

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**MEDICINA**



**Tesis para optar al título de:**  
**“Doctor en Medicina y Cirugía”**

“Utilidad de las células LE para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes evaluados en la unidad de terapia biológica de reumatología del HEODRA, enero-noviembre 2023”.

**AUTORES:**

- Br. María Gabriela Sabogal Maradiaga
- Br. Madeleine Brigget Sáenz Cajina
- Br. Adanya Mayte Salazar Sheleby

**TUTOR:**

- Dr. Guillermo Solís.  
Internista - Toxicólogo  
Máster en Salud Pública

**ASESORA:**

- Dra. Idania Calixta Escalante Mendoza.  
Internista – Reumatóloga  
Máster en Investigación Biomédica

**León, enero 2024**

**2024: 45 /19 ¡La Patria, La Revolución!**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**MEDICINA**



**Tesis para optar al título de:**  
**“Doctor en Medicina y Cirugía”**

“Utilidad de las células LE para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes evaluados en la unidad de terapia biológica de reumatología del HEODRA, enero a noviembre de 2023”.

**AUTORES:**

- Br. María Gabriela Sabogal Maradiaga \_\_\_\_\_
- Br. Madeleine Brigget Sáenz Cajina \_\_\_\_\_
- Br. Adanya Mayte Salazar Sheleby \_\_\_\_\_

**TUTOR:**

- Dr. Guillermo Solís \_\_\_\_\_  
Internista - Toxicólogo  
Máster en Salud Pública

**ASESORA:**

- Dra. Idania Calixta Escalante Mendoza \_\_\_\_\_  
Internista – Reumatóloga  
Máster en Investigación Biomédica

**León, enero 2024**

**2024: 45 /19 ¡La Patria, La Revolución!**

## **AGRADECIMIENTOS**

A nuestros padres, por ser el pilar fundamental de apoyo para poder culminar esta etapa de estudio.

A nuestra asesora metodológica Dra. Idania Escalante, quien nos guio en todo el proceso de la investigación, dedicando tiempo y compartiendo sus conocimientos. Y a nuestro tutor de tesis Dr. Guillermo Solís, por el apoyo brindado en el transcurso de este trabajo monográfico.

Al departamento de hematología de esta Alma Mater por apoyar con la recolección, procesamiento y análisis de las muestras. También a todo el personal y colaboradores que labora con gran dedicación en el laboratorio clínico de la UNAN-León debido a que formaron parte fundamental para el estudio.

A todos los participantes del estudio porque sin ellos esta investigación no sería posible.

## **DEDICATORIA**

A nuestras familias por su apoyo incondicional y permitirnos creer en nosotros mismos, siendo nuestra fuente de motivación.

A todos los médicos que han completado su formación y a los que están en proceso, con la esperanza de que nuestro estudio contribuya a enriquecer sus conocimientos.

A todos los pacientes con lupus, ya que la valentía con que enfrentan esta condición ha sido la fuente de inspiración para realizar esta investigación.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de las células LE para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes evaluados en la unidad de terapia biológica de reumatología del HEODRA. **Metodología:** Es un estudio observacional, analítico, prospectivo de corte transversal y cuasiexperimental. Se realizó en 75 participantes que se dividió equitativamente en tres grupos: lúpicos, reumáticos no lúpicos y sanos. La recolección de datos se realizó mediante fichas, revisión de expedientes y entrevista directa a pacientes lúpicos. Las fichas de los pacientes lúpicos, incluyeron los criterios SLICC 2012 o EULAR/ACR 2019. Posteriormente, se tomaron muestras sanguíneas a todos los participantes. Se utilizaron los análisis estadísticos: descriptivos, de frecuencia, correlación de Pearson, análisis de varianza, test LSD Fisher, sensibilidad, especificidad y Curva ROC. **Resultados:** En los pacientes lúpicos la edad media fue 34,28 años, el 92% corresponde al sexo femenino. Los criterios clínicos e inmunológicos más frecuentes fueron: alopecia (76%), leucopenia y/o linfopenia (68%), sinovitis (60%), Anti-Sm (44%) y Anti-DNAs (40%). Se determinó que existe correlación entre Células LE y: sinovitis ( $p = 0,021$ ;  $RR = 0,138$ ); leucopenia y/o linfopenia ( $p = 0,039$ ;  $RR = 0,167$ ) y consumo del complemento C3 y C4 ( $p = 0,013$ ;  $RR = 0,058$ ). Las Células LE obtuvieron: 12% sensibilidad, 96% de especificidad, 60% de VPP, 68% de VPN y AUC 0,35 (IC = 0,14 - 0,57). **Conclusión:** Las células LE no son útiles como parámetro único en el diagnóstico de LES. **Palabras claves:** Células LE, evaluación diagnóstica, lupus, criterios clínicos, criterios inmunológicos, ANA.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES .....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	12
JUSTIFICACIÓN .....	13
OBJETIVO GENERAL .....	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	14
HIPÓTESIS.....	15
MARCO TEÓRICO.....	16
1. Epidemiología .....	16
A nivel internacional .....	16
En Nicaragua.....	17
2. Historia de las células LE .....	17
3. Etiología.....	20
4. Fisiopatología .....	21
5. Formación de las células LE .....	22
6. Papel de los linfocitos T .....	24
7. Diagnóstico .....	25
Criterios diagnósticos.....	26
Pruebas de Laboratorio.....	30
DISEÑO METODOLÓGICO.....	33
1. Tipo de estudio.....	33
2. Área de estudio .....	33

3.	Población de estudio.....	33
4.	Muestra.....	33
5.	Muestreo .....	33
6.	Criterios de inclusión.....	34
7.	Limitaciones .....	35
8.	Fuentes de información .....	35
9.	Instrumentos de recolección de datos .....	36
10.	Procedimiento de recolección de datos .....	36
11.	Análisis de datos.....	37
12.	Operaciones de variables.....	39
13.	Consideraciones Éticas .....	45
	RESULTADOS .....	46
	DISCUSIÓN.....	57
	CONCLUSIÓN.....	62
	RECOMENDACIONES .....	63
	BIBLIOGRAFÍA.....	64
	ANEXOS.....	69

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico. Systemic lupus International collaborating clinics (SLICC), 2012 .....	27
Tabla 2. Criterios de lupus eritematoso sistémico según la nueva clasificación 2019 de la European League Against Rheumatism y el American College of Rheumatology (EULAR/ACR-2019) .....	29
Tabla 3. Tipos de anticuerpos antinucleares y enfermedades asociadas.....	31
Tabla 4. Distribución porcentual de los pacientes según el grupo estudiado (n=75) ....	46
Tabla 5. Edad de los participantes pertenecientes a los diferentes grupos .....	47
Tabla 6. Criterios clínicos y de laboratorio que presentaron los pacientes lúpicos que fueron evaluados en terapia biológica del servicio de Reumatología del HEODRA, según SLICC 2012 y ACR/EULAR 2019 (n=25) .....	50
Tabla 7. Correlación de Pearson entre la presencia de Células LE y criterios de clasificación, clínicos y pruebas inmunológicos. (n=25) .....	52
Tabla 8. Correlación de Pearson entre ANA positivo y criterios inmunológicos para el diagnóstico de Lupus (n=25).....	53
Tabla 9. Validez diagnóstica de Células LE .....	53
Tabla 10. Medidas de resumen de los pacientes con células LE .....	55
Tabla 11. Análisis de la Varianza.....	55
Tabla 12. Test LSD Fisher Alfa=0,05 DMS=0,53021 .....	56



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico de cajas y bigotes de la distribución de los pacientes por edad .....	47
Figura 2. Gráfico de cajas y bigotes de la edad de pacientes lúpicos (n=25).....	48
Figura 3. Distribución porcentual del sexo de los participantes general y según grupo..	49
Figura 4. Curva ROC.....	54

## INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune (1), inflamatoria, multisistémica (5), de curso crónico y de causa desconocida (2). Actualmente, se estima que hay aproximadamente cinco millones de pacientes lúpicos en todo el mundo (2). En Nicaragua, se estima que hay 5,000 personas con LES diagnosticados, según un estudio del 2017 (7). Se presenta en 9 mujeres en edad fértil por cada 10 varones (2).

Las diversas manifestaciones clínicas dificultan su diagnóstico. Los primeros criterios diagnósticos fueron definidos por el Colegio Americano de Reumatología en 1971, en los cuales se incluyeron las Células LE; estos criterios se fueron modificando para aumentar la sensibilidad y especificidad. Dentro de las modificaciones, se eliminaron las Células LE, siendo sustituidas por otras pruebas inmunológicas más específicas (2).

Las Células LE son leucocitos polimorfonucleares que fagocitaron material nuclear. Estas pueden estar presente en médula ósea, sangre, líquido sinovial, pleural, pericárdico y cefalorraquídeo (3,6). Posterior a su descubrimiento, se consideraron un hallazgo patognomónico para LES (6), pero se encontraron presentes en otras patologías autoinmunes.

Actualmente, a nivel mundial no se debe utilizar las Células LE por su baja sensibilidad y especificidad para determinar el diagnóstico de LES, sino que se deben utilizar los criterios más actualizados establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) 2019 (1,2,3). Sin embargo, en diferentes unidades de salud en Nicaragua, como en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, se continúan solicitando el estudio de dichas células para confirmar el diagnóstico. Este estudio pretendió evaluar la utilidad de las Células LE para el diagnóstico de LES.

## ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune de origen desconocido, en la que anticuerpos actúan en contra de antígenos celulares, afectando múltiples órganos y produciendo diferentes manifestaciones clínicas (1). La palabra lupus proviene del latín que significa lobo y se observó por primera vez en la edad media (2), teniendo mayor relevancia en 1948 luego de que el doctor Malcom H. Hargraves, publicó el descubrimiento de las Células Lupus Eritematosas (3,4,5).

### **A nivel del mundial**

Tan, et al. en el año 1982 (8), realizaron el estudio “The 1982 revised criteria for the classification of systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism”. El cual tenía como objetivo evaluar la sensibilidad y especificidad de los criterios 1982 y 1971. Fue un estudio constituido por 177 pacientes con LES y 162 controles, dentro de los cuales se encontraban pacientes con otras enfermedades reumáticas, como: artritis, esclerodermia dermatomiositis, etc. Como se evaluaron cada uno de los criterios según su sensibilidad y especificidad y todavía seguían siendo parte de ellos las Células LE. Dichas células obtuvieron una sensibilidad de 73% y 96% especificidad para los criterios de 1982 y para los de 1971 obtuvieron 92% y 98% respectivamente (9).

Aringer et al. en el año 2019 (Canadá) (9), en el estudio “2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criterio for systemic lupus erythematosus” estableció que los anticuerpos antinucleares (ANA) son una prueba de detección para lupus altamente sensible (98%), por lo que se considera que un diagnóstico de Lupus sin ANA positivo es inseguro. Por esta razón el ANA es el criterio de entrada en las nuevas clasificaciones para el diagnóstico.

## A nivel de Latinoamérica

Soto, en el año 2011 (México) (10), en su investigación sobre “Inmunopatogenia de Lupus Eritematoso Sistémico” describe que los anticuerpos contra ds-DNA son altamente específicos para lupus. Aunque prácticamente el 100% de los pacientes con LES presenten anticuerpos antiantígenos nucleares, solo 30-50% tendrán los anticuerpos contra uno de los dos antígenos patognomónicos, anti-ds-DNA y anti-Sm.

Como se explica en el estudio de Martínez, et al. en el año 2012 (México) (7) “Lupus Eritematoso Generalizado: características generales, inmunopatogenia y antígenos de relevancia” en los últimos años se ha demostrado la baja especificidad que tienen las células LE. Pueden ser detectadas en pacientes con otras enfermedades como artritis reumatoide (25%), Síndrome de Sjögren (15-20%), cirrosis pancreática (33%), hepatitis crónica activa (50-70%) y en otras enfermedades (1-2%) como miastenia grave y purpura trombocitopénica idiopática (7)

Mussano, et al. (2019) (11), realizaron un estudio en Argentina con el objetivo de analizar las características sociodemográficas, clínicas y evolutivas de los pacientes con LES y de tipo retrospectivo, descriptivo y analítico. Se realizó en 303 pacientes atendidos por el departamento de reumatología por 28 años. Presentaron los siguientes datos sociodemográficos: 92% pertenecían al sexo femenino y una edad promedio es de 32 años (19-45 años). Con respecto a las manifestaciones clínicas se obtuvo que los pacientes presentaron: 58% artralgia, 24% alopecia sin cicatriz, 12% serositis, 8% úlceras y 3% neurolupus. En las alteraciones hematológicas se manifestó en 239 enfermos (79%), de los cuales el 70% presentó anemia, 65% leucopenia con linfopenia y 17,5% trombocitopenia. El 60% (183/303) presentó compromiso renal, de los cuales 47% (145/303) tuvieron proteinuria. Con los criterios inmunológicos el 87% presentó ANA positivo, 73% Anti-DNA, 69% complemento bajo, 22% Anticardiolipina y 12% Anti-Sm.

## **A nivel de Nicaragua**

Rivera (2019), (20) realizó un estudio en Managua en el Hospital “Roberto Huembes” con el objetivo de analizar la asociación entre las características epidemiológicas y clínicas de LES y la edad de diagnóstico, 2013 y el 2018. Fue un estudio observacional, correlacional, retrospectivo, transversal y analítico con una muestra de 28 pacientes. Presentó que la edad media es de 36, 25 años con una mínima de 21 años y máximo de 62 años. El 89,3% es representado por el sexo femenino. De las manifestaciones clínicas el 75% presentó artralgia, 53,6% manifestaciones renales, 5% neuropsiquiátricas, 21,4% anemia, 3.6% trombocitopenia (20).

En la actualidad ningún país en desarrollo o en vías de desarrollo tiene nuevas investigaciones acerca de la utilidad diagnóstica de las células LE para la detección del lupus; del mismo modo en Nicaragua no existen estudios publicados por el ministerio de salud, que demuestren la importancia clínica y diagnóstica que brindan las células LE.

A pesar de ser un tema de relevancia clínica y científica, posterior a realizar una búsqueda exhaustiva de información, no se encontraron artículos actualizados sobre el tema a estudio.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha observado que el diagnóstico de LES dentro del HEODRA, así como en diferentes hospitales, clínicas y centros de salud de Nicaragua, se ha realizado tomando como criterio la positividad de las células LE. Esto ha llevado a una utilización indiscriminada de materiales para este medio diagnóstico que no es determinante de la enfermedad.

Esto se relaciona a la falta de conocimiento para identificar las múltiples manifestaciones clínicas, sistémicas y criterios inmunológicos que presenta el LES. Siendo un obstáculo para brindar un diagnóstico, clasificación y tratamiento adecuado.

Finalmente, esta situación nos ayudó a plantearnos la siguiente interrogante para nuestra investigación: ¿Cuál es la utilidad de las células LE para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes evaluados en la unidad de terapia biológica de reumatología del HEODRA, enero-noviembre 2023?

## JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de LES es complejo y un gran desafío para los médicos, debido a que se tienden a confundir con la sintomatología de otras enfermedades. Por lo cual, el médico debe conocer los criterios Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC-2012) y los criterios de la Liga Europea contra el Reumatismo/Colegio Americano de Reumatología (EULAR/ACR-2019), siendo herramienta que facilita el diagnóstico. Sin embargo, se ha observado que en la práctica médica en el HEODRA no se implementan dichos criterios y se continúa solicitando células LE.

Se ha demostrado que la utilización de las células LE no tiene credibilidad diagnóstica, debido a que también está presente en otras enfermedades inmunológicas, por lo que carece de utilidad. El continuar solicitando este estudio sólo implica el consumo innecesario de insumos y reactivos, traduciéndose en un gasto económico para el sector salud.

La presente investigación fue viable ya que dispuso de recursos económicos, humanos y fuentes de información necesarios para poder ser realizada, con el fin de demostrar que actualmente las células LE no tienen una utilidad diagnóstica en LES.

También, se hizo énfasis en la importancia de conocer e implementar correctamente los criterios clínicos e inmunológicos de LES para su identificación.

El realizar esta investigación tiene relevancia en el área de salud ya que se pretendió aportar una nueva visión en los médicos para el diagnóstico de LES, renovando los conocimientos antiguos por actualizados que serán respaldados con estadísticas. Además, se reducirá el gasto económico en insumos innecesarios para ser utilizados en una mejor inversión.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la utilidad de las células LE para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes evaluados en la unidad de terapia biológica de reumatología del HEODRA, enero-noviembre 2023.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.
2. Identificar las características clínicas y de laboratorio, así como clasificación según criterios SLICC 2012 y EULAR/ACR 2019 de la población en estudio.
3. Establecer la correlación entre criterios de clasificación, características clínicas y pruebas inmunológicas con el estudio de células LE y las pruebas de diagnóstico de Lupus.
4. Determinar validez diagnóstica y efectividad de las células LE en el diagnóstico de Lupus.



## HIPÓTESIS

Según el planteamiento del problema y la pregunta de investigación establecida por la observación del incremento de los casos de LES al implementar como diagnóstico la detección de las células LE, nos planteamos la siguiente hipótesis estadística:

- **Hipótesis nula:** No se debe continuar utilizando las células LE como parámetro para el diagnóstico de LES en el HEODRA.
- **Hipótesis alternativa:** Se debe continuar utilizando las células LE como parámetro para el diagnóstico de LES en el HEODRA.

## MARCO TEÓRICO

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune de origen desconocido que consiste en la producción de autoanticuerpos, que forman complejos inmunes o se unen directamente a antígenos, dañando órganos y tejidos (1,2).

### 1. Epidemiología

#### 1.1 A nivel internacional

Según un estudio publicado en el año 2021, el LES es una enfermedad diagnosticada en cualquier género o edad; sin embargo, es más predominante entre las edades de 15 y 44 años (1). De los cuales el 20% de los casos tiene su inicio antes de los 16 años (15).

A nivel mundial existen alrededor de 5 millones de personas que padecen algún tipo de lupus, y aproximadamente hay 100,000 personas con diagnóstico de LES anualmente; siendo más prevalente en latinoamericanos y afroamericanos (1,2,18).

Por cada 10 casos diagnosticados, 9 corresponden a mujeres, por lo que se atribuye al LES como una enfermedad predominante en mujeres de edad fértil, pues existe una relación hombre/mujer 1:9; por lo que se cree que las hormonas femeninas son un factor desencadenante. Esta enfermedad es una de las 20 principales causas de muerte entre los 5 a los 64 años, de los cuales 10-15% de los pacientes mueren a causa de las complicaciones que genera (2,18,19).

En América del Norte, Asia y en la población europea afecta alrededor de 40 personas por cada 100, 000 habitantes. En los Estados Unidos afecta en primer lugar a las

personas de raza negra, en segundo lugar, a los mestizos y por último a las personas de raza blanca, diagnosticando con LES a 1 de cada 4,000 personas sanas (2).

Una investigación realizada en España demostró, que 9 de cada 100,000 habitantes padece LES y más del 50% de los mismos tiene algún familiar con esta enfermedad (2)

## **1.2 En Nicaragua**

Una investigación realizada en el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera (La Mascota), en el año 2019, determinó que los niños que más padecen esta enfermedad oscilan entre las edades de 9 a 12 años, de estos el 62% de los casos tuvieron un Anti-DNA positivo y presentaron un índice de mortalidad del 10% (19).

En el año 2019 se realizó un estudio en el Hospital Roberto Huembes que demostró que alrededor de 35% de los pacientes con LES son mayores de 40 años siendo el 89% de los casos mujeres (20).

## **2. Historia de las células LE**

El descubrimiento de las células LE, fue publicado el 21 de enero del año 1948 por el Dr. Malcom H. Hargraves, en un artículo titulado "Presentation of the bone marrow elements: The tart and the LE" (3,4), lo que generó un progreso acelerado en el área de la hematología, inmunología y en la medicina moderna.

El fenómeno de las células LE fue observado por primera vez el 20 de abril del año 1943, cuando el Dr. Hargraves trabajaba en el servicio de hematología de la clínica Mayo para mejorar las técnicas de aspiración medular; el caso fue un descubrimiento accidental que ocurrió al leer las muestras medulares de una paciente de 9 años, con sospecha de mieloma múltiple, sin embargo para este tiempo se desconocía la existencia

de las células LE; por lo que se brindó un reporte sin saber que significaba dicho fenómeno; aquí se demostró la presencia de corpúsculos morados intra y extracelularmente, lo que abrió paso a la investigación (3).

En el año 1945, se volvió a presentar dicho fenómeno en una niña de la misma edad con púrpura y anemia grave; un año más tarde, se observó en un paciente que asistió al servicio de dermatología con sospecha de LES, este presentaba neutrófilos fagocitarios, material hialino teñido de azul y los núcleos desplazado a la periferia, por lo que el Dr. Hargraves y sus colaboradores decidieron estudiar aspirados medulares de pacientes con LES, demostrando que todos presentaban estas células extrañas, considerando de esta forma el fenómeno LE como patognomónico de lupus (3,5,22).

Meses después, tras una investigación realizada por el Dr. Hargraves y el Dr. Morton se descubrió que las células reaccionaban ante la tinción de Foulgen, la cual tiñe material cromosómico, por lo que se pensó que teñían el material nuclear de la propia célula (3,5).

El Dr. Hargraves también demostró que estas células no solo estaban presentes en muestras medulares, sino que también en sangre periférica, sin embargo; realizar la lectura de la muestra inmediatamente después del frotis no daba ningún resultado positivo, en cambio si la muestra de sangre se dejaba reposar en un tubo de heparina y hasta cierto tiempo después se realizaba la lectura, había más probabilidades de tener resultados positivos; esta teoría fue confirmada por la Dr. Sundberg quien afirmó que las células LE eran inducidas por la centrifugación e incubación de la sangre periférica; es decir que eran un fenómeno in vitro (3,4,5).

El primer diagnóstico falso positivo después del descubrimiento de las células LE fue en un paciente con Linfoma de Hodking, demostrando así que el fenómeno no era patognomónico de LES (3,4,5).

A pesar de los increíbles descubrimientos publicados por el Dr. Hargraves, el primero en detectar los cuerpos de hematoxilina eosina fue el patólogo Louis Gross, sin embargo fue en 1950 que Jhon Haserik demostró que el fenómeno LE era un gammaglobulina y que estas contenían el núcleo maduro de los leucocitos tanto de células sanas como leucémicas siempre y cuando estas se expusieran al factor LE, pues este era el causante de alterar la célula hasta que su núcleo era fagocitado por los polimorfonucleares (3).

Otro descubrimiento importante fue el realizado por Rhond y Bond entre 1952-1953, estos observaron que los núcleos de los leucocitos, primero se hinchan y posteriormente disuelven la cromatina generando una masa amorfa. En la misma época, diversos investigadores concluyeron que las células LE también estaban presentes en otros fluidos corporales como el líquido pleural y pericárdico, y que dicho fenómeno también se asociaba a una reacción de hipersensibilidad por medicamentos como penicilinas, hidralizina, procainamina, isoniazida y metildopa (3).

El descubrimiento del fenómeno LE también generó gran impacto en el área de la inmunología, pues en el año 1957 Holman y Kunkel demostraron la afinidad que tiene el factor sérico LE con el núcleo y el ADN celular, ya que siendo una gammaglobulina podía unirse a cualquier núcleo o histona (3,6).

Los estudios realizados sobre las células LE, fueron relevantes en la medicina de la época, ya que se logró comprender con detalle el mecanismo inmunológico de lupus, dando inicio a investigaciones sobre autoanticuerpos, estructura de la cromatina y el nucleosoma (3,22).

### 3. Etiología

Se desconoce una causa específica por la cual los pacientes llegan a desarrollar LES, sin embargo, existen factores ambientales y genéticos que interaccionan para desencadenar la enfermedad (23).

Entre los factores ambientales se encuentran, la administración de medicamentos como la isoniazida, hidralazina, procainamida, la exposición a la radiación ultravioleta, hormonas sexuales (estrógenos) e infecciones (23,25). Los factores ambientales pueden facilitar la activación de los factores genéticos para que se de el desarrollo de LES.

Entre los factores genéticos relacionados con LES, se encuentran los genes HLA se que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, únicamente los de la clase II y III son los que están relacionados con lupus (23). Además, el cromosoma 6, también contiene el gen RUNX1, que es un factor de transcripción, quienes padecen lupus tienen alterados los sitios de este gen, el cual cifra la subunidad alfa de la proteína CREB, que se ve implicada en la regulación de la hematopoyesis y mantenimiento celular (23).

En el desarrollo de LES también se involucra al sistema del complemento, los genes C1q del cromosoma 1, pueden verse alterados y resultar en una proteína menos eficiente, así como también las deficiencias de otras proteínas de los genes C4A y C2 del cromosoma 6 y los genes C1r y C1s del cromosoma 12 (23).

Del mismo modo se encuentra el gen que cifra a la proteína CD40, localizado en el cromosoma X, que son genes relacionados con la inmunidad y aumentan la severidad de la enfermedad en mujeres con lupus; mientras que en los hombres se requiere una mayor predisposición genética para desarrollarlo con una severidad igual que al de la mujer (23).

#### 4. Fisiopatología

La muerte celular es un evento programado importante para la homeostasis del organismo, las células mueren por necrosis o por apoptosis y estas mismas son normalmente fagocitadas por macrófagos, células dendríticas o neutrófilos. Los factores ambientales y genéticos previamente mencionados inciden en las células de nuestro organismo, generando una actividad deficiente (25).

Si existe una inadecuada eliminación de las células apoptóticas, estas llegan a un estado de necrosis secundaria y los elementos internos de las células (ADN, histonas, proteínas) que pasaron al espacio extracelular son reconocidos por las células plasmáticas como extrañas, es decir, autoantígenos; debido a lo cual se desencadenan nuevas reacciones autoinmunes. Dentro de los autoanticuerpos que se unen a las células apoptóticas se encuentran la anticromatina y antifosfolípidos (25).

Las células apoptóticas pueden ser tolerogénicas o inmunogénicas. La renovación de las células depende del sistema monocito-macrófago, que elimina las células apoptóticas evitando que se produzca una respuesta inflamatoria; en los pacientes con LES existe una cantidad aumentada de células apoptóticas, y la función de los macrófagos se encuentra disminuida, es decir que hay un aclaramiento defectuoso de las células apoptóticas tardías (25).

La proteína CD40 es un receptor que se localiza en la superficie de las células del sistema inmune, principalmente en linfocitos B y en CPA como los macrófagos y células dendríticas. El CD40L es el ligando, que es una proteína que pertenece a la familia de moléculas TNF (21).

Estos receptores y ligandos contribuyen en la regulación de la respuesta inmune celular y humoral; así mismo influyen en las funciones efectoras de los linfocitos T, regula la expresión de moléculas que activan a los macrófagos y NK (23).

En las enfermedades autoinmunes existe una sobreexpresión de estas moléculas y por lo mismo los linfocitos son refractarios a la apoptosis. Los inmunocomplejos Ag-Ac que se forman, circulan por la sangre y se terminan depositando en capilares de la piel, articulación y otros tejidos; esto atrae a más células del sistema inmunitario y se da la unión del complemento a la superficie de las células apoptóticas y dará lugar a la reacción inflamatoria en los tejidos afectados la cual daría lugar a la sintomatología del LES (26,27).

## **5. Formación de las células LE**

Las células LE son polimorfonucleares (PMN) que han fagocitado material nuclear, el cual se observa como vacuolas homogéneas en la periferia (6). El fenómeno LE, es originado por todas las alteraciones estructurales a nivel celular y extracelular que producen las enfermedades autoinmunes, ya que existe una reacción antígeno-anticuerpo que da lugar a cambios conformacionales y funcionales de las células orgánicas (26).

La formación de las células LE, inicia con la presencia de autoanticuerpos del tipo inmunoglobulinas G, que contiene el llamado “factor sérico LE”, que es un potencial agente nucleótico (3,22). Este factor actúa sobre las células sanas del organismo, generando una destrucción de la membrana celular, para luego actuar en el componente nuclear de la célula (3, 26).



Una vez que el factor sérico destruye la membrana, es absorbido por el núcleo y se conjuga con el ácido desoxirribonucleico (ADN) convirtiendo el núcleo en una estructura amorfa y desvitalizada. Algunas investigaciones afirman que el factor LE, promueve la entrada de un inhibidor sérico que actúa en contra de la acción inhibidora de la desoxirribonucleasa, ocasionando una nucleolisis por despolimerización de ADN y homogenización del núcleo de los leucocitos, comúnmente polimorfonucleares (22,28).

El factor LE se une a los nucleosomas liberados, que son la unidad básica de la cromatina que conforma el ADN; razón por la que se convierten en el primer blanco de las enfermedades autoinmunes; sin embargo, las gammaglobulinas también actúan contra las histonas nucleares y los tejidos de los pacientes con alteraciones autoinmunes (3,22,29).

Los restos apoptóticos dejados por las células fagocíticas, aumenta la exposición de nucleosomas, favoreciendo cambios morfológicos en el núcleo de las células, por alteración en el ADN, promoviendo de esta forma la fagocitosis de las células por los leucocitos polimorfonucleares, que primeramente rechazan los restos nucleares, empujándolos al espacio extracelular a manera de gota, sin embargo, terminan dentro de su citoplasma por fagocitosis (22).

Antes de formar las células LE madura, todas las células fagocíticas polimorfas se distribuyen alrededor del material nuclear lisiado, formando “rosetas”, hasta que ingieren los núcleos y originan las células LE, es decir que estas últimas son células del sistema inmunitario que han logrado fagocitar material nuclear, por lo que se observa como una célula de gran núcleo con vacuolas homogéneas en la periferia (3).

Por más de 50 años se postuló que el fenómeno LE era secundario a la opsonización de restos nucleares por anticuerpos antinucleares, lo que favorecía su fagocitosis por neutrófilos. Estudios recientes han demostrado que la génesis de las células LE proviene

de la fagocitosis de las células apoptóticas inducidas por anticuerpos antinucleares, a las cuales los anticuerpos Anti-DNAs impiden la degradación del DNA nuclear, se demostró que la formación de estas células es dependiente de autoanticuerpos dirigidos a la histona H1, lo que favorece la fagocitosis de las células necróticas más que apoptóticas (6).

