



Universidad de Concepción  
Facultad de Farmacia

**ESTUDIO DEL PERFIL SEROLÓGICO DE  
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO  
SISTÉMICO EN LA POBLACIÓN DE SERVICIO DE  
SALUD TALCAHUANO.**

**POR PEDRO ARTURO NAVARRETE CAMPOS**

Trabajo de Investigación de Internado en Sector Salud presentado en la  
Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción para optar al título  
profesional de Bioquímico

**Profesora Patrocinante**

Dra. Paulina Bustos Araya  
Dpto. de Bioquímica Clínica e Inmunología  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Concepción

**Profesional Guía**

BQ. Luis Tobar Cárdenas  
Sección de Autoinmunidad  
Laboratorio Clínico  
Hospital las Higueras

Marzo, 2021

Concepción, Chile

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.



## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de internado fue realizado bajo la tutela de la Dra. Paulina Bustos Araya y del Bioquímico Luis Tobar Cisternas, de los cuales estoy muy agradecido por su paciencia y gestión.

Quiero agradecer a mis padres, Eliana Campos C. y Pedro Navarrete M., a mis hermanos, Vanessa y Darío, y a mi madrina Gloria Salamanca por ser el pilar fundamental de mis logros, entregándome su apoyo y amor incondicional y permitir que el proceso fuera más cómodo y llevadero. Agradecer también a la jefa Srta. Isabel Muñoz por permitir la posibilidad de realizar el internado en el Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras. Y agradecer especialmente a todo el personal de este laboratorio, por la amabilidad y disponibilidad a enseñarme con la que fui recibido. Agradecer a todos mis compañeros, profesores y amigos tanto de carrera como de colegio, con los cuales compartí durante toda mi trayectoria académica, donde se fueron formado lazos de amistad y compañerismo. Por sobre todo a mis amigos Felipe y Francisco por toda la ayuda que recibí de su parte en el desarrollo de este trabajo, principalmente por el apoyo en el presente escrito.

Dedicatoria especial a mi madrina, Gloria, que gran parte de su vida fue apoyarme en mis logros académicos y personales.

## TABLA DE CONTENIDOS

|   |      |
|---|------|
| ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....                                | VI   |
| ÍNDICE DE TABLAS.....                                       | VII  |
| RESUMEN.....  | VIII |
| 1. INTRODUCCIÓN.....  | 1    |
| 1.1. Enfermedades autoinmunes.....                          | 1    |
| 1.2. Lupus Eritematoso Sistémico .....                      | 2    |
| 1.3. Anticuerpos Antinucleares .....                        | 8    |
| 1.4. Anticuerpos anti-ADN .....                             | 12   |
| 1.5. Anticuerpos anti-nucleosomas .....                     | 14   |
| 1.6. Anticuerpos anti-histonas .....                        | 15   |
| 1.7. Anticuerpos anti-antígenos extraíbles del núcleo ..... | 15   |
| 1.8. Anticuerpos anti-Sm .....                              | 16   |
| 1.9. Anticuerpos anti-RNP.....                              | 17   |
| 1.10. Anticuerpos Antifosfolípidos.....                     | 18   |
| 1.11. Proteínas del complemento C3 y C4.....                | 19   |
| 1.12. Sensibilidad de prueba diagnóstica.....               | 20   |
| 2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....                          | 21   |
| 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....                           | 21   |
| 4. OBJETIVOS.....   | 22   |
| 4.1. Objetivo general .....                                 | 22   |
| 4.2. Objetivos específicos.....                             | 22   |
| 5. HIPÓTESIS .....  | 23   |
| 6. METODOLOGÍA .....  | 24   |
| 6.1. Diseño metodológico .....                              | 24   |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 6.2. | Población de estudio.....  | 25 |
| 6.3. | Estudio .....  | 25 |
| 6.4. | Criterios de inclusión .....   | 26 |
| 6.5. | Criterios de exclusión .....   | 27 |
| 6.6. | Análisis de Resultados .....   | 27 |
| 7.   | RESULTADOS.....  | 29 |
| 7.1. | Caracterización del perfil serológico, edad y sexo de pacientes con LES asociados a la población usuaria del SSTH..... | 29 |
| 7.2. | Determinación del porcentaje de sensibilidad diagnóstica de ANA, Acs. anti-ADN, ANuA y AHA con respecto a LES .....    | 34 |
| 7.3. | Determinación del porcentaje de sensibilidad diagnóstica de anticuerpos anti-ENA asociados a LES.....                  | 36 |
| 7.4. | Determinación del porcentaje de sensibilidad diagnóstica de anticuerpos antifosfolípidos.....                          | 38 |
| 7.5. | Determinación del porcentaje de sensibilidad diagnóstica de los complementos C3 y C4 .....                             | 40 |
| 7.6. | Relación de la detección de autoanticuerpos con LES. ....  | 43 |
| 8.   | DISCUSIÓN.....   | 45 |
| 9.   | CONCLUSIÓN .....   | 53 |
| 10.  | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....   | 54 |
| 11.  | ANEXOS .....   | 61 |

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Ilustración 1-1. Árbol de clasificación y nomenclatura.....</b>                             | <b>11</b> |
| <b>Ilustración 7-1. Proporción del sexo de los pacientes de la población en estudio.....</b>   | <b>30</b> |
| <b>Ilustración 7-2. Distribución de los pacientes de acuerdo a rangos etarios y sexo. ....</b> | <b>31</b> |
| <b>Ilustración 7-3. Diagrama de Venn para superposición de resultados. ....</b>                | <b>44</b> |
| <b>Ilustración 11-1. Autorización del comité ético científico.....</b>                         | <b>61</b> |



## ÍNDICE DE TABLAS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tabla 1-1. Criterios de clasificación y diagnóstico de LES por ACR. ....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>Tabla 1-2. Criterios de clasificación para LES por SLICC.....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>Tabla 1-3. Criterios de Clasificación para LES según ACR/EULAR 2019. ....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>Tabla 1-4. Nomenclatura de los patrones ANA en células HEp-2 (ICAP)....</b>   | <b>10</b> |
| <b>Tabla 1-5. Valor clínico de los métodos para la detección de los anticuerpos anti-ADNdc en el lupus eritematoso sistémico. ....</b> | <b>13</b> |
| <b>Tabla 1-6. Relación entre el resultado de una prueba diagnóstica con la presencia o ausencia de una enfermedad. ....</b>            | <b>20</b> |
| <b>Tabla 7-1. Distribución de los pacientes de acuerdo a sexo y edad.....</b>  | <b>30</b> |
| <b>Tabla 7-2. Cantidad de exámenes considerados en la población de pacientes con LES del SSTH. ....</b>                                | <b>33</b> |
| <b>Tabla 7-3. Sensibilidad diagnóstica de ANA, Acs. anti-ADN, ANuA y AHA. ....</b>   | <b>36</b> |
| <b>Tabla 7-4. Sensibilidad diagnóstica anticuerpos anti-ENA.....</b>   | <b>37</b> |
| <b>Tabla 7-5. Sensibilidad diagnóstica de los anticuerpos antifosfolípidos. ...</b>  | <b>39</b> |
| <b>Tabla 7-6. Sensibilidades para niveles disminuidos de proteínas del complemento C3 y C4 respecto a LES.....</b>                     | <b>41</b> |
| <b>Tabla 7-7. Sensibilidades de las pruebas diagnósticas evaluadas.....</b>  | <b>42</b> |

## RESUMEN

Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune potencialmente fatal, con comportamiento clínico variable y de origen multifactorial. Esta patología se caracteriza por una hipergammaglobulinemia policlonal y la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos (Ags) de origen nuclear y citoplasmático. Es presentada mayormente en mujeres en edad fértil en una razón de 9:1 en relación a los hombres, con una prevalencia de 40 a 200 casos por cada 100.000 habitantes.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la sensibilidad diagnóstica de la detección de autoanticuerpos y proteínas del complemento, utilizados para el diagnóstico de LES, entendiendo por sensibilidad diagnóstica, a la probabilidad de obtener resultados positivos en una población enferma. En este sentido, se realizó un estudio observacional descriptivo del perfil serológico de los exámenes clínicos entre los años 2015 al 2019, específicamente de la detección de anticuerpos: antinucleares, anti-ADN, anti-nucleosomas, anti-histonas, anti-Sm, anti-RNP, anticardiolipina y anti- $\beta$ 2-glicoproteína I y la determinación de las proteínas del complemento, realizados en forma centralizada en el Hospital Las Higueras de Talcahuano, obteniendo a través de este estudio la sensibilidad diagnóstica de estos parámetros para la población usuaria del Servicio de Salud Talcahuano.



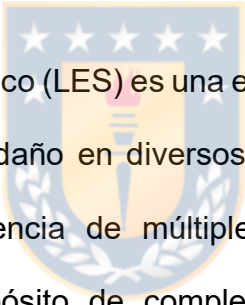
# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes (EA) son producto de una interacción compleja entre múltiples factores genéticos, epigenéticos, inmunológicos y ambientales (Mendez-Rayó *et al.*, 2018). Éstas abarcan un conjunto complicado y variado de enfermedades que se caracterizan principalmente por una respuesta inmunológica exacerbada (Ortona *et al.*, 2016), las cuales pueden ser de tipo órgano-específicas, respuestas inmunes dirigidas contra un tipo particular de células u órgano, generando un daño localizado o enfermedades autoinmunes sistémicas, que se dirigen contra diferentes tejidos u órganos (Kumar *et al.*, 2018). Asimismo, se describe la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra estructuras celulares que involucran un rol importante tanto en el diagnóstico como en la clasificación de las EA, pudiendo ser detectados incluso años previos a las manifestaciones clínicas (Lleo *et al.*, 2010).

Las EA afectan aproximadamente entre el 7-10% de la población mundial y abarcan más de 80 patologías, entre ellas, la artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), miastenia gravis (MG), síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico (LES) (Kapsogeorgou & Tzioufas, 2016; Ortona *et al.*, 2016).

## 1.2. Lupus Eritematoso Sistémico



El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de carácter autoinmune, en la cual se produce un daño en diversos órganos, tejidos y/o células como consecuencia de la presencia de múltiples autoanticuerpos con resultante formación y posterior depósito de complejos antígeno-anticuerpo (Enríquez Mejía, 2013). Estos complejos inmunes, comúnmente compuestos por anticuerpos de isotipo IgG e IgM, se depositan en tejidos lo que promueve la activación del Complemento y el reclutamiento de células proinflamatorias que producen daño tisular por liberación de enzimas lisosomales y generación de radicales libres. Esta respuesta inflamatoria o de daño corresponde a una reacción de hipersensibilidad de tipo III (Kumar *et al.*, 2018).

Es necesario destacar que el lupus eritematoso sistémico presenta un comportamiento clínico diverso, cuyo origen es multifactorial, observándose un

aumento de los niveles séricos de gammaglobulinas policlonales dirigidas contra componentes autólogos (Rúa-Figueroa, 2015; Lazaro *et al.*, 2015; Zian *et al.*, 2018).

Sumado a lo mencionado anteriormente, es importante mencionar que el LES registra una prevalencia de 40 a 200 casos por cada 100.000 habitantes (Pacheco *et al.*, 2013), afectando principalmente a las mujeres durante la edad fértil en una proporción de 9:1 en relación a los hombres (Sabio, 2016). Al mismo tiempo, la prevalencia del LES se caracteriza por ser mayor en determinadas poblaciones como afroamericana, hispana y asiática (Labarca S., 2013).

Actualmente, el diagnóstico y la clasificación del LES continúan siendo un desafío debido a alta heterogeneidad clínica y serológica de la enfermedad (Leuchten *et al.*, 2018). Por esta razón, el *American College of Rheumatology* (ACR), propuso los criterios de clasificación de LES, publicando su primera versión en 1971, la que fue revisada en 1982 y 1997 (Tabla 1-1) (Leuchten *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2014).

