

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.

UNAN –León.

Facultad de Ciencias Médicas

Departamento de Microbiología y Parasitología

Bioanálisis Clínico.



Tema:

Determinación de los patrones inmunológicos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que forman parte de FLESNIC. Mayo-Julio 2006.

Tesis para optar al título de:

Licenciatura en Bioanálisis Clínico.

Integrantes:

Bra. Rosario Balmaceda Zúniga.

Bra. Audeli Chévez Picado.

Tutor:

Lic. Byron Leiva Torres MSc.

Prof. Titular del Departamento de Microbiología

Asesora: Lic. Silda Larios.

Prof. Titular del Departamento de Microbiología.

León, 26 de Septiembre del 2006.

AGRADECIMIENTO.

A las pacientes integrantes de la Fundación de Lupus Eritematoso Sistémico por su deseo de organizarse con la esperanza de dar y encontrar apoyo en otras mujeres y hombres que viven una realidad en común, y a la vez confían y están abiertas a estudios que aportan conocimientos sobre la enfermedad y así poder mejorar sus niveles de vida.

A nuestro tutor Lic.Byron Leiva Torres por su tiempo, dedicación y espíritu de enseñanza, actitudes que sirvieron de faro en el desarrollo de nuestra investigación.

A nuestra asesora Lic.Silda Larios que con sus conocimientos, habilidades e interés fueron de gran apoyo para realizar este trabajo.

Lic. Brenda Mora por compartir su valiosa experiencia, conocimientos y habilidad en la técnica de inmunofluorescencia Indirecta.

OPINIÓN DEL TUTOR.

La detección de los patrones inmunológicos en pacientes con Lupus Eritematoso, es de mucha importancia ya que refleja la presencia de anticuerpos antinucleares a diferentes componentes del núcleo de las células. En este estudio se utilizó la técnica de Inmunofluorescencia para la detección de anticuerpos anti-nucleares, es una de las mas tradicionales y se ha utilizado por muchos años, donde se ha tenido buenos resultados en el diagnóstico para la detección de anticuerpos anti-nucleares. Este estudio ayudará a conocer cual es el patrón inmunológico mas frecuente en nuestro medio, estos son útiles como marcadores diagnósticos y también como marcadores pronósticos. También será de mucha ayuda para la organización FLESNIC que lleva un expediente de sus pacientes, este estudio le servirá de base, para estudios posteriores donde se utilicen técnicas más específicas.

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica, de gran heterogeneidad y variabilidad, caracterizada por la producción de autoanticuerpos, así como la formación y depósitos de complejos inmunes. El 90% de los casos se registra en mujeres, habitualmente en edad fértil, aunque se puede afectar niños, varones, ancianos. Es más frecuentes en personas de raza negra que en blancos, pero también están predispuestos al LES las personas de origen hispánicos y asiáticos. Se realizó un estudio de serie de casos en pacientes de cualquier edad inscritos en FLESNIC que asistieron a las reuniones durante Mayo-Julio 2006, los/as pacientes que aceptaron y firmaron el consentimiento, se les tomó muestra de sangre para su análisis en el departamento de Parasitología y Microbiología de UNAN-León y se les llenó ficha con los expedientes que tienen en FLESNIC. Se encontró que las pacientes menores de 30 años del sexo femenino procedentes de la zona urbana fueron las más afectadas por LES. La exposición al sol y el uso de anticonceptivos orales fueron los factores predisponentes al LES que más se encontraron.

Los patrones inmunológicos que más se presentaron fueron el Homogéneo y Moteado. Las manifestaciones clínicas que más presentaron los pacientes con LES fueron: artritis, exantema cutáneo, enfermedades renales y rash.

INDICE

CONTENIDO	PÁGINAS.
I. INTRODUCCIÓN.	1-3
II. ANTECEDENTES.....	4
III. JUSTIFICACIÓN.....	5
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	6
V. OBJETIVOS.....	7
VI. MARCO TEÓRICO.	8-19
VII. DISEÑO METODOLÓGICO.	20-23
VIII. RESULTADOS.	24-27
IX. DISCUSIÓN.	28-30
X. CONCLUSIONES.....	31
XI. RECOMENDACIONES.	32
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	33-36
XIII. ANEXOS.....	37

INTRODUCCIÓN.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica, de etiología desconocida, caracterizada por la producción de auto anticuerpos, que se presenta en huéspedes susceptibles en los cuales probablemente existe una alteración en la homeostasis de los linfocitos y la tolerancia periférica inducida o asociada a un proceso apoptótico incrementado y con defectos en la remoción de los auto antígenos generados.

El LES es una enfermedad autoinmune, multisistémica, de gran heterogeneidad y variabilidad, caracterizada por la producción de auto anticuerpos, así como la formación y depósito de complejos inmunes. Aunque no todas las manifestaciones del LES pueden ser atribuidas a los complejos inmunes, ellos juegan un papel muy importante en su patología e inmunopatología, siendo el LES el prototipo de la enfermedad mediada por complejos antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) en el ser humano. La etiología de la enfermedad permanece desconocida pero se cree que es multifactorial, resultando de la interacción compleja de factores genéticos y ambientales. Sin embargo, los estudios con pacientes así como con ratones propensos a desarrollar una enfermedad similar (lupus like), han permitido la creación de un modelo para estudiar los eventos críticos para la inducción de los auto-anticuerpos. De acuerdo a este modelo, los autoanticuerpos se producen en individuos genéticamente susceptibles en quienes las anormalidades promueven la autoreactividad de las células B y T. Durante el inicio de la enfermedad los anticuerpos antinucleares (ANA) son estimulados por la presencia de autoantígenos que existen como complejos y que se vuelven inmunogénicos cuando son liberados por células apoptóticas.

Esta estimulación es manejada por la producción de auto anticuerpos del tipo de la inmunoglobulina G, por mecanismos similares a los observados en las respuestas inmunes a antígenos extraños¹.

La causa del lupus eritematoso sistémico no ha sido establecida. Al ser el lupus una enfermedad autoinmune o de auto agresión, la primera pregunta que surge es ¿por qué el organismo habrá de reaccionar contra sí mismo. Se han formulado varias hipótesis o teorías al respecto, una de ellas es que elementos foráneos agresivos como ciertos virus, se incorporan dentro de células

del organismo y las hacen de cierta manera extraña, por lo cual tienden a ser objetivo del ataque de la defensa normal.

Existen otros factores agresores externos (ambientales), no necesariamente infecciosos, como pueden ser, los rayos ultravioleta de la luz solar, exposición a químicos (ciertas sustancias en medicamentos, como procainamida o hidralazina, colorantes de alimentos, humo de cigarrillo), hormonas conteniendo estrógenos como los anticonceptivos orales y quizá el estrés, que pueden exacerbar o precipitar los síntomas de la enfermedad.

Existen factores de índole genética o hereditaria. Ha sido demostrado que cuando un gemelo idéntico presenta lupus, el otro tiene aproximadamente 35% de probabilidad de manifestar la enfermedad. Además existe un riesgo de 15% de enfermarse, cuando dos familiares han presentado lupus.

El sexo femenino presenta mayor riesgo, ya que 9 de cada 10 pacientes son mujeres en edad reproductiva, disminuyendo el riesgo después de la menopausia. De igual manera, una de diez hijas de pacientes con la enfermedad desarrollará lupus. Niños y hombres adultos también pueden ser afectados. Los indígenas estadounidenses, los negros y los hispanos son los más susceptibles de sufrir la enfermedad ².

El LES como entidad de compromiso sistémico tiene manifestaciones en casi todos los órganos corporales, con predilección por riñón, articulaciones, piel, serosas, pulmón, corazón, cerebro y tracto gastrointestinal ³.

La determinación de anticuerpos dirigidos contra componentes celulares constituye uno de los pilares diagnósticos de las enfermedades autoinmune.

Algunos autoanticuerpos son útiles como marcadores diagnósticos y también como marcadores pronósticos. En los últimos años la tendencia mas significativa en los métodos ha sido el reemplazo gradual de la determinación inmunofluorescente (IFA), inmunodifusión (IDE) y otros métodos por la determinación inmunoenzimática (EIA), que requieren menos habilidad es mas objetiva y es frecuentemente económica de automatizar. Una segunda tendencia es el

aumento del número de determinaciones disponibles, que se deben al descubrimiento de nuevos autoanticuerpos y de la verificación de su utilidad clínica.

La prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) ha sido una de las principales pruebas de examen del laboratorio para la detección de enfermedades reumáticas sistémicas. Una ANA-IFA negativa descarta el lupus eritematoso sistémico en el 99% de los casos, pero no es altamente específica. Los problemas de la ANA-IFA se pueden manejar a través de la aplicación de procedimientos apropiados y del suministro de capacitación y educación adecuadas ^{4,5}.

ANTECEDENTES.

Lupus, que es el nombre latín para lobo, se ha utilizado desde el año 1230 para describir procesos cutáneos que se parecen al eritema malar de un lobo. Muchas publicaciones del siglo XIX, entre otras las de Bateman Biett y Kaposi, descubrieron lo que ahora conocemos como lupus de la piel.

En 1851 Cazenave fue el primero en utilizar el término “lupus erythemateux”. Kaposi en 1872, observó la participación general en el lupus y en 1875, señaló que el exantema se parecía a una mariposa. Osler describió las complicaciones generales del lupus y señaló que podían producirse en ausencia de enfermedad cutánea. El reconocimiento clínico del padecimiento ha cambiado mucho desde que Margraves describió la prueba de las células LE en 1948, y por el desarrollo de la prueba de factor antinuclear por inmunofluorescencia creado por Friou en 1957⁶.

El 90% de los casos se registra en mujeres, habitualmente en edad fértil, aunque también se pueden afectar niños, varones y ancianos; en Estados Unidos, la prevalencia del LES en las zonas urbanas oscila entre 15 y 50 casos por cada 100,000 personas. Es más frecuente en personas de raza negra que en blancos, pero también están predispuestos al LES las personas de origen hispánico y asiático⁷.

Otro estudio reciente en la ciudad de Baltimore indica que no es posible considerar al lupus como una enfermedad rara, ya que el número de casos nuevos en mujeres blancas menores de 25 años y mujeres negras menores de 34 años, es casi igual o aun mayor que el número de casos nuevos de artritis reumatoidea definida⁸.

Otro estudio en el 2004 realizado en la Fundación de Lupus Eritematoso Sistémico de Nicaragua se encontró que el sexo que más predominó con 57 casos de 60 pacientes fue el sexo femenino; y según la distribución de grupos etáreos se obtuvo que el grupo de edad que predominó fue de 26 – 39 años con 23 pacientes⁹.

