



**UNIVERSIDAD DE PANAMÁ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**COORDINACIÓN INSTITUCIONAL DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN DEL  
HOSPITAL SANTO TOMÁS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO COMO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

**PREVALENCIA DE AUTOANTICUERPOS EN LUPUS ERITEMATOSO  
SISTÉMICO, CONSULTA EXTERNA HOSPITAL SANTO TOMÁS. MARZO DE  
2019- MARZO DE 2020.**

**AUTOR: OLMEDO JESÚS ALMENGOR MONTENEGRO**

**CO- INVESTIGADOR: DR. LUIS GÓRRIZ ESPECIALISTA EN MEDICINA  
INTERNA Y REUMATOLOGÍA**

**ASESOR CLÍNICO: DR. ANÍBAL DE LEÓN ESPECIALISTA EN MEDICINA  
INTERNA Y REUMATOLOGÍA**

**PANAMÁ, AGOSTO-2021**

## **AGRADECIMIENTOS**

A MI MADRE: Lisbeth

Por apoyarme en cada momento, darme su amor y comprensión.

A MI HIJO: Olmedo Alonso

Por ser mi motivación.

A MIS MAESTROS: Entre muchos, al Dr. Górriz y al Dr. De León

Por su enseñanza, apoyo y dedicación en mi aprendizaje.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS: En especial al Dr. Efraín Medina

Por su apoyo incondicional.

Tabla de contenido

RESUMEN .....	4
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: .....	8
<b>1.1 Pregunta de investigación .....</b>	<b>9</b>
2. JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS: .....	10
3. MARCO TEÓRICO .....	11
4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	31
<b>4.1 Objetivo General .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2 Objetivos Específicos .....</b>	<b>31</b>
5. METODOLOGÍA.....	32
<b>5.1 Definición de variables .....</b>	<b>32</b>
5.1.1 Diseño de estudio .....	35
<b>5.2 Universo del estudio .....</b>	<b>36</b>
<b>5.3 Muestra .....</b>	<b>37</b>
<b>5.4 Método de muestreo .....</b>	<b>37</b>
<b>5.5 Criterios de inclusión y exclusión.....</b>	<b>37</b>
5.5.1 Criterios de inclusión .....	37
5.5.2 Criterios de exclusión.....	37
<b>5.6 Plan de análisis estadísticos y procesamiento de datos .....</b>	<b>38</b>
<b>5.7 Aspectos éticos.....</b>	<b>38</b>
<b>5.8 Procesos Administrativos y de control.....</b>	<b>38</b>
6. RESULTADOS .....	39
7. DISCUSIÓN .....	56
8. CONCLUSIÓN .....	60
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	61
10. ANEXOS .....	64

## **PREVALENCIA DE AUTOANTICUERPOS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, CONSULTA EXTERNA HOSPITAL SANTO TOMÁS. MARZO DE 2019- MARZO DE 2020.**

### **Resumen**

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica, con afectación multisistémica. La enfermedad tiene varios fenotipos, con manifestaciones leves y graves. Varias vías inmunopatogénicas juegan un papel en el desarrollo del LES (1). Desde su descripción por Hargraves en 1948, se han identificado varios autoanticuerpos patógenos que tienen gran utilidad en el pronóstico de los pacientes que padecen esta patología. El diagnóstico de LES puede ser un desafío, a pesar de que existen varios criterios de clasificación vigentes (2).

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de autoanticuerpos existentes en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que fueron atendidos en la consulta externa de Reumatología, del Hospital Santo Tomás, durante el periodo de marzo de 2019 a marzo de 2020.

**Metodología:** Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal. Se revisaron un total de 278 expedientes clínicos en físico y electrónicos. Los mismos se obtuvieron en el departamento de registros médicos y archivos del programa Sistema Electrónico de Información de salud (SEIS), respectivamente. Estos expedientes pertenecían a pacientes adultos ( $\geq 18$  años) de ambos sexos, con diagnóstico de LES según criterios de clasificación ACR-1997 para LES que fueron atendidos en la consulta externa de Reumatología desde marzo de 2019 a marzo de 2020.

Se documentó la prevalencia, con patrones y títulos, de los siguientes autoanticuerpos: Anticuerpos antinucleares mediante método de inmunofluorescencia indirecta (AAN HEp-2 + IFI), Anticuerpos anti-ADN de doble cadena mediante método de inmunofluorescencia indirecta en *Crithidia luciliae* (anti-ADNdc) o ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay:

'ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas'). Además, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Smith (anti-Sm), anti-RNP estos últimos por el método de quimioluminiscencia o ELISA.

El análisis estadístico descriptivo se realizó mediante las frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Así como también, el promedio y desviación estándar para variables continuas.

**Resultados:** Del total de 278 expedientes revisados, solo se analizaron 188 que cumplieron con los criterios de inclusión. De éstos, 175 (93.1%) fueron del género femenino y 13 (6.9%) del género masculino, con una media de edad en años de  $42.38 \pm 13.45$ ; de los cuales 87(46.3%) fueron a la escuela primaria, 58(30.9%) viven en la Región Metropolitana, 163(82.6%) son desempleados.

En cuanto a la prevalencia de autoanticuerpos los dos más frecuentemente medidos fueron los AANs y Anti-ADNdc con un total de 181(93.6%) y 184(97.9%), respectivamente. Con respecto a los anticuerpos antinucleares fueron positivos en 172(91.5 %), el patrón más frecuente fue el homogéneo (AC-1) seguido del moteado fino (AC-4) con 86(45.7%) y 70(37.2%), respectivamente.

Sin embargo, los anti-ADNdc fueron positivos en 125(66.7%). La técnica más frecuentemente utilizada fue IFI en *Crithidia lucilliae* seguida de la técnica de ELISA con 144(76.6%) y 33(17.6%), respectivamente. Por otro lado, con respecto a la positividad de los ENAS el más frecuentemente reportado fue el anti-SSA/Ro con 65(34.6%) seguido del anti-Sm, anti-RNP y anti-SSB/La con, 45(23.9), 36(19.1%) y 25(13.3%), respectivamente. El anticuerpo con mayor porcentaje de "No realización" fue el anti-RNP con 109(58%).

**Conclusiones:** En los pacientes atendidos en la consulta externa de Reumatología del Hospital Santo Tomas, durante el periodo del estudio, los anticuerpos más prevalentemente positivos fueron los AANs seguidos del anti-ADNdc. Por otro lado, con respecto a los ENAS fue el anti-SSA/Ro.

**Palabras clave:** Lupus eritematosos sistémico, Autoanticuerpos, Prevalencia.

## PREVALENCE OF AUTOANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, OUTPATIENT CLINIC, HOSPITAL SANTO TOMÁS. MARCH 2019- MARCH 2020.

### Abstract

**Introduction:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease with multisystem involvement. The disease has several phenotypes, with mild and severe manifestations. Several immunopathogenic pathways play a role in the development of SLE (1). Since its description by Hargraves in 1948, several pathogenic autoantibodies have been identified. These antibodies, proved to be very useful in the prognosis of patients suffering from this pathology. The diagnosis of SLE can be challenging, despite the fact that there are several current classification criteria (2).

**Objective:** The prevalence of existing autoantibodies was determined in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus, who were treated in the Rheumatology Outpatient Clinic, at Hospital Santo Tomás, during the period from March 2019 to March 2020.

**Methods:** We carried out a descriptive, retrospective, cross-sectional study where we reviewed a total of 278 physical and electronic medical records. They were in the department of medical records and archives of the “SEIS” program (Electronic Health Information System), respectively. These records belonged to adult patients ( $\geq 18$  years), of both genders, diagnosed with SLE according to the ACR-1997 classification criteria for SLE who were seen in the Rheumatology Outpatient Clinic from March 2019 to March 2020.

The prevalence of the following autoantibodies, with its patterns and titers, were documented. Patterns and titers of Antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence method (ANA HEp-2 + IFI), anti-DNA double-stranded antibodies by indirect immunofluorescence method in *Crithidia luciliae* (anti-DNAs) or ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). The anti-SSA/Ro, anti-SSB/La,

Anti Smith (anti Sm), Anti RNP were determined the latter by chemiluminescence or ELISA method.

Descriptive statistical analysis was performed using frequencies and percentages for categorical variables, as well as, the mean and standard deviation for continuous variables.

**Results:** Of the total of 278 files reviewed, only 188 were analyzed since they met the inclusion criteria. Of these, 175 (93.1%) were female and 13 (6.9%) male, with a mean age in years of  $42.38 \pm 13.45$ ; of which 87 (46.3%) went to primary school, 58 (30.9%) live in the Metropolitan Region, 163 (82.6%) are unemployed.

Regarding the prevalence of autoantibodies, the two most frequently measured were ANA and Anti-DNAs with a total of 181 (93.6%) and 184 (97.9%), respectively. Regarding antinuclear antibodies, they were positive in 172 (91.5%), the most frequent pattern was homogeneous (AC-1) followed by fine speckled (AC-4) with 86 (45.7%) and 70 (37.2%) respectively.

The anti-DNAs was reported positive in 125 (66.7%). The most frequently used technique was IFI in *Crithidia luciliae* followed by the ELISA technique with 144 (76.6%) and 33 (17.6%) respectively. Regarding ENAS positivity, the most frequently reported antibody was anti-SSA/Ro with 65 (34.6%) followed by anti-Sm, 45 (23.9%); anti-RNP, 36(19.1%) and anti-SSB/La, 25 (13.3%), respectively. The antibody with the highest percentage of “No performance” was the anti-RNP with 109 (58%).

**Conclusions:** In the patients seen in the outpatient clinic of Rheumatology of Hospital Santo Tomas, during the study period, the most prevalently positive antibodies were the ANA followed by anti-dsDNA. On the other hand, with respect to the ENAS was the anti-SSA/Ro.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, Autoantibodies, Prevalence.

## **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es definido como una enfermedad multisistémica de origen autoinmune, caracterizada por un conjunto desconcertante de auto-anticuerpos, particularmente los anticuerpos antinucleares (ANA). Por lo general tiene un comienzo agudo o insidioso y es considerada una enfermedad crónica que tiene episodios de remisión y de recidivas. Clínicamente es caracterizada por lesiones en la piel, las articulaciones, los riñones y principalmente las membranas serosas, aunque es conocido que puede afectar cualquier órgano del cuerpo (3).

Debemos tener en cuenta todas las manifestaciones con las que puede debutar esta enfermedad. Por este motivo es importante que cuando se hable de LES pensemos en una patología cuyo diagnóstico es difícil debido a sus diversas manifestaciones, inclusive algunas potencialmente letales y que fácilmente se confunden con muchos otros desórdenes, por lo cual representa un desafío clínico en cuanto al diagnóstico y tratamiento (4).

Por otro lado, como consecuencia de esto, el inicio del tratamiento se retrasa, lo que predispone al desarrollo de complicaciones que llevan rápidamente a la muerte como sepsis, causas pulmonares e insuficiencia renal, en muchos casos, irreversible (5). Si consideramos datos de la Contraloría de la República de Panamá, para el período comprendido entre los años 2015-2016 la principal causa de mortalidad en nuestro país está dada principalmente por los tumores malignos y quedando “las demás causas” de último lugar. Según la lista de 80 grupos de causas del clasificador internacional de enfermedades (CIE-10), entre las principales causas de muerte, encontramos los tumores (neoplasias) malignos que conforman el 15.8% del total de defunciones, las enfermedades cerebrovasculares 8.5%, las causas externas 8.0%, las enfermedades isquémicas del corazón 7.7% y las otras enfermedades del corazón el 6.5% (6).

Es importante señalar que, las enfermedades reumatológicas no constituyen una de las principales causas de muerte en nuestro país, estas sí constituyen una



importante causa de discapacidad en pacientes no quirúrgicos, toda vez que la mayoría de los pacientes que se atienden en nuestro servicio son jóvenes, con enfermedades incapacitantes como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. La precisión acerca de la frecuencia con se presenta estas patologías en nuestro país y en nuestro hospital es hasta la fecha desconocida.

En un estudio Realizado sobre prevalencia de las enfermedades reumatológicas en el Servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid en el periodo de enero de 2010 - junio de 2014. Encontraron que la enfermedad más prevalente fue Artritis Reumatoide con un 59.3% y posteriormente el Lupus eritematoso sistémico con un 13.3% (7). Cabe resaltar la gran necesidad de estudios de prevalencia con respecto a este tópico, ya que este refleja solo un centro hospitalario a nivel nacional, quedando por determinar el número de pacientes existentes en el resto de nuestro país.

Por esta razón y por las complicaciones mencionadas es importante conocer el perfil de anticuerpos de los pacientes con diagnóstico Lupus eritematosos Sistémico ya que, estos nos ayudan a conocer el pronóstico de los mismos. Por este motivo realizamos este estudio en nuestra consulta externa de Reumatología.

### *1.1 Pregunta de investigación*

¿Cuál será la prevalencia de los autoanticuerpos positivos en los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en la consulta externa de Reumatología del Hospital Santo Tomás?

## **2. JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS:**

En Panamá, según el Instituto Nacional de Estadística y Censo, entre los años 2000 y 2009 se registraron un total de 156 defunciones a causa de esta enfermedad, siendo 142 casos del sexo femenino y solamente 14 del sexo masculino (6,8). Por otra parte, las cifras del Departamento de Registros Médicos y Estadísticos de salud del Hospital Santo Tomás evidencian que, en Panamá, del total de consultas realizadas con diagnóstico de Lupus durante el 2006, 75 y 721 eran de sexo masculino y femenino, respectivamente. De estos casos, 261 tenían entre 30 y 39 años (8).

Datos estadísticos del Departamento de Registros Médicos del Hospital Santo Tomás describen que en los años 2009 y 2010 se diagnosticaron alrededor de 918 y 935 casos, respectivamente (8). Aparte de esto no se tiene información más específica sobre la presencia de autoanticuerpos en la población panameña que padece esta enfermedad. Hasta la fecha no hay estudios específicos en nuestro hospital, midiendo positividad de autoanticuerpos en nuestros pacientes que padecen lupus. Los mismos nos proporcionan información muy valiosa en cuanto al pronóstico de cada paciente.

Es por ello que la finalidad de este estudio fue describir la prevalencia de anticuerpos positivos en nuestros pacientes.

Conocer la prevalencia de estos anticuerpos nos ayuda a darles seguimiento más estrecho a estos pacientes, ya que, dependiendo de su positividad, pueden tener mayor riesgo de desarrollar complicaciones, que pongan en riesgo la vida de los mismos.

Con este trabajo, sentamos las bases para futuros trabajos de investigación que nos permitan mejorar la atención que le brindamos a nuestros pacientes con LES.

### 3. MARCO TEÓRICO

Los criterios de clasificación son muy útiles para los procedimientos de diagnóstico, aunque hacen referencia a un grupo específico con una enfermedad bien definida. En muchas enfermedades, no disponemos de criterios diagnósticos establecidos, por lo que en la práctica clínica solemos recurrir a los criterios de clasificación (9). Los criterios de clasificación engloban las características clínicas que identifican una enfermedad y la separan de otras enfermedades y otros enfermos con afecciones similares. Como consecuencia, los criterios de clasificación no cubren todo el espectro de manifestaciones de la enfermedad. Los síntomas que no son específicos de una enfermedad y también cursan en patologías semejantes suelen añadirse a los criterios diagnósticos (10). Los criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES) han sido redactados anteriormente en 4 ocasiones: en 1982, 1997, 2012 y 2019. Los criterios SLICC de 2012 solo permiten diagnosticar el LES en un estadio avanzado y totalmente sintomático (11). El principal objetivo de la nueva iniciativa conjunta de la European League Against Rheumatism (EULAR) y el American College of Rheumatology (ACR) era definir los criterios de clasificación del LES de manera que fueran:

- 1) más sensibles que los criterios de 2012 e igual de específicos
- 2) útiles para clasificar/diagnosticar la enfermedad en un estadio temprano.

Diagnosticar el LES lo antes posible permite implementar de manera temprana un tratamiento para prevenir los daños orgánicos permanentes. El objetivo de los criterios de clasificación del LES publicados por la EULAR y el ACR en 2019 es ayudar a diagnosticar la enfermedad de forma precoz (9).

## **Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico de EULAR/ACR 2019**

Los nuevos criterios de clasificación del LES han de cumplir varios requisitos básicos (9):

- 1) Diagnosticar la enfermedad a las personas con LES autoinmune verdadero
- 2) No diagnosticar el LES en casos de enfermedades imitadoras del LES, como infecciones víricas, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedades del sistema hematopoyético, síndrome antifosfolípido primario, anemia hemolítica autoinmune o síndrome hemolítico urémico.
- 3) Determinar cuantitativamente la importancia de cada síntoma.
- 4) Permitir el diagnóstico de la enfermedad lo más temprano posible (antes de un estadio de lesiones orgánicas avanzadas).
- 5) Permitir el diagnóstico de LES en niños.