**Tabla 1-1. Criterios de clasificación y diagnóstico de LES por ACR.**

| <b>Criterios</b>                | <b>Ítems</b> | <b>ACR 1997</b>  |
|---------------------------------|--------------|--|
| <b>Manifestaciones Cutáneas</b> | 4            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema malar</li> <li>• Eritema discoide</li> <li>• Fotosensibilidad</li> <li>• Úlceras orales.</li> </ul>   |
| <b>Articular</b>                | 1            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artritis no erosiva <math>\geq 2</math> articulaciones periféricas, caracterizadas por dolor, sensibilidad o hinchazón</li> </ul>   |
| <b>Seroso</b>                   | 1            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serositis (cualquiera de los siguientes): frotamiento de pleuritis, evidencia de derrame pleural, pericarditis, electrocardiograma</li> </ul>   |
| <b>Renal</b>                    | 1            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno renal (cualquiera de los siguientes): proteinuria <math>&gt; 0.5</math> g / día, moldes celulares</li> </ul>  |
| <b>Hematológico</b>             | 1            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia hemolítica con reticulocitos elevados, leucopenia <math>&lt;4000/\text{mm}^3</math> en adelante <math>\geq 2</math> ocasiones, linfopenia <math>&lt;1500/\text{mm}^3</math> <math>\geq 2</math> ocasiones, trombocitopenia <math>&lt;100,000/\text{mm}^3</math></li> </ul> |
| <b>Neurológico</b>              | 1            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno neurológico</li> </ul>  |
| <b>Inmunológico</b>             | 2            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos anti-ADNdc, anti-Sm o antifosfolípidos (aPL) positivos</li> <li>• ANA positivo (por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente)</li> </ul>   |

Modificado de Yu *et al.*, 2014.

ACR, *American College of Rheumatology*; ANA, Anticuerpos Antinucleares.

En el año 2012 el *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC), que es un grupo internacional dedicado a la investigación clínica del LES, revisó y validó los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* (ACR) con el fin de mejorar los criterios para el diagnóstico clínico (Tabla 1-2) (Petri *et al.*, 2012).

**Tabla 1-2. Criterios de clasificación para LES por SLICC.**

| <b>Criterios</b>                | <b>Ítems</b> | <b>SLICC 2012</b>  |
|---------------------------------|--------------|--|
| <b>Manifestaciones Cutáneas</b> | 4            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• LECA / LECS</li> <li>• LECC</li> <li>• Úlceras orales</li> <li>• Alopecia no cicatricial (adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello con cabellos rotos visibles)</li> </ul>  |
| <b>Articular</b>                | 1            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinovitis que involucra dos o más articulaciones, caracterizada por hinchazón o derrame o sensibilidad en dos o más articulaciones y treinta minutos o más de rigidez matutina</li> </ul>   |
| <b>Seroso</b>                   | 1            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serositis (cualquiera): pleuritis, pleuresía típica más de una vez al día, antecedentes, frotación, evidencia de derrame pleural, pericarditis, dolor pericárdico típico más de una vez al 1 día, evidencia de electrocardiograma de fusión pericárdica</li> </ul>  |
| <b>Renal</b>                    | 1            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno renal (proporción de proteína/creatinina en orina o concentración de proteína en orina de 0.5 g de proteína /24 h, moldes de glóbulos rojos)</li> </ul>   |
| <b>Neurológico</b>              | 1            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno neurológico</li> </ul>  |
| <b>Hematológico</b>             | 3            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia hemolítica</li> <li>• Leucopenia (&lt;4000/mm<sup>3</sup>) o Linfopenia (&lt;1000/mm<sup>3</sup>) al menos una vez</li> <li>• Trombocitopenia (&lt;100.000 / mm<sup>3</sup>) al menos una vez</li> </ul>   |
| <b>Inmunológico</b>             | 6            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANA positivo</li> <li>• Acs. Anti-ADNdc positivo (excepto ELISA: positivo en dos ocasiones o más)</li> <li>• Acs. Anti-Sm positivo</li> <li>• Acs. antifosfolípidos positivos (incluido anticoagulante lúpico, RPR falso positivo, anticardiolipina, anti-β2-glicoproteína I)</li> <li>• Complemento bajo (C3, C4 o CH50)</li> <li>• Prueba de Coombs directa en ausencia de anemia hemolítica</li> </ul> |

Modificado de Yu *et al.*, 2014.

ANA, Anticuerpos Antinucleares; LECA, Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo; LESA, Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo; LECC, Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico

Según lo publicado, para el diagnóstico de LES, se deben cumplir a lo menos cuatro de los criterios de clasificación, con al menos un criterio clínico y otro inmunológico o el paciente debe manifestar nefritis lúpica comprobada por biopsia renal, presentando a su vez ANA o anticuerpos anti-ADNdc séricos positivos (James *et al.*, 2019).

El SLICC separó parte de los criterios inmunológicos, de modo que cada uno puede contribuir al diagnóstico de LES, incluyendo la detección de nuevos autoanticuerpos (Petri *et al.*, 2012). Estos criterios entregan una sensibilidad mejor que los criterios ACR (97% vs 83%), pero la especificidad de los criterios del SLICC disminuyó con respecto al ACR (84% vs 96%) (Leuchten *et al.*, 2018). Como consecuencia de esto, en el año 2019 se publicaron nuevos criterios informados por *European League Against Rheumatism* (EULAR) junto a ACR, los que establecen como criterio de entrada la prueba ANA positiva con título mayor o igual a 1/80 y un mínimo de 10 puntos o más para clasificar como LES (Tabla 1-3) (Aringer *et al.*, 2019).

**Tabla 1-3. Criterios de Clasificación para LES según ACR/EULAR 2019.**

| <b>Criterio de entrada</b>   |               |   |               |
|--|---------------|---|---------------|
| ANA con título $\geq$ 1:80 en células HEp-2 o un test positivo equivalente (siempre)     |               |   |               |
| ANA negativo, no clasificar como LES   |               |   |               |
| ANA positivo, aplicar criterios adicionales  |               |   |               |
| <b>Criterios adicionales</b>   |               |   |               |
| 1. No cuente un criterio si hay una explicación más probable que LES.                    |               |   |               |
| 2. La aparición de un criterio en al menos una ocasión es suficiente.                    |               |   |               |
| 3. La clasificación del LES requiere al menos un criterio clínico y $\geq$ 10 puntos.    |               |   |               |
| 4. Los criterios no necesitan ocurrir simultáneamente.                                   |               |   |               |
| 5. Dentro de cada dominio, solo el criterio más alto se cuenta para la puntuación total. |               |   |               |
| <b>Dominios y criterios clínicos</b>   | <b>Puntos</b> | <b>Dominios y criterios inmunológicos</b>                                 | <b>Puntos</b> |
| <b>Constitucional</b>  |               | <b>Anticuerpos antifosfolípidos</b>                                       |               |
| • Fiebre   | 2             | • Acs. anticardiolipina o Acs. anti- $\beta$ 2GP1 o anticoagulante lúpico | 2             |
| <b>Hematológico</b>  |               | <b>Proteínas del complemento</b>  |               |
| • Leucopenia   | 3             | • Bajo C3 o bajo C4   | 3             |
| • Trombocitopenia  | 4             | • Bajo C3 y bajo C4   | 4             |
| • Hemólisis autoinmune   | 4             |   |               |
| <b>Neuropsiquiátrico</b>   |               | <b>Anticuerpos LES específicos</b>  |               |
| • Delirio  | 2             | • Anticuerpos anti-ADNdc o anti-Sm  | 6             |
| • Psicosis   | 3             |   |               |
| • Incautación  | 5             |   |               |
| <b>Mucocutánea</b>   |               |   |               |
| • Alopecia no cicatricial  | 2             |   |               |
| • Úlceras orales   | 2             |   |               |
| • Lupus cutáneo subagudo o discoide  | 4             |   |               |
| • Lupus cutáneo agudo  | 6             |   |               |
| <b>Seroso</b>  |               |   |               |
| • Derrame pleural o pericárdico  | 5             |   |               |
| • Pericarditis aguda   | 6             |   |               |
| <b>Musculoesquelético</b>  |               |   |               |
| • Participación conjunta   | 6             |   |               |
| <b>Renal</b>   |               |   |               |
| • Proteinuria $>$ 0.5 g / 24 hrs   | 4             |   |               |
| • Biopsia renal Clase II o nefritis lúpica V   | 8             |   |               |
| • Biopsia renal clase III o nefritis lúpica IV   | 10            |   |               |
| <b>Puntaje total</b>   |               |   |               |

Modificado de Aringer *et al.*, 2019.

ANA, Anticuerpos Antinucleares; LES, Lupus Eritematoso Sistémico; anti- $\beta$ 2GP1, anti- $\beta$ 2-glicoproteínas; anti-Sm, anti-Smith; HEp-2, *Human Epidermoid carcinoma strain*; EULAR, *European League Against Rheumatism*.

Los nuevos criterios según EULAR/ACR presentaron una sensibilidad similar a los criterios SLICC del 2012, manteniendo la especificidad de los criterios ACR de 1997 (Aringer *et al.*, 2018).

Los criterios de clasificación del SLICC de 2012 y EULAR/ACR demuestran la importancia de las determinaciones del perfil serológico y consideran además el importante papel de los ANA en el diagnóstico y clasificación de LES, debido a su alta sensibilidad (Aringer *et al.*, 2019; Leuchten *et al.*, 2018).

### 1.3. Anticuerpos Antinucleares



Los anticuerpos antinucleares (ANA) pertenecen al grupo de inmunoglobulinas dirigidas contra antígenos propios de origen nuclear y componentes citoplasmáticos celulares (Cabiedes & Núñez-Álvarez, 2010). Estos pueden ser identificados mediante diversas técnicas, dentro de las cuales la inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células HEp-2 (*Human Epidermoid carcinoma strain*) es reconocida por la *American College of Rheumatology (ACR)* como el método preferencial en base a que posee mayor sensibilidad que otros inmunoensayos por la gran cantidad de antígenos que contienen las células HEp-2 (Moscoso *et al.*, 2018). Además, la prueba otorga información como la ausencia



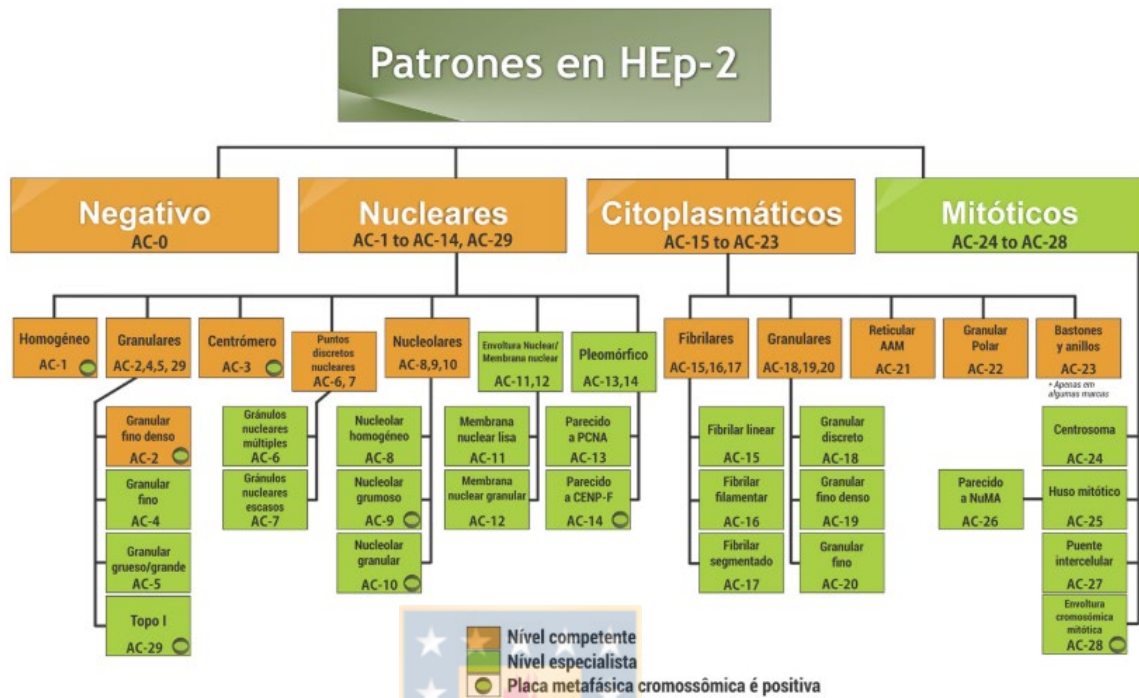
o presencia de autoanticuerpos y mediante la evaluación de la intensidad de fluorescencia, se pueden determinar los títulos de anticuerpos. Asimismo, el patrón de ANA en células HEp-2 entrega información clínicamente relevante, asociando estos patrones visualizados en las células HEp-2 con los distintos autoanticuerpos con mayor especificidad (Damoiseaux *et al.*, 2019).