JUSTIFICACIÓN

Tomando en cuenta que en nuestro país no hay estudios que detallen los patrones inmunológicos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, su relación con los datos clínicos y los factores predisponentes con esta enfermedad. Este estudio, será de mucha utilidad para conocer la situación de nuestra población de pacientes con Lupus Eritematoso, determinar los patrones inmunológicos, esto será muy importante por que nos lleva a un pronóstico de la enfermedad, para poder tomar los cuidados necesarios para los/as pacientes con esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son los patrones inmunológicos de las pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y su relación con las formas clínicas y factores predisponentes en integrantes de FLESNIC?

OBJETIVO GENERAL:

Determinar los patrones inmunológicos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, su relación con las formas clínicas y factores predisponentes en integrantes de FLESNIC.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Caracterizar la población de estudio según: edad, sexo, ocupación y procedencia.

- Identificar los patrones inmunológicos en los pacientes con LES.

- Identificar los factores predisponentes y formas clínicas en pacientes con LES.

- Relacionar los patrones inmunológicos con las formas clínicas y factores predisponentes en los/as pacientes con LES.

MARCO TEORICO

I. Introducción.

El sistema inmune es un extraordinario mecanismo de defensa de nuestro organismo que actúa de inmediato contra la agresión por parte de los muchos microorganismos que nos rodean. Está conformado por un conjunto de células y moléculas que además de protegernos contra las infecciones, evita el desarrollo de células tumorales y ayuda a eliminar moléculas nocivas originadas por el envejecimiento, trauma o procesos metabólicos.

El sistema inmune es esencial para la vida y le permite a los seres vivos preservar su identidad e integridad. De no ser por el sistema inmune, muchos microorganismos podrían invadir los tejidos causando enfermedad y muerte. Para sobrevivir, entonces un organismo necesita reconocer moléculas, distinguir si son propias o extrañas, a fin de aceptar las primeras y rechazar las segundas. Gracias a este fenómeno, los microorganismos y las células malignas son reconocidos como extraños y por esto son rechazados.

Cuando el sistema inmune actúa contra antígenos propios, no logra eliminar el antígeno contra el cual responde produciéndose una reacción inflamatoria sostenida que daña tejidos u órganos que puede terminar llevando a la muerte¹⁰.

Las respuestas inmunitarias anómalas son:

Hiperactividad policlonal y con especificidad de antígenos de los linfocitos T y B.

Regulación anómala de esta hiperactividad. Estas respuestas inmunitarias anómalas probablemente dependen de las interacciones entre genes de predisposición y el ambiente. La mayoría de los pacientes debe heredar múltiples genes de predisposición, y probablemente también se debe sufrir estímulos ambientales concretos para padecer la enfermedad clínica.

Lupus eritematoso sistémico es una enfermedad de etiología desconocida en la que se produce una lesión tisular y citológico por el depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos de carácter patógenos ⁷.

El LES es un trastorno que afecta principalmente a las mujeres entre los 20 y 40 años, posiblemente debido a algún defecto de regulación del sistema inmunitario.

Es una enfermedad multisintomática, con manifestaciones musculares, cutáneas, esqueléticas, renales, pulmonares, gastrointestinales y hasta psiquiátricas ^{4,5,11}.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria del tejido conectivo, muy heterogénea que puede comprometer a cualquier órgano o sistema. Es un síndrome autoinmune crónico cuya evolución se caracteriza por la presencia de remisiones y recidivas. Los autoanticuerpos están dirigidos contra uno o más componentes del núcleo. Una de las características particulares del LES es la producción de anticuerpos antinucleares (ANA).

Aunque estos anticuerpos se puedan encontrar en otras enfermedades infecciosas o por el uso de algunos medicamentos. En esta enfermedad se produce una lesión tisular y citológica por el depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos de carácter patógeno.

Los autoanticuerpos se pueden detectar al principio de la enfermedad. La gravedad varía entre leve e intermitente, o persistente y fulminante ^{12,13,14,15,16}.

II. Etiopatogénesis.

A pesar de los múltiples avances, la etiología exacta de la enfermedad se desconoce. Factores genéticos, ambientales y hormonales están implicados en la producción de alteraciones inmunológicas, que inducen a la formación de autoanticuerpos con capacidad citotóxica, dando lugar a la enfermedad.

❖ Factores genéticos:

La influencia genética se deduce de los estudios realizados en relación al sistema de Histocompatibilidad (HLA), de la incidencia familiar y de la asociación del LES con algunas inmunodeficiencias.

Sistema HLA. Las primera investigaciones mostraron una mayor incidencia de HLA-B8 en los pacientes con LES. Estudios posteriores han llegado a la conclusión de que la asociación mas fuerte debe ser en los antígenos de clase II, en concreto un HLA-DR2 Y HLA-DR3. Además parece que ciertos genes HLA están asociados con la producción de algunos autoanticuerpos, más que con la enfermedad en si. En estudios familiares, muchos casos de LES son esporádicos alrededor del 12% de los enfermos tienen algún familiar afectado. Los estudios en gemelos muestran una concordancia para la enfermedad del 69%.

Asociación con déficit inmunitario. Se ha encontrado asociación de LES con déficit de inmunoglobulina A (Ig A) y de diferentes componentes del sistema de complemento ¹⁰.

❖ Factores ambientales:

El papel de los virus en la producción de las alteraciones inmunológicas en LES no esta claro. Algunos de los hallazgos, títulos elevados frente a rubéola, virus de Epstein-Barr y otros pueden ser el resultado de la activación de las células B, más que una respuesta inmunológica específica. Los retrovirus parecen jugar un papel en el desencadenamiento de esta enfermedad, según se deduce de estudios recientes ¹⁷.

❖ Fármacos:

Se define así a aquella situación clínica que se produce en pacientes sin historia previa sugestiva de LES, en el cual aparecen manifestaciones clínicas y serológicas de lupus durante el tratamiento con un fármaco y una rápida mejoría clínica al dejar de tomarlo. Las drogas inductoras de lupus se pueden clasificar en tres grupos: Aquellas en que su asociación está probada (clorpromacina, metilodopa, hidralazina, procainamida e isoniacida), aquellas en que tal asociación se considera posible (betabloqueantes, anticomiciales, antitiroideos, penicilamina) y en otras en la que la relación con el lupus es cuestionable (sales de oro, algunos antibióticos). La sintomatología del lupus inducido suele ser moderada ⁷.

❖ **Radiaciones ultravioleta:**

La exacerbación o desencadenamiento de las manifestaciones clínicas, fundamentalmente las cutáneas, tras la exposición solar, en muchos pacientes y algunos trabajos experimentales, ponen de manifiesto que los rayos ultravioletas A y B son un factor importante en el desarrollo del lupus¹⁰.

❖ **Factores hormonales:**

Las hormonas sexuales juegan un papel en la génesis de este proceso. Las mujeres padecen la enfermedad entre 5-9 veces más que los hombres. La mayor incidencia en la edad fértil, así como la exacerbación durante el embarazo, apoyan el papel patogénico de los estrógenos y de la prolactina¹⁵.

❖ **Alteraciones inmunológicas:**

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune no órgano- específica. Numerosos estudios han demostrados importantes alteraciones en la respuesta inmunológica a nivel humoral y celular.

Se han encontrado alteraciones estructurales y funcionales de los linfocitos T, de la subpoblaciones linfocitarias y de la producción de citocinas.

Existen una hiperactivación de los linfocitos B con producción policlonal de inmunoglobulinas. El resultado sería la presencia de autoanticuerpos e inmunocomplejos causantes de daño tisular. También se ha encontrado alteraciones de los macrófagos que, probablemente, interfieren con la aclaración sanguínea de los inmunocomplejos circulantes¹⁷.

III. Manifestaciones clínicas.

Inicialmente el LES puede afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema (con posterioridad aparecen manifestaciones adicionales), o bien puede tener carácter multisistémico. Los autoanticuerpos se pueden detectar al principio de la enfermedad. La mayoría de los enfermos sufre exacerbaciones con intervalos alternos de relativa calma.

La remisión verdadera, sin ningún síntoma y sin necesidad de tratamiento añadido, ocurre en menos del 20% de los enfermos y habitualmente no es permanente ⁷.

Síntomas generales suelen ser: Fiebre, malestar general, anorexia, pérdida de peso, fatiga, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia.

Hallazgos mucocutáneos: Rash en mariposa, rash vasculítico, eritema periungueal, fotosensibilidad, lesiones purpúricas, úlceras, eritema multiforme, urticaria recurrente, úlceras no dolorosas en el paladar duro, alopecia, infartos ungueales, eritema nodoso, paniculitis, lupus discoide, fenómeno de raynaud.

Musculoesqueléticos: dolor, edema y rigidez articular matutina, poliartritis simétrica no deformante, dolor muscular, necrosis vascular de huesos, vasculitis, fenómeno de raynaud.

Sistema nervioso central: convulsiones síndrome cerebral orgánico, psicosis funcional, meningitis aséptica, parálisis de nervios craneales, mononeuritis múltiples, mielitis trasnversa, corea, accidentes cerebrovasculares, pseudo tumor cerebral, papiledema, síndrome like guillan barré, cefalea, alucinaciones, delirio, pérdida de funciones cognitivas.

Hematológicas: anemia hemolítica, coombs directo positivo, trombocitopenia, leucopenia, sangrado secundario a úlceras, defectos de coagulación, VDRL (falsos positivos), anticoagulante lúpico, eventos tromboembólicos.

Pulmonares: pleuritis, neumonitis aguda, disnea, hipoxia, neumonía por pneumocytis carini, hemoptisis, edema pulmonar agudo.

Cardiacos: pericarditis, miocarditis, falla cardíaca, aterosclerosis e infarto miocárdico prematuros, arteritis coronaria.

Gastrointestinales como: dolor abdominal agudo, peritonitis, enteritis, trombosis o vasculitis de arterias mesentéricas, pancreatitis, hepatoesplenomegalia, hepatitis activa crónica autoinmune.

Endocrinos: hipotiroidismo, diabetes mellitus, alteraciones menstruales, tiroiditis de hashimoto.

Oculares: exudados algodonosos, vasculitis retiniana, epiescleritis o escleritis.

Renales: nefropatía lúpica: proteinuria leve, moderada o severa, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda, hematuria, HTA, glomerulonefritis, cicatrices renales ³.

Pronóstico.

La supervivencia en los pacientes con LES es del 90 al 95% a los 2 años, del 82 al 90% a los 5 años , del 71 al 80% a los 10 años, y del 63 al 75% a los 20 años. Aproximadamente el 20% presenta remisiones de la enfermedad, y la probabilidad de remisión aumenta con cada decenio transcurrido desde el diagnóstico. Las infecciones y el LES activo, especialmente la insuficiencia renal son las principales causas de muerte durante el primer decenio de la enfermedad. Durante el segundo decenio, las complicaciones tromboembólicas representan una causa de muerte ⁷.

IV. Tipos de lupus.

El Lupus no es igual en todos los pacientes y los síntomas suelen ser diferentes; en general existen tres clases de Lupus: discoide (LD), sistémico (LES) y el ocasionado o inducido por medicamentos (LIM).