El criterio inicial es constatar la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en un título  $\geq 1:80$  al menos una vez. Para ello, se lleva a cabo una inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2 (o un ensayo equivalente). Los criterios se agrupan en 7 dominios clínicos y 3 dominios inmunológicos (tabla 1). La mayoría de los dominios contienen varios síntomas. A cada síntoma se le asigna una cantidad de puntos determinada para marcar su relevancia clínica. Para calcular la puntuación total del paciente, se elige el síntoma con mayor puntuación de cada dominio. Además, es suficiente con que lo haya sufrido en cualquier momento. No tiene por qué incidir en el momento de la evaluación. Se deben descartar otras causas no relacionadas con el LES que puedan haber generado los síntomas, p. ej. otras enfermedades sistémicas del tejido conjuntivo, infecciones, neoplasias, efectos de fármacos, enfermedades del sistema hematopoyético y enfermedades cutáneas. La validación de los nuevos criterios ha demostrado que su sensibilidad es similar (96,1 % vs. 96,7 %) y su especificidad es superior (93,4 % vs. 83,7 %) a los criterios de 2012 (9). (Tabla 2)

Tabla1. Criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico de EULAR/ACR 2019	
<b>Criterio Inicial</b>	
anticuerpos antinucleares (ANA) en un título $\geq 1:80$ en HEp-2 o en un ensayo equivalente (en cualquier momento)	
Si no están presentes	No diagnosticar LES
Si están presentes	Aplicar los criterios adicionales
<b>Criterios adicionales</b>	
1) no contar como criterio si hay otra explicación del síntoma que no sea el LES	
2) la incidencia del síntoma una sola vez ya es suficiente	
3) clasificar un caso concreto como LES requiere la presencia de al menos un síntoma del dominio clínico y un total de $\geq 10$ puntos.	
4) los síntomas (criterios) no tienen por qué incidir simultáneamente	
5) solo cuenta el síntoma de mayor puntuación de cada dominio	
<b>Dominios</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Clínicos</b>	
Constitucional	
Fiebre	2
<b>Hematológico</b>	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4
Hemolisis autoinmune	4
<b>Neurológico</b>	
Delirio	2
Psicosis	3
Convulsiones	5
<b>Cutáneo-mucoso</b>	
Alopecia sin cicatrices	2
Llagas en la cavidad bucal	2
Lupus cutáneo subagudo o discoide	4
Lupus cutáneo agudo	6
<b>Membranas serosas</b>	
Derrame en la cavidad pleural o en la cavidad pericárdica	5
Pericarditis aguda	6
<b>Articular-muscular</b>	

Inflamación de $\geq 2$ articulaciones	6
Renal	
Proteinuria $>0,5$ g/24 h	4
Biopsia renal	
Clase II o V de NL	8
Clase III o IV de NL	10
Inmunológicos	
Anticuerpos antifosfolípidos	
anticardiolipinas, anti- $\beta 2$ GP1 o anticoagulante lúpico	2
Sistema del complemento	
Concentración reducida de C3 o C4	3
Concentración reducida de C3 y C4	4
Anticuerpos específicos del LES	
anti-dsDNA	6
anti-Sm	6
Palabras clave: LES — lupus eritematoso sistémico, NL — nefritis lúpica	

Un enfermo entra en la clasificación de LES si presenta anticuerpos antinucleares (ANA) en un título  $\geq 1:80$  en HEp-2 o en un ensayo equivalente, la suma de los puntos es  $\geq 10$  y al menos uno de los síntomas pertenece al dominio clínico.

**Tabla 2. Comparación de los criterios de clasificación de lupus eritematosos sistémico (LES)**

	ACR revisado 1997	SLICC 2012	EULAR/ACR 2019
<b>Cutáneo</b>	Erupción malar; discoide; fotosensibilidad y ulceración oral.	LECA; LECS; LECC; ulceración oral; y alopecia no cicatricial.	LECA: 6 puntos; LECS/DEL: 4 puntos, y alopecia/ulceras orales: 6 puntos.
<b>Articulaciones</b>	Artritis no erosiva $> 2$ articulaciones periféricas	Sinovitis $> 2$ articulaciones periféricas.	Artritis: 6 puntos

<b>Serositis</b>	Pleuritis; Frote o roce pleural; Derrame pleural; y pericarditis.	Pleuritis; pleuritis > 1 día; frote o roce pleural; derrame pleural; pericarditis; dolor pericárdico > 1 día; y ECG con evidencia de derrame pericárdico.	Pericarditis aguda: 6 puntos; y derrame: 5 puntos.
<b>Renal</b>	Proteinuria > 0.5 g/día; y moldes celulares	Proteínas en orina y creatinina de 24 h; 0,5 g de proteínas/24 h; y cilindros de glóbulos rojos.	Clase III/IV: 10 puntos; clase II/V: 8 puntos; y proteinuria > 0,5 g/día: 4 puntos.
<b>Hematológico</b>	< 100 000 células/ µL; anemia hemolítica; leucopenia; linfopenia; y trombocitopenia.	< 100 000 células/µL: anemia hemolítica; leucopenia; linfopenia; y trombocitopenia.	Hemolisis autoinmune o trombocitopenia: 4 puntos; leucopenia: 3 puntos.
<b>Neurológico</b>	Convulsiones y psicosis.	Desorden neurológico.	Convulsiones: 5 puntos; psicosis: 3 puntos; y delirio: 2 puntos.
<b>Inmunológico</b>	ANA positiva; anti-dsDNA, anti-Sm o anticardiolpina.	ANA positiva; anti-dsDNA; anti-sm; antifosfolípido; anticuerpo; Complemento bajo y positividad del test Coombs directo (sin hemólisis)	Anti-Sm o anti-dsDNA: seis puntos

Comparación de los criterios de clasificación de lupus eritematosos sistémico (LES): tomado de: Lancet 2019; 393: 2332–43 Los criterios EULAR/ACR aún no se han validado por completo y se consideran en fase de desarrollo. El requisito de clasificación para el ACR 1997 revisado fue de cuatro o más ítems. El requisito de clasificación para SLICC 2012 fue de 4 ítems (uno clínico y otro inmunológico) o nefritis lúpica con ANA o anti-dsDNA. El requisito de clasificación para EULAR/ACR 2019 fue de 10 puntos o más. ACR: Colegio Americano de Reumatología. SLICC: Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistémico. EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo. LECA: lupus eritematoso cutáneo agudo. SECS: lupus cutáneo subagudo. LECC: lupus eritematoso cutáneo crónico. DLE: lupus eritematoso discoide. ECG: electrocardiograma. ANA: reactividad antinuclear. DsDNA: ADN de doble cadena. \*Criterios de inclusión, título de anticuerpos antinucleares ≥ 1:80. Lancet, The, 2019-06-08, Volumen 393, Número 10188, Páginas 2332-2343

De acuerdo con los criterios de Systemic Lupus International Collaborating (SLICC) 2012 (Ver tabla 2.), la nefritis por lupus puede ser un criterio independiente. En ausencia de nefritis, se deben cumplir cuatro criterios, al menos uno de los cuales es clínico y uno inmunológico (p. Ej. Presencia de autoanticuerpos o complemento bajo). Los criterios de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)/Colegio Americano de Reumatología (ACR) para la clasificación de LES, son solo para la investigación, y tienen un criterio de inclusión de anticuerpos antinucleares (título  $\geq$  1:80), y luego se aplica un peso numérico para otros criterios. Se requiere una puntuación acumulativa de 10 puntos o más para que un paciente se clasifique como que presenta LES.

## **ANTICUERPOS**

La producción de autoanticuerpos es un fenómeno fisiopatológico típico del LES. Estos anticuerpos, incluidos AANs, entre otros, anti-Ro, anti-La, anti-ADNdc, anti-Sm y muchos otros autoanticuerpos, suelen estar elevados en pacientes con LES (12,13). Incluso se han encontrado anticuerpos anti-ADNdc antes de un diagnóstico de LES, lo que muestra una ventaja de diagnóstico precoz. Es cierto que los autoanticuerpos parecen estar relacionados con el desarrollo y pronóstico del LES. El papel más importante de las células B autorreactivas está relacionado con el inicio y la promoción de la patogénesis del LES; por lo tanto, factores de influencia como citocinas, co-estimuladores, quimiocinas y otras células inmunes que regulan la producción de autoanticuerpos pueden afectar la progresión del LES (12,14). El desarrollo del LES se inclinó hacia las mujeres en edad fértil, lo que sugiere que las hormonas pueden contribuir a la regulación de la patogenicidad de los autoanticuerpos (13,15). El riesgo ambiental de fumar también se asocia significativamente con la generación de anticuerpos anti-ADNdc en el LES (16).

Por lo tanto, varios anticuerpos han sido descritos en LES los cuales varían en grados de sensibilidad y especificidad. Mientras algunos autoanticuerpos son asociados con cierto perfil clínico de LES, otros sirven como marcadores de la actividad de la enfermedad (12,17).



Los anticuerpos antinucleares (AANs) son característicos de la enfermedad y serán la prueba inicial realizada. El ensayo de inmunofluorescencia se considera la prueba como estándar de oro para AANs, a pesar de otros métodos de detección como ELISA y ensayos múltiples están ampliamente disponibles estos carecen de sensibilidad. Un AAN positivo se observa en más del 97% de los casos de LES, aunque también se puede ver en varios otros trastornos, así como en una proporción significativa de la población sana, además de tener especificidad del 20%. Un AAN positivo no confirma el diagnóstico de LES, pero un AAN negativo lo hace menos probable. AAN negativo se ha descrito raramente en LES, aunque se considera que se debe a un error metodológico y esos casos tienen un AAN positivo por inmunofluorescencia o un anticuerpo Anti-Ro (SSA) positivo. Se han descrito varios patrones de AAN incluyendo patrones, moteados, homogéneos, centrómeros, citoplasmáticos, nucleolares y densos moteados finos (17,18).

Con la disponibilidad de AANs más específicos dirigidos a antígenos específicos, los patrones de tinción de los AANs no se consideran suficientemente significativos por sí mismos. Los AANs con patrón denso moteado fino (Anti-DFS70) se consideran menos patológicos y los pacientes con AANs con este patrón rara vez desarrollan enfermedades autoinmunes sistémicas. El patrón moteado se ve cuando los AANs se dirigen contra los antígenos como SSA, SSB, Smith, Ribonucleoproteína. El patrón homogéneo se asocia con AANs dirigidos a histonas, cromatina y ADN-dc, mientras que el patrón de centrómero se asocia con anticuerpos anti-centrómero observados en la esclerosis sistémica limitada (19,20).

Además de servir como marcadores de enfermedad, los AANs pueden tener un papel directo en las manifestaciones clínicas del LES, aunque este papel depende de la especificidad y la cantidad de anticuerpos presentes. Además, la identificación de cualquier función de la enfermedad requiere el uso de un ensayo que permita la medición específica de ese anticuerpo. Al considerar el papel de los AANs en la enfermedad, las propiedades del antígeno diana también son determinantes importantes de la patogenicidad porque, en algunos casos, los antígenos diana son

los inductores reales de inflamación y los AANs sirven como conductos al sitio de acción (17,18).

Así como de LES, los AANs se pueden ver en varias otras condiciones como se indicó anteriormente. Más del 20% de la población normal sana, especialmente mujeres o familiares de pacientes con enfermedades autoinmunes pueden tener un ANA positivo, aunque los títulos superiores a 1:320 son infrecuentes. Otros trastornos reumatológicos asociados con un AANs positivo incluyen lupus inducido por fármacos, esclerosis sistémica, polimiositis / dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Raynaud, lupus cutáneo y fibromialgia. Muchas otras enfermedades autoinmunes se asocian con un AANs positivo que incluye hepatitis autoinmune, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto y púrpura trombocitopénica idiopática. También se ha informado que varias infecciones y neoplasias malignas se asocian con un AANs positivo (18,20).

Un ANA positivo debe ir seguido de pruebas de autoanticuerpos más específicos para detectar el antígeno responsable del AANs positivo. Debe tenerse en cuenta que, con frecuencia, un AANs positivo no se asociará con ninguno de los autoanticuerpos más específicos conocidos. Hay varios objetivos posibles para los AANs, y cualquier péptido sintetizado dentro del núcleo de la célula sirve como un antígeno potencial; sin embargo, hasta ahora, solo unos pocos han sido identificados como de relevancia clínica. Un AANs positivo con una prueba negativa para pruebas de autoanticuerpos más específicos tiene menos probabilidades de estar asociado con una enfermedad autoinmune sistémica (12,17).

También, dado que los pacientes con AANs positivos pueden tener una mayor respuesta al tratamiento con ciertos agentes biológicos en comparación con los pacientes con AANs negativos, se ha creado una nueva entidad nosológica conocida como "LES activo con autoanticuerpos positivos" en ausencia de pruebas sólidas. En este contexto, los AANs se utilizan como marcadores diagnósticos para

identificar un subconjunto putativamente sensible al tratamiento de pacientes con LES (18).

El ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IIFA) en HEp-2 células se utiliza ampliamente para la detección de antinucleares anticuerpos (AANs). La prueba HEp-2 IIFA tiene mucho más que ofrecer: además del título o la intensidad de la fluorescencia, también proporciona patrones de fluorescencia. Estos últimos incluyen el núcleo y el citoplasma de las células en interfase, así como los patrones asociados con las células mitóticas (21). El Consenso Internacional sobre la iniciativa ANA Patterns (ICAP) ha alcanzado previamente consenso sobre la nomenclatura y definiciones de HEp-2 Patrones IIFA (21). Existen 29 patrones de relevancia clínica por parte del ICAP. Se han descrito un total de 15 patrones nucleares HEp-2 IIFA, es decir, AC-1-AC-14 y AC-29. Los patrones citoplasmáticos HEp-2 IIFA son 9 de AC-15-AC-23. Finalmente, los patrones de células mitóticas HEp-2 IIFA son 5 de AC-24-AC-28 (21). El consenso sobre la relevancia clínica se define en el contexto clínico del paciente, es decir, la sospecha de enfermedad, e incluye las pruebas de seguimiento recomendadas dentro del espectro de especificidades antigénicas que están disponibles comercialmente. Obviamente, si las pruebas de seguimiento identifican el antígeno, la relevancia clínica puede refinarse aún más (21).

Los anticuerpos anti-ADNdc tienen más del 95% de especificidad para él LES, pero se observan solo en aproximadamente el 60% al 70% de los pacientes con LES. Por tanto, un Anti-ADNdc negativo no descarta el diagnóstico de LES. En particular, los anticuerpos anti-ADNss (una cadena) se consideran no específicos y pueden verse como un error de laboratorio, así como en la población sana. La prueba de radioinmunoensayo de Farr se considera la prueba estándar de oro para la detección de anticuerpos anti-ADNdc, aunque no se utiliza con frecuencia. Las pruebas ELISA están disponibles, pero tienen un alto riesgo de dar un resultado falso positivo. La prueba de inmunofluorescencia mediante el método de Crithidia Luciliae se puede utilizar para confirmar la presencia de anticuerpos anti-ADNdc.

Los anticuerpos anti-ADNdc también se pueden observar en el lupus inducido por fármacos, especialmente secundarios a agentes anti-TNF e interferón-alfa. En raras ocasiones, se han informado títulos bajos de anticuerpos anti-ADNdc en la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren (17,18,20). En el LES, los anticuerpos anti-ADNdc pueden correlacionarse con la actividad de la enfermedad y con el desarrollo de nefritis lúpica. Como resultado de la asociación entre los anticuerpos anti-ADN y la actividad de la enfermedad, las pruebas de estos autoanticuerpos a menudo se realizan repetidamente durante el seguimiento del paciente. Los niveles de anticuerpos anti-ADNdc pueden variar ampliamente con el tiempo, especialmente en pacientes con nefritis activa, y esencialmente pueden desaparecer durante el tratamiento, solo para regresar durante un brote (14,17,18).

Los anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB) se dirigen a partículas de ribonucleoproteína. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La se observan en hasta el 90% de los casos de síndrome de Sjögren, pero también se pueden ver en el LES (Anti-Ro hasta en un 50% y Anti-La hasta en un 20%). En el LES, pueden asociarse con síndrome de Sjögren secundario y queratoconjuntivitis seca, lupus cutáneo subagudo, fotosensibilidad, bloqueo cardíaco congénito y lupus neonatal (17).

Los anticuerpos anti-Smith se observan en menos del 30% de los pacientes con LES, pero tienen una especificidad del 99% para el LES. Se observan más en pacientes afroamericanos con LES. Los anticuerpos anti-Smith en el LES suelen estar siempre asociados con los anticuerpos AntiU1-RNP que se observan en hasta el 30% de los pacientes con LES. Los anticuerpos anti-U1-RNP también se pueden observar en la enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD), aunque en la MCTD faltan anticuerpos anti-Smith. Los anticuerpos anti-ribosomales-P son muy específicos de LES, aunque su prevalencia en LES es menor al 5%, y pueden correlacionarse con manifestaciones neuropsiquiátricas de LES (15,17,18). Los anticuerpos anti-RNP también son una característica de la enfermedad mixta del tejido conectivo, una afección caracterizada por signos y síntomas de diversas afecciones reumáticas, que incluyen LES, artritis reumatoide y SSc. En la

enfermedad mixta del tejido conectivo, los títulos de anticuerpos anti-RNP pueden ser muy altos. Sin embargo, los anticuerpos anti-RNP y anti-SSA / Ro60 son biomarcadores importantes para la construcción de perfiles clínicos y serológicos de pacientes con esta enfermedad. De hecho, los anticuerpos anti-RNP son uno de los tipos de ANA más comúnmente expresados en el LES, mientras que anti-SSA / Ro60 a menudo está presente durante la pre-autoinmunidad, una etapa de la enfermedad en la que aún no se han desarrollado signos y síntomas completos a pesar de aumenta la expresión de ANA y citocinas. En vista de los importantes efectos inmunológicos de los anticuerpos anti-RNP, las manifestaciones graves de la enfermedad que se observan comúnmente en pacientes con ascendencia africana (como la nefritis) podrían estar relacionadas con su patrón serológico general, que comprende anticuerpos que reconocen nucleosomas, así como anticuerpos que son específicos para LES (como anticuerpos anti-Sm) y aquellos que pueden expresarse en otras enfermedades (como anticuerpos anti- RNP) (12,17,18,20).

Los anticuerpos antihistonas no son específicos del lupus inducido por fármacos y se pueden observar en 50 a 70% de los casos de LES. Los anticuerpos anti-centrómero y anti-topoisomerasa-I (SCL70) se observan en la esclerosis sistémica y rara vez en el LES (menos del 5%). En la miositis se observan anticuerpos anti-histidil-tRNA-sintetasa. Los pacientes con LES también pueden tener anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulantes lúpicos, anticardiolipina y anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I) y están asociados con más eventos trombóticos y resultados adversos relacionados con el embarazo (13,20).

