis y en consecuencia favorecer la actividad sistémica y principalmente la nefritis lúpica. . Las manifestaciones cutáneas también podrían ser de origen genético y ambiental. La apoptosis, necrosis, autoanticuerpos, las célula dendríticas, las células T, células B y los cambios vasculares, son una compleja interacción en el desarrollo de las manifestaciones cutáneas especialmente para LES (Werth V 2007).

### **2.6.2 Manifestaciones músculo esqueléticas de LES**

Cerca del 80% de los pacientes con LES padece de algún compromiso músculo esquelético. La artritis lúpica puede simular una artritis reumatoide en su fase inicial sin embargo rara vez causa erosiones óseas y deformidades. Una forma particular de deformidades por compromiso del tejido de soporte de las estructuras articulares es conocida también como artropatía de Jaccoud y ocurre entre el 5%-10% de los pacientes con LES. La cuarta parte de los paciente presenta mialgias, al mismo tiempo pueden tener una miopatía proximal no dolorosa semejante a la encontrada en pacientes con polimiositis, que se debe diferenciar de aquella producida por medicamentos como los antimaláricos y los esteroides. Otros síntomas osteomusculares son causados por la presencia de una fibromialgia, En el 20% de los casos, y necrosis avascular, más en la cabeza femoral y humeral, secundaria a la enfermedad de base o al manejo con corticoesteroides (Anaya 2005).

### **2.6.3 Manifestaciones hematológicas de LES**

En pacientes con LES el desorden hematológico puede ser del 44% según el Euro lupus Project, siendo uno de las cuatro manifestaciones más comunes en el tiempo en

que se presentó la enfermedad (Kao AH 2004). Las anomalías hematológicas no son significativas en niños y usualmente no se presentan como características sugestivas de LES ((Kao AH. 2004). Los pacientes con LES pueden presentar desórdenes hematológicos como; anemia hemolítica 11%, leucopenia 25%, linfopenia 42% y trombocitopenia 24% (Kao AH 2004). La manifestación más común es la linfopenia que se presenta de un 20-80% y puede correlacionarse con la actividad de la enfermedad (García A, 2002). Se ha descrito que pacientes que desarrollan trombocitopenia tardíamente en el curso de LES tienen más riesgo de muerte que los que la presentan al inicio de la misma (García A, 2002), La neutropenia ocurre en los pacientes con lupus y suele ser infrecuente (García A, 2002).

**2.6.3.1 Anemia Hemolítica.** Es uno de los desórdenes hematológicos más observados en pacientes con LES, junto a la anemia crónica, la anemia hemolítica autoinmune ocurre entre el 5-10% de los pacientes (Kao AH 2004). Esta puede asociarse a la presencia de anticuerpos anticardiolipinas o puede ser parte del síndrome antifosfolípido, el cual es asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, trombosis, trombocitopenia y pérdida fetal recurrente (Kao AH 2004). Los criterios del ACR no definen el grado de severidad de la anemia hemolítica; no obstante la anemia hemolítica severa (definida como hemoglobina < 8g/dL, Coombs positivo, reticulocitosis y hemoglobina de 3g/dL, desde la lectura previa) ha sido significativamente asociada con otros compromisos órgano sistémicos incluyendo los riñones y el sistema nervioso central (Kao A, 2004). La anemia hemolítica autoinmune puede ser el signo que pone de manifiesto la enfermedad en aproximadamente las 2/3 partes de los pacientes con LES, puede preceder incluso años a otros síntomas del LES (García A, 2002).

**2.6.3.2 Leucopenia.** Ocurre entre el 18-50% de los pacientes con LES durante el curso de la enfermedad. Algunos medicamentos como los corticosteroides e inmunosupresores pueden reducir absolutamente el número de linfocitos por promover el secuestro de linfocitos en el bazo y la médula ósea (Kao AH 2004).

**2.6.3.3 Linfopenia.** En pacientes con LES activo es común y puede ser significativamente patogénico. Esta puede ocurrir independiente de la leucopenia. La apoptosis linfocitaria es una posible causa para la linfopenia en pacientes con LES así como también la presencia de múltiples Auto-Acs. (Marulanda y Cols, 2003). Sin embargo, como es el caso de la leucopenia, la linfopenia puede ser causada por otros factores diferentes al desarrollo de LES; así los medicamentos incluyendo corticoesteroides y agentes citotóxicos, infecciones, intrahospitalarias pueden contribuir a la reducción de linfocitos, que puede no ser un reflejo directo de la actividad de la enfermedad (Kao AH 2004). También se ha encontrado que la importancia diagnóstica de linfopenia cuando esta presente es menos común y menos pronunciada en otras enfermedades del tejido conectivo (Kao AH 2004).

**2.6.3.4 Trombocitopenia.** Es causada por una destrucción inmune periférica de plaquetas principalmente por el tejido reticuloendotelial esplénico; muchas de las veces es de grado leve con recuentos mayores de 40.000 /mm<sup>3</sup>; esta es común en LES entre el 20-40%. Cerca del 3-16% de pacientes con purpura trombocitopenia idiopática (PTI) tienen LES (Kao AH 2004). Los órganos involucrados asociados con la trombocitopenia en LES incluye manifestaciones neuropsiquiátricas, anemia hemolítica, síndrome antifosfolípido y enfermedad renal. Además está asociada con un incremento de la mortalidad (Kao AH 2004). En un estudio de trombocitopenia se asoció los genes 1q22-23 y 11p13 a una forma severa de LES en una familia (Kao AH 2004).

#### **2.6.4 Manifestaciones renales en LES**

El compromiso renal es la complicación más frecuente en LES y resulta causal de una importante morbi-mortalidad en muchos pacientes, a pesar de esto, desde el punto de vista epidemiológico se considera que no existen suficientes estudios que aborden esta problemática. Se han descrito entre pacientes con nefritis lúpica (NL) silente factores que traducen la evolución hacia nefritis terminal (González L. 2006).

Los pacientes lúpicos tienen evidencia histológica de daño renal, aunque muchos de ellos no presentan hallazgos clínicos sugestivos de compromiso renal (nefritis silente), como: sedimento urinario anormal (hematuria, cilindros celulares), proteinuria persistente ( $>0,5$  gramos/día), valores elevados de creatinina sérica, hipocomplementemia y títulos altos de anticuerpos Anti DNA de doble cadena (Anti-dsDNA). En pacientes con NL silente, las lesiones histológicas son por lo general leves (cambios mínimos o mesangiales), no obstante se han demostrado lesiones severas y de mal pronóstico (glomerulonefritis proliferativa difusa). Por lo tanto, mientras el compromiso clínico renal se presenta entre un 40% y un 75% de los pacientes con LES, el compromiso histológico renal puede presentarse en casi todos los pacientes. Wallace y Dubois, establecieron los siguientes criterios para determinar NL, con una sensibilidad mayor del 95%. Al menos uno de los siguientes debe estar presente:

1. Biopsia renal que demuestre glomerulonefritis mesangial clase IIb, proliferativa focal, proliferativa difusa o membranosa.
2. Una disminución del 30% en la depuración de creatinina en un período de un año en un paciente con lupus activo.
3. Proteinuria mayor de 1 gramo en orina de 24 horas.

De igual manera, al menos tres de los siguientes durante un período de seguimiento de 12 meses, permiten hacer un diagnóstico de NL:

1. Albúmina sérica menor de 3 g/dl.
2. Proteinuria sostenida de 2+ a 4+.
3. Cuerpos ovals grasos o cilindros granulosos, hialinos o eritrocitarios en orina.
4. Hematuria persistente (más de cinco eritrocitos por campo de alto poder en orina).

Por cada uno de los criterios mencionado se deben excluir otras causas.

En los criterios del ACR, la enfermedad renal se establece si hay proteinuria persistente ( $>0,5$ g/d o  $>3+$ ) o cilindros celulares de cualquier tipo. (Gonzales L, 2006)



También se podría observar la presencia de sedimento urinario patológico (Hematuria >5gr/c o leucocituria mayor a 5 leucocitos/campo sin que haya infección (Stringa, 2006).

### **2.6.5 Manifestaciones cardiopulmonares de LES**

Esto puede darse en cualquier nivel de los componentes cardiacos: pericarditis, miocarditis, endocarditis y enfermedad coronaria arterial de manera directa. Indirectamente el corazón se ve afectado por enfermedad coronaria aterosclerótica secundaria, cardiopatía hipertensiva secundaria, hipertensión arterial pulmonar y toxicidad medicamentosa (Manley D. 2001).

La pericarditis es la presentación más común de compromiso cardíaco en el lupus; presentándose en un 20 a 30% de los pacientes. Las manifestaciones pueden ser típicas de dolor precordial y frote pericárdico, aunque puede ser totalmente asintomática. En el ecocardiograma es un hallazgo casual frecuente, manifestado por un derrame pericárdico. Es poco frecuente el taponamiento cardíaco, sin embargo ha sido la manifestación inicial en algunos casos. La pericarditis lúpica responde bien a los antiinflamatorios no esteroides (**AINES**). La miocarditis se presenta entre un 8 y 25% de los casos. Se manifiesta por taquicardia, cardiomegalia, presencia de un tercer ruido, trastornos del ritmo/conducción e insuficiencia cardíaca progresiva (Manley D. 2001).

La lesión cardiovascular clásica es la endocarditis atípica verrucosa o endocarditis de Libman Sacks la cual no tiene etiología infecciosa y se ha asociado a microtrombosis del endotelio valvular por Acs antifosfolípidicos. Las lesiones endocárdicas afectan principalmente las válvulas izquierdas, particularmente la mitral. Con el uso de esteroides se ha observado la curación de las verrucosidades, ya sea por efecto esteroide directo o al permitir que se viva más ocurre curación espontánea. La curación lleva primero al engrosamiento fibroso de las válvulas mitral y aórtica

dando como resultado una calcificación. Los pacientes con lupus pueden presentar vasculitis coronaria y obstrucciones agudas en el Síndrome Antifosfolípido. La principal causa de patología isquémica coronaria se da por su mayor tendencia a presentar aterosclerosis acelerada de tipo tardío en el curso de la enfermedad. En el electrocardiograma es frecuente encontrar alteraciones un 48% de los pacientes tienen cambios en reposo y se han observado una variedad de anomalías, la taquicardia sinusal parece ser la anomalía más frecuente, seguida por cambios inespecíficos del segmento ST (Manley D. 2001).

Las manifestaciones pulmonares incluyen pleuritis y derrame pleural, que ocurren hasta en un 40% de los pacientes; compromiso pulmonar agudo secundario a infecciones, falla cardíaca o medicamentos; neumonitis y hemorragia pulmonar son de las complicaciones más temidas. La prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial en los pacientes con LES es inferior a la de otras patologías autoinmunes como esclerodermia, reportada en menos del 3% de los casos (Anaya 2005).

#### **2.6.6 Manifestaciones neuropsiquiátricas en LES**

El LES neuropsiquiátrico (LESNP) se manifiesta comúnmente en adultos y niños y se asocia a la alta morbi-mortalidad. La etiología de las manifestaciones de LESNP pueden ser multifactoriales he involucrar producción de autoanticuerpos del tipo Anti-RNP ribosomal que altera la transmisión sináptica en ciertas áreas cerebrales, microangiopatías, producción intracraneal de citocinas proinflamatorias y arterioesclerosis. En esto juega un importante papel la integridad de la barrera hematoencefalica ya que las imágenes cerebrales revelan lesiones en la masa blanca subcortical y atrofia cerebral (Brey R 2007).

## **8. Características Serológicas**

### **8.1 Autoanticuerpos**

El LES se caracteriza por la producción de una gran variedad de autoanticuerpos que reconocen diferentes estructuras celulares encontradas en el núcleo, citoplasma o superficie de las células. Algunos anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares o citoplasmáticos, forman inmunocomplejos cuyos depósitos en los tejidos producen una respuesta inflamatoria. No todos estos anticuerpos son específicos de la enfermedad y su hallazgo debe interpretarse en el contexto de cada situación clínica. Sin embargo, su negatividad suscita una duda razonable en el diagnóstico de LES (Fariñas MC. 1993).

Los autoanticuerpos suelen ser isotipo IgG, los cuales a diferencia de los Auto-Acs naturales poseen una gran avidéz y una especificidad restringida por los autoantígenos. Estos anticuerpos derivan probablemente de una célula B que es activada inicialmente por diversos antígenos. Las inmunoglobulinas sufren muchas mutaciones, especialmente en las regiones hipervariables de sus cadenas pesadas y ligeras (complementarias-determinantes). Los isotipos de inmunoglobulinas que fijan las moléculas del complemento suelen ser patogénicos. Los anticuerpos Anti-DNA con carga catiónica pueden fijarse de forma no específica a polianiones de las membranas celulares, lo que permite la captación y activación del complemento con el consiguiente daño tisular y la posterior liberación de más autoantígenos (Kelley W. 2003).

En el curso natural de LES suelen aparecer en forma secuencial primero ANA, seguidos de los ENAS. Es decir se va dando el proceso de ampliación epitópica y suele este proceso durar de 5 a 10 años permaneciendo el paciente asintomático. Es un proceso de pérdida progresiva de la tolerancia inmune y el proceso final desencadenante, parece ser una falla en la regulación del proceso a través de LT

reguladores disfuncionales que se va generando durante el proceso de la enfermedad, que no es un defecto intrínseco sino adquirido.

**2.4.1.1 Anticuerpos anti-histona:** Se dirigen frente a los componentes proteicos de los nucleosomas, los complejos DNA-proteínas, que forman la estructura de la cromatina, transcripcionalmente inactiva. Estos anticuerpos están presentes en lupus inducido por medicamentos aproximadamente en un 90% de los pacientes, LES en un 30% de los casos pero generalmente asociado a otros anticuerpos, y artritis reumatoide (Quintana G. 2003).

**2.4.1.2 Anticuerpos Ro (SSA).** Se detectan principalmente en lupus eritematoso neonatal (LEN), aproximadamente en un 25%, en un 70% en Lupus Eritematoso cutáneo sobajado (LECS), 50% en el síndrome de Sjögren, 0-20% en el Lupus Eritematoso discoide (LED) y 2-3% en la esclerosis sistémica. Cuando se aplican criterios muy estrictos para diferenciar el LED del LECS, los pacientes con LED no tienen anticuerpos Ro (SSA). Los anticuerpos Ro (SSA)/La (SSB) se asocian fuertemente con la fotosensibilidad y pueden asociarse con mayor incidencia de vasculitis (Adams BB. 2000). El antígeno SSA es sobreexpresado por queratinocitos de la piel y el tejido de conducción endocardio neonatal (Comas C, 1997).

**2.4.1.3 Anticuerpos Anti-Sm:** Son muy específicos y diagnósticos del LES. Los anticuerpos Anti-Sm están presentes en el 15 al 40% de los pacientes con LES (Adams BB. 2000). En LES agudo, está presente en 75% de los casos, su especificidad en el caso de LES es muy alta alrededor del 98% y su sensibilidad es de solo 20 al 30%(Quintana G. 2003). Su presencia en ausencia de manifestaciones clínicas es aun más predictiva que los Anti-dsDNA en el desarrollo de la clínica en pocos años del LES, por otra parte es un indicador de mal pronostico.

