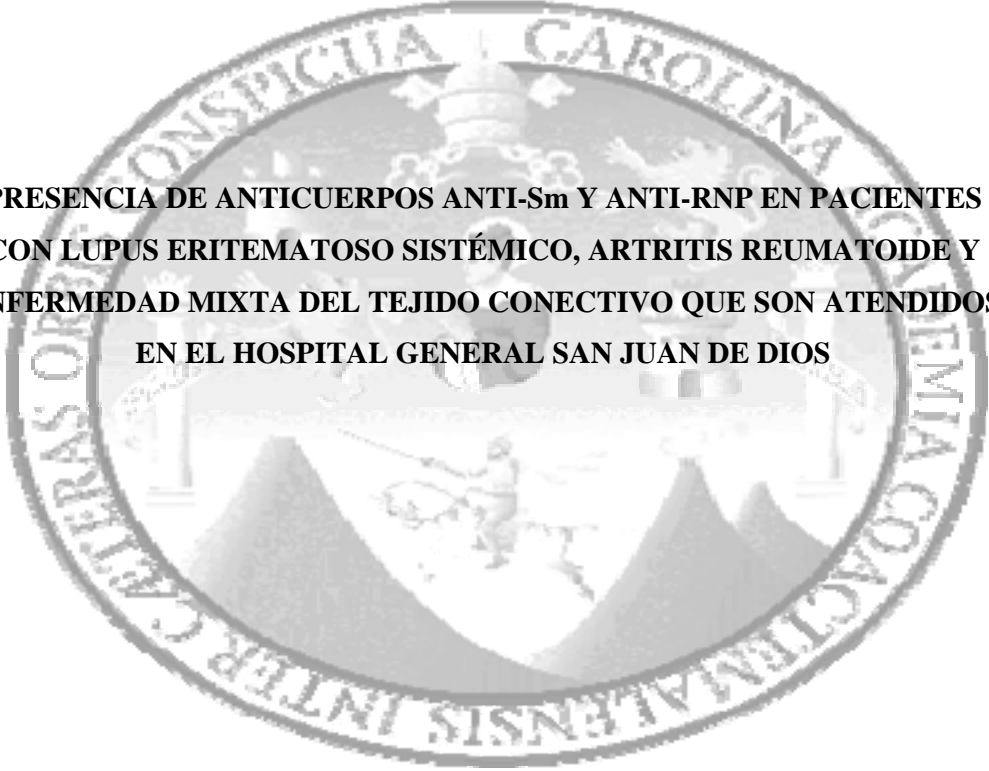


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-Sm Y ANTI-RNP EN PACIENTES  
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, ARTRITIS REUMATOIDE Y  
ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO QUE SON ATENDIDOS  
EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS**

IRSIA JANETH GÓMEZ HERNÁNDEZ

QUÍMICA BIÓLOGA

GUATEMALA, ABRIL DE 2008  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-Sm Y ANTI-RNP EN PACIENTES  
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, ARTRITIS REUMATOIDE Y  
ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO QUE SON ATENDIDOS  
EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS**

**INFORME DE TESIS**

PRESENTADO POR

IRSIA JANETH GÓMEZ HERNÁNDEZ

PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
QUÍMICA BIÓLOGA

GUATEMALA, ABRIL DE 2008

**JUNTA DIRECTIVA**

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto Secretario	
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Mariesmeralda Arriaga Monterroso	Vocal IV
Br. José Juan Vega Pérez	Vocal V

**ACTO QUE DEDICO**

- A Dios** Por ser la fuente de inspiración en mi vida y por permitirme llegar a este momento tan especial.
- A mis Padres** Ricardo Gómez y Floriselda Hernández, por su lucha incansable y por ser dos Ángeles en mi camino.
- A mis Hermanos** Ricardo, Bárbara y Gaby; por su compañía y apoyo.
- A mis Amigos** A mi grupo de promoción, en especial a Emily por su amistad y apoyo incondicional, a Gabriela Raxcacó por toda la ayuda que me brindó siempre, Leslie, Rolando, Maritza, Andrea, Carol y Silvia.
- A mis Compañeros de Trabajo** El departamento de Bioquímica: Licda. Alba Marina Valdés, Licda. Amanda Gálvez, Dra. Patricia Saravia, Licda. Rosario Hernández, Dr. Rubén Velázquez, en especial a mis amigos Julia, Herlinda, Vinicio, Julio y Carlos por su cariño y amistad.  
Al laboratorio del Centro Médico: en especial a la Licda. Patricia de Mendizábal, a Gloria y Juan Carlos por su apoyo en todo momento.
- A mis Padrinos** Licda. Renata Orellana, por ser mi guía espiritual y una buena amiga y a la Dra. Gabriela Gómez por su cariño.

## AGRADECIMIENTOS

- A la Universidad de San Carlos** Por ser mi alma mater y por enseñarme a buscar mi superación personal y profesional.
- A la Facultad de Ciencias Químicas  
Y Farmacia** Por ser mi casa de estudio y por brindarme lo necesario para mi aprendizaje profesional y por darme la oportunidad de convivir con personas de gran valor, gracias Emily.
- Al Hospital General San Juan de Dios** Por contribuir con este estudio al permitirme el uso de las instalaciones. En especial al grupo de reumatólogos de la Unidad de Reumatología, Dra. Mayra Cifuentes, Dr. Jaime Cáceres y Dr. Hugo Morales.
- Al Laboratorio del Hospital General** Por haber permitido utilizar el equipo de laboratorio para realizar la parte experimental del estudio.
- A mis Asesores** Licda. Rebeca Méndez por el tiempo dedicado a este estudio, al Dr. Jaime Cáceres por su apoyo y confianza incondicional y por sus conocimientos compartidos.
- A mis Revisores** Licda. Margarita Paz por el tiempo dedicado a revisar este estudio, en especial a la Licda. Amanda Gálvez por su ejemplo de profesionalismo.

## INDICE

I. Resumen	1
II. Introducción	2
III. Antecedentes	4
A. Lupus eritematoso sistémico	4
1. Etiología y Patogenia	4
a. Etiología	12
b. Inmunopatogenia	5
2. Manifestaciones clínicas	7
a. Lupus cutáneo agudo	8
b. Lupus cutáneo subagudo	8
c. Lupus cutáneo crónico	8
3. Diagnóstico	11
a. Datos de laboratorio	11
b. Diagnóstico diferencial	13
4. Tratamiento	14
5. Pronóstico	14
B. Artritis Reumatoide	15
1. Etiología y Patogenia	15
a. Etiología	15
b. Inmunopatogenia	16
2. Manifestaciones clínicas	16
3. Diagnóstico	18
a. Datos de laboratorio	19
b. Diagnóstico diferencial	20
4. Tratamiento	21
5. Pronóstico	22
C. Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo	22
1. Etiología y Patogenia	23
2. Manifestaciones clínicas	23
3. Diagnóstico	25

a. Datos de laboratorio	25
b. Diagnóstico diferencial	25
4. Tratamiento	25
5. Pronóstico	26
D. Evaluación analítica de pacientes con enfermedades reumáticas	26
1. Factor Reumatoideo	27
2. Anticuerpos anti-histonas	27
3. Anticuerpos anti-Sm y anti-RNP	27
E. Técnicas de detección de ANA	28
1. Radioinmunoanálisis	28
2. Precipitación en gel	29
3. Ensayo Enzimático Inmunoabsorbente	29
4. Ensayo Fluoroenzimático para anti-RNP	30
5. Ensayo Fluoroenzimático para anti-Sm	30
IV. Justificación	31
V. Objetivos	32
VI. Hipótesis	33
VII. Materiales y métodos	34
VIII. Resultados	37
IX. Discusión	45
X. Conclusiones	52
XI. Recomendaciones	53
XII. Referencias	54
XIII. Anexos	58

## I. RESUMEN

En el presente estudio de tipo descriptivo, se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados clínicamente con lupus eritematoso, artritis reumatoide y enfermedad mixta del tejido conectivo de género masculino y femenino de cualquier edad que

aceptaron participar en la investigación. No se incluyeron en el estudio los pacientes con diagnóstico no establecido y cuyos sueros presentaron hemólisis.

Se evaluaron 152 pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) que acudieron a las Clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios en el periodo comprendido de febrero a abril de 2006. Se determinó la frecuencia de los anticuerpos anti-Smith (Sm) y anti-ribonucleoproteína (RNP) por medio de un inmunoensayo fluoroenzimático.

Según resultados obtenidos se observó que la enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en la población guatemalteca es la AR con 50.66%, seguida por el LES con el 46.71% y en poca frecuencia la EMTC con 2.63%. De los 152 pacientes con LES, AR y EMTC, el 62.5% se encontraban entre la segunda y cuarta década de la vida; el 4.60% de los pacientes tenían menos de 16 años; es decir que estas enfermedades afectan a la población guatemalteca en edad fértil (16 a 45 años). De los pacientes que participaron en el estudio el 92.1% eran mujeres y el 7.9% varones. Es una relación mujer-hombre 11:1, similar a lo reportado en otros estudios [4-7].

Se observó que la frecuencia de encontrar anti-Sm en pacientes con LES fue de 11.27%, lo cual es similar a lo referido en la literatura confirmando la especificidad de este anticuerpo para lupus. La frecuencia con que se encontró el anti-RNP fue de 16.90%, siendo un bajo porcentaje comparado con el mencionado en otros estudios. [8].

Se revisaron algunos expedientes clínicos de los pacientes que participaron en el estudio para realizar una comparación de la sintomatología y hallazgos clínicos presentes. Todos los datos reportados indican que los padecimientos renales y molestias músculo-esqueléticas son los que mayormente afectan a pacientes reumáticos.

La utilidad de estas pruebas en el estudio de las enfermedades autoinmunes es un campo que requiere de mucha difusión pues aún es desconocido para muchos profesionales de la salud, lo que implica retraso en diagnóstico y fallas en la terapéutica.



## II. INTRODUCCIÓN

Existen trastornos en los que el sistema inmunitario puede perder su capacidad normal para distinguir entre lo propio y lo extraño, lo que se traduce en el desarrollo de inmunidad contra algún tipo de células o tejidos propios (autoinmunidad). Esto sucede en cierto grupo de pacientes con enfermedades relacionadas al tejido conectivo, que se conocen desde hace 70 años como enfermedades autoinmunes, del colágeno, hipersensitivas y mesenquimales. Estas patologías son: fiebre reumática, artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), polimiositis, esclerodermia, poliarteritis nodosa y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) [1-4].

No se conoce aún la etiología de esas enfermedades ya que pueden ser de origen multifactorial, ocasionadas por factores inmunológicos, genéticos, ambientales, hormonales y farmacológicos. La patogenia de la EMTC se ha atribuido a la presencia de un anticuerpo anti-ribonucleoproteínas de pequeño tamaño (anti-RNP) que participan en el procesamiento del pre-ARN mensajero y posee alta afinidad por los receptores de las células T y al unirse a estas células, disminuyen la función supresora de estas células. Otros autoanticuerpos como anti-Smith (anti-Sm), un antígeno intracelular resistente a la ARNasa y a la tripsina y anti-Síndrome de Sjögren A (anti-SS-A/Ro), complejo ribonucleoproteico de pequeño tamaño que se localiza en el núcleo y el citoplasma y encontrados en LES, pueden producir lesiones a través de su unión directa a las membranas celulares (eritrocitos o plaquetas) dando lugar a que estas células sean fagocitadas y destruidas [2, 3, 5, 6].

Las enfermedades del tejido conectivo mencionadas anteriormente se caracterizan por presentar un conjunto de síntomas similares entre sí y cada una de ellas es diagnosticada por medio de los criterios clínicos de clasificación de MC Hochberg en 1997, Caggiani en 2003 y Arnett en 1988 (ver Anexos 1-3). Sin embargo estos criterios en una artritis inicial no permiten distinguir pacientes que puedan desarrollar en el futuro LES o EMTC de los que no van a presentar alguna de estas patologías [5].

Estas enfermedades son crónicas y suelen transcurrir años hasta que se presenta un desarrollo más amplio de los rasgos clínicos que orientan hacia un diagnóstico determinado. Es importante la realización de pruebas de laboratorio que ayuden en la confirmación del diagnóstico [4].

Las enfermedades reumáticas se manifiestan principalmente por dolor en las articulaciones y rigidez matutina; conforme evolucionan llegan al deterioro físico e incapacitación. Por ello es importante el diagnóstico temprano de las enfermedades reumáticas al mismo tiempo que proporcionar una terapéutica adecuada con niveles reducidos de toxicidad [2-5].

En este estudio se incluyeron 152 pacientes que asistieron a las Clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios en el período comprendido de febrero a abril de 2006. Se determinó la presencia de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP en pacientes con LES, AR y EMTC establecidas. El uso correcto de estos anticuerpos en el laboratorio es una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico las enfermedades autoinmunes reumatológicas, por lo que resalta la importancia de los estudios que demuestren su valor clínico.

### III. ANTECEDENTES

#### A. Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico es una alteración del sistema inmunológico de etiología desconocida, caracterizada por un curso agudo e insidioso que se torna crónico con remisiones y reactivaciones a menudo febriles. Se manifiesta principalmente por lesiones de la piel, articulaciones, riñones, pulmones, sistema nervioso, tubo digestivo, aparato cardiovascular y membranas serosas. Al igual que todas las enfermedades inmunitarias, afecta en mayor medida a la mujer con una frecuencia de 1 por cada 700 mujeres en edad fértil y con una relación mujer varón de 9:1, aunque también pueden ser afectados niños, varones y ancianos [2, 5].