El consenso internacional sobre los patrones de ANA (ICAP), se define como el consenso en el cual se estableció una nomenclatura común para veintiocho patrones de ANA en un árbol de clasificación (Chan *et al.*, 2015). Esta nomenclatura define un código desde AC-1 a AC-28 para identificar cada patrón (Tabla 1-4) (Chan *et al.*, 2015). Por último, se integró un vigesimonoveno patrón, similar a topoisomerasa I, asociado al antígeno de ADN topoisomerasa I, identificado como AC-29 dentro de los patrones en células HEp-2 (Ilustración 1-1) (Andrade *et al.*, 2018).

**Tabla 1-4. Nomenclatura de los patrones ANA en células HEp-2 (ICAP).**

**Nomenclatura de patrones en células HEp-2**

| <b>AC-0</b>  | Negativo                     | <b>Patrones Citoplasmáticos</b> |  |
|--------------|------------------------------|---------------------------------|--|
|              | <b>Patrones Nucleares</b>    | <b>AC-15</b>                    | Citoplasmático Fibrilar Linear                           |
| <b>AC-1</b>  | Homogéneo                    | <b>AC-16</b>                    | Citoplasmático Fibrilar Filamentar                       |
| <b>AC-2</b>  | Granular Fino Denso          | <b>AC-17</b>                    | Citoplasmático Fibrilar Segmentado                       |
| <b>AC-3</b>  | Centrómero                   | <b>AC-18</b>                    | Citoplasmático Granular Discreto/<br>Similar a cuerpo GW |
| <b>AC-4</b>  | Granular Fino                | <b>AC-19</b>                    | Citoplasmático Granular Fino Denso                       |
| <b>AC-5</b>  | Granular Grueso/ Grande      | <b>AC-20</b>                    | Citoplasmático Granular Fino                             |
| <b>AC-6</b>  | Gránulos Nucleares Múltiples | <b>AC-21</b>                    | Citoplasmático Reticular/ AAM                            |
| <b>AC-7</b>  | Gránulos Nucleares Escasos   | <b>AC-22</b>                    | Citoplasmático Granular Polar                            |
| <b>AC-8</b>  | Nucleolar Homogéneo          | <b>AC-23</b>                    | Bastones/ Anillos  |
| <b>AC-9</b>  | Nucleolar Grumoso            | <b>Patrones Mitóticos</b>       |  |
| <b>AC-10</b> | Nucleolar Granular           | <b>AC-24</b>                    | Centrosoma   |
| <b>AC-11</b> | Membrana Nuclear Lisa        | <b>AC-25</b>                    | Huso Mitótico  |
| <b>AC-12</b> | Membrana Nuclear Granular    | <b>AC-26</b>                    | Similar a NuMA   |
| <b>AC-13</b> | Similar a PCNA               | <b>AC-27</b>                    | Puente Intercelular                                      |
| <b>AC-14</b> | Similar a CENP-F             | <b>AC-28</b>                    | Envoltura Cromosómica Mitótico                           |
| <b>AC-29</b> | Similar a Topoisomerasa I    | <b>AC-29</b>                    | Similar a Topoisomerasa I                                |

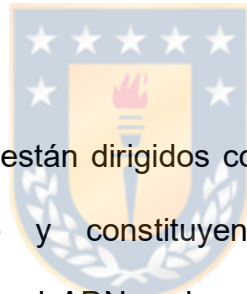


**Ilustración 1-1. Árbol de clasificación y nomenclatura.** Diagrama de clasificación de patrones en células HEp-2, junto a su nomenclatura, niveles de competencia y especialista del observador (ICAP, 2018).

La determinación de ANA es altamente sensible para el diagnóstico de LES, pero poseen una alta inespecificidad, ya que se pueden detectar en una variedad de patologías autoinmunes y reumáticas (Sawalha *et al.*, 2004). Igualmente, en pacientes con enfermedades no reumáticas, como enfermedades infecciosas, malignas y tiroideas, e incluso en población normal, se suelen detectar títulos positivos pero en títulos bajos de los anticuerpos antinucleares (Op De Beeck *et al.*, 2011).

Para los títulos de ANA, principalmente para las determinaciones de *screening*, se recomienda comenzar con una dilución de anticuerpos 1/80 como determinación inicial y las muestras observadas positivas en esta dilución, se deben titular a punto final en diluciones múltiplos de 2 (1/160, 1/320, 1/640) hasta un título final de 1/1280 (Moscoso *et al.*, 2018).

#### **1.4. Anticuerpos anti-ADN**



Los anticuerpos anti-ADN están dirigidos contra determinantes antigénicos del ácido desoxirribonucleico y constituyen un subgrupo de anticuerpos antinucleares que se unen al ADN cadena simple, al ADN doble cadena o a ambos, y pueden ser de isotipo IgM o IgG (Hahn, 1998). Normalmente, la mayoría de los individuos presentan anticuerpos de isotipo IgM, formando parte del espectro de anticuerpos naturales con baja afinidad o reacción muy débil contra los antígenos propios. Por el contrario, los anticuerpos de isotipo IgG contra el ADN de doble cadena son menos prevalentes en sujetos sanos y se les atribuye mayor patogenicidad (Hahn, 1998; Kokuina, 2014).

Los anticuerpos anti-ADNdc, debido a su alta especificidad, se incluyeron por vez primera en los criterios de clasificación de ACR 1982, y actualmente son usados

como criterios para el diagnóstico de pacientes con LES (Tan *et al.*, 1982; Yu *et al.*, 2014). La detección de este tipo de autoanticuerpos en los laboratorios clínicos se realiza mediante el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) e inmunofluorescencia indirecta con *Crithidia luciliae* (IFI-CL), siendo la técnica IFI-CL la que otorga mayor especificidad, aunque ELISA es el método más práctico y clínicamente relevante (Tabla 1-5) (Cozzani *et al.*, 2014; Kokuina, 2014).



**Tabla 1-5. Valor clínico de los métodos para la detección de los anticuerpos anti-ADNdc en el lupus eritematoso sistémico.**

| <b>MÉTODO</b>     | <b>ESPECIFICIDAD DIAGNÓSTICA</b>                        | <b>VALOR CLÍNICO</b>                 | <b>USO EN EL SEGUIMIENTO DE LA ACTIVIDAD</b> |
|-------------------|---|--------------------------------------|--|
| <b>IFI-CL</b>     | Alta, pero con falsos positivos                         | Útil para el diagnóstico             | Poco útil por semicuantitativa               |
| <b>ELISA</b>      | Variable, alta para la IgG específica, falsos positivos | Útil para el diagnóstico y monitoreo | Útil para la IgG específica                  |
| <b>Inmunoblot</b> | Moderada  | Útil para el diagnóstico             | No útil                                      |

Modificado de Kokuina, 2014

La presencia de los anticuerpos anti-ADNdc en la sangre de pacientes se ve manifestada en una relación positiva con la nefritis lúpica, la cual es causada por la interacción *in situ* entre autoanticuerpos dirigidos contra los constituyentes de la cromatina, especialmente ADNdc y nucleosomas, y los fragmentos expuestos de cromatina glomerular (Rekvig *et al.*, 2012). Por ello, la naturaleza central de la nefritis lúpica humana, puede apuntar a los fragmentos expuestos de la cromatina en los glomérulos y la formación de complejos inmunes con anticuerpos de isotipo IgG, como sucesos claves en la patogénesis y la progresión de la enfermedad (Seredkina *et al.*, 2013). Asimismo, se acepta que los anticuerpos anti-ADNdc, principalmente los de isotipo IgG, tienen una función patogénica importante en el LES (Cozzani *et al.*, 2014) y se ha demostrado que la afinidad de los anticuerpos anti-ADNdc circulantes se correlaciona con la actividad de la nefritis lúpica (Yung & Chan, 2012).

### **1.5. Anticuerpos anti-nucleosomas**

El nucleosoma consiste en ADNdc envuelto alrededor de un núcleo de histona, por lo que los anticuerpos anti-nucleosomas (ANuA) se dirigen contra la porción de las histonas expuestas en la estructura del ADN o contra un epítoto formado por el complejo de ADNdc e histonas (Mora *et al.*, 2014). Actualmente, los ANuA

tienen una gran relevancia clínica debido a que poseen una alta sensibilidad y especificidad para LES, incluso levemente mayor a anticuerpos anti-ADNdc (Aggarwal, 2014; Cozzani *et al.*, 2014; Kokuina *et al.*, 2014).

### **1.6. Anticuerpos anti-histonas**

Los anticuerpos anti-histonas (AHA) son un subgrupo de ANA que se dirigen principalmente contra 5 clases de histonas (H1, H2A, H2B, H3 y H4), ubicándose el epítotope en el extremo N-terminal de H2A, H2B, H3 y H4 y en el extremo C-terminal de H3 y H1. Asimismo, los AHA de isotipo IgG se encuentran mayormente asociados con LES en relación al isotipo IgM (Cozzani *et al.*, 2014; Muller, 2014).

### **1.7. Anticuerpos anti-antígenos extraíbles del núcleo**

Los anticuerpos contra los antígenos extraíbles del núcleo (ENA) se utilizan para definir las sub-especificidades de los ANA. Los ENA fueron estudiados al comienzo a partir de la purificación de proteínas nucleares mediante técnicas de

extracción con soluciones salinas y se han presentado más de 100 ENA conocidos, dentro de los que se encuentran anticuerpos anti-RNP y anti-Sm (Cabiedes *et al.*, 2010; Aggarwal, 2014).

### **1.8. Anticuerpos anti-Sm**

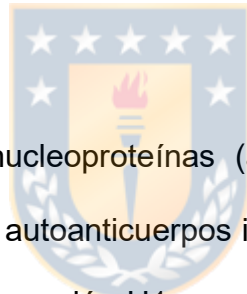
Los anticuerpos anti-Smith (anti-Sm) son dirigidos contra componentes de las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas U2-U6 (snRNPs) y que forman parte del espliceosoma (Mendez-Rayo *et al.*, 2018; Meng *et al.*, 2018). Estos autoanticuerpos presentan reactividad con aproximadamente nueve polipéptidos de tamaño molecular entre 9 y 29,5 kDa (Mahler, 2011). La respuesta de los anticuerpos anti-Sm se dirige con mayor periodicidad contra las proteínas B / B', D1 y D3, y en menor medida a D2, mientras que las proteínas E, F y G se reconocen con menor frecuencia y sólo en condiciones nativas (Migliorini *et al.*, 2005).

La detección de anticuerpos anti-Sm en suero de individuos ha sido asociado a la presencia de LES, sin ser descrito en otras enfermedades, apoyando a un diagnóstico clínico específico (Cozzani *et al.*, 2014). Estos anticuerpos tienen una muy alta especificidad, pero su sensibilidad es deficiente (James *et al.*, 2019).



A su vez los niveles séricos de anticuerpos anti-Sm son estables durante el curso de la enfermedad, mostrando escasa variación de estos niveles incluso en pacientes con tratamiento (Pisetsky, 2012). Es por esta razón que no se suelen asociar con la actividad del LES ni con las manifestaciones clínicas (Kasper *et al.*, 2012).

### **1.9. Anticuerpos anti-RNP**



Los anticuerpos anti-ribonucleoproteínas (anti-RNP) se encuentran dirigidos contra las RNPs U1; estos autoanticuerpos interactúan con los determinantes antigénicos ubicados en la porción U1, específicamente, los polipéptidos A y C de 70 kDa (Reuter & Lührmann, 1986). Los autoanticuerpos anti-RNP no son específicos de LES y a títulos elevados se correlacionan con ciertos síndromes que tienen características similares a las de los síndromes reumáticos, incluido el LES, indicándose una prevalencia mayor en pacientes afroamericanos (Kasper *et al.*, 2012).

La medición de anticuerpos anti-RNP y anti-Sm es más importante en el diagnóstico de LES que en el seguimiento de los pacientes, detectándose los

autoanticuerpos anti RNP entre el 25% a 47% de los pacientes con LES (Migliorini *et al.*, 2005).