**2.4.1.4 Anticuerpos Anti RNP:** Son característicos del trastorno mixto del tejido conectivo (TMTC). Todos los pacientes con TMTC tienen anticuerpos Anti RNP.

También pueden detectarse anticuerpos Anti-RNP en aproximadamente el 30% de los pacientes con LES y rara vez en la esclerosis sistémica. Debido a que la prevalencia de LES excede poco a la de los TMTC, la mayoría de los pacientes con anticuerpos Anti RNP tendrán LES en vez de TMTC (Adams BB. 2000).

**2.4.1.5 Anticuerpos anticentrómero.** Este anticuerpo reacciona contra la porción centromérica de los cromosomas de células en división (Velez H. 1995) Son característicos del síndrome de CREST (calcicosis, Raynaud, hipomotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias) (Adams BB. 2000) aunque recientemente se describen con más frecuencia en el síndrome de Sjogren. .

**2.4.1.6 Anticuerpos Scl-70.** Se dirigen contra la enzima topoisomerasa-3818 y se asocian con esclerosis sistémica progresiva (ESP). La utilidad clínica de la prueba de anticuerpos Scl-70 es limitada, puesto que estos anticuerpos se encuentran poco frecuentes en la esclerosis sistémica (10-20%) (Adams BB. 2000) Los pacientes en mayor riesgo de desarrollar enfermedad intersticial son aquéllos con el tipo escleroderma difusa y con anticuerpos anti-Scl70 positivos. (Zamora, 2006)

**2.4.1.7 Anticuerpos Jo-1.** Se dirigen frente a la enzima histidil- ARNt-sintetasa y están presentes en algunos pacientes con polimiositis y dermatomiositis (Adams BB. 2000) (**Tabla 4**). La polimiositis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la presencia de debilidad muscular proximal, elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK), y cambios electromiográficos y patológicos compatibles con una miopatía inflamatoria. Se asocia con la presencia de múltiples autoanticuerpos, dirigidos principalmente contra las aminoacil-tRNA sintetetasas, siendo los anticuerpos anti Jo-1 los más específicos (Cadena J, 2003)

<b>Enfermedad</b>	<b>Anticuerpo</b>
LES	DNA <sub>n</sub> , Sm, RNP <sub>n</sub>
Síndrome de Sjögren	Ro(SSA), La(SSB)
Dermatomiositis	Jo-1
LECS	Ro(SSA), La(SSB)
CREST	Centromericos
TMTC	RNP <sub>n</sub>

**Tabla 4.** Anticuerpos antinucleares asociados con enfermedades (Adams BB. 2000)

#### **2.4.2 Anticuerpos antinucleares (ANA)**

Los anticuerpos antinucleares tienen reactividad contra antígenos en los núcleos de las células de muchos tejidos y órganos y se asocian más frecuentemente con enfermedades de carácter sistémico (Javier C. 2002). Se ha observado en pacientes con LES una sensibilidad del 96%-98% y una especificidad del 42%-72% que varía según el punto de corte utilizado y el sustrato celular empleado, también se observó en un estudio mexicano una sensibilidad del 70% y una especificidad del 92% en el uso de ANA para complementar el diagnóstico de LES (Campos-Gonzales I. 2007) la cual fue bastante baja comparada con la reportada usualmente.

Para esta prueba se ha usado la técnica de inmunofluorescencia donde se pueden utilizar varios sustratos celulares, tradicionalmente se han usado cortes congelados de hígado o riñón de ratón pero es preferible usar una línea de células humanas (cultivo de células neoplásicas) llamada Hep-2, que a diferencia de las de origen animal se considera más sensible y expresa algunos antígenos que no se encuentran en el tejido murino (Javier C. 2002).

Los ANA han sido una de las pruebas que conlleva a la observación de LES (Ghosh P. 2007) el resultado positivo del examen, aunque muchas veces es de utilidad, no es específico de una enfermedad en particular, por lo tanto se debe interpretar en función de la presentación clínica y tomando en cuenta el título o la concentración de

anticuerpos presente (Javier C. 2002). También se pueden encontrar títulos o concentraciones bajas de ANA en personas clínicamente sanos (Ghosh P. 2007), a veces en forma transitoria, sobre todo en mujeres mayores de 65 años (Javier C. 2002) (Tabla 5).

CONDICION	FRECUENCIA DE RESULTADO POSITIVO (%)
<b>Condiciones donde el resultado es de mucha o alguna utilidad para el diagnóstico</b>	
Lupus eritematoso sistémico	95-100
Esclerosis sistémica (escleroderma)	60-80
Síndrome de Sjögren	40-70
Miositis inflamatoria idiopática (polimiositis/dermatomiositis)	30-80
Artritis oligoarticular crónica juvenil con uveítis	20-50
Fenômeno Raynaud	20-60
Lupus inducido por medicamentos	100
Enfermedad hepática autoinmune	100
Enfermedad mixta del tejido conectivo	100
<b>Condiciones donde el resultado no es de utilidad para el diagnóstico</b>	
Artritis reumatoide	30-50
Esclerosis múltiple	25
Púrpura trombocitopenica idiopática	10-30
Enfermedad tiroidea autoinmune	30-50
Lupus discoide	5-25
Enfermedades infecciosas	Muy variable
Enfermedades malignas	Muy variable
Pacientes con implantes mamarios de silicona	15-25
Fibromialgia	15-25
Parientes de pacientes con enfermedad autoinmune (LES)	15-25
<b>Personas clínicamente normales</b>	
Título = 1/40	20-30
Título = 1/80	10-12
Título = 1/160	5
Título = 1/320	3

**Tabla 5.** Condiciones asociadas con resultados positivos del examen por anticuerpos antinucleares (Javier C. 2002)

Además del valor del título de la prueba de ANA es importante evaluar los distintos patrones de ANA. Algunos patrones se asocian con determinadas enfermedades. Hay cinco patrones básicos de ANA: moteados, homogéneos, periférico, centroméricos y nucleolares. El modelo moteado se correlaciona con anticuerpos frente a varias fibronucleoproteínas y suele asociarse a la presencia de ENAS y se observa en TMTC, LES y ESP. Los modelos homogéneo y periférico, que se correlacionan con anticuerpos frente al DNA nativo (DNAn) ó de doble hélice Anti-dsDNA, se asocian con LES. El modelo centromérico es característico del síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias). Finalmente, los anticuerpos dirigidos contra el RNA nucleolar producen un modelo nucleolar que se asocian con LES y ESP. (Anexo) (**Tabla 6**) (Adams BB 2000)(**Anexo 4**).

<b>Tipos de ANA por IFI y enfermedades asociadas</b>					
	<b>Moteados</b>	<b>Homogéneos</b>	<b>Periférico</b>	<b>Centromerico</b>	<b>Nucleolares</b>
<b>LES</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>
<b>ESP</b>	<b>X</b>				<b>X</b>
<b>TMTC</b>	<b>X</b>				
<b>DM</b>	<b>X</b>				
<b>CREST</b>				<b>X</b>	

**Tabla 6.** Tipos de ANA por IFI (inmunofluorescencia indirecta) y enfermedades asociadas (Adams BB 2000)

### 2.4.3 Anticuerpos Anti-dsDNA

Anti-dsDNA es considerado una prueba muy específica de casi el 100%, para LES, sobre todo si se demuestra un título elevado. El porcentaje de pacientes con LES que tienen Anti-dsDNA varía entre 25 y 85%. Se puede decir que si el cuadro clínico es compatible, un resultado positivo apoya fuertemente el diagnóstico pero un resultado negativo no lo excluye. La presencia de Anti-dsDNA tiene correlación con la actividad de la enfermedad y en particular con la actividad de nefritis lúpica (Javier



C. 2002). Para los anticuerpos Anti-dsDNA, se ha reportado que su sensibilidad se encuentra entre un 65-80% y la especificidad ha sido discordante ya que se ha encontrado entre el 50% y otros reportes han sido alrededor del 99%(Campos-Gonzales I. 2007).

## **2.7 Diagnóstico de LES**

Para el diagnóstico de LES se requiere considerar los signos, síntomas clínicos, pruebas de laboratorio, y antecedentes patológicos (Anaya 2005). Los criterios utilizados con más frecuencia son los establecidos por el American Collage of Rheumathology (ACR) (Gill J. 2003) Para minimizar los riesgos y optimizar el uso de estos exámenes, el ACR recientemente ha intentado recopilar la mejor evidencia clínica disponible, con el fin de analizar el valor diagnóstico de los autoanticuerpos de uso más común, en términos estrictamente cuantitativos, que contribuyan en forma precisa al raciocinio clínico en cada caso ( Iglesias M 2004).

### **2.7.1 Criterios de Clasificación para el Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES)**

Los criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico fueron establecidos en 1971 por la American Rheumathology Association (ARA) hoy conocida como American Collage of Rheumathology (ACR) estudiaron 800 pacientes teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y paraclínicas, dando como resultado 14 manifestaciones con una sensibilidad de 90% y una especificidad de 99% y el 98% para otras enfermedades; esta categorización se hizo con fines de investigación. (Feletar M. y Col. 2003) La presencia de los criterios de la ACR también pueden variar según la población estudiada, en el LES se presenta una proporción mujeres: hombres de 8-10:1 en la población adulta y desciende a 5-7:1 en adultos mayores (Kiss E.2002). Se ha observado las manifestaciones según los criterios de la ACR tanto en hombres como mujeres dando como resultado que en los hombres las tres manifestaciones más frecuentes son: alteraciones renales (54,5%), artritis (45,5%) y

serositis (45,5%); en las mujeres: artritis (79%), alteraciones renales (51,6%) y fotosensibilidad (53,2%)

En 1982 los criterios fueron revisados teniendo en cuenta las características de 177 pacientes con LES y 162 controles, esto permitió establecer 11 categorías donde se incluyeron subcomponentes y nuevas pruebas inmunológicas como la determinación de los anticuerpos Antinucleares (ANA )y los anticuerpos Anti-DNA de doble cadena (Anti-dsDNA), anticuerpos Anti-Sm (Anti-Sm), estableciendo la sensibilidad y especificidad de cada uno de estos criterios; se estableció que la presencia de forma simultanea o en serie de al menos 4 de los 11 criterios permiten confirmar el diagnóstico de LES obteniendo así una sensibilidad y especificidad del 96%(Tan EM, 1982)(Tabla 7).

<b>SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS CRITERIOS ESTABLECIDOS EN 1982</b>				
<b>CRITERIOS DE 1982</b>	<b>SENSIBILIDAD</b>		<b>ESPECIFICIDAD</b>	
	LES (177 PACIENTES )	%	CONTROL (162 PACIENTES)	%
Erupción malar	(101/177)	57	(156/162)	96
Erupción discoide	(31/177)	18	(161/162)	96
Fotosensibilidad	(76/176)	43	(155/162)	96
Ulceras orales	(47/177)	27	(155/162)	96
Artritis	(152/177)	86	(60/162)	37
Serositis	(99/177)	56	(139/162)	86
Compromiso renal	( 91/177)	51	(147/162)	94
Compromiso neurológico	(101/177)	20	(159/162)	98
Compromiso hematológico	(101/177)	59	(144/162)	89
Alteraciones inmunológicas	(101/177)	85	(113/162)	93
Anticuerpos antinucleares	(101/177)	99	( 68/162)	49
Aplicación de los criterios de 1982	(170/177)	96	(155/162)	96

**Tabla 7.** Sensibilidad y especificidad del los criterios del ACR. (Tan EM, 1982)

En 1997 nuevamente se hizo una revisión centrada únicamente en las manifestaciones inmunológicas, sin embargo no se realizó la evaluación de acuerdo a la selección de pacientes, sensibilidad y especificidad de los nuevos criterios. Esta última revisión nos presenta la eliminación de las células LE y la adición de nuevas pruebas como anticuerpos antifosfolípido y el anticoagulante lúpico (Feletar M. y Col. 2003) (**Tabla 8**).

<b>COMPARACION ENTRE LOS CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LES DE 1982 FRENTE A LOS CRITERIOS DE 1997</b>	
<b>CRITERIOS DE 1982</b>	<b>CRITERIOS DE 1997</b>
CELULAS LE POSITIVAS (Prueba en Desuso)	ELIMINACION DE LAS CELULAS LE INCREMENTA LA PRUEBA PARA ANA.
PRESENCIA DE Anti-DNA NATIVO	SE IMPLEMENTAN AL Anti-DNA NATIVO, Anti-Sm, LOS ANTICUERPOS ANTI-FOSFOLIPIDOS, ANTI-CARDIOLIPINAS IgG, IgM.
PRESENCIA DE Anti-Sm	
FALSO POSITIVO DE LA PRUEBA SEROLÓGICA PARA DETECTAR SÍFILIS POSITIVA DURANTE AL MENOS 6 MESES Y CONFIRMADA POR FTA-Abs.	SE IMPLEMENTAN LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS PUEDEN LLEGAR A SE POSITIVOS POR : 1) UN NIVEL SÉRICO ANORMAL DE IgG O IgM PARA ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA. 2) UN RESULTADO POSITIVO DE PARA ANTICOAGULANTE LUPICO UTILIZANDO UN MÉTODO ESTÁNDAR. 3) FALSO POSITIVO DE LA PRUEBA SEROLÓGICA PARA DETECTAR SÍFILIS (VRDL) POSITIVA DURANTE AL MENOS 6 MESES Y CONFIRMADA POR FTA-ABS

**Tabla 8.** Comparación entre los criterios para el diagnóstico de les de 1982 frente a los criterios de 1997 (Feletar M. y Col. 2003)