Se ha descrito la presencia de células LE en la médula ósea y sangre periférica, así como también en el líquido sinovial, pleural, pericárdico y cefalorraquídeo. Se encuentra en un 75% en pacientes con LES, sin embargo, también puede encontrarse en otras enfermedades como artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, hepatitis crónica activa, entre otras (6,27).

## **6. Papel de los linfocitos T**

Los linfocitos T son células especializadas que entre sus múltiples funciones se encuentra la regulación y control de la respuesta inmune, a través de la relación que tienen con los macrófagos, linfocitos B y otras células (27).

La población de linfocitos se puede ver afectada por los factores genéticos y ambientales, previamente mencionados; y así, su función supresora/reguladora, disminuye y la función de los linfocitos T cooperadores interactúa con las células B y hacen posible la producción de autoanticuerpos como los IgG de alta afinidad que se relacionan con el daño tisular en lupus (27,30).

Los antígenos se unen a inmunoglobulinas en la superficie de los linfocitos B y estimula la proliferación celular; este proceso mediado por antígenos puede ocurrir solo en linfocitos B que han sido previamente estimulados por linfocitos T colaboradores (31).

Investigaciones clínicas y estudios de laboratorio principalmente en ratones, demuestran que los anticuerpos IgG se unen con gran afinidad al DNA de doble cadena para provocar daño tisular, no así los anticuerpos IgM tienen menor afinidad (31).

Las células B autoantigénicas y linfocitos T que producen autoanticuerpos dañinos, están ausentes en las personas sanas y hay diferentes mecanismos que lo explican, como el hecho que investigaciones sugieran que las células T reguladoras, que por lo general en las personas reducen la activación de linfocitos T colaboradores y células B, en las personas con lupus su función se encuentre disminuida (27).

La histona constituye la proteína de los nucleosomas, alrededor de ésta, se enrollan las hélices de DNA. Se ha demostrado que los péptidos derivados de histona H2B 10-33, H4 16-39, H4 71-94, H3 91-195, H2A 34-48 y H4 49-63, estimulan los linfocitos T de pacientes con lupus para producir citocinas; lo cual no pasa en las personas sanas (27).

## **7. Diagnóstico**

Como se ha mencionado anteriormente, el diagnóstico de LES no es fácil de realizar debido a que tiene una gran variedad de manifestaciones clínicas que son compartidas con otras enfermedades simuladoras, en especial las autoinmunes. Por tanto, se debe realizar adecuadamente anamnesis y examen físico para la identificación de los síntomas y signos característicos de LES. Estos datos deben ser acompañados por pruebas inmunológicas que ratifican la presencia de LES y que no existe una prueba o signo patognomónico (31, 34).

## 7.1 Criterios diagnósticos

Existen diferentes criterios diagnósticos que nos permiten diferenciar el LES de otras enfermedades autoinmunitarias, desde el año 1982. A través de los años se han ido modificando con el fin de perfeccionar y precisar el diagnóstico y clasificación (1, 31).

Los primeros criterios preliminares de lupus se conformaron en 1971. Luego, se creó un comité por el “*American College of Rheumatology*” (ACR) en 1979, los cuales presentaron los criterios de 1982, en los cuales se incluyeron otras pruebas inmunológicas como: anti DNA, anti Sm y complemento sérico. También el Dr. Eng Tan sugirió la revisión del criterio número diez llamado “Trastornos inmunológicos” y propuso la eliminación del ítem “positividad de células LE” y ser sustituido por 1) resultado anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, 2) resultado positivo de anticoagulante lúpico por método estándar o 3) prueba falsa positiva de sífilis que se sabe que es positiva por al menos seis meses (8).

En el año 2012, se establecieron los criterios de *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC-2012), que mejoraron la capacidad diagnóstica que tenían los criterios ACR del año 1997 (1). Están constituidos por 17 criterios que se distribuyen en 11 clínicos y 6 inmunológicos (Tabla 1), diagnosticando con LES a todo aquel paciente que cumpla con cuatro criterios clínicos y al menos uno inmunológico o presentar nefritis lúpica demostrada mediante biopsia en presencia de ANA o de anti-DNAs (32,9).

**Tabla 1. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico. Systemic lupus International collaborating clinics (SLICC), 2012**

<b>Criterios</b>	
<b>Lupus cutáneo agudo</b>	Rash malar lúpico, Lupus bulloso, variante lúpica de la necrólisis epidérmica tóxica, rash lúpico maculopapular o rash lúpico fotosensible. En ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo
<b>Lupus cutáneo crónico</b>	Rash discoide clásico, lupus hipertrófico (verrucoso), paniculitis lúpica (profunda), lupus mucoso, lupus eritematoso tumidus, sabañones lúpicos o superposición lupus discoide/liquen plano
<b>Úlceras orales/nasales</b>	Paladar, boca, lengua y/o nariz, en ausencia de otras causas
<b>Alopecia no cicatricial</b>	Adelgazamiento difuso, fragilidad capilar con pelos rotos visibles.
<b>Sinovitis</b>	Inflamación de $\geq 2$ articulaciones o artralgias de $\geq 2$ articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina
<b>Serositis</b>	Dolor pleurítico típico más de 1 día / líquido pleural / roce pleural, dolor pericárdico típico más de 1 día / líquido pericárdico / roce pericárdico / pericarditis en el ECG
<b>Nefropatía lúpica</b>	Índice Albumina/creatinina en orina (u orina de 24 horas) equivalente a más de 500 mg/24 h o cilindros hemáticos en orina
<b>Neurológicos</b>	Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome confusional agudo
<b>Anemia hemolítica</b>	
<b>Leucopenia</b>	Leucocitos $< 4.000/mm^3$ .
<b>Linfocitopenia</b>	Linfocitos $< 1.000/mm^3$
<b>Trombocitopenia</b>	Plaquetas $< 100.000/mm^3$
<b>Parámetros Inmunológicos</b>	
<b>ANA positivo</b>	según el límite de referencia del laboratorio local
<b>Anti-DNAs positivo</b>	según el límite de referencia del laboratorio local o $> 2$ veces el rango de referencia se realizó con ELISA
<b>Anti-Sm positivo</b>	
<b>Anticuerpos antifosfolípidos positivos</b>	Anticoagulante lúpico positivo o reagina plasmática rápida (RPR) falso positivo o anti- $\beta_2$ glucoproteína positivo o anticuerpos anticardiolipina positivos a título medio o alto.
<b>Hipocomplementemia</b>	Disminución de C3 y/o C4
<b>Test de Coombs directo positivo</b>	

**Adaptado de:** Petri et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2677–2686. DOI 10.1002/art.34473

La *European League Against Rheumatism* (EULAR) y ACR en 2019 elaboraron nuevos criterios de clasificación de LES (EULAR/ACR 2019). con una mayor sensibilidad y especificidad que los anteriores criterios (ACR-97 y SLICC-12), incrementando la exactitud y reduciendo los falsos positivos y negativos. Están constituido por siete dominios clínicos (constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutáneo, seroso, musculoesquelético y renal) y tres dominios inmunológicos (anticuerpos antifosfolipídicos, bajos niveles de complemento y anticuerpos específicos de LES). Cada dominio está constituido por varios síntomas y se le asignaron un valor de 2 -10 puntos (Ver Tabla 3), según la relevancia clínica, pero solo se toma en cuenta el síntoma con mayor puntuación en el dominio, para realizar la sumatoria (2).

Para los criterios EULAR/ACR 2019, se estableció como criterio indispensable e inicial la presencia de ANA a títulos  $\geq 1/80$  en una inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2 o equivalente. El diagnóstico de LES se determina con ANA  $\geq 1:80$ , un criterio clínico y puntuación  $\geq 10$ , según EULAR/ACR 2019. También clasifica a LES a pacientes que presenten como única manifestación clínica nefritis lúpica clase III-IV y ANA positivos (33).

**Tabla 2. Criterios de lupus eritematoso sistémico según la nueva clasificación 2019 de la European League Against Rheumatism y el American College of Rheumatology (EULAR/ACR-2019)**

<b>Manifestaciones Clínicas</b>		
<b>Constitucionales</b>	Fiebre	2
	Alopecia	2
<b>Cutánea</b>	Úlceras orales	2
	Lupus cutáneo subagudo o lupus discoide	4
	Lupus cutáneo agudo	6
<b>Articulares</b>	Sinovitis o dolor en >2 articulaciones	6
	Delirios	2
<b>Neuropsiquiátricas</b>	Psicosis	3
	Convulsiones	5
<b>Serositis</b>	Derrame pleural o pericárdico	5
	Pericarditis	6
	Leucopenia	3
<b>Hematológicas</b>	Trombocitopenia	4
	Hemólisis autoinmune	4
	Proteinuria >0.5g/24h	4
<b>Renales</b>	Clase II o V nefritis lúpica	8
	Clase III o IV nefritis lúpica	10
<b>Parámetros inmunológicos</b>		
<b>Anticuerpos antifosfolípidos</b>	Anticardiolipina IgG >40GL o anti-β2 >40 unidades o lupus anticoagulante	2
	C3 o C4 bajo	3
<b>Complemento</b>	C3 y C4 bajo	4
	Anti-dsDNA anticuerpos	6
<b>Anticuerpos altamente específicos</b>	Anti-Sm anticuerpos	6

Adaptado de: Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2019; 78:1151-1159.

## 7.2 Pruebas de Laboratorio

En las patologías reumáticas, es posible encontrar en el paciente gran variedad de anticuerpos dirigidos contra diferentes estructuras celulares propias, y es sin duda LES, en la que se encuentra mayor variedad de anticuerpos (35). En estas patologías, los anticuerpos van dirigidos contra diversos componentes celulares, nucleares y citoplasmáticos, como son, el ADN nativo o bicatenario, el ADN monocatenario, histonas, pequeñas ribonucleoproteínas como Ro (SS-A), La (SS-B), U1-RNP y Sm; proteínas del centrómero e incluso contra enzimas como la ADN topoisomerasa I (Scl-70), diversas polimerasas (I, II, III) y las tARN sintetetasas (como la histidil tARN sintetasa o Jo-1) (Tabla 3) (32). Para el diagnóstico de LES se requiere una variedad de análisis serológicos que nos permitan identificar la presencia de autoanticuerpos específicos para la enfermedad.

Estas pruebas de laboratorio son de gran valor en los pacientes con sospecha de una enfermedad autoinmune; ya que los resultados pueden confirmar el diagnóstico, estimar la severidad y evaluar pronóstico en LES (16).

Es importante mencionar a los anticuerpos antifosfolípidos (APA), que comprenden dos tipos, los cuales son, anticoagulante lúpico y anticuerpo anticardiolipina, estos se encuentran en alrededor de un tercio de los pacientes con lupus. El anticoagulante lúpico es medido a través de la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina, que puede ser superado por el exceso de fosfolípidos. También están las pruebas de anticuerpos contra proteínas de unión a fosfolípidos, que suelen ser la verdadera finalidad de los APA (10).

La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) es uno de los exámenes más confiables para el diagnóstico de LES (28). Tiene una sensibilidad superior al 95%. La especificidad variará según el título de detección utilizado, con una tasa de falsos



positivos del 32% cuando se usa un título de 1:40 (10). Las pruebas de ANA se pueden realizar mediante tres métodos principales: inmunofluorescencia indirecta (IFI), inmunoensayo enzimático (EIA) y citometría de flujo (35). Actualmente, la técnica más utilizada para la detección de los ANA es la inmunofluorescencia indirecta (IFI), que apoya al diagnóstico de enfermedades autoinmunes con su alta sensibilidad (12).

**Tabla 1. Tipos de anticuerpos antinucleares y enfermedades asociadas**

<b>Enfermedad</b>	<b>Anticuerpos</b>
Lupus Eritematoso Sistémico	ADNn, Sm, RNPn
Síndrome de Sjögren	Ro (SSA), La (SSB)
Dermatomiositis	Jo-1
Calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias	Centroméricos
Esclerosis sistémica progresiva	Scl-70
Lupus Eritematoso cutáneo subagudo	Ro (SSA), La (SSB)
Trastorno mixto del tejido conectivo	RNPn

Adaptado de: Fernández Mesa TA, Sánchez Martínez C, Junco-Calzadilla R, et al. Importancia diagnóstica de los anticuerpos antinucleares. RCuR. [Internet] 2016 [consultado 2022 nov 5]; 18 (2): 192-195.

La designación de los diferentes anticuerpos obedece unas veces a las primeras letras del nombre del enfermo en quien se detectó por primera vez (Sm, Ro, La), en otras adopta la abreviatura de la enfermedad donde más habitualmente se encuentra (SS-A, SS-B, Scl-70), también según la identidad de su correspondiente antígeno (snRNP) o por su naturaleza química (ADN bicatenario o nativo) (35).

En LES, se presentan autoanticuerpos específicos, como los anti-nativos o anti-dsDNA, anti-Sm (Smith) y RNPn. Tanto el anti-dsDNA como el anti-Sm son bastante específicos para LES, con especificidad del 95% y 97%, pero solo se presentan en el 70% y entre el

25-50 % de los casos, respectivamente (10). Debido a la alta especificidad del 97% que tienen los anti-Sm, resulta casi probable que el paciente con estos anticuerpos positivos tenga LES (10).

Muchos pacientes con anti-Sm también tienen RNP, no así de la forma inversa; las especificidades anti-snRNP U1 componen porción sustancial de la respuesta inmune de la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC), en la que se encuentra que el 100% de los pacientes tienen únicamente este anticuerpo, sin embargo, otros anticuerpos snRNP, dirigidos específicamente contra U2, U5, U7, también se han descrito en LES, pero en una frecuencia baja del 30% y en asociación con otros anticuerpos (10).

Aunque lo más frecuente es que se asocien al Síndrome de Sjogren, aproximadamente el 40% de los pacientes con LES tienen actividad anti-Ro y entre 10-15% tienen actividad anti-La (10). Es importante conocer que dependiendo la frecuencia en la que se encuentre un anticuerpo, nos puede referir a una diferente manifestación dentro de LES; como por ejemplo en un subgrupo clínico llamado Lupus Cutáneo Subagudo, se presenta una alta frecuencia de Ro, muchos de estos pacientes han sido falsamente titulados ANAS negativos, esto podría pasar si en el sustrato utilizado tiene un bajo contenido del antígeno. El anti-Ro también está altamente asociado con el Lupus neonatal (10).

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

### **1. Tipo de estudio**

Se desarrolló un estudio observacional, analítico, prospectivo de corte transversal y de tipo cuasiexperimental donde se realizó una intervención y comparación por grupos sin aleatorización.

### **2. Área de estudio**

El estudio se realizó en la unidad de terapia biológica del servicio de reumatología en el Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA).

### **3. Población de estudio**

La población de estudio está constituida por 30 pacientes con LES que fueron atendidos en terapia biológica del servicio de reumatología del HEODRA durante enero a noviembre en 2023.