Estos pacientes manifiestan la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) dirigidos contra las membranas celulares, las proteínas citoplasmáticas y nucleares, que se encuentra en la circulación y en las lesiones inflamatorias de cualquier órgano [2, 5, 7, 8].

En 65% de los casos la enfermedad comienza entre la segunda y la cuarta décadas de la vida; el 20% de los enfermos tiene menos de 16 años y el 15% restante más de 55 años. Asimismo, en la raza negra, es 3 veces más frecuente y algunas deficiencias del complemento C3 y C4 se pueden relacionar con él, ya que conforme aumentan los niveles circulantes de autoanticuerpos, disminuye el nivel sérico del complemento hemolítico [5,7-8].

#### 1. Etiología y Patogenia:

##### a. Etiología:

Algunos agentes infecciosos como los virus han sido propuestos como causa de lupus eritematoso sistémico por observaciones clínico-biológicas. Por ejemplo, se conoce que en los híbridos de ratón NZB/NZW el ARN oncogénico del virus tipo C, es el agente causal de un síndrome similar al LES [4].

El sexo femenino tiene mayor predisposición a padecer esta enfermedad, ya que la prevalencia en mujeres es nueve veces mayor que en hombres. El metabolismo de las

hormonas sexuales se encuentra alterado e influye en la tolerancia inmunológica; por ejemplo: en el lupus murino los estrógenos aceleran la producción de nefritis, mientras que los andrógenos la retrasan o incluso la previenen. El síndrome de Klinefelter y la administración de anticonceptivos orales son otros factores que pueden ser causa de lupus eritematoso sistémico [4, 11].

Los factores ambientales que inducen esta enfermedad apenas se conocen, con excepción de la luz UV, ya que la exposición a la luz del sol ocasiona la aparición de lesiones cutáneas e induce la formación de anticuerpos contra el ADN desnaturalizado por la luz ultravioleta. Se ha observado que hasta un 70% de los pacientes sufren fotosensibilidad [2, 11, 12].

Otros factores como la ingestión de alfalfa y compuestos químicos (hidracinas) pueden ser causa de un pseudolupus. La administración de algunas drogas como: la hidralazina, difenilhidantoína, procainamida, anticonceptivos orales, metildopa, griseofulvina, penicilina, ácido aminosalicílico, clorpromazina, fenilbutazona, reserpina, sulfonamidas y tiazidas pueden inducir un síndrome que es similar a LES, caracterizado por la presencia de anticuerpos anti-SSA/Ro [2, 7, 11, 12].

#### **b. Inmunopatogenia:**

La presencia de autoanticuerpos e inmunocomplejos en los tejidos periféricos ocasiona la lesión tisular en el LES y las respuestas inmunológicas que se presentan son: 1) hiperactividad policlonal de los linfocitos T y B, y 2) regulación anómala de esta hiperactividad, convirtiendo a las células T en anérgicas. Estas respuestas inmunitarias anómalas probablemente dependen de las interacciones entre genes de predisposición; es decir tienen mayor prevalencia entre familiares que en la población normal. Las alteraciones inmunológicas primarias y secundarias del LES son: a) los anticuerpos anti-ADN y los complejos inmunes que inducen daño renal, b) las células B producen anticuerpos patógenos anti-ADN, c) las células Th manejan a las células B inactivando su función y d) concentraciones anormales de nucleosomas; estas alteraciones se observan con frecuencia en pacientes con enfermedad activa [5, 12].

Las alteraciones de los linfocitos T son también muy características: linfopenia, anticuerpos anti-linfocito T y depleción de las poblaciones supresora-citotóxica (CD8+) y cooperadora-inductora (CD4+). Se ha encontrado baja síntesis de IL-1, IL-2

relacionada con un defecto de su receptor en las células T, niveles elevados de IL-6 que podrían ayudar a la célula B para producir autoanticuerpos y alteraciones de TNF- $\alpha$  que se han relacionado con el desarrollo de nefritis [3-5, 12].

El signo cardinal del LES es la producción de autoanticuerpos dirigidos contra componentes nucleares y citoplasmáticos; estos anticuerpos reconocen a los autoantígenos localizados en el núcleo y se les llama anticuerpos antinucleares (ANA) que incluyen ADN de cadena única y de cadena doble e histonas. También existen proteínas no histonas que se pueden solubilizar y extraer de los tejidos, a los cuales se les denominan anticuerpos antinucleares extraíbles (ENA) tales como: anticuerpos anti-Sm, ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNPs), anticuerpos anti-La y la partícula Ro (SS-A) de ribonucleoproteínas. Los complejos formados por estos anticuerpos y sus antígenos tienen la capacidad de dañar tejidos al activar al complemento y al enlazarse a los receptores Fc localizados en macrófagos y otras células inflamatorias [3-4].

Los anticuerpos anti-ADN nativos de tipo IgG se relacionan con la actividad de la enfermedad y la presencia de nefritis, especialmente si se complementan con la determinación de C3 y C4. Aunque el ADN es el antígeno diana, se cree que el anti-ADN puede resultar de la autoinmunización con cromatina (complejo de ADN-histona-proteínas no histonas, que se encuentran en el núcleo) o con nucleosomas. Los anticuerpos anti-histona son positivos en el 90% de los lupus inducidos por fármacos y en el 75% de los espontáneos [3, 13].

Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP van dirigidos a ribonucleoproteínas que son una combinación de proteínas y ARN; los anti-Sm se encuentran en el 10 a 25% de los casos y son exclusivos de LES ya que en personas que no padecen dicha enfermedad no se encuentran; los anti-RNP se observan en el 25 a 40% de los pacientes con lupus y se asocian a fenómeno de Raynaud y edema de manos [4, 17].

Las moléculas de los anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB) son ribonucleoproteínas relacionadas con la actividad de las moléculas de los anti-RNP y anti-Sm. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La se encuentran en el síndrome de Sjögren primario en un 70% y en el LES en un 30 y 15%. En el lupus los anti-Ro se asocian a fotosensibilidad, lesiones de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS), factor reumatoide, HLA-DR3 y nefritis. Los anticuerpos derivados de fosfolípidos como: los

anticuerpos anticardiolipina se encuentran en un 20 a 40%, los anti- $\beta$ 2 glicoproteína I y el anticoagulante lúpico son característicos de un síndrome antifosfolípido secundario a LES [4, 17].

## **2. Manifestaciones Clínicas:**

Los síntomas generales consisten en cansancio, fiebre que puede ser alta y de aparición súbita acompañada con: malestar general, astenia, anorexia y adelgazamiento durante el período de actividad de la enfermedad. La mayoría de los pacientes sufre exacerbaciones con intervalos intercalados de inactividad. La remisión verdadera, sin ningún síntoma y sin necesidad de tratamiento ocurre en menos del 20% de los pacientes y habitualmente no es permanente [1-5, 16].

También se presenta artralgias acompañadas de rigidez matutina y mialgias, y la mayoría de pacientes padece artritis intermitente. El dolor no suele guardar proporción con las alteraciones observadas en la exploración física, como tumefacción fusiforme y simétrica de las articulaciones (con mayor frecuencia las interfalángicas proximales y de las metacarpofalángicas de las manos, muñecas y rodillas). Las artromialgias son constantes, la artritis es no erosiva, no deformante y simétrica [2-5].

Es raro encontrar una artritis persistente en LES ya que ésta es deformante, no erosiva. El 10% sufre deformidades en flexión, desviación cubital, laxitud articular y dedos en cuello de cisne; tales deformaciones, que son fácilmente reducibles, se deben a la inestabilidad articular producida por la laxitud de los tendones, ligamentos y cápsula articular (artropatía de Jaccoud). Después de la presencia de estos síntomas, todos los órganos pueden ser afectados [2-5, 17].

Las manifestaciones osteomusculares son las más frecuentes en los pacientes con LES, el 95% la presenta en alguna etapa de la enfermedad. La afectación muscular suele ser en forma de mialgias y debilidad muscular, raras veces como una verdadera miositis; también ha de valorarse la posibilidad de una miopatía medicamentosa (por glucocorticoides o antipalúdicos) [1-5].

Las manifestaciones cutáneas son frecuentes y aparecen en la cara, cuello, tórax y codos, la principal es la erupción malar; una erupción eritematosa fija, plana o elevada, que afecta a mejillas y puente de la nariz y que con frecuencia afecta también la barbilla y los pabellones auriculares [4, 5, 7].

Otras lesiones de la piel que se observan son telangiectasia capilar, eritema periungueal, dilatación capilar en las puntas de los dedos y eritema palmar. La vasculitis necrosante de pequeños vasos dérmicos produce infartos en los pliegues de las uñas; mientras que la vasculitis de los vasos grandes subcutáneos se manifiesta por úlceras crónicas y se relaciona, igual que el *livedo reticularis* (zonas con aspecto moteado de color rojizo), con la positividad de anticardiolipina (aCL) [2-4, 17].

Las manifestaciones cutáneas están presentes al comienzo de la enfermedad y se dividen en tres formas clínicas:

**a. Lupus cutáneo agudo:** cuya manifestación más característica es el eritema malar, en forma de alas de mariposa o vespertilio, que afecta al igual que en el LES, las mejillas y el puente de la nariz. Esta misma lesión puede extenderse al resto de la cara, cuero cabelludo, cuello, región del cuello, hombros, superficies de extensión de los brazos y dorso de las manos. No deja cicatriz [2-5, 17].

**b. Lupus cutáneo subagudo:** caracterizado por extensas lesiones en forma de pápulas eritematosas, ligeramente escamosas, de distribución simétrica, que no dejan cicatriz; afectan los hombros y las superficies de extensión de los brazos, el cuello y la región dorsal del tórax. Se distinguen dos tipos morfológicos: el papulomatoso o psoriasiforme y el anular policíclico [2-5, 17].

**c. Lupus cutáneo crónico:** incluye las diversas formas de lupus discoide y el lupus profundo o paniculitis lúpica. Las lesiones en el lupus discoide están constituidas por placas eritematosas elevadas, con una superficie escamosa que afecta los folículos pilosos; crecen lentamente y dejan una despigmentación permanente, telangiectasias y una cicatriz central atrófica característica. Las localizaciones más frecuentes de estas lesiones son cara, cuero cabelludo, cuello y región auricular; es rara la afectación por debajo del cuello [2-5, 17].

Otras manifestaciones cutáneas son: lupus discoide (Ld), enfermedad limitada a la piel y es rara la evolución hacia la forma sistémica de lupus. El lupus profundo es una forma rara de lupus cutáneo crónico caracterizado por la presencia de nódulos subcutáneos indurados que no afectan la epidermis y se localizan, principalmente, en las extremidades; en el 70% de los casos se acompaña de lesiones de lupus discoide. En el lupus discoide hipertrófico, las lesiones tienen un aspecto verrugoso hiperqueratósico [2, 11, 15].

Casi el 60% de los pacientes con LES presentan fotosensibilidad y su expresión clínica es en forma de lesiones agudas, subagudas, discoides y en ocasiones, ampollares y urticariformes. La alopecia se observa en el 40-60% de los pacientes [4, 17].

El 30-50% manifiestan alguna forma de afectación cardíaca, que no es grave en la mayoría de ocasiones. La más frecuente es la pericarditis que se acompaña de pleuritis. Puede haber miocarditis, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. Los pacientes con LES tienen mayor predisposición a sufrir coronariopatía de patogenia multifactorial (aterosclerosis, vasculitis, trombosis, tratamiento con glucocorticoides) [1, 18].

Entre las manifestaciones vasculares destacan: el fenómeno de Raynaud, la hipertensión arterial secundaria a tratamiento con glucocorticoides, neuropatía de la coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y arterial, flebotrombosis y accidente vascular cerebral. Las lesiones de Libman-Sacks de la endocarditis verrucosa usualmente no producen severos daños en la función cardíaca [1, 18].

El 50% presentan afección pleuropulmonar, en forma de pleuritis bilateral, que se manifiesta con dolor pleurítico o derrame pleural moderado: el líquido pleural es un exudado linfocitario o neutrofílico, con: complemento bajo, glucosa normal, adenosindesaminasa (ADA) elevada y alteraciones inmunológicas (anticuerpos anti-ADN, células LE). El fenómeno de Raynaud que se observa en el 34% de los pacientes con lupus se asocia a los anticuerpos anti-RNP, que pueden producir gangrena distal [11, 15].

Las alteraciones digestivas más frecuentes son: hepatomegalia y elevación reversible de las transaminasas; en menor proporción puede demostrarse la presencia de vasculitis de una peritonitis lúpica o infarto intestinal. También existen casos de pancreatitis aguda y enteropatía perdedora de proteínas. La hepatopatía en el LES es rara, pero cuando está presente puede corresponder a una hepatitis crónica activa que desencadena hepatitis C, cirrosis biliar primaria o a efectos secundarios del tratamiento (ácido acetilsalicílico, inmunodepresores, glucocorticoides) [4, 14, 19].

La afección ocular no es frecuente, pero se observan conjuntivitis o episcleritis, hemorragias subconjuntivales, arteritis retiniana y ceguera, cuerpos cistoides, exudados retinianos y síndrome del ojo seco, que se traduce como un síndrome de Sjögren secundario producido por la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La. La mucosa oral



se afecta en forma de pequeñas úlceras superficiales no dolorosas, que también pueden localizarse en las fosas nasales [4, 11, 15].