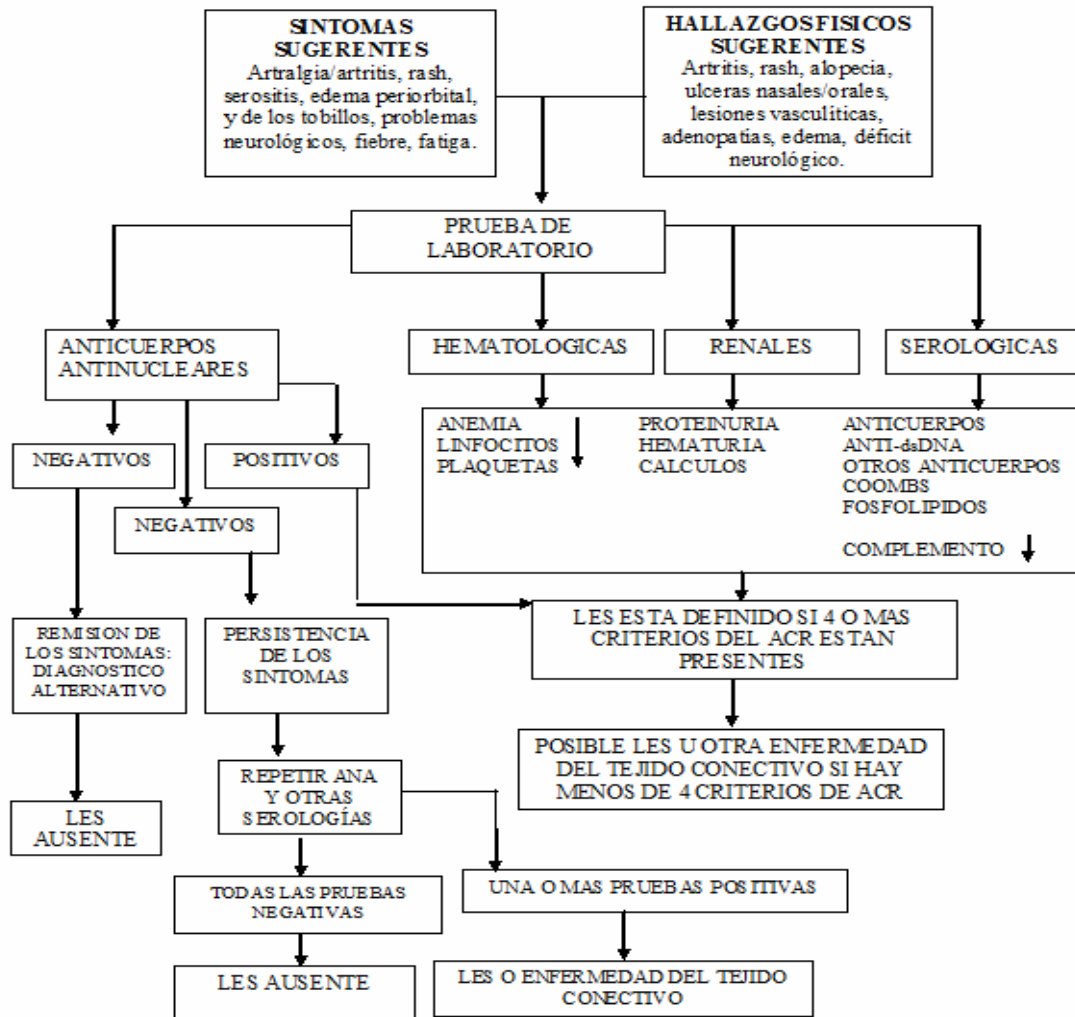
La sensibilidad de la célula LE disminuyó de 92% en 1971 a 73% en 1982. La eliminación de las células LE como criterio de las manifestaciones inmunológicas en los pacientes con LES se debió a la disminución del uso de la prueba lo que coincidió

con la llegada de la prueba para ANA; esta prueba presenta una sensibilidad del 96-98% aunque especificidad es menor con un 42-72%, gracias al fácil acceso ha sido la mas utilizada en los últimos 30 años. (Feletar M. y Col. 2003)

Los criterios que permiten la investigación y el diagnóstico de LES actualmente son:

1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o elevado en eminencias malares, con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Erupción discoide: Zonas eritematosas elevadas, con escamas queratósicas adherente y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede haber cicatrices atróficas.
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar, por historia u observada por el médico.
4. Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis: Pleuritis o pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.
7. Enfermedad renal: Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o 3+ o cilindros celulares.
8. Trastorno neurológico: Convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa conocida.
9. Trastorno hematológico: Anemia hemolítica o leucopenia ( $< 4.000/mm^3$ ) o linfopenia: ( $< 1.500/mm^3$ ) o trombocitopenia ( $< 100.000/mm^3$ ) en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. Trastorno inmunológico: Anti-DNA, anti-Sm, y/o Anticuerpos antifosfolípidicos (AFL), anticoagulante lúpico.
11. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico

Como se mencionaba anteriormente en la actualidad cualquier combinación de 4 o más de los 11 criterios, bien documentado durante cualquier intervalo de la historia del paciente, permite hacer el diagnóstico de LES (la especificidad y sensibilidad son del 95% y 75%, respectivamente) (Tan EM, 1982) (Figura 3).



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Murgueitio R. y Col. 2007).

### 2.7.2 Diagnóstico diferencial de LES

Para realizar el diagnóstico diferencial de LES es necesario agrupar claves diagnósticas como son:

- **Manifestaciones osteomusculares:** Artritis reumatoide (AR), fibromialgia, vasculitis.
- **Fenómeno de Raynaud:** Escleroderma, síndrome de sobreposición, crioglobulinemias.
- **Nefritis:** Vasculitis endocarditis infecciosa.
- **Serositis:** AR, síndrome de Sjögren, tuberculosis (TBC), síndrome de Dressler, fiebre reumática.
- **Enfermedad cerebrovascular:** AR, síndrome antifosfolípido primario, síndrome de Sjögren, cardioembolia y vasculitis sistémicas.

En algunas manifestaciones osteomusculares y serosas se debe descartar LES inducido por medicamentos producido por isoniacida, minociclina, penicilina, antitiroideos, captopril. Otro diagnóstico diferencial importante es el síndrome de Felty debido a que presenta artritis erosiva, leucopenia, esplenomegalia, ANA positivo. Se han descrito formas de Pseudolupus ANA positivos y manifestaciones no muy fuertes en enfermedades malignas como son: linfoma, leucemia, hipernefoma, carcinoma de mama, síndrome de Meigs ((**Murgueitio R. y Col. 2007**).

### **2.7.3 Métodos diagnósticos**

Como anteriormente se mencionó el LES se caracteriza por presentar múltiples autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares tales como Anti-scDNA de cadena sencilla o desnaturalizado, Anti-dsDNA de doble cadena, ENAS, histonas la mayoría son inespecíficos. Los anticuerpos son inmunoglobulinas (Ig) con diferente afinidad, isotipo y reactividad cruzada; la técnica de medición de estos anticuerpos debe variar su comportamiento operativo; es así como las pruebas de inmunodifusión detectan anticuerpos de alta afinidad, la inmunofluorescencia (IFI) los de alta mediana afinidad y el ELISA los de baja y alta afinidad. La prueba ideal debería ser altamente específica (detectar sólo enfermos), sensible (todos los enfermos), poseer alto valor predictivo positivo (que todos los positivos tengan la enfermedad), alto

valor predictivo negativo (que todos los negativos no la tengan) sin embargo esta prueba no existe y por lo tanto se debe combinar diferentes pruebas que se encuentran en el mercado para obtener mejores resultados. Las pruebas diagnosticas se las puede realizar en serie o en paralelo para mejorar su especificidad y sensibilidad respecto al diagnóstico (**Murgueitio R. y Col. 2007**).

#### **2.7.3.1 Pruebas en serie**

La realización de pruebas complementarias según los resultados de otras previas, se denominan pruebas en serie y se realizan cuando se cuenta con el tiempo y los recursos para hacer una evaluación pausada sin poner en riesgo la salud del paciente. La secuencia permite ser más específica y aumenta el valor predictivo positivo, al tiempo que disminuye la sensibilidad y el valor predictivo negativo. Evita exámenes costosos gracias a la exploración previa con pruebas de mas económicas; aunque se corre el riesgo de no hacer el diagnóstico se tiene mayor certeza de la presencia de la enfermedad cuando el resultado es positivo (**Ruiz A. 2001**) (**Tabla7**).

#### **2.7.3.2 Pruebas en paralelo**

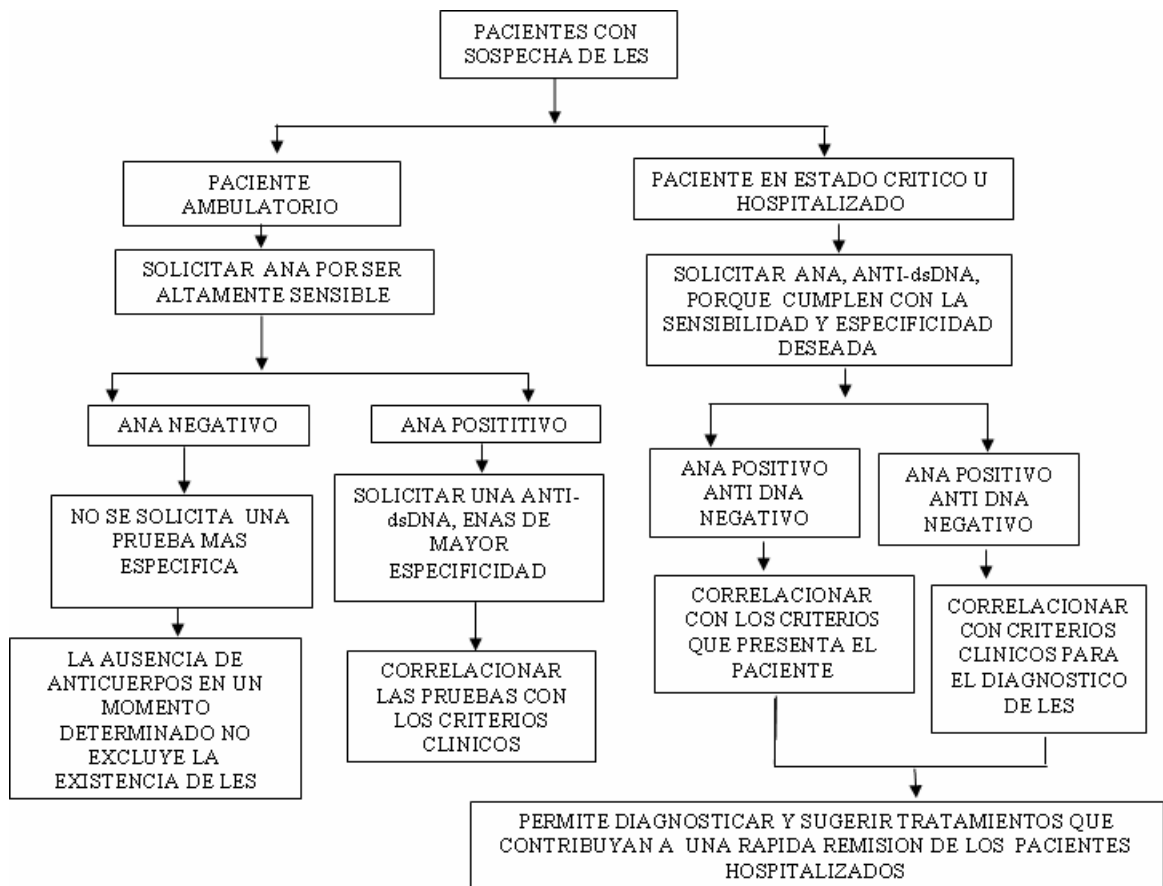
La realización simultánea de varias pruebas complementarias se denomina pruebas en paralelo y se aplican a pacientes que necesitan una rápida evaluación como los pacientes que se encuentran hospitalizados, urgencias y UCI (Unidad de Cuidados Intensivos); además es útil cuando hay dificultades logísticas para realizar varias visitas. Esta estrategia permite incrementar la sensibilidad y el valor predictivo negativo generando así menor probabilidad de no diagnosticar la enfermedad simultáneamente aumenta el riesgo de falsos positivos reduciendo la especificidad y el valor predictivo positivo frecuentemente se utiliza en sitios de referencia lo que explica el mayor numero de casos encontrados con respecto a los sitios primarios (**Ruiz A. 2001**) (**Tabla 9**).

<b>VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS PRUEBAS EN SERIE Y EN PARALELO</b>	
<b>SERIE</b>	<b>PARALELO</b>
<b>VENTAJAS</b>	<b>VENTAJAS</b>
Aumenta la especificidad Aumenta el valor predictivo positivo, al tiempo. Reduce costos Genera mayor certeza la presencia de la enfermedad cuando la prueba es positiva.	Aumenta la sensibilidad Aumenta el valor predictivo negativo Aumenta la probabilidad de diagnosticar a un enfermo Aumenta el riesgo de falsos positivos reduciendo la especificidad y el valor predictivo positivo frecuentemente Costo- efectivo en pacientes hospitalizados.
<b>DESVENTAJAS</b>	<b>DESVENTAJAS</b>
Disminuye la sensibilidad Disminuye el valor predictivo negativo Aumenta el riesgo de falsos negativos Es menos costo-efectivo en pacientes hospitalizados.	Reduce la especificidad Disminuye el valor predictivo positivo Aumenta el riesgo de falsos positivos Es más costoso en caso de pacientes ambulatorios.

**Tabla 9.** Ventajas y desventajas de las pruebas en serie y en paralelo (Murgueitio R. y Col. 2007).

Por lo tanto antes de elegir las pruebas a utilizar se debe tener en cuenta el tipo de paciente, es decir si son pacientes ambulatorios se deben hacer pruebas en serie; iniciar con una prueba altamente sensible (ANA) y de bajo costo, y en el caso de ser positivo utilizar pruebas confirmatorias de mayor especificidad, para el caso de LES especialmente los Anti-dsDNA y ENAS; en el caso de pacientes en estado crítico que presentan criterios clínicos puede ser costo-efectivo hacer exámenes en paralelo aunque se disminuya la especificidad (**Figura 4**) (Murgueitio R. y Col. 2007).





**Figura 4.** Esquema de los métodos diagnósticos uso de pruebas en paralelo y en serie para el Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (Murgueitio R. y Col. 2007).

El LES se encontró en la población del HUS en el quinto lugar dentro de las primeras 10 causas de morbilidad entre los 15 y los 44 años durante el 2004 de consulta externa, donde se observó en 199 mujeres y 28 hombres con un total de 227 casos (**Tabla 11**) (Calderón L. 2007). En el 2005 se observó el LES nuevamente en el quinto lugar entre las 10 causas de morbilidad entre los 15 y los 44 años en consulta externa, se presentaron 290 casos de LES en población femenina y 38 en población masculina con un total de pacientes de 328 (Calderón L. 2007).

### **3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

#### **3.1 Formulación del problema**

Durante el primer semestre de 2006 y el 2007 el LES fue la segunda causa de consulta en el Departamento<sup>1</sup> de Inmunología del Hospital Universitario de la Samaritana (HUS) y el séptimo en el Departamento de Medicina Interna. En la actualidad se cuenta con una base de datos cercana a los 600 pacientes con diagnóstico de LES durante los últimos 10 años.<sup>2</sup> esto demuestra el gran numero de pacientes con esta patología atendidos en la institución, además, el laboratorio de inmunología del hospital procesa un promedio de 940 ANA y 520 Anti-dsDNA al año por lo que es de gran utilidad para el hospital determinar si estos paraclínicos son solicitados de forma adecuada teniendo en cuenta otros criterios clínicos como los de la ACR para el diagnóstico de LES. Para este estudio es importante determinar las características sociodemográficas de nuestros pacientes y desde el punto de vista del laboratorio de inmunología observar si desde la solicitud ANA y Anti-dsDNA se puede establecer si hay o no sobreutilización por parte del personal medico debido a que son pruebas de apoyo diagnóstico para colagenosis y LES lo que permite aproximarse un poco al grado de pertinencia medica en la utilización de nuestro laboratorio de autoinmunidad.

#### **3.2 Pregunta de Investigación**

Cuál es la proporción de pacientes ANA y/o Anti-dsDNA Positivo en una población con sospecha de colagenosis y/o LES (4 criterios ACR), con el objeto de establecer si hay sobreutilización en la solicitud de estas pruebas por parte del personal medico dado su alto costo para la institución y profundizar en el conocimiento sociodemográfico de la población estudiada durante el periodo comprendido entre el 1 de Julio de 2006 y el 31 de Diciembre de 2007.