Los complementos C3 y C4 deben comprobarse en pacientes con LES o sospecha de LES y los niveles bajos de complemento indican consumo de complemento y pueden correlacionarse con la actividad de la enfermedad. Los marcadores de inflamación como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva pueden estar elevados. Se controlarán hemogramas completos, pruebas de función hepática y pruebas de función renal, incluida la creatinina sérica, análisis de orina y

cuantificación de proteínas en orina (proteína en orina de 24 horas o cociente proteína / creatinina en orina puntual) para evaluar la afectación de órganos. La aspiración de líquido sinovial revela un líquido inflamatorio. Las radiografías articulares pueden mostrar osteopenia periarticular, deformidades o subluxación, pero rara vez muestran erosiones. Si se sospecha de una endocarditis en sacos de Libman, se realizarán estudios de diagnóstico por imágenes de tórax con tomografía computarizada, diagnóstico cardíaco que incluye ecocardiografía (transesofágica), diagnóstico del SNC con resonancia magnética y / o punción lumbar si se sospecha afectación de un órgano específico. Siempre se debe realizar una biopsia renal ante la sospecha de nefritis lúpica. Las biopsias de piel se pueden considerar especialmente si la presentación es atípica. El aumento de los niveles de anticuerpos anti-ADN y la disminución de las proteínas C3 y C4 del componente del complemento durante la enfermedad activa también apoyan un papel patógeno para los complejos inmunes; Dado que la formación y el depósito de inmunocomplejos pueden tener lugar con el tiempo y preceder a los acontecimientos clínicos, es posible que las concentraciones de inmunorreactantes no aumenten en el momento de la presentación del paciente (17,18,20).

Algunas respuestas de ANA parecen disminuir con el tiempo y disminuir apreciablemente en una etapa de la enfermedad que puede denominarse post-autoinmunidad; esta etapa ocurre después del diagnóstico de la enfermedad, al igual que la pre-autoinmunidad ocurre antes del diagnóstico. Durante la post-autoinmunidad, la reducción de las respuestas de ANA podría reflejar la historia natural de la enfermedad, así como los efectos de la terapia. La hidroxicloroquina, un pilar de la terapia del LES, podría modular el equilibrio general del sistema inmunológico a través de los efectos sobre el TLR y otras vías de señalización como cGAS-STING, afectando así indirectamente la producción de anticuerpos. Además, rituximab, belimumab, ciclofosfamida y micofenolato mofetilo pueden afectar la función de las células B, aunque belimumab y micofenolato mofetilo pueden tener efectos directos sobre las células plasmáticas y los glucocorticoides pueden afectar los niveles de IgG. Sin embargo, aún no se ha demostrado hasta qué punto estas

acciones pueden alterar la producción de ANA, especialmente por células plasmáticas de vida larga, y la expresión de nuevos ANA puede, no obstante, ocurrir después del diagnóstico, y el proceso de propagación del epítipo continúa a pesar de la terapia (18).

Tabla 3. Evalúa la evidencia de estudios de laboratorio en pacientes con LES (2,22,23).

Tabla 3. Pruebas de laboratorio para diagnóstico en pacientes con LES	
1a	La prueba de cribado de ANA mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), utilizada en el proceso diagnóstico del LES, presenta una sensibilidad entre el 93% y el 100%, pero no es específica de esta enfermedad, con resultados positivos frecuentes en otras enfermedades inflamatorias del tejido conectivo e incluso en individuos sanos, y ofrece un bajo rendimiento diagnóstico en poblaciones con baja prevalencia de LES
2a	La utilización del sustrato celular humano HEp-2 en la detección de ANA mediante IFI mejora la sensibilidad de la prueba
1a	La prueba de cribado de ANA presenta un elevado valor predictivo negativo, próximo al 100%, y una baja razón de probabilidad negativa, de manera que un resultado negativo es muy útil para casi excluir el diagnóstico de LES
1a	Dada su baja especificidad y la escasa prevalencia de LES en la población general, la prueba de cribado de ANA solo muestra un adecuado rendimiento diagnóstico en personas con dos o más síntomas o signos sugestivos de LES
1b	Un tercio de individuos supuestamente sanos tienen una prueba de ANA positiva a título de 1:40, mientras que solo ocurre en un 13% a título de 1:80 y en un 5% a título de 1:160, con variaciones étnicas y etarias
3a	El título de ANA se eleva con la edad, especialmente en las mujeres, independientemente de la presencia de un diagnóstico de LES
2a	Pueden presentar títulos elevados o moderados de ANA las embarazadas, los pacientes con neoplasias, infecciones, u otras enfermedades inmunes y los familiares de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas

1b	El punto de corte del título de ANA-IFI de mayor sensibilidad para el cribado de ANA es 1:40, pero con baja especificidad
2a	En el proceso diagnóstico del LES, la solicitud de autoanticuerpos en serie incrementa la validez de las pruebas inmunológicas.
1a	Los autoanticuerpos más específicos para el diagnóstico del LES son anti-ADNdc, anti-Sm, anti-Ribosomal P y anti-nucleosoma
1a	La detección de anticuerpos anti-ADNdc mediante IFI con sustrato de Crithidia luciliae es más específica que el RIA Farr y el ELISA para la discriminación diagnóstica entre personas con LES y otras enfermedades del tejido conectivo o individuos sano
1a	Una prueba positiva de detección de anticuerpos anti-ADNdc mediante IFI con sustrato de Crithidia luciliae o radioinmunoensayo Farr con título o concentración elevada, en personas con clínica sugerente de LES y prueba de ANA positiva, confirma el diagnóstico de LES con alta probabilidad, por su elevada especificidad (97%) y RPP (16,4)
1a	Una prueba negativa de detección de anticuerpos anti-ADNdc mediante IFI con sustrato de Crithidia luciliae o radioinmunoensayo Farr, en personas con clínica sugerente de LES y prueba de ANA positiva, no descarta el diagnóstico de LES, dada su baja sensibilidad (57%) e inadecuada RPP (0,49)
1a	Los títulos elevados de anticuerpos anti-ADNdc son más específicos del LES que los títulos discretamente superiores a los niveles de referencia
2a	Existe variabilidad en la validez diagnóstica y pronóstica y en la concordancia de las diferentes técnicas de identificación simultánea múltiple de autoanticuerpos, incluyendo anticuerpos anti-ADNdc (inmunoensayo lineal, microesferas múltiples), que en general no superan la sensibilidad de ELISA convencional, aunque la reciente automatización de estos métodos ha mejorado su especificidad y reproducibilidad
3a	La prevalencia de anticuerpos anti-Sm en personas con LES muestra variaciones étnicas, siendo más elevada en pacientes afroamericanos y afrocaribeños que en caucásicos
1a	La detección de anticuerpos anti-Sm tiene utilidad clínica en el diagnóstico de confirmación del LES ya que una prueba positiva con título o concentración elevada en personas con clínica sugerente de esta enfermedad y prueba de ANA positiva, confirma el diagnóstico con alta probabilidad diferenciándolo de otras enfermedades reumáticas, por su elevada especificidad (96%) y RPP (26,5)



1a	Una prueba negativa de detección de anticuerpos anti-Sm carece de utilidad clínica para la exclusión del diagnóstico de LES en personas con clínica sugerente de esta enfermedad y prueba de ANA positiva, ya que no descarta el diagnóstico por su baja sensibilidad (30%) e inadecuada RPN (0,7)
2a	Las diferentes técnicas de identificación de anticuerpos anti-Sm, ID, CIE, ELISA, IB lineal o microesferas antigénicas múltiples, muestran sensibilidades y especificidades similares en el diagnóstico del LES, aunque las diferentes marcas comerciales ELISA muestran variabilidad en su validez diagnóstica y concordancia, y la ID y el IB ofrecen mejores especificidades
1a	Las diferentes técnicas de identificación de anticuerpos anti-Sm, ID, CIE, ELISA, IB lineal o microesferas antigénicas múltiples, muestran sensibilidades y especificidades similares en el diagnóstico del LES, aunque las diferentes marcas comerciales ELISA muestran variabilidad en su validez diagnóstica y concordancia, y la ID y el IB ofrecen mejores especificidades
3a	Los anticuerpos anti-nucleosoma están presentes en un 60-75% de personas con LES y aunque es frecuente su asociación con los anticuerpos anti-ADNdc, un 21% de los pacientes expresan solo este autoanticuerpo
2a	Los anticuerpos anti-nucleosoma cuantificados mediante ELISA tienen una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del LES del 61% y el 94%, respectivamente
2a	Los anticuerpos anti-RibP son específicos del LES y su alta especificidad (9899%) y RPP (23,7) los hace útiles para soportar el diagnóstico de LES, pero no para excluirlo si son negativos por su baja sensibilidad (14-23%) e inadecuada RPN (0,86)
3a	Los anticuerpos anti-histona se detectan en el 35%-70% de personas con LES y en más del 95% de las personas con lupus inducido por fármacos. En estos últimos pacientes suelen ser los únicos anticuerpos presentes
3a	Los anticuerpos anti-Ro y anti-La no son específicos del LES del adulto por lo que carecen de utilidad diagnóstica en esta enfermedad, excepto en pacientes con clínica sugestiva y ANA negativos
A	Como norma general, no se recomienda realizar la prueba de detección de anticuerpos antinucleares si no existen al menos dos manifestaciones clínicas sugestivas de LES

A	El método de elección para la detección de anticuerpos antinucleares en el proceso diagnóstico del LES es la inmunofluorescencia indirecta por su elevada sensibilidad
A	En el caso de utilizar un método ELISA para la detección de anticuerpos antinucleares, con técnica convencional o basada en microesferas antigénicas de probada sensibilidad similar o superior a la inmunofluorescencia indirecta, el resultado positivo siempre debe confirmarse mediante inmunofluorescencia indirecta.
A	Los títulos de anticuerpos antinucleares detectados a través de inmunofluorescencia indirecta por debajo de 1:40 (< 5 UI/ml) deben considerarse negativos.
A	Se recomienda interpretar un resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos antinucleares en el contexto clínico del paciente ya que, por si sola, no establece en absoluto el diagnóstico de LES.
A	En pacientes con síntomas o signos relacionados con el LES y prueba de ANA positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos específicos anti-ADNdc de alta afinidad tipo IgG y anticuerpos anti-Sm para confirmar el diagnóstico de LES
A	Para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades del tejido conectivo en pacientes con prueba de ANA positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos anti-ADNdc mediante inmunofluorescencia indirecta con sustrato de Crithidia lucillae
A	Un título elevado de anticuerpos anti-ADNdc en pacientes con clínica sugerente y prueba de ANA positiva debe hacer considerar el LES como primera opción diagnóstica
B	Para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades del tejido conectivo en pacientes con prueba de ANA positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Sm con ID, IB, CIE, ELISA o inmunoensayo simultáneo múltiple con microesferas antigénicas
A	No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-RNP con fines diagnósticos en personas con clínica sugerente de LES
B	En personas con síntomas o signos relacionados con el LES, prueba de ANA positiva y anticuerpos específicos anti-ADNdc de alta afinidad, anti-Sm y antinucleosoma negativos, la determinación de anticuerpos anti-RibP podría ser de utilidad para el diagnóstico de LES
C	No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La con finalidad diagnóstica de LES, excepto en ausencia de otros autoanticuerpos en personas con clínica sugestiva

C	Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-histona solo ante sospecha de personas con LES inducido por fármacos
Palabras clave	ID: inmunodifusión. CIE: contrainmunolectroforesis. IB: inmunoblotting. RIA: radioinmunoensayo. RPP: razón de probabilidad positiva. RPN: razón probabilidad negativa. LES: lupus eritematoso sistémico

## ELISA

Dos equipos de investigación diferentes inventaron la ELISA directa simultáneamente por los científicos Eva Engvall y Peter Perlman y por Van Weemen y Schuurs. La ELISA se desarrolló mediante la modificación del radioinmunoensayo (RIA). Esto se hizo mediante la conjugación de antígeno marcado y anticuerpo con enzimas en lugar de yodo radiactivo <sup>125</sup>. El nuevo método se utilizó por primera vez para determinar los niveles de IgG en suero de conejo (24).

El ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA). Esta prueba inmunológica es muy sensible y se utiliza para detectar y cuantificar sustancias, como anticuerpos, antígenos, proteínas, glicoproteínas y hormonas (24,25). La detección de estos productos se lleva a cabo mediante la formación de complejos entre anticuerpos y antígenos para producir un resultado medible. Un anticuerpo es un tipo de proteína producida por el sistema inmunitario de un individuo. Este tipo de proteína tiene regiones específicas que se unen a los antígenos. Un antígeno es una proteína que puede provenir de alguna fuente extraña y, cuando se une a un anticuerpo, induce una cascada de eventos a través del sistema inmunológico del cuerpo. Esta interacción se utiliza en las pruebas ELISA y permite identificar anticuerpos y antígenos proteicos específicos, con sólo pequeñas cantidades de una muestra de prueba. Las pruebas ELISA se utilizan para diagnosticar la infección por VIH, las pruebas de embarazo y la tipificación de la sangre, entre otras (24,25).

El último desarrollo, en 2012, fue un ELISA basado en enzimas ultrasensibles que manipula nano partículas como reporteros cromógenos. Esta técnica puede generar una señal de color visible a simple vista, con color azul para resultados positivos y

color rojo para resultados negativos. Sin embargo, este método es cualitativo y sólo puede determinar la presencia o ausencia de un analito y no su concentración (24).

Las pruebas ELISA se realizan en placas de poliestireno, normalmente en placas de 96 pocillos revestidas para que la proteína se adhiera muy fuertemente. Dependiendo del tipo de ELISA, las pruebas requieren un anticuerpo de detección primario y/o secundario, analito/antígeno, anticuerpo/antígeno de recubrimiento, tampón, lavado y sustrato/cromógeno (24,25).

El anticuerpo de detección primario es un anticuerpo específico que sólo se une a la proteína de interés, mientras que un anticuerpo de detección secundario es un segundo anticuerpo conjugado con enzimas que se une a un anticuerpo primario que no está conjugado con enzimas (24).

Existen cuatro tipos principales de ELISA:

- 1) ELISA directo (placa recubierta de antígeno; cribado de anticuerpos)
- 2) ELISA indirecto (placa recubierta de antígeno; cribado de antígeno/anticuerpo)
- 3) ELISA en sándwich (placa recubierta de anticuerpo; antígeno de cribado)
- 4) ELISA competitivo (cribado de anticuerpos)

Los datos obtenidos de las pruebas ELISA pueden ser cuantitativos, cualitativos o semicuantitativos. Los resultados de la concentración cuantitativa se trazan y se comparan con una curva estándar. Los resultados cualitativos confirman o niegan la presencia de un antígeno/anticuerpo concreto en una muestra. Los resultados semicuantitativos comparan la intensidad de las señales, lo que permite comparar los niveles relativos de antígeno en una muestra (24,25).

### **Quimioluminiscencia**

La observación e investigación de los fenómenos luminiscentes tiene una larga historia, se han descrito desde el año 1500-1000 a.C. en las Crónicas Chinas, Shih Ching, así mismo en estos años se hace referencia a los organismos luminiscentes. En 1555 Conrad Gesner publica un libro sobre fenómenos luminiscentes, para el

año 1603 Vincenzo Cascariolo introduce la luminiscencia de los sólidos. Posteriormente en 1668 Robert Boyle explica las diferencias esenciales entre incandescencia y luminiscencia. En el año 1877 Radziszewski observo por primera vez la emisión de luz causada por reacciones químicas. Los años venideros de 1888-1964 investigadores como Eilhard Wiedemann introdujo el término de luminiscencia, Albrecht describió las propiedades quimioluminiscentes del Luminol (24).

Actualmente se conoce como el proceso por el cual un material genera radiación no térmica (depende de las características del tipo de material) (24,25).

Consiste en un proceso de emisión de radiación electromagnética por parte de un compuesto en estado excitado. Este estado excitado se habrá alcanzado como consecuencia de una reacción química. La medida de la radiación emitida por la muestra problema, es directamente proporcional a la concentración de analítico. Se realiza con un luminómetro, mucho más accesible que un fluorímetro. La metodología es sencilla, rápida y con gran intervalo de respuesta lineal, sin embargo, las enzimas empleadas como marcadores que catalizan reacciones quimioluminiscentes pueden inactivarse durante las reacciones de marcaje. Solo podrán marcar antígenos de bajo peso molecular (24,25).

Mecanismo: Dos reactivos, normalmente un sustrato y un oxidante en presencia de algunos cofactores, reaccionan para formar un producto o intermedio de la reacción, algunas veces en presencia de un catalizador. Después, parte del producto o intermedio pasa a un estado electrónicamente excitado, que puede a continuación relajarse hasta el estado fundamental con emisión de un fotón. El sustrato es el precursor QL, que se convierte en la molécula excitada electrónicamente, responsable de la emisión de luz. El catalizador, enzima o ion metálico, reduce la energía de activación y proporciona el ambiente adecuado para la producción de una alta eficacia QL durante el proceso. La luz es directamente proporcional a la cantidad de analito. Algunos compuestos luminiscentes que participan en muchas reacciones son: *Luminol*, *esteres de acridinio* y *lucigenina* (25).

El equipo instrumental necesario para llevar a cabo este método analítico comprende fundamentalmente una cámara de redacción donde tiene lugar la reacción química que dé lugar al estado excitado del analito, un selector de longitudes de onda para discriminar la radiación medida, un detector que genere una señal y el dispositivo de la misma (25).

Características: Un resultado positivo por Quimioluminiscencia puede considerarse válido cuando es positiva la Inmunofluorescencia indirecta sobre *Crithidia luciliae*. Un resultado negativo por Quimioluminiscencia puede considerarse válido cuando es negativa la Inmunofluorescencia indirecta sobre *Crithidia luciliae*. El empleo de la técnica de Quimioluminiscencia en la búsqueda de anticuerpos contra ADNdc resulta útil para discriminar los resultados negativos. La Quimioluminiscencia no puede sustituir a la inmunofluorescencia indirecta para la investigación de anticuerpos contra-ADNdc (24,25).