### **1.10. Anticuerpos Antifosfolípidos**

Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) incluyen un grupo de autoanticuerpos heterogéneos y específicos principalmente de isotipo IgM o IgG y en menor medida IgA, para cierta cantidad de antígenos (Pouymiró, 2012). Estos anticuerpos se dirigen contra un complejo fosfolípido-proteína (Pollard, 2006) y se pueden presentar en asociación con lupus y otras conectivopatías o como único evento, encontrando estos autoanticuerpos en el 33% de los sujetos con LES (Kasper *et al.*, 2012). Sin embargo, éstos no se limitan a los pacientes con LES, sino que se pueden encontrar en otras enfermedades autoinmunes, infecciones, trastornos malignos e incluso ser inducidos por medicamentos, así como en algunos individuos aparentemente sanos. Conjuntamente, los aPL son positivos en 30 a 40% de los pacientes con LES, pero solo 1/3 de ellos desarrollan características clínicas del síndrome aPL (Cozzani *et al.*, 2014). Dentro de los aPL relacionados con LES, las Cardiolipinas, poseen el rol más importante (Pollard, 2006).

### 1.11. Proteínas del complemento C3 y C4

La proteína del complemento C3 es la más abundante del sistema complemento y es indispensable en las tres vías: vía clásica, alternativa y de las lectinas. Seguida por la proteína del complemento C4, la segunda más abundante y que participa fundamentalmente en la vía clásica y de las lectinas (Mora *et al.*, 2014).

Los niveles séricos disminuidos de ambas proteínas del complemento, C3 y C4, producto de la activación del sistema complemento, se ven asociados a la actividad del LES (Olsen & Karp, 2020; Ramsey-Goldman *et al.*, 2020). Debido a la relación de los niveles bajos de C3 y/o C4, se han integrado a los criterios de clasificación del SLICC 2012 y, actualmente, se incorporaron a los nuevos criterios de clasificación ACR/ EULAR 2019 (Aringer *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2014).

## 1.12. Sensibilidad de prueba diagnóstica

La sensibilidad se define como la probabilidad entre los individuos que tienen un resultado del test positivo y aquellos que tienen la condición o enfermedad de interés (Salech *et al.*, 2008). Por tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad (Tabla 1-6) (Pita-Fernández & Pértegas-Díaz, 2003). Además, cabe destacar que es un parámetro intrínseco de la técnica independiente de la prevalencia de la enfermedad (Bravo-Grau & Cruz Q., 2015).



**Tabla 1-6. Relación entre el resultado de una prueba diagnóstica con la presencia o ausencia de una enfermedad.**

| Resultado de la prueba | Valores diagnósticos      |                           |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                        | Enfermo                   | Sano                      |
| Positivo               | Verdaderos Positivos (VP) | Falsos Positivos (FP)     |
| Negativo               | Falsos Negativos (FN)     | Verdaderos Negativos (VN) |

Modificado de Pita & Pértegas, 2003.

## **2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Se desconoce la sensibilidad diagnóstica de los autoanticuerpos y proteínas del complemento evaluados en los exámenes inmunológicos asociados a lupus eritematoso sistémico, realizados en el Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras.



## **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la sensibilidad diagnóstica de los anticuerpos y proteínas del complemento determinados en autoinmunidad, con respecto a lupus eritematoso sistémico?

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo general**

Determinar la sensibilidad diagnóstica con respecto a lupus eritematoso sistémico, de los exámenes de autoanticuerpos y proteínas del complemento realizados en el Laboratorio Clínico del Hospital las Higueras.

### **4.2. Objetivos específicos**

1. Caracterizar el perfil serológico, edad y sexo de la población de estudio en pacientes con lupus eritematoso sistémico.
2. Determinar la sensibilidad diagnóstica para los anticuerpos y proteínas del complemento asociado al perfil serológico del paciente con lupus eritematoso sistémico.

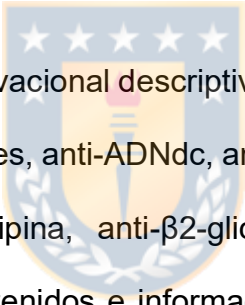
## 5. HIPÓTESIS

La sensibilidad diagnóstica de los exámenes de los autoanticuerpos y proteínas del complemento asociados a lupus eritematoso sistémico, realizados en el Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras, es similar a la reportada a nivel internacional.



## 6. METODOLOGÍA

### 6.1. Diseño metodológico



Se realizó un estudio observacional descriptivo a los resultados de los exámenes de anticuerpos: antinucleares, anti-ADNdc, anti-nucleosomas, anti-histonas, anti-Sm, anti-RNP, anticardiolipina, anti- $\beta$ 2-glicoproteína I y las proteínas del complemento C3 y C4, obtenidos e informados desde el año 2015 al 2019 en pacientes de ambos sexos con LES, pertenecientes al Servicio de Salud Talcahuano (SSTH), los que fueron controlados de manera centralizada en el Hospital Las Higueras. Posteriormente, con los resultados obtenidos se procedió a determinar la sensibilidad diagnóstica de cada uno de los exámenes mencionados con anterioridad.



## **6.2. Población de estudio**

La población de estudio correspondió a todos los pacientes diagnosticados con LES, con o sin comorbilidad asociada, en la red del Servicio de Salud Talcahuano y que presentaron resultados de exámenes correspondientes a la Sección de Autoinmunidad realizados entre los años 2015 al 2019 en el Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras.



## **6.3. Estudio**

El estudio observacional descriptivo del perfil serológico se realizó a un total de 181 pacientes a los cuales se les encontró al menos un resultado para los exámenes de los autoanticuerpos y proteínas del complemento, que fueron cualitativos y cuantitativos, utilizando la base de datos del Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras asociada al sistema informático del laboratorio (SIL), en la cual se procedió a resguardar todos los datos sensibles respecto a la identificación de los pacientes.

Además, por medio de la unidad de investigación biomédica del Hospital Las Higueras, se solicitó a la unidad de informática, la revisión de la base de datos, para corroborar que no existiera filtración de información de los pacientes.

Como consideración ética y en el marco de la investigación estos datos fueron custodiados por el investigador responsable. Asimismo, con el compromiso de hacer uso exclusivo para este protocolo y descartar su reproducibilidad, ceder o transferir estos datos a terceros que no figuren en el estudio.

#### **6.4. Criterios de inclusión**



Se incluyeron los pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico, con o sin comorbilidad asociada, enrolados en GES, pertenecientes al Servicio de Salud Talcahuano y que presentaron registro de exámenes en el sistema informático de la sección de autoinmunidad del Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras.

## 6.5. Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron registros dudosos de resultados de exámenes de autoinmunidad, en el sistema informático del Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras.

## 6.6. Análisis de Resultados



Se analizaron los resultados de los exámenes de los anticuerpos: antinucleares, anti-ADNdc, anti-nucleosomas, anti-histonas, anti-Sm, anti-RNP, anticardiolipinas, anti- $\beta$ 2-glicoproteína I y de las proteínas del complemento C3 y C4, a través de la determinación de la sensibilidad diagnóstica, calculada con el apoyo de la tabla de contingencia (Tabla 1-6) y que corresponde al cociente de pacientes verdaderos positivos entre el total de pacientes enfermos (Verdaderos Positivos + Falsos Negativos) y se procedió a informar este valor como porcentaje de sensibilidad diagnóstica, considerando como *Gold Standard* todos los pacientes diagnosticados con LES y además con respecto a cada paciente se analizó un único resultado de exámenes, positivo o negativo, para no obtener una

sobrestimación de los valores de sensibilidad diagnóstica, expresados en porcentajes con respecto al total de pacientes que presentaban exámenes relacionados.



## 7. RESULTADOS

### 7.1. Caracterización del perfil serológico, edad y sexo de pacientes con LES asociados a la población usuaria del SSTH



La población analizada correspondió a un total de ciento ochenta y un pacientes ( $n = 181$ ). Respecto a este total, 170 pacientes eran de sexo femenino y 11 de sexo masculino (Ilustración 7-1), lo que equivale a una proporción de 15:1. Del total de 170 pacientes de sexo femenino, 94 de ellas se encontraban en edad fértil (55%), considerada entre 15 y 49 años (Ministerio de Salud, 2018a, 2018b), 41 pacientes de sexo femenino entre 50 a 59 años y 35 mujeres pertenecían al rango de mayor a 60 años de edad (Ministerio Secretaría General de la Presidencia, 2002). En el caso de los pacientes hombres, tenían edades entre los 22 y 71 años, con sólo un paciente correspondiente a 71 años (Tabla 7-1 e Ilustración 7-2).

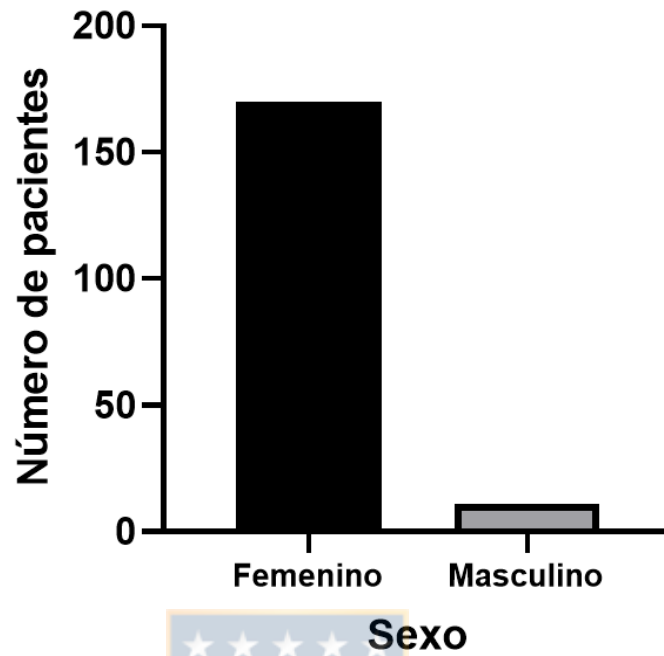
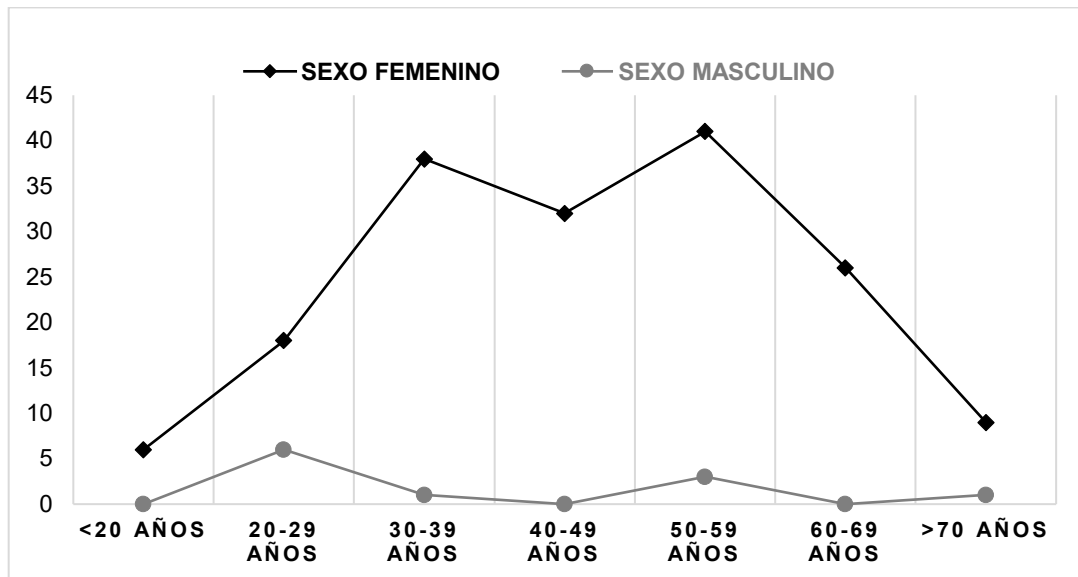


Ilustración 7-1. Proporción del sexo de los pacientes de la población en estudio.