Los pacientes con LES presentan a menudo manifestaciones neuropsiquiátricas que incluyen pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica por depósito de inmunocomplejos (IC) en los plexos coroideos, anticuerpos anti-neuronales, anticuerpos anti-mielina y lesiones vasculares inflamatorias. La manifestación más frecuente es el síndrome mental orgánico que se presenta con demencia o como un trastorno de la personalidad, acompañado de síntomas psicóticos [4, 11].

La psicosis y ciertos trastornos funcionales como depresión y ansiedad son los que se detectan con más frecuencia. Otros son la cefalea, migrañosa o tensional, neuropatía craneal o periférica, accidente vascular cerebral, mielitis transversa, coma, movimientos involuntarios, ataxia cerebelosa y meningitis (infecciosa y aséptica) [4, 15].

Las manifestaciones renales son: proteinuria, hematuria, cilindros granulosos, hialinos y celulares, uremia; los títulos altos de anti-ADN y descenso del complemento son los datos de laboratorio más sugestivos de nefritis lúpica activa. Las lesiones renales son causadas por inmunocomplejos y los complejos ADN/anti-ADN que se depositan en el riñón; también intervienen otros sistemas antígeno-anticuerpo como el anti-Ro, anticuerpos anti-membrana basal, anticuerpos anti-célula endotelial, así como el factor reumatoideo [4, 18].

El lupus eritematoso sistémico puede afectar tanto los elementos celulares sanguíneos como algunos factores de la coagulación. La alteración hematológica más frecuente es la anemia normocítica normocrómica de tipo crónico; el 20-60% de los pacientes pueden presentar prueba de Coombs positiva, pero sólo el 10% desarrolla una anemia hemolítica autoinmune que puede ser la primera manifestación de la enfermedad. La leucopenia no predispone a la infección y la linfopenia esta relacionada con la presencia de anticuerpos anti-linfocitos. En el 25% de los casos hay trombocitopenia, que puede ser la forma de comienzo de la enfermedad y en algunas ocasiones se acompaña de anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans) [11, 15].

Se ha demostrado la presencia de anticuerpos frente a diversos factores de la coagulación: II, VIII, IX, XI, XII y XIII. El parámetro más común, dentro de las alteraciones de la coagulación, es la detección de anticuerpos antifosfolípido. La mitad

de los pacientes presenta adenopatías, y esplenomegalia, sobre todo, en las fases de actividad de la enfermedad [11, 15].

El LES puede comenzar durante el embarazo o en los primeros meses del período posparto. La fertilidad se halla interrumpida en la mujer lúpica; algunos casos presentan amenorrea precoz transitoria que se atribuye a una ooforitis autoinmune. El porcentaje de pérdidas fetales en forma de abortos se aproxima al 40% dependiendo de la existencia de factores como nefropatía activa, hipertensión arterial o anticuerpos anti-fosfolípido [4, 11].

La posibilidad de lactancia materna ha de ser individualizada en cada paciente pero no es recomendable si se requiere una dosis de glucocorticoides superior a 30 mg/día o si se prescriben inmunodepresores. El lupus neonatal aparece en los primeros 6 meses de vida, se caracteriza por lesiones cutáneas o bloqueo auriculoventricular permanente y ciertas alteraciones hematológicas; se ha observado en hijos de mujeres con LES o síndrome de Sjögren que presentan el anticuerpo anti-Ro y anti-La [4, 11].

### **3. Diagnóstico:**

#### **a. Datos de laboratorio:**

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad que puede afectar cualquier órgano o sistema provocando alteraciones hematológicas, urinarias, renales, neurológicas, cardíacas y pulmonares y su causa es desconocida [2].

El 80% de los pacientes con lupus presentan anemia normocítica normocrómica por la supresión de médula ósea. Unos cuantos individuos desarrollan anemia hemolítica positiva a la prueba de Coombs. Son frecuentes la leucopenia y trombocitopenia. La velocidad de sedimentación es usualmente alta en el LES activo [3].

Se puede presentar hematuria, proteinuria, así como cilindros de eritrocitos y leucocitos. La proteinuria de 24 horas aumenta durante los períodos de actividad de la enfermedad [3, 5].

La actividad hemolítica del complemento (CH50) se encuentra disminuida y se correlaciona con la actividad de la enfermedad (sobre todo con la nefropatía); los componentes C4 y C3 son los que presentan una concentración más baja, debido al

aumento de su utilización por complejos inmunitarios y al decremento de la síntesis hepática de los componentes del complemento [3, 17].

Un signo particular de la enfermedad es el cuerpo hematoxilínico, que consiste en necrosis basófila de cualquier tejido del organismo y se considera un equivalente tisular de la célula LE (neutrófilo que ha fagocitado restos nucleares de linfocitos con la membrana nuclear alterada) [4].

El fenómeno LE se debe a un anticuerpo dirigido al complejo ADN-histona; y aunque esta técnica diagnóstica ha sido reemplazada en la actualidad por la determinación de los ANA, la célula LE es recomendable cuando se disponga de muestras de líquidos orgánicos (pleural, peritoneal, sinovial) en los que puede ser el primer dato diagnóstico de LES [6, 9].

La presencia de los anticuerpos característicos confirma el diagnóstico de lupus. Los ANA y los anticuerpos específicos de la enfermedad constituyen la mejor prueba diagnóstica. Se han descrito algunos patrones morfológicos distintos de la tinción por inmunofluorescencia: homogéneo, periférico y moteado, los cuales se presentan en individuos con lupus eritematoso sistémico [3, 5].

Vélez en 1999 realizó un estudio para evaluar la determinación de ANA de 1010 pacientes con LES, de los cuales 153 fueron positivos y eran mayores de 65 años. Sólo se confirmó el lupus en 17 de estos pacientes ya que otros 22 presentaban diferente enfermedad reumática. Esto indica que el nivel de ANA es muy bajo y poco probable clínicamente en la enfermedad y en particular si es en personas mayores de 65 años. En otro estudio de 259 pacientes con lupus, Borrero en 1999 encontró que la determinación de anticuerpos anti-Ro/SSA es de gran utilidad para el diagnóstico de LES. Esto es especialmente cierto en pacientes con ANA positivo y con anticuerpos anti/ds-ADN positivo, ya que títulos altos de anti-Ro/SSA son característicos de lupus eritematoso subagudo, mientras que los títulos bajos son comunes en el lupus discoide [12, 17].

Se pueden encontrar tres tipos principales de anticuerpos anti-ADN: de una sola cadena (ss-ADN), de doble cadena (ds-ADN) y anticuerpos contra ss-ADN y ds-ADN. Estos anti-dsADN son utilizados como monitoreo paralelo del proceso activo de la enfermedad. Anticuerpos anti-eritrocito de la clase IgG, IgA e IgM se detectan por la prueba de Coombs. Los anti-RNP se han relacionado con un mejor pronóstico, pero a diferencia de los anti-Sm no son específicos de LES, ya que pueden presentarse en otras

enfermedades del tejido conectivo. Los anti-Ro (SS-A)/anti-La (SS-B), además de su presencia en determinados subtipos de lupus, se pueden demostrar con mayor frecuencia cuando el lupus eritematoso sistémico se acompaña de síndrome de Sjögren y desencadenar un tipo de lupus neonatal en pacientes embarazadas [3, 17].

Alrededor del 25% tiene una prueba falsamente positiva para sífilis (VDRL) y se ha relacionado con la presencia de anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina). El 30% de pacientes presentan títulos positivos de factor reumatoideo que está asociado con la AR [3, 17].

#### **b. Diagnóstico diferencial:**

Según la Asociación Americana de Reumatólogos (AAR) cualquier individuo que presente por lo menos cuatro de los criterios establecidos puede confirmar el diagnóstico de LES. Estos criterios son: eritema malar, eritema discoide, fotosensibilidad, úlceras bucales, artritis, serositis, enfermedad renal, enfermedad neurológica, enfermedad hematológica, trastornos inmunitarios y anticuerpos antinucleares (ver Anexo 2) [5].

El diagnóstico diferencial debe hacerse con: artritis reumatoide, diferentes formas de dermatitis, trastornos neurológicos como epilepsia, enfermedades psiquiátricas, esclerosis múltiple; hematológica, como púrpura trombocitopenica ideopática entre otras [5].

El lupus se presenta con una poliartritis simétrica en manos similar a la de la AR, sin embargo los pacientes presentan adicionalmente manifestaciones extraarticulares como: rash malar, fiebre y daño renal o del sistema nervioso, por el contrario la poliartritis en el LES es de tipo migratoria, es decir puede afectar otras articulaciones, además de las de manos [5, 17].

El 95 a 99% de los pacientes presentan ANA positivos, sin embargo en la AR, solamente el 30% son positivos. Los ANA pueden utilizarse como un criterio de exclusión para lupus en pacientes con artritis reumatoide. También se encuentran anticuerpos anti-Sm que se detectan en el 25%, al igual que los anti-RNP que se encuentran en el 15 a 40%, lo cuales están ausentes en pacientes con AR [17].

#### **4. Tratamiento:**

No existe tratamiento para el LES. Las remisiones completas son raras, por lo que el paciente y el médico deben planificar el control de las exacerbaciones y la elaboración de estrategias destinadas a suprimir de una forma efectiva los síntomas. Los pacientes con manifestaciones de lupus inicial (dolor, fatiga) deben ser tratados sin glucocorticoides por la toxicidad de los mismos [2, 5].

Las artralgias, artritis, mialgias, fiebre y serositis leve mejoran con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como los salicilatos, que actúan como analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios. Sin embargo, la toxicidad de los AINE, el aumento de las enzimas hepáticas, la meningitis aséptica y la afectación renal son más frecuentes en el LES. La hidroxiclороquina, en dosis de 400 mg al día mejora las lesiones cutáneas en el plazo de pocas semanas [2, 5].

Las manifestaciones potencialmente mortales y gravemente incapacitantes que responden a la inmunodepresión deben ser tratadas con dosis altas de glucocorticoides (1 mg/kg/día), que presentan acción farmacológica sobre el metabolismo de carbohidratos, proteínas, lípidos, equilibrio de electrolitos y sobre las funciones del aparato cardiovascular, riñón, músculo esquelético y sistema nervioso [5].

La utilización de citotóxicos (azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato de mofetilo) resulta beneficiosa para controlar la enfermedad activa y reducir el número de exacerbaciones y la necesidad de esteroides [4].

#### **5. Pronóstico:**

La supervivencia en los pacientes con LES es de 90 a 95% a los dos años, de 82 a 90% a los 5 años, de 71 a 80% a los 10 años y de 63 a 75% a los 20 años. El pronóstico ha mejorado en las últimas décadas debido al avance terapéutico. Los pacientes de edad avanzada tienen un buen pronóstico, ya que en ellos se logra un buen control con períodos terapéuticos conservadores con el mismo medicamento, sin que se produzca casi nunca la muerte por complicaciones inherentes al LES ni a los efectos secundarios de los medicamentos. La presencia de glomerulonefritis proliferativa difusa con aumento de creatinina, manifestaciones neurológicas y los parámetros inmunológicos como presencia de autoanticuerpos son factores de mal pronóstico [5, 20].

## **B. Artritis Reumatoide (AR)**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica, más común en mujeres de 30 a 40 años de edad. Es de etiología desconocida, aunque algunos complejos inmunes pueden participar en la patogénesis de la lesión sinovial característica de la enfermedad, que es una sinovitis inflamatoria persistente que habitualmente afecta a las articulaciones periféricas con una distribución simétrica [1, 5].

El signo esencial de la enfermedad es la capacidad de la inflamación sinovial para producir una destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares en fases posteriores. A pesar de su potencial destructor, la evolución de la AR puede ser muy variable. Algunos pacientes pueden presentar únicamente un proceso oligoarticular de breve duración y con lesiones articulares mínimas, mientras que otros padecen una poliartritis progresiva que evoluciona hacia la aparición de deformidades articulares importantes e incapacidad funcional; con frecuencia presenta manifestaciones extraarticulares en las que puede resultar dañado cualquier órgano o sistema [8, 21].

### **1. Etiología y Patogenia:**

#### **a. Etiología:**

No se ha podido demostrar la existencia de un agente infeccioso que inicie la AR. Sin embargo, algunas infecciones (enfermedad de Lyme, infección por parvovirus B 19, rubéola y otras) producen síntomas similares, aunque también *Mycobacterium tuberculosis* produce una enfermedad articular inflamatoria semejante a la artritis humana. Estos datos obligan a mantener la búsqueda de un posible agente infeccioso como iniciador de la enfermedad [4, 5].

Existen dos hipótesis fundamentales sobre los posibles factores iniciadores de una artritis: a) presencia de un agente infeccioso que origine sinovitis inicial y aporte un antígeno intrasinovial que prolongue la inflamación; b) incorporación de ADN bacteriano o vírico en el genoma de las células sinoviales con la subsecuente expresión de neoantígenos en la membrana de dichas células [4].

**b. Inmunopatogenia:**

En la AR la degradación del colágeno es de tipo extracelular y depende de la colagenasa, diversos estudios han encontrado que en el líquido sinovial de pacientes con artritis existen productos de degradación característicos de la colagenasa [22].