El Lupus Discoide, es limitado a la piel, principalmente de la cara, oídos, cuello y cuero cabelludo. Casi nunca compromete órganos internos y los exámenes de laboratorio, como los anticuerpos antinucleares (ANA), por lo general son negativos. Luego de varios años, aproximadamente en 10% de los pacientes se desencadenan síntomas sistémicos (diseminación). Desafortunadamente no existe manera de evitar esta complicación ¹⁷.

Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es más severo que el Discoide y puede afectar cualquier órgano del cuerpo aun en forma diferente en los distintos pacientes. No es frecuente encontrar dos individuos lúpicos con los mismos síntomas. El Lupus Eritematoso Sistémico cursa con períodos de pocos o ningún síntoma (remisión) y con épocas de gran actividad (exacerbación). En algunos casos, y de manera impredecible, la enfermedad puede desaparecer en forma espontánea ¹⁸.

Lupus inducido u ocasionado por medicamentos, se define así a aquella situación clínica que se produce en pacientes sin historia previa sugestiva de LES, en el cual aparecen manifestaciones clínicas y serológicas de lupus durante el tratamiento con un fármaco y una rápida mejoría clínica al dejar de tomarlo. Por lo general los síntomas son menos severos y casi siempre desaparecen al suspender el medicamento responsable. En consecuencia, en todo paciente con diagnóstico de Lupus Eritematoso, se deben investigar los medicamentos que por alguna razón esté recibiendo ^{17,18}.

V. Diagnóstico de Lupus.

El diagnóstico se hace con una revisión minuciosa de la historia médica completa de los pacientes complementados con un análisis de los resultados de las pruebas rutinarias de laboratorio y algunos exámenes especializados relacionados al estado inmunológico. En la

actualidad no existe un examen de laboratorio único que pueda determinar si una persona tiene o no lupus. Para ayudar al médico en el diagnóstico de lupus, el colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982 publicó una lista de 11 síntomas o signos para ayudar a distinguir al lupus de otras enfermedades. Esta lista se ha revisado recientemente. Una persona debe tener cuatro o más de estos síntomas para sospechar lupus. No todos los síntomas tienen que presentarse al mismo tiempo ni en una misma persona ¹⁹.

V. 1. Anticuerpos antinucleares.

Los anticuerpos antinucleares se originan durante la evolución de diferentes enfermedades del tejido conjuntivo de tipo inmunológico. Traducen un defecto de regulación del sistema inmunitario y se han descrito más de 40 especies. Son de utilidad en el diagnóstico de muchas enfermedades, entre las que se cuenta el Lupus Eritematoso. No toda prueba positiva indica afección y su interpretación debe considerarse como un signo semiológico más en la enfermedad que se sospecha.

Se detectan por medio de inmufluorescencia indirecta empleando substrato que son cortes hísticos congelados, que provienen bien sea de riñones, estómago, hígado de ratón, tiroide de mono, células hep-2 que es una línea de carcinoma crecida en portaobjeto de cultivo hístico y del hemoflagelado crithidia luciliae. En la superficie del substrato se verifica la reacción antígeno –anticuerpo y un anticuerpo fluorescente sirve como marcador ¹¹.

La detección de ANA es una prueba sensible para el diagnóstico de LES. Como estos se encuentran en más del 95 % de los pacientes, es difícil asegurar el diagnóstico en su ausencia. El anticuerpo más común en pacientes con la enfermedad está dirigido contra complejos nucleosomales del ADN-histona y produce un patrón de coloración homogéneo en la prueba de inmufluorescencia.

Los ANA también se encuentran en la mayoría de las demás enfermedades reumáticas, en enfermedades hepáticas y tiroideas de origen autoinmune y en algunas reacciones medicamentosas. Son producidos transitoriamente en las infecciones virales y están presentes, usualmente en títulos bajos, en cerca del 2 % de la población normal. El grado de positividad de la prueba de ANA es importante desde el punto vista diagnóstico. El valor sérico que se

considera como positivo para estos anticuerpos varía según los diferentes laboratorios. Los títulos que no sobrepasan en 2 veces el límite normal deben ser considerados escépticamente. El valor pronóstico positivo de la prueba aumenta mientras más elevados son los títulos. Los anticuerpos contra ADN de doble cadena y anti-Sm (un antígeno de proteína ribonuclear), son más específicos que otros anticuerpos antinucleares para el diagnóstico de LES. Su presencia no pronostica manifestaciones particulares de la enfermedad, aunque la nefritis es más común en pacientes con anti-ADN nativo. Para muchos de los pacientes que tienen anti-ADN nativo, el título de este anticuerpo es una medida útil de actividad de la enfermedad.

Las pruebas de anticuerpos antinucleares que producen un patrón de coloración moteado indican la presencia de una variedad de diferentes anticuerpos, incluyendo aquellos contra Sm y RNP, que son determinantes antigénicos sobre proteínas que están asociados con pequeñas ribonucleoproteínas comprendidas en el procesamiento del ARNm. Ro y La son determinantes de un complejo de proteína nuclear y ribonuclear citoplasmática de función dudosa. Los anticuerpos a uno u otro de estos componentes están asociados con variantes particulares del LES ²⁰.

Del pequeño número de pacientes con lupus "con anticuerpos antinucleares negativos", aproximadamente la mitad pertenece a un subgrupo que también tiene anticuerpos al antígeno Ro (SS-A), anti-La (SS-B) o anti DNA desnaturalizado. La explicación del resultado negativo de la prueba es que el antígeno Ro no es rápidamente detectado por la inmunofluorescencia estándar. La enfermedad en estos pacientes se caracteriza por manifestaciones cutáneas prominentes con fotosensibilidad, artritis y poliserositis.

Una prueba positiva de ANA, como no es muy específica, tiene un valor limitado para apoyar un diagnóstico clínico inseguro, aunque las pruebas muy positivas de anticuerpos contra Sm o ADN-nativo tienen más peso ^{21,22}.

Método de Inmunofluorescencia indirecta (IFI):

En 1957 es difundido el método de la inmunofluorescencia indirecta (IFI) para el rastreo inicial de ANAs en LES y otras enfermedades del tejido conectivo. Los substratos

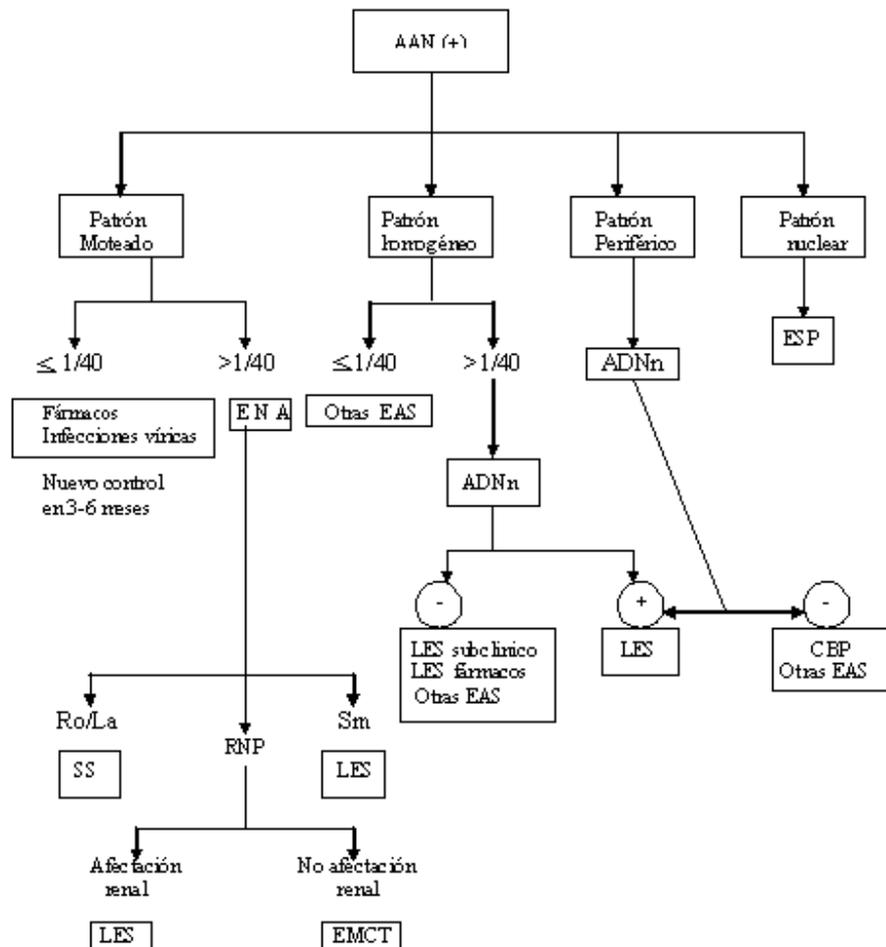
inicialmente utilizados fueron hígado y riñón de rata; actualmente vienen empleándose líneas celulares mantenidas en cultivo como Hep-2. Las células Hep-2 son una mezcla de células de epiteloma humano, en estado de reposo y en varios estados de mitosis. La tinción fluorescente de los cromosomas en estas células mudadizas indica la presencia de anticuerpos que tienen afinidades antigénicas diversas y explican los cuatro patrones de inmunofluorescencia del núcleo, así:

- En el patrón homogéneo (difuso), el núcleo se tiñe en forma pareja en todas partes, sugiere la presencia de anticuerpos a nDNA, histona.
- En el patrón periférico (anular), el núcleo se tiñe predominantemente en la periferia y nos indica la presencia de anticuerpos contra los complejos nDNA o DNA-histonas; se observa en LES.
- El patrón moteado presenta numerosos puntos pequeños uniformes de fluorescencia disminuidos a través del núcleo con márgenes nucleares claros, es un patrón inespecífico que se aprecia en LES, artritis reumatoidea (AR), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).
- El patrón nucleolar, con un teñido intenso y homogéneo de los nucléolos, a menudo relacionados con fluorescencia homogénea débil del resto del núcleo, se relaciona con ESP (esclerosis sistémica progresiva) ²³.

Interpretación de patrones de anticuerpos antinucleares:

- 1) Patrón no específico homogéneo (o difuso). Observado en lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumática y fármacos que inducen el lupus.
- 2) Patrón moteado que se observa en LES, en el síndrome de Sjögren, en esclerodermia y en enfermedades de tejido conectivo mixto.
- 3) Periférica (o borde) asociado con anticuerpos de ADN de doble hebra, que se encuentran en la zona periférica del núcleo y que generalmente se observa en LES.
- 4) Nucleolar, generalmente se observa en esclerodermia ¹⁷.

Algoritmo diagnóstico en resultados positivos de anticuerpos antinucleares (ANA) en función del patrón de fluorescencia.