Tabla 7-1. Distribución de los pacientes de acuerdo a sexo y edad.

| Rango etario | Sexo Femenino | Sexo Masculino | Ambos Sexos |
|--------------|---------------|----------------|-------------|
| < 20 años    | 6             | 0              | 6           |
| 20 a 29 años | 18            | 6              | 24          |
| 30 a 39 años | 38            | 1              | 39          |
| 40 a 49 años | 32            | 0              | 32          |
| 50 a 59 años | 41            | 3              | 44          |
| 60 a 69 años | 26            | 0              | 26          |
| > 70 años    | 9             | 1              | 10          |
| Total        | 170           | 11             | 181         |



**Ilustración 7-2. Distribución de los pacientes de acuerdo a rangos etarios y sexo.**



Con respecto a cada autoanticuerpo asociado a una técnica con la cual fue realizada la determinación, se estudiaron 115 pacientes que presentaron la prueba diagnóstica de ANA por IFI, de los cuales 107 correspondieron al sexo femenino y 8 al masculino. Asimismo, se analizaron 171 exámenes de Ac anti-ADNdc determinados por IFI-CL, donde 160 resultados de exámenes fueron de pacientes mujeres y 11 de varones. Para las determinaciones de anticuerpos anti-Sm y anti-U1-RNP por ELISA, se observaron 48 resultados donde 44 pertenecían al sexo femenino y 4 al masculino. De igual manera el análisis de 82 resultados para los exámenes de anticuerpos anti-ADNdc determinados mediante Inmunoblot, arrojó que 77 de ellos pertenecían al sexo femenino y 5 al

masculino. Al igual se estudiaron las pruebas diagnósticas de anticuerpos anti-Sm, anti-RNP, anti-nucleosomas y anti-histonas, realizadas a través de Inmunoblot, entregando 83 resultados para estos exámenes, en los cuales 78 fueron de pacientes mujeres y 5 varones, para cada uno de los anticuerpos. En el caso a los anticuerpos anticardiolipina de isotipos IgG e IgM, y los anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I de isotipo IgG determinados por ELISA, se analizaron los resultados de 52 pacientes de los cuales 47 fueron mujeres y 5 hombres. El estudio de los resultados de anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I de isotipo IgM, representa a 49 pacientes a partir de ellos se encontraron 44 pacientes de sexo femenino y 5 masculino. Por último, se analizaron 175 resultados de exámenes para las proteínas del complemento C3 y C4 determinadas por nefelometría, donde 164 fueron de pacientes mujeres y 11 de pacientes varones. Todo lo anteriormente mencionado se encuentra descrito en la Tabla 7-2.



**Tabla 7-2. Cantidad de exámenes considerados en la población de pacientes con LES del SSTH.**

| <b>Prueba diagnóstica</b>                                  | <b>Número de pacientes</b> | <b>Sexo Femenino</b> | <b>Sexo Masculino</b> |
|--|----------------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>ANA</b>   | 115                        | 107                  | 8                     |
| <b>Acs. anti-ADNdc (IFI-CL)</b>                            | 171                        | 160                  | 11                    |
| <b>Acs. anti-ADNdc (Inmunoblot)</b>                        | 82                         | 77                   | 5                     |
| <b>Acs. anti-Sm (ELISA)</b>                                | 48                         | 44                   | 4                     |
| <b>Acs. anti-Sm (Inmunoblot)</b>                           | 83                         | 78                   | 5                     |
| <b>Acs. anti-U1-RNP (ELISA)</b>                            | 48                         | 44                   | 4                     |
| <b>Acs. anti-RNP (Inmunoblot)</b>                          | 83                         | 78                   | 5                     |
| <b>Acs. anti-nucleosomas (Inmunoblot)</b>                  | 83                         | 78                   | 5                     |
| <b>Acs. anti-histonas (Inmunoblot)</b>                     | 83                         | 78                   | 5                     |
| <b>Acs. anticardiolipina de isotipo IgG (ELISA)</b>        | 52                         | 47                   | 5                     |
| <b>Acs. anticardiolipina de isotipo IgM (ELISA)</b>        | 52                         | 47                   | 5                     |
| <b>Acs. anti-β2-glicoproteína I de isotipo IgG (ELISA)</b> | 52                         | 47                   | 5                     |
| <b>Acs. anti β2-glicoproteína I de isotipo IgM (ELISA)</b> | 49                         | 44                   | 5                     |
| <b>Proteínas del complemento C3 (nefelometría)</b>         | 175                        | 164                  | 11                    |
| <b>Proteínas del complemento C4 (nefelometría)</b>         | 175                        | 164                  | 11                    |

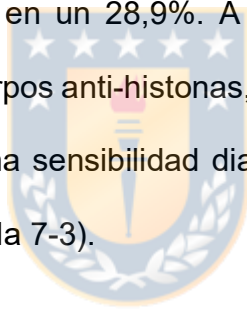
## **7.2. Determinación del porcentaje de sensibilidad diagnóstica de ANA, Acs. anti-ADN, ANuA y AHA con respecto a LES**

En relación a la determinación de la sensibilidad diagnóstica, se evaluó a 115 pacientes que presentaron exámenes de ANA detectados a través de IFI en células HEp-2, obteniendo 102 resultados positivos, lo cual se valoró en un 88,7% de sensibilidad (Tabla 7-3). Además, 24 (23,5%) del total de pacientes con ANA positivos (n=102) se les reportó un patrón nuclear AC-1 (Homogéneo), 37 (33,3%) pacientes se les informó un patrón nuclear AC-4 (Nuclear Granular Fino). Más aún, del total de pacientes con exámenes de ANA positivos (n = 102) se puede diferenciar que 51 (50%) de ellos presentaron en al menos una ocasión títulos de ANA igual o mayor a una dilución 1/640 y 82 (80,3%) presentaron títulos igual o mayor a una dilución 1/320.

De igual forma para los anticuerpos anti-ADNdc detectados por IFI-CL, se reportó un total de 171 pacientes con resultados, de los cuales en 52 de ellos se detectaron positivos estos autoanticuerpos, representando un valor de 32,7% de sensibilidad diagnóstica. Además, en 82 pacientes con exámenes para los anticuerpos anti-ADNdc detectados por medio de la técnica Inmunoblot, 19 se encontraron positivos, determinando un 23,2% de sensibilidad para esta prueba diagnóstica (Tabla 7-3).

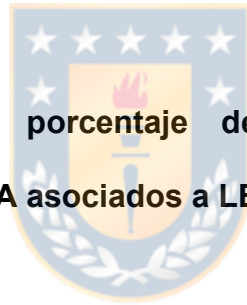
Con respecto a un total de 112 pacientes en común, que presentaban tanto exámenes de ANA detectados por IFI como anticuerpos anti-ADNdc detectados por IFI-CL, 39 pacientes presentaron resultados positivos para ambos autoanticuerpos lo que equivale a un porcentaje de 34,8%.

Para la detección de los ANuA a través la técnica Inmunoblot, se determinó que, de un total de 83 pacientes con resultados de exámenes para ANuA, 24 se les informó resultados positivos, por lo que la sensibilidad para esta prueba diagnóstica se representó en un 28,9%. A su vez, respecto a un total de 83 resultados para los anticuerpos anti-histonas, 18 pacientes registraron resultados positivos, determinando una sensibilidad diagnóstica para los anticuerpos anti-histonas de un 21,7% (Tabla 7-3).



**Tabla 7-3. Sensibilidad diagnóstica de ANA, Acs. anti-ADN, ANuA y AHA.**

| <b>Anticuerpos</b>           | <b>Número de Exámenes</b> | <b>Valores Positivos</b> | <b>Valores Negativos</b> | <b>% Sensibilidad</b> |
|------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
| <b>Antinucleares</b>         | 115                       | 102                      | 13                       | 88,7                  |
| <b>Anti-ADNdc IFI-CL</b>     | 171                       | 56                       | 115                      | 32,7                  |
| <b>Anti-ADNdc Blot</b>       | 82                        | 19                       | 63                       | 23,2                  |
| <b>Anti-nucleosomas Blot</b> | 83                        | 24                       | 59                       | 28,9                  |
| <b>Anti-histonas Blot</b>    | 83                        | 18                       | 65                       | 21,7                  |



### **7.3. Determinación del porcentaje de sensibilidad diagnóstica de anticuerpos anti-ENA asociados a LES.**

En relación a los anticuerpos anti-Sm detectados por Inmunoblot, se evaluó que, en un total de 83 pacientes con resultados, 8 de ellos presentaron anticuerpos anti-Sm positivos, determinando una sensibilidad para esta prueba diagnóstica de un 9,6%. En cambio, la detección mediante ELISA, reportó que 10 pacientes tenían anticuerpos anti-Sm positivos, respecto a un total de 48 pacientes con resultados, lo que representa una sensibilidad diagnóstica de 20,8% (Tabla 7-4).

En el caso de los anticuerpos anti-RNP detectados a través de la técnica de Inmunoblot, 17 pacientes obtuvieron positivos estos autoanticuerpos en suero, respecto a un total de 83 pacientes con exámenes, lo cual se informó en una sensibilidad de 20,5% para la prueba diagnóstica. Asimismo, a sólo un paciente se le detectó positivos los anticuerpos anti-U1RNP por ELISA con respecto al total de 48 pacientes, por lo que se determinó un 2,1% de sensibilidad diagnóstica para los anticuerpos anti-U1RNP (Tabla 7-4).



**Tabla 7-4. Sensibilidad diagnóstica anticuerpos anti-ENA.**

| <b>Anticuerpos</b>   | <b>No Exámenes</b> | <b>Valores Positivos</b> | <b>Valores Negativos</b> | <b>% Sensibilidad</b> |
|----------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
| <b>Anti-Sm Blot</b>  | 83                 | 8                        | 75                       | 9,6                   |
| <b>Anti-Sm</b>       | 48                 | 10                       | 38                       | 20,8                  |
| <b>Anti-RNP Blot</b> | 83                 | 17                       | 66                       | 20,5                  |
| <b>Anti-U1RNP</b>    | 48                 | 1                        | 47                       | 2,1                   |

#### **7.4. Determinación del porcentaje de sensibilidad diagnóstica de anticuerpos antifosfolípidos**

En cuanto a la detección de los anticuerpos antifosfolípidos que se encuentran relacionados con LES, se pueden identificar a los anticuerpos anticardiolipina, anti- $\beta$ 2-glicoproteína I y anticoagulante lúpico (James *et al.*, 2019).

La detección de los anticuerpos antifosfolípidos se realizó a través de ELISA, en lo cual se determinó que 12 pacientes registraron valores inferiores a los rangos establecidos en el Laboratorio para los anticuerpos anticardiolipina de isotipo IgG, en relación al total de 52 pacientes con este examen, estableciendo un resultado de 23,1% de sensibilidad diagnóstica. Paralelamente cinco pacientes del total de exámenes (n=52) cursaron con anticuerpos anticardiolipina de isotipo IgM, determinándose para esta prueba diagnóstica un 9,6% de sensibilidad. De la misma forma para los anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I de isotipo IgG, se observó que 5 pacientes obtuvieron resultados mayores al rango referencial con respecto al total de 52 pacientes con este examen, determinándose una sensibilidad diagnóstica de 9,6%. Igualmente, en el caso de los anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I de isotipo IgM, ningún paciente obtuvo un resultado mayor al

rango de referencia por lo que la sensibilidad diagnóstica se estableció con un valor cercano al 0% (Tabla 7-5).

Todos los resultados informados positivos, respecto a los autoanticuerpos anteriormente mencionados es debido a que presentan valores mayores al rango de referencia (>18 U/mL) establecido en el Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras.



**Tabla 7-5. Sensibilidad diagnóstica de los anticuerpos antifosfolípidos.**

| <b>Anticuerpos</b>                            | <b>No Exámenes</b> | <b>Valores Positivos</b> | <b>Valores Negativos</b> | <b>% Sensibilidad</b> |
|---|--------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
| <b>Anticardiolipina de isotipo IgG</b>        | 52                 | 12                       | 40                       | 23,1                  |
| <b>Anticardiolipina de isotipo IgM</b>        | 52                 | 5                        | 47                       | 9,6                   |
| <b>Anti-β2-glicoproteína I de isotipo IgG</b> | 52                 | 5                        | 47                       | 9,6                   |
| <b>Anti-β2-glicoproteína I de isotipo IgM</b> | 49                 | 0                        | 49                       | 0,0                   |

## **7.5. Determinación del porcentaje de sensibilidad diagnóstica de los complementos C3 y C4**


Debido a que en la actualidad se considera a las proteínas del complemento dentro de los criterios de clasificación de LES informados por SLICC (Yu *et al.*, 2014) se incorporó en este estudio la evaluación de un total de 175 pacientes con exámenes para las proteínas del complemento C3 y C4. En relación a este total, 69 pacientes presentaron niveles séricos bajos de la proteína del complemento C3 y sólo 92 pacientes presentaron resultados con niveles inferiores al rango de referencia para la proteína del complemento C4 (Tabla 7-6).