En este protocolo utilizaremos este método; ya que es con el que cuenta el laboratorio de inmunología del hospital Sato Tomás.

#### **4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

##### *4.1 Objetivo General*

Determinamos la prevalencia de autoanticuerpos positivos en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en la consulta externa de reumatología del Hospital Santo Tomás en el periodo de marzo de 2019 a marzo de 2020.

##### *4.2 Objetivos Específicos*

1. Describimos las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico atendidos en la consulta externa de Reumatología del Hospital Santo Tomás.
2. Describimos el Patrón, título y técnica de anticuerpos antinucleares (ANA), más frecuente en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico atendidos en la consulta externa de Reumatología del Hospital Santo Tomás.
3. Describimos el título y técnica de Anti-ADN dc más frecuente en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico atendidos en la consulta externa de Reumatología del Hospital Santo Tomás.
4. Describimos el título y técnica de Anti-RO, Anti-La, Anti-Sm, Anti-RNP más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico atendidos en la consulta externa de Reumatología del Hospital Santo Tomás.
5. Describimos los rangos del valor de C3 y C4 más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico atendidos en la consulta externa de Reumatología del Hospital Santo Tomás.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 Definición de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Valor
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contado desde su nacimiento	Número de años cumplidos en el periodo de tiempo del estudio, basado en la fecha de nacimiento, se obtiene del contenido en el expediente.	18 y 24 años 25 y 44 años 45 y 65 años > 65 años
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Género del paciente consignado en el contenido del expediente.	Mujer Hombre
Escolaridad	Es el grado de educación alcanzado por un individuo	Período que la persona permaneció en el sistema educativo formal siendo un nivel bajo en los casos que no haya recibido educación, o tiene solo educación primaria, ya sea que la haya completado o no, intermedio si tiene educación secundaria, ya sea que la haya completado o no, y alto si tiene algún grado de educación	Primaria o baja Secundaria o intermedia Universitaria o alto Ninguna o baja.



		Universitaria. Consignada en el expediente clínico.	
Tiempo de duración de la enfermedad	Tiempo que ha vivido el paciente con LES desde su diagnóstico.	consignados en el expediente clínico	< 1 año 1-5 años 6-10 años 11- 15 años 16 – 20 años >20 años
Asegurado	Paciente que goza de beneficios de Seguro Social	Si tiene o no seguro social	Asegurado No asegurado
Dirección	Lugar donde vive cada individuo dentro de la geografía nacional	Sitio donde vive cada individuo, se obtiene del contenido del expediente.	Panamá Centro Provincias
Nacionalidad	Condición que reconoce a una persona la pertenencia a un estado o nación, lo que conlleva una serie de derechos y deberes políticos y sociales.	País donde nació cada paciente consignado en el expediente clínico	Panameño Extranjero
Ocupación	Profesión que se desempeña para ganar el sustento	Trabajo indicado por el paciente y consignado en el expediente clínico.	Empleado Desempleado

ANA	Son inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos (nucleares y citoplasmáticos).	Definir título y patrón de inmunofluorescencia indirecta en los sustratos de las líneas celulares HEp-2. Consignados en el Expediente clínico.	Título y patrón de inmunofluorescencia indirecta.
Anti ADN dc	Son anticuerpos que reaccionan con ADN (ácido desoxirribonucleico desnaturalizado hélice simple, anti-ADN de doble cadena).	Definir el título mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta contra <i>Chrithidia luciliae</i> (título normal <1:10) o ELISA. Consignados en el Expediente clínico.	Título en valor numérico.  Técnica: inmunofluorescencia indirecta contra <i>Chrithidia luciliae</i> o ELISA.
Anti Ro/ SSa	Son inmunoglobulinas contra proteínas de 52kD y 60kD asociadas a ARN (ácido ribonucleico). 40-95% en Síndrome de Sjögren.	Definir el título mediante la técnica de ELISA o quimioluminiscencia. Consignado en el expediente clínico.	Título en valor numérico  Técnica: ELISA o Quimioluminiscencia.
Anti La /SSb	Es una inmunoglobulina contra la proteína La de 45kD. Actúa como chaperona del ARN y participar en el metabolismo del mismo, especialmente en la terminación de la ARN polimerasa III. 50% y el 87% en Síndrome de Sjögren.	Definir el título mediante la técnica de ELISA o quimioluminiscencia. Consignado en el expediente clínico.	Título en valor numérico  Técnica: ELISA o Quimioluminiscencia.

Anti RNP	Reaccionan contra Proteínas asociadas como U1RNA y la forma U1 snRNP. 25 al 50% en pacientes con LES.	Definir el título mediante la técnica de ELISA o quimioluminiscencia. Consignado Expediente clínico.	Título en valor numérico Técnica: ELISA o Quimioluminiscencia.
Anti Sm	Es una inmunoglobulina dirigida contra ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) que forman parte del complejo multiproteico encargado del empalme del ARN. 97% especificidad para LES.	Definir el título mediante la técnica de ELISA o quimioluminiscencia. Consignado en el expediente clínico.	Título en valor numérico Técnica: ELISA o Quimioluminiscencia.
C3	Fracción del complemento que contribuye a la opsonización, quimiotaxis y tiene función bactericida.	Definir el título mediante la técnica de turbidimetría o nefelometría. Consignado en el expediente clínico.	Título en valor numérico
C4	Fracción del complemento que contribuye a la opsonización, quimiotaxis y tiene función bactericida	Definir el título mediante la técnica de turbidimetría o nefelometría. Consignado en el expediente clínico.	Título en valor numérico

### 5.1.1 Diseño de estudio

- **Tipo de estudio:** Estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal. En los meses de marzo de 2019 a marzo de 2020.

- Lugar: El mismo se realizó mediante la revisión de expedientes clínicos en físico y electrónicos que se encuentren en programa SEIS, de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que fueron atendidos en la consulta externa de Reumatología Hospital Santo Tomás durante los meses de marzo de 2019 a marzo de 2020.

## *5.2 Universo del estudio*

- La totalidad de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en la consulta externa de Reumatología del Hospital Santo Tomás durante el periodo de marzo de 2019 a marzo de 2020. Según datos del departamento de registros médicos del Hospital Santo Tomás se atendieron 278 pacientes con el diagnóstico de LES durante este periodo de tiempo. Los títulos de los anticuerpos y las técnicas o métodos incluidos en el estudio son los que se encontraron consignados en cada expediente clínico durante el periodo del estudio, así como también, en años anteriores. Cabe resaltar que solo se incluyeron los resultados de anticuerpos antinucleares medidos por técnica de inmunofluorescencia indirecta a través de células HEp-2 y anti ADN dc medidos con las técnicas de inmunofluorescencia indirecta en Crithidia Luciliae o ELISA. Por otro lado, Anti SSa/ Ro, Anti SSb/ La, Anti Smith (anti Sm) y Anti RNP se incluyeron solo si fueron medidos por técnicas o métodos de quimioluminiscencia o ELISA.
- Aquellos pacientes, cuyo expediente clínico no contenía uno o alguno de los anticuerpos incluidos en el presente estudio; el o los anticuerpos faltantes, se registraron en la base de datos con las siglas NR (no realizado) y en los resultados se expresaron como porcentajes de pruebas no realizadas para cada anticuerpo. Cabe resaltar que esto no afectó la tasa de respuesta, ni la construcción del perfil de anticuerpos.

### 5.3 Muestra

- Se realizó con el 100% de los pacientes con LES atendidos en la consulta externa durante el periodo del estudio.

### 5.4 Método de muestreo

Utilizamos el método no probabilístico, por conveniencia. Fueron revisados, aceptados y captados de manera consecutiva todos los expedientes clínicos en físico y electrónico de pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso Sistémico que se encontraban en el programa SEIS y que cumplieron con los criterios de inclusión. Además, que fueron atendidos en la consulta externa de Reumatología del Hospital Santo Tomás, durante el periodo de marzo de 2019 a marzo de 2020.

### 5.5 Criterios de inclusión y exclusión.

#### 5.5.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso Sistémico que tengan  $\geq 18$  años de edad cumplidos en el momento del estudio.
2. Pacientes atendidos en la consulta externa de Reumatología, con expediente clínico en físico o electrónico en el programa SEIS (Sistema de electrónico de información de salud) durante el periodo de estudio.
3. Pacientes con resultado de anticuerpos en su expediente clínico en físico o electrónico en el programa SEIS.

#### 5.5.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes sin diagnóstico de Lupus eritematoso Sistémico.
2. Pacientes con diagnóstico de otra enfermedad autoinmune además del lupus eritematoso sistémico.
3. Pacientes sin expediente clínico en físico o electrónico en el programa SEIS
4. Pacientes sin ningún resultado de anticuerpos en su expediente clínico en físico o electrónico en el programa SEIS.

### *5.6 Plan de análisis estadísticos y procesamiento de datos*

- En el análisis estadístico se utilizaron porcentajes y frecuencias para analizar las variables cualitativas. Por otro lado, se utilizaron el promedio y desviación estándar en aquellas variables cuantitativas.

### *5.7 Aspectos éticos*

Este estudio de investigación fue de riesgo mínimo. Nos comprometimos a cumplir con las normas internacionales y nacionales éticas (ver declaración adjunta). Se utilizaron códigos para la identificación de los casos de modo que fue garantizado el anonimato de la identidad y datos personales de cada uno de los pacientes. El protocolo fue sometido a consideración, evaluación y aprobación previa al inicio del estudio de esta investigación por parte del Servicio de Reumatología, la Coordinación Institucional de Docencia e Investigación y la Dirección General de Investigación (DIGESA).

### *5.8 Procesos Administrativos y de control*

1. Para la presentación de las referencias bibliográficas se utilizó el programa computacional Mendeley versión 2020 configurado para el estilo Vancouver.
2. Para la recolección de datos se utilizó el programa de cálculo Excel office 2019. Para el análisis de datos se utilizó el programa IBM SPSS software versión 25.

## 6. RESULTADOS

Se revisaron en el presente estudio 278 expedientes clínicos electrónicos a través, del programa SEIS y en físico de pacientes con el diagnóstico de LES atendidos en la consulta externa de Reumatología del Hospital Santo Tomás, durante el periodo de marzo de 2019 a marzo de 2020 según departamento de registros médicos. Posterior a esta revisión, solo cumplieron con los criterios inclusión 188 expedientes. De los cuales 93.1% fueron mujeres, con una media de edad de  $42.38 \pm 13.45$ ; el 46.3% fueron a la escuela primaria, 30.9% pertenecen a la región metropolitana, 82.6% son desempleados, 63.8% son no asegurados. Con respecto al tiempo de duración de la enfermedad 37.2% corresponde al rango entre 1-5 años. Mayores detalles demográficos se concentran en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

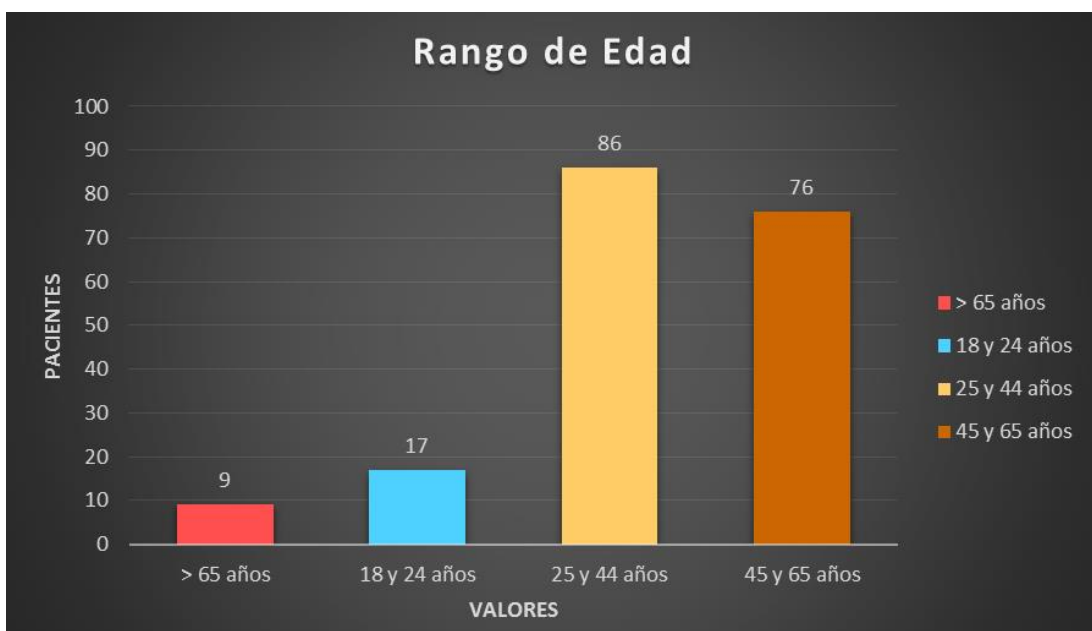
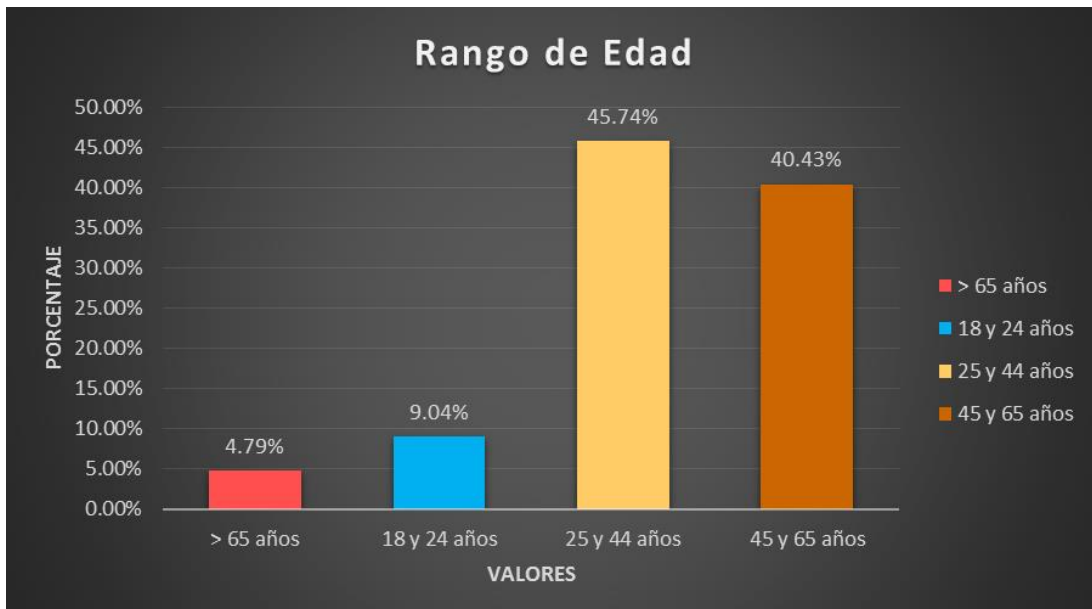
Tabla 1. Características Demográficas de los pacientes	
VARIABLES	PACIENTES, n= 188
Edad en años, media (DS)	42.38 ±13.45
Edad y Rangos, n (%)	
Entre 18-24 años	17(9)
Entre 25-44 años	86(45.7)
Entre 45-65 años	76(40.4)
Mayor de 65 años	9(4.8)
Sexo, n (%)	
Mujer	175(93.1)
Hombre	13(6.9)
Asegurado, n (%)	
SI	68(36.2)
NO	120(63.8)
Dirección (Regiones de Salud), n (%)	
Región Metropolitana	58(30.9)
Región de Panamá Oeste	20(10.6)
Región de Panamá Este	21(11.2)
Región de Panamá Norte	9(4.8)
Región de San Miguelito	25(13.3)
Región del Distrito de Arraiján	6(3.2)
Región de Colón	6(3.2)
Región de Coclé	21(11.2)
Región de Darién y Comarca Emberá	4(2.1)
Waunán y Wargandí	
Región de Veraguas	5(2.7)
Región de Herrera	2(1.1)
Región de la Comarca Kuna Yala	1(0.5)
Región de la Comarca Ngabe Buglé	-
Región de Chiriquí	4(2.1)
Región de Bocas del Toro	-
Región de Los Santos	6(3.2)
Nacionalidad, n (%)	
Panameño	177(94.1)
Extranjero	11(5.9)
Escolaridad, n (%)	
Primaria	87(46.3)
Secundaria	80(42.6)
Universidad	14(7.4)
Ninguna	7(3.7)
Ocupación, n (%)	
Empleado	26(13.8)
Desempleado	162(82.6)
Tiempo de duración de la enfermedad, n (%)	
< 1 año	11(5.9)
1-5 años	70(37.2)
6-10 años	38(20.2)
11-15 años	35(18.6)
16-20 años	15(8)
>20 años	19(10.1)

DS: Desviación Estándar, %: Porcentaje, n: número.