---

1. Información brindada por el área estadística y registros médicos el Hospital Universitario e la Samaritana.

2. Estadística mensual generada por el software del laboratorio HEXALIS.

### **3.3 Justificación**

Una de las patologías autoinmunes tratadas en HUS con mayor frecuencia es el LES; esta enfermedad presenta una gran diversidad de autoanticuerpos que pueden ser medidos en el laboratorio; a la fecha se han reconocido más de 50 autoantígenos blanco de anticuerpos en pacientes con LES. Aunque solo unos pocos son detectables en la práctica clínica (Quintana G, 2003). Diariamente en los laboratorios de inmunología y reumatología los anticuerpos antinucleares (ANA), junto con los anticuerpos Anti-dsDNA de doble cadena han sido motivo de mayor estudio (Quintana G, 2003) y son las pruebas solicitadas con mayor frecuencia en el laboratorio de Inmunología del HUS.

Los resultados de las pruebas realizadas deben ir siempre correlacionados con la historia clínica del paciente, un adecuado examen físico que considere la presencia de cuatro de los once criterios diagnósticos establecidos por el ACR (Egner W, 2000)

Este estudio permitirá conocer la proporción de ANA y Anti-dsDNA solicitados como apoyo diagnóstico para LES respecto al total de solicitudes que se hicieron en el periodo estudiado; correlacionarlo con los criterios de la ACR que se tuvieron en cuenta al momento en que se solicitaron estas pruebas para pacientes con 3 criterios ACR (casos probables) y 4 o más criterios ACR (casos confirmados).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo general**

Determinar la proporción de pacientes con 3 y 4 criterios ACR de LES en una población hospitalizada y de consulta externa del Hospital Universitario de la Samaritana (HUS) que se les solicitaron ANA y/o Anti-dsDNA durante el 1 de julio del 2006 al 31 de diciembre del 2007.

### **4.2. Objetivos específicos**

1. Describir las variables sociodemográficas de los casos sospechosos, probables y confirmados de LES diagnosticados en el HUS.
2. Describir proporción de casos sospechosos, probables y confirmados de LES determinados por el número de criterios ACR que presenten.
3. Analizar la distribución y proporción de ANA y Anti-dsDNA positivos y negativos de los casos sospechoso probables y confirmados de LES.
4. Conocer el porcentaje de ANA y Anti-dsDNA solicitados por cada servicio durante el 1 de Julio del 2006 y 31 de Diciembre del 2007.
5. Describir la frecuencia y proporción de los criterios ACR en los pacientes que se clasificaron como casos sospechosos, probables y confirmados.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 Diseño de la investigación

Se realizó un estudio de tipo descriptivo retrospectivo para determinar las características sociodemográficas y la distribución de los criterios diagnósticos del ACR en pacientes<sup>2</sup> hospitalizados y de consulta externa con LES del HUS, tomando como fuente pacientes a quienes se les solicitó ANA y Anti-dsDNA por cuanto la detección por códigos de CIE 10 es muy compleja dada la existencia de mas de 30 códigos para colagenosis y 12 para LES, lo que dificultó la detección de casos por esta vía.

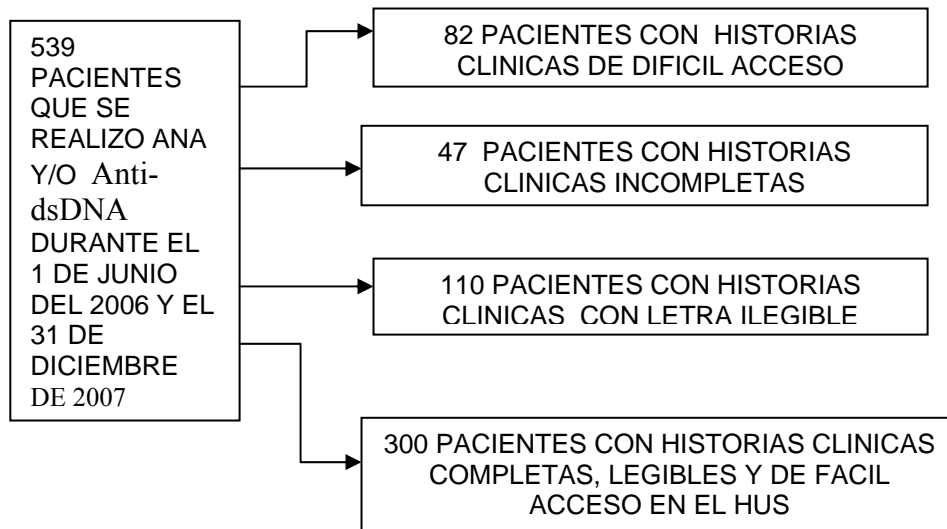
#### 5.1.1 Población y muestra

Pacientes del HUS hospitalizados y de consulta externa a quienes se les solicito Anti-dsDNA y/o ANA de los diferentes servicios del HUS en el periodo comprendido entre el 1 de Julio de 2006 y 31 de Diciembre de 2007.

Se creó una base de datos por el programa SPSS utilizando HEXALIS como programa de origen de los datos de los pacientes a los que se les había realizado Anti-dsDNA y/o ANA durante el periodo de estudio. De esta se base se obtuvieron un total de 539 pacientes; de los cuales 239 (46%) no fueron incluidos en el estudio (82 historias clínicas no fueron accesibles en el momento en que se realizo el análisis por reubicación del servicio de estadística, 47 no contaban con las variables que requería el estudio y 110 no fueron analizadas por letra ilegible). Finalmente se obtuvieron 300 historias que cumplían con los criterios de inclusión por lo tanto fueron analizados independiente del resultado de las pruebas (**Figura 5**).

---

3. HEXALIS: Software del Laboratorio de Inmunología.



**Figura 5.** Selección de pacientes de acuerdo a criterios de inclusión

### 5.1.2 Variables (Anexo 1)

## 5.2 Fuentes de información y técnicas de recolección

Los datos se obtuvieron del software HEXALIS, a partir del cual se seleccionaron los pacientes a quienes se les realizó ANA y/o Anti-dsDNA durante el período comprendido entre el 1 julio de 2006 y 31 de diciembre del 2007 (539 pacientes). A partir de este programa y para cada paciente se obtuvieron los siguientes datos:

- Número de Historia clínica
- Tipo de documento
- Pruebas realizadas
- Resultado de ANA (Positivo títulos mayor o igual a 1/160 , cualquier patrón)
- Resultado de ANA (Negativo o menor a 1/160)
- Anti-dsDNA (Positivos títulos mayor o igual a 1/10)
- Anti-dsDNA (Negativos)

Para reducir el sobrediagnóstico e incrementar especificidad y reducir los falsos positivos de ANA que se presentan en un 2.5% al 5% de la población sana se tomo como punto de corte 1/160 (Homburger HÁ, 1996).

Conociendo los datos anteriores se utilizó el programa SPSS para crear la base de datos. A partir de esta información se solicitaron las historias clínicas al departamento de estadística del hospital, a medida que se analizó cada historia clínica se aplico el instrumento de recolección de datos (**Anexos 1y 2**).

### **5.2.1 Calidad del dato**

Los datos obtenidos de HEXALIS están protegidos de tal forma que no permite modificaciones de los resultados de las pruebas este es uno de los motivos por los cuales se realiza el estudio durante el periodo comprendido entre 1 de julio de 2006 y 31 de diciembre de 2007 fecha en la cual el laboratorio cuenta con este programa.

Se obtuvo una muestra de 539 pacientes los cuales se revisaron independientemente si el resultado de las dos pruebas era positivo y/o negativo. Posteriormente se solicito al departamento de estadística las historias clínicas y se excluyeron los pacientes que con historia clínica incompleta, y pacientes con historia clínica que no este disponible o que sea ilegible.

Para evaluar la confiabilidad y concordancia de la información obtenida de las historias clínicas se realizo prueba aleatoria de 20 historias que fueron evaluadas por médicos del departamento de medicina Interna. Una vez se corrobora la información se continuo con el estudio (**Anexo 3**).

### 5.2.2 Control de errores y sesgos

SESGO	TIPO DE SESGO	ESTRATEGIA DE CONTROL
De selección	Selección de pacientes con resultados positivos y negativos para ANA y Anti-dsDNA.	Se incluyen todos los pacientes que se realizaron ANA y Anti-dsDNA independiente de su resultado teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
	Los datos no fueron tomados directamente por las investigadoras.	Se excluyeron las historias clínicas incompletas, letra ilegible o que no cumplían con los criterios de inclusión.
De información	Ausencia de información referente algunas de las variables.	Se excluye la historia clínica
	Del sujeto investigador por falta de pertinencia medica.	Se tomo una muestra aleatoria para corroborar los datos obtenidos por parte de Médicos Internistas.
	VARIABLES QUE INFLUYEN EN RESULTADO DE LOS DESENLACES	Estratificación por variables demográficas y de interés.
De	Enfermedades	Se confirma teniendo en cuenta los



confusión	autoinmunes diferentes a LES	criterios ACR.
	No se realizo prueba piloto de las historias clínicas.	Se tomaron todas las historias clínicas a las que se tuvieron acceso y que cumplían con los criterios inclusión.
Error de medición	Periodo de investigación no aleatorio.	Los datos fueron tomados del periodo comprendido en entre el 1 de junio de 2006 y 31 de diciembre del 2007 porque a partir de esta fecha se implementa HEXALIS como programa base del laboratorio de inmunología.

**Tabla 10.** Control de errores y sesgos

### 5.3 Análisis de información

<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS</b>	<b>VARIABLE</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>
1. Describir las variables sociodemográficas de los casos sospechosos, probables y confirmados de LES diagnosticados en el HUS.	1. Edad	Años En Quinquenios
	2. Género	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Femenino</li> <li>•Masculino</li> </ul>
	3. Lugar De Procedencia	<b>Anexo Municipios de Cundinamarca</b>
	4. Servicio	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Medicina Interna</li> <li>•Inmunología Y</li> </ul>

		Reumatología •Neurología •Gastroenterología •Ginecología •Neumología •Nefrología •Dermatología •Medicina General •Hematología •Oftalmología •Ortopedia •Endocrinología •Cardiología
	5. Tipo De Consulta	•Hospitalizados •Consulta Externa
2. Describir la frecuencia y proporción de casos sospechoso probables y confirmados de LES determinados por el número de criterios ACR que presenten.	6. Caso Sospechoso	1.No Presenta Criterios ACR 2. Presencia De Dos Criterios ACR.
	7. Caso Probable	1. No Presenta Criterios ACR. 2. Presencia De Tres Criterios ACR.
	8. Caso Confirmado	1. No Presenta Criterios ACR. 2. Presencia De Cuatro O Mas Criterios ACR.

<p>3. Analizar la distribución de ANA y Anti-dsDNA de casos sospechoso probables y confirmados de LES.</p>	<p>9. ANA Positivo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANA Positivo Homogéneo Títulos Mayor O Igual A 1/160.</li> <li>• ANA Positivo P. Moteado Títulos Mayor O Igual A 1/160.</li> <li>• ANA Positivo P.Centromerico Títulos Mayor O Igual A 1/160.</li> <li>• ANA Positivo P. Nucleolar Títulos Mayor O Igual A 1/160.</li> <li>• ANA Positivo P. Mixto Títulos Mayor O Igual A 1/160.</li> <li>• ANA Positivo Patrón Puntos Nucleares Múltiples</li> </ul>
	<p>10. ANA Negativo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANA Negativo O Menor A 1/160.</li> <li>• ANA Negativo Patrón Citoplasmático Sugestivo De Mitochondria</li> <li>• No Se Solicito La Prueba</li> </ul>
	<p>11. Anti-dsDNA Positivo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-dsDNA Positivo Títulos Mayor O Igual A 1/10</li> </ul>
	<p>12. Anti-dsDNA Negativo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• .Anti-dsDNA Negativo Títulos Menor A 1/10</li> <li>• No Se Solicito La Prueba</li> </ul>

<p>4. Conocer el porcentaje de ANA y Anti-dsDNA solicitados por cada servicio durante el 1 de Julio del 2006 y 31 de Diciembre del 2007.</p>	<p>ANA Positivo</p> <p>ANA Negativo</p> <p>Anti-dsDNA Positivo</p> <p>Anti-dsDNA Negativo</p> <p>Servicio</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultado del Examen</li> <li>• Servicio</li> </ul>
<p>5. Describir la frecuencia y proporción de los criterios ACR en los pacientes que se clasificaron como casos sospechosos, probables y confirmados.</p>	<p>13. Erupción Malar</p> <p>14. Erupción Discoide</p> <p>15. Fotosensibilidad</p> <p>16. Ulceras Orales</p> <p>17. Artritis</p> <p>18. Serositis</p> <p>19. Compromiso Renal</p>	<p>1.No</p> <p>2.Si</p> <p>1.No</p> <p>2.Si</p> <p>1.No</p> <p>2.Si</p> <p>1.No</p> <p>2.Si</p> <p>1.No Presenta</p> <p>2.Pleuritis</p> <p>3.Pericarditis</p> <p>1.No Presenta</p> <p>2. Falla Renal Sin Especificación.</p>

		3. Falla Por Proteinuria Y/O Cilindros Celulares Y/O Azoados.
	20. Compromiso Neurológico	1.No Presenta 2.Convulsiones 3.Psicosis
	21. Compromiso Hematológico	1. No Presenta 2.Anemia Hemolítica 3.Leucopenia Menor De 4000 X Mm3 4.Linfopenia Menor De 1500 X Mm3 5.Trombocitopenia Menor De 100000 X Mm3
	22. Alteraciones Inmunológicas	1. No Presenta 2.Anticuerpos Anti- Sm 3.Anticuerpos Antifosfolípidicos Demostrados Por : 3.1Anticuerpos Anticardiolipina IgG O IgM 3.2.Anticoagulante Lúpico 3.3.VDRL Falso

**Tabla 11.** Plan de análisis de los objetivos planteados.

## **5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **5.4.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes a los que se les realizo Anti-dsDNA y ANA entre el 1 de Julio de 2006 y el 31 de Diciembre de 2007 en el Laboratorio de Inmunología del HUS.
- Pacientes que sean de consulta externa y hospitalizados

### **5.4.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con historia clínica incompleta
- Pacientes que no tengan historia clínica en el HUS.
- Historia clínica ilegible.
- Historia clínica que no se encuentra disponible