En la membrana sinovial de los pacientes se observa un importante infiltrado inflamatorio de células mononucleares compuesto por macrófagos rodeados de agregados de linfocitos T activados que producen citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, PDGF) encontradas abundantemente en el tejido y líquido sinovial. Estas citocinas inducen proliferación de sinoviocitos y liberación de enzimas (metaloproteasas) y prostaglandinas (PG-E2) ocasionando la destrucción de los tejidos articulares [4, 5].

El fenómeno inflamatorio se puede iniciar por dos causas: 1) los sinoviocitos A de la capa íntima de la membrana sinovial son activados por el agente etiológico o su antígeno. Estas células presentan el antígeno a los linfocitos T y así activan una respuesta inmunitaria local acompañada por infiltración y proliferación linfocitaria; 2) la formación de inmunocomplejos formados por el agente causal y los anticuerpos, estimula a los macrófagos para la fagocitosis y libera al exterior diversos mediadores inflamatorios como radicales libres (derivados activos de O<sub>2</sub> que despolimerizan el ácido hialurónico del líquido sinovial), enzimas lisosomales y derivados del ácido araquidónico. Por alguna de estas causas la reacción inflamatoria ocasiona la lesión tisular que puede alterar proteínas propias de la membrana sinovial (IgG, colágeno), las cuales provocan la formación de autoanticuerpos e inmunocomplejos que desencadenan un proceso crónico e incrementan la inflamación [21, 22].

**2. Manifestaciones clínicas:**

Característicamente la AR es una poliartritis crónica, que comienza de forma gradual con fatiga, anorexia, debilidad generalizada y síntomas musculoesqueléticos vagos, hasta que se hace evidente la sinovitis. Este período de la enfermedad puede persistir durante semanas o meses, y no permite establecer el diagnóstico [4].

El número de articulaciones dañadas en una AR es variable, pero al menos el proceso es siempre poliarticular. Esta poliartritis se puede acompañar de síntomas

generales como fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia. Es frecuente la rigidez generalizada, que suele ser mayor tras los períodos de inactividad [23].

La rigidez matutina que dura más de una hora, asociada con dolor local pero sin eritema, es una característica casi invariable de la artritis inflamatoria y sirve para distinguir esta afección de los diferentes trastornos articulares de carácter no inflamatorio. La mayoría de los pacientes presenta síntomas generales como debilidad, fatiga, anorexia y pérdida de peso. La inflamación sinovial produce tumefacción, sensibilidad y limitación de la movilidad [4, 17].

La AR causa con mayor frecuencia una artritis simétrica que afecta característicamente a ciertas articulaciones pequeñas como las interfalángicas proximales y las metacarpofalángicas. Las articulaciones interfalángicas distales se afectan de forma infrecuente. Las sinovitis de las articulaciones de la muñeca es una característica constante de la AR y puede causar limitación de la movilidad, deformidad y atrapamiento del nervio mediano (síndrome del túnel carpiano). La destrucción de las articulaciones afectadas por la AR pueden ser: degradación del cartílago, erosión en los huesos y destrucción del tendón y ligamentos [5, 17].

Las manifestaciones extraarticulares aparecen en pacientes con títulos elevados de autoanticuerpos frente al componente Fc de la inmunoglobulina G (Factor reumatoideo). Los nódulos reumatoides aparecen en 20 a 30% de los pacientes con AR, se caracterizan desde el punto de vista histológico por una zona central de necrosis, rodeada de histiocitos, células epitelioides e infiltrado inflamatorio crónico; habitualmente surgen sobre estructuras periarticulares, superficies extensoras u otras zonas que tengan presión mecánica, aunque pueden aparecer en otras regiones como la meninges y la pleura [4, 5, 17].

Son frecuentes la debilidad clínica y la atrofia muscular esquelética. La atrofia muscular puede ser evidente a las pocas semanas del inicio de la enfermedad y habitualmente es más llamativa en la musculatura proximal a las articulaciones afectadas, ya que en ésta no suele ocurrir miositis. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son las neuropatías por atrapamiento de los nervios mediano, tibial posterior y cubital a su paso por los túneles del carpo, tarso y canal epitrocLEAR [4, 5].

La vasculitis reumatoide puede manifestarse de diversas formas: a) endarteritis obliterante no inflamatoria de las arterias digitales, que produce trombosis, ocluye la luz



vascular y se manifiesta por pequeños infartos en los dedos de las manos, provocando hemorragias subungueales, cianosis, úlceras cutáneas y gangrena, b) ulceraciones cutáneas localizadas en la cara anterior de la pierna y dorso del pie; c) neuropatía periférica; d) vasculitis necrosante de arterias de mediano y pequeño calibre, causa alteraciones en corazón, pulmón, hígado, bazo, intestino, páncreas o testículos, y e) vasculitis leucocitoclástica con infiltrados inflamatorios de las células polimorfonucleares, mononucleares y necrosis fibrinoide de las vénulas, se presenta como púrpura o urticaria en los miembros inferiores [4, 20].

El derrame pleural es la manifestación pulmonar más frecuente. Suele ser asintomática, el líquido pleural tiene características de exudado con aumento de proteínas y LDH, disminución de C3 y C4 y títulos de factor reumatoideo mayores que los séricos. Los nódulos reumatoides pulmonares, se localizan en el parénquima pulmonar o en la pleura, generalmente en los lóbulos superiores. Pueden ser únicos o múltiples y ocasionalmente se cavitan o infectan [4].

De las manifestaciones cardíacas es frecuente la pericarditis, generalmente asintomática. Aunque en raras ocasiones puede producir un taponamiento cardíaco o pericarditis constrictiva de inicio insidioso [3].

El riñón se afecta en muy raras ocasiones como consecuencia directa de la AR. Cuando aparece deterioro de la función renal se debe a depósitos de amiloide, vasculitis o toxicidad farmacológica que se divide en tres tipos: a) nefropatía por analgésicos, generalmente necrosis papilar; b) nefropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que puede concluir en insuficiencia renal, y c) la producida por agentes inductores de remisión, principalmente las sales de oro y D-penicilamina, que pueden inducir síndrome nefrótico [3].

En menos del 1% el proceso reumatoide afecta al ojo. Los pacientes afectados suelen presentar una AR de larga evolución, con nódulos. Las dos manifestaciones principales son episcleritis, que suele ser leve y transitoria, y escleritis, que afecta las capas profundas del ojo y constituye un trastorno inflamatorio más grave [4].

### **3. Diagnóstico:**

El tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta que se establece el diagnóstico es de 9 meses. A menudo la causa es la naturaleza inespecífica de los síntomas

iniciales. En los pacientes que presentan el típico proceso establecido, el diagnóstico de AR se establece fácilmente. El cuadro clínico típico de poliartritis inflamatoria simétrica y bilateral con afección de articulaciones pequeñas y grandes, tanto en extremidades superiores como inferiores, respetando el esqueleto axial con la excepción de la columna cervical, sugiere su diagnóstico. Los criterios desarrollados por el American College of Rheumatology (ACR) constituyen una guía útil para establecer el diagnóstico (ver Anexo 3). En una artritis inicial, estos criterios no permiten diferenciar de manera fiable los pacientes que van a padecer posteriormente una enfermedad persistente, incapacitante o erosiva, de aquellos que no la van a presentar [4].

Una radiografía de las articulaciones da a conocer un indicio de trauma o de alguna enfermedad de la articulación; en una AR se observan erosiones en los huesos, daño en los tejidos, osteopenia, inflamación de los tejidos, sin embargo las radiografías no son útiles en el curso de la enfermedad [4-24].

**a. Datos de laboratorio:**

No existe ninguna prueba específica para el diagnóstico de AR. No obstante, los factores reumatoides, que son anticuerpos que reaccionan con la porción Fc de la IgG, están presentes en más de las dos terceras partes de los pacientes adultos con esta enfermedad. Las pruebas más utilizadas detectan principalmente factores reumatoides IgM. La presencia de factor reumatoide no es específica de la artritis. También se encuentra elevada la proteína C reactiva, la cual es una proteína producida por el hígado utilizada como un marcador de inflamación sistémica en la evaluación de pacientes con AR [4-17].

En la fase activa es frecuente observar anemia normocítica normocrómica. El recuento leucocitario suele ser normal, aunque puede haber una leucocitosis leve. En casi todos los pacientes la velocidad de sedimentación está aumentada; éste es un marcador simple asociado con la actividad de la enfermedad y ha sido usado durante más de 65 años, ya que se correlaciona con la severidad de la enfermedad. La VSE no es una prueba específica de AR, ya que se puede encontrar elevada en otros padecimientos como el LES, inflamación, anemia, trauma, enfermedades del hígado, y estrés [4-17].

El 1% de los pacientes tienen síndrome de Felty acompañado de los síntomas típicos de la AR, también pueden padecer de esplenomegalia, leucopenia, infección bacteriana y úlceras en la piel. El 18 a 30% tienen síndrome de Sjögren secundario, el cual es característico por presentar resequeamiento de los ojos y boca, hipoacididad del estómago e insuficiencia del páncreas, acompañado de los síntomas característicos de la AR. Al contrario del síndrome de Sjögren primario, el síndrome de Sjögren secundario presenta seronegatividad por los anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La [17].

En los pacientes con artritis se pueden detectar otros autoanticuerpos como aquellos dirigidos contra el factor perinuclear, la filagrina, la citrulina, la calpastatina, los componentes del espliceosoma y un antígeno desconocido (Sa), anticuerpos similares al anticuerpo antipeptido cíclico citrulinado. El factor perinuclear fue descrito en 1964 por Nienhuis y Manden cuando trataban de encontrar un nuevo ANA en una muestra de células mucosas de la boca, por medio de inmunofluorescencia indirecta; la sensibilidad del método fue de 49-91% y la especificidad de 73-99% lo cual indica que la sensibilidad y especificidad es mucho mayor comparada con la del FR [5-17].

La filagrina es un importante componente del epitelio escamoso estratificado. Algunos de estos autoanticuerpos pueden ser útiles para establecer el diagnóstico debido a que aparecen en las fases iniciales de la enfermedad, antes de que lo haga el factor reumatoide o bien son asociados a una evolución de carácter agresivo. Las proteínas citrulinadas pueden emplearse en el diagnóstico de AR, ya que según Baeten estas proteínas se encuentran en pacientes con AR pero no en pacientes con otras enfermedades reumáticas [5-17].

#### **b. Diagnóstico diferencial:**

Al inicio de la enfermedad, o bien cuando las manifestaciones extraarticulares dominan el cuadro clínico, otros procesos infecciosos o enfermedades reumáticas (incluso LES, síndrome de Reiter, gota, artritis psoriásica, osteoartritis degenerativa y artritis periférica de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica) pueden semejar la artritis reumatoide. Es posible distinguir a los pacientes con LES por sus lesiones dérmicas características, enfermedad renal y anomalías en el diagnóstico serológico [3].

El síndrome de Reiter se presenta de preferencia en varones jóvenes, generalmente afecta articulaciones de la extremidad inferior de manera simétrica y a menudo se acompañan de uretritis y conjuntivitis. La artritis gotosa casi siempre es una monoartritis aguda con cristales de urato de sodio negativo a la birrefringencia, presente dentro de los leucocitos del líquido sinovial inflamatorio. La artritis psoriásica es casi siempre asimétrica y a menudo abarca articulaciones interfalángicas distales. La artritis degenerativa se caracteriza por nódulos de Heberden, carencia de afección articular simétrica y alteración de las articulaciones interfalángicas distales [3].

#### **4. Tratamiento:**

Los objetivos del tratamiento en la AR son: 1) alivio del dolor, 2) disminución de la inflamación, 3) protección de las estructuras articulares, 4) mantenimiento de la función y 5) control de la afección sistémica. El tratamiento médico se basa en cinco medidas generales. La primera es la utilización de ácido acetilsalicílico y de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y analgésicos simples (naproxeno, ibuprofen, diclofenaco, mabumetona, piroxican y aspirina), este tipo de fármacos son inhibidores de la ciclooxigenasa que convierte al ácido araquidónico en prostaglandina y prostaciclina y su principal función es controlar los síntomas y los signos del proceso inflamatorio local. Estos medicamentos tienen efectos tóxicos y provocan una úlcera gastrointestinal, perforación u obstrucción y daño renal. La segunda línea de tratamiento se basa en la administración de dosis bajas de glucocorticoides por vía oral. La tercera línea comprende diversos preparados clasificados como antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad o de acción lenta (hidroxicloroquina, metotrexate, sulfasalazina, d-penicilina, leflunomida y parenterales; estos son adecuados en la fase aguda de la AR ya que previenen el daño local de los tejidos. Un cuarto grupo de medicamentos son los que neutralizan el TNF- $\alpha$ , que al igual que los del tercer grupo tienen un efecto importante sobre los signos y síntomas de la AR. El quinto grupo de medicamentos son los inmunodepresores y los citotóxicos, que en algunos pacientes han conseguido el alivio del proceso [4-17].

Actualmente se conoce que el uso de bloqueantes  $\alpha$  y  $\beta$ 3 en los pacientes que presentan angiogénesis en procesos tumorales, son capaces de suprimir la expansión de la neoplasia. Se han utilizado en modelos animales con AR distintas sustancias

inhibidoras de la neovascularización, capaces de actuar por toxicidad directa y mediante la inducción de apoptosis en las células endoteliales, como el AGM-1470 (TNP-470) y el taxol, con resultados exitosos. Según Stogard en 1999, el péptido arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) se comporta como un inhibidor de la  $\alpha$  y  $\beta$ 3 integrina, reduciendo la inflamación sinovial e incrementando la apoptosis de las células endoteliales. Estos nuevos agentes abren la posibilidad de intervenir, con el proceso inflamatorio crónico intra-articular de los pacientes con AR [25].