### **4. Muestra**

Está conformada por 25 pacientes con LES y dos grupos controles constituidos por 25 pacientes con enfermedad reumatológica no lúpica y 25 individuos sanos seleccionados durante el año 2023. Para la muestra se utilizó la fórmula finita de Epiinfo 7.2 (anexo 1).

### **5. Muestreo**

El muestreo es de tipo no probabilístico por conveniencia.

## 6. Criterios de inclusión

Población en estudio (grupo 1):

- Paciente lúpico que asistió a terapia biológica en el 2023.
- Cumplir con datos personales, no personales y clínicos solicitados para la ficha de recolección.
- Paciente que aceptó participar en el estudio de investigación.

Pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune no lúpica (grupo 2):

- Paciente con enfermedad reumatológica autoinmune no lúpica que asistió a terapia biológica en 2023.
- Paciente que no presentó infección en los últimos dos meses.
- Cumplió con los datos requeridos para la ficha de recolección de datos.
- Paciente que aceptó participar en el estudio de investigación.

Individuos sanos (grupo 3):

- Individuo que no presentó una enfermedad crónica o transmisible y/o infección en los últimos dos meses
- Individuo que no consuma fármacos.
- Individuo mayor de 18 años.
- Cumplió con los datos requeridos para la ficha de recolección de datos.
- Individuo que aceptó a participar en la investigación.

## **7. Limitaciones**

- No se les realizó a los pacientes lúpicos todas las pruebas inmunológicas que abarcan los “criterios inmunológicos” debido a su inaccesibilidad y costos elevados.
- Los expedientes no presentaban evidencia de las pruebas inmunológicas que se realizaron los pacientes debido a que algunos se los realizaban en clínicas privadas. Por lo tanto, algunas fichas carecen de esta información en la sección correspondiente.
- Al ser un estudio en el que el método de recolección de datos es la revisión de expediente puede generar sesgos de información.
- Algunos pacientes se rehusaron a participar o no presentaban adecuada condición médica, lo que atrasó el proceso de investigación, por tanto, se realizó reducción de la muestra.
- Las muestras fueron procesadas en el laboratorio de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN-León) por estudiantes internos de Bioanálisis clínicos. Por tanto, puede representar un sesgo ya que no pueden tener la experiencia suficiente y necesaria para el estudio de las células LE.

## **8. Fuentes de información**

Se implementaron dos tipos de fuentes de recolección. Se utilizó la primaria ya que se tomó muestras sanguíneas periféricas a los tres grupos y se realizó entrevista directa a cada participante. Se utilizó fuente secundaria, mediante la revisión de expedientes clínicos de los pacientes lúpicos y llenado de las fichas de recolección de datos.

## **9. Instrumentos de recolección de datos**

Se elaboraron dos fichas para los pacientes lúpicos utilizando los criterios establecidos por las escuelas de reumatología, SLICC 2012 o EULAR/ACR 2019 (1,2), siendo el Gold standard del estudio. Incluyeron datos sociodemográficos, datos personales, criterios clínicos e inmunológicos, y resultados de células LE. Además, se diseñó una ficha de recolección de datos para los controles, que incluyen: edad, consumo de fármacos, infecciones menores a dos meses, enfermedades crónicas o transmisibles y resultados de células LE (anexo 2,3,4 y 5)

## **10. Procedimiento de recolección de datos**

Se solicitó autorización al Consejo de Desarrollo Científico, Formación y Desarrollo de Recursos Humanos HEODRA, para acceder a los expedientes clínicos de pacientes lúpicos que asistieron a terapia biológica en el 2023.

Para los pacientes lúpicos diagnosticados antes del 2018, se utilizó criterios SLICC 2012 que requieren como mínimo cuatro criterios (al menos uno clínico y otro inmunológico) para diagnosticar LES; y para los diagnosticados después del 2019, se utilizaron los criterios de EULAR/ACR 2019, que deben tener un ANA a títulos  $\geq 1:80$  y una puntuación  $\geq 10$  para el diagnóstico de LES.

Se solicitó autorización al Comité de Ética para Investigaciones Biomédicas (CEIB), con el fin de hacer constar que el estudio cumplió con los criterios éticos necesarios. Posteriormente, se realizó toma de muestra de sangre periférica a los participantes del

estudio, con previo consentimiento informado, para el análisis de las células LE. Luego, se llenaron las fichas de recolección de datos correspondiente a cada grupo.

La técnica de diagnóstico que se utilizó para la observación de las células LE se llama técnica de las dos horas. Fue extraída una muestra de 10 ml de sangre sin anticoagulante, se colocó en incubación a 37°C durante dos horas, luego se desfibrinó el coágulo y la muestra líquida se colocó en un tubo Wintrobe para ser centrifugada a 2400 rpm por 10 minutos. Finalmente, se realizó el frotis sanguíneo, se tiñó con tinción Wright y se observó al microscopio.

## **11. Análisis de datos**

Se elaboró una base de datos de forma computarizada usando el programa IBM SPSS Statistics versión 22, donde se ingresaron, codificaron y analizaron los datos obtenidos mediante la ficha de recolección de datos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo para la edad, enfatizando en intervalo de confianza (IC 95%), un gráfico de cajas y bigotes para valorar la distribución de los pacientes según la edad, y un gráfico de barras para determinar la distribución del sexo.

También se hicieron tablas de frecuencia y porcentaje para los criterios de clasificación, características clínicas y de laboratorio; y tablas de contraste para la correlación de Pearson que incluyeron número de frecuencia de cada variable, valor p, RR e intervalo de confianza 95%.

Se utilizó el programa Info Stat (IDB2), donde se realizó un análisis de contingencia para determinar la asociación entre las variables, aplicando pruebas de análisis de varianza y el test LSD Fisher para asignar categorías de efectividad diagnóstica de célula LE en el diagnóstico de LES.

Finalmente se utilizó el programa Epi info versión 7.2, para calcular sensibilidad y especificidad de la prueba, cuyos datos fueron posteriormente representados mediante una curva ROC. Del mismo modo, se utilizó la fórmula de población finita en StatCalc - Sample Size and Power para calcular la representatividad de la muestra.



## 12. Operaciones de variables

Objetivo específico	Variable Conceptual	Dimensiones	Indicador	Técnica de recolección de datos	Variable estadística	Categoría estadística
Describir las características sociodemográficas de la población en estudio	Características sociodemográficas de los participantes	Edad	Cantidad de años transcurridos desde su nacimiento hasta la fecha de recolección de datos	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa discreta	Número
		Sexo	Características cromosómicas y constitucionales que distinguen entre mujer y hombre.	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 Femenino 1 Masculino
Identificar las características clínicas y laboratorio, así como clasificación según criterios SLICC 2012 y EULAR/ACR 2019	Características clínicas, laboratorio y clasificación según criterios SLICC 2012 y EULAR/ACR 2019 de los pacientes lúpicos.	Leucopenia	Resultados de leucocitos registrados en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Trombocitopenia	Resultados de plaquetas registrados en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Anemia Hemolítica	Signos y síntomas de anemia hemolítica registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si

		Lupus cutáneo agudo	Signos de lupus cutáneo agudo registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Lupus cutáneo subagudo o eritematoso discoide	Signos de lupus cutáneo subagudo o eritematoso discoide registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Lupus cutáneo crónico	Signos de lupus cutáneo crónico registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Úlceras orales o nasales	Signos de úlceras orales o nasales registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Alopecia no cicatricial	Signos de alopecia no cicatricial registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Sinovitis	Síntomas de sinovitis registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Serositis	Signos de serositis registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Nefropatías lúpicas	Signos de nefropatías lúpicas	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si

			registrado en el expediente.			
		Proteinuria	Registro de proteina en orina >0.5g/24h en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Neurolupus	Signos de neurolupus registrado en el expediente.	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Anemia hemolítica	Signos de anemia hemolítica registrado en el expediente.	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Leucopenia y/o linfocitopenia	Signos de leucopenia y/o linfocitopenia registrado en el expediente.	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Trombocitopenia	Signos de Trombocitopenia	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
	Criterios inmunológicos	ANA positivo	Resultado de ANA registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Anti-DNAds positivo	Resultados de Anti-DNAds registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Anti-Sm positivo	Resultados Anti-Sm positivo registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Anticuerpos	Resultados Anticuerpos	Ficha de	Cualitativa	0 No 1 Si

		antifosfolípidos positivos.	antifosfolípidos positivos registrado en el expediente	recolección de datos	nominal dicotómica	
		Hipocomplementemia.	Resultados de C3 y C4 registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		C3 o C4 aumentados	Resultados de C3 y C4 registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Test de Coombs directo positivo	Resultados de Test de Coombs directo registrado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
	Criterio inicial	ANA $\geq$ 1:80	Resultados de ANA registrados en el expediente.	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
Establecer la correlación entre criterios de clasificación, características clínicas y pruebas inmunológicas con el estudio de células LE y las pruebas de diagnóstico de lupus.	Es la relación de los criterios de clasificación, características clínicas y pruebas inmunológicas que presentó el paciente lúpico con los resultados de las células LE.	Fiebre inexplicada $>38.5^{\circ}\text{C}$	Idem	Idem	Idem	Idem
		Leucopenia	Idem	Idem	Idem	Idem
		Trombocitopenia	Idem	Idem	Idem	Idem
		Anemia Hemolítica	Idem	Idem	Idem	Idem
		Lupus cutáneo agudo	Idem	Idem	Idem	Idem
		Lupus cutáneo subagudo o eritematoso discoide	Idem	Idem	Idem	Idem
		Lupus cutáneo crónico	Idem	Idem	Idem	Idem
		Úlceras orales o nasales	Idem	Idem	Idem	Idem

		Alopecia no cicatricial	Idem	Idem	Idem	Idem
		Sinovitis	Idem	Idem	Idem	Idem
		Serositis	Idem	Idem	Idem	Idem
		Nefropatías lúpicas	Idem	Idem	Idem	Idem
		Proteinuria	Idem	Idem	Idem	Idem
		Neurolupus	Idem	Idem	Idem	Idem
		Anemia hemolítica	Idem	Idem	Idem	Idem
		Leucopenia y/o linfocitopenia	Idem	Idem	Idem	Idem
		Trombocitopenia	Idem	Idem	Idem	Idem
		ANA positivo	Idem	Idem	Idem	Idem
		Anti-DNAs positivo	Idem	Idem	Idem	Idem
		Anti-Sm positivo	Idem	Idem	Idem	Idem
		Anticuerpos antifosfolípidos positivos.	Idem	Idem	Idem	Idem
		Hipocomplementemia.	Idem	Idem	Idem	Idem
		C3 o C4 aumentados	Idem	Idem	Idem	Idem
		Test de Coombs directo positivo	Idem	Idem	Idem	Idem
		ANA $\geq$ 1:80	Idem	Idem	Idem	Idem

		Células LE	Resultados de Células LE registrados en el expediente	Toma de muestra de sangre periférica	Cualitativa nominal dicotómica	0 Positivo 1 Negativo
Determinar validez diagnóstica y causa-efecto de efectividad de las células LE en el diagnóstico de lupus	Validez diagnóstica y causa-efecto de las células LE en el diagnóstico de Lupus.	Paciente lúpico	Paciente diagnosticado con LES reportado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Paciente reumático no lúpico	Paciente diagnosticado con enfermedad reumática no lúpica reportado en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Individuo sano	Individuo que no presenta alguna enfermedad crónica o transmisible o infección reciente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
		Células LE	Resultados de Células LE registrados en el expediente	Ficha de recolección de datos	Cualitativa nominal dicotómica	0 Positivo 1 Negativo
		Causa Grupos observados Grupo 1 Grupo 2 Grupo 3  Efecto Diagnóstico de Lupus	Idem	Idem	Idem	Idem

### 13. Consideraciones Éticas

- La autorización se obtuvo del Comité de Ética de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León (UNAN-León) IRB00003342.
- Se utilizaron parámetros éticos y legales para investigación médica en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM).
- Consentimiento informado (Ley N°. 423): los individuos fueron informados acerca de la investigación y dieron su consentimiento voluntario por escrito antes de convertirse en participantes de la investigación (anexo 6).
- La selección de los participantes se realizó de forma justa: los participantes en la investigación fueron seleccionados en forma justa y equitativa, sin prejuicios personales o preferencias.
- Protección de datos personales (Ley N°. 787): en la consideración número III, respalda que los nicaragüenses tienen derecho, a su vida privada y la de su familia, a la inviolabilidad de su domicilio, su correspondencia y sus comunicaciones de todo tipo, al respeto de su honra y reputación, así como a saber por qué y con qué finalidad se tiene información personal.
- Respeto para los participantes: a los participantes en la investigación se les mantuvo protegida su privacidad y tuvieron la opción de rechazar la investigación.
- Validez científica: la investigación se realizó metodológicamente sensata, de manera que los resultados obtenidos fueron contundentes, beneficiando a la población sin que hubiese necesidad de repetir la investigación.
- Valor: la investigación buscó mejorar las herramientas diagnósticas utilizadas en clínica y hacer un impacto positivo sobre la salud en la población.

## RESULTADOS

### 1. Características sociodemográficas de la población a estudio

Se realizó un estudio analítico, prospectivo, de corte transversal de tipo cuasiexperimental, con 75 participantes, divididos en tres grupos, cada grupo estaba conformado por 25 personas (tabla 4) equivalente el 33.3% de la población en estudio. En las enfermedades reumáticas no lúpicas predominó la Artritis Reumatoide con el 80% (tabla 4).

**Tabla 2. Distribución porcentual de los pacientes según el grupo estudiado (n=75)**

Grupo de paciente	N°	%
Lupus Eritematoso Sistémico	25	33.3
Enfermedad reumática no lúpica	25	33.3
Artritis Reumatoide	20	80
Otros	5	20
Individuo sano	25	33.3

La edad media de los participantes fue de 35,31 años, el cual fue representado por el IC 95%= LI 31,84 y LS 38,78 años (tabla 5). La edad media en el grupo de los pacientes lúpicos fue de 34,28 años que fue representado por IC 95%= LI 31,84 y LS 39,46 años (tabla 5).