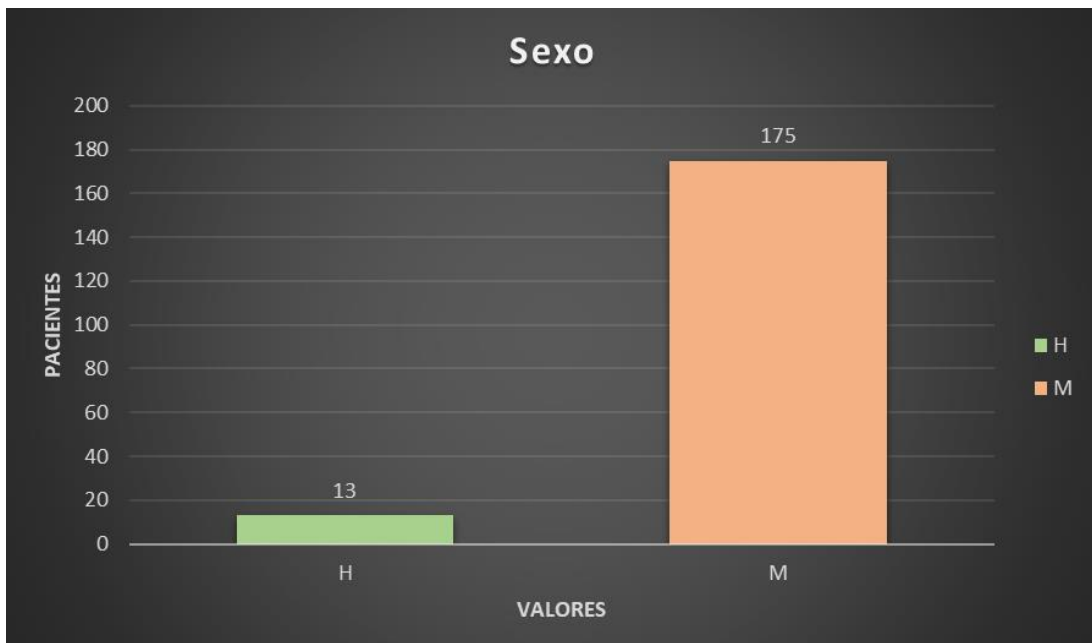
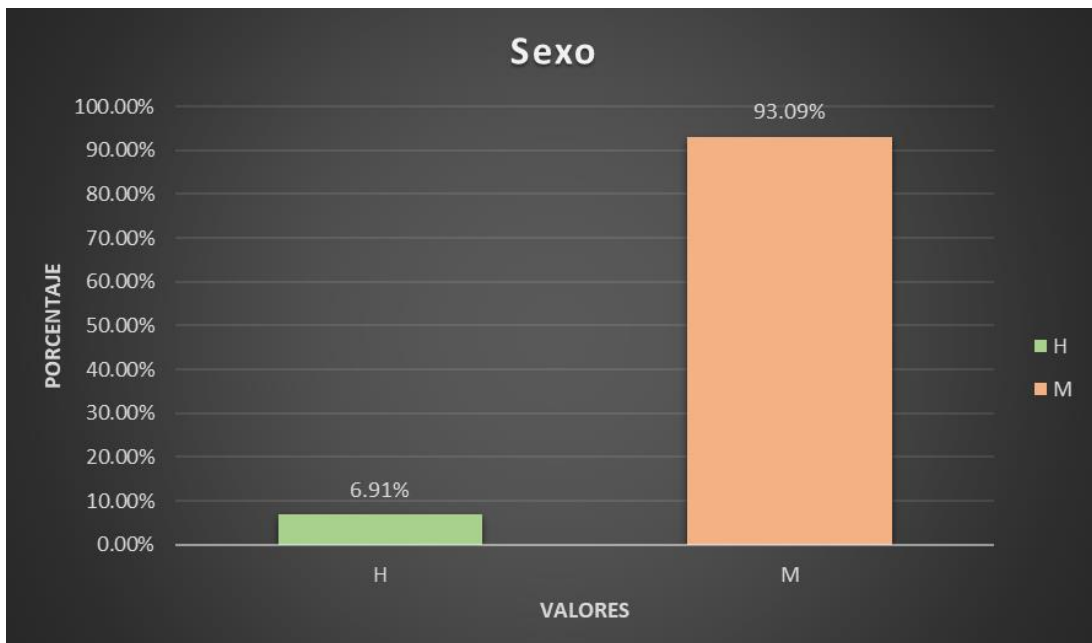
En la siguiente *gráfica 1*, se expresan; a través de medidas de frecuencias: número y porcentajes, los diferentes rangos de edades de los pacientes encuestados en donde encontramos que la mayor cantidad de pacientes atendidos se encuentra en el rango de edades entre 25 y 44 años.

Gráfica 1. Porcentaje de paciente con LES según rango de edad.



En las *gráficas 2 y 3*, se presenta en medidas de frecuencias el sexo y seguro social; donde encontramos mayor porcentaje de pacientes femeninas y no asegurados respectivamente.

Gráfica 2. Porcentaje de pacientes con LES según el sexo.

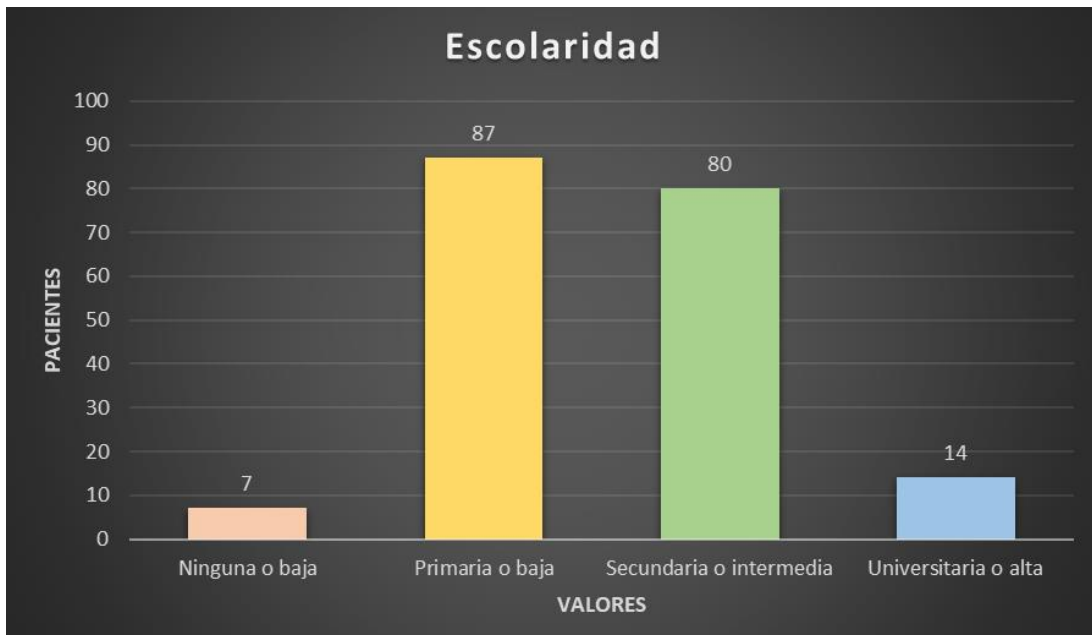
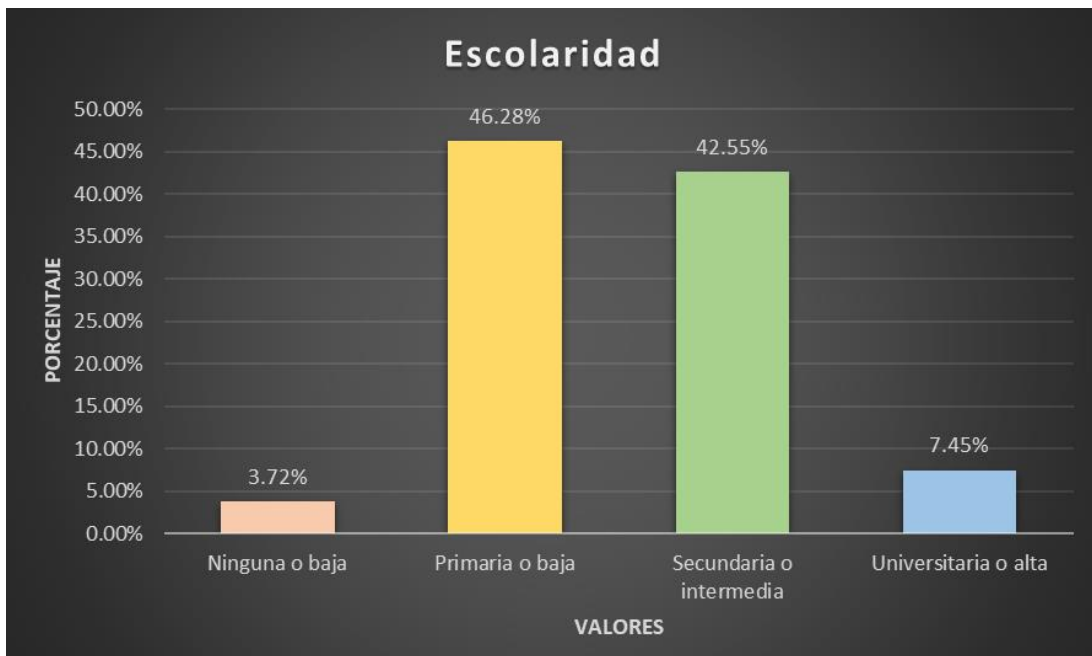


Gráfica 3. Porcentaje de pacientes con LES asegurados y no asegurados.



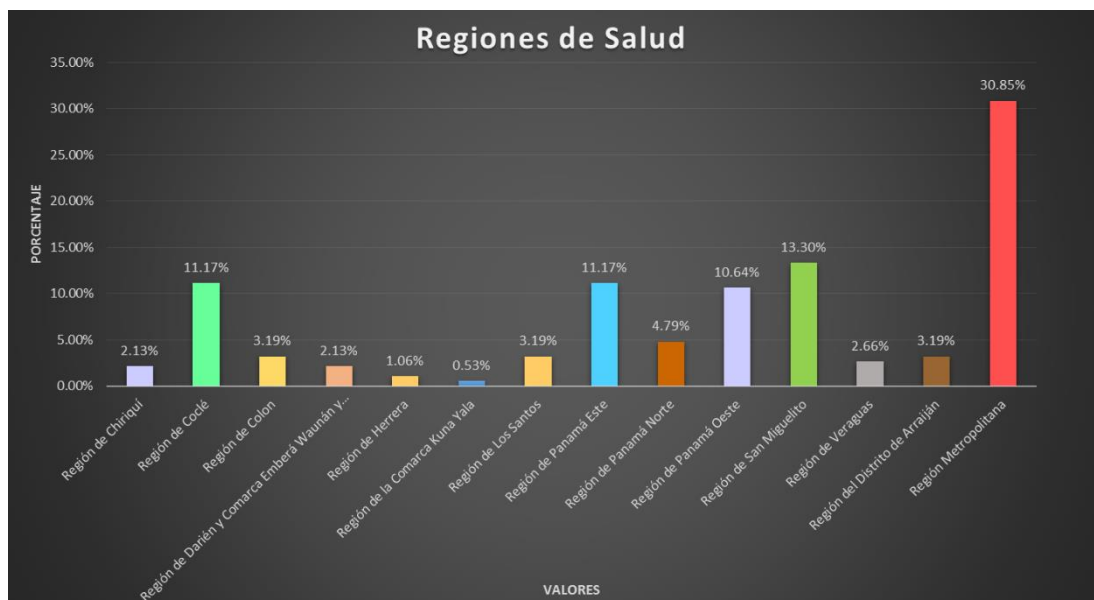
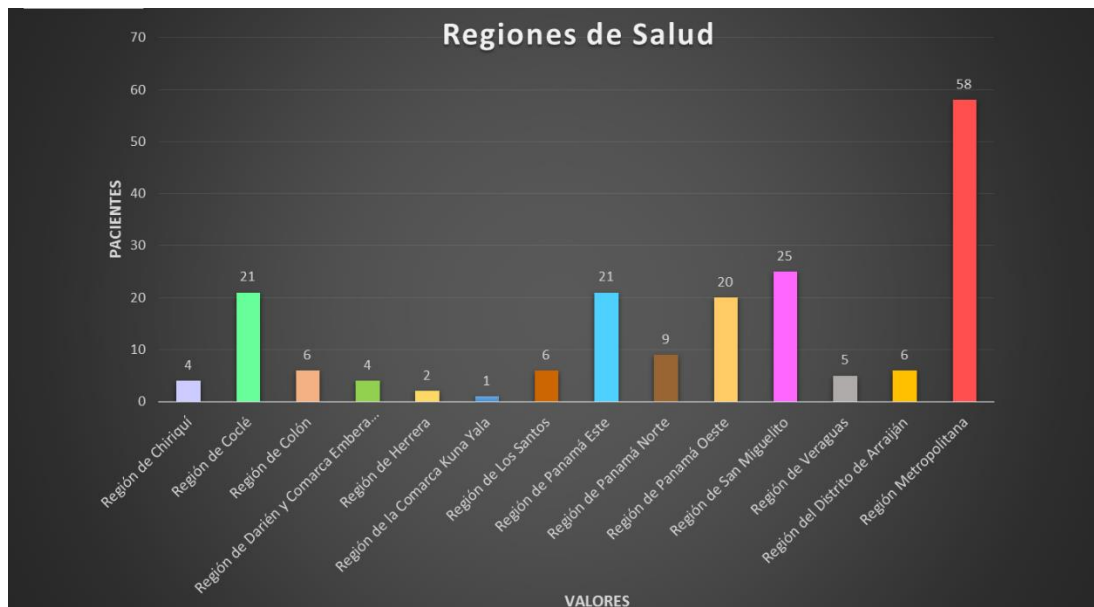
En la *gráfica 4*, se presenta la escolaridad de los pacientes encuestados; tanto en número como porcentaje, encontrando que el nivel de escolaridad de mayor frecuencia es la primaria.

Gráfica 4. Porcentaje de Escolaridad de los pacientes con LES.



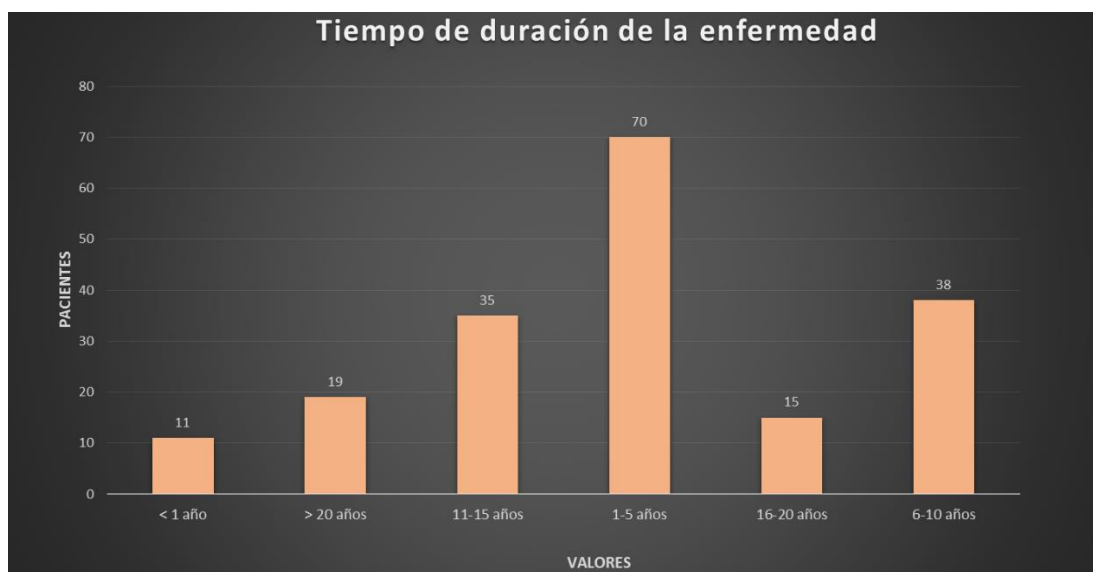
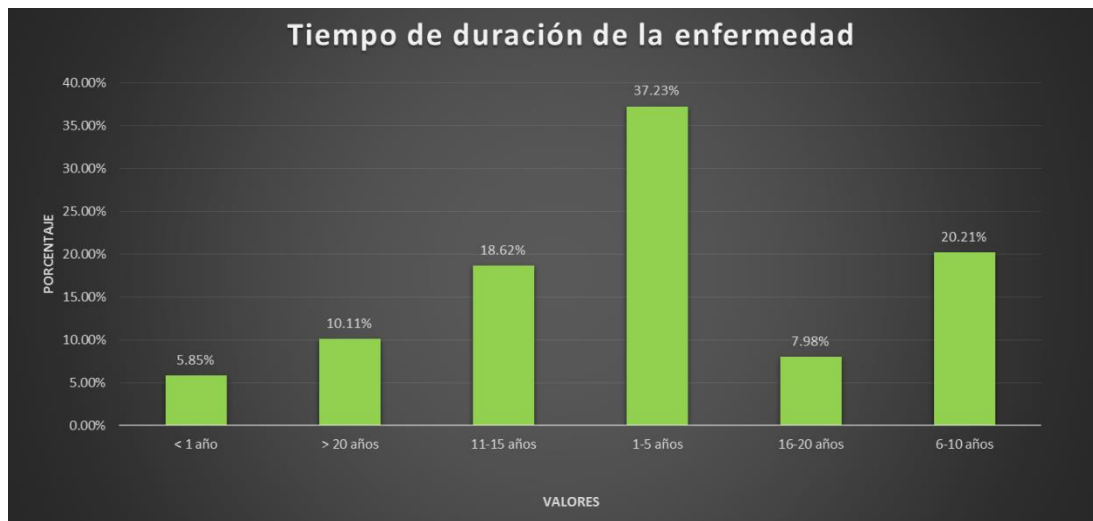
En la *gráfica 5*, se presenta la distribución de los pacientes con LES según región de salud. Donde encontramos que la mayor cantidad de pacientes provienen de la región de salud Metropolitana.

Gráfica 5. Distribución de los pacientes con LES según Región de Salud.



En la *gráfica 6*, se presenta el tiempo de duración de la enfermedad en rango de años. Donde encontramos que la mayor cantidad de pacientes tiene entre 1 y 5 años de duración de su enfermedad en el momento del estudio.

Gráfica 6. Tiempo de duración de la enfermedad según rango de años.