### **5. Pronóstico:**

Raras veces se presenta remisión espontánea. La mayor parte de los pacientes presentan un curso clínico con remisiones y exacerbaciones y solamente el 20-25% mantienen remisiones prolongadas. Algunos sujetos tienen episodios cortos de artritis aguda con períodos más largos de actividad de bajo grado o remisión. Son escasos los individuos que presentan progreso sostenido de la enfermedad activa, lo que origina deformidad y muerte [3].

La destrucción articular progresiva a pesar del tratamiento ocasiona invalidez permanente en el 10% de los pacientes con secuelas irreversibles. El compromiso de más de 230 articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad, la presencia de nódulos reumatoides, títulos altos de factor reumatoide, sinovitis persistente y erosiones articulares tempranas se correlacionan con un cuadro clínico desfavorable para el paciente [3-20].

La mayor mortalidad de la población con AR se debe a la debilidad generalizada, a una mayor susceptibilidad a las infecciones y a las complicaciones extraarticulares o derivadas de fármacos. La AR es una enfermedad no curable pero tratable y mientras más temprano se de la medicación se logra mejor condición física de los pacientes [3-20].

### **C. Enfermedad Mixta Del Tejido Conectivo (EMTC)**

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) fue descrita por primera vez por Sharp en 1972 como un síndrome de superposición, caracterizado por la coexistencia de las manifestaciones clínicas propias de lupus eritematoso sistémico,

polimiositis, esclerosis sistémica y artritis reumatoide. Así también por la presencia de títulos muy elevados de anticuerpos circulantes dirigidos contra el antígeno RNP nuclear. Es de amplia distribución y la edad de comienzo más frecuente es la segunda y tercera década, aunque se han observado casos en niños y ancianos. Afecta predominantemente a mujeres con una relación de 4:1 [5, 17].

Para un diagnóstico definitivo de EMTC, el paciente debe presentar dos o más enfermedades del tejido conectivo tales como LES, esclerodermia y polimiositis/dermatomiositis. Los factores clínicos más comunes son: fenómeno de Raynaud que precede a otros síntomas durante años, poliartritis, esclerodactilia, artralgias, miositis y disfunción del esófago. El 60-70% de los pacientes tiene artritis, por lo que su diferenciación es difícil y solamente se llega hacer cuando ocurre deformación y erosión de las articulaciones en pacientes con AR. [4, 5, 16].

### **1. Etiología y Patogenia:**

La EMTC es ocasionada por un trastorno de la inmunorregulación que lleva hacia la producción preferente, pero no exclusiva de un autoanticuerpo anti-nuclear, el anti-RNP, que está dirigido contra una partícula de ribonucleoproteína del U1-snRNP con peso molecular de 70kD. En 1972 Sharp informó pacientes con manifestaciones sobrepuestas de enfermedades colágeno-vasculares con títulos altos de anticuerpos a ribonucleoproteína, con lo cual determinó que estos pacientes podrían tener una enfermedad específica con datos de esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y dermatomiositis [5, 6, 17].

En la patogenia puede participar el mismo anticuerpo anti-RNP que penetra a células T con receptor Fc para la IgG y causa pérdida de su función supresora. Se desconoce qué es lo que produce esta enfermedad, pero el hecho de que las células de la dermis tengan anticuerpo antinuclear que parece haber entrado ahí *in vivo* puede indicar la participación de algún virus, ya que éstos son capaces de inducir la formación de receptores Fc en células que normalmente no los presentan [6].

### **2. Manifestaciones clínicas:**

Los síntomas iniciales más frecuentes de la EMTC son: fenómeno de Raynaud, tumefacción de manos, artralgias, mialgias y fatiga. En ocasiones, los pacientes pueden

consultar por un cuadro de comienzo brusco con fiebre alta, polimiositis, artritis y trastornos neurológicos, como neuralgia del trigémino y meningitis aséptica. El síndrome de Sjögren es un hallazgo clínico constante, ya que; la EMTC es la causa de este síndrome en niños. Las distintas manifestaciones de la alteración del tejido conjuntivo que constituyen la EMTC aparecen a lo largo de meses y años [2, 5, 6].

El signo cardinal de la enfermedad es la presencia de edema en las manos, seguido de esclerodactilia. Los cambios esclerodérmicos suelen estar limitados a las partes distales de los miembros, a veces; a la cara, pero respetando el tronco. Pueden aparecer telangiectasias y calcinosis. Algunos pacientes tienen manifestaciones mucocutáneas propias del LES, como clásica erupción malar, fotosensibilidad, lesiones discoides, alopecia y úlceras dolorosas de la boca. Pocas veces se observa una erupción eritematosa en los nudillos, los codos y las rodillas, y miopatía difícil de distinguir de la dermatomiositis [5, 6].

Con frecuencia aparecen dolores, rigidez e inflamación de las articulaciones periféricas. También pueden observarse deformidades de las manos parecidas a las de la AR, pero generalmente sin erosiones óseas. En ocasiones se observa una poliartritis destructiva. Las mialgias son síntomas frecuentes. Algunos pacientes presentan los síntomas típicos de la polimiositis, con debilidad muscular proximal, alteraciones electromiográficas, niveles séricos elevados de las enzimas musculares y lesiones inflamatorias en la biopsia muscular [4, 5].

Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes son: trastornos de la motilidad esofágica, relajación del esfínter esofágico inferior y reflujo gastroesofágico. Las manifestaciones intestinales se parecen a las que produce la esclerodermia. Es rara la glomerulonefritis proliferativa difusa, probablemente por el papel protector que ejercen los títulos elevados de los anticuerpos anti-RNP. En pocos pacientes se observan crisis renales secundarias a hipertensión renovascular maligna, como ocurre en la esclerodermia [4, 5].

Entre las manifestaciones cardíacas destaca la pericarditis en un 30% y, con menos frecuencia, miocarditis, arritmias, trastornos de la conducción y prolapso de la válvula mitral. Otras manifestaciones clínicas son neuropatía del trigémino, neuropatías periféricas, meningitis aséptica, adenopatías y síndrome de Sjögren. [5].

### **3. Diagnóstico:**

#### **a. Datos de laboratorio:**

En la mayoría de los pacientes se observa la anemia propia de las inflamaciones crónicas y en un 60% existe una prueba de Coombs directa positiva, pero es rara la anemia hemolítica. Algunos enfermos presentan leucopenia, trombocitopenia, o ambas clases de citopenia. Es frecuente la hipergamaglobulinemia y el factor reumatoide se detecta en un 50% de los casos [5].

Todos los pacientes tienen anticuerpos contra anti-RNP llamados actualmente U1-snRNP, este anticuerpo tiene especificidad contra la proteína de 70kDa que forma complejos con un ARN nuclear de pequeño tamaño. La determinación de anticuerpo U1-snRNP a títulos altos (> de 1:1,600) tiene gran valor diagnóstico, en algunos casos el anticuerpo aparece al poco tiempo de iniciar el tratamiento con glucocorticoides. Este anticuerpo muestra un patrón moteado en estudios de inmunofluorescencia. Los anticuerpos anti-RNP se asocian al HLA-DR4, pero no a HLA-DR2 ni a HLA-DR3, que se encuentran en el LES [5, 6].

#### **b. Diagnóstico diferencial:**

Todas las manifestaciones clínicas presentes en la EMTC apuntan hacia el lupus, la polimiositis y la esclerosis sistémica. Debido a esta superposición, no se sabe si la enfermedad mixta del tejido conectivo constituye una enfermedad con carácter propio o es una mezcla heterogénea de subgrupos de LES, esclerosis sistémica y polimiositis. Aunque la detección de títulos mayores de 1:1600 del anticuerpo anti-RNP ha servido de justificación para considerarla como una entidad clínica distinta y separada. Puede diferenciarse de la AR por medio de la determinación de este anti-RNP y por las manifestaciones extra-articulares que son características de la AR [2, 5-6, 17].

### **4. Tratamiento:**

El tratamiento de la EMTC es esencialmente el mismo que se aplicaría a las enfermedades del tejido conectivo. Aunque se ha demostrado que los pacientes presentan una respuesta favorable al curso de la enfermedad, al ser tratados con corticoesteroides en forma de prednisona. La metilprednisona se puede utilizar cuando el estadio inicial de la enfermedad es grave. El metotrexato y la ciclosporina se utilizan



cuando después de dos meses de tratamiento la enfermedad sigue evolucionando y se requieren altas dosis de corticoesteroides [2, 5].

### **5. Pronóstico:**

La supervivencia a los 10 años es aproximadamente del 80%, pero varía dependiendo de la enfermedad del tejido conjuntivo que acaba desarrollándose. La escasa afección renal y la respuesta extraordinariamente buena a los corticosteroides; son dos características que pueden ser consideradas indicativas de buen pronóstico a largo plazo [2, 5].

### **D. Evaluación analítica de pacientes con enfermedades reumáticas**

Los anticuerpos dirigidos contra componentes nucleares y citoplasmáticos son hallazgos serológicos frecuente en pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas, incluyendo LES, EMTC, Síndrome de Sjögren y esclerodermia. Las mayoría de estos anticuerpos reconocen autoantígenos localizados en el núcleo, por lo que se denominan anticuerpos antinucleares (ANA). En el núcleo se encuentran la cromatina, la matriz nuclear, los nucléolos y otras estructuras potencialmente antigénicas. La cromatina puede ser de dos tipos: cromatina condensada periférica o perinuclear y eucromatina. Esta última está formada por los nucleosomas o unidades de 146 pares de bases de ADN helicoidal enrollado en dos espiras alrededor de un cuerpo de histonas [4, 27].

La inmunofluorescencia indirecta utilizada para la detección de ANA es el método estándar empleado en la evaluación inicial de los pacientes con estas enfermedades del tejido conectivo. Sin embargo un paciente que presente una prueba de ANA positiva, necesita la identificación de anticuerpos específicos como los anticuerpos anti-nucleares extraíbles (ENA); grupo importante de proteínas no histonas que se pueden solubilizar y extraer de los tejidos con soluciones salinas de baja fuerza iónica y contribuir significativamente en el diagnóstico y pronóstico de dichos padecimientos [27, 28].

### **1. Factor Reumatoideo (FR):**

Es una IgM anti-IgG, su principal indicación es para diagnóstico de AR. En la AR es policlonal, pero en las crioglobulinemias y en el Síndrome de Sjögren puede ser monoclonal. Es un anticuerpo poliespecífico que puede activar el complemento y que puede reaccionar con: diferentes determinantes antigénicos del fragmento Fc de la IgG, neoantígenos formados por la IgG en inmunocomplejos, antígenos nucleares, grupos de haptenos, dinitro o trinitrofenol [28].

El FR suele ser consecuencia de una estimulación antigénica crónica y se detecta por medio de pruebas como: 1) aglutinación con: eritrocitos de carnero sensibilizados de menor sensibilidad, eritrocitos de conejo con menor sensibilidad y mayor especificidad, 2) aglutinación del látex: donde se usa látex como soporte de la IgG de conejo, 3) métodos de detección cuantitativos que son más rápidos y sencillos y 4) nefelometría, la cual puede detectar FR de tipo IgM o IgA que no aparecen en el látex, constituyéndose en el llamado "Factor Reumatoideo Oculto" [28].

El 70 - 90 % de los pacientes con AR presentan FR positivo. Puede estar en 5 a 10 % de individuos sanos pero no tiene valor diagnóstico o pronóstico. La frecuencia de los positivos aumenta con la edad. El FR suele ser consecuencia de una estimulación antigénica crónica. También puede estar en otras enfermedades, por lo que su determinación sólo es útil como un dato diagnóstico más de la AR (por ejemplo: cirrosis biliar primaria, crioglobulinemia mixta o primaria y macroglobulinemias) [28].

### **2. Anticuerpos antihistonas:**

Pueden reaccionar con las fracciones aisladas (H1, H2A, H2B, H3, H4) con el complejo ADN-histona o con el octámero formado por los dímeros H2A-H2B y H3-H4. Son característicos del lupus inducido por fármacos, en particular procainamida, hidralazina e isoniacida, en un 90% de los casos. Se detectan en más del 50% de pacientes con lupus espontáneo sin correlación clínica especial y en individuos sanos. Puede dar positivo en AR y Síndrome de Felty ocasionalmente [4, 28].

### **3. Anticuerpos anti-Sm y anti-RNP:**

Los antígenos Sm y RNP están muy relacionados entre sí. Pueden diferenciarse mediante digestión enzimática, ya que el Sm es resistente a la ARNasa y a la tripsina y

el RNP es sensible. Son partículas ribonucleoprotéicas nucleares de pequeño tamaño (snRNP) que intervienen en el procesamiento de pre-ARN mensajero. Los anticuerpos anti-Sm precipitan snRNP que contienen varios tipos de ARN (U1, U4, U5 Y U6-ARN) y reconocen en immunoblotting los polipéptidos BB' (28/29 KD) y D (14 KD). Reaccionan con una fracción libre del antígeno Sm y con otra asociada al antígeno RNP [4, 27].