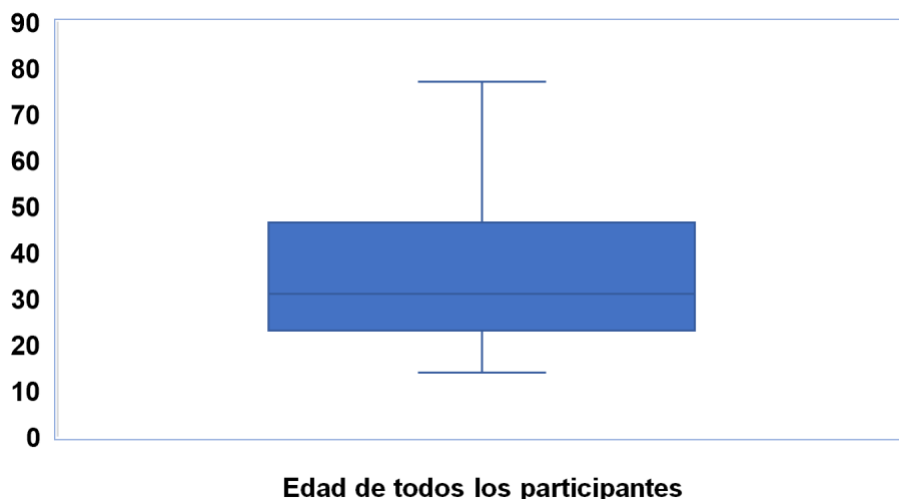


**Tabla 3. Edad de los participantes pertenecientes a los diferentes grupos del estudio (n=75)**

	Intervalo de confianza 95%			Error Estándar
	Media	Límite Inferior	Límite Superior	
<b>General</b>	35,31	31,84	38,78	1,741
<b>Lúpicos</b>	34,28	29,10	39,46	2,510
<b>Reumáticos no lúpicos</b>	49,28	44,04	54,52	2,538
<b>Individuo sano</b>	22,36	21,60	23,12	0,369

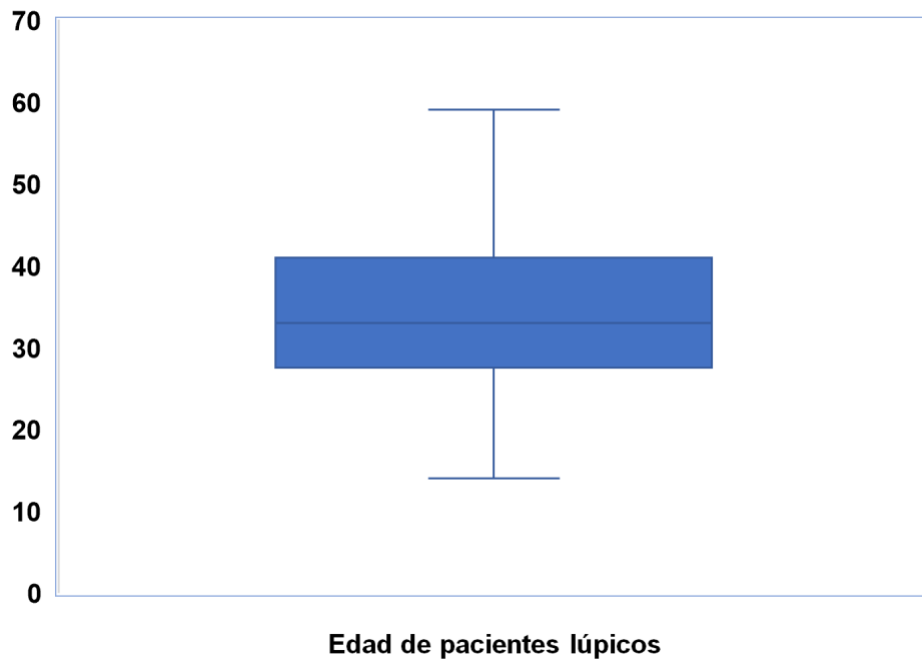
Por medio del gráfico de cajas y bigotes, se determinó la mediana de edad de 31 años y el rango intercuartil (Q3-Q1) que oscila entre las edades de 23 y 46,5 años, representando el 50% de los participantes. El Q1 representa el 25% y corresponde a los más jóvenes que fueron menores de 23 años. El Q3 representa el 25% de los participantes mayores de 46,5 años. La edad mínima fue de 14 años y la edad máxima de 77 años (figura 1).

**Figura 1. Gráfico de cajas y bigotes de la distribución de los participantes por edad (n=75)**



A través del gráfico de cajas y bigotes se representó la edad de los pacientes lúpicos, se calculó un rango intercuartil (Q3-Q1) que oscila entre las edades de 27,5 y 41 años, el cual representó el 50% de los participantes. El Q1 representa el 25% y corresponde a los más jóvenes que fueron menores de 27,5 años. El Q3 representa el 25% de los participantes mayores de 41 años. La edad mínima fue de 14 años y la edad máxima de 59 años (figura 2).

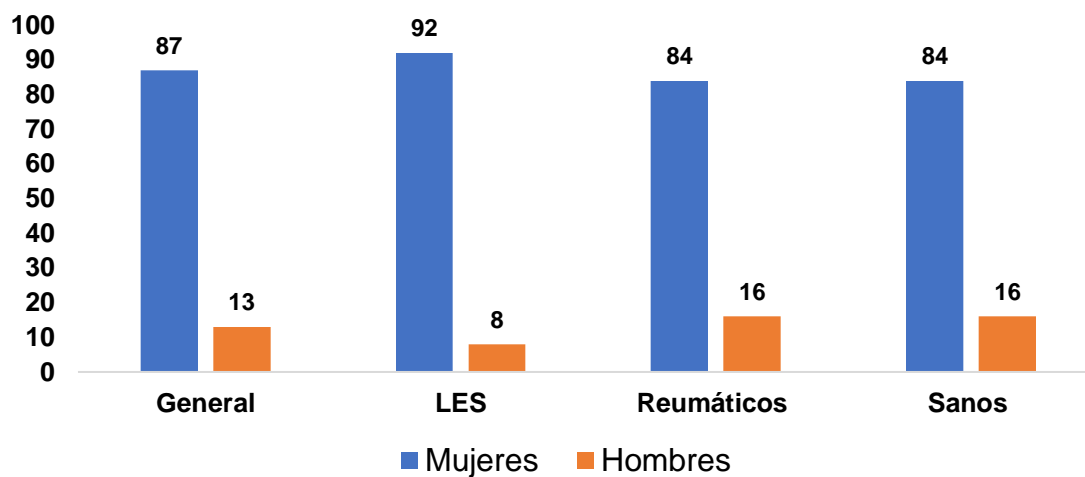
**Figura 2. Gráfico de cajas y bigotes de la edad de pacientes lúpicos (n=25)**



El sexo predominante en los tres grupos fue el femenino, el cual representó el 87% de los participantes, tal como se muestra en la figura 3.

Al dividir los tres grupos, se determinó que en el grupo de los pacientes lúpicos predomina el sexo femenino con el 92% de los participantes y una razón 1:12. También se observó predominancia en grupo 2 y 3 con 84% en ambos (figura 3).

**Figura 3. Distribución porcentual del sexo de los participantes general y según grupo (n=75)**



## **2. Identificar las características clínicas y de laboratorio, así como clasificación según criterios SLICC 2012 y EULAR/ACR 2019 de la población en estudio**

El grupo de pacientes lúpicos se dividió en dos subgrupos según los criterios correspondientes al año de diagnóstico. El primero se conformó por cuatro pacientes (16%) que fueron diagnosticados antes del 2019, a quienes se le aplicó los criterios SLICC-2012. El segundo fue constituido por los pacientes diagnosticados después del 2019, con los criterios EULAR/ACR 2019, el cual representó el 84% (n=21) (tabla 6).

En la revisión de expedientes y entrevista, se determinó los criterios clínicos e inmunológicos más frecuentes. La Alopecia (76%) fue el criterio clínico más prevalente en la población, seguido de leucopenia y/o linfopenia (68%) y Sinovitis (60%). Los criterios inmunológicos más frecuentes fueron: Anti-Sm (44%) y Anti-DNAs (40%). (tabla 6). El criterio clínico menos frecuente encontrado fue anemia (4%) y los criterios de laboratorio menos frecuentes fueron C3 y C4 bajo y Anticardiolipina (8%) dentro de la población de estudio (tabla 6).

**Tabla 4. Criterios clínicos y de laboratorio que presentaron los pacientes lúpicos que fueron evaluados en terapia biológica del servicio de Reumatología del HEODRA, según SLICC 2012 y ACR/EULAR 2019 (n=25)**

<b>Pacientes con lupus, n=25</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Criterios de clasificación utilizado</b>		
SLICC 2012	4	16
ACR 2019	21	84
<b>Características clínicas</b>		
Fiebre	3	12
Lupus cutáneo subagudo	8	32
Úlcera	8	32
Alopecia	19	76
Sinovitis	15	60
Serositis	5	20
Neurolupus	2	8
Leucopenia y/o linfopenia	17	68
Trombocitopenia	10	40
Anemia	1	4
Proteinuria	13	52
Nefritis lúpica	8	32
<b>Pruebas de laboratorio</b>		
ANA	7	28
dsDNA	10	40
Anti Sm	11	44
Anticoagulante lúpico	2	8
C3 o C4 bajo	3	12
C3 y C4 bajo	2	8
Células LE	3	12

### **3. Correlacionar entre criterios de clasificación, características clínicas y pruebas inmunológicas con el estudio de células LE y las pruebas de diagnóstico de lupus.**

Se realizó la correlación de Pearson entre la presencia de células LE y criterios de clasificación clínicos e inmunológicos. El cual demostró que existe correlación entre células LE y sinovitis, con  $p = 0,021$  y RR de 0,138 (0,021-0,917). También existe correlación Células LE con Leucopenia y/o linfopenia  $p = 0,039$  y RR de 0,167 (0,025-1,095) y con consumo del complemento C3 y C4 con  $p = 0,013$  y RR de 0,058 (0,003-1,107), las cuales tuvieron valores de riesgo relativo que incluyen la unidad. Respecto al resto de criterios de clasificación clínicos e inmunológicos se demostró que existe significancia estadística no significativa con valor  $p > 0.05$  y valores de riesgo relativo que abarca la unidad (tabla 7).

Se estableció la correlación de Pearson entre la prueba de ANA como criterio inicial para el diagnóstico de LES y las pruebas inmunológicas de los criterios de clasificación. El cual demostró que existe correlación entre ANA positivo y anti dsDNA, con  $p = 0,000$  y RR de 13,778 (2,478-76,599); anti-Sm con  $p = 0,001$  y RR de 11,562 (2,146-62,904); y consumo del complemento C3 o C4 con  $p = 0,000$  con RR de 26,800 (2,058-349,001). Así mismo se demostró que no existe correlación entre ANA positivo y Células LE con  $p = 0,396$  con RR 0,375 (0,036-3,915); y entre ANA y consumo del complemento C3 y C4 con  $p = 0,65$  (tabla 8).

**Tabla 5. Correlación de Pearson entre la presencia de Células LE y criterios de clasificación, clínicos y pruebas inmunológicas. (n=25)**

<b>Variable 1</b>	<b>Variable 2</b>	<b>N</b>	<b>Valor de p</b>	<b>RR (IC95%)</b>
<b>Características clínicas</b>				
	Fiebre	0	0,637	Indefinido
	Lupus cutáneo subagudo	1	0,484	0,444 (0,043-4,551)
	Úlcera	1	0,484	0,444 (0,043-4,551)
	Alopecia	3	0,065	0,198 (0,030-1,287)
	Sinovitis	3	0,021	0,138 (0,021-0,917)
	Serositis	1	0,216	0,242 (0,022-2,706)
	Neuropsiquiátrico	0	0,702	Indefinido
	Leucopenia y/o linfopenia	3	0,039	0,167 (0,025-1,095)
<b>Células LE</b>	Trombocitopenia	2	0,069	0,194 (0,028-1,340)
	Anemia	0	0,788	Indefinido
	Proteinuria	2	0,166	0,280 (0,042-1,873)
	Nefritis lúpica	1	0,484	0,444 (0,043-4,551)
<b>Pruebas de laboratorio</b>				
	ANA	1	0,396	0,375 (0,036-3,915)
	DsDNA	1	0,650	0,590 (0,059-5,888)
	Anti Sm	2	0,097	0,221 (0,032-1,511)
	Anticoagulante lúpico	0	0,702	Indefinido
	C3 o C4 bajo	0	0,637	Indefinido
	C3 y C4 bajo	1	0,013	0,058 (0,003-1,107)

**Tabla 8. Correlación de Pearson entre ANA positivo y criterios inmunológicos para el diagnóstico de Lupus (n=25)**

Variable 1	Variable2	N°	Valor de p	RR IC 95%
<b>ANA</b>	dsDNA	4	0,000	13,778(2,478-76,599)
	anti-Sm	4	0,001	11,562 (2,146-62,904)
	Anticoagulante lúpico	2	0,000	Indefinido
	C3 o C4	2	0,000	26,800 (2,058-349,001)
	C3 y C4	0	0,65	Indefinido
	LE	1	0,396	0,375 (0,036-3,915)

**4. Determinar validez diagnóstica y efectividad de las células LE en el diagnóstico de Lupus.**

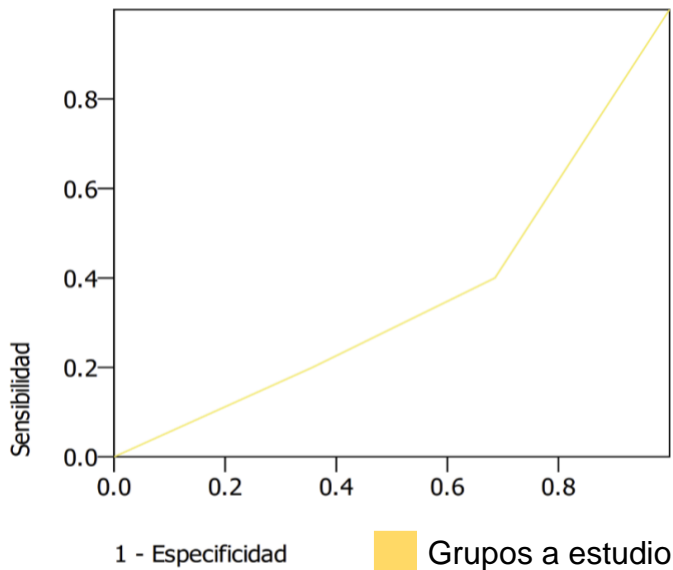
Se demostró que las células LE tienen una sensibilidad baja (S=12%) y especificidad alta (E=96%). Además, se determinó que la probabilidad de tener células LE positivas asociados a lupus es del 60% (VPP), y la probabilidad de tener una prueba de LE positivas en la población sin lupus es del 68% (VPN), como se demuestra en la tabla 9.

**Tabla 6. Validez diagnóstica de Células LE**

Células LE	Lúpicos	Enfermedad reumática	Individuo sano	Total	S	E	VPP	VPN
Positivo	3	1	1	5	12%	96%	60%	68%
Negativo	22	24	24	70				
Total	25	25	25	75				

También se realizó una curva ROC, la cual demostró que las células LE obtuvieron un área bajo la curva de 0,35 (IC=0,14-0,57), (figura 4).

**Figura 4. Curva ROC**



Sensibilidad	0,20
1-Especificidad	0,36
AUC	0,35

Se realizaron medidas de resumen para los tres grupos, determinados con 25 participantes cada uno, lo que demostró una media aproximada de 1000 (tabla 10).

En el análisis de varianza ANOVA con aplicación del Test LSD Fisher aplicando pruebas de normalidad (anexo 7), homogeneidad (anexo 8) e independencia (anexo 9); se demostró que al categorizar a los pacientes como grupo 1, grupo 2 y grupo 3, tal como se muestra en la tabla 11. La efectividad de la prueba de células LE en el diagnóstico de lupus, se obtuvo un valor de  $p = 0,9773$  (tabla 11), lo cual sugirió que no existe significancia estadística entre los diferentes grupos ( $p > 0,05$ ). Se obtuvo la categoría A para cada grupo (tabla 12), lo cual demostró que la prueba de células no es efectiva para el diagnóstico de lupus, porque se encuentra positiva en otras enfermedades reumáticas y en individuos sanos.