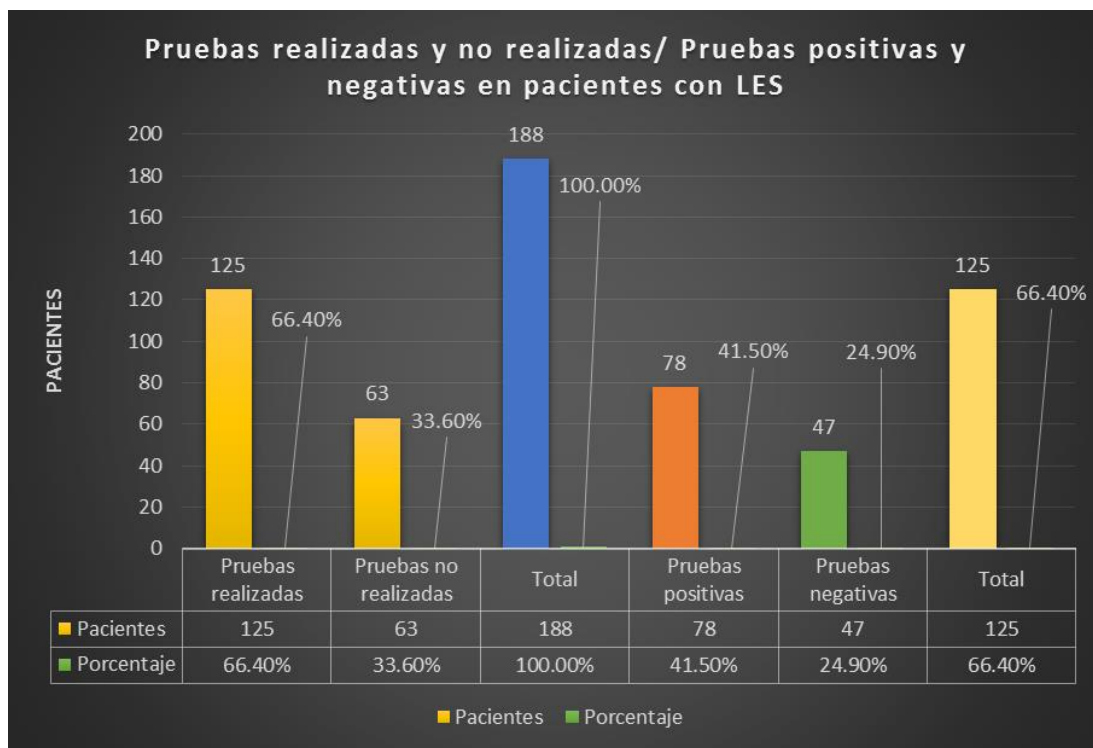


Con respecto a las pruebas de anticuerpos positivos en nuestros pacientes con LES encontramos que el porcentaje total de pruebas realizadas y no realizadas fue de 66.4% y 33.6% respectivamente. Por otro lado, el porcentaje total de pruebas positivas y negativas fue de 41.5% y 24.9% respectivamente. Estos valores se presentan con más detalle en la *tabla 2* y *gráfica 7*.

Tabla 2.

Tabla 2.	
Variable, n (%)	Pacientes, n=188
Pruebas realizadas	125(66.4)
Pruebas no realizadas	63(33.6)
Pruebas positivas	78(41.5)
Pruebas negativas	47(24.9)
Total	188 (100)

Gráfica 7. Porcentaje y número de pruebas no realizadas y realizadas: positivas y negativas en pacientes con LES.



Por otro lado, con respecto a la prevalencia de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2 encontramos que el porcentaje de positividad fue de 91.5%. Siendo el título o dilución 1:80 el más frecuente en un 27.7%. Además, el patrón de inmunofluorescencia más frecuente fue el AC-1, seguido del AC-4 que corresponden al patrón homogéneo 45.7% y moteado o

granular fino 37.2% respectivamente. El título o dilución más frecuente fue 1:80 con un 27.7%. Más detalles se pueden observar en la tabla 3, a continuación.

*Tabla 3. Anticuerpos Antinucleares por Inmunofluorescencia Indirecta en células HEp-2 en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico*

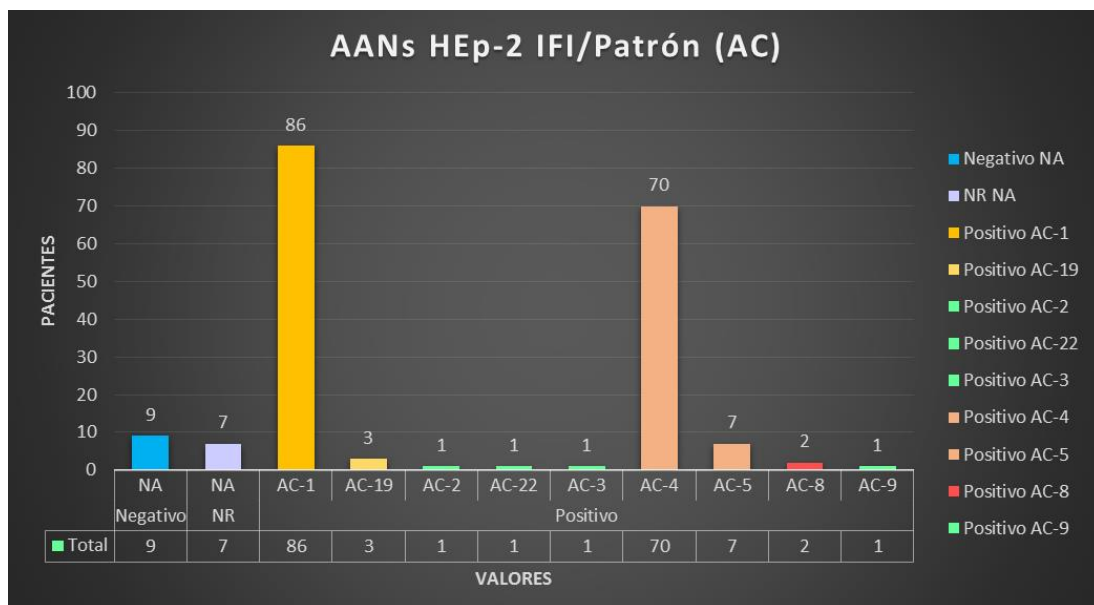
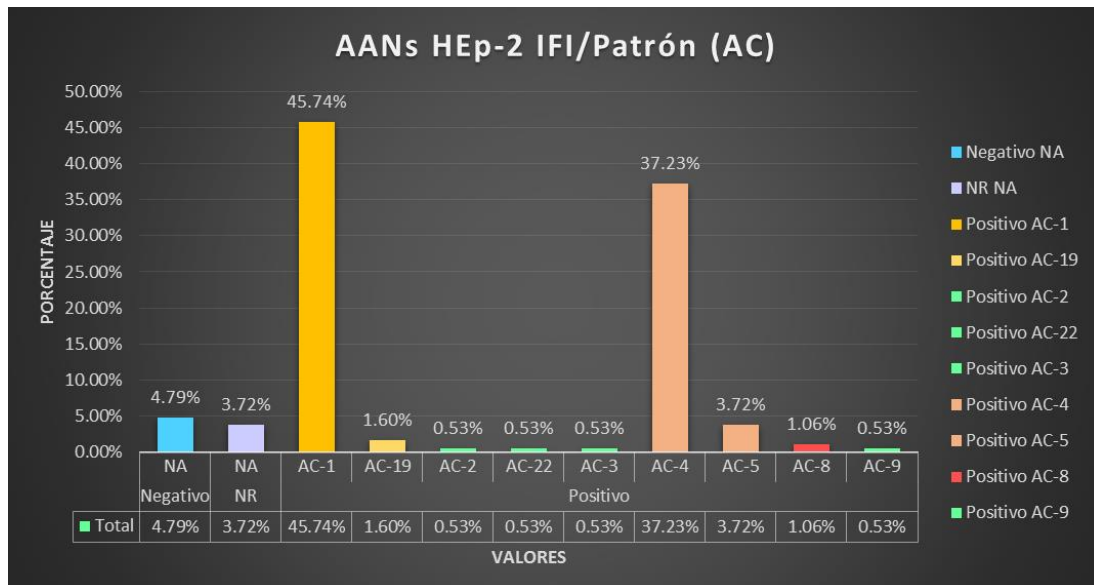
Tabla 3. Anticuerpos Antinucleares por Inmunofluorescencia Indirecta en células HEp-2 en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico	
Variables	Pacientes, n= 188
ANAs HEp-2 + IFI, n (%)	
Positivos	172(91.5)
Negativos	9(4.8)
No Realizados	7(3.7)
Títulos o Diluciones, n (%)	
1:40	7(3.7)
1:80	52(27.7)
1:160	32(17)
1:320	22(11.7)
1:640	30(16)
1:1280	22(11.7)
1:2560	7(3.7)
NA	16(8.5)
Patrón, n (%)	
AC-1	86(45.7)
AC-2	1(0.5)
AC-3	1(0.5)
AC-4	70(37.2)
AC-5	7(3.7)
AC-8	2(1.1)
AC-9	1(0.5)
AC-19	3(1.6)
AC-22	1(0.5)
NA	16(8.5)

%: Porcentaje, n: número, NA: no aplica ya sea, porque la prueba, no fue realizada o el resultado fue negativo, ANAs HEp-2 + IFI: Anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia Indirecta utilizando como sustrato células HEp-2, AC: Anticuerpos anticelulares.

En la *gráfica 8*, podemos observar lo patrones de inmunofluorescencia de los anticuerpos antinucleares más frecuentemente encontrados en nuestros pacientes con LES. Donde se puede destacar el patrón AC-1 o patrón homogéneo como más frecuente en nuestro grupo de pacientes con LES.



Gráfica 8. Patrones de Inmunofluorescencia de los anticuerpos antinucleares más frecuentemente encontrados en los pacientes con LES.



En cuanto a los anticuerpos anti-ADN de doble cadena en los pacientes con LES encontramos un porcentaje de positividad de 66.5%. La técnica más frecuentemente utilizada para su realización fue la Inmunofluorescencia indirecta a través de *Crithidia lucilliae* con un porcentaje de 76.6%.

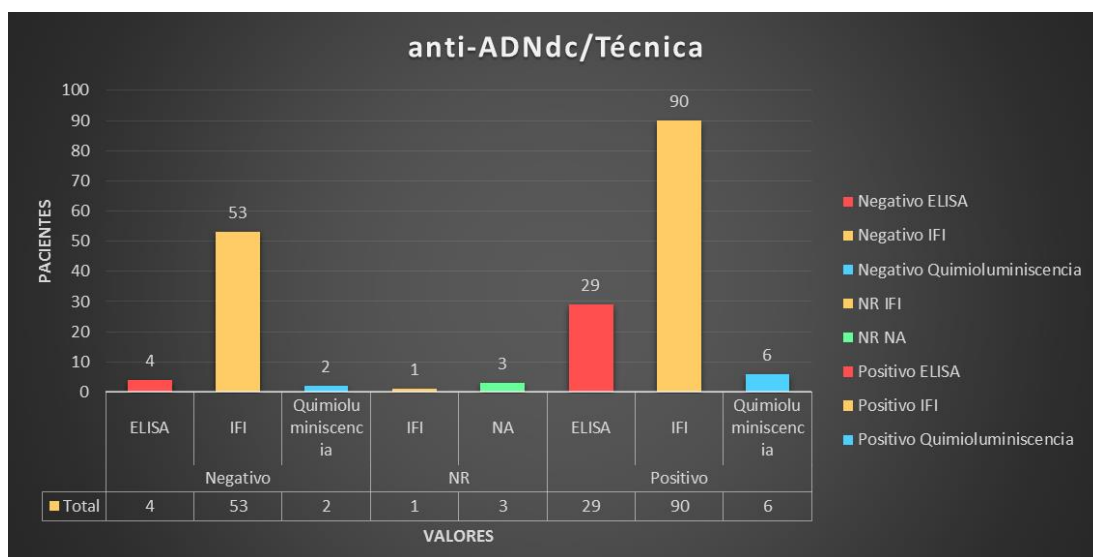
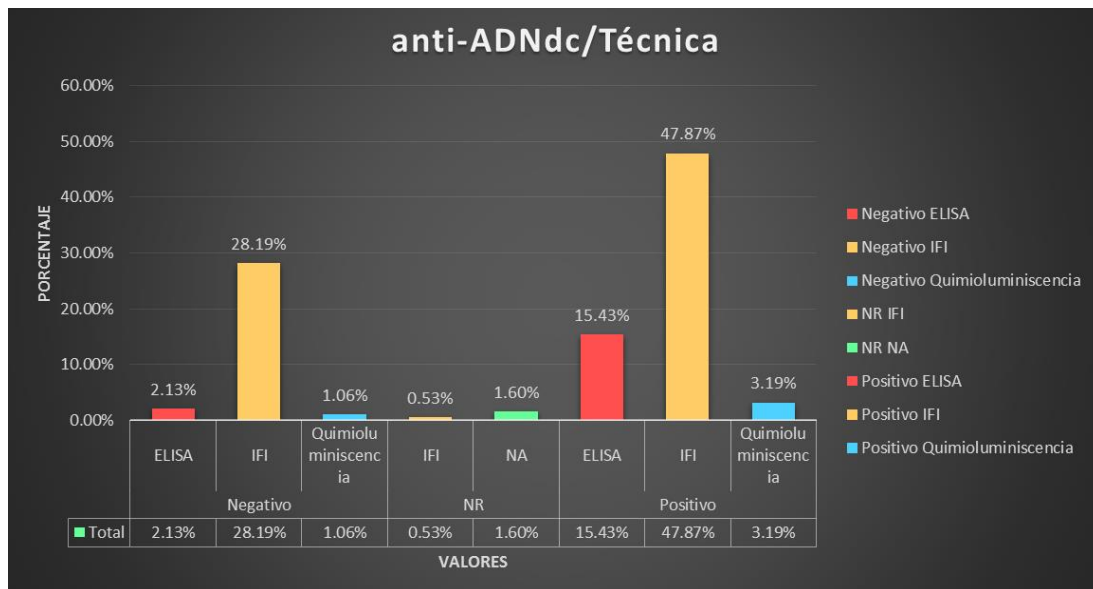
Sin embargo, los títulos o diluciones más frecuentes fueron 1:10 y 1:80 ambas con un porcentaje de 10.6%. Para más detalles ver la *tabla 4*; a continuación.

*Tabla 4. Anticuerpos anti-ADN de doble cadena en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico*

Tabla 4. Anticuerpos anti-ADN de doble cadena en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico	
Variable	Pacientes, n= 188
Anti-ADNdc, n (%)	
Positivo	125(66.5)
Negativo	59(31.4)
No Realizados	4(2.1)
Técnica o Método, n (%)	
IFI por <i>Crithidia luciliae</i>	144(76.6)
ELISA	33(17.6)
Quimioluminiscencia	8(4.3)
NA	3(1.6)
Título o Dilución (IFI en <i>Crithidia luciliae</i> ), n (%)	
1:10	20(10.6)
1:20	16(8.5)
1:40	18(9.6)
1:80	20(10.6)
1:160	11(5.9)
1: 320	6(3.2)
1:1280	1(0.5)
NA	52(27.7)

%: Porcentaje, n: número, NA: no aplica ya sea, porque la prueba, no fue realizada o el resultado fue negativo, anti-ADNdc: Anticuerpos anti ácido desoxirribonucleico de doble cadena o bicatenarios, IFI: Inmunofluorescencia Indirecta.

Gráfica 9. Prevalencia de técnicas utilizadas para medir anti-ADNdc



Debemos destacar que, en lo que se refiere a los anticuerpos nucleares extraíbles (ENAS) el porcentaje de positividad de mayor a menor fue de la siguiente manera: anti-SSa/Ro 34.6%, anti-Sm 23.9%, anti-RNP 19.1%, anti-SSb/La 13.3%. Para todos los ENAS la técnica o método más utilizado fue ELISA. El anticuerpo realizado de los ENAS y en todo el estudio con mayor porcentaje de negatividad fue el anti-SSb/La con un 41.5%.

Cabe resaltar que el anticuerpo menos realizado de los ENAS y en todo el estudio fue el anti-RNP con un 58%. Para más detalles ver *tabla 5* a continuación.

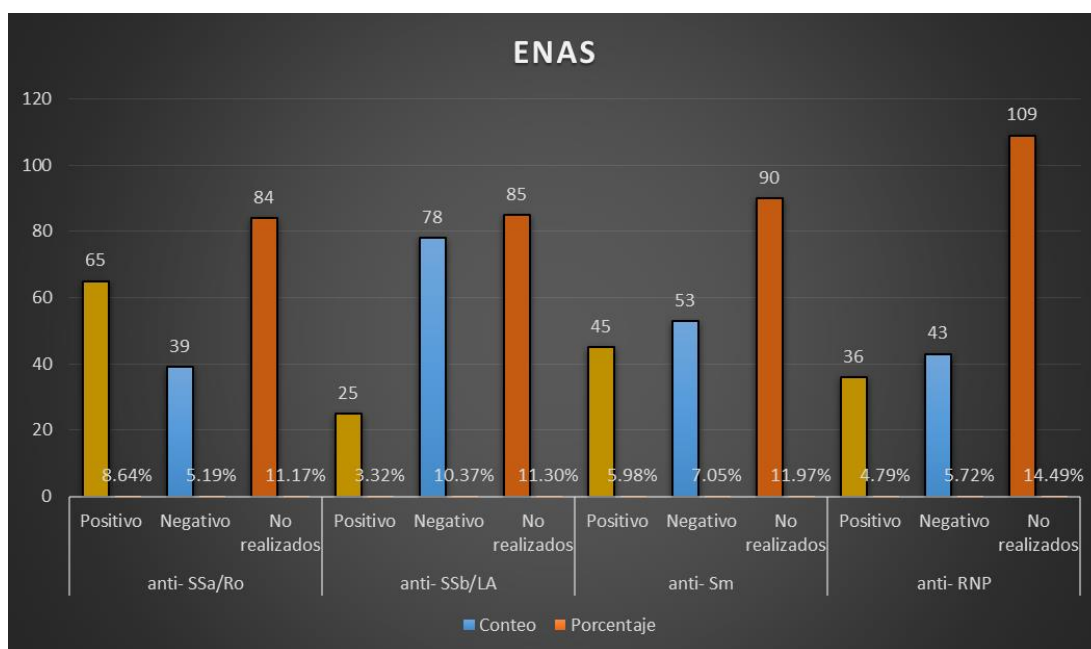
*Tabla 5. Anticuerpos nucleares extraíbles en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico*

Tabla 5. Anticuerpos nucleares extraíbles en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico	
ENAS	Pacientes, n= 188
anti- SSa/Ro, n (%)	
Positivo	65(34.6)
Negativo	39(20.7)
No Realizados	84(44.7)
Técnica o Método, n (%)	
ELISA	61(32.4)
Quimioluminiscencia	43(22.9)
NA	84(44.7)
anti- SSb/LA, n (%)	
Positivo	25(13.3)
Negativo	78(41.5)
No Realizados	85(45.2)
Técnica o Método, n (%)	
ELISA	59(31.4)
Quimioluminiscencia	44(23.4)
NA	85(45.2)
anti- Sm, n (%)	
Positivo	45(23.9)
Negativo	53(28.2)
No Realizados	90(47.9)
Técnica o Método, n (%)	
ELISA	57(30.3)
Quimioluminiscencia	40(21.3)
NA	91(48.4)
anti- RNP, n (%)	
Positivo	36(19.1)
Negativo	43(22.9)
No Realizados	109(58)
Técnica o Método, n (%)	
ELISA	49(30)
Quimioluminiscencia	30(16)
NA	109(58)

%: Porcentaje, n: número, NA: no aplica ya sea, porque la prueba, no fue realizada o el resultado fue negativo, ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay: 'ensayo por inmunabsorción ligado a enzimas'). ENAS: Anticuerpos nucleares extraíbles (anti SSa/ Ro, anti SSb/ La, anti Sm: anti Smith, anti RNP: anticuerpo contra la ribonucleoproteína).