Los anticuerpos anti-Sm son específicos de lupus eritematoso sistémico y constituyen uno de los criterios de diagnóstico actualizados por Hochberg. Se asocian con mayor prevalencia a Fenómeno de Raynaud, fibrosis pulmonar, pericarditis, leucopenia, vasculitis, nefropatía y afectación neurológica. Los anticuerpos anti-RNP precipitan exclusivamente U1-ARN y reaccionan con los polipéptidos 68 y 70kD, A(33Kd) y C(22kD); son detectados en la mayoría de los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo y utilizados para el diagnóstico de la misma. Aparecen también en: lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica limitada, polimiositis y otras enfermedades inflamatorias del tejido conectivo [4, 28].

### **E. Técnicas de detección de ANA**

La mayoría de los ANA y anticuerpos anti-citoplasmáticos se detectan conjuntamente mediante inmunofluorescencia indirecta, en la cual los patrones de tinción correspondientes a las enfermedades inflamatorias son: a) homogéneo: presente principalmente en LES, LES inducido por drogas b) periférico: LES, Hepatitis crónica activa, c) moteado grueso: EMTC, d) moteado fino: síndrome de Sjögren, esclerodermia, e) nuclear: esclerodermia, AR y f) centromérico: síndrome de CREST, que consiste en calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias. La IFI es una metodología muy sensible pero poco específica, por lo que las reacciones positivas deben identificarse con otras técnicas, sobre todo el radioinmunoanálisis y la precipitación en gel [4, 27].

#### **1. Radioinmunoanálisis:**

El radioinmunoanálisis (RIA) se utiliza para detectar anticuerpos anti-ADN. Se basa en la capacidad del anticuerpo para unirse al antígeno marcado con un radioisótopo, que consiste en incubar ADN marcado con el suero del paciente y

posteriormente se forman complejos ADN/anti-ADN; precipitando estos complejos con sulfato de amonio (FARR clásico) o con polietilenglicol (FARR modificado). El ADN marcado con isótopos es el que permite cuantificar el anticuerpo unido [4, 28].

## **2. Precipitación en gel: Inmunodifusión (ID) y contrainmunolectroforesis (CIE):**

Son las técnicas más utilizadas para detectar anticuerpos anti-ENA. Consisten en enfrentar el antígeno y el suero del paciente, colocados en pozos en gel de agarosa, ambos difunden pasivamente (ID) o en un campo eléctrico (CIE) a través del gel y al encontrarse originan un precipitado insoluble [28].

El desarrollo de las técnicas de ELISA, precipitación inmune, immunoblotting y ADN recombinante han permitido caracterizar, secuenciar y clonar muchos de los autoantígenos. Estas técnicas pueden proporcionar métodos de diagnóstico más rápidos y eficaces [4].

## **3. Ensayo Enzimático Inmunoabsorbente (ELISA):**

La técnica de ELISA es un procedimiento de ensayo inmunoenzimático cuyo nombre viene del término inglés "Enzyme-linked immunosorbent assay", que quiere decir "ensayo inmonoenzimático ligado a enzimas". Es la técnica más sensible, ya que detecta pequeñas cantidades de anticuerpo. Puede utilizarse para estudiar cualquiera de los ANA. Como todo ensayo inmunoenzimático, la prueba emplea inmunógenos, haptenos o anticuerpos marcados con una enzima, para revelar el reactivo complementario a nivel de distintos fluidos biológicos [28].

El área de sus aplicaciones médicas se ha expandido en forma sostenida, siendo utilizada como el primer sustituto de la técnica de radioinmunoensayo en la medición de hormonas, inmunoglobulinas, antígenos y anticuerpos en infecciones bacterianas, micóticas, parasitarias o víricas [28].

La técnica de ELISA consiste en fijar el antígeno en placas de poliestireno e incubarlo primero con el suero del paciente y después con una anti-inmunoglobulina humana marcada con una enzima. Después de añadir el cromógeno y el sustrato enzimático adecuados, la reacción se cuantifica con un espectrofotómetro y detecta anticuerpos no precipitantes (ID y CIE negativas) y anticuerpos dirigidos contra

proteínas nativas (immunoblotting). La mayor dificultad para utilizar esta técnica es la necesidad de purificar el antígeno para que no disminuya la especificidad [4, 28].

#### **4. Ensayo fluoroenzimático para anticuerpos anti-RNP (EliA RNP) y anticuerpos anti- Sm (EliA Sm):**

El ensayo fluoroenzimático para anticuerpos anti-RNP (EliA RNP) y anti-Sm (EliA Sm) se necesita para la medida cuantitativa *in vitro* de anticuerpos IgG dirigidos frente a U1 RNP y Sm en suero humano como una ayuda en el diagnóstico clínico de LES y EMTC. EliA RNP y EliA Sm, se desarrollan con EliA IgG System en el instrumento UniCAP 100 [29].

Esta técnica consiste en fijar proteínas RNP recombinantes humanas en los pozos de EliA U1RNP que se unen a los anticuerpos U1RNP presentes en la muestra del paciente. Los pozos EliA Sm están recubiertos con proteínas Sm nativas purificadas de tejido bovino. Si están presentes en la muestra del paciente, los anticuerpos Sm se unen al antígeno correspondiente. Después de eliminar los anticuerpos no unidos, se añaden anticuerpos marcados con enzima dirigidos contra anticuerpos IgG humanos para formar complejos anticuerpo-conjugado. Después de la incubación, se elimina el conjugado no unido y el complejo unido se incuba con una solución de desarrollo, se para la reacción y se mide la fluorescencia de la reacción final [29].

#### IV. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo son patologías crónicas que pueden afectar cualquier órgano o sistema. Los pacientes que las padecen pueden presentar largos períodos de inactividad antes de que se establezcan los rasgos clínicos que orientan hacia un diagnóstico determinado. La confirmación de estas enfermedades se realiza con pruebas específicas como la determinación de anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA).

La determinación del anticuerpo anti-RNP en enfermedades reumáticas (LES y AR), con síntomas similares a los ocurridos en una EMTC es importante para establecer si existe asociación entre la presencia de este anticuerpo con los pacientes que padecen lupus y artritis, que puedan desarrollar una EMTC. Con una prueba positiva de anti-RNP y un seguimiento clínico los pacientes puedan ser diagnosticados de EMTC antes que aparezcan síntomas más severos, así mismo que a las personas con estos padecimientos se les prescriba un tratamiento adecuado y menos tóxico.

Estudios en Guatemala reportan que el sexo femenino tiene la mayor predisposición de padecer alguna enfermedad reumática en una proporción de 6:1 en relación a los hombres, pero por la falta de recursos económicos y conocimientos acerca de dichas enfermedades, gran número de pacientes desencadenan enfermedad inflamatoria crónica con deformaciones en las articulaciones lo cual daña su condición y habilidades físicas, haciéndolos menos productivos para su familia y la sociedad en que se desarrollan.

En el presente estudio se realizó la determinación de los niveles de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP en pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. Estudios en Estados Unidos y Europa han reportado que el anti-Sm es un anticuerpo específico que está presente en el 25 a 30% de las personas con LES; sin embargo no se conocen datos específicos para Guatemala. Es de gran utilidad conocer la frecuencia con la que se presentan estos anticuerpos en pacientes guatemaltecos para ser utilizados como métodos complementarios en el diagnóstico.

## V. OBJETIVOS

### A. General:

Determinar la presencia de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP en pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y enfermedad mixta del tejido conectivo.

### B. Específicos:

1. Determinar la frecuencia del anticuerpo anti-Sm y anti-RNP en pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y enfermedad mixta del tejido conectivo.
2. Detectar los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP como indicador de lupus eritematoso sistémico.
3. Detectar los anticuerpos anti-RNP como indicador de enfermedad mixta del tejido conectivo

## **VI. HIPÓTESIS**

Este estudio por ser descriptivo no incluye hipótesis.



## **VII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **A. Universo**

Personas diagnosticadas con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y enfermedad mixta del tejido conectivo que asistieron a las Clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios.

#### **1. Muestra:**

152 muestras de suero de población de género masculino y femenino de cualquier edad.

### **B. Recursos**

#### **1. Humanos**

- Autor Br. Irsia Gómez
- Asesora Licda. Rebeca Méndez
- Asesor Dr. Jaime Cáceres

#### **2. Institucionales**

Hospital General San Juan de Dios

### **C. Físicos**

#### **1. Materiales**

- Probeta graduada
- Agua destilada

#### **2. Equipo:**

- Equipo automatizado UniCAP 100
- Centrifuga
- Refrigeradora a 4°C

#### **3. Reactivos:**

- Pocillos de EliA Sm

- Pocillos de EliA UIRNP
- Control EliA ANA
- Diluyente de muestras
- Conjugado IgG
- Calibradores IgG
- Curva de control IgG
- Pocillo calibrador IgG
- Pocillo vacío requerido por el UniCAP 100
- Solución de desarrollo 4-metil-umberil- $\beta$ -D-galactosidasa
- Solución de parada carbonato sódico

#### **D. Metodología:**

##### **1. Obtención de muestra:**

- Se solicitó el consentimiento a pacientes para la realización de las pruebas; seguidamente se obtuvo 3 mL de sangre mediante una punción venosa no traumática, utilizando un tubo vacutainer sin anticoagulante.
- Se permitió que las muestras coagularan a temperatura ambiente (18 a 25°C) durante 30 minutos hasta la retracción del coágulo. Se centrifugaron las muestras a 2000 rpm por minuto.
- Se separó el suero libre de células y se depositó en tubos plásticos sellados para almacenarlos en refrigeradora a temperatura entre 2 y 8 °C. (No se utilizaron las muestras con indicios de hemólisis).

##### **2. Análisis de muestra:**

- Se encendió el equipo automatizado UniCAP 100, utilizado para realizar pruebas de laboratorio inmunológicas, entre ellas: anticuerpos anti-Sm, anti-RNP, ANA, p-ANCA, c-ANCA y anti-centrómero.
- Las muestras de suero se colocaron en el equipo UniCAP 100, el cual tiene como principio el inmunoensayo fluoroenzimático y consiste en 48 pozos impregnados con antígenos Sm y RNP para la detección de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP.

- El equipo distribuyó las muestras y reactivos en los pocillos EliA; seguidamente procesó desde la incubación, el lavado y la medición hasta el cálculo y la impresión de resultados.

## **E. Diseño de la investigación**

### **1. Muestra y diseño de muestreo:**

#### **a. Muestra:**

No probabilística, por conveniencia.

#### **b. Diseño de muestreo:**

Se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados clínicamente con lupus eritematoso, artritis reumatoidea y enfermedad mixta del tejido conectivo de género masculino y femenino de cualquier edad que aceptaron participar en la investigación (ver Anexo 5). No se incluyeron en el estudio los pacientes con diagnóstico no establecido y cuyos sueros presentaron hemólisis. El muestreo fue por cuota.

### **2. Análisis de Resultados**

Se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia de positivos o negativos para anticuerpos anti-Sm y anti-RNP. Las tablas y gráficas; se describieron en función de otras variables, entre ellas: género y edad (ver Anexo 6). Así mismo se revisaron 58 expedientes clínicos de los pacientes con lupus eritematoso y artritis reumatoide para determinar los síntomas clínicos más frecuentes.

### **3. Interpretación de cálculos cualitativos:**

<b>Anticuerpo</b>	<b>Negativo U/mL</b>	<b>Positivo U/mL</b>
<b>Anti-Sm</b>	< 10.0	>10.0
<b>Anti-RNP</b>	<10.0	>10.0

## VIII. RESULTADOS

El presente estudio se realizó en 152 pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) que acudieron a las Clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios; durante el período comprendido de febrero a abril de 2006. Los objetivos principales eran establecer la frecuencia de los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP en los pacientes que presentan estas patologías y correlacionar los hallazgos con otros estudios. La determinación de anticuerpos se realizó por medio de un inmunosensayo fluorométrico (Unicap 100 Elia).

El Lupus Eritematoso Sistémico se presentó en 46.71 % de los pacientes evaluados, el 50.66 % artritis reumatoide y el 2.63 % enfermedad mixta del tejido conectivo. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (92.1%).

**Tabla 1**

**Pacientes con enfermedades reumáticas que son atendidos en las Clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios según género**

Enfermedad	Género				Total	
	Femenino		Masculino		N	%
	N	%	N	%		
<b>Lupus Eritematoso Sistémico</b>	65	91.55	6	8.45	71	46.71
<b>Artritis Reumatoide</b>	71	92.21	6	7.79	77	50.66
<b>Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo</b>	4	100	0	0	4	2.63
<b>Total</b>	140	92.10	12	7.90	152	100

*Fuente: Datos experimentales*

Se realizó una clasificación de los pacientes de acuerdo a la edad y se establecieron rangos para un mejor análisis de los resultados. La mayoría se encontraban entre los 16 y 30 años (35.5%); el 26.97% entre el rango de 31 a 45 años, y el 21.05% estaba comprendido entre 46 y 60 años.