**Tabla 7. Medidas de resumen de los pacientes con células LE**

<b>Grupos</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>D.E.</b>	<b>Min</b>	<b>Máx</b>
Grupo 1	25	1000,00	0,93	998,52	1001,88
Grupo 2	25	1000,02	0,78	998,24	1001,88
Grupo 3	25	1000,06	1,09	998,53	1002,43

**Tabla 8. Análisis de la Varianza**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>2</sup> Aj</b>	<b>CV</b>
Células LE	75	6,4 - 0,4	0,00	0,09

<b>F.V.</b>	<b>SC</b>	<b>gl</b>	<b>CM</b>	<b>F</b>	<b>p-valor</b>
Modelo	0,04	2	0,02	0,02	0,9773
Grupos	0,04	2	0,02	0,02	0,9773
Error	63,67	72	0,88		
Total	63,71	74			

**Tabla 9. Test LSD Fisher Alfa=0,05 DMS=0,53021**

---

<b>Error:</b> 0,8843	<b>gl:</b> 72			
<b>Grupos</b>	<b>Medias</b>	<b>n</b>	<b>E.E</b>	<b>Categoría</b>
1	1000,00	25	0,19	<b>A</b>
2	1000,02	25	0,19	<b>A</b>
3	1000,06	25	0,19	<b>A</b>

---

*Medias con una letra común no son significativamente diferentes ( $p > 0.05$ )*

## DISCUSIÓN

El estudio evaluó la utilidad de las células LE para el diagnóstico de LES en una muestra de 25 pacientes lúpicos que asisten a la unidad de terapia biológica del servicio de reumatología durante enero a noviembre del 2023. Este se realizó en comparación a dos grupos, reumáticos no lúpicos y sanos. Se encontró que, de todos los casos de Lupus, solamente tres pacientes presentaron células LE positivas y, en los otros dos grupos se obtuvo positividad de un participante correspondiente a cada grupo.

### **Características sociodemográficas**

Se realizó una caracterización de datos sociodemográficos en los tres grupos a estudio, que presentaron una media de edad de 35.31 años, de los cuales el 50% se encontraron entre 23 y 46.5 años. Con respecto al grupo de lúpicos, la media de edad fue de 33 años, que corresponde entre el rango de incidencia de la enfermedad, de 15 hasta 44 años, según lo describió González et al (2022) (1).

La mayoría de los participantes a estudio fueron del sexo femenino (88%). En el grupo de lúpicos el 92% correspondió al sexo femenino con una razón 1:12. Esta predominancia es correspondiente con lo observado a nivel mundial y latinoamericano, que se ha demostrado en algunos estudios como lo fueron los de Rivera (2019) (20), González et al (2022) (1), López et al (2021) (17) y Rúa et al (2014) (18), los cuales presentaron una mayor incidencia en mujeres fértiles y una razón 1:9 con respecto al sexo. Según el estudio analítico realizado en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el 2019 por Rivera, presentó que en lupus predomina el sexo femenino con 89,3% (25/28).

## **Características clínicas y de laboratorio, así como clasificación según criterios SLICC 2012 y EULAR/ACR 2019**

El 16% de los pacientes con LES correspondieron a los criterios SLICC 2012 y el 84% correspondieron a criterios EULAR/ACR 2019. De los cuales, las características clínicas que se presentaron con mayor frecuencia fueron: alopecia (76%), leucopenia y/o linfopenia (68%) y sinovitis (60%).

La alopecia es una manifestación cutánea inespecífica siendo de las más frecuente, como lo indicó López, et al. (2021) (15) y se explica por su relación con la actividad de la enfermedad, según Martínez et al. (2012) (7). Según el estudio de Mussano, et al. (2019) (11), la alopecia se presentó en el 24% de los pacientes en estudio, lo cual concuerda también con el presente.

Las pruebas de laboratorio proporcionan ayuda importante en el diagnóstico de la enfermedad como lo es el recuento de glóbulos blancos en sangre. Como refirió Galindo et al. (2017) (14), la leucopenia se relaciona con la actividad de la enfermedad y suele ir asociada a linfopenia.

En el estudio realizado por González et al. (2021) (1), se demostró que la sinovitis se presenta en el 95% de los pacientes siendo uno de los síntomas principales y Gómez, et al. (2022) (23), señaló que el 90% de los pacientes presentan sinovitis al inicio de la enfermedad. También Rivera (2019) (20), señaló que se presenta en el 75% de los pacientes lúpicos. Así mismo, Mussano, et al. (2019) mencionaron que en su estudio se presentó en el 58% de los pacientes, por lo cual concuerda con este estudio (11).

En los criterios inmunológicos, el 44% presentó anti Sm positivo y 40% dsDNA, lo cual se aproxima a las cifras de Mussano, et al. (2019), en su estudio se presentó con mayor

prevalencia el 87% ANA positivo y 73% Anti-DNA, en cambio, el de menor frecuencia fue el Anti-Sm con 12%. (11). Los menos frecuentes fueron C3 y C4 en niveles bajos y Anticardiolipina con 8% ambos, contrastando con los datos que menciona Mussano, et al. (2019) en su estudio con el 69% complemento bajo y 22% Anticardiolipina (11).

Galindo et al. (2017) (14), describió en su estudio que los anti-Sm se detectan en un 10-30% de los pacientes y su presencia es patognomónico de LES.

Según los resultados publicados por González et al. (2021) (1), los Anti-DNAs se presentan en el 70% de pacientes lúpicos en algún punto de la enfermedad. Según los datos publicados por Martínez, et al. (2012) (13), los anticuerpos anti-dsDNA son fundamentales para diagnóstico y análisis de la enfermedad ya que se presentan en el 40-60% de los individuos.

### **Correlación entre criterios de clasificación, características clínicas y pruebas inmunológicas con el estudio de células LE y las pruebas de diagnóstico de Lupus**

Al correlacionar las células LE con los criterios clínicos e inmunológicos se determinó que tiene significancia estadística significativa (valor  $p < 0.05$ ) con sinovitis ( $p=0,021$ ), leucopenia y/o linfopenia ( $p=0.039$ ), y el consumo del complemento C3 o C4 ( $p=0.013$ ), Sin embargo, no presentó significancia estadística con el resto de los criterios.

También se realizó la correlación entre ANA y pruebas inmunológicas para el diagnóstico de LES, en el cual se observó que hay correlación con dsDNA, anticoagulante lúpico y consumo de complemento C3 o C4, es decir, que al presentar ANA positivo, hay mayor probabilidad de también presentar resultados positivos en estas otras pruebas inmunológicas, confirmando el diagnóstico de LES. Según el estudio que realizaron López et al. (2021) (17), la ausencia de ANA en principio descarta el diagnóstico de LES y Martínez et al. (2012) (13), demostraron que los ANA se presentan

en el 98-99.5% de los pacientes con LES. Soto (2011) (10), demostró en su estudio que solo el 30-50% de los pacientes lúpicos con ANA positivo tendrán anticuerpos dsDNA y anti Sm. El estudio “2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criterio for systemic lupus erythematosus” realizado por Aringer, et al. (2019) (9), presentó que el 99.5% de los pacientes con LES del estudio presentaron ANA positivo, por lo cual, se consideró, a partir de ese año, como el criterio inicial para el diagnóstico de LES. Sin embargo, en el presente estudio se encontró solo el 28% de ANA positivo lo cual contrasta lo establecido por el ACR. Lo cual establece que un resultado de ANA negativo reduce la probabilidad de tener LES sin embargo no lo descarta, tal como se muestra en los presentes hallazgos (9).

### **Validez diagnóstica y efectividad de las células LE en el diagnóstico de Lupus**

Se evidenció que las células LE tienen baja sensibilidad (12%) y alta especificidad (96%) para diagnosticar LES, por lo tanto, un resultado negativo no excluye el diagnóstico y un resultado positivo no puede confirmarlo. Como se demostró en el estudio publicado por Tan E. et al. (1982) (8) las células LE disminuyeron su sensibilidad de un 92% en 1971 a un 73% en 1982 pero mantuvieron su especificidad del 96%.

Se demostró que estas células pueden estar presente en otras enfermedades reumáticas no lúpicas, así como mencionaron Arango, et al. (2018) (12). Mediante el análisis de varianza y la prueba LSD Fisher, se determinó que la prueba no es útil para realizar el diagnóstico, dado que al contrastar la utilidad y efectividad no existe significancia estadística. Los tres grupos pertenecieron a la misma categoría (categoría A), es decir, que dichas células pueden estar tanto en sanos como en otros enfermos reumáticos, no es específica para LES. Como menciona la literatura, durante muchos años se utilizó a las células LE como prueba para confirmar el diagnóstico de LES, sin embargo, se demostró su baja eficacia debido a que estaba presente en artritis

reumatoide (25%), síndrome de Sjörgen (15-20%), cirrosis pancreática (33%) y hepatitis crónica activa (50-70%), como lo expresó Holman (1959) (37).

También se encontró que las células LE solo presentaron 35% de probabilidad que el diagnóstico realizado a un enfermo sea más correcto que a una persona sana (AUC=0,35) (IC=0,14-0,57).

Las células LE tienen una sensibilidad baja, es decir que la prueba carece de efectividad para establecer el diagnóstico de LES, lo que fue anteriormente demostrado al contrastarlo con pruebas y criterios específicos en los que no existió correlación.

Del mismo modo se realizó un análisis de campo con clínicas privadas como AMOCSA y el laboratorio del HEODRA, con quienes se determinó que aproximadamente el consumo es de 150 pruebas al año. El costo oscila entre 165-250 córdobas, lo que conlleva a un gasto anual mínimo de 24,750 córdobas. Demostrando que a pesar de que es una prueba retirada de los criterios diagnósticos hace años, aún se sigue enviando por los médicos evaluadores.

Por esta razón se considera que a pesar de que las células LE tuvieron gran valor diagnóstico en los inicios del estudio inmunológico de pacientes con lupus, actualmente carece de utilidad, efectividad, sensibilidad y especificidad, generando un consumo de insumos y recursos que no aportan al diagnóstico ni a la evaluación de los pacientes.

## CONCLUSIÓN

1. El presente estudio demostró que el LES afecta principalmente a las mujeres adultas que se encuentran edad media de 34,28 años y predominancia en el sexo femenino y con relación hombre mujer 1:12.
2. También identificó que los principales criterios clínicos e inmunológicos presentes en estos pacientes, fueron en orden de frecuencia: alopecia, leucopenia y/o linfopenia, sinovitis, Anti-Sm y dsDNA positivo.
3. Se reveló que las células LE no tienen correlación significativa con la mayoría de los criterios clínicos e inmunológicos para diagnosticar LES, por lo que no se considera útil para realizar un diagnóstico. Con respecto a los ANA positivo, se encontró correlación con anti dsDNA, anti-Sm, anticoagulante lúpico y consumo del complemento C3 o C4. Sin embargo, no tiene correlación significativa con Células LE.
4. Las Células LE presentaron una baja sensibilidad y alta probabilidad de falsos positivos, demostrando una vez más que la prueba no tiene utilidad diagnóstica, pues también se presentó en otros enfermos reumáticos y en personas sanas. La investigación confirma que las células LE no deben utilizarse como parámetro único o como criterio clínico para el diagnóstico de LES. A pesar de su importancia en el pasado, la realización de esta prueba debe caber únicamente en la historia de la medicina.



## RECOMENDACIONES

- A las instituciones de Salud
  - Proponer la capacitación del personal de la salud sobre el abordaje de LES y sustituir el uso de células LE por las pruebas inmunológicas correspondientes.
  - Proponer al Ministerio de Salud de Nicaragua la elaboración de una Norma para el diagnóstico y manejo de LES, que sirva como guía para los galenos.
  
- A los profesionales de la Salud
  - Considerar no solicitar prueba de Células LE en el abordaje diagnóstico de Lupus.
  - Implementar los criterios EULAR/ACR validados y actualizados del 2019 para el diagnóstico de LES.
  - Indicar pruebas específicas con correlación demostrada con ANA como anti-dsDNA, anti-Sm, C3 y C4 y antifosfolípidos en el abordaje diagnóstico ante la sospecha de lupus
  
- A la Subdirección Docente del HEODRA
  - Promover nuevas investigaciones con diferentes tipos de diseños con el propósito de que los resultados sean sustento para la elaboración de una Norma para el diagnóstico y manejo de LES.

## BIBLIOGRAFÍA

1. González Jiménez D, Mejía Bonilla S, Cruz Fallas M. Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad. Rev.méd.sinerg [Internet] 2021 [consultado 2022 nov 05]; 6(1):630. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/630>
2. Bermúdez W, Vizcaino Y, Bermúdez A. Lupus Eritematoso sistémico. Infomed [Internet] 2017 [consultado 2022 oct 09]; 11(1). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/795/980>
3. Gamarra A. Descubrimiento de la célula LE. Universidad Nacional de Colombia. Rev Fac Med Un Col [internet] 1999 [consultado 2022 agost 5]; 47 (3): 176-184. Disponible en: [https://kipdf.com/queue/antonio-iglesias-gamarra-md-profesor-asociado-facultad-de-medicine-universidad-n\\_5afe1a0a8ead0ee8258b4651.html](https://kipdf.com/queue/antonio-iglesias-gamarra-md-profesor-asociado-facultad-de-medicine-universidad-n_5afe1a0a8ead0ee8258b4651.html)
4. Steensa, D. Fifty years of tart cells. Mayo Clin Proc [Internet] 1999 [consultado 2022 agost 05]; (74) 936-938. Disponible en: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)64819-2/pdf](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)64819-2/pdf)
5. Navarro Martín A, García Blanco M. Las llamadas células LE. Rev clin esp [Internet] 1950 [consultado 2022 agost 05]; 4(4). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-X0014256550095752>
6. Carrillo. R, Rosillo. F, Girón. V, Villena. E. Fenómeno de las células de lupus eritematoso (LE): Reporte de un caso. Rev Invest Med Sur Mex [internet] 2012 [consultado 2022 agost 05]; 19 (3): 190-192. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2012/ms123l.pdf>
7. Velásquez Jáenz, Hugo José y Valle Rizo, Carlos Esteban. Comportamiento clínico y epidemiológico de Lupus Eritematoso sistémico en niños en en el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera La Mascota" Enero 2014 a Diciembre 2015. [tesis doctoral] Nicaragua. UNAN Managua. 2017. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/8522/>
8. Tan EM, Cohen A, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism [Internet] 1982 [consultado