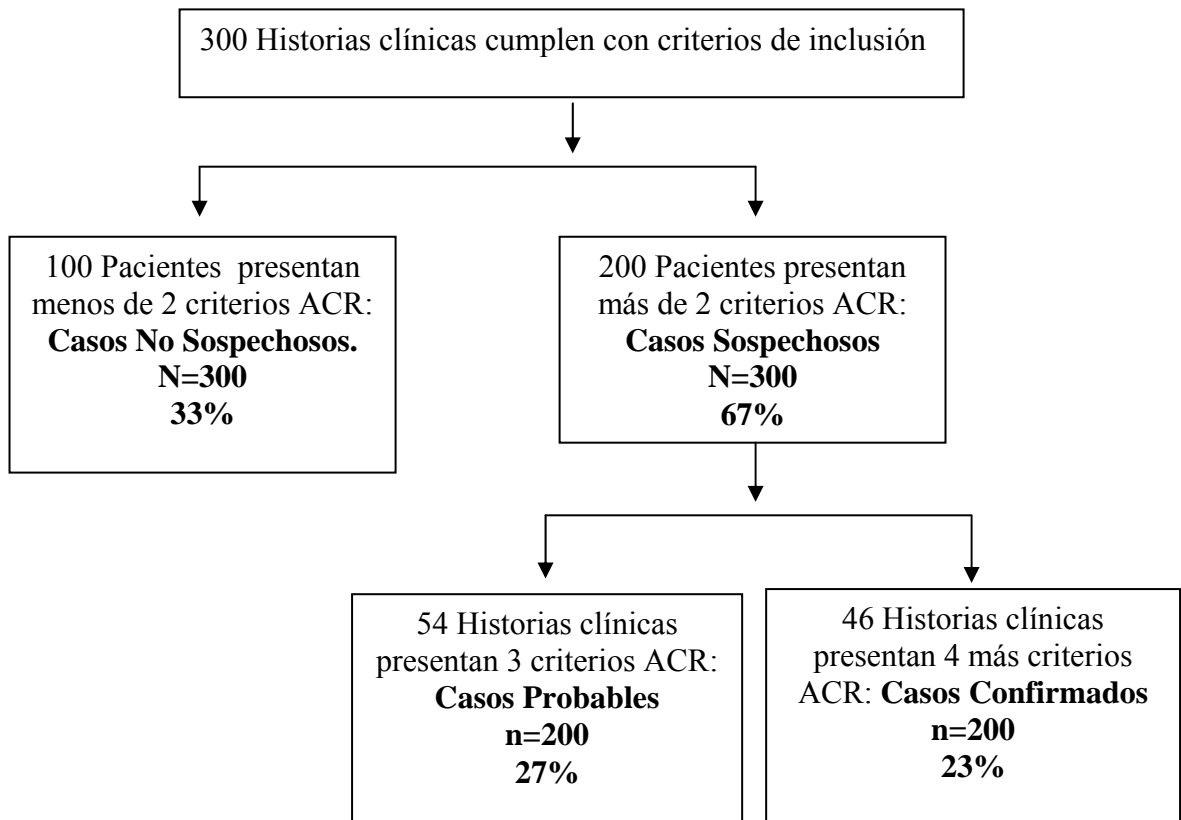
## **5.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Las consideraciones éticas que se van a tener en cuenta incluyen los siguientes puntos fundamentales:

- No se identificarán los sujetos incluidos en la base de datos y se mantendrá la confidencialidad de información relacionada con su privacidad. En caso que se necesite referir algún caso en particular este se hará por un número.
- Compromiso por parte de los investigadores que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.
- Únicamente se utilizarán los datos consignados en la historia clínica definidos previamente en el protocolo y que estén relacionados directamente con el tema de investigación.
- En cuanto al consentimiento informado de acuerdo al Capítulo 1 Artículo 16 de la resolución 8430 de 1993 “En el caso de investigaciones con riesgo mínimo, el comité de ética en Investigación de la institución investigadora, por razones justificadas, podrá autorizar que el Consentimiento Informado de obtenga sin formularse por escrito y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador de la obtención.”
- Los investigadores se comprometen a la aplicación de las normas de Helsinki que norman la elaboración en seres humanos.

## 6. RESULTADOS

De un total de 539 pacientes a los que se les solicitó Anti-dsDNA y/o ANA durante el 1 de julio de 2006 y 31 de diciembre de 2007 se revisaron 300 historias clínicas que cumplían con los criterios de inclusión que requería el estudio, de los cuales se encontraron 100 historias clínicas que no presentaban ningún criterio ACR (casos no sospechosos), 200 historias clínicas presentaban más de 2 criterios ACR (casos sospechosos); de estas últimas 54 presentaban 3 criterios (casos probables) y 46 presentaban 4 o más criterios (casos confirmados) las 100 historias restantes solamente presentaban 2 criterios por lo que no son relevantes para el presente estudio, (**Figura 6**).



**Figura 6.** Distribución de la muestra según el número de criterios.



## 6.1 Variables Sociodemográficas

### 6.1.1 Género y Edad

De los pacientes que presentaban 3 criterios definidos como caso probable se observó una distribución según el género de la siguiente manera: El 70.3% (38/54) pertenecieron al género femenino con una edad promedio de  $36 \pm 14$  años y un rango de edad de 17 a 67 años. El 29.7 % (16/54) pertenecieron al género masculino con una edad promedio de  $51 \pm 16$  años y un rango de edad de 26 a 78 años.

Para los pacientes con 4 o mas criterios (caso confirmado), se observo que el 80% (37/46) pertenecían al género femenino con una edad promedio de  $42 \pm 15$  años y un rango entre 17 a 73 años. El 20% (9/46) pertenecían al género masculino, con una edad promedio de  $50 \pm 25$  años y un rango de 14 a 84 años. (**Tabla 12**)

GÉNERO	PACIENTES CON 3 CRITERIOS ACR N=54 (PROBABLES)				PACIENTES CON 4 CRITERIOS ACR N=46 (CONFIRMADOS)			
	N	%	EDAD(años) X $\pm$ DS	RANGOS	N	%	EDAD(años) X $\pm$ DS	RANGOS
FEMENINO	38	70	36	17-67	37	80	36	17-73
MASCULINO	16	30	51	26-78	9	20	50	14-84
TOTAL	54				46			

**Tabla12.** Distribución de la edad según el género casos probables (3 criterios), casos confirmados (4 criterios)

De los 46 pacientes confirmados se encontró que 20 estaban entre el rango de 49 a 83 años.

### 6.1.2 Tipo de Consulta

Tanto en los casos probables como en los confirmados se observó que la mayor parte de los pacientes fueron atendidos por consulta externa, 32 para casos probables y 26 para confirmados (**Tabla 13**)

TIPO DE CONSULTA	PACIENTES CON 3 CRITERIOS ACR (PROBABLES)					PACIENTES CON 4 CRITERIOS ACR (CONFIRMADOS)				
	MUJERES 70,3%		HOMBRES 29,7% N=16		TOTAL	MUJERES 80%		HOMBRES 29,7%		TOTAL
	n	%	n	%		n	%	n	%	
HOSPITALIZACION	15	27,7	7	13	22	12	26	8	17	20
CONSULTA EXTERNA	23	42,6	9	16,7	32	25	54	1	2,1	26
<b>TOTAL</b>					<b>54</b>					<b>46</b>

**Tabla 13.** Proporción hospitalización y consulta externa por género en los casos confirmados

### 6.1.3 Tipo de Servicio

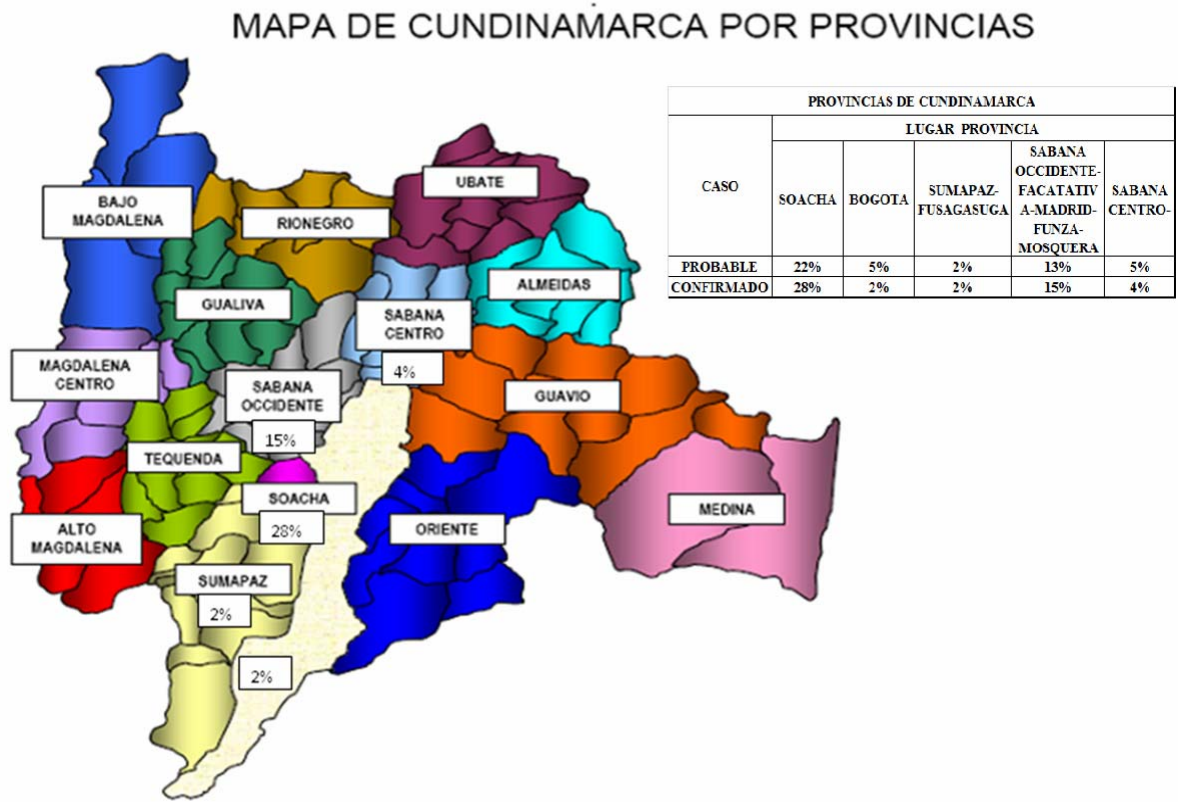
En cuanto al servicio que maneja mayor número de pacientes probables y confirmados de LES se encontró que fue Medicina Interna seguido por Inmunología (**Tabla 14**)

TIPO DE SERVICIO	PACIENTES CON 3 CRITERIOS ACR		PACIENTES CON 4 CRITERIOS ACR	
	n	%	n	%
MEDICINA INTERNA	32	59	30	65
INMUNOLOGIA	7	13	6	13
OTROS SERVICIOS	15	28	10	22
<b>TOTAL</b>		<b>54</b>		<b>46</b>

**Tabla 14** Proporción de servicios que solicitaron ANA y/o Anti-dsDNA en el HUS en los casos confirmados

### 6.1.4 Lugar de Procedencia

El lugar de procedencia de la mayoría de los pacientes probables y confirmados fue el municipio de Soacha. (Tabla16).



**Figura7** . Lugar de procedencia casos sospechosos, probables, confirmados

## 6.2 Variable de pruebas diagnosticas

### 6.2.1 Resultados de ANA

De los 54 casos probables detectados hubo una positividad de ANA en un 59% (32/54) con títulos mayores ó iguales a 1/160 donde se distribuyeron según el género en 15%(8/54) en hombres y 44%(24/54) en mujeres con títulos predominando el

patrón homogéneo. De los 46 casos confirmados se encontró que el 87% (40/46) fueron positivos con títulos mayores o iguales a 1/160 con una distribución según el género de 67% (31/46) para mujeres y de 20% (9/46) para hombres para este ultimo grupo el 100% de los pacientes presentaban patrón homogéneo. (**Tabla 15 -16**)

RESULTADO DE LA PRUEBA	CASOS PROBABLES						CASOS CONFIRMADOS					
	MUJERES 70,3% N= 38		HOMBRES 29,7% N=16		TOTAL		MUJERES 80% N= 37		HOMBRES 29,7% N=9		TOTAL	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
<b>ANA POSITIVO</b>	24	44	8	15	32	59	31	67	9	20	40	87
<b>ANA NEGATIVO</b>	14	26	8	15	22	41	6	13	0	0	6	13

**Tabla 15** Comparación de ANA entre género de los pacientes que presentan 3 y 4 Criterios ACR.

PATRON	CASOS PROBABLE		CASO CONFIRMADO	
	n	%	N	%
<b>HOMOGENEO</b>	<b>24</b>	<b>44,4</b>	<b>40</b>	<b>100</b>
<b>MOTEADO</b>	<b>6</b>	<b>11,1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>CENTROMERICO</b>	<b>0</b>	<b>3,7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>MIXTO</b>	<b>2</b>		<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>		<b>40</b>	<b>100</b>

**Tabla 16.** Patrones ANA por IFI en los casos probables

### 6.2.2 Resultados Anti-dsDNA

En los casos probables se solicitaron 37 pruebas de Anti-dsDNA de las cuales 27.7%(15/54) fueron positivas con resultados mayores o iguales a 1/10 con una distribución según el género de 32,4% (12/54) para mujeres y de 8.1% (3/54) para hombres. En los casos confirmados se realizaron 33 pruebas para Anti-dsDNA de las cuales 41.3%(19/46) fueron positivas con títulos mayores o iguales a 1/10 que se distribuyeron según el género en un 36% (12/37) mujeres y 12% (7/33) hombres.

(Tabla 17)

RESULTADO DE LA PRUEBA	CASOS PROBABLES (54)						CASOS CONFIRMADOS (46)					
	MUJERES 70,3% N=38		HOMBRES 29,7% N=16		TOTAL		MUJERES 80% N=37		HOMBRES 29,7% N=9		TOTAL	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anti-dsDNA POSITIVO	12	22	3	5	15	40.5	12	36	7	21	19	57.5
Anti-dsDNA NEGATIVO	16	29.6	6	11	22	59.4	12	36	2	6	14	42.4

**Tabla 17** Comparación de anticuerpos Anti-dsDNA entre género de los pacientes que presentan 3 y 4 criterios ACR.

### 6.3 Variables criterios diagnósticos

En los casos probables se encontró que de los 11 criterios ACR la población femenina presento principalmente compromiso hematológico con un 28% (15/54), seguido por artritis y fotosensibilidad con 24% (13/54) y un 20% (11/54) respectivamente. Para el género masculino los casos más relevantes es el compromiso hematológico y renal que presentan un 20 y 11% coincidiendo con el género femenino, el compromiso

hematológico fue el de mayor porcentaje. En los casos confirmados los criterios ACR se presenta nuevamente en mayor proporción en la población femenina encontrando así como criterio principal nuevamente el compromiso hematológico con un 67% (31/46) seguido de compromiso renal con el 41% (19/46), fotosensibilidad y alteraciones inmunológicas con un 35% (16/46) (**Tabla 18**). El género masculino presento un porcentaje del 11% (5/46) para compromiso hematológico y renal.

CRITERIOS ACR	CASOS PROBABLES						CASOS CONFIRMADOS					
	HOMBRES		MUJERES		TOTAL		HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	29.7 %(16/54)		70.3%(38/54)				35.7%(9/46)		80% (37/46)			
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
ERUPCION MALAR	0	0	4	7	4	7	2	4	7	15	9	19
ERUPCION DISCOIDE	2	4	3	5	5	9	1	2	8	17	9	19
FOTOSENSIBILIDAD	1	2	11	20	12	22	2	4	16	35	18	39
ULCERAS ORALES	1	2	2	4	3	6	0	0	6	13	6	13
ARTRITIS	4	7	13	24	17	31	4	9	14	30	18	39
SEROSITIS	3	5	4	7	7	12	2	4	5	11	7	15
COMPROMISO RENAL	6	11	7	13	13	24	5	11	19	41	24	52
COMPROMISO NEUROLOGICO	1	2	6	11	7	13	3	6	1	2	4	8
COMPROMISO HEMATOLOGICO	11	20	15	28	26	48	5	11	31	67	36	78
ALTERACION INMUNOLOGICA	4	7	7	13	11	14	1	2	16	35	17	37

**Tabla 18.** Comparación de la frecuencia de criterios ACR entre género.

## 7. DISCUSIÓN

El lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune compleja de origen desconocido caracterizada por la producción de numerosos anticuerpos contra diversos antígenos propios del individuo. La diversidad de los síntomas clínicos, serológicos e inmunológicos son el resultado de la activación de mecanismos inmunes, diferentes genes y vías de la inflamación que compromete los órganos y sistemas (Stringa O. 2006). Para el diagnóstico de LES los 11 criterios ACR han sido utilizados como ayuda en su diagnóstico (Gill J. 2003) y son usados en el presente estudio como instrumento de análisis.