ENA: antígenos extraíbles del núcleo; **EAS:** enfermedad autoinmune sistémica; **SS:** síndrome de Sjögren; **LES:** lupus Eritematoso sistémico; **EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo; **CBP:** cirrosis biliar primaria; **ESP:** esclerosis sistémica progresiva ²⁴.

V.2. Células Lupus Eritematoso.

En el año 1948 Hargraves descubrió una célula en la medula ósea con características especiales, de presentar inclusiones definidas y constantes, considerándola como un cuerpo de inclusión pálido y homogéneo localizado a un lado del núcleo de neutrófilo que lo fagocita.

Observó este elemento con mucha regularidad en pacientes afectados de lupus eritematoso y lo bautizó con el nombre de Células LE. Este elemento se presenta como una manifestación de la globulina gamma G, que es un anticuerpo contra la proteína del núcleo celular representada en el ácido desoxirribonucleico. Se encuentra en el 80% de los casos de Lupus Eritematoso diseminado, con las características de presentarse en el mismo paciente de forma periódica, pues en algún período de la enfermedad se encuentra, pero no en forma constante.

No es patognomónica del lupus. También es factible encontrarla en la artritis reumatoide, hepatitis crónica, esclerodermia progresiva y como reacción medicamentosa a drogas como apresolina e isoniacida cuando se asocia con dilantina ¹¹.

V.3. Otras Pruebas.

▪ Inmunobloting.

El inmunobloting es la técnica más utilizada para el estudio de la especificidad de los anticuerpos antinucleares. El antígeno utilizado consiste en una suspensión de proteínas celulares obtenidas mediante la solubilización de las membranas celulares. Mediante electroforesis se separan las proteínas según su peso molecular y se transfieren a una membrana de nitrocelulosa, que se enfrentará con el suero del paciente.

Si este suero contiene anticuerpos que reconocen dichas proteínas, se fijarán a éstas. Posteriormente esta unión puede visualizarse con un antisuero animal que contiene anticuerpos contra las inmunoglobulinas humanas, marcados enzimáticamente o radiactivamente ¹⁰.

▪ Enzima Inmunoensayo (ELISA)

La técnica de ELISA utiliza antígenos obtenidos mediante purificación celular o bien mediante síntesis in vitro de la proteína recombinante. La técnica se basa en la utilización de unas placas que contienen el antígeno purificado que va a ser estudiado y en las que se incuba el suero del paciente. En general las técnicas de ELISA que emplean proteínas purificadas son más fiables que las que utilizan proteínas recombinantes ²⁴.

DISEÑO METODOLÓGICO.

Tipo de estudio: Estudio de serie de casos.

Población y área de estudio:

- Universo: pacientes de cualquier edad inscritos en FLESNIC.
- Muestra: miembro/as de FLESNIC que asistieron a las reuniones durante el período y aceptaron participar del estudio.

Fuente de recolección de datos:

Primaria: se realizó una entrevista a pacientes donde se llenó una ficha con datos personales, epidemiológicos y del laboratorio.

Secundaria: se utilizaron expedientes de FLESNIC para registrar datos personales, epidemiológicos y clínicos.

Instrumento de recolección de la información.

Ficha

Procedimiento de recolección de la información.

A lo/as pacientes que asistieron a las reuniones durante el período y quisieron participar del estudio, se les informó, y lo/as que aceptaron y firmaron el consentimiento se les tomó muestra de sangre y se llenó ficha, con el apoyo de los expedientes que tiene la FLESNIC. Las muestras de sangre se trasladaron al laboratorio del departamento de microbiología y parasitología de UNAN- león para su análisis.

Se realizó la técnica de Inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos antinucleares.

Operacionalización de variables

Variable	Concepto	Indicador	Medición
Edad	Años cumplidos en el momento de estudio.	Entrevista	<30 30-40 >40
Sexo	Características fenotípicas que diferencian al hombre y la mujer.	Entrevista.	Femenino Masculino.
Ocupación	Trabajo o actividad en que uno emplea el tiempo.	Entrevista.	Ama de casa. Profesora. Enfermera. Estilista. Médico. Otros.
Procedencia	Lugar exacto donde habita el paciente en el momento del estudio.	Entrevista	Urbano Rural.
Antecedentes familiares	Generaciones familiares que le anteceden con lupus eritematoso sistémico.	Entrevista	Si No
Medicamentos	Fármacos que inducen LES como: Hidralacina, Isoniazida, Hidantoina, Cloranfenicol	Entrevista.	Si No

Fotosensibilidad	Sensibilidad a los rayos luminosos.	Entrevista	Si No
Patrones inmunológicos	Imágenes de anticuerpos antinucleares encontrados por métodos de inmunofluorescencia.	Resultados de pruebas de ANA por Inmunofluorescencia	Positivo, dado en cruces (+, ++, +++ y ++++).
<u>Homogéneo</u>	Cuando la fluorescencia se presenta de manera uniforme.	Registro de laboratorio.	Positivo, dado en cruces (+, ++, +++ y ++++).
<u>Moteado</u>	Cuando la fluorescencia se presenta de manera de parches	Registro de laboratorio.	Positivo, dado en cruces (+, ++, +++ y ++++).
<u>Halo</u>	Cuando la fluorescencia se presenta en manera de anillo.	Registro de laboratorio.	Positivo, dado en cruces (+, ++, +++ y ++++).
<u>Nucleolar</u>	Cuando la fluorescencia se presenta en los nucleolos.	Registro de laboratorio.	Positivo, dado en cruces (+, ++, +++ y ++++).
Formas clínicas:			
Perdida de peso.	Disminución gradual de su peso corporal.	Expediente de FLESNIC.	Si No

Caída del cabello.	Carencia del cabello, calvicie.	Expediente de FLESNIC.	Si No
Artritis	Enfermedad aguda, con fiebre alta e inflamación de las articulaciones.	Expedientes de FLESNIC.	Si No
Rash en mariposa	Erupción malar, erupción eritematoso fija, plana o elevada, que afecta mejillas y puente de la nariz.	Expedientes de FLESNIC	Si No
Exantema cutáneo.	Enrojecimiento y picazón.	Expedientes de FLESNIC	Si No
Ulceras bucales, y/o nasales.	Áreas hiperémicas o purpúricas cubiertas por pseudomembranas, rodeadas por eritema y de base amarillenta.	Expedientes de FLESNIC	Si No
Problemas renales	Alteración del funcionamiento renal.	Expedientes de FLESNIC	Si No

Análisis de datos:

Con el programa **SPSS10.0**, se realizaron tablas de frecuencia de edad, sexo, factores predisponentes, frecuencia de patrones inmunológicos y para relacionar los patrones inmunológicos y datos clínicos.

RESULTADOS.

En este trabajo fueron estudiadas 36 pacientes pertenecientes a FLESNIC-León, donde se obtuvieron los siguientes resultados. En relación a la caracterización de los pacientes, respecto a la edad y sexo se encontró 15 pacientes (41.7%) corresponden al grupo menores de 30 años, 14 pacientes (38.9%) pertenecen al grupo de 30-40 años y 7 pacientes (19.4%) son mayores de 40 años. En cuanto al sexo se encontró 35 pacientes (97.2%) pertenecieron al sexo femenino y un paciente (2.8 %) del sexo masculino (Ver tabla 1).

Tabla I
Edad y Sexo de 36 pacientes integrantes de FLESNIC –León, en el período de Mayo-Julio del 2006.

	Grupo de edad	n	%
Edad	< 30 años	15	41.7
	30 – 40 años	14	38.9
	>40 años	7	19.4
	Total	36	100.0

Sexo	Femenino	35	97.2
	Masculino	1	2.8
	Total	36	100.0

En relación a la procedencia 30 pacientes son de la zona Urbana (83.4 %) y 6 pacientes (16.6 %) residen en la zona rural. En cuanto a la ocupación de las pacientes 13 (36.2 %) de ellas tenían carreras profesionales y 23(63.8 %) no ejercían carreras profesionales (Ver tabla 2).

Tabla II
Procedencia y Ocupación de 36 pacientes integrantes de FLESNIC- León, en el período comprendido de Mayo- Julio del 2006.

	Ubicación.	n	%
Procedencia	Urbano	30	83.4
	Rural	6	16.6
Ocupación	Profesionales ^A	36	100.0
	No profesionales ^B	13	36.2
		23	63.8
		36	100.0

A: Médico, Abogadas, Enfermeras, Profesoras, Secretarias.

B: Ama de casa, Comerciante, Estilista, Estudiante, Obreras.

En la tabla III señala, que de 36 pacientes 30 (83.3%) resultaron positivos a la inmunofluorescencia y 6 (16.7%) negativos. En cuanto a los patrones inmunológicos 15 (50 %)

pacientes presentaron el patrón Homogéneo, 10 (33.4 %) pacientes se observó patrón Moteado, el patrón mixto se observó en 3 (10 %) pacientes y en 2 (6.6 %) pacientes se observó el patrón anillo.

Tabla III

Patrones inmunológicos en anticuerpos antinucleares de 30 pacientes integrantes de FLESNIC- León, en el período comprendido de Mayo- Julio del 2006.

Patrones inmunológicos.	n	%
Anillo	2	6.6
Homogéneo	15	50
Moteado	10	33.4
Mixto*	3	10

*Homogéneo / anillo.
Homogéneo / moteado.

Refiriéndonos a los factores predisponentes, 7 pacientes (19.4%) presentaron antecedentes familiares de padecer la enfermedad. Lo que respecta a la exposición al sol 20 pacientes (55.6 %) tuvieron mucha exposición. La ingesta de Cloranfenicol se dio en 7 pacientes (19.4 %). El uso de anticonceptivos orales se presentó en 19(52.8 %) pacientes (Ver tabla 4).

Tabla IV

Factores predisponentes al Lupus Eritematoso Sistémico en 36 pacientes integrantes de FLESNIC- León, en el período de Mayo- Julio del 2006.