- 2023 dic 4]; 25 (11): 1271-1277. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/7138600>  
DOI: 10.1002/art.1780251101
9. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *ARD [Internet]* 2019 [consultado 2022 nov 02]; 78:1151-1159. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/78/9/1151.info>
  10. Soto-Vargas J. Inmunopatogenia de Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev Med MD.* 2011;2.3(3):170-179. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2011/md113k.pdf>
  11. Mussano E, Onetti L, Cadile I. Lupus eritematoso sistémico: datos sociodemográficos y su correlación clínico-analítica en un hospital universitario. *Rev Arg Reuma [internet]* 2019 [consultado 2023 dic 12]; 30(3): 5-12. Disponible en: [http://www.revistasar.org.ar/revistas/2019/n3/2\\_articulo\\_original.pdf](http://www.revistasar.org.ar/revistas/2019/n3/2_articulo_original.pdf)
  12. Arango C, Mosquera C. Evaluación de los criterios de clasificación SLICC en pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil seguidos en una clínica pediátrica de Bogotá, Colombia. *Rev. Colomb. Reumatología [internet]* 2018 [consultado 2022 oct10]; 25(2):6. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012181232018000200099](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012181232018000200099)
  13. Martínez-Godoy M, Gutiérrez O, Zapata-Zúñiga M, Sánchez- Rodríguez S. Lupus Eritematoso Generalizado: Características generales, inmunopatogenia y antígenos de relevancia. *ImedPub [internet]* 2012 [consultado 2022 oct 25] 8(1:2). Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/lupus-eritematoso-generalizado-caractersticas-generales-inmunopatogenia-y-antgenos-de-relevancia.pdf> DOI: 10.3823/083
  14. Galindo M, Molina R, Álvarez J, Pablos. Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine [Internet]* 2017 [consultado 2023 dic 4] 12(25): 1429–1439. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030454121730001X>

DOI:10.1016/j.med.2017.01.001

15. Cabrejos C, Ipaniqué K, Espinoza C. Determinación del Fenómeno L.E (Lupus eritematoso) por efecto de la aplicación de procainamida en cavia porcellus (cobayo). REBIOLEST [internet] 2013 [consultado 2022 agost 20]; 1(2). Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/ECCBB/article/view/473>
16. Acosta I, Ávila G, Acosta M, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el lupus eritematoso sistémico-LES. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [internet] 2016 [consultado 2022 oct 20]; 14(1):94-109. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v14n1/v14n1a14.pdf>
17. López M, Fuentes M, Sabanza M, Ciprian G, Jiménez B, Miguel A. Lupus Eritematoso Sistémico ese gran desconocido. RSI [internet] 2021 [consultado 2022 oct 22] 10. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/lupus-eritematoso-sistemico-ese-gran-desconocido/>
18. Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yebenes MJ, et al. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. Reumatol Clin [Internet] 2014 [citado 25 Nov 2016]; 10(1):17-24. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/registro-nacional-pacientes-conlupus/articulo/S1699258X13001071/>
19. Avellan P. Comportamiento clínico y epidemiológico de Lupus eritematoso sistémico en niños atendidos en el servicio de reumatología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, durante el periodo entre enero 2016 a diciembre 2017 [tesis doctoral]. Nicaragua. UNAN León. 2019. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/250409042.pdf>
20. Rivera A. Lupus eritematoso sistémico en pacientes atendidos en el Hospital Carlos Roberto Huembes, 2013-2018 [tesis doctoral] Nicaragua. UNAN Managua. 2019. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/11138/1/99199.pdf>
21. William J, Aargonsin M, Lainez H. Lupus eritematoso. Rev. Med. Hond [internet] [consultado 2022 oct 20]; 28(1):14. Disponible en: <https://www.revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/Vol28-1-1960-3.pdf>

22. Ondarza Vidaurreta RN. Lupus Eritematoso Sistémico. REB. [Internet] 2017 [consultado 2022 nov 5]; 36 (1): 21-27. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2017/reb171d.pdf>
23. Gómez Puerta JA, Cervera R. Lupus Eritematoso Sistémico. Med. Lab. [Internet] 2008 [consultado 2022 nov 5]; 14: (5-6) 211-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl085-6b.pdf>
24. Navarrete CL, Ibáñez C. Rol de la Apoptosis en la Fisiopatología del Lupus Eritematoso Sistémico. Rev. chil. reumatol [Internet] 2008 [consultado 2022 nov 5]; 24(1): 30-38. Disponible en: <https://sochire.cl/wp-content/uploads/2021/09/r-326-1-1343704637.pdf>
25. Vega Ortiz J. Evaluación de las pruebas inmunológicas en el Lupus Eritematoso Generalizado. Acta méd. costarric [Internet] 1981 [consultado 2022 nov 5]; (4): 325-331. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/amc/v24n41981/art7.pdf>
26. Vega Robledo GB. Inmunología para el médico general, Linfocitos. Rev. Fac. Med. UNAM [Internet] 2009 [consultado 2022 nov 5]; 52(6): 276-277. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un096i.pdf>
27. Muhammed P. Autoinmunidad. Similima [internet] 2018 [consultado 2022 oct 20]; 4. Disponible en: <https://web.archive.org/web/20110727002621/http://www.similima.com/pathology/path11.html>
28. Nicodemes R. Laboratorio especializado del sur. Lupus eritematoso sistémico [internet]. Argentina: 2017 [consultado 2022 oct 28]. Disponible en: <https://les-lab.com.ar/les-lupus-eritematoso-sistemico/>
29. Enríquez Mejía MG, Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. Rev med investig. [Internet] 2013 [consultado 2022 nov 5]; 1(1): 8-16. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=X2214310613653982&r=353>
30. Boteanu A. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. Prot diagn ter pediatri [Internet]. 2020. [consultado 2022 nov 11]; 2: 115-128. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10\\_lupus.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10_lupus.pdf).

31. Dahlström Ö, Sjöwall C. The diagnostic accuracies of the 2012 SLICC criteria and the proposed EULAR/ACR criteria for systemic lupus erythematosus classification are comparable. *Lupus* [Internet] 2019 [consultado 2022 nov 02]; 28(6):778-782. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319846388>. DOI:10.1177/0961203319846388
32. Petri M, Orbai A, Alárcon G, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* [Internet] 2012 [consultado 2022 nov 02]; 64(8):2677–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34473>. DOI:10.1002/art.34473
33. Quintana López G, Fernández A, Restrepo JF, et al. Aplicación clínica de los anticuerpos en lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb. de Reumatol* [Internet] 2003 [consultado 2022 nov 5]; 10 (1): 32-45. Disponible en: [https://www.academia.edu/62863947/Aplicación\\_cl%C3%ADnica\\_de\\_los\\_anticuerpos\\_en\\_lupus\\_eritematoso\\_sist%C3%A9mico](https://www.academia.edu/62863947/Aplicación_cl%C3%ADnica_de_los_anticuerpos_en_lupus_eritematoso_sist%C3%A9mico)
34. Fernández Mesa TA, Sánchez Martínez C, Junco-Calzadilla R, et al. Importancia diagnóstica de los anticuerpos antinucleares. *RCuR*. [Internet] 2016 [consultado 2022 nov 5]; 18 (2): 192-195. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcur/v18s1/rcur04s16.pdf>
35. Self SE. Autoantibody testing for autoimmune disease. *Clin Chest Med* [internet] 2010 [consultado 2022 nov 5]; 31(3): 415–422. Disponible en: <https://moscow.sci-hub.se/2201/ff605296a481797704c091c41bda5093/self2010.pdf?download=true> DOI: 10.1016/j.cm.2010.04.0
36. M.M. Hargraves, H. Richmond, R. Morton, Presentation of two bone-marrow elements: the Tart cell and LE cell, *Proc. Staff Meetings Mayo Clin*. 23 (1948) 25e28. Disponible en: [National Institutes of Health \(.gov\)https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/.../Presentation\\_of\\_two\\_bone\\_marrow\\_elements;\\_the\\_tart\\_cell\\_and\\_the\\_L.E.\\_cell](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/.../Presentation_of_two_bone_marrow_elements;_the_tart_cell_and_the_L.E._cell)
37. Holman H, Deicher HR. The reaction of the lupus erythematosus (L.E.) cell factor with deoxyribonucleoprotein of the cell nucleus. *J Clin Invest*. 1959;38:2059–72. DOI: 10.1172/JCI103984

## **ANEXOS**

**Anexo 1. Cálculo de muestra con StatCalc - Sample Size and Power**

<b>Población</b>	30	<b>Nivel de confianza</b>	<b>Tamaño de muestra</b>	<b>Total de muestra</b>
<b>Fc esperada</b>	50%			
<b>Margen de error</b>	5%	90%	27	27
		95%	28	28
<b>Efecto asignado</b>	1	97%	28	28
		99%	29	29
<b>Grupo</b>	1	99.90%	29	29
		99.99%	29	29



**Anexo N 2. Ficha de recolección de datos para pacientes diagnosticados en 2018 (SLICC 2012).**

**1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS**

Nombres y Apellido _____					
N° de expediente	Sexo	F		Edad	
		M			

**2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SLICC 2012**

Criterio inicial	ANA a títulos $\geq 1:80$	Sí		No	
Criterios clínicos	Lupus cutáneo agudo	Sí		No	
	Lupus cutáneo crónico	Sí		No	
	úlceras orales o nasales	Sí		No	
	Alopecia no cicatricial	Sí		No	
	Sinovitis	Sí		No	
	Serositis	Sí		No	
	Nefropatía lúpica	Sí		No	
	Neurolupus	Sí		No	
	Anemia hemolítica	Sí		No	
	Leucopenia y/o linfopenia	Sí		No	
	Trombocitopenia	Sí		No	
Criterios inmunológicos	ANA positivo	Sí		No	
	Anti-DNADs positivo	Sí		No	
	Anticuerpos antifosfolípidos positivos	Sí		No	
	Hipocomplementemia	Sí		No	
	Test de coombs directo positivo	Sí		No	

**3. Células LE**

Presencia de células LE en pacientes con lupus eritematoso sistémico	Positivo	
	Negativo	

**Anexo N 3. Ficha de recolección de datos para pacientes diagnosticados de 2019-2023 (EULAR/ACR 2019).**

**1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS**

Nombres y Apellido _____				
N° de expediente	Sexo	F		Edad
		M		

**2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SLICC 2019**

Criterios clínicos	Fiebre inexplicada >38.5°C	Sí	No	
	Leucopenia	Sí	No	
	Trombocitopenia	Sí	No	
	Anemia Hemolítica	Sí	No	
	Delirium	Sí	No	
	Psicosis	Sí	No	
	Convulsiones	Sí	No	
	Alopecia no cicatrizal	Sí	No	
	Úlceras orales	Sí	No	
	Lupus cutáneo subagudo o eritematoso discoide	Sí	No	
	Lupus cutáneo agudo	Sí	No	
	Efusión pericárdica o pleural	Sí	No	
	Proteinuria >0,5 µg/día	Sí	No	
	Biopsia renal con nefritis lúpica clase II o V	Sí	No	
	Biopsia renal con nefritis lúpica clase III o IV	Sí	No	
Criterios inmunológicos	Anticardiolipina o anti-β2GP1	Sí	No	
	Nivel bajo de C3 o C4	Sí	No	
	Nivel bajo de C3 y C4	Sí	No	
	Anti-DNAs o Anti-Sm	Sí	No	

**3. Células LE**

Presencia de células LE en pacientes con lupus eritematoso sistémico	Positivo	
	Negativo	

#### Anexo 4. Ficha de recolección de datos para población sana

<b>1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS</b>			
Nombres y apellidos: _____			
Sexo	F		Edad
	M		N° de Expediente
<b>2. CRITERIOS DE EVALUACIÓN</b>			
		<b>Sí</b>	<b>No</b>
¿Desea participar en la investigación?			
¿Padece alguna enfermedad crónica o transmisible?			
¿Toma algún tipo de medicamento?			
¿Cuál fármaco? _____			
¿Ha tenido alguna infección en los últimos dos meses?			
<b>3. CÉLULAS LE</b>			
Presencia de células LE en la muestra de sangre periférica		<b>Positivo</b>	
		<b>Negativo</b>	

**Anexo 5. Ficha de recolección de datos para pacientes diagnosticados con enfermedad reumática no lúpica**

<b>1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS</b>			
Nombres y apellidos: _____			
Sexo	F		Edad
	M		Nº de Expediente
Diagnóstico actual:		_____	
<b>2. CRITERIOS DE EVALUACIÓN</b>			
		<b>Sí</b>	<b>No</b>
¿Desea participar en la investigación?			
¿Ha tenido alguna infección en los últimos dos meses?			
<b>3. CÉLULAS LE</b>			
Presencia de células LE en pacientes con lupus eritematoso sistémico		<b>Positivo</b>	
		<b>Negativo</b>	

## Anexo 6. Consentimiento informado



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEON.**

### **HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PARTICIPANTES EN LA INVESTIGACIÓN.**

**Tema:** *“Utilidad de las células LE para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes evaluados en la unidad de terapia biológica de reumatología del HEODRA, enero-noviembre 2023”.*

Fecha: \_\_\_\_\_

Lugar: \_\_\_\_\_

Según lo dispuesto en la Ley No 423, Ley General de Salud, es un derecho de las personas incluidas en la investigación ser informadas de manera completa y continua, en términos razonables de comprensión, sobre el procedimiento y las necesidades de la investigación. Por tanto, con el presente documento escrito usted acepta los términos de la investigación, siendo voluntario para la toma de una muestra de sangre periférica por el beneficio de la investigación.

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Apellidos: \_\_\_\_\_

Número de cédula: \_\_\_\_\_

Número de teléfono: \_\_\_\_\_

Dirección actual: \_\_\_\_\_

Por medio de este documento manifiesto que se me ha informado en lenguaje claro y sencillo, todos los procedimientos a seguir en la investigación. Las organizadoras me han permitido realizar todas las observaciones y preguntas al respecto, también comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación puedo revocar este consentimiento.

Por lo mismo manifiesto que estoy satisfecho/a con la información brindada y doy mi consentimiento para la realización de una toma de muestra de sangre periférica si es necesario para la investigación.