En las características sociodemográficas de género en la población con 3 criterios ACR para LES (casos probables) se estableció una proporción hombre: mujer de 1:2 y de 1:4 en los casos confirmados, siendo este último grupo los pacientes que presentaron 4 o más criterios de la ACR, con diagnóstico de LES. Según la literatura se ha establecido que la proporción hombre : mujer es de 1:8-10 (Kiss E.2002) teniendo en cuenta la proporción encontrada en el presente estudio es diferente a la reportada internacionalmente probablemente por los rangos de edades de los pacientes atendidos en el servicio de medicina interna del HUS donde se concentra la mayor parte de los pacientes lúpicos y donde según el perfil epidemiológico del hospital en este servicio es donde más adultos mayores son atendidos y la mayoría de los pacientes son mujeres se observa que la edad promedio de los hombres es de 50 años, por lo que es posible que sea atendida una mayor población masculina en este rango de edad lo que puede estar afectando la relación hombre: mujer, sin embargo, en un estudio a nivel nacional donde se estudiaron pacientes con diagnóstico de LES de un hospital de Bogotá y publicado por Ruiz y col en el 2003 la proporción hombre : mujer es de 1:5-6 acercándose más a los resultados obtenidos en el presente estudio, esto posiblemente se explica por la similitud de los factores genéticos, ambientales y socioeconómicos de la población estudiada.

Usualmente las mujeres que desarrollan LES predomina un rango de edad entre los 15 a los 44 años ó de los 20 a los 40 años como se encuentra descrito en diversos estudios (Siegel M, 1973 Miche MI,1985) en hombres la edad oscila entre 50 y 60 años o mayores de 60 años (Hopkinson ND, 1993) la población femenina con mas de 4 criterios ACR se encuentran antes de la cuarta década de la vida, es decir en su pico reproductivo se observa un decline después de los 49 años ,razón por la cual se puede decir que las hormonas sexuales juegan un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad esto se puede correlacionar con la aparición de la menopausia, por ejemplo, se conoce que las mujeres con LES presentan niveles de estrógenos y prolactina significativamente más altos que mujeres sin la enfermedad, es por esto que se sugiere que las hormonas modulan la incidencia y severidad de la enfermedad (McMurray, 2003 ).

Respecto a las pruebas de laboratorio el presente estudio encontró que para ANA el 87% de los pacientes que presentaban 4 criterios fueron positivos para la prueba con títulos  $\geq 1/160$  y de estos el 100% mostraban un patrón homogéneo, correlacionándose con lo descrito en la literatura donde el 90-100% de los pacientes con LES presentan ANA positivo y el patrón mas asociado es el homogéneo (Rose, 2002). Debido a que el ACR sugiere tomar como punto de corte  $1/160$ , el 13% restante corresponde a los ANA negativo que probablemente son positivos con títulos iguales a  $1/80$  esto, puede disminuir la sensibilidad incrementando la especificidad. En cuanto a los pacientes con 3 criterios ACR solamente el 59,2% fueron positivos para ANA en títulos  $\geq 1/160$ , esto refleja posiblemente la baja sensibilidad del punto de corte de  $1/160$  probablemente algunos de estos pacientes desarrollaran LES confirmado y otros probablemente correspondan a otras colagenosis lo cual solo se podría establecer a través del seguimiento a esta corte (Alarcon, 2004) por lo que seria de gran utilidad un estudio de tipo prospectivo y de seguimiento de estos pacientes, como también de los clasificados en este estudio como sospechosos (2 criterios ACR). El número necesario de pruebas para detectar



casos sospechoso fue de 1.5 (3/2) para ANA lo cual para una enfermedad tan grave implica un alto rendimiento en la valoración clínica.

Para los anticuerpos Anti-dsDNA en los hombres con 4 criterios ACR se pudo observar un porcentaje del 21% de positivos el cual es mayor que en los pacientes con 3 criterios donde es del 8.1%, para la mujeres no se observaron cambios significativos en cuanto al porcentaje de positivos entre pacientes con 3 y 4 criterios no obstante presentan un mayor porcentaje de positivos comparado con los hombres.

En los casos probables de las 37 pruebas solicitadas para de Anti-dsDNA el 40.5%(15/33) fueron positivas con resultados mayores o iguales a 1/10, para los casos confirmados se realizaron 33 pruebas para Anti-dsDNA de las cuales fueron positivas el 57.5% (19/33), estos datos nos permiten determinar que la solicitud es pertinente y se tienen en cuenta el valor pre-test de la prueba junto con la presencia de otros criterios clínicos al momento de la solicitud lo cual maximiza la costo-efectividad de estas pruebas en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes. Los casos positivos de Anti-dsDNA son altamente predictores del desarrollo posterior de LES confirmados, es decir que los casos probables casi el 50% son de mayor probabilidad de LES completo a futuro. Existe información reciente sugiere que el que el 85% de los pacientes con LES han tenido autoanticuerpos que preceden los síntomas por 2 a 3 años y avances hasta de 10 años y suelen aparecer en forma jerárquica temporal: ANA, Anti-dsDNA, ACAs, SM, y RNP (Arbuckle MR, 2003)

En la literatura existen varios estudios de cohortes como el Euro Lupus Project donde se analizan las diferentes características clínicas de los pacientes con LES, para la población latinoamericana existen dos grandes estudios: el estudio GLADEL y el estudio LUMINA, estos buscan analizar y establecer las características sociodemográficas, étnicas y clínicas de pacientes con diagnóstico de LES de minorías étnicas puramente hispano-americanas. En el estudio GLADEL se analizó una cohorte de 1214 pacientes con LES donde se clasificaron en tres grupos de

acuerdo a sus características étnicas en blancos (ancestros Europeos), mestizos (con ancestros amerindios y blancos) y Africano latinoamericanos (con un ancestro africano) en este ultimo grupo se encuentra la población colombiana con una cohorte de 200 pacientes. En este estudio se observo que las manifestaciones cutáneas y la fotosensibilidad fueron menos frecuentes en mestizos mientras que las lesiones discoides fueron mas frecuentes en el grupo ALA que en el resto, la enfermedad renal fue significativamente mas frecuente en los mestizos y el grupo ALA que en los blancos, observándose un alta frecuencia de síndrome nefrotico en los ALA; en cuanto a las manifestaciones hematológicas, los mestizos y el grupo ALA tuvieron mayor presencia de linfopenia (Pons-Estel, 2004). Este estudio tiene gran relevancia por la característica con la serie estudiada en HUS de casos por cuando relacionaron el análisis de regresión logística y encontraron que el menos OR en población mestiza de nefritis (1.95) y linfopenia (1.58) fue el más elevado de todos los grupos étnicos, en población blanca de 1.0 respectivamente y en afrolatinoamericanos no hubo incremento para nefritis pero si para linfopenia.

En el estudio LUMINA se observo la presencia de los criterios ACR de cuatro grupos étnicos: hispanos de Texas, hispanos de Puerto Rico, Afroamericanos y caucásicos. Este estudio registro un total de 471 pacientes con LES donde se encontró que los hispanos de Texas presentaron con mas frecuencia artritis y ANA positivos que el resto de los grupos. También se pudo observar que los afroamericanos y los hispanos de Texas presentaban con más frecuencia los criterios renales, hematológicos e inmunológicos. (Alarcón G, 2004). En el estudio de Andrade y cols para el grupo LUMINA se busco determinar el impacto del género sobre las manifestaciones clínicas en una cohorte de 618 pacientes con LES, se encontró que las manifestaciones hematológicas (linfopenia) fueron predominantes en el género masculino con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 5$ ) entre los dos grupos (Andrade R, 2007)

CRITERIOS CLINICOS	EURO-LUPUS n = 1000	GLADEL n = 1214	HUS 1992-2002 Marulanda y Cols. n = 138	HUS 2007 n = 46	PROMEDIO Estudios en el HUS} N 184
Manifestaciones Cutáneas Fotosensibilidad, erupción malar, erupción discoide, ulceras orales	81%	42.7%	81.8%	90%	84.2
SNC Convulsiones, Psicosis	27%	6.5%	20.7%	8%	16.8
Músculo articulares Artritis/artralgias	84%	93.2%	74%	39%	57
Serositis Pericarditis Pleuritis	14%	19.5%	36%	15%	32
Renales Compromiso clínico	39%	46%	52.4%	52%	52.2
Hematológica Anemia hemolítica Leucopenia Linfopenia Trombótico	44%	41%	60%	78%	64

**Tabla 19:** Porcentaje de manifestaciones obtenidas en EuroLupus Project, GLADEL, Marulanda y Cols y el presente estudio.

Realizando una comparación entre los estudios publicados (GLADEL, EuroLupus, Marulanda y cols) (Tabla 22) encontramos que en cuanto a las manifestaciones cutáneas este estudio presenta mayor similitud con el EuroLupus, Marulanda y cols (EuroLupus 81%, Marulanda y cols 81.8% y el presente 90%) mientras que el estudio GLADEL solo presenta un 42%, porcentaje que corresponde únicamente de las manifestaciones que se tuvieron en cuenta para este estudio (fotosensibilidad, rash malar, lesión discoide y úlceras orales).

En cuanto a las manifestaciones del SNC (Sistema Nervioso Central) (convulsiones, Psicosis) encontramos que el EuroLupus presenta un mayor porcentaje (14%) en comparación con los otros estudios (Marulanda y cols 9.7%, GLADEL 6.5% y el presente 8%). Esto puede asociarse a que es difícil distinguir cual es la causa de la alteración que se presenta, si es de origen primario de la enfermedad o secundario a otros compromisos como hipertensión, infecciones, fármacos, trastornos metabólicos como uremia o trastornos hidroelectrolíticos (Anaya 2005).

Al comparar las manifestaciones músculo-articulares encontramos en los 3 estudios que la artritis es uno de los compromisos que presenta mayor porcentaje (EuroLupus, GLADEL, Marulanda y Cols. con porcentajes de 84%, 93%, 74% respectivamente), en nuestra población es de tan solo 39% sumadas estas dos poblaciones (Marulanda y Cols y el presente) es 84.2% (81-90%) en pacientes con 4 o más criterios ACR, es importante mencionar que sumados a los casos probables es decir pacientes con 3 criterios ACR alcanza el 70% asemejándose a los estudios antes mencionados. De acuerdo a la literatura la artritis es una de las manifestaciones más frecuentes en la fase inicial del LES (Alarcon G, 2004) dando a entender que muchos de los casos probables (3 criterios) se tratan de pacientes con LES incompleto.

Entre las manifestaciones observadas más importantes está el compromiso renal que presenta una total concordancia con el estudio de Marulanda y Cols (52%) realizado en la misma población (Pacientes HUS), con el estudio GLADEL presenta una pequeña diferencia (46%), la mayor diferencia la presenta el Euro lupus

posiblemente por las diferencias étnicas y ambientales que existen entre estos grupos de pacientes, los datos se correlacionan con la literatura en donde el compromiso renal se presenta en mayor proporción que en latinos(Gonzales LA 2006).

En las serositis se encontró similitud entre los porcentajes obtenidos en los 3 estudios con respecto a este con valores que oscilan entre el 14 y el 19.5% para pericarditis y pleuritis.

En relación a los hallazgos hematológicos encontramos que comparando los diversos estudios existen diferencias notables, no obstante los datos obtenidos en este estudio se asemeja a los resultados generados por Marulanda y Cols (60-78, (60%)) realizado en la misma población (pacientes del HUS) lo que sugiere que este criterio es un marcador muy significativo para nuestra población.

## CONCLUSIONES

- En la población estudiada del HUS se observó que la población femenina se presenta en mayor proporción con respecto a los hombres haciendo una relación 1:4 y su rango de edad se correlaciona con la etapa de edad fértil mientras en los hombres cuya proporción fue menor se observó que su promedio de edad pertenece a una población mayor de 49 años.
- El número de casos sospechosos de LES fue elevado (67%), esto permite inferir una alta pertinencia médica en la solicitud de estos exámenes en el HUS.
- El número necesario de pruebas para detectar un caso sospechoso fue de 1,5 (3/2), esto permite inferir un uso eficiente de las pruebas en la parte médica (fase pre-analítica).
- Los servicios que solicitaron en mayor proporción ANA y anti-dsDNA fueron medicina interna e inmunológica y dado al porcentaje de estos exámenes positivos en los casos estudiados, se podría decir que una eficiente evaluación clínica contribuye a aumentar la costoefectividad de estas pruebas.
- La proporción de los criterios ACR presentes en los pacientes estudiados se compararon con estudios realizados a nivel internacional y un estudio realizado en la población con LES del HUS que permitieron observar porcentajes similares a los reportados en los estudios internacionales como lo fueron las manifestaciones cutáneas y serositis; sin embargo en este estudio se observó un incremento en la frecuencia de compromiso renal y hematológico lo que podría ser de gran significado desde el punto de vista pronóstico en el primer caso y en el segundo las manifestaciones hematológicas tempranas podrían en nuestra población incrementar altamente la sospecha de LES.