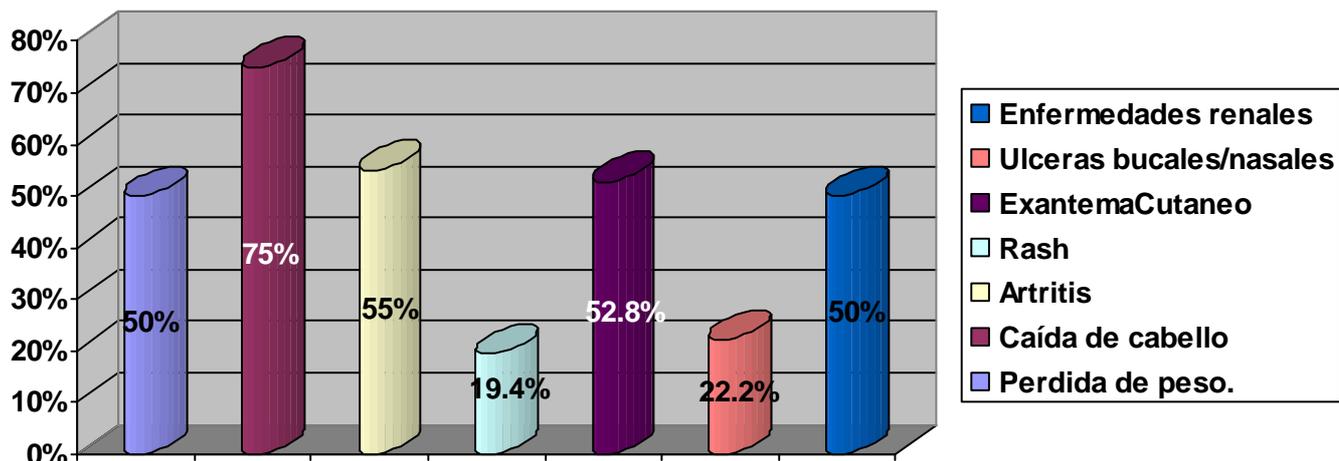
	n	%
Antecedentes familiares.	7	19.4
Exposición al sol		
Mucha	20	55.6
Muy poca	3	8.3
Poca	13	36.1
Fármacos*	7	19.4
Uso de anticonceptivos orales	19	52.8

***Fármacos:** Cloranfenicol.

Este gráfico muestra que 20 pacientes (55.6%) manifestó artritis, 19 (52.8 %) pacientes presentaron exantema cutáneo. En relación a las enfermedades renales 18 (50.0%) pacientes las manifestaron y 7 (19.4 %) pacientes presentaron rash (Ver gráfico 1).

Gráfico I

Formas clínicas de 36 pacientes integrantes de FLESNIC- León, en el período comprendido de Mayo- Julio del 2006.



En la tabla 5 presenta las pacientes con patrón Homogéneo y las formas clínicas, 8(40%) pacientes presentaron artritis, exantema cutáneo y enfermedades renales, 4(57.1%) pacientes presento Rash. Y las que presentaban patrón moteado 7(35%) manifestaron artritis y 5(26.3%) exantema cutáneo.

Tabla V

Relación de los patrones inmunológicos con las formas clínicas en 36 pacientes integrantes de FLESNIC-León en el período de Mayo-Julio del 2006.

	Homogéneo	Moteado	Anillo	Mixto	Negativo	Total
Rash	4(57.1%)	0(0%)	0(0%)	1(14.2%)	2(29%)	7
Artritis	8(40%)	7(35%)	1(5%)	2(10%)	2(10%)	20
Exantema cutáneo.	8(42.1%)	5(26.3%)	2(11%)	2(11%)	2(11%)	19
Enfermedades renales.	8(44.4%)	4(22.2%)	2(11.1%)	1(6%)	3(17%)	18

En la tabla 6 nos señala que las pacientes que presentaron el patrón homogéneo 8(40%) de ellas tenían como factor predisponentes la exposición al sol y el uso de anticonceptivos orales y las que presentaron patrón moteado estos mismos factores son los que en mayor frecuencia se dieron. El uso de Cloranfenicol 2(29%) pacientes se dio en los patrones Homogéneo y Moteado.

Tabla VI

Relación de los patrones inmunológicos con los factores predisponentes en 36 pacientes integrantes de FLESNIC-León en el período de Mayo-Julio del 2006.

	Homogéneo	Moteado	Anillo	Mixto	Negativo	Total
Antecedentes	2(29%)	2(29%)	1(14.2%)	0(0%)	2(29%)	7
Familiares.						
Exposición al sol.	8(40%)	3(15%)	2(10%)	3(15%)	4(20%)	20
Fármacos*	2(29%)	2(29%)	1(14.2%)	1(14.2%)	1(14.2%)	7
Anticonceptivos orales.	8(42.1%)	5(26.3%)	1(5.2%)	0(0%)	5(26.3%)	19

*Fármacos: Cloranfenicol.

DISCUSIÓN.

En este estudio se encontró que el grupo de edad que predominó fue menores de 30 años, lo cual coincide con un estudio realizado en el 2002 por los Drs. Gutiérrez R y Colaboradores en el Hospital Base de Valdivia, Chile donde la edad fluctuaba de los 19-55 años con mayor frecuencia de los 21-35 años con 56.1 % y con un estudio realizado en el 2004 por González M, Gradys T. en la Fundación de Lupus Eritematoso Sistémico en donde la edad fluctuaba de 13 a 81 años con mayor frecuencia de 26 a 39 años con 38 % ^{9,25}.

En cuanto al sexo predominó el femenino con 35 pacientes, el Lupus Eritematoso Sistémico es más frecuente en mujeres que en hombres con una relación 9:1. Posiblemente las hormonas sexuales participan de alguna manera, ya que la mayoría de los casos se presentaron en mujeres a partir de la menarquia y antes de la menopausia, nuestros datos se relacionan con un estudio realizado por Cantillo L, Martínez S. en la fundación de Lupus Eritematoso Sistémico de Nicaragua (FLESNIC) en el 2004, en donde manifiesta un predominio del sexo femenino con 93.3 % con una relación 14:1 ^{8,26}.

En relación a la procedencia de nuestras pacientes, 30 de ellas residen en la zona urbana y 6 de la zona rural, esto se da debido a la ubicación de las oficinas de Fundación de Lupus Eritematoso Sistémico, lugar donde se reúnen y nos sirvió de medio para incluirlas en nuestro estudio.

En nuestras pacientes la ocupación que mas predominó fue de no profesionales con 23 de ellas, debido que no hay estudios que tomen en cuenta esta variable, no se relacionan con la aparición de LES.

A nuestras 36 pacientes se les identificaron los patrones inmunológicos mediante la técnica de inmunofluorescencia, resultando los patrones Homogéneo y Moteado de mayor predominio con

50% y 33.4% respectivamente, estos patrones son muy sugestivos de Lupus Eritematoso Sistémico, artritis reumatoidea y enfermedades del tejido conectivo. El patrón de coloración moteado indica la presencia de una variedad de anticuerpos, incluyendo aquellos contra Sm y RNP y el patrón de coloración Homogénea, contiene anticuerpos dirigidos contra complejos nucleosomales del ADN- histonas. Nuestro trabajo es similar a un estudio realizado en el 2004 en Fundación de Lupus Eritematoso Sistémico de Nicaragua realizado por Leiva C y Colaboradores, en el cual el patrón Homogéneo y moteado obtuvieron 51.4% y 31.4% respectivamente^{6,27}.

(Tabla III)

De nuestras pacientes un total de 16.7% resultaron ANA negativos, a pesar de un resultado negativo en anticuerpos antinucleares ciertos autoanticuerpos como: anti-Ro, anti-La, anti-DNAse, Jo-1, pueden estar presentes ya que no son detectados por la inmunofluorescencia estándar^{22,24}.

Las formas clínicas que mayormente presentaron fueron: artritis con 20 pacientes, 19 pacientes exantema cutáneo, enfermedades renales 18 pacientes y 7 pacientes presentaron Rash.

(Ver gráfico1)

Dentro de los factores predisponentes un número de 7 pacientes tuvieron antecedentes familiares lo que revela, que hay genes que confieren susceptibilidad al desarrollo de afecciones autoinmunes. Indicando que el LES es mas frecuente en familiares de una persona que lo sufra que en la población en general^{17,28}.

De acuerdo a los factores de riesgo, en 20 pacientes se dio mucha exposición al sol, según la literatura indica que con la luz ultravioleta se incrementa la expresión del antígeno Ro en la membrana de los queratinocitos contra el cual se producen anticuerpos, estos resultados tienen relación con un estudio realizado por Cantillo L, Martínez S. en la Fundación de Lupus

Eritematoso Sistémico de Nicaragua en el 2004 en donde la exposición prolongada al sol para un 93.3 % es un factor de riesgo ^{10,26}.

El uso de fármacos como factor predisponente al LES, se vio en 7 pacientes de nuestro estudio que usaron cloranfenicol, analogía que tiene con nuestras referencias que indican que algunos fármacos (Isoniazida, Hidantoina, Cloranfenicol, Hidralacina) inducen la producción de anticuerpos antinucleares tipo anti- histonas que tienen la característica especial de no fijar el complemento ¹⁰.

De las 36 pacientes de nuestro estudio 19 de ellas tomaron anticonceptivos orales, no existe un consenso pero se cree que el contenido de estrógeno puede iniciar o reactivar el LES, lo cual se observó cuando aparecieron en el mercado las píldoras anticonceptivas en los años 60 ^{28,29,30}.

En este estudio las pacientes que presentaron los patrones inmunológicos Homogéneo y Moteado se observaron que artritis, exantema cutáneo, enfermedades renales y Rash fueron las características clínicas que mas manifestaron guardando relación estas con Lupus Eritematoso, Enfermedades del tejido conectivo y al Lupus inducido por fármacos ³¹. **(Tabla V)**

Los patrones Homogéneo y Moteado fueron de mayor predominio en nuestras pacientes, en los cuales predominaron la exposición al sol y el uso de anticonceptivos orales como factores predisponentes, dato que se relaciona con la literatura que dice que el sol lesiona la piel de las pacientes con lupus, dañando los depósitos de ADN que da como resultado la liberación de sustancias que inducen la formación de anticuerpos anti DNA responsable del daño de los tejidos ^{32,33}. **(Tabla VI)**

Los patrones inmunológicos más frecuentes que se encontraron fueron: Homogéneo y Moteado, son característicos de pacientes con lupus eritematoso y otras enfermedades del tejido conectivo, fue escaso o nulo el patrón nucleolar que sugiere una enfermedad del tejido conectivo con mal pronóstico como la esclerodermia.

CONCLUSIONES.

- ❖ El grupo de edad menores de 30 años (41.7%) es el que predominó en el estudio.
- ❖ El sexo femenino con 35 (97.2%) pacientes fueron las más afectadas por LES.
- ❖ Los patrones inmunológicos que más presentaron en 30 pacientes, fueron el Homógeno 15 (50%) y el Moteado 10(33.4%).
- ❖ La exposición al sol y el uso de anticonceptivos orales fueron los factores predisponentes al LES que más se encontraron.
- ❖ Las manifestaciones clínicas que más se dieron fueron Artritis 20(56%), Exantema cutáneo 19(53%), Enfermedades renales 18(50%).
- ❖ En los patrones Homógeno y Moteado las formas clínicas que más se relacionan son: Artritis, Exantema cutáneo, Enfermedades renales y Rash.
- ❖ El uso de anticonceptivos orales y la exposición al sol fueron los factores predisponentes relacionados con los patrones Homógeno y Moteado.

RECOMENDACIONES.