Firma del participante: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo: \_\_\_\_\_

Firma del médico: \_\_\_\_\_

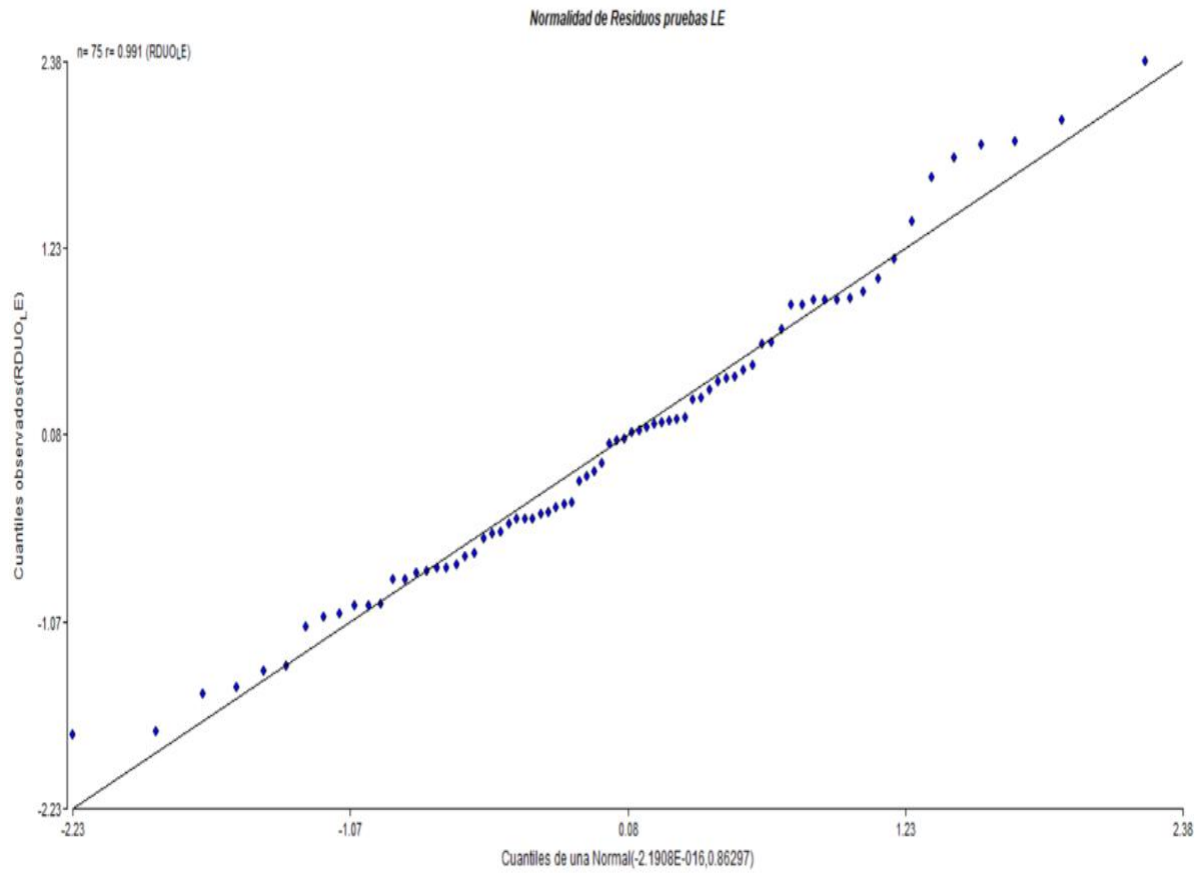
## Anexo 7. Pruebas de Homogeneidad

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>2</sup> Aj</b>	<b>CV</b>		
RDUO_LE	75	0,02	0,00	1,095		

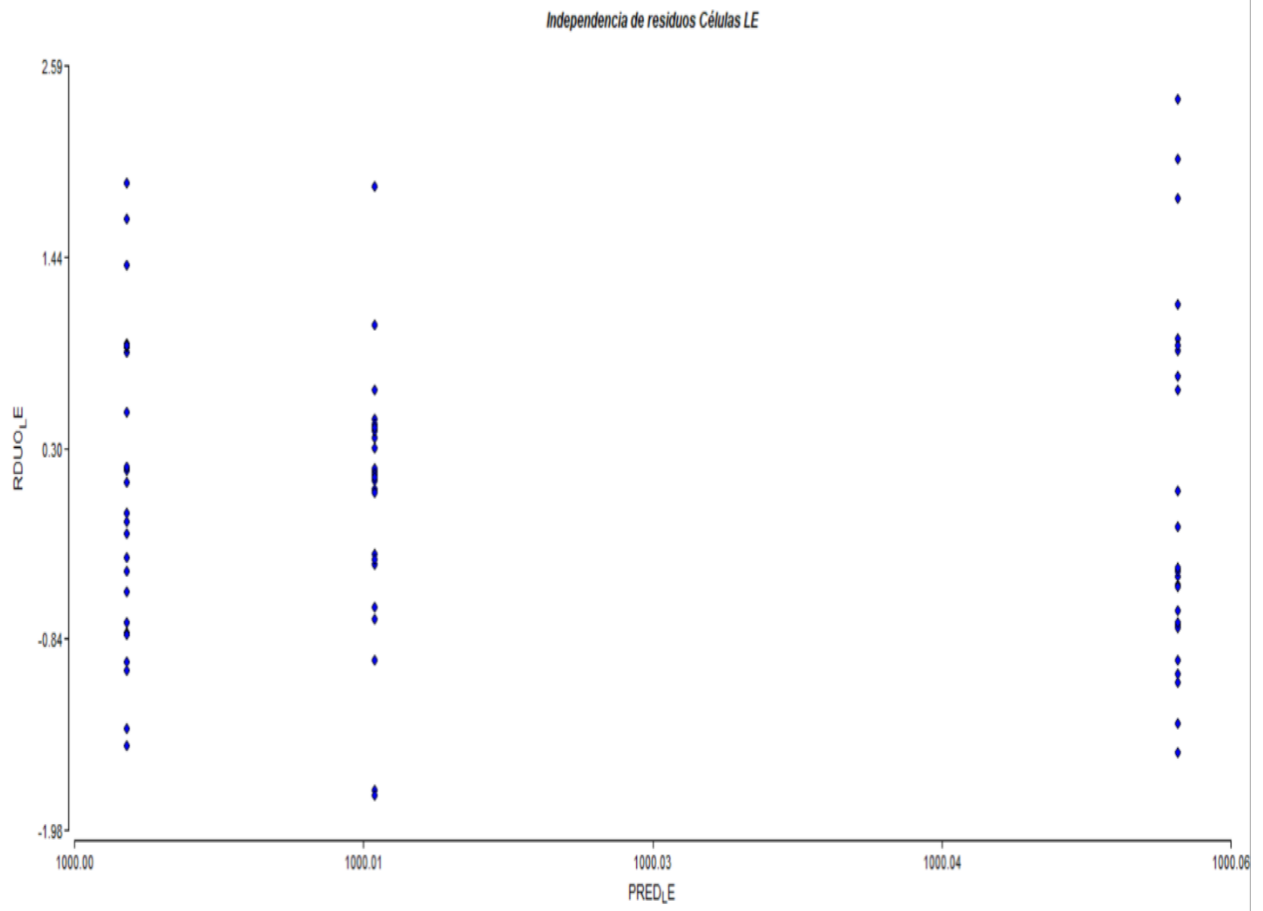
  

<b>F.V.</b>	<b>SC</b>	<b>gl</b>	<b>CM</b>	<b>F</b>	<b>p-valor</b>
Modelo	1.15	3	0,38	0,43	0,7298
Grupos	1,15	3	0,38	0,43	0,7298
Error	62,71	71	0,38		
Total	63,86	74			

## Anexo 8. Pruebas de Normalidad



## Anexo 9. Pruebas de independencia





Anexo 10. Certificados



Hereby Certifies that

**MARÍA GABRIELA SABOGAL  
MARADIAGA**

has completed the e-learning course

**ESSENTIAL ELEMENTS OF  
ETHICS**

with a score of

**100%**

on

**12/04/2022**

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions



Global Health Training Centre  
[globalhealthtrainingcentre.org/elearning](http://globalhealthtrainingcentre.org/elearning)

Certificate Number 6ba24fed-43d2-4212-925c-cc86e6db3e42 Version number 0



Hereby Certifies that

**MADELEINE BRIGGET SÁENZ  
CAJINA**

has completed the e-learning course

**ESSENTIAL ELEMENTS OF  
ETHICS**

with a score of

**100%**

on

**12/04/2022**

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by  
the following organisations and institutions



**MULTI-REGIONAL  
CLINICAL TRIALS**

THE MRCT CENTER OF  
BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL  
and HARVARD

Global Health Training Centre  
[globalhealthtrainingcentre.org/elearning](https://globalhealthtrainingcentre.org/elearning)

Certificate Number 141268f1-ec88-4f64-a492-d68fd0c41072 Version number 0



Hereby Certifies that

**ADANYA MAYTE SALAZAR  
SHELEBY**

has completed the e-learning course

**ESSENTIAL ELEMENTS OF  
ETHICS**

with a score of

**100%**

on

**12/04/2022**

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions



**MULTI-REGIONAL  
CLINICAL TRIALS**

THE MRCT CENTER OF  
BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL  
and HARVARD

Global Health Training Centre  
[globalhealthtrainingcentre.org/elearning](http://globalhealthtrainingcentre.org/elearning)

Certificate Number 91c90f24-0278-4128-b140-d58adb2ceddf Version number 0

## Anexo 11. Cartas de autorización



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN  
FUNDADA EN 1812

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

León, 28 de agosto de 2023

**Dr. Guillermo Solís**  
Jefe del Departamento de Medicina Interna  
Facultad de Ciencias Médicas

**Estimado Doctor Solís:**

A través de este medio le informamos que usted ha sido designado como Tutor de Tesis cuyo Título es: "Utilidad de las células LE para el diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico-evaluados en el servicio de reumatología del HEODRA de la ciudad de León" en el periodo del 2018 -2023.


Cabe señalar que su función como Tutor en este estudio, será orientar y asesorar tanto metodológicamente como clínicamente el desarrollo de esta investigación.

A continuación, le detallo los nombres de los Integrantes:  
quienes actualmente se encuentran cursando el 5to año de la carrera de Medicina.

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| ✓ Br. María Gabriela Sabogal Maradiaga | Carnet N°: 18-05128-0 |
| ✓ Br. Madeleine Brigget Sáenz Cajina   | Carnet N°: 17-00674-0 |
| ✓ Br. Adanya Mayte Salazar Sheleby     | Carnet N°:17-00117-0  |

Sin más al respecto, aprovecho la ocasión para saludarle y desearle éxito en sus funciones.

Muy Atentamente;

  
Dr. Guillermo Solís Zepeda  
ESP. EN MEDICINA INTERNA  
MG. EN SALUD PÚBLICA  
COD. MINSA 13756

Dr. Guillermo Solís Zepeda  
Jefe del Departamento de Medicina Interna  
Facultad de Ciencias Médicas  
UNAN-LEÓN

2023: "TODAS Y TODOS JUNTOS VAMOS ADELANTE"

*Handwritten signature and date:*  
RAS 30/08/2023



Gobierno de Reconciliación  
y Unidad Nacional  
*El Pueblo, Presidente!*

2023  
TODOS  
JUNTOS  
*Vamos Adelante!*

**CONSEJO DE DESARROLLO CIENTÍFICO FORMACIÓN Y DESARROLLO DE -RECURSOS  
HUMANOS**

**HOSPITAL ESCUELA DR. OSCAR DANIL ROZALES ARGUELLO**

León, 01 de Septiembre del 2023

Br. Maria Gabriela Sabogal Maradiaga.  
Br. Madeleine Brigget Sánchez Cajina.  
Br. Adanya Mayte Salazar Sheleby.

Investigadores

Estimados investigadores:

Reciban Fraternos saludos.

A través de la presente le remito protocolo de investigación, Titulado: **"UTILIDAD DE LAS CÉLULAS LE PARA DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES EVALUADOS EN LA UNIDAD DE TERAPIA BIOLÓGICA DE REUMATOLOGÍA DEL HEODRA ENERO-NOVIEMBRE 2023."**. El cual fue avalado por el Dr. Guillermo Solís. Médico Subespecialista, del departamento de Medicina Interno y **si cumple** con las líneas de investigación del servicio de Medicina Interna. Por lo cual puede seguir su trámite correspondiente. Y se autoriza acceder a los expedientes para recopilar la información.

Sin más a que hacer referencia me despido de usted (es), deseándole éxito.

*P.P. [Signature]*

Dr. Carlos López Carrillo  
Coordinador Consejo de Desarrollo Científico  
HEODRA



Cc:

- Archivo



Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
Facultad de Ciencias Médicas  
UNAN - León

COMITE DE ÉTICA PARA INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS (CEIB)  
"DR. URIEL GUEVARA GUERRERO"

FWA00004523 / IRB00003342

MIEMBROS FUNDADORES

Dr. Uriel Guevara Guerrero  
Médico Patólogo

Dr. Jaime Granera Soto  
Médico y Sacerdote

Dra. Nubia Pacheco Solís  
Médico y Dermatóloga

COMITÉ EJECUTIVO

MSc. Luis F. Duarte S.  
Presidente  
Dr. Edgar Delgado  
Vice - Presidente  
Dra. Xóchilt Castellón  
Secretaria

MIEMBROS ALTERNOS  
PROPIETARIOS

Dra. Yanelle Reyes  
Dra. Arlen Soto PhD  
Dra. Karen Mendoza  
MSc. Milagro Ocalin Sánchez H.

CONSULTORES  
INDEPENDIENTES

Lic. Iris Castellón  
Dra. Albertina Ruiz  
Dra. Lourdes Somarriba  
Dra. Ana Vargas  
Dr. Mauricio Picado  
Dr. Javier Zamora  
Dra. Olga Kulakova

FWA  
07/02/2025

FUNDADO EN LA FACULTAD  
DE CIENCIAS MÉDICAS  
UNAN - LEÓN  
NICARAGUA  
ABRIL DE 1995

León, 19 de abril del 2023

ACTA No. 257

Br. María Gabriela Sabogal Madariaga  
Br. Madeleine Brigget Sáenz Cajina  
Br. Adanya Mayte Salazar Sheleby

Investigadoras  
S.M

Estimadas investigadoras:

El CEIB le comunica que ha recibido su trabajo de investigación, para que sea avalado por este Comité, titulado: "Utilidad de las células LE para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes evaluados en el servicio de reumatología del HEODRA de la ciudad de León, 2018-2023". Al respecto se le notifica que se aprueba dicho trabajo porque consideramos que se ajusta a las buenas prácticas clínicas, cumple con la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud vigente del país.

Como Comité de Ética, valoramos muy positivamente la importancia de este trabajo sobre este tema que será de utilidad, no quedando plasmado sólo en recomendaciones. Copia de esta carta debe estar presente en el Protocolo e informe final.

Sin otro particular, nos es grato suscribimos.

Atentamente,

MSc. LUIS DUARTE SANCHEZ  
Presidente del CEIB  
Facultad de CC. MM.

VICE-DECANA  
Facultad de CC.MM

DRA. XÓCHILT CASTELLÓN  
Secretaria CEIB  
Facultad de CC. MM.

MSc. FRANCISCA CANALES  
Vice-Decana  
Facultad de CC.MM

2023: TODAS Y TODOS JUNTOS VAMOS ADELANTE

2023  
TODOS Y TODOS JUNTOS VAMOS ADELANTE!

León, 01 de septiembre del 2023.

Dr. Carlos López Carrillo  
Coordinador del Consejo de Desarrollo Científico.  
Su Despacho.

Apreciado Dr. López:

Me dirijo a usted con el objetivo de informar que después de revisar el protocolo de investigación "Utilidad de las células LE para el diagnóstico de LES" presentado por los bachilleres María Sabogal, Madeleine Sáenz y Adanya Salazar, **cumple con los objetivos para llevarlo a cabo debido a que se encuentra dentro de las líneas de investigación del departamento.**

Me despido de usted, deseándole éxito en sus funciones.

Atentamente.

Dr. Guillermo Solís Zepeda  
Esp. en Medicina Interna  
MSc. en Salud Pública  
C.O.P. 13756

Dr. Guillermo Solís Zepeda  
Especialista en Medicina Interna  
Jefe de Dpto. Medicina Interna