## **SUGERENCIAS**

- Se sugiere reactivar el Club de Lupus en el HUS para mejorar el seguimiento de pacientes e impactar su pronóstico y calidad de vida a través de educación continuada.
- Dada la alta frecuencia de esta patología debe crearse una base de datos continua en el tiempo que permita hacer seguimiento a los casos sospechosos de LES.
- Se sugiere realizar un estudio de cohortes de casos sospechosos y probables para definir su desenlace en el tiempo.
- Incrementar el tamaño muestral de esta población para realizar un estudio de comparación entre las poblaciones

## BIBLIOGRAFIA.

- 1) .Anaya J, Shoenfeld Y, Correa P, García M, Cervera R. **Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune.** Corporación Para Investigaciones Biológicas.2005. capitulo 22, pág. 255-273
- 2) Quintana G, Fernandez A, Restrepo JF, Rojas A, Méndez P, Rondón F, Sánchez A, Iglesias A. **Aplicación clínica de los anticuerpos en lupus eritematoso sistémico.** Revista Colombiana De Reumatología. 2003. Vol. 10 No. 1. Pág. 32-45
- 3) Egner W. **The use of laboratory test in the diagnosis of SLE American Rheumatism Association.** J. Clin Pathol ; 2000; Vol 53. Pág. 424-432.
- 4) Adams BB, Mutasim DF. **The diagnostic value of anti-nuclear antibody testing.** International Journal of Dermatology. 2000. Vol 39 Pág. 887-891.
- 5) Hochberg M.C. **Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter].**1997.Arthritis Rheum. Vol.40 No1725.
- 6) Cervera R, Espinosa G. **Lupus around the world.** Acta Reumatol Port. 2007. Vol. 32. No 2. Pág. 153-61.
- 7) Uramoto K., Michet C., Thumboo J., Sunku J., O'fallon M., y Gabriel S. **Trends in the incidente and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992.** ARTHRITIS & RHEUMATISM. 1999. Vol. 42. No 1. Pág 46-50.
- 8) Vilar P., y Sato E. **Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil).** 2002. Lupus. Vol. 11. Pág. 528-532
- 9) Nossent JC. **Systemic lupus erythematosus on the Caribbeanisland of Curacao: an epidemiological investigation.** 1992. Ann Rheum Dis. Vol.51. Pág. 1197-1201



- 10) López P., Mozo L., Gutierrez C., y Suárez A. **influence on immunological features Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age. 2003.** Lupus. Vol. 12. Pág. 860- 865
- 11) Stahl-Hallengren C, Jönsen A, Nived O, Sturfelt G. **Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis.** J Rheumatol. 2000. Vol. 27. No 3. Pág. 685-91.
- Hopkinson ND. The prevalence an incidence of SLE in UK 1980-1990. Br Med J 1993; 32:110) Hopkinson N. **Epidemiology of systemic lupus erythematosus.** Ann Rheum. 1992. Vol.51. No 12. Pág.1292-4
- 12) Zonana A., Rodríguez L., Jiménez F., Camargo A., Escobedo J., y Fraga A. **Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana.** 2002. Vol. 44. No. 3. Pág. 213-2018.
- 13) Meddings J, Grennan DM. **The prevalence of systemic lupus erythematosus (SLE) in Dunedin.** N Z Med J. 1980. Vol.91. No.656. Pág. 205-6.
- 14) Anstey NM, Bastian I, Dunckley H, Currie BJ. **Systemic lupus erythematosus in Australian aborigines: high prevalence, morbidity and mortality.** Aust N Z J Med. 1993. Vol. 23. No. 6. Pág. 646-51
- 15) Balluz L, Philen R, Ortega L, Rosales C, Brock J, Barr D, Kieszak S. **Investigation of systemic lupus erythematosus in Nogales, Arizona.** Am J Epidemiol. 2001. Vol.154. No 11. Pág.1029-36
- 16) Zonana A., Rodríguez L., Jiménez F., Camargo A., Escobedo J., y Fraga A. **Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana.** 2002. Vol. 44. No. 3. Pág. 213-2018.
- 17) Kalbhenn K. **Apoptosis y Patología Autoinmune.** Reumatología. 2002. Vol.18. No.1. Pág.24-29
- 18) D´cruz D., Khamashta M., y Hughes G. **Systemic lupus erithematosus.** Lancet. 2007. Vol 369. Pág 587-596

- 19) Saavedra MA, Carrillo S., Jara L., y Miranda J. **Tratamiento del lupus eritematoso sistémico en la paciente embarazada.** Reumatol Clin. 2005. Vol. 1. No 2. Pág. 46-51
- 20) Campillo R. **Embarazo y lupus eritematoso sistémico.** 2001. Rev cubana med gen integr. Vol. 17 No.6. Pág.580-3.
- 21) Carrion A., Figueroa F., y Martinez E. **Estudio del polimorfismo de receptores Fcγ<sub>1</sub> en pacientes chilenos con lupus eritematoso sistémico** 2003. Rev. méd. Chile. Vol.131. No.1. Pág.11-18.
- 22) Kiss E., Bhattoa H., Bettembuk P., Bologh A. y Gyula Szegedi G. **Gestación en mujeres con lupus eritematoso sistémico.** European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (Ed. Española). 2002. Vol 2. Pág. 285-290.
- 23) Grimaldi CM. **Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells.** Curr Opin Rheumatol. 2006. Vol.18. No 5. Pág. 456-61.
- 24) Sánchez S., Barajas G., Ramírez E., Moreno A., y Barbosa O. **Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica.** Rev Biomed. 2004. Vol. 15. Pág: 173-180.
- 25) Stringa O, Troielli P. **Consenso Sobre Diagnóstico y Tratamiento de Lupus Eritematoso.** Sociedad Argentina de Dermatología.2006. Pág.2-33.
- 26) Avilés J., Huerta M., Suarez R., y Lazaro P. **Lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos antitiroideos.** Med Cutan Iber Lat Am. 2003. Vol. 31. No 4. Pág 243-245
- 27) Guarnizo P y Velásquez G. **Polimorfismos de citoquinas en lupus eritematoso sistémico.** Revista colombiana de reumatología. 2004. Vol. 11. No. 3. Pág. 209-216
- 28) Namjou B., Kilpatrick J., y Harley J. **Genetics of clinical expression in SLE. 2007.** Autoimmunity, December. Vol.40. No.8. Pág. 602–612
- 29) Kelley S. **Tratado de Reumatología.** MARBAN. Selección II. 2003. Capitulo 73-75. Pág. 1089 – 1143

- 30) Parlow T, Stites D, Terr A, Imboden J, Inmunología Básica y Clínica. Ed. Manual Moderno, 10<sup>a</sup>. 2002. Cap. 31. Pág. 475-480.
- 31) Navarrete C, Ibáñez C **Rol de la Apoptosis en la Fisiopatología del Lupus Eritematoso Sistémico.** 2008 Revista Chilena de Reumatología. Vol. 24. No. 1. Pág. 30-38
- 32) Kevin A., Peters M., Beynon H., y Walport M. **Immune Complex Processing in Patients with Systemic Lupus Erythematosus In Vivo Imaging and Clearance Studies.** J. Clin. Invest. 1992. Vol. 90. Pág. 2075-2083
- 33) Truedsson L., Bengtsson A., y Sturfelt G. **Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. Autoimmunity.** 2007. Vol. 40. No. 8. Pág. 560-566
- 34) Abbas A, Abul K. Inmunología Celular y Molecular. ED. McGraw-Hill. 2002. 4<sup>a</sup> ed. Cap. 23. Pág. 348-356.
- 35) Rahman A. y Isenberg D. **Mechanisms of Disease Systemic Lupus Erythematosus.** 2008. The new england journal of medicine. Vol. 358. Pág. 929-39.
- 36) Werth V. **Cutaneous Lupus Insights into Pathogenesis and Disease Classification.** Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. 2007. Vol. 65. No. 3. Pág. 200-4
- 37) Kao AH., Manzi S., y Ramsey-Goldman R. **Review of ACR hematologic criteria in systemic lupus erythematosus.** Lupus. 2004. Vol. 13. Pág. 865-868
- 38) García A, Villegas A, González A. **Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico.** An. Med. Interna (Madrid). 2002. vol. 19. No. 10. Pág. 539-543.
- 39) Marulanda V. Características clínicas y paraclínicas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, Hospital Universitario de la Sanaritana 1992-2002

- 40) González L, Vásquez G., Uribe O., y Ramírez L. **Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento.** 2006. Vol. 13. No. 4. Pág 307-333
- 41) Manley D. **Manifestaciones cardíacas de las enfermedades reumáticas** 2001 Rev. costarric. Cardiol. Vol.3. No.3. Pág.29-34.
- 42) Brey R. **Neuropsychiatric Lupus Clinical and Imaging Aspects.** 2007. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. Vol. 65. No.3. Pág. 194-9.
- 43) Fariñas MC. **Autoanticuerpos en el Lupus Eritematoso Sistémico.** Medicina Clínica. 1993. Vol. 100. No. 3. Pág. 98-100.
- 44) Comas C, Mortera C, Figueras J, Guerola M, Mulet J, Cararach V, Devesa R, Muñoz A, Torrents M, Carrera JM. **Complete congenital atrioventricular block. Prenatal diagnosis and perinatal management.** Rev Esp Cardiol. 1997 Vol. 50. No. 7. Pág. 498-506.
- 45) Velez H. Rojas W. Borrero J y Restrepo J. **Fundamentos de Medicina. Reumatología.** 1995. Cuarta Edición. Capítulo 16. Pág. 214-226
- 46) Zamora A, Marmai C, Wolters P, Gaxiola M, Navarro C, Enfermedad Pulmonar Interciliar en Esclerosis Sistémica Progresiva. Neumología y Cirugía de Torax. 2006. Vol.65, No.S3. Pág. s4-s14.
- 47) Cadena J, Caballero L, Camargo J, Anaya J. Desarrollo Secuencial de Enfermedad de Still del Adulto, Polimiositis anti-Jo1, y Síndrome Antifosfolipídico. Revista Colombiana de Reumatología. 2003. Vol.10. No 2. Pág 159-162.
- 48) Javier C. **Anticuerpos anti-nucleares Una familia diversa.** Rev Med Hond. 2002. Vol. 70. Pág.189-193
- 49) Campos-Gonzales I., Viveros M., y Cardiel M. **Utilidad clínica de las pruebas inmunológicas especializadas en reumatología en un hospital de segundo nivel de atención en México.** 2007. Reumatol Clin. Vol. 3. No. 3. Pág. 10-6
- 50) Ghosh P. 2007., Dwivedi S., Naik S., Agarwal V., Verma A., Aggarwal A., y Misra R. **Antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence:**

- Optimum screening dilution for diagnosis of systemic lupus erythematosus.** Indian J Med Res. 2007. Vol. 126. Pág 34-38
- 51) Gill J., Quisel P., Rocca D. **Diagnosis of systemic lupus erythematosus.** **American family physician.** 2003. Vol 68. N° 11. Pág 2179-2186.
- 52) Iglesias M., y Figueroa F. **Cómo Interpretar los Exámenes Inmunológicos en Reumatología.** **Reumatología.** 2004. Vol. 20. No.4.Pág. 203-205
- 53) Feletar M., Ibañez D, Urowitz M., y Gladman D., **The impact of the 1997 update of the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: what has been changed?.** 2003. ARTHRITIS & RHEUMATISM. Vol. 48. No. 7. Pág. 2067–2073
- 54) Tan EM, Cohen AS, Fries JF. **The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.** Arthritis Rheum 1982. Vol. 25. Pág. 1271– 7.
- 55) Murgueitio R., y Prada G. **Metodos diagnósticos, medicina clínica enfoque practico.** Celsus.2007. Pág. 611-620
- 56) Ruiz A., y Gómez C. **Investigación clínica: epidemiología clínica aplicada.** Ed. ceja.2001. Pág. 269-286
- 57) Calderón L., Cepeda L. **Perfil epidemiológico Hospital Universitario de La Samaritana, Bogota 2005.** 2007.
- 58) Información brindada por el área estadística y registros médicos el Hospital Universitario e la Samaritana.
- 59) Homburger HÁ. **Cascade testing for autoantibodies in connective tissue diseases.** Mayo Clin Proc 1996.Vol 71. No 391
- 60) Resolución 8430 de 1993
- 61) Declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial.2000
- 62) Ruiz O., Londoño J., Vélez P., Ortiz I., Motta L., y Valle R. **Descripción de una cohorte de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en un Hospital de Bogotá-Colombia.** 2003. Revista colombiana de reumatología. Vol. 10. No. 4. Pág. 266-276.

- 63) McMurray. **Sex Hormonas and systemic lupus erythematosus: Review and meta- analysis.** Arthritis and Rheumatom. 2003. Vol. 48 NO. Pag-2100-2120.
- 64) Rose NR, **Manual of clinical laboratory immunology.** ASM Press, 2002. Pag. 931-950.
- 65) Alarcon G, Mcgwin, Jr., Roseman J, Uribe B J, Fessler, Holly M. Bastian, Alan . Friedman, Bruce Baethge, Luis M. Vila Y John D. Reveille. **Systemic Lupus erythematosus In Three Ethnic Groups. XIX. Natural History Of The Accrual Of The american College Of Rheumatology Criteria Prior To The Occurrence Of Criteria Diagnosis.** Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research). 2004. Vol. 51. No. 4. Pág 609–61
- 66) Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. **Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus.** N Engl J Med. 2003. Vol..349. No 16. Pág.1526-33.
- 67) Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, Abadi I, Caeiro F, Alvarellos A, Alarcón-Segovia D; Grupo latinoamericano de Estudio del Lupus. **The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus Ethnic and Disease Heterogeneity Among “Hispanics”.** Medicine. 2004. Vol, 83 N°1. Pág. 1-17.
- 68) Andrade R, Alarcon S, Fernandez M, Apte M, Villa L, Reveille D. **Accelerated Damage Accrual Among Men with Systemic Lupus Erythematosus.** 2007. Vol.56.No.2.Pág.622-630.



**ANEXO 1. TABLA DE VARIABLES**

<b>N<sup>o</sup></b>	<b>NOMBRE</b>	<b>TIPO</b>	<b>NIVEL DE MEDICION</b>	<b>DEFINICION</b>	<b>CODIGO</b>	<b>OPERACIONALIZACION</b>	<b>OBJETIVO ESPECIFICO</b>	<b>CRUCE DE VARIABLES</b>
<b>DEMOGRAFICAS</b>								
1	EDAD	CUANTITATIVA	NOMINAL	AÑOS CUMPLIDOS AL MOMENTO DE LA REALIZACION DE LAS PRUEBAS	1. 14-18 AÑOS 2. 19-23 AÑOS 3. 24- 28 AÑOS 4. 29-33 AÑOS 5. 34-38 AÑOS 6. 39-43 AÑOS 7. 44-48 AÑOS 8. 49-53 AÑOS 9. 54-58 AÑOS 10. 59-63 AÑOS 11. 64-68 AÑOS 12. 69-73 AÑOS 13. 74-78 AÑOS 14. 79-83 AÑOS 15. 84-88 AÑOS	<b>EDAD</b>	1	2, 6,7,8, 9,10,11,12,13, 14,15,16, 17,18,19,20
2	GENERO	CUALITATIVO	NOMINAL	GENERO AL CUAL PERTENECE	1. FEMENINO 2. MASCULINO	<b>GENRO</b>	1	1, 5,6,7,8,9,10
3	LUGAR DE PROCEDENCIA	CUALITATIVA	NOMINAL	LUGAR DE DONDE SE REMITE EL PACIENTE	TABLA ANEXA MUNICIPIOS DE CUNDINAMARCA	<b>PROCEDENCIA</b>	1	4,5,8
4	SERVICIO	CUALITATIVO	NOMINAL	AREA ESPECIALIZADA	1. MEDICINA INTERNA 2. INMUNOLOGIA Y REUMATOLOGIA 3. NEUROLOGIA 4. GASTROENTEROLOGIA 5. GINECOLOGIA 6. NEUMOLOGIA 7. NEFROLOGIA	<b>SERVICIO</b>	1	5,6,7,8,9, 10,



					8. DERMATOLOGIA 9. MEDICINA GENERAL 10. HEMATOLOGIA 11. OFTALMOLOGIA 12. ORTOPEdia 13. ENDOCRINOLOGIA A 14. CARDIOLOGIA			
5	TIPO DE CONSULTA	CUALITATIVO	NOMINAL	TIPO DE CONSULTA QUE SOLICITA LOS EXAMENES	1. HOSPITALIZADOS 2. CONSULTA EXTERNA	<b>TIPO DE CONSULTA</b>	1	2,4,6,7,8,9,10,
				<b>CASOS SOSPECHOSOS</b>				
6	CASO SOSPECHOSO	CUANTITATIVO	ORDINAL	PRESENTEN 2 CRITERIOS DIAGNOSTICOS (pretest) SE HAYA SOLICITADO LAS DOS PRUEBAS SOLICITO ANTI-dsDNA	1.NO PRESENTA CRITERIOS ACR 2. PRESENCIA DE DOS CRITERIOS ACR.	SOSPECHOSO	2	9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20
				<b>CASOS PROBABLES</b>				
7	CASO PROBABLE	CUANTITATIVO	ORDINAL	PRESENTE 3 CRITERIOS DIAGNOSTICOS	1. NO PRESENTA CRITERIOS ACR. 2. PRESENCIA DE TRES CRITERIOS ACR.	PROBABLE	3	9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20
				<b>CASOS CONFIRMADOS</b>				
8	CASO CONFIRMADO	CUANTITATIVO	ORDINAL	PRESENCIA DE CUATRO O MAS CRITERIOS	1. NO PRESENTA CRITERIOS ACR.	CONFIRMADO	4	9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20