Estos resultados clínicos fueron obtenidos utilizando la técnica de nefelometría y al ser expresados en porcentajes de sensibilidad, corresponden a un 39,4% para la proteína del complemento C3 y 52,6% para las proteínas del complemento C4 (Tabla 7-6). En este mismo contexto 52 pacientes de 175, mostraron resultados para ambas proteínas del complemento bajo los rangos de referencias respectivos, estableciendo un 29,7% respecto al total de pacientes con resultados para ambos exámenes (Tabla 7-6).



Este estudio se realizó tomando en cuenta los rangos de referencias del laboratorio, el que corresponde, para las proteínas del complemento C3 a 79 – 152 mg/dL y para las proteínas del complemento C4, establecido entre 16 – 38 mg/dL.

**Tabla 7-6. Sensibilidades para niveles disminuidos de proteínas del complemento C3 y C4 respecto a LES.**



| <b>Proteínas del complemento</b> | <b>Pacientes con resultado inferior al rango de referencia</b> | <b>Rango de referencia (mg/dL)</b> | <b>% Sensibilidad</b> |
|----------------------------------|--|------------------------------------|-----------------------|
| <b>C3</b>                        | 69   | 79 - 152                           | 39,4                  |
| <b>C4</b>                        | 92   | 16 - 38                            | 52,6                  |
| <b>C3 y C4</b>                   | 52   | -                                  | 29,7                  |

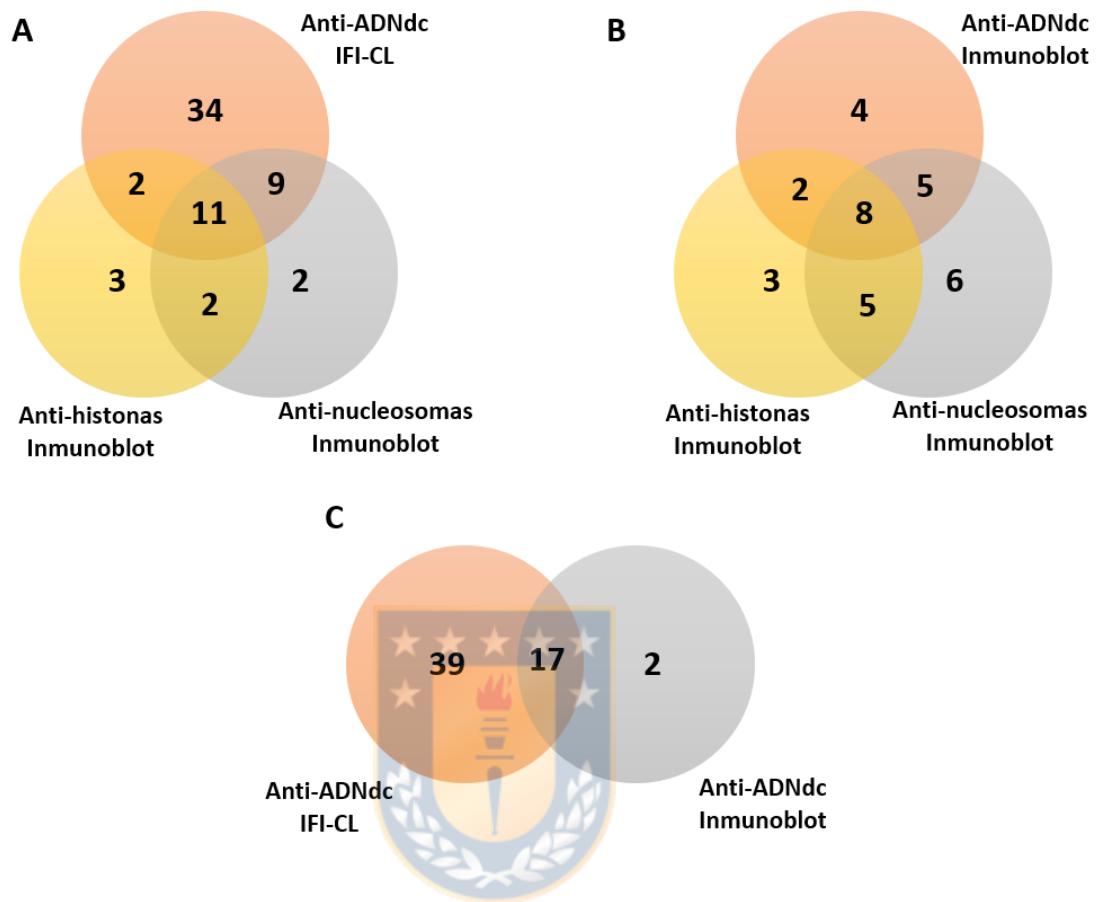
En la Tabla 7-7 se presentan en orden decreciente todas las sensibilidades de las pruebas diagnósticas determinadas en el presente trabajo.

**Tabla 7-7. Sensibilidades de las pruebas diagnósticas evaluadas.**

| <b>Prueba diagnóstica</b>                       | <b>%<br/>Sensibilidad</b> | <b>Prueba diagnóstica</b>                                   | <b>%<br/>Sensibilidad</b> |
|---|---------------------------|---|---------------------------|
| <b>ANA</b>                                      | 88,7                      | <b>Acs. anti-histonas<br/>Blot</b>                          | 21,7                      |
| <b>Proteínas del<br/>complemento C4</b>         | 52,6                      | <b>Acs. anti-Sm</b>   | 20,8                      |
| <b>Proteínas del<br/>complemento C3</b>         | 39,4                      | <b>Acs. anti-RNP<br/>Blot</b>                               | 20,5                      |
| <b>Acs. anti-ADNdc<br/>IFI-CL</b>               | 32,7                      | <b>Acs. anticardiolipina<br/>de isotipo IgM</b>             | 9,6                       |
| <b>Acs. anti-<br/>nucleosomas<br/>Blot</b>      | 28,9                      | <b>Acs. anti-β2-<br/>glicoproteína I de<br/>isotipo IgG</b> | 9,6                       |
| <b>Acs. anti-ADNdc<br/>Blot</b>                 | 23,2                      | <b>Acs. anti-Sm<br/>Blot</b>                                | 9,6                       |
| <b>Acs. anticardiolipina<br/>de isotipo IgG</b> | 23,1                      | <b>Acs. anti-U1-RNP</b>                                     | 2,1                       |
| <b>Ambas Proteínas del<br/>Complemento</b>      | 23                        | <b>Acs. anti β2-<br/>glicoproteína I de<br/>isotipo IgM</b> | 0,0                       |

## **7.6. Relación de la detección de autoanticuerpos con LES.**

Considerando los anticuerpos anti-ADNdc, ANuA, AHA, se determinó que, en 11 pacientes con respecto a un total de 82 pacientes con LES, presentaron positivos los ANuA (Inmunoblot), AHA (Inmunoblot), anti-ADNdc (IFI-CL) lo que corresponde a un 13,4% respecto al total. Por otro lado, en 8 pacientes se detectó positivos los tres autoanticuerpos mediante la técnica de Inmunoblot, correspondiente a un 9,8% del total de 82 pacientes y en 17 pacientes de un total de 81 presentaron positivos los anticuerpos anti-ADNdc detectados mediante IFI-CL e Inmunoblot, calculando que corresponden a un 20,1% respecto al total de pacientes que presentaron positivos ambos autoanticuerpos (Ilustración 7-3). Estos porcentajes se calcularon considerando que el total correspondía al conjunto de pacientes que presentaron determinaciones para los exámenes de estos tres autoanticuerpos.



**Ilustración 7-3. Diagrama de Venn para superposición de resultados.** Diagrama de Venn ilustrador de la superposición de resultados positivos para los exámenes de autoanticuerpos realizados a pacientes con LES. (A) Número de pacientes con positividad en ANuA, anti-ADNdc por IFI-CL y AHA; (B) Número de pacientes con positividad en ANuA, anti-ADNdc por Inmunoblot y AHA; (C) Número de pacientes con positividad en Acs. anti-ADNdc por Inmunoblot, anti-ADNdc por IFI-CL.

## 8. DISCUSIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune que afecta a diversos órganos y se caracteriza principalmente por una amplia gama de autoanticuerpos (Kumar *et al.*, 2018), a su vez presenta un difícil diagnóstico el cual se basa mayoritariamente en manifestaciones clínicas y positividad en pruebas de laboratorio clínico luego de excluir otras enfermedades con mayor probabilidad (Jiménez, D. G. *et al.*, 2021). Estas pruebas diagnósticas se encuentran asociadas a parámetros como la sensibilidad que son medidas intrínsecas de la técnica (Bravo-Grau *et al.*, 2015).

Se conoce que esta patología autoinmune tiende a afectar mayormente a mujeres (Sabio, 2016). Con respecto a la relación existente entre el sexo femenino y masculino, nuestra proporción informada (15:1) es semejante con la reportada (13:1) en la cual se describe que el LES se presenta con mayor frecuencia en edad fértil entre 15 a 44 años (Fava & Petri, 2018). Asimismo, se considera que el factor de riesgo más importante es claramente el género (Pons-Estel *et al.*, 2010), demostrándose la implicancia de los niveles de estrógenos en

la patogénesis del LES y se establece la relación con pacientes en el rango etario fértil (Ilustración 7-2) (Calvo-Alén *et al.*, 2010).

Se ha demostrado que el porcentaje de sensibilidad para la prueba de diagnóstico de ANA utilizando como sustrato células HEp-2, realizada en el Laboratorio Clínico (Tabla 7-3), presentó una sensibilidad del 88,7%, relativamente similar a la descrita en reportes internacionales que la indican como una prueba de diagnóstico de alta sensibilidad y del orden del 90% (Galindo, Molina, & Álvarez, 2017; Olsen & Karp, 2020). Asimismo, en otro estudio multicéntrico se determinó que un 91% de los pacientes demostraron resultados de ANA positivo detectados mediante inmunofluorescencia (Ramsey-Goldman *et al.*, 2020), como también a nivel nacional, se informa en la “Guía Clínica AUGE Lupus Eritematoso Sistémico” que esta prueba tiene un valor de sensibilidad mayor al 95% (Pacheco *et al.*, 2013). El ensayo de ANA utilizado en este estudio fue menos sensible que los realizados en los estudios internacionales, aunque se conoce que la positividad de ANA puede verse influenciada tanto por el tipo de ensayo o técnica, como por el kit utilizado (Ramsey-Goldman *et al.*, 2020). A su vez, se desconoce si los pacientes se encontraban en tratamiento con inmunomoduladores, lo que se asocia con una variación de los porcentajes de positividad de los resultados de ANA (Aringer *et al.*, 2019).

En relación a los anticuerpos anti-ADNdc detectados en el presente estudio, se determinó diferentes sensibilidades dependiendo de la técnica. Mediante IFI-CL se calculó un 32,7% de sensibilidad y con respecto a Inmunoblot un 23,2% (Tabla 7-3). Estas sensibilidades se han reportado en un estudio con 53 pacientes con LES, por medio de ELISA y confirmado por IFI-CL, informándose una sensibilidad del 38% (Ramsey-Goldman *et al.*, 2020). De igual manera en el estudio multicéntrico con 304 pacientes, en el cual se detectaron estos autoanticuerpos mediante ELISA y posterior confirmación por IFI-CL, se obtuvo una sensibilidad de 33% (Putterman *et al.*, 2014) y, finalmente, en un tercer reporte se informa una sensibilidad de un 33,6% para la prueba diagnóstica IFI-CL, describiendo a su vez que este ensayo es el menos sensible en relación a ELISA (55,8%) y al ensayo de inmunoprecipitación de Farr (85%); sin embargo, la técnica de IFI-CL tiene mayor especificidad frente a los otros ensayos (Mendez-Rayó *et al.*, 2018).

Estos porcentajes de sensibilidad diagnóstica no presentan gran diferencia con los determinados en el presente estudio mediante IFI-CL, pero si una mayor diferencia con respecto a la técnica de Inmunoblot. Es por esto que al considerar la variabilidad en términos de sensibilidad y especificidad, se recomienda el uso de dos diferentes técnicas para la detección de estos autoanticuerpos (Olsen & Karp, 2020).