- ❖ Impulsar estudios en familiares de estos pacientes para conocer la susceptibilidad de presentar anticuerpos antinucleares.
- ❖ Realizar estudios en donde se pueda detectar la especificidad antigénica nuclear de los ANA positivos y así proporcionar una valiosa ayuda en el diagnóstico de las principales enfermedades autoinmunes sistémicas.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.** Patogénesis del Lupus Eritematoso Sistémico.<http://www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma82-01-patogenesis.htm>.
- 2.** Asociación Lupus Argentina. Revista de ALUA basada en notas científicas de especialistas de nuestro país y de asociaciones de Lupus de distintas partes del mundo.<http://www.drwebsa.com.ar/alua/publ.htm>.
- 3.** Álvarez Vargas, Diana Marcela y Colaboradores. Nefropatía Lúpica. Hospital Militar Central, Clínica Colsubsidio Fundación Cardio. Infantil.<http://www.encolombia.com/pediatria3522000nefro2.htm>.
- 4.** Anaya, Manuel y Colaboradores. Lupus Eritematoso: Manual Practico para Médicos y Pacientes. Editorial Quebecor (2000).
- 5.** Lupus Sistémico Eritematoso. <http://geocities.com/avelupus>
- 6.** Leiva Cruz, Byron y Colaboradores. Evaluación de anticuerpos antinucleares en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico en nicaragua. León 2004.
- 7.** Harrison. Lupus Eritematoso Sistémico. Principios de medicina interna. Edición Volumen 2, Pág. 2247.
- 8.** Ronald Car. Con qué frecuencia se manifiesta el Lupus. De "Lupus Eritematoso" (Publicación del Comité de Educación de la Fundación Americana para el Lupus) <http://www.alua.org.ar/freceu.htm>.

9. González, Marisol y Colaboradores. Principales factores de riesgos asociados a la aparición de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes afiliados a la fundación de Lupus Eritematoso Sistémico en Nicaragua. León, Nicaragua UNAN 2004.
10. Rojas M William. Inmunología, 12 Edición, Pág.1, 322.
11. M. Gilberto Angel y Colaboradores. Interpretación clínica del laboratorio. Editorial Medicapanamericana. Sexta edición (2000). Bogotá, Colombia. Pág. 51, 52,109
12. Adams Brian y Colaboradores. Importancia diagnóstica de la determinación de los anticuerposantinucleares.<http://www.medynet.com/elmedico/publicaciones/dermacosmetica3/159-164.pd>.
13. Litchman Andrew. Enfermedades Reumáticas Sistémicas. McGraw-Hill. Segunda Edición (1995).
14. Schoijedman Adrián y Colaboradores. Autoanticuerpos contra antígenos nucleares solubles: su estudio a partir del titulo y patrón antinúcleo. www.hpc.org.ar/pdf/v3p56.pdf
15. Rodríguez Leoncio y Colaboradores. Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en poblaciones mexicana. <http://www.insp.mx>
16. Wyngarden; Smith. Tratado de Medicina Interna. Editorial Iberoamericana 16^o Edición (1982).
17. González Pascual, Enrique. Manual Practico de Reumatología Pediátrica. Primera edición, Pág. 300-310.

18. Correa Arias, Juan Alejandro. Relación entre Lupus Eritematoso Sistémico y Discoide.
<http://www.monografias.com/trabajos12/semlupus/semlupus.shtml>

19. ¿Que es Lupus? Lupus Foundation Of America, Inc <http://www.lupus.org/support/quees.html>

20. Pruebas Reumáticas. Guía clínica de uso de pruebas reumáticas.
http://www.fisterra.com/guias2/pruebas_reuma.htm#ANTICUERPOS

21. Molina L Javier. Reumatología. 3 Edición, 1988.

22. Mills JA. Lupus eritematoso sistémico. Revista cubana Med1995; 35(1).De la prensa Medica Extranjera. Lupus eritematoso sistémico. Tomado de: N Engl Med 1994
http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol34_1_95/med07195.htm.

23. Guevara Pacheco Sergio y Colaboradores. Valores de los anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo y complemento en personas normales, Universidad de Cuenca, Ecuador.
http://www.medicosecuador.com/reumatologia_al_dia/rev_vol6_1/valores_de_los_antiecuerpos.htm

24. S. Lasterra Abaigar y Colaboradores. Los Anticuerpos Antinucleares. Medicina Integral. Medicina preventiva y asistencial en atención primaria de la salud. Vol.34. No.9, Noviembre 1999. pàg.351

25. Gutierrez R y Colaboradores. Lupus Eritematoso Sistémico y embarazo.
www.scielocl/scielo.php?pid=soSO7-75620020002script=sci_artte&tlng=es

26. Cantillo López, Ángel y Colaboradores. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con LES en la FLESNIC-León en Marzo 2004.

27. Rodríguez Velkin y Colaboradores. Prevalencia de anticuerpos antinucleares en donadores de sangre, en el HEODRA-León, Mayo-Julio de 1999.
28. Zonana Nacach, Abraham y Colaboradores. Factores de riesgo relacionados con Lupus Eritematoso Sistémico en población Mexicana. *Salud Pública Mex* 2002; 44:213-218.
29. Hess. EU. Role of drugs and environmental agents in lupus syndromes. *Curr opin rheumatd.* 1992,4: 688-692.
30. Tritzler MJ. Drug recently associated with lupus syndromes. 1994; 3:455-459.
31. Orozco.J.H. Síntomas de Lupus Eritematoso Sistémico 2002.
[www. Southmex.com.mx/fmxlupus/www/síntomas.html](http://www.Southmex.com.mx/fmxlupus/www/síntomas.html).
32. Mayes MD. Epidemiological studies of environmental agents an systemic autoimmune diseases. 1999; 743-748.
33. Love LA. New environmental agents associated with lupus – like discarders. *Lupus.*1994; 467-471.

ANEXOS

ANEXO I

Consideraciones Éticas.

**Departamento de Microbiología y Parasitología, facultad de Ciencias Medicas.
UNAN-León**

Determinar los patrones inmunológicos, la relación con los datos clínicos y los factores predisponentes al Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes que forman parte de FLESNIC.

Apegado a la declaración de Helsinki de la Asociación Medica Mundial, sobre principios éticos de la investigación en seres humanos (Ratificada en 52^a asamblea general Edimburgo, Escocia, Octubre 2000)

El paciente tiene derecho a ser informado con claridad el alcance de su participación en el estudio ante de obtener el consentimiento por escrito.

El paciente tiene derecho a recibir de forma gratuita los resultados de los análisis de laboratorio.

El paciente tiene derecho a que se resguarde su privacidad, la información que el investigador obtenga por entrevista o por análisis del laboratorio se mantendrá en estricta confidencialidad.

El paciente tiene derecho a saber que se le tomará una muestra de sangre venosa, bajo medidas de asepsias indicadas y por personal capacitado.

Consentimiento informado

Por cuanto Yo: _____

Habiendo sido informada/o detalladamente de manera verbal y escrita sobre los propósitos, alcances, beneficios y riesgos de la participación en el estudio. Se me a notificado que es totalmente voluntario y que aun después de iniciado puedo rehusarme a responder cualquiera de las preguntas o decidir darlas por terminada en cualquier momento. Se me ha dicho que mis respuestas a las preguntas no serán reveladas a nadie y que en ningún informe en este estudio se me identificara jamás de forma alguna. También se me ha informado que tanto si participo como si no lo hago, o si me rehuso a responder alguna pregunta, no se verán afectados los servicios que yo o cualquier miembro de mi familia podamos requerir de los prestadores de los servicios de salud públicas o sociales.

Firmo, a los ____ días del mes de _____ del año 2006

Firma

ANEXO II

Determinar los patrones inmunológicos, la relación con los datos clínicos y los factores predisponentes al Lupus eritematoso sistémico en pacientes que forman parte de FLESNIC.

- **Datos epidemiológicos.**

Nombre: _____

Edad: ____ **Sexo:** ____

Procedencia: _____

Ocupación: _____

- **Antecedentes.**

❖ **Familiares:** SI NO

❖ **Exposición al sol:**

Muy poco **Poco** **Mucho**

❖ **Medicamentos:**

Hidralacina: SI NO

Isoniazida : SI NO

Hidantoina : SI NO

Cloranfenicol: SI NO

❖ **Usó anticonceptivos hormonales:** SI NO

- **Datos clínicos.**

Estado General	SI	NO		SI	NO
Perdida de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Úlceras bucales, y/o nasales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caída del cabello	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Enfermedades renales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Exantema cutáneo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rash en mariposa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Enrojecimiento y picazón)		

- **Datos de laboratorio**

Anticuerpos Antinucleares: Positivo:

Negativo:

Patrón Homogéneo: _____

Nucleolar: _____

Moteado: _____

Anillo: _____

Firma del paciente

Encuestador

Gráfico I

Grupos de edad en 36 pacientes integrantes de FLESNIC –León, en el período de Mayo- Julio del 2006.

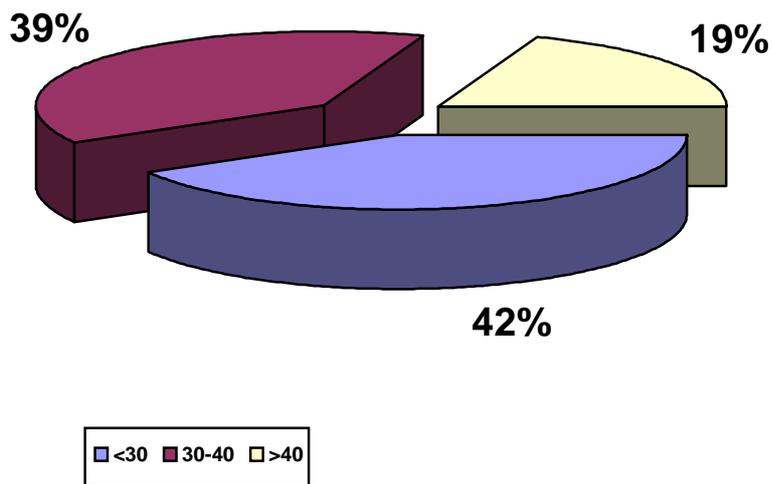


Gráfico II

Clasificación según el sexo de 36 pacientes integrantes de FLESNIC –León, en el período de Mayo- Julio del 2006.

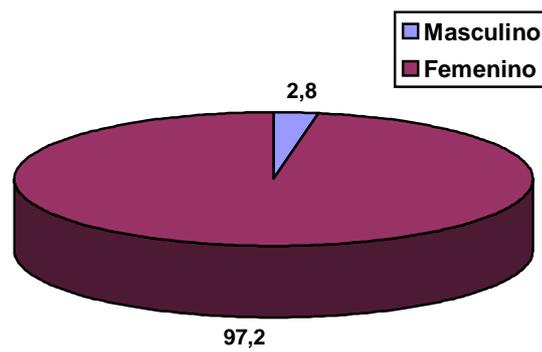


Gráfico III

Procedencia y Ocupación de 36 pacientes integrantes de FLESNIC- León, en el período comprendido de Mayo- Julio del 2006.