				DIAGNOSTICOS	2. PRESENCIA DE CUATRO O MAS CRITERIOS ACR.			
<b>ANA Y Anti-dsDNA EN LOS CASOS SOSPECHOSOS, PROBABLES Y CONFIRMADOS</b>								
9	ANA	CUALITATIVO DISCRETA	RAZON	AUTOANTICUERPOS REACTIVOS CONTRA DIFERENTES ANTIGENOS DEL NUCLEO. TITULOS MAYOR O IGUAL A 1/160	<p>1. ANA NEGATIVO O MENOR A 1/160.</p> <p>1.1 ANA NEGATIVO PATRON CITOPLASMATICO SUGESTIVO DE MITOCONDRIA</p> <p>2. ANA POSITIVO HOMOGENEO TITULOS MAYOR O IGUAL A 1/160.</p> <p>3. ANA POSITIVO P. MOTEADO TITULOS MAYOR O IGUAL A 1/160.</p> <p>4. ANA POSITIVO P.CENTROMERICO TITULOS MAYOR O IGUAL A 1/160.</p> <p>5. ANA POSITIVO P. NUCLEOLAR TITULOS MAYOR O IGUAL A 1/160.</p> <p>6. ANA POSITIVO P. MIXTO TITULOS MAYOR O IGUAL A 1/160.</p> <p>7. ANA POSITIVO PATRON PUNTOS NUCLEARES MULTIPLES</p> <p>7. NO SE SOLICITO LA PRUEBA</p>	ANA POSITIVO ANA NEGATIVO	5	4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20
			RAZON			. Anti-dsDNA POSITIVO		4,5,6,7,8,11,12

10	Anti-dsDNA	CUALITATIVO DISCRETA		SON ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA DNA DE DOBLE CADENA (DNA-DS), TAMBIÉN LLAMADO DNA NATIVO, Y DIRIGIDOS CONTRA DETERMINANTES DEL DNA PRESENTES TANTO EN EL DNA-SS O DNA-DS	1. Anti-dsDNA NEGATIVO TITULOS MENOR A 1/10  2. Anti-dsDNA POSITIVO TITULOS MAYOR O IGUAL A 1/10 3. NO SE SOLICITO LA PRUEBA	Anti-dsDNA NEGATIVO	6	2,13,14,15,16,17,18,19,20
<b>FRECUENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS</b>								
N	<b>NOMBRE</b>	<b>TIPO</b>	<b>NIVEL DE MEDICION</b>	<b>DEFINICION</b>	<b>CODIGO</b>	<b>OPERACIONALIZACION</b>	<b>OBJETIVO ESPECIFICO</b>	<b>CRUCE DE VARIABLES</b>
11	ERUPCION MALAR	CUALITATIVO	NOMINAL	ERITEMA FIJO SOBRE LA REGIÓN MALAR, QUE TIENDE A RESPETAR LOS PLIEGUES NASOLABIALES.	1.NO 2.SI	.E MALAR	7	6,7,8,9,10
12	ERUPCION DISCOIDE	CUALITATIVO	NOMINAL	ERUPCIÓN ERITEMATOSA EN PARCHES CON QUERATOSIS Y OCLUSIÓN FOLICULAR.	1.NO 2.SI	E DISCOIDE	7	6,7,8,9,10
13	FOTOSENSIBILIDAD	CUALITATIVO	NOMINAL	ERUPCIÓN CUTÁNEA COMO RESULTADO DE UNA REACCIÓN INUSUAL A LA LUZ SOLAR.	1.NO 2.SI	.FOTO	7	6,7,8,9,10
14	ULCERAS ORALES	CUALITATIVO	NOMINAL	ULCERACIONES ORALES O NASOFARINGEAS, USUALMENTE INDOLORAS	1.NO 2.SI	ULCERAS	7	6,7,8,9,10
15	ARTRITIS	CUALITATIVO	NOMINAL	ARTRITIS NO EROSIVA QUE COMPROMETE DOS O MAS ARTICULACIONES PERIFÉRICAS ,	1.NO 2.SI	.ARTRITIS	7	6,7,8,9,10

				CARACTERIZADA POR SENSIBILIDAD				
1 6	SEROSITIS	CUALITATIVO	NOMINAL	A LA PALPACIÓN, EDEMA O EFUSIÓN. A. PLEURITIS B.PERICARDITIS	1.NO PRESENTA 2.PLEURITIS 3.PERICARDITIS	SEROS	7	6,7,8,9,10
1 7	COMPROMISO RENAL	CUALITATIVA	NOMINAL	A.PROTEINURIA PERSISTENTE MAYOR 0.5 G/DÍA O 3 + B.CILINDROS CELULARES (CILINDROS ERITROCITARIOS)	1.NO PRESENTA 2. FALLA RENAL SIN ESPECIFICACION. 3. FALLA POR PROTEINURIA Y/O CILINDROS CELULARES Y/O AZODADOS.	RENAL	7	6,7,8,9,10
1 8	COMPROMISO NEUROLOGICO	CUANTITATIVA	NOMINAL	A.CONVULSIONES B.PSICOSIS	1.NO PRESENTA 2.CONVULSIONES 3.PSICOSIS	NEURO	7	6,7,8,9,10
1 9	COMPROMISO HEMATOLOGICO	CUALITATIVO	NOMINAL	A.ANEMIA HEMOLÍTICA B.LEUCOPENIA MENOR DE 4000 X MM3 C.LINFOPENIA MENOR DE 1500 X MM3 D.TROMBOCITOPENIA MENOR DE 100000 X MM3	1. NO PRESENTA 2.ANEMIA HEMOLÍTICA 3.LEUCOPENIA MENOR DE 4000 X MM3 4.LINFOPENIA MENOR DE 1500 X MM3 5.TROMBOCITOPENIA MENOR DE 100000 X MM3	HEMATO	7	6,7,8,9,10

20	ALTERACIONES INMUNOLOGICAS	CUALITATIVA	NOMINAL	A.ANTICUERPOS ANTIDNA NATIVO B.ANTICUERPOS ANTI SM C.ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDICOS DEMOSTRADOS POR : 1.ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA IGG O IGM 2.ANTICOAGULANTE LÚPICO 3.VDRL FALSO POSITIVO	1. NO PRESENTA 2.ANTICUERPOS ANTI SM 3.ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDICOS DEMOSTRADOS POR : 3.1.ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA IGG O IGM 3.2.ANTICOAGULANTE LÚPICO 3.3.VDRL FALSO	INMUNO	7	6,7,8,9,10
----	----------------------------	-------------	---------	---	--	--------	---	------------

**Anexo . MUNICIPIOS DE  
CUNDINAMARCA  
LUGAR DE PROCEDENCIA**

<b>CODIGO</b>	<b>LUGAR DE PROCEDENCIA</b>
1	ALGODONES-BOYACA
2	ANTONIO DEL TEQUENDAMA
3	ARVELAES
4	BOGOTA
5	BOJACA
6	CABRERA
7	CAJICA
8	CAPARRAPI
9	CAQUEZA
10	CARMEN DE CARUPA
11	CAZUCA
12	CHIA
14	CHIPAQUE
13	CHIQUINQUIRA
15	CHOACHI
16	CHOCONTA
17	COTA
18	EL COLEGIO MESITAS
19	FACA
20	FACATATIVA
21	FOMEQUE
22	FUNZA
23	FUSAGASIGA
24	GIRARDOT
25	GRANADA
26	GUADUAS
27	GUASCA
28	GUAYABETAL
29	JUNIN

30	LA CALERA
31	LA MESA
32	LA PALMA
33	LA PEÑA
34	LETICIA
35	MADRID
36	MEDINA
37	MITU (VAUPEZ)
38	MOSQUERA
39	NEMOCON
40	NINAIMA
41	PACHO
42	PAIME
43	PANDI
44	PASCA
45	PULI
46	QUETAME
47	QUIPILE
48	SAN ANTONIO DE TEQUENDAMA
49	SAN FRANCISCO(CUNDA)
50	SAN JUAN DE RIO SECO
51	SAN MARTIN DE LOS LLANOS
52	SASAIMA
53	SESQUILE
54	SIBATE
55	SILVANIA
56	SOACHA
57	STA ROSA DE VITERBO (BOYACA)
58	SUESCA
59	SUPATA
60	TARAIRA-VAUPEZ
61	TENA

62	TOCAIMA
63	UBALA
64	UBAQUE
65	UBATE
66	UNE
67	VILLA PINZON
68	VILLAVICENCIO
69	VILLETA
70	VIOTA
71	YACOPI
72	ZIPACON
73	ZIPAQUIRA

**ANEXO 2. INSTRUMENTO  
RECOLECCIÓN DE DATOS**

VARIABLE	CODIGO
Historia Clínica	
Edad en Quinquenios	
Genero	
Lugar de Procedencia	
Servicio	
Tipo de consulta	
C. Sospechoso (2 o mas Criterios)	
C. Probable (3 Criterios)	
C. Confirmado (4 o mas Criterios)	
ANA TITULO: 1- Negativo menor a 1/160 PATRON 2-P. Homogéneo mayor o igual a 1/160 3-P. Moteado mayor o igual a 1/160 4-P. Centromerico mayor o igual a 1/160 5-P.Nuclear mayor o igual a 1/160 6- P.Mixto mayor o igual a 1/160 7-P. Puntos Nucleares Múltiples mayor o igual a 1/160 8-No se solicito la Prueba.	
Anti-dsDNA • TITULO: 1- Negativo menor a 1/160 2- Positivo mayor o igual a 1/160	



Erupción Malar	
Erupción Discoide	
Fotosensibilidad	
Ulceras Orales	
Artritis	
Serositis: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pleuritis</li> <li>2. Pericarditis</li> </ol>	
C. Renal: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proteinuria Persistente Mayor a 0.5 g/dia</li> <li>2. Cilindros Celulares (cilindros Eritrocitarios).</li> </ol>	
C. Neurológico <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Psicosis</li> <li>2-Convulsiones</li> </ol>	
C. Hematológico <ol style="list-style-type: none"> <li>1-Anemia Hemolítica</li> <li>2-Leucopenia menor de 4000 x mm<sup>3</sup></li> <li>3-Linfopenia menor de 1500 x mm<sup>3</sup></li> <li>4-Trombocitopenia menor de 100000 x mm<sup>3</sup></li> </ol>	
Alteraciones Inmunológicas <ol style="list-style-type: none"> <li>1-Anticuerpos Anti-Sm</li> <li>2-Anticuerpos Antifosfolipidos <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1 Aca G,M</li> <li>2.2 Anticoagulante Lupico</li> <li>2.3 VRDL Falso</li> </ol> </li> </ol>	

**ANEXO 3 : FORMATO CONFIRMACIÓN DE HISTORIAS****DESCRIPCION DE PACIENTES CON LES CON SOLICITUD DE ANA Y/O ANTI-dsDNA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA SAMARITANA DURANTE EL 1 JULIO DE 2006 Y 31 DE DICIEMBRE DE 2007****HISTORIA CLINICA:****EXAMEN ALEATORIO:** \_\_\_\_\_ **FECHA** \_\_\_\_\_

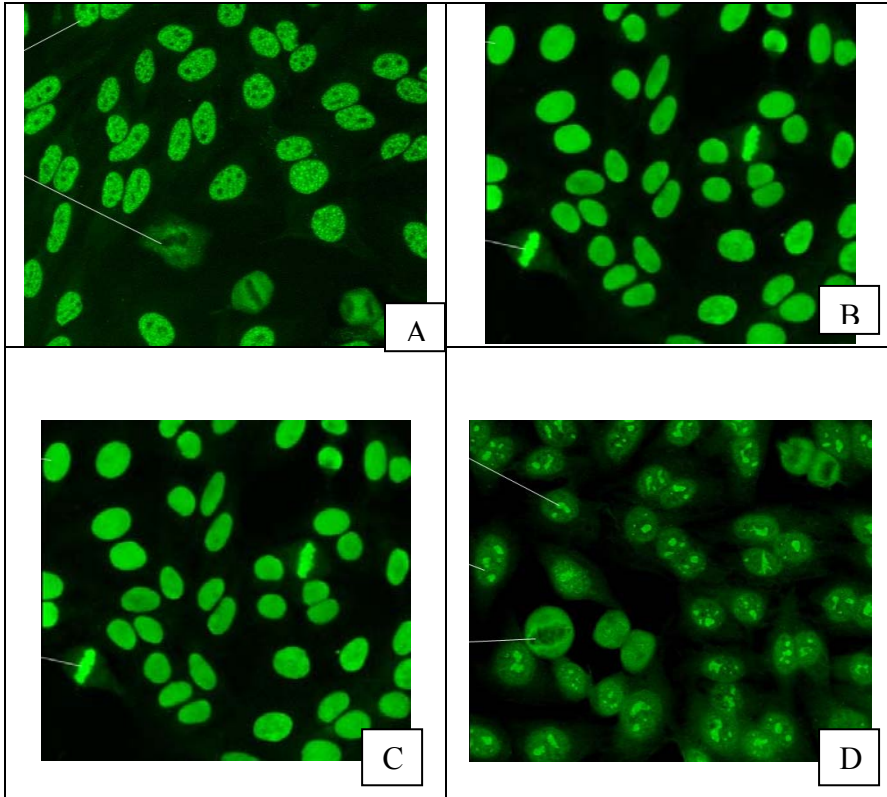
Marcar en la segunda columna los números según la respuesta:

**CRITERIOS DE ACR QUE SI PRESENTA NO 1 SI 2**

CRITERIO ACR	RESPUESTA
ERITEMA MALAR	
E. DISCOIDE	
FOTOSENSIBILIDAD	
ULCERAS ORALES	
ARTRITIS	
SEROSITIS	
-PLEURISTIS	
-PERICARDITIS	
RENAL	
-PROTEINURIA Y/OCILINDROS CELULARES Y/O AZODADOS	
NEUROLOGICO	
-CONVULSIONES	_____
-PSICOSIS	
HEMATOLOGICO	
-ANEMIA HEMOLITICA	_____
-LEUCOPENIA MENOR A 4000/mm-TROMBOCITOPENIA MENOR DE 100000/mm	_____
INMUNOLOGICO	
-ANTICUERPOS anti-dsDNA´	_____
-ANTICUERPOS anti-Sm	_____
-ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPOS, DEMOSTRADOS POR:	
-ANTICARDIOLIPINAS IGG O IGM	
-ANTICOAGULANTE LUPICO	_____
-VDRL FALSO POSITIVO	_____
OBSERVACIONES DE DX	
Año observación	
DIAGNOSTICO PREVIO	

**FIRMA DEL OBSERVADOR** \_\_\_\_\_

**ANEXO 4. PATRONES PARA ANA POR IFI**



<b>PATRONES ANA</b>	
a.	P. MOTEADO
b.	P. HOMOGENEO
c.	P. PERIFERICO
d.	P. NUCLEOLAR