Con respecto a la determinación de los Acs. Anti-nucleosomas detectados mediante Inmunoblot en el Laboratorio del Hospital Las Higueras, la sensibilidad fue de un 28,9% (Tabla 7-3). En relación a ello, en un estudio realizado a 40 pacientes con LES, se informó que un 60% de estos autoanticuerpos presentaron positividad dentro del perfil serológico de la enfermedad (Hernando *et al.*, 2003). Esta sensibilidad difiere en relación a la detección, obteniendo una subestimación al valor reportado. Se demostró que un 75% de los pacientes presentaba ANuA detectados por la técnica de ELISA (Kokuina *et al.*, 2015), lo que difiere aún más de la detección por Inmunoblot, ya que son técnicas y kits distintos sugiriendo que esta variación probablemente es debido a estas variables, al igual que en el caso de los ANA (Ramsey-Goldman *et al.*, 2020).

Considerando la determinación de la sensibilidad de los anticuerpos anti-histonas con un valor de 21,7% a través de Inmunoblot en el Laboratorio Clínico (Tabla 7-3), se informa que difiere con el valor reportado de la sensibilidad para esta prueba diagnóstica estimada en un 50%, en la cual no se informó la técnica (Aringer *et al.*, 2016). Asimismo, en un estudio realizado con 40 pacientes en los que se determinó estos autoanticuerpos mediante la técnica ELISA se reportó una sensibilidad diagnóstica de un 30% (Hernando *et al.*, 2003), presentando menor diferencia con este estudio, no obstante se debe considerar el uso de distintos ensayos para la detección.



Con respecto a los anticuerpos anti-Sm, se valoraron mediante ELISA e Inmunoblot obteniéndose una sensibilidad del 20,8% y 9,6%, respectivamente para esta prueba diagnóstica (Tabla 7-4). Estos valores son similares a lo informado en un estudio que determinó que un 20% de 180 pacientes diagnosticados con LES presentaron anticuerpos anti-Sm positivos mediante ELISA (Mendez-Rayó *et al.*, 2018). Adicionalmente, existe un reporte en el cual se informa una sensibilidad estimada de un 10% para este autoanticuerpo sin ser informada la técnica (Aringer *et al.*, 2016), por lo que se podría estimar que no presentan grandes variaciones con otros estudios.

En el caso de los anticuerpos anti-RNP, se calculó que la sensibilidad diagnóstica determinada por ELISA correspondió a un 2,1%. Distintamente, la sensibilidad determinada mediante Inmunoblot correspondió a un 20,5% (Tabla 7-4). Estas sensibilidades calculadas presentaron diferencias con la reportada en un estudio que estableció una sensibilidad de 26,8% para la prueba de anticuerpos anti-RNP detectados a través de ELISA, infiriendo que la causa de la diferencia puede deberse a la exclusión de los pacientes que se encontraban con tratamientos farmacológicos para la población de estudio (Kokuina *et al.*, 2014).

En relación a los anticuerpos anticardiolipina, se determinó una sensibilidad diagnóstica de un 23,1% para la clase IgG y 9,6% para la clase IgM (Tabla 7-5), las cuales no presentaron una gran diferencia en comparación con las

sensibilidades estimadas según un estudio que reportó un 20% y 10% para los Acs. Anticardiolipina de isotipo IgG e IgM, respectivamente (Aringer *et al.*, 2016).

Respecto a los anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I (anti-  $\beta$ 2GP1) de isotipo IgG e IgM detectados mediante ELISA, se estimó una sensibilidad de 9,6% y 0,0%, respectivamente (Tabla 7-5). En relación a esto, se reportó en un primer estudio con 88 pacientes que un 5,7% presentaron positividad para ambas clases de Acs. Anti-  $\beta$ 2GP1 (Woo *et al.*, 2010). Sin embargo, en un segundo estudio realizado en China con 272 pacientes, se determinó un valor de 7,7% y 22,4% para los isotipos IgG e IgM, respectivamente (Mok *et al.*, 2005). Asimismo, un tercer estudio para esta prueba diagnóstica, arrojó valores de positividad de un 2,5% y 0% para los isotipos IgG e IgM, respectivamente (Lee, Cha, & Yang, 2002). En base a lo anterior, al contrastar los porcentajes de sensibilidad de los estudios reportados con los informados en este trabajo, se puede observar que con respecto al isotipo IgG, el primer estudio con un porcentaje de 5,7% no presenta una gran diferencia con respecto al 9,6% de sensibilidad determinado; el segundo estudio con un 7,7% presenta un valor similar al determinado y el tercer estudio que se entrega un 2,5% presenta una diferencia de un 6,4% con respecto al 9,6% de sensibilidad determinada en el laboratorio clínico. Respecto al isotipo IgM se puede observar que un valor de 0% es similar al reportado en el tercer estudio, por el contrario, con el segundo estudio presenta una gran discrepancia, y en relación al primer estudio se podría considerar una sensibilidad equivalente.

La sensibilidad determinada para los niveles séricos bajos de las proteínas del complemento C3 y C4 correspondió a un 39,4% y 52,9%, respectivamente. A su vez, el porcentaje de sensibilidad determinado para los niveles séricos disminuidos de ambas proteínas del complemento fue un 29,7% (Tabla 7-6). Asimismo, se ha reportado un 33% de sensibilidad para las proteínas del complemento C3 y un 32% para C4 (Putterman *et al.*, 2014), al comparar los valores de la proteína del complemento C3, se estimó una variación de un 6,4% y en relación a la proteína C4, se evaluó una diferencia de un 21% aproximadamente. Respecto a los niveles séricos disminuidos de ambas proteínas del complemento C3 y C4, en un estudio se reportó que un 23% de pacientes con LES presentaban concentraciones disminuidas (Ramsey-Goldman *et al.*, 2020), siendo este valor, cercano al descrito en este trabajo.

Es probable que no se hayan encontrado resultados de los exámenes de autoanticuerpos y proteínas del complemento en las fichas clínicas de los pacientes con LES a causa de los cambios en los sistemas informáticos del Laboratorio Clínico, lo cual pudiera haber determinado el hecho de que los porcentajes de sensibilidad de las pruebas diagnósticas evaluados hayan sido subestimados o sobreestimados. De igual forma, estos porcentajes presentan variaciones ya que, aun utilizando la misma técnica para su determinación, los

kits utilizados no son de la misma marca y presentan distintos rangos de referencia.

A medida que se compararon los valores de sensibilidad diagnóstica de los diferentes autoanticuerpos y de las proteínas del complemento C3 y C4 con valores reportados en diferentes estudios internacionales, se puede inferir que los porcentajes de sensibilidad diagnóstica determinados en este estudio pueden estar subestimados debido a que no se dispuso de la información respecto a si los pacientes se encontraban con tratamiento, lo que es determinante en la actividad de la enfermedad. En general, los tratamientos involucran el uso de glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antimaláricos y diversos inmunomoduladores (Lazaro *et al.*, 2015; Xibillé-Friedmann *et al.*, 2019), los que pueden influir en los niveles séricos de autoanticuerpos y proteínas del complemento considerados y determinados en el Laboratorio Clínico del Hospital Las Higueras en el presente estudio.

Se sugiere que en estudios posteriores se establezcan criterios de inclusión y/o de exclusión considerando el uso de medicamentos y la presencia de las manifestaciones clínicas asociadas al LES.

## 9. CONCLUSIÓN

A partir de las sensibilidades diagnósticas de los diferentes autoanticuerpos y proteínas del complemento asociadas a LES evaluados en el presente trabajo, se deduce que los porcentajes de sensibilidad diagnóstica no presentan grandes diferencias con respecto a estudios internacionales, existiendo discrepancias en casos puntuales, lo que podría deberse a la utilización de diferentes kits, distintas técnicas y el hecho de no conocer los tratamientos farmacológicos de los pacientes de esta población de estudio o la fase de actividad o inactividad de LES que presentaban. A esto se suma la existencia de las diferentes manifestaciones clínicas como el compromiso renal, lupus neuropsiquiátrico y falla renal terminal, las que se pueden asociar a diferentes positividades de autoanticuerpos o a bajos niveles séricos de las proteínas del complemento.

Finalmente, en base a la sensibilidad diagnóstica de las distintas determinaciones se puede establecer que porcentajes altos ayudarían a descartar la enfermedad en pacientes que no presenten un resultado positivo de los autoanticuerpos. En el caso de este trabajo, la mayor sensibilidad determinada corresponde a los ANA. Cabe destacar, que la sensibilidad de los Acs anti-nucleosomas correspondieron a la quinta mayor sensibilidad superando incluso a la determinada para los Acs anti-Sm por ambas técnicas, por lo que se podría sugerir que sean utilizados como parte de los criterios para el diagnóstico de la enfermedad.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aggarwal, A. (2014). Role of autoantibody testing. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 28(6), 907–920. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.010>
- Andrade, L. E. C., Klotz, W., Herold, M., Conrad, K., Rönnelid, J., Fritzler, M. J., ... Chan, E. K. L. (2018). International consensus on antinuclear antibody patterns: Definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 56(10), 1783–1788. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0188>
- Aringer, M., Dörner, T., Leuchten, N., & Johnson, S. (2016). Toward new criteria for systemic lupus erythematosus - A standpoint. *Lupus*, 25(8), 805–811. <https://doi.org/10.1177/0961203316644338>
- Aringer, M., Costenbader, K. H., Brinks, R., Boumpas, D., Daikh, D., Jayne, D., ... Johnson, S. R. (2018). OP0020 Validation of new systemic lupus erythematosus classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(Suppl 2), 60 LP – 60. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.3679>
- Aringer, Martin, Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., ... Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, 71(9), 1400–1412. <https://doi.org/10.1002/art.40930>
- Bravo-Grau, S., & Cruz Q., J. P. (2015). Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación Diagnostic accuracy studies: Tools for its Interpretation. *Revista Chilena de Radiología*, 21(4), 158–164.
- Cabiedes, J., & Núñez-Álvarez, C. A. (2010). Anticuerpos antinucleares. *Reumatología Clínica*, 6(4), 224–230. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.10.004>
- Calvo-Alén, J., Mata, C., & Aurrecoechea, E. (2010). Utilización de terapias hiperestrogénicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Clínica*, 6(5), 264–267. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.11.003>
- Chan, E. K. L., Damoiseaux, J., Carballo, O. G., Conrad, K., de Melo Cruvinel, W., Francescantonio, P. L. C., ... Andrade, L. E. C. (2015). Report of the first

international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014–2015. *Frontiers in Immunology*, 6, 412. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00412>

Cozzani, E., Drosera, M., Gasparini, G., & Parodi, A. (2014). Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Diseases*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/321359>

Damoiseaux, J., Andrade, L. E. C., Carballo, O. G., Conrad, K., Francescantonio, P. L. C., Fritzler, M. J., ... Chan, E. K. (2019). Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: The International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(7), 879–889. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214436>

de Larrinoa, I. R. F. F. (2015). Lo mejor del año en lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Clínica*, 11(1), 27–32. <https://doi.org/10.1016/J.REUMA.2014.09.004>

Enríquez Mejía, M. G. (2013). Fisiopatología del Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista de Medicina e Investigación*, 1(1), 8–16.

Fava, A., & Petri, M. (2018). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity*, 96, 1–13. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jaut.2018.11.001>

Galindo, M., Molina, R. A., & Pablos Álvarez, J. L. (2017). Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(25), 1429–1439. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.01.001>

Hahn, B. H. (1998). Antibodies to DNA. *The New England Journal of Medicine*, 338(19), 1359–1368.

Hernando, M., González, C., Carrasco, R., Navajo, J. A., & González-Buitrago, J. M. (2003). Anticuerpos contra los nucleosomas en el lupus eritematoso sistémico\*. *Química Clínica*, 22(1), 5–8.

James, W., Elston, D., Treat, J., Rosenbach, M., & Neuhaus, I. (2019). *Andrews' Diseases of the Skin* (13th ed.). London: Elsevier.

Jiménez, D. G., Bonilla, S. M., & Fallas, M. C. (2021). Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad. *Revista Médica Sinergia*, 6(1), e630–e630.