En la *gráfica 10*, se presenta el número y porcentaje de positividad, negatividad y no realización de los anticuerpos nucleares extraíbles en nuestros pacientes con LES. Cabe resaltar que los más frecuentemente encontrados positivos, negativos y no realizados fueron anti-SSa/Ro, anti-SSb/La y anti-RNP en ese orden respectivamente.

*Gráfica 10. Porcentaje de anticuerpos nucleares extraíbles positivos, negativos y no realizados (NR) en pacientes con LES.*



De manera agregada, realizamos la búsqueda de los complementos en este grupo de pacientes con LES. En donde pudimos encontrar que el porcentaje de C3 y C4 bajos fue de 63.3% y 51.6% respectivamente. Además, la técnica o método más frecuentemente utilizado para medir C3 y C4 fue el de turbidimetría con un 69.7% para ambas fracciones del complemento. Detalles en la *tabla 6*.

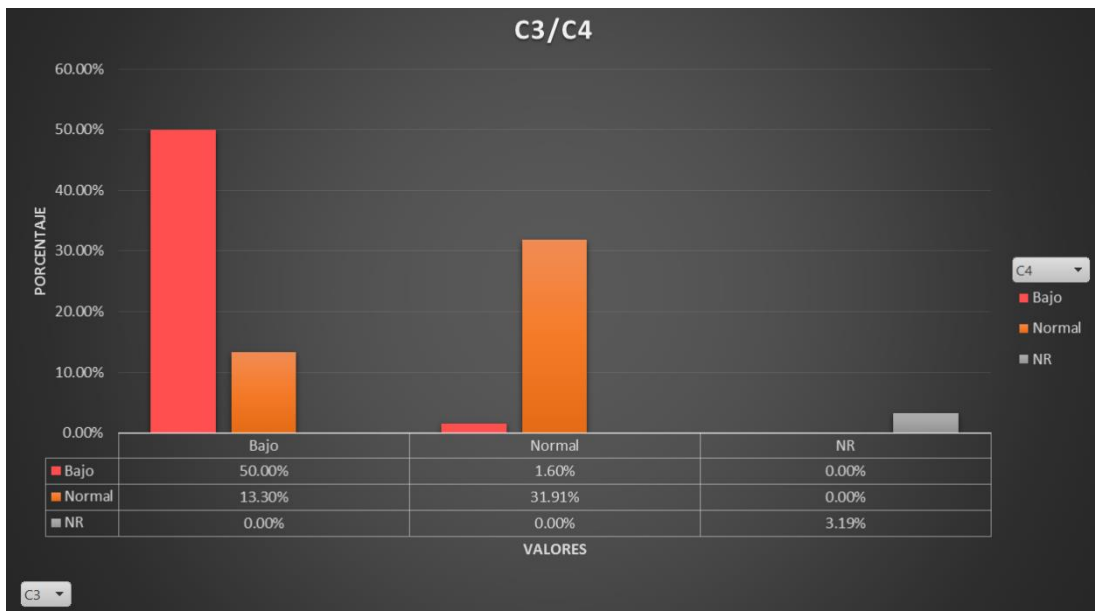
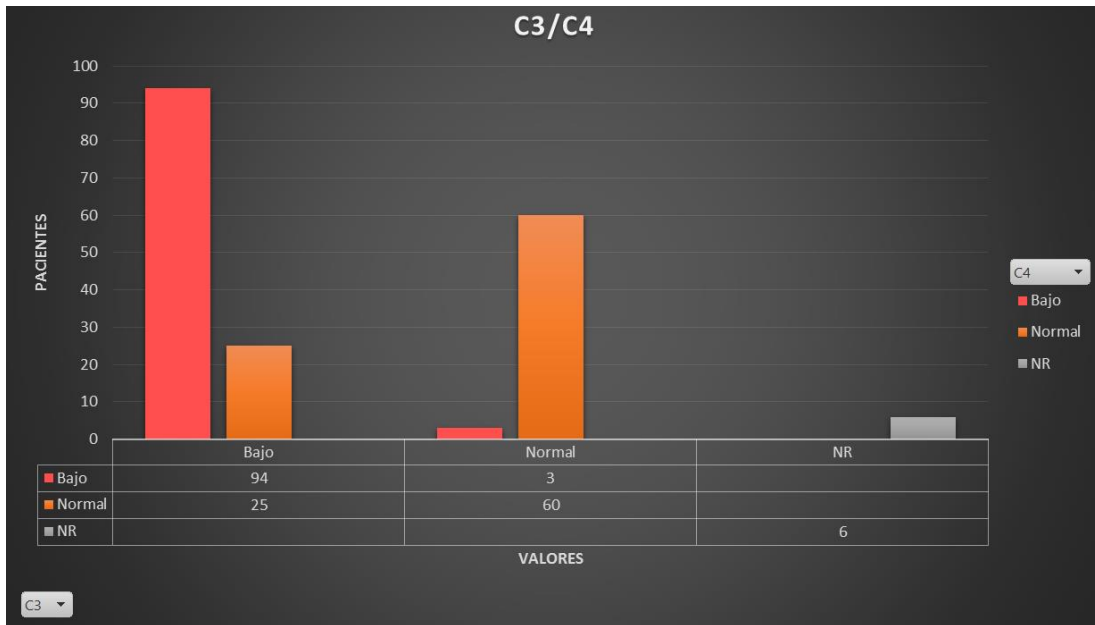
Tabla 6. Complementos en los pacientes con Lupus eritematoso Sistémico

Tabla 6. Complementos en los pacientes con Lupus eritematoso Sistémico	
Complementos	Paciente, n=
C3, n (%)	
Normal	63(33.5)
Bajo	119(63.3)
No Realizados	5(2.7)
Técnica o Método, n (%)	
Nefelometría	52(27.7)
Turbidimetría	131(69.7)
NA	5(2.7)
C4, n (%)	
Normal	85(45.2)
Bajo	97(51.6)
No Realizados	5(2.7)
Técnica o Método, n (%)	
Nefelometría	52(27.7)
Turbidimetría	131(69.7)
NA	5(2.7)

%: Porcentaje, n: número, NA: no aplica ya sea, porque la prueba, no fue realizada o el resultado fue negativo,  
 Complementos: C3 y C4.

La *gráfica 11*, presenta el porcentaje y número de pacientes con LES que obtuvieron niveles de complemento bajo o normal. Siendo el porcentaje del nivel de complemento bajo en general, el mayor para ambas fracciones. Cabe resaltar que de estas; resultó ligeramente más alto el porcentaje de los niveles bajos de la fracción C3.

Gráfica 11. Porcentaje de niveles de complemento C3 y C4 bajos o normales en los pacientes con LES.



## 7. DISCUSIÓN

Es oportuno mencionar que la decisión de seleccionar el periodo de tiempo para la realización del presente estudio, entre marzo de 2019 y marzo de 2020 se debió a la pandemia de SARS-Cov2, ya que, esto disminuyó de manera importante la atención de pacientes en la consulta externa de nuestro hospital. En el periodo de abril a diciembre de 2020 solo se atendieron 58 pacientes con LES y de enero a junio de 2021 solo se atendieron 36 en la consulta externa de Reumatología según el departamento de registro médicos.

Por otro lado, en todo el país existe un déficit de trabajos de investigación sobre patologías autoinmunes en general. Siendo el presente estudio, uno de los pocos, en nuestro país sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Por lo que, constituye un aporte para futuras investigaciones sobre esta interesante enfermedad.

Con respecto a nuestros resultados podemos comentar que en el presente estudio revisamos 278 expedientes clínicos. Posterior a esta revisión, solo cumplieron con los criterios inclusión 188 expedientes; ya que algunos, no tenían el diagnóstico de LES consignado, presentaban otras patologías autoinmunes además de LES, eran menores de 18 años o no tenían ningún anticuerpo solicitado. De estos 93.1% fueron mujeres; lo que es esperado y coincide con la distribución demográfica por sexo del LES publicada en varias series a nivel mundial (9:1), con una media de edad de  $42.38 \pm 13.45$ ; de los cuales 46.3% fueron a la escuela primaria, 30.9 % pertenecen a la región metropolitana, 82.6% son desempleados, 63.8 % son no asegurados.

Con respecto al tiempo de duración de la enfermedad 37.2% corresponde al rango entre 1-5 años. Podemos resaltar que la edad media que encontramos está dentro de lo esperado, aunque tendiendo más hacia el límite superior de los rangos de edad observado en otras cortes de pacientes lúpicos publicadas. La mayoría viven en la región de salud metropolitana lo que podría facilitar su traslado al hospital para su control con Reumatología.



Por otro lado, es importante resaltar el bajo nivel educativo que presentan la mayoría de los pacientes clasificados con LES. Así como también el alto porcentaje de desempleo en esta corte. Si bien es cierto, atendemos a un porcentaje alto de no asegurados. Sin embargo, es importante señalar que hay un porcentaje considerable de asegurados que prefiere nuestra consulta externa y se atienden en nuestro Hospital.

También existe un porcentaje de paciente lúpicos extranjeros que se atiende en nuestro hospital entre ellos colombianos, nicaragüenses, venezolanos y chinos. Con respecto al tiempo de duración de la enfermedad más frecuente es de 1-5 años. Sin embargo, hay un porcentaje importante de pacientes entre 6 -15 años de padecer esta enfermedad lo que nos indica que son pacientes de mediana edad con una enfermedad crónica y como conocemos puede llegar a ser incapacitante.

Con respecto al porcentaje de pruebas no realizadas fue de una tercera parte del total de pacientes. Lo que puede tener diversas explicaciones; ya que, el paciente pudo no habérselas realizado, haberse perdido información durante el manejo y custodia de los expedientes o que el paciente conserve los resultados de sus anticuerpos en su archivo personal y no los entregue a su médico para que este lo archive y anote en su expediente. Esta pérdida de datos, nos ayuda a pensar en la obligación que tenemos como personal de atención en salud de salvaguardar el expediente en todo momento y a cumplir con las anotaciones de los resultados de los estudios solicitados a cada paciente. En este caso los anticuerpos, para cuando así sean requeridos en futuros trabajos de investigación

En cuanto a las prevalencias de anticuerpos antinucleares positivos por inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2 encontramos que fue el anticuerpo más medido en esta corte de pacientes con LES y con el menor porcentaje de anticuerpos negativos en este caso menos del 5%.

Lo que es similar a lo encontrado en la literatura, donde resaltan que la mayoría de los pacientes clasificados con LES deben tener anticuerpos antinucleares positivos por IFI y que existe la posibilidad de que un porcentaje muy bajo; menor al 5% de los pacientes, presente estos anticuerpos negativos.

Lo antes mencionado si lo analizamos desde el punto de vista de los nuevos criterios ARC/EULAR 2019 para clasificación de LES sería inaceptable e incompatible; ya que, dichos pacientes pertenecientes a ese grupo del 5% no pudiesen ser clasificados actualmente como LES. Esto es así, ya que los nuevos criterios solo aceptan la clasificación como LES, si tiene como criterio de entrada AANs positivos por IFI a un título o dilución desde 1:80 o una técnica equivalente. Además, pudimos observar que un porcentaje bajo de pacientes poco menos del 4% presentaban AANs positivos por IFI, pero con una dilución 1:40, que es menor a la solicitada en los nuevos criterios por lo que tampoco podrían ser clasificados como LES en estos momentos. Sin embargo, cuando estos pacientes fueron clasificados con LES se utilizaron los criterios previos tanto ACR 1997, como SLICC 2012 que no exigen la presencia de AANs positivos como criterio de entrada.

Además, cabe destacar que desde el año 2015 existe una iniciativa llamada ICAP (Consenso internacional de patrones de anticuerpos antinucleares) en donde fueron definidos 28 patrones por IFI de anticuerpos antinucleares los mismos los denominaron AC (anticuerpo anticelular) y un número del 1 al 28. Nosotros intentamos realizar esta clasificación según esta nomenclatura y tuvimos ciertas limitantes como por ejemplo anticuerpos realizados antes del 2015 ya que no existía esta nueva clasificación y más aún nuestro hospital comenzó la transición al reporte de los resultados en esta nueva nomenclatura entre los años 2017-2018, según datos suministrados por el personal de nuestro laboratorio de inmunoserología.

Aun así, con todas estas limitantes pudimos recopilar una gran cantidad de resultados de AANs positivos con diferentes patrones de IFI. Siendo el más frecuente el AC-1 que corresponde al patrón Homogéneo.

Este hallazgo es similar a lo que se reporta en la literatura científica mundial y que sabemos es el patrón más asociado a LES. Por otro lado, debemos resaltar que el título más común en nuestra muestra de pacientes fue 1:80; que es considerado un título bajo, aunque es clasificatorio por lo antes mencionado. Sin embargo, en la actualidad conocemos que los títulos o diluciones en AANs mientras más altos, existe un mayor riesgo de que estén asociados a una patología autoinmune en este caso LES.

También, encontramos que los anti-ADNdc obtuvieron el segundo lugar en cuanto a porcentaje de positividad y el segundo mayor porcentaje de negatividad solo superados por los anti-SSb/La. Por otro lado, la técnica mayormente utilizada para medirlos fue la inmunofluorescencia indirecta utilizando *Crithidia luciliae* como sustrato celular que según la literatura es el estándar de oro para la búsqueda de anti-ADNdc. Sin embargo, los títulos o diluciones que encontramos en su mayor porcentaje fueron bastante bajas 1:10 y 1:20; que para algunos laboratorios podría reportarse negativos; ya que, se considera positivos a partir de 1:40. Por otra parte el porcentaje de negatividad podría ser atribuido a que muchos pacientes recibieron tratamiento previo con altas dosis de esteroides lo que pudo negativizar este tipo de anticuerpos.

Con respecto a los anticuerpos nucleares extraíbles (ENAs) se encontró que el anticuerpo con mayor porcentaje de positividad fue el anti-SSa/Ro. Por otro lado, el anticuerpo de este grupo con mayor porcentaje de negatividad fue el anti-SSb/La. Aunque, en general los ENAs obtuvieron un mayor porcentaje de no realización. Siendo así que el anti-RNP fue el anticuerpo menos realizado de los reportados en este estudio.

Probablemente una de las razones; sea las ya, comentada con los AANs y anti-ADNdc. Además, los criterios no los contemplan en la actualidad para la clasificación como LES; pero sabemos que son indispensables para el pronóstico y para descartar diagnósticos diferenciales de LES como Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Síndrome de Sjögren etc.

Dentro de las técnicas la más frecuentemente utilizada fue el método de ELISA y posteriormente quimioluminiscencia. Es probable que esto se deba a que nuestro laboratorio en su sección de inmunoserología implementó desde el 2019 la técnica de quimioluminiscencia para los ENAs.

El mayor porcentaje de pacientes se encontraba con hipocomplementemia. Probablemente, porque debutaban con la enfermedad, tenían una recaída o activación de la misma durante el momento en que se realizó la toma de la muestra. Por otro lado, la técnica o método más utilizado para medir los complementos fue turbidimetría. Lo que probablemente se deba a que es el método más ampliamente utilizado para medirlos en nuestro hospital desde el 2015.

Nuestro estudio es el primero en nuestro hospital y es la corte de pacientes lúpicos más robusta que existe en el país y busca sentar las bases para futuros estudios de investigación en esta patología.

## **8. CONCLUSIÓN**

En los pacientes atendidos en la consulta externa de Reumatología del Hospital Santo Tomas, durante el periodo del estudio, los anticuerpos más prevalentemente positivos fueron los AANs seguidos de los anti-ADNdc. Por otro lado, con respecto a los ENAS fue el anti-SSa/Ro.