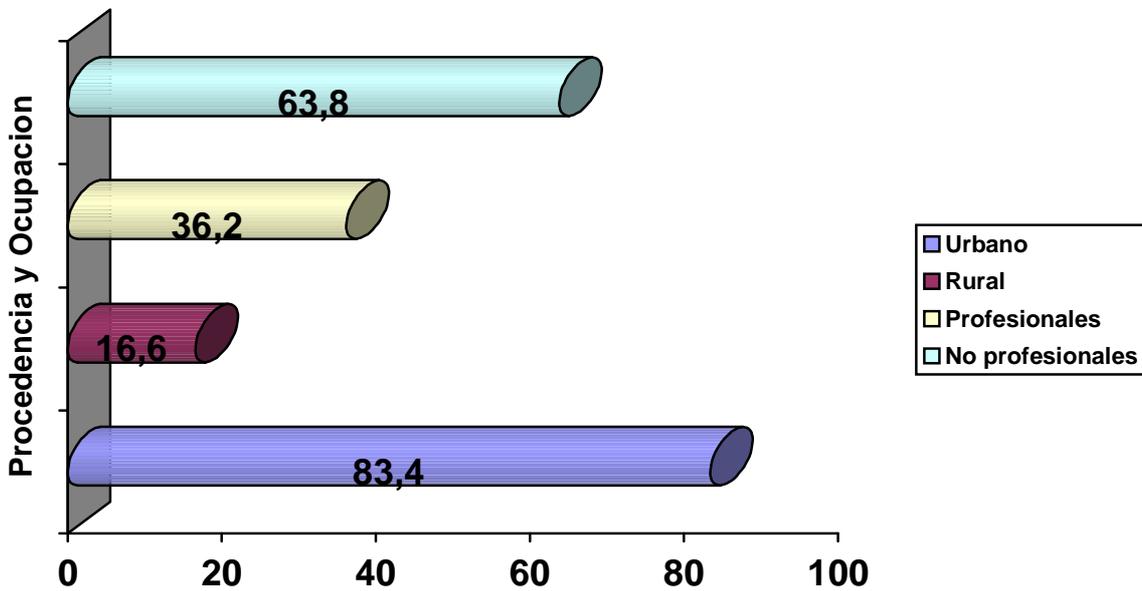


Gráfico IV

Patrones inmunológicos en anticuerpos antinucleares de 30 pacientes integrantes de FLESNIC- León, en el período comprendido de Mayo- Julio del 2006.

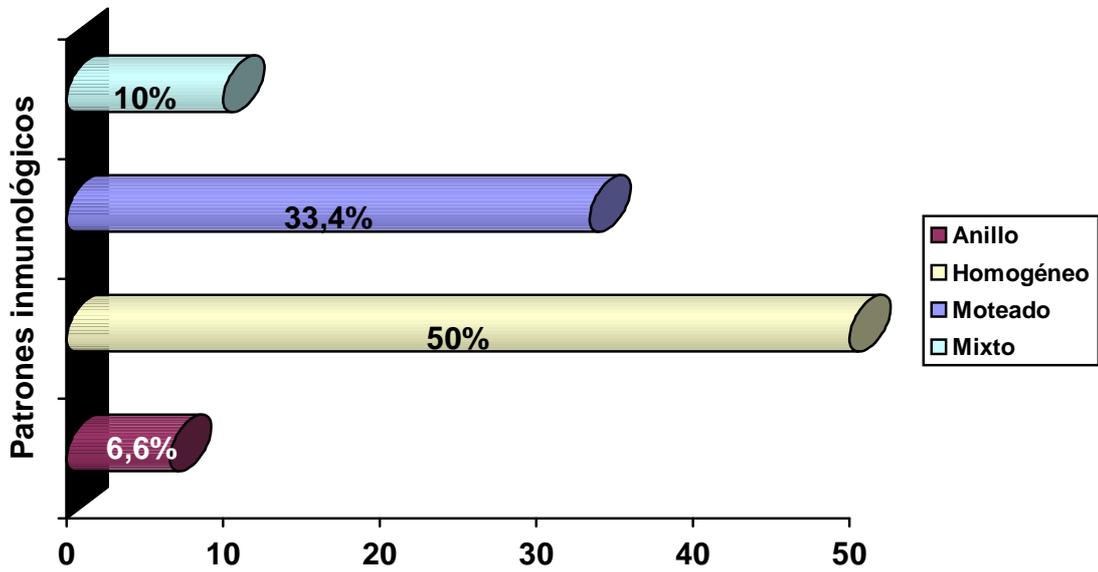


Gráfico V

Datos clínicos de 36 pacientes integrantes de FLESNIC- León, en el período comprendido de Mayo- Julio del 2006.

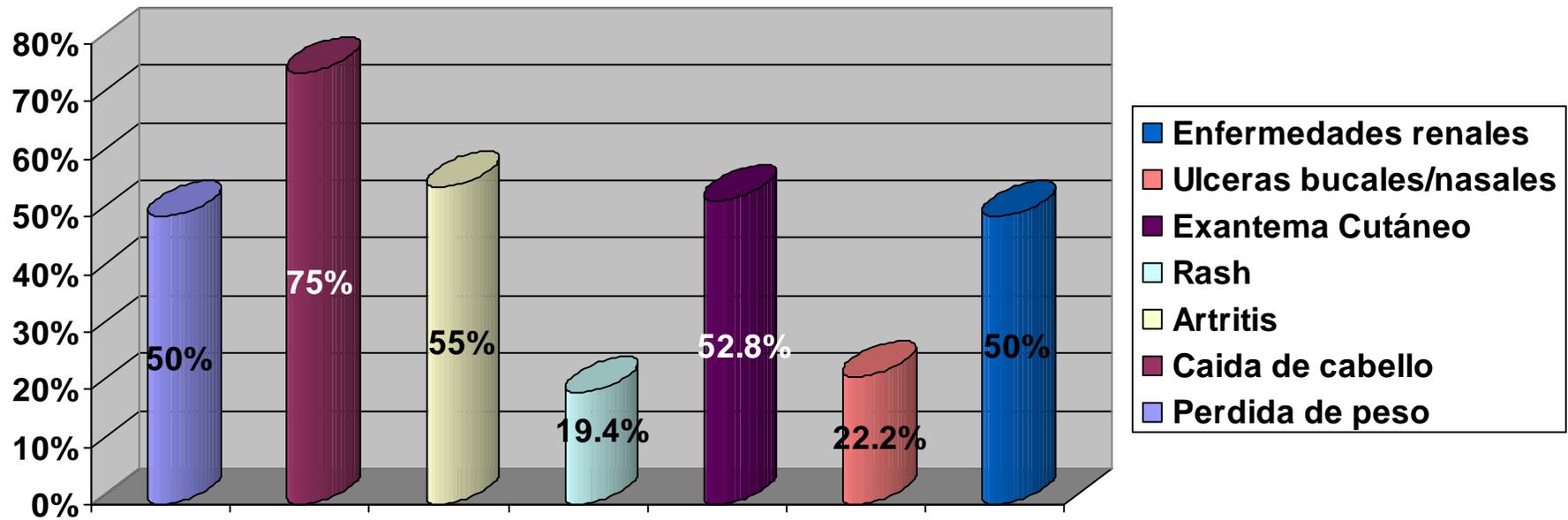


Gráfico VI

Factores predisponentes al Lupus Eritematoso Sistémico en 36 pacientes integrantes de FLESNIC- León, en el período de Mayo- Julio del 2006.

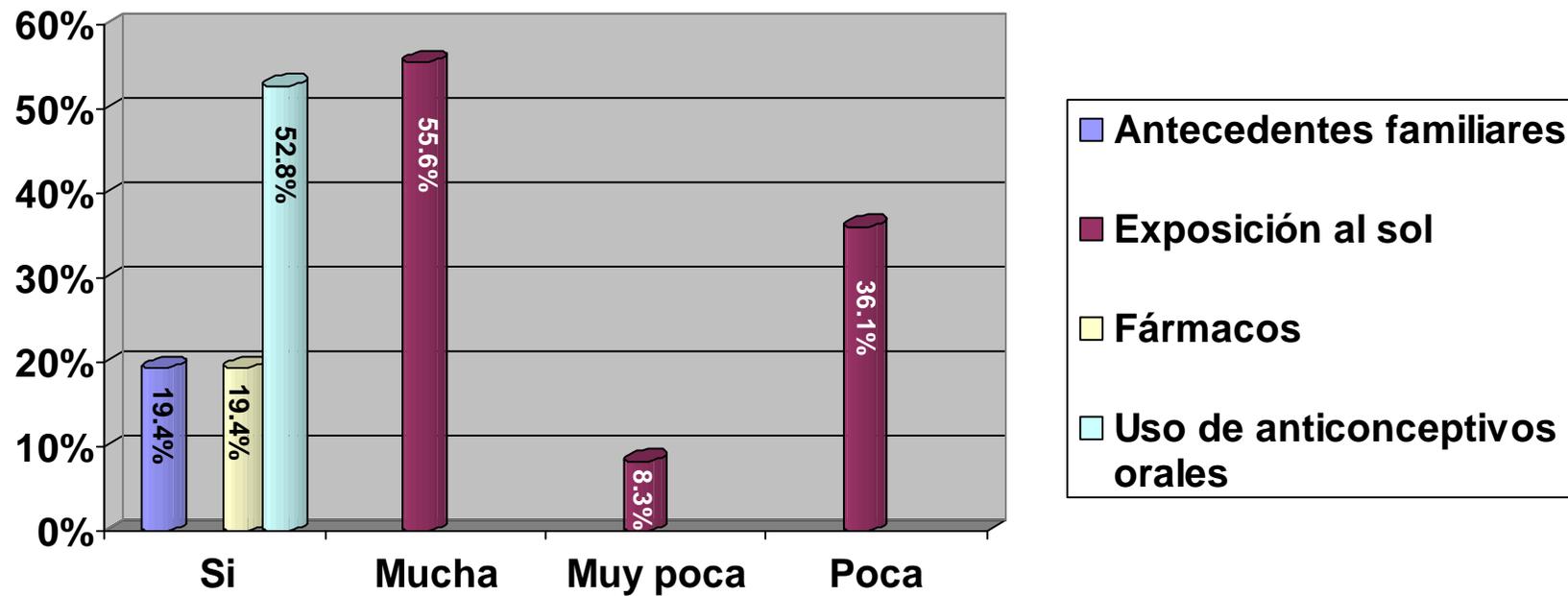


Gráfico VII

Relación de los patrones inmunológicos con las formas clínicas en 30 pacientes integrantes de FLESNIC-León en el período de Mayo-Julio del 2006.