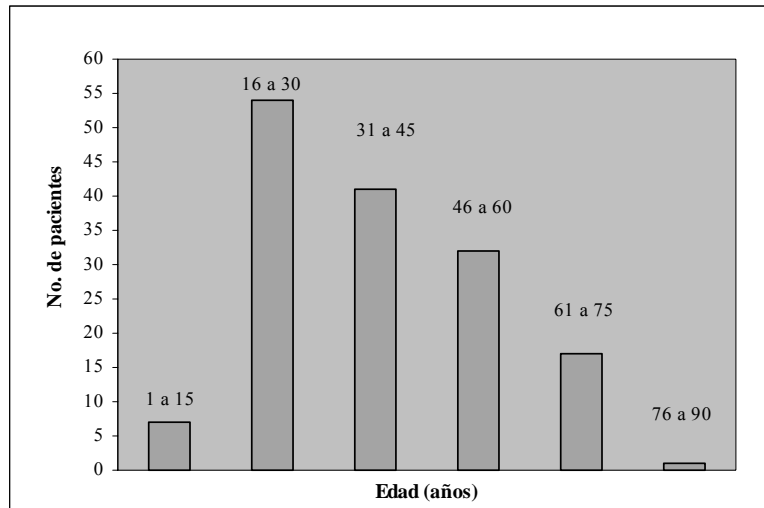
**Tabla 2**

**Pacientes con enfermedades reumáticas que son atendidos en las Clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios según edad**

<i>Enfermedad</i>	<i>Edad (años)</i>													
	<b>1-15</b>		<b>16-30</b>		<b>31-45</b>		<b>46-60</b>		<b>61-75</b>		<b>76-90</b>		<b>Total</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Lupus Eritematoso Sistémico</b>	5	3.29	35	23.03	18	11.84	9	5.92	3	1.97	1	0.66	71	46.71
<b>Artritis Reumatoide</b>	2	1.32	16	10.53	23	15.13	22	14.47	14	9.21	0	0	77	50.66
<b>Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo</b>	0	0	3	1.97	0	0	1	0.66	0	0	0	0	4	2.63
<b>Total</b>	7	4.61	54	35.53	41	26.97	32	21.05	17	11.2	1	0.66	152	100

*Fuente: Datos experimentales*

**Gráfica 1**  
**Población estimada de LES, AR y EMTC según rango de edad**



*Fuente: datos experimentales*

A las 152 muestras de suero se les determinó la presencia de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP por medio del inmunoensayo fluoroenzimático (EliA). Se encontró que 11.27% de los pacientes con LES presentó anti-Sm y 16.90% anti-RNP. Los pacientes con artritis solamente presentaron anti-RNP en 6.5% de los casos siendo todos negativos para anti-Sm. En los pacientes con EMTC ninguno fue positivo a anti-Sm pero 50.0% presentó anti-RNP.

**Tabla 3**  
**Frecuencia de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP**

Enfermedad	Anti-Sm Positivo		Anti-RNP Positivo	
	N	%	N	%
Lupus Eritematoso Sistémico	8	11.27	12	16.90
Artritis Reumatoide	0	0.0	5	6.50
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo	0	0.0	2	50.0
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>11.27</b>	<b>19</b>	<b>73.4</b>

*Fuente: Datos experimentales*

La relación entre la presencia de anticuerpos en pacientes con LES y la edad mostró que el más alto porcentaje de positividad fue en los pacientes comprendidos entre 16 y 30 años (5.63% fue mas para anti-Sm y 8.45% anti-RNP). El rango de 46 a 60 años fue el segundo en positividad para anti-RNP con 5.63%.

**Tabla 4**

**Determinación de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP en pacientes con  
Lupus Eritematoso Sistémico según edad**

<i>Edad (años)</i>	<i>Anti-Sm</i>						<i>Anti-RNP</i>					
	Positivo		Negativo		Total		Positivo		Negativo		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>1-15</b>	1	1.41	4	5.63	5	7.04	1	1.41	4	5.63	5	7.04
<b>16-30</b>	4	5.63	31	43.66	35	49.30	6	8.45	29	40.8 5	35	49.30
<b>31-45</b>	1	1.41	17	23.94	18	25.35	0	0.0	18	25.3 5	18	25.35
<b>46-60</b>	1	1.41	8	11.27	9	12.68	4	5.63	5	7.04	9	12.68
<b>61-75</b>	1	1.41	2	2.82	3	4.22	1	1.41	2	2.82	3	4.22
<b>76-90</b>	0	0.0	1	1.41	1	1.41	0	0.0	1	1.41	1	1.41
<b>Total</b>	8	11.27	63	88.73	71	100	12	16.9	59	83.1	71	100

*Fuente: Datos experimentales*

Los pacientes con artritis reumatoide con edad comprendida entre 16 y 30 años fueron positivos en 5.2% para anti-RNP. En pacientes entre 46 y 60 años se encontró 1.3% de positividad para anti-RNP. Todos los pacientes con AR fueron negativos para anti-Sm.

**Tabla 5**

**Determinación de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP en pacientes con Artritis Reumatoide según edad**

<i>Edad (años)</i>	<i>Anti-Sm</i>						<i>Anti-RNP</i>					
	Positivo		Negativo		Total		Positivo		Negativo		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>1-15</b>	0	0.0	2	2.60	2	2.60	0	0.0	2	2.60	2	2.60
<b>16-30</b>	0	0.0	16	20.78	16	20.78	4	5.20	12	15.58	16	20.78
<b>31-45</b>	0	0.0	23	29.87	23	29.87	0	0.0	23	29.87	23	29.87
<b>46-60</b>	0	0.0	22	28.57	22	28.57	1	1.30	21	27.28	22	28.57
<b>61-75</b>	0	0.0	14	18.18	14	18.18	0	0.0	14	18.18	14	18.18
<b>Total</b>	0	0.0	77	100	77	100	5	6.49	72	93.51	77	100

*Fuente: Datos experimentales*



La Tabla 6 muestra los resultados de 4 pacientes con EMTC. En los que 25% fue positivo para anti-RNP y se encontraban entre 16 y 30 años; otro 25% fue positivo para anti-RNP con edad entre 46 y 60 años.

**Tabla 6**

**Determinación de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP en pacientes con Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo según edad**

<i>Edad (años)</i>	<i>Anti-Sm</i>						<i>Anti-RNP</i>					
	Positivo		Negativo		Total		Positivo		Negativo		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>1-15</b>	0	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>16-30</b>	0	0	3	75.0	3	75.0	1	25.0	2	50.0	3	50.0
<b>31-45</b>	0	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>46-60</b>	0	0	1	25.0	1	25.0	1	25.0	0	0.0	1	0.0
<b>61-75</b>	0	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>76-90</b>	0	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>Total</b>	0	0	4	100	4	100	2	50.0	2	50.0	4	100

*Fuente: Datos experimentales*

El género femenino fue el más afectado en las tres patologías. Solamente un varón 0.66% (1/6) presentó anti-Sm.

Tabla 7

**Presencia de anticuerpos anti-Sm y anti RNP en pacientes con enfermedades reumáticas según género**

Enfermedad	Anti-Sm										Anti-RNP														
	Positivo				Negativo						Total					Positivo				Negativo					
	F		M		F		M		Total		F		M		F		M		Total						
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%					
LES	7	4.60	1	0.66	58	38.16	5	3.29	71	46.71	12	7.89	0	0.0	53	34.87	6	3.95	71	46.71					
AR	0	0.0	0	0.0	71	46.71	6	3.95	77	50.66	5	3.29	0	0.0	66	43.41	6	3.95	77	50.66					
EMTC	0	0.0	0	0.0	4	2.63	0	0.0	4	2.63	2	1.32	0	0.0	2	1.32	0	0.0	4	2.63					
<b>Total</b>	7	4.60	1	0.66	133	87.5	11	7.24	152	100	19	12.50	0	0.0	121	79.60	12	7.90	152	100					

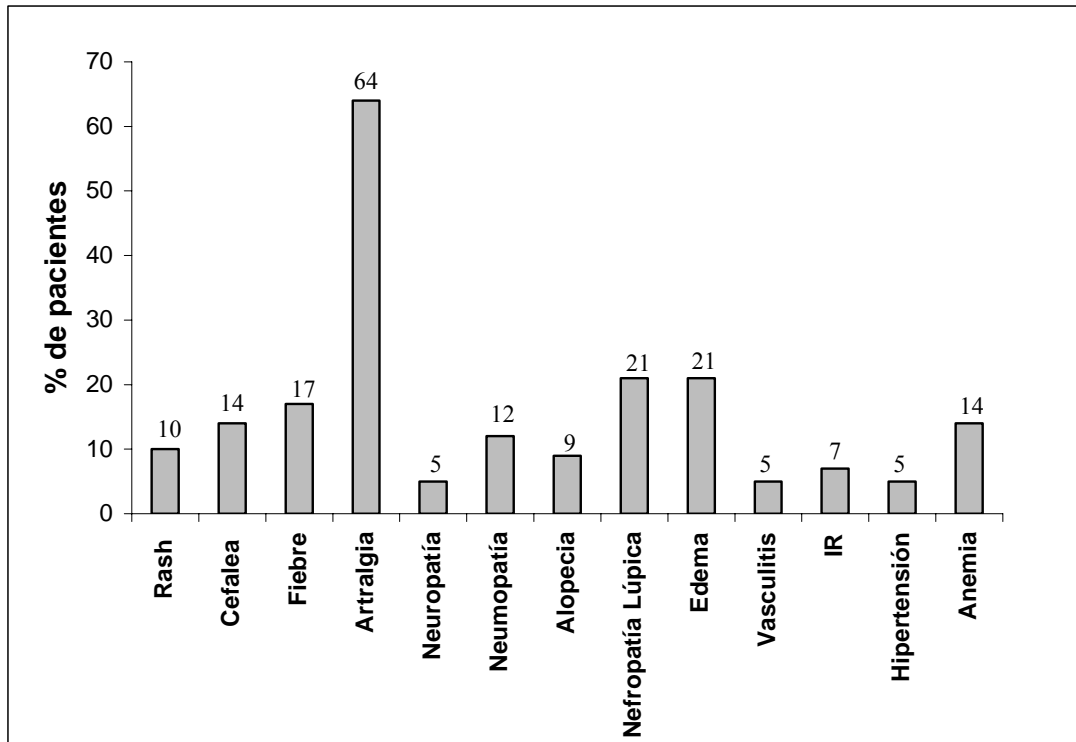
*LES: Lupus Eritematoso Sistémico, AR: Artritis Reumatoide, EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, F: femenino, M: masculino*

*Fuente: Datos experimentales*

Se revisaron los expedientes clínicos de 58 de los pacientes en estudio, de los cuales 51.72% padecía LES y 48.28% AR. Las historias clínicas refieren los signos y síntomas más comunes: rash malar en 10% de los pacientes con LE; 14% padecía cefalea, 17% presentó cuadros febriles, 64% de los pacientes con LES, AR y EMTC padecía de artralgias, 5% de los pacientes con LES padecía alguna neuropatía, 9% referían alopecia, 21% presentaban nefropatía lúpica y edema, 5% vasculitis, 7% tenían insuficiencia renal (IR), 5% hipertensión no controlada y solamente 14% padecían anemia. El 12% de los que tenían LES y AR alguna vez padeció neumonía nosocomial o algún síntoma como tos y disnea.

## Gráfica 2

### Signos y síntomas más frecuentes en pacientes con LES y AR



*Fuente: datos experimentales*

## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las enfermedades del tejido conectivo se originan por un desorden inmunológico con producción de complejos antigénicos que atacan al organismo causando una serie de daños y efectos secundarios. Todas tienen en común una etiopatogenia que ocasiona respuestas inmunes frente a antígenos propios, presentan lesiones que afectan a cualquier órgano o tejido y que además, requieren un diagnóstico y tratamiento multidisciplinario (44).

En este estudio se realizó la detección de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP a 152 pacientes de las Clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios. En dichas clínicas se atienden personas que padecen todo tipo de enfermedades reumatológicas. Actualmente no existen estudios sobre la epidemiología de estas enfermedades y la presencia de estos autoanticuerpos. Siendo el hospital general uno de los de mayor afluencia de pacientes en el país se decidió realizar el estudio con una muestra representativa, tomada al azar y por conveniencia. Los pacientes asistieron a las clínicas en el período comprendido de febrero a abril de 2006. Obteniéndose de todos consentimiento informado para participar en el estudio. Previo a la extracción de sangre se tomaron datos generales para luego hacer la asociación entre factores como edad, sexo, enfermedad padecida y presencia de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP.

De los pacientes que participaron en el estudio el 92.1% eran mujeres y el 7.9% varones. Es una relación mujer-hombre 11:1, similar a lo reportado en otros estudios. Las enfermedades autoinmunes reumatológicas son más frecuentes en mujeres; relacionando principalmente la regulación hormonal y la presencia de estrógenos como responsables de estas diferencias [2, 5, 29]. Este patrón pudo observarse en cada enfermedad particular, tanto en lupus eritematoso sistémico (LES), como en artritis reumatoide (AR) y en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). Aunque variaron los porcentajes siempre fueron las mujeres las más afectadas. En el caso de esta última patología 100% de los pacientes fue del sexo femenino. Deben realizarse estudios complementarios con mejor

número de pacientes para poder hacer afirmaciones más certeras en cuanto a la relación hombre-mujer en caso de la EMTC, sin embargo puede inferirse que siempre se presentará en mayor proporción en mujeres debido a que esta enfermedad es una sobreposición de varias patologías autoinmunes, que individualmente son padecidas por mujeres.

La artritis reumatoide y el lupus fueron las enfermedades de la mayoría de pacientes. Está reportado que la AR es la enfermedad autoinmune reumatológica de mayor prevalencia a nivel mundial. Actualmente se presenta en 1% de la población en general, existiendo variaciones en diferentes grupos étnicos [44-45]. Sin embargo existen pocos datos publicados sobre la situación epidemiológica en Guatemala. Este es un estudio piloto para iniciar el análisis de la artritis en el país y se deben realizar más investigaciones que demuestren el comportamiento epidemiológico de las patologías reumatológicas en el país.