Se requieren más estudios similares, en otros centros hospitalarios para diseñar una base de datos nacional y poder conocer la situación actual en todo el país de manera más objetiva.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Signorini V, Elefante E, Zucchi D, Trentin F, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2020: Systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(4):592–601.
2. Sanidad M de., Sociedad Española de Reumatología. GPC LES. Canarias. Soc Española Reumatol [Internet]. 2015; Available from: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_549\\_Lupus\\_SESCS\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf)
3. Simard JF, Costenbader KH. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus [Internet]. Seventh Ed. Vols. 2–2, *Rheumatology: Sixth Edition*. Elsevier Inc.; 2015. 1021–1025 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6865-2.00133-0>
4. Finzel S, Schaffer S, Rizzi M, Voll RE. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus [Internet]. Seventh Ed. Vol. 77, *Zeitschrift fur Rheumatologie*. Elsevier Inc.; 2018. 789–798 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6865-2.00140-8>
5. Di Battista M, Marcucci E, Elefante E, Tripoli A, Governato G, Zucchi D, et al. One year in review 2018: Systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(5):763–77.
6. Estadísticas Vitales, Volumen III-Defunciones. Instituto Nacional de Estadística y Censo - Panamá [Internet]. Comentario. 2016. p. 7–11. Available from: <https://www.inec.gob.pa/archivos/P053342420191205102123Comentario2018.pdf>
7. Morelos de Carvallo I. Prevalencia de las enfermedades reumatológicas en pacientes atendidos en el Servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid. Enero de 2010 - Junio de 2014. [Internet]. 2014. Available from: <http://reumatologia.org.pa/wp-content/uploads/2018/03/Estudio-de-Prevalencia-de-las-Enfermedades-Reumatológicas.pdf>
8. Zúñiga Cisneros J, Yau Zhung A, Lalyre AL. Manifestaciones clínicas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *Hospital Santo Tomás. Rev Med Cient*. 2012;25(1):11–7.
9. Guías: Criterios de clasificación y tratamiento del lupus eritematoso sistémico [Internet]. 2021. p. 1–9. Available from: <https://empendium.com/manualmibe/noticias/223041,criterios-de-clasificacion-y-tratamiento-del-lupus-eritematoso-sistemico>
10. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review: novelties in SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(6):715–22.
11. James JA. Preclinical features of systemic lupus erythematosus [Internet]. Seventh Ed. *Rheumatology, 2-Volume Set*. Elsevier Inc.; 2018. 1096–

1102 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6865-2.00134-2>

12. Xiao ZX, Miller JS, Zheng SG. An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2021;20(2):102743. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102743>

13. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14–25.

14. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59:V4–11.

15. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. From incomplete to complete systemic lupus erythematosus; A review of the predictive serological immune markers. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2021;51(1):43–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.11.006>

16. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):ITC81–96.

17. Justiz Vaillan AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic lupus erythematosus [Internet]. Vol. 62 Suppl 5, NCBI Bookshelf. 2021. 1–17 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/?report=printable>

18. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16(10):565–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0480-7>

19. Vasquez Canizares N, Wahezi D, Putterman C. Diagnostic and Prognostic Tests in Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pr Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):351–63.

20. Nashi RA, Shmerling RH. Antinuclear Antibody Testing for the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Med Clin North Am* [Internet]. 2021;105(2):387–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.10.003>

21. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: The International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):879–89.

22. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin*. 2019;15(1):3–20.

23. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PAN. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1549–57.
24. Crowther J. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Mol Biomethods Handb Second Ed.* 2008;657–82.
25. Crowther JR. THE ELISA GUIDEBOOK. Second. Humana Press. NY City, USA: Humana Press; 2009. 574 p.
26. Meseguer Lloret S. Metodos Quimioluminiscentes en química analítica. UNIVERSITAT DE VALENCIA; 2004.
27. Abellán González MÁ. Valoración de la técnica de quimioluminiscencia en el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico [Internet]. Universidad Zaragoza. Facultad de Medicina de Zaragoza; 2017. Available from: <http://zaguan.unizar.es/TAZ/EUCS/2014/14180/TAZ-TFG-2014-408.pdf>

## 10. ANEXOS

PRESUPUESTO .....	65
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES: .....	66
PLAN DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS: .....	66
INSTRUMENTO .....	67



## PRESUPUESTO

Los investigadores trabajaron ad honorem. El resto de gastos generados fueron costeados por mi persona, Olmedo Almengor, el investigador principal. No cuento con patrocinador ni ayuda monetaria de ninguna entidad privada.

PREVALENCIA DE AUTOANTICUERPOS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, CONSULTA EXTERNA HOSPITAL SANTO TOMÁS. MARZO DE 2019- MARZO DE 2020.	
Descripción	Costos
<b>Honorario de los investigadores</b>	
Investigador 1	\$ 0.00
Investigador 2	\$ 0.00
<b>Subtotal</b>	<b>\$ 0.00</b>
<b>Equipos</b>	
1. Computadora laptop	\$ 950.00
<b>Subtotal</b>	<b>\$ 950.00</b>
<b>Útiles</b>	
1. Lápiz	\$ 1.00
2. Hojas de impresión	\$ 15.00
3. Bolígrafos	\$ 5.00
4. Laminas plásticas y espiral	\$ 5.00
5. Borrador	\$ 2.00
6. Sacapuntas	\$ 1.00
7. Memoria USB	\$ 5.00
8. Fotocopias	\$ 25.00
<b>Subtotal</b>	<b>\$ 59.00</b>
<b>Total</b>	<b>\$ 1009.00</b>

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

2021	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
Desarrollo de anteproyecto							
Revisión del protocolo							
Reclutamiento de pacientes y recolección de datos							
Análisis de los datos							
Elaboración de informe							

PLAN DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS:

Se enviará el trabajo científico de este proyecto a las Jornadas Científicas del Hospital Santo Tomás 2021 y También al Congreso Mexicano de Reumatología del año 2022. Ambos, en calidad de poster científico.

INSTRUMENTO

**Formato para Recolección de Datos: PREVALENCIA DE AUTOANTICUERPOS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, CONSULTA EXTERNA HOSPITAL SANTO TOMÁS. MARZO DE 2019- MARZO DE 2020**

**Código:** \_\_\_\_\_

CIP: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: Hombre  Mujer

Asegurado:  No asegurado:  Dirección: \_\_\_\_\_

Nacionalidad: Panameño  Extranjero

Tiempo de duración de la enfermedad: \_\_\_\_\_

<1 año  1-5 años  6-10 años  11-15 años  16-20 años  > 20 años

Ocupación: Empleado  Desempleado

Escolaridad: \_\_\_\_\_

Primaria o baja  Secundaria o intermedia  Universitaria o alta

Ninguna o baja

Edad: \_\_\_\_\_

18 y 24 años  25 y 44 años  45 y 65 años  > 65 años

**Perfil de Autoanticuerpos**

ANAs HEP2 IF: Titulo o Dilución: Patrón (AC): Técnica o Método:  
Positivo  \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_  IFI en células HEP-2  
Negativo

No realizado (NR)

Anti-ADN dc: Titulo o Dilución: Técnica o Método:  
Positivo  \_\_\_\_\_  IFI en Crithidia luciliae  
Negativo   ELISA

No Realizado (NR)

Anti- RO:	Título:	Técnica o Método:
Positivo <input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> Quimioluminiscencia
Negativo <input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> ELISA
No realizado (NR) <input type="checkbox"/>		

Anti- La:	Título:	Técnica o Método:
Positivo <input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> Quimioluminiscencia
Negativo <input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> ELISA
No realizado (NR) <input type="checkbox"/>		

Anti- Sm:	Título:	Técnica o Método:
Positivo <input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> Quimioluminiscencia
Negativo <input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> ELISA
No realizado (NR) <input type="checkbox"/>		

Anti- RNP:	Título:	Técnica o Método:
Positivo <input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> Quimioluminiscencia
Negativo <input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> ELISA
No realizado (NR) <input type="checkbox"/>		

	Valor	Técnica
C3:	_____	<input type="checkbox"/> Nefelometría
No realizado (NR) <input type="checkbox"/>		
C4:	_____	<input type="checkbox"/> Turbidimetria
No realizado (NR) <input type="checkbox"/>		

---

**PREVALENCIA DE AUTOANTICUERPOS POSITIVOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, DE LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL SANTO TOMÁS. MARZO DE 2019- MARZO DE 2020.**

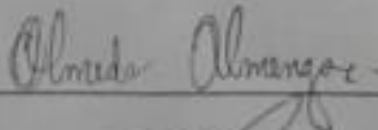
Respetados señores

Por medio del presente documento los investigadores, abajo firmantes aceptamos cumplir con los principios éticos y morales que deben regir toda investigación que involucra sujetos humanos.

Declaramos que cumpliremos con los principios contenidos en las siguientes normas:

1. Principios de informe Belmont, elaborado por el Departamento de Educación, Salud y Bienestar de los Estados Unidos de América (1979).
2. La declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. (Seúl 2008).
3. Normas de las Buenas Prácticas Clínicas establecidas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), (Santo Domingo 2005).
4. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Preparadas por el concejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). (Ginebra 2002).
5. Ley 84 de 2019 Que regula y promueve la investigación para la salud y establece su rectoria y gobernanza, y dicta otras disposiciones.
6. Normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética de la República de Panamá.

Firmas del Investigador Principal:



Firma del Co- Investigador:



Firma del Asesor:

  
Dr. Anibal La Lora Sosa  
Médico General y  
Reumatólogo  
Céd. D-020 Reg. 918

# OLMEDO JESÚS ALMENGOR MONTENGRO

Médico Residente de Reumatología

Panamá, Bella Vista Edificio Kitaen, Apto 504 [Olmengor@gmail.com](mailto:Olmengor@gmail.com) +507 84664360

## OBJETIVO PROFESIONAL

Profesional médico con 8 años de experiencia en atención de pacientes con múltiples patologías. Con el objetivo de integrarme a un grupo de trabajo en el que pueda aportar mi experiencia y continuar desarrollándome como profesional de la medicina.

## EXPERIENCIA

**Hospital Regional Rafael Hernández Panamá (2015-2016)**  
Médico General en Unidad de Hemodiálisis

**Hospital Santo Tomás Panamá (2016-2019)**  
Médico Residente de Medicina Interna

**Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio alcalde (2019-2021)**  
Médico Residente de Reumatología.

## FORMACIÓN

(2005-2012)  
Doctor en medicina general Universidad Autónoma de Chiriquí Panamá.

(2016-2019)  
Médico Residente de Medicina Interna Hospital Santo Tomás Panamá.

(2019-2021)  
Médico Residente de Reumatología Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio alcalde.

## PUBLICACIONES

Gutiérrez-Ureña SR, Amaya-Cabrera EL, Uribe-Martínez JF, Ventura-Valenzuela ME, Rosal-Arteaga C, Martínez-Bonilla GE, González-Díaz V, Almengor-Montenegro O, Cerpa-Cruz S. Peficitinib hydrobromide to treat rheumatoid arthritis. *Drugs Today (Barc)*. 2020 Aug;56(8):505-514. doi: 10.1358/dot.2020.56.8.3123469. PMID: 33025946.

## HABILIDADES

Trabajo en equipo

Responsabilidad

Respeto y empatía con los  
pacientes.



**COORDINACION INSTITUCIONAL DE DOCENCIA E INVESTIGACION**

Certificación No. 1565-2021/CIDI/HST

**CERTIFICACIÓN DE REVISIÓN**

El suscrito **DR. RAMIRO DA SILVA LLIBRE**, Coordinador Institucional de Docencia e Investigación del Hospital Santo Tomás.

**CERTIFICA**

Que se ha revisado y evaluado el protocolo de investigación del **Dr. Olmedo Almengor**, médico residente del Servicio de Reumatología del Hospital Santo Tomás.

Tema: **Prevalencia de autoanticuerpos positivos en pacientes con lupus eritematoso sistémico, de la consulta externa de Reumatología del Hospital Santo Tomás, marzo de 2019-marzo de 2020.**

Revisor: **Dr. Luis Castillo**, Representante de la Coordinación Institucional de Docencia e Investigación del Hospital Santo Tomás

Asesores: **Dr. Anibal De León**, médico especialista en Medicina Interna y Reumatología.

**Este protocolo de investigación ha sido revisado y consideramos que puede ser sometido en cualquier Comité de Ética de la Investigación, para su aprobación, quien será el que dará su apreciación final.**

Para constancia se extiende y firma la presente certificación, en la Ciudad de Panamá, el veintinueve (29) días del mes de marzo de dos mil veintiuno (2021).

**DR. RAMIRO DA SILVA LLIBRE**

Coordinador Institucional de  
Docencia e Investigación  
Hospital Santo Tomás



Firma

Coordinación Institucional de Docencia, Telefax: 507-5620, Tel. 5075600 Ext.186 – 420-422

**"SERVIR CON EFICIENCIA, CALIDAD Y HUMANISMO A TODOS LOS PANAMEÑOS"**



**SERVICIO DE REUMATOLOGÍA**

---

Panamá, 7 de abril de 2021.

**Sres. Comité de Bioética de la Investigación  
Hospital Santo Tomás**

Respetados Señores:

Mediante la presente me sirvo informarles que soy el asesor clínico del estudio de investigación "PREVALENCIA DE AUTOANTICUERPOS POSITIVOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, DE LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL SANTO TOMÁS. MARZO DE 2019- MARZO DE 2020" y por este medio les solicito lo agreguen al orden del día de alguna reunión del comité para que sea considerado y revisado. Dicho estudio será la tesis de grado del Dr. Olmedo Jesús Almengor Montenegro para obtener título en Medicina Interna en el Hospital Santo Tomás. Sin otro particular y agradecido de la atención me despido.

Atentamente,

Dr. Anibal De León Sosa  
Funcionario del Servicio de Reumatología  
H.S.T.

- C.c. Dr. Ramiro Da Silva Llibré, Coordinación Institucional de Docencia e Investigación H.S.T.
- C.c. Dr. Julio Jaramillo, Coordinador de Docencia Servicio de Medicina Interna H.S.T.





**SERVICIO DE REUMATOLOGÍA**

12 de abril 2021

**Comité de Bioética**  
Hospital Santo Tomás  
E.S.D.

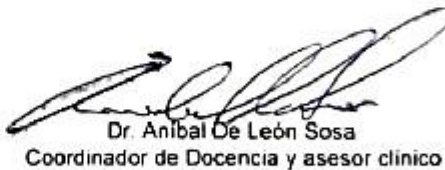
Respetados Señores(as).

Aprovecho la presente para saludarlos y comunicarles que el Servicio de Reumatología aprobó el protocolo de investigación del Dr. Olmedo Almengor titulado *Prevalencia de autoanticuerpos positivos en pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Consulta Externa de Reumatología, del Hospital Santo Tomás, marzo de 2019 - marzo 2020*.

Atentamente



Dr. Luis Gorriz A.  
Jefe de Reumatología, HST



Dr. Anibal De León Sosa  
Coordinador de Docencia y asesor clínico

c/c Archivos

Panamá, abril 2021

**Señores miembros del Comité de Bioética e Investigación HST**

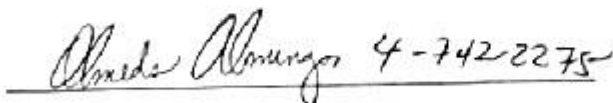
En su despacho.

Respetados señores

Por medio de la presente, solicito la revisión de mi protocolo de tesis que lleva como título: **"PREVALENCIA DE AUTOANTICUERPOS POSITIVOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, DE LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL SANTO TOMÁS. MARZO DE 2019- MARZO DE 2020 "**.

Agradezco su atención.

Atentamente;



Dr. Olmedo Jesús Almengor Montenegro.

Médico Residente de Medicina Interna HST.



Hereby Certifies that

**OLMEDO ALMENGOR**

has completed the e-learning course

**ICH GOOD CLINICAL  
PRACTICE E6 (R2)**

with a score of

**83%**

on

**24/05/2021**

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

*This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.*



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

Certificate Number 51f380db-f5f4-4213-b25e-ca860b5858a5 Version number 0

Dr. Olmedo Almengor



Hemos recibido su solicitud referente al protocolo de investigación:  
**PREVALENCIA DE AUTOANTICUERPOS POSITIVOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, DE LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL SANTO TOMÁS, MARZO DE 2019- MARZO DE 2020.**

Su protocolo ha sido incluido en el registro de protocolos de investigación para la salud. **Registro número 1907**

Para acceder al Registro de Protocolos de Investigación para la Salud por favor ingrese a la plataforma en la siguiente dirección:

<https://sisvigplus.minsa.gob.pa/resegis/>

Agradecemos continúe informándonos a través de la plataforma web RESEGIS, de los avances de esta investigación, tanto en lo relacionado a la obtención de la aprobación ética, la fecha real de inicio, una vez confirmada, y en especial, notificándonos oportunamente, previo a su difusión por cualquier medio, sobre aquello que pueda apoyar la toma de decisiones en favor de la salud de la población a medida que vayan obteniendo resultados parciales, así como los finales, que puedan ser de impacto en este sentido y publicaciones que resulten, para ser vinculadas electrónicamente al registro en un periodo no mayor de tres mes posterior a su publicación.

Fundamento legal: La Ley 84 de 14 de mayo de 2019, en el artículo 51, crea el Registro Nacional de Investigación para la Salud, para la inscripción por parte del investigador principal de toda propuesta de investigación para la salud. Las investigaciones (para la salud) que requieran aprobación por parte de un comité de bioética de la investigación debidamente acreditado deberán contar con el registro precitado, previamente a ser aprobadas.

Puede descargar la Ley 84, información referente al proceso que los protocolos de investigación para la salud deben seguir antes de iniciarse su ejecución y otros relacionados a través del enlace: <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/regulacion-de-investigacion-para-la-salud>

De acuerdo a lo establecido en la Ley 83 de 2012, que los trámites en línea tendrán la misma validez que los realizados de forma presencial y con miras a la mayor agilización de este paso regulatorio, puede imprimir este correo electrónico como comprobante del registro para el proceso de revisión ética al que someterá esta investigación.

Cordialmente,  
Regulación de Investigación para la Salud  
Dirección General de Salud Pública  
Ministerio de Salud  
República de Panamá  
Teléfono 512-9479  
[regulapros@minsa.gob.pa](mailto:regulapros@minsa.gob.pa)