- Kapsogeorgou, E. K., & Tzioufas, A. G. (2016). Autoantibodies in Autoimmune Diseases: Clinical and Critical Evaluation. *Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 18(9), 519–523.
- Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Loscalzo, J., & Jameson, J. (2012). *Harrison. Principios de Medicina Interna*. (19th ed., Vol. 2). <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b04650>
- Kokuina, E. (2014). Autoanticuerpos como biomarcadores de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana de Medicina*, 53(2), 201–223.
- Kokuina, E., Estévez del Toro, M., Gutiérrez, Á., Ortiz, A., Sánchez, Y., & Pérez Campos, D. (2015). Anticuerpos antinucleares específicos y afectaciones orgánicas en 180 pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana de Reumatología: RCuR*, 17(2), 104–111.
- Kokuina, E., Estévez del Toro, M., Gutiérrez Rojas, Á., Ortiz Labrada, A., Sánchez Bruzón, Y., Perez Campos, D., ... Chico Capote, A. (2014). Anticuerpos antinucleosoma frente a marcadores inmunológicos convencionales en el diagnóstico de la actividad del lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana de Medicina*, 53(4), 430–444.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2018). *Robbins Basic Pathology* (Tenth). Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Health Sciences.
- Labarca S., C. (2013). Lupus Eritematoso Generalizado. Avances en Patogénesis. *Revista Chilena de Reumatología*, 29(1), 4–10.
- Lazaro, E., Richez, C., & Seneschal, J. (2015). Lupus eritematoso sistémico. *EMC - Aparato Locomotor*, 48(1), 1–17. [https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(15\)70082-1](https://doi.org/10.1016/S1286-935X(15)70082-1)
- Lee, S. G., Cha, H. S., & Yang, Y. S. (2002). The Association of HLA-DRB1 and DQB1 Alleles and a Study of Anticardiolipin Antibody and Anti-β2 Glycoprotein I Antibody in Korean SLE Patients. *Immune Network*, 2(4), 227–232.
- Leuchten, N., Hoyer, A., Brinks, R., Schoels, M., Schneider, M., Smolen, J., ... Bertsias, G. (2018). Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care and Research*, 70(3), 428–438. <https://doi.org/10.1002/acr.23292>
- Lleo, A., Invernizzi, P., Gao, B., Podda, M., & Gershwin, M. E. (2010). Definition



of human autoimmunity - autoantibodies versus autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 9(5), A259–A266. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.12.002>

- Mahler, M. (2011). Sm peptides in differentiation of autoimmune diseases. *Advances in Clinical Chemistry*, 54, 109–128. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387025-4.00005-4>
- Mendez-Rayó, T., Ochoa-Zárate, L., Posso-Osorio, I., Ortiz, E., Naranjo-Escobar, J., & Tobón, G. J. (2018). Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Revista Colombiana de Reumatología*, 25(2), 112–125. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.02.004>
- Meng, Y., Deng, S., Huang, Z., Hu, J., Zhang, J., Xu, D., ... Wu, Y. (2018). Evaluating the diagnostic and prognostic value of lone anti-Sm for autoimmune diseases using Euroimmun line immunoassays. *Clinical Rheumatology*, 37(11), 3017–3023. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4197-9>
- Migliorini, P., Baldini, C., Rocchi, V., & Bombardieri, S. (2005). Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity*, 38(1), 47–54. <https://doi.org/10.1080/08916930400022715>
- Ministerio de Salud. (2018a). Normas Nacionales Sobre Regulación de la Fertilidad. *Gobierno de Chile*, 1–248.
- Ministerio de Salud. (2018b). Política Nacional de Salud Sexual y Salud Reproductiva. *Gobierno de Chile*, 1–46. Retrieved from [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2018/03/POLITICA-NACIONAL-DE-SALUD-SEXUAL-Y-REPRODUCTIVA-..pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/POLITICA-NACIONAL-DE-SALUD-SEXUAL-Y-REPRODUCTIVA-..pdf)
- Ministerio Secretaría General de la Presidencia. *Crea El Servicio Nacional del Adulto Mayor*. , (2002).
- Mok, Y. M., Chan, E. Y. T., Fong, D. Y. T., Leung, K. F. S., Woon, S. W., & Chak, S. L. (2005). Antiphospholipid antibody profiles and their clinical associations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 32(4), 622–628.
- Mora, C., Arbeláez, A. M., Medina, J. E., Ospina, A. I., Sánchez, C. R., Valencia Toro, P. A., ... Londoño, J. (2014). El papel de los anticuerpos anti-cromatina, antiC1q y las fracciones del complemento unidas a células en el diagnóstico precoz de actividad lúpica. *Revista Colombiana de Reumatología*, 21(2), 76–83. [https://doi.org/10.1016/s0121-8123\(14\)70152-5](https://doi.org/10.1016/s0121-8123(14)70152-5)

- Moscoso, H., Valenzuela, C., Castillo, A., Galdames, L., Mansilla, I., & Santis, P. (2018). Recomendaciones para la determinación de anticuerpos antinucleares. *Instituto de Salud Pública de Chile. Ministerio de Salud*.
- Muller, S. (2014). Histone Autoantibodies. *Autoantibodies*, 195–201. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-56378-1.00023-X>
- Olsen, N. J., & Karp, D. R. (2020). Finding lupus in the ANA haystack. *Lupus Science and Medicine*, 7(1), 1–5. <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000384>
- Op De Beeck, K., Vermeersch, P., Verschueren, P., Westhovens, R., Mariën, G., Blockmans, D., & Bossuyt, X. (2011). Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmunity Reviews*, 10(12), 801–808. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.06.005>
- Ortona, E., Marina, P., Angela, M., Caterina, V., Francesca, A., & Shoenfeld, Y. (2016). Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanità*, 52(2), 205–212. [https://doi.org/10.4415/ANN\\_16\\_02\\_12](https://doi.org/10.4415/ANN_16_02_12)
- Pacheco, D., Carvallo, A., Soto, L., Radrigán, F., Neira, Ó., Abumohor, P., & Hernández, C. (2013). Guía Clínica: lupus eritematoso sistémico (LES). *Revista Chilena de Reumatología*, 28(1), 1-38.
- Petri, M., Orbai, A.-M., Alarcón, G., Gordon, C., Merrill, J., Fortin, P., & Bruce, Ian, et al. (2012). Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2677–2686. <https://doi.org/10.1002/art.34473>
- Pisetsky, D. S. (2012). Antinuclear Antibodies in Rheumatic Disease: A Proposal for a Function-Based Classification. *Scandinavian Journal of Immunology*, 76(3), 223–228. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2012.02728.x>
- Pita-Fernández, S., & Pértegas-Díaz, S. (2003). Metodología de la Investigación: Pruebas diagnósticas. *Atención Primaria En La Red*, 10, 1–7. Retrieved from [http://www.fisterra.com/material/investiga/pruebas\\_diagnosticas/pruebas\\_diagnosticas.pdf](http://www.fisterra.com/material/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.pdf)
- Pollard, K. M. (2006). Autoantibodies and Autoimmunity: Molecular Mechanisms in Health and Disease. In K. M. Pollard (Ed.), *John Willey & Sons Inc.* John Wiley & Sons.
- Pons-Estel, G. J., Alarcón, G. S., Scofield, L., Reinlib, L., & Cooper, G. S. (2010). Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(4), 257–268.

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007>

- Pouymiró, P., Pouymiró, Y., & Pouymiró, I. (2012). Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Medisan*, 16(3), 429–444.
- Putterman, C., Furie, R., Ramsey-Goldman, R., Askanase, A., Buyon, J., Kalunian, K., ... Dervieux, T. (2014). Cell-bound complement activation products in systemic lupus erythematosus: Comparison with anti-double-stranded DNA and standard complement measurements. *Lupus Science and Medicine*, 1(1), 1–8. <https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000056>
- Ramsey-Goldman, R., Alexander, R. V., Massarotti, E. M., Wallace, D. J., Narain, S., Arriens, C., ... Weinstein, A. (2020). Complement Activation in Patients With Probable Systemic Lupus Erythematosus and Ability to Predict Progression to American College of Rheumatology–Classified Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, 72(1), 78–88. <https://doi.org/10.1002/art.41093>
- Rekvig, O. P., Putterman, C., Casu, C., Gao, H. X., Ghirardello, A., Mortensen, E. S., ... Doria, A. (2012). Autoantibodies in lupus: Culprits or passive bystanders? *Autoimmunity Reviews*, 11(8), 596–603. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.021>
- Reuter, R., & Lührmann, R. (1986). Immunization of mice with purified U1 small nuclear ribonucleoprotein (RNP) induces a pattern of antibody specificities characteristic of the anti-Sm and anti-RNP autoimmune response of patients with lupus erythematosus, as measured by monoclonal antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(22), 8689–8693. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.22.8689>
- Sabio, J. M. (2016). Systemic lupus erythematosus today. *Medicina Clínica (Barc)*, 146(4), 160–162. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLE.2016.04.061>
- Salech, F., Mery, V., Larrondo, F., & Rada, G. (2008). Estudios que evalúan un test diagnóstico: interpretando sus resultados. *Revista Médica de Chile*, 136(9), 1203–1208. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872008000900018>
- Sawalha, A. H., & Harley, J. B. (2004). Antinuclear autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*, 16(5), 534–540. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000135452.62800.8f>
- Seredkina, N., van der Vlag, J., Berden, J., Mortensen, E., & Rekvig, O. P. (2013). Lupus Nephritis: Enigmas, Conflicting Models and an Emerging Concept. *Molecular Medicine*, 19(1), 161–169. <https://doi.org/10.2119/molmed.2013.00010>

- Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., Mcshane, D. J., Rothfield, N. F., ... Winchester, R. J. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 25(11), 1271–1277.
- Tobón, G. J., Pers, J. O., Cañas, C. A., Rojas-Villarraga, A., Youinou, P., & Anaya, J. M. (2012). Are autoimmune diseases predictable? *Autoimmunity Reviews*, 11(4), 259–266. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.004>
- Woo, K. S., Kim, K. E., Kim, J. M., Han, J. Y., Chung, W. T., & Kim, K. H. (2010). Prevalence and clinical associations of lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Korean Journal of Laboratory Medicine*, 30(1), 38–44. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2010.30.1.38>
- Xibillé-Friedmann, D., Pérez-Rodríguez, M., Carrillo-Vázquez, S., Álvarez-Hernández, E., Aceves, F. J., Ocampo-Torres, M. C., ... Barile-Fabris, L. A. (2019). Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 15(1), 3–20. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.011>
- Yu, C., Gershwin, M. E., & Chang, C. (2014). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, 48–49, 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.004>
- Yung, S., & Chan, T. M. (2012). Autoantibodies and resident renal cells in the pathogenesis of lupus nephritis: Getting to know the unknown. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/139365>
- Zian, Z., Maamar, M., Aouni, M. El, Barakat, A., Naima Ghailani Nourouti, El Aouad, R., ... Bennani Mechita, M. (2018). Immunological and Clinical Characteristics of Systemic Lupus Erythematosus: A Series from Morocco. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3139404>

## 11. ANEXOS



Ministerio de Salud  
Servicio de Salud Talcahuano  
Hospital Las Higueras  
PSK/PM/Apps

ORD. N° 4654 \*20.10.2020

ANT: Acta N°86 del 25.09.2020 del CECSST

MAT: AUTORIZA TRABAJO DE  
INVESTIGACIÓN

TALCAHUANO, 20 Octubre 2020

DE: DRA. PATRICIA SÁNCHEZ KRAUSE  
DIRECTORA HOSPITAL LAS HIGUERAS

A: BQ. LUIS TOBAR CARDENAS  
INVESTIGADOR RESPONSABLE

Estimado Investigador:

Junto con saludarle, me dirijo a Ud., para informarle que en base a la revisión de los antecedentes presentados junto a la evaluación realizada por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Talcahuano, que aprueba en su Acta N°86 de la sesión ordinaria del 25.09.2020 para el Trabajo de Investigación: **"Estudio del perfil serológico de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en la población del servicio de salud Talcahuano"**, esta Directora:

1. Autoriza la realización del Trabajo de Investigación en esta Institución a partir de esta fecha.
2. La base de datos solicitada y autorizada será entregada a UD. Por la Dra. BQ. Isabel Muñoz Jefa del Laboratorio.
3. Solicito a UD., mantener informada a esta Dirección del avance de la investigación que dirige, especialmente, en casos de eventos adversos o desviaciones de Protocolo. Además de hacer llegar a esta Dirección una copia del Informe Final de su trabajo.

Sin otro particular y deseándole éxito en la investigación que dirigirá, le saluda muy cordialmente,

DRA. PATRICIA SÁNCHEZ KRAUSE  
DIRECTORA  
HOSPITAL LAS HIGUERAS

Ilustración 11-1. Autorización del comité ético científico.