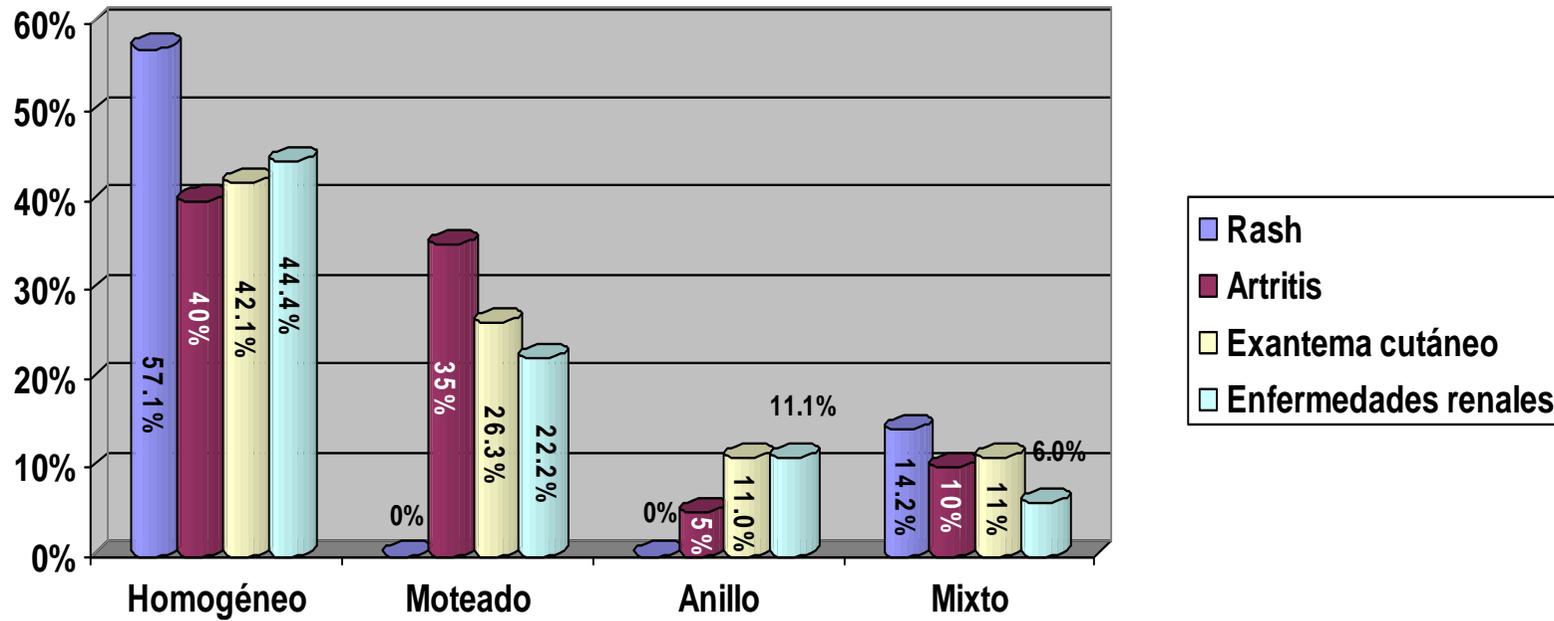
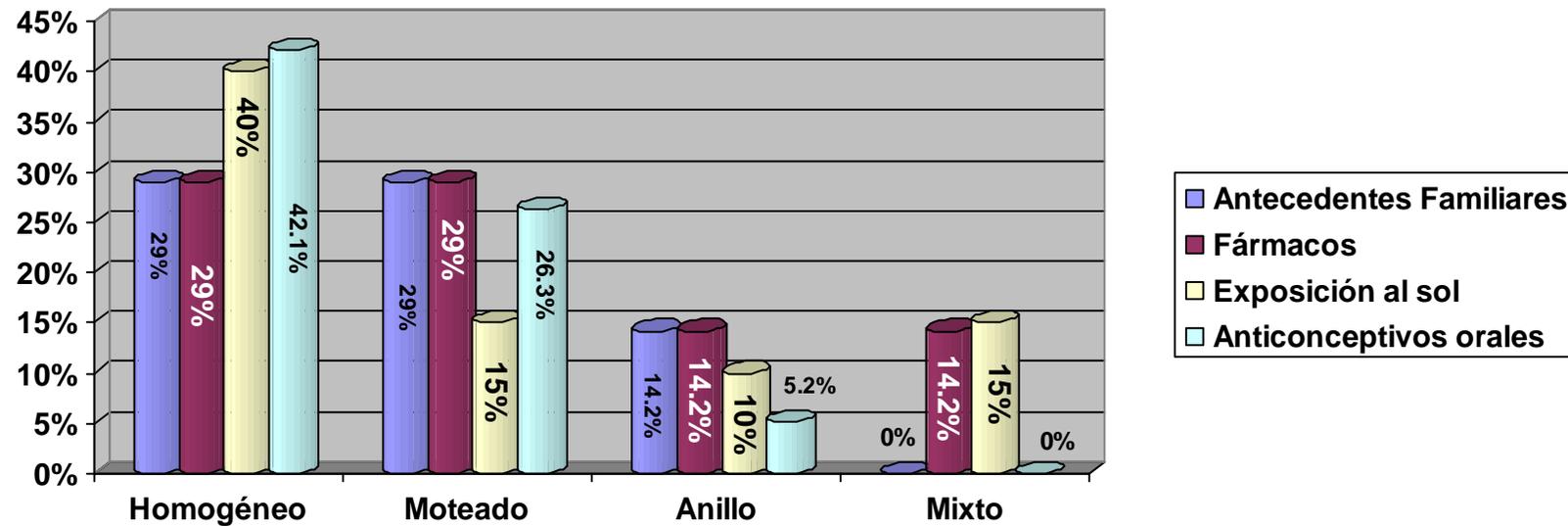
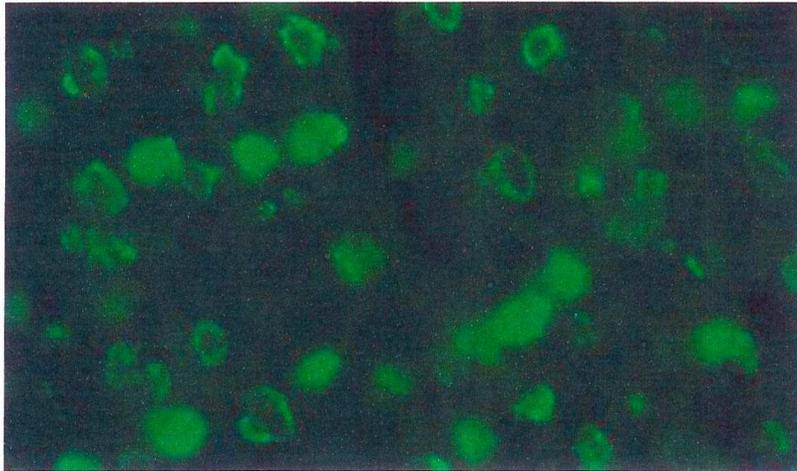


Gráfico VIII

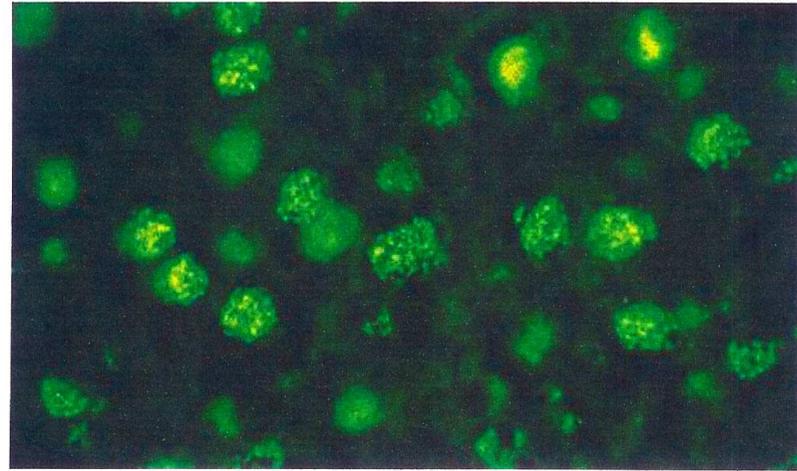
Relación de los patrones inmunológicos con los factores predisponentes en 30 pacientes integrantes de FLESNIC-León en el período de Mayo-Julio del 2006.



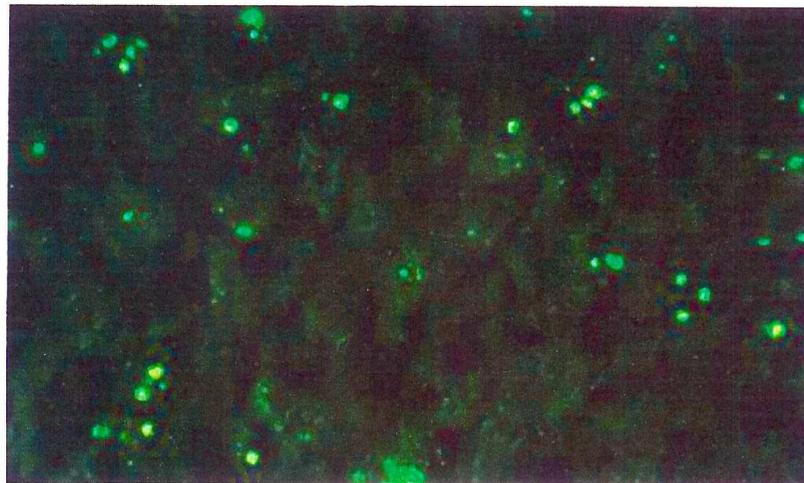
PATRONES INMUNOLÓGICOS OBSERVADOS A TRAVÉS DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA



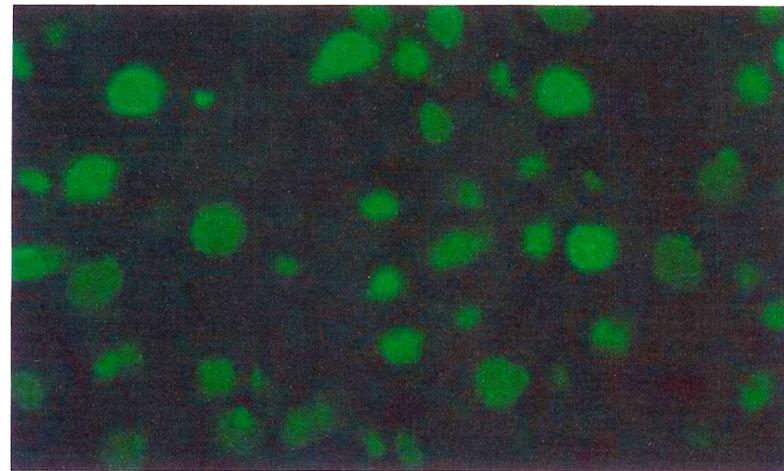
PATRÓN DE ANILLO



PATRÓN MOTEADO



PATRÓN NUCLEOLAR



PATRÓN HOMOGÉNEO