El 35.53% de los pacientes se encontraban en el grupo de edad comprendido entre 16 y 30 años seguido por aquellos de 31 a 45 con 26.97%; 4.60% de los pacientes menos de 16 años y 32.89% más de 46 años, es decir que al igual que lo mencionado en la literatura, estas patologías afectan a la población guatemalteca en edad fértil [16 a 45 años]. Según los resultados obtenidos, se observa una relación inversamente proporcional entre edad y presencia de la enfermedad.

El LES, AR y EMTC, afectan a la población femenina entre la segunda y cuarta década, quienes representan al grupo económicamente activo de la sociedad. Debido a la severidad de los padecimientos se deteriora el estado de salud de estas personas, su actividad física decrece y se van deshabilitando de sus actividades, dificultando su desempeño laboral [34]. Estos hallazgos confirman que las enfermedades reumatológicas se encuentran con mayor frecuencia en mujeres en edad reproductiva, siendo probablemente, los cambios hormonales y la administración de anticonceptivos orales, algunos inductores de su apareamiento [4, 8, 11, 29].

En este estudio se realizó la determinación de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP por medio del inmunoensayo fluorométrico (Unicap 100 EliA), el cual es un equipo automatizado que contiene pozos impregnados con un antígeno específico que al agregar la muestra lleva a cabo un ELISA de tipo fluorescente.

Se encontró que un 11.27% de los pacientes fueron positivos para anti-Sm y todos padecían LES, estos datos coinciden con la literatura que reporta un 5 – 30% de positividad; ya que este anticuerpo posee 99% de especificidad y 5 a 30% de sensibilidad en pacientes caucásicos, siendo mayor en asiáticos, afro y latinoamericanos en pacientes con LES y se ha incluido como criterio diagnóstico para establecer la enfermedad [44]. Se desconocen estadísticas para el país. No se han reportado casos de AR y EMTC con presencia de anti-Sm.

Se obtuvo resultados positivos para RNP en un 16.9% de los pacientes con LES, 6.5% con AR y 50.0% con EMTC. Este anticuerpo es un marcador de traslape inmunológico y se encuentra en un 95% de los pacientes con EMTC [26,28, 45]. Debe mencionarse que el anti-RNP es un complejo constituido por tres proteínas de 68 y 70, 33 (A) y 22 (C) kDa cuya función es romper el RNA mensajero en el spliceosoma [44]. Los anticuerpos anti-proteína de 70 kDa son más específicos de EMTC y aquellos anti-A y anti-C se encuentran frecuentemente en pacientes con LES, no indicando con eso que no puedan hallarse mezclados en ambas patologías [26,28]. Las metodologías para su determinación pueden ser específicas para cada proteína o para todo el complejo, depende del grado de especificidad de la prueba. La metodología utilizada, (EliA) fue para la proteína 70, dejando fuera a los polipéptidos A y C. Este factor es de importancia ya que pudieron escaparse pacientes con EMTC positivos para anti-RNP A o C. Lo cual explicaría de alguna manera el bajo porcentaje obtenido para este anticuerpo, comparado con otros datos reportados [8,15]. Es necesario realizar estudios que incluyan los diferentes tipos de ribonucleoproteínas RNP para hacer una clasificación de mayor profundidad.

La frecuencia de positividad para el anti-RNP en pacientes con AR fue de 5.20% en el grupo de edad comprendido de 16 a 30 años, en el cual puede observarse una mayor actividad de la enfermedad y traslape inmunológico con otras afecciones reumatológicas como el síndrome de Sjögren (SE), esclerosis sistémica (ES), polimiositis y poliarteritis nodosa asociado a mal pronóstico [1-4, 30, 38]. En el caso de los pacientes con AR que presentaron anti-RNP positivo fueron reportados al reumatólogo encargado para seguimiento clínico.

En cuanto a la relación de edad y presencia de LES se observó que el grupo que presentó mayor positividad para ambos autoanticuerpos fue el comprendido entre los 16 a 30 años con una frecuencia de 5.63% para anti-Sm y el 8.45% para anti-RNP, ya que en esta edad se encuentran las personas en etapa reproductiva y por factores hormonales que pueden desarrollar estas enfermedades. Esta positividad en pacientes con diagnóstico establecido y sometidos a tratamiento, se debe a que el LES es una enfermedad que cursa con períodos de remisiones y exacerbaciones, durante las cuales la presencia de los anticuerpos no desaparece sino que puede disminuir su concentración. Es importante que los pacientes se realicen determinaciones periódicas, ya que estos anticuerpos pueden ser utilizados como una ayuda en el seguimiento de la evolución de la enfermedad y de esta forma proporcionar la dosis adecuada de medicamento y controlar los daños tisulares ocasionados por la activación y sobreproducción de los anticuerpos [2-8, 38].

En cuanto a anti-RNP, su positividad en pacientes con LES fue de 16.90%, el cual, es bajo comparado con el mencionado en la literatura que es de 25 a 40%; sin embargo no pudo establecerse si los pacientes padecían EMTC. La frecuencia de anti-RNP en pacientes con artritis reumatoide fue de 6.49%, es decir que en alguna etapa de esta patología pueden adquirir una enfermedad del tejido conectivo; sin embargo no se pudo establecer cuál era la patología secundaria [4, 11, 38].

Cada paciente que participó en el estudio tenía un historial clínico en el cual se indicaba el diagnóstico de la enfermedad que padecía, los signos y síntomas que presentó y

el tratamiento. Se revisaron 58 expedientes, y el resto no pudo consultarse. De los expedientes revisados 30 fueron de pacientes con lupus eritematoso sistémico y 28 de artritis reumatoide. De los pacientes con LES el rash, la cefalea y cuadros febriles son los síntomas generales que se encontraron al inicio de la enfermedad. El 64% de los pacientes con LES, AR y EMTC presentaron artralgiacompañadas de rigidez matutina y mialgias; a diferencia de la AR, los pacientes con LES no sufren de artritis persistente que induce la aparición de deformidades articulares en manos, laxitud de los tendones, ligamentos y cápsula articular, provocando la incapacidad funcional de los pacientes con AR activa no controlada [8, 21].

El 5% de los pacientes con LES presentó alguna neuropatía manifestada como anormalidades en el sueño, depresión o alguna psicosis, debido al depósito de inmunocomplejos en los plexos coroideos, anticuerpos anti-neuronales y anti-mielina. Según Yoshio y colaboradores en el año 2005, la psicosis lúpica es consecuencia de anticuerpos antiribosomales de la proteína P (anti-P), los cuales; son producidos en el líquido cerebroespinal y alteran directamente la función neuronal [39-40].

El 12% de los pacientes con LES y AR padeció neumonía nosocomial, la cual es una de las enfermedades que más afecta a los pacientes hospitalizados; debido al tratamiento prolongado con esteroides que ocasiona inmunosupresión. También se manifestaron otros síntomas respiratorios como tos y disnea que generalmente se presentó en forma de pleuritis, uno de los criterios diagnósticos en lupus [11, 15].

El síntoma más común que presentaron los pacientes con lupus fue nefritis lúpica y edema con una frecuencia del 21%. Estudios han demostrado que la presencia de anticuerpos como anti-Sm se asocian con la severidad del daño renal mientras que los anti-RNP están relacionados con la lesión total del riñón, la cual es una de las causas de muerte prematura en pacientes con LES [4, 11].



La hipertensión arterial observada en 5% de los pacientes pudo ser secundaria a enfermedad renal, LES activo o al tratamiento con meticorten y metrotexate al que están siendo sometidos los pacientes. La terapia con esteroides se asocia al incremento de colesterol total y colesterol VLDL, por esta razón el médico en cada consulta evalúa la presión arterial de los pacientes. Estas complicaciones se originan por que algunos pacientes responden mejor a otro tipo de medicamentos debido a factores del paciente: (genética, edad, sexo, etnicidad) o factores específicos de la enfermedad (duración, actividad y severidad) [2-5, 17, 39, 41]. Otros síntomas encontrados con menor frecuencia en pacientes con LES fueron: vasculitis en un 5%, neuropatías 5%, insuficiencia renal con 7% y anemia que la padecía el 14% de estos pacientes, la cual aparece en el inicio de la enfermedad.

El uso de las drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARDS) retarda la progresión de ésta; y en pacientes con AR son utilizados para reducir la patofisiología inmunológica de la misma. Según O'Dell y colaboradores en un estudio realizado 1998, los pacientes con esclerosis sistémica tratados con terapia combinada de DMARDS presentaron mejor respuesta en comparación con los tratados solo con metrotexate; sin embargo en nuestro país factores como: el poco cuidado de la salud, las diferentes culturas, la baja educación y nivel socioeconómico, influyen en la percepción y aceptabilidad a este tipo de terapia [30, 41-44].

Es importante la realización de otros estudios para evaluar la especificidad de anti-Sm y anti-RNP en pacientes guatemaltecos como un método de seguimiento clínico en cuanto a su presencia en los periodos de actividad de las enfermedades autoinmunes. Así mismo evaluar los hallazgos hematológicos como: recuentos de las tres líneas celulares y la velocidad de eritrosedimentación. Entre los parámetros serológicos utilizados en la clasificación del LES se encuentran: niveles de complemento que se utilizan para evaluar activación. La utilización del laboratorio como herramienta complementaria de diagnóstico y pronóstico es de gran ayuda para aumentar la expectativa de vida en los pacientes con estos padecimientos.

Se debe mencionar que este es el primer estudio que evalúa la presencia de estos autoanticuerpos en pacientes reumatológicos guatemaltecos. Los resultados concuerdan en su mayoría, con los reportados en la literatura internacional. Sin embargo, deben realizarse mas investigaciones en este campo para contribuir a la mejora de la calidad de vida de quienes presentan estas enfermedades.

## X. CONCLUSIONES

1. La patología reumatológica más frecuente en los pacientes de las Clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios es artritis reumatoidea (AR) (50.66%), seguidamente de lupus eritematoso sistémico (LES) 46.71% y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) 2.63% .
2. El grupo etáreo más afectado por patologías reumatológicas en este estudio fue el comprendido entre los 16 a 45 años.
3. La frecuencia de Anticuerpos anti-Sm en pacientes con LES fue de 11.27% .
4. La presencia de anti-Sm es específica de lupus eritematoso sistémico .
5. La frecuencia de encontrar anti-RNP fue de 16.90% en pacientes con LES y de 6.49% en pacientes con AR siendo indicador de traslape inmunológico.
6. La frecuencia de Anticuerpos anti-RNP en pacientes con EMTC fue de 50.0% a pesar de que este anticuerpo es altamente sensible y específico de la enfermedad.
7. El síntoma más común entre los pacientes estudiados con LES es la nefritis lúpica con una frecuencia del 21%.
8. Los síntomas músculo-esqueléticos fueron los más frecuentes en los pacientes con AR encontrándose en un 64%.

## **XI. RECOMENDACIONES**

1. Determinar los niveles de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP en pacientes con LES y EMTC como orientadores del diagnóstico de estas enfermedades.
2. Continuar realizando estudios acerca de la presencia de los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP como indicadores en la efectividad del tratamiento de las enfermedades autoinmunes.
3. Determinar los niveles de anti-Sm y anti-RNP en pacientes con nefritis lúpica para evaluar el compromiso renal de la enfermedad.
4. Realizar la detección de anti-RNP en pacientes con AR activa, para identificar alguna otra patología del tejido conectivo secundaria a esta enfermedad.
5. Promover el estudio de los mecanismos de estos autoanticuerpos en pacientes con enfermedades autoinmunes como LES y EMTC.

## XII. REFERENCIAS

1. Wilkins W. Robert, Levinsky G. Norman. Essentials of Clinical Practice. 2<sup>a</sup> ed. Boston: Brown and Company, 1970. 977p.
2. Robbins S, Cotran V, Kumar T. Patología Estructural y Funcional. 6<sup>a</sup> ed. México; McGraw-Hill, 2000. 1475p.
3. Tristram G, Parslow. Daniel P, John B. Inmunología Básica y Clínica. 10<sup>a</sup> ed. México: Manual Moderno, 2002. 916p.
4. Vidal L. Bases y Principios en Reumatología. 1<sup>ra</sup> ed. Lima, Perú: Boehringer Ingelheim, 1993. VI+ (63-78p).
5. Smith T, Lloyd H, Thier O. Principios biológicos de la enfermedad. 2<sup>a</sup> ed. México: Panamericana, 1998. 1236p.
6. Andreoli, *et al.* Compendio de Medicina Interna. 2<sup>a</sup> ed. México: Mc Graw-Hill, 1991. 2334p.
7. Ejercicio clínico semiológico. Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires. Argentina.2004. [http://www.smiba.org/Revista\\_electrónica\\_de\\_SMIBA.htm](http://www.smiba.org/Revista_electrónica_de_SMIBA.htm).
8. Migliorini P, Baldini C, Rocchi V. Anti-Sm and Anti-RNP antibodies. J Rheumatol. 2005, 38:47-58.
9. Harrison T, Braunwald E, Fauci A, Kasper D. Principios de Medicina Interna. 15<sup>a</sup> ed. México. McGraw-Hill. Vols. 2, 2001. 3262p.
10. Galderma. Consulta a internet: [www. Galderma. com.mx/p28.htm](http://www.Galderma.com.mx/p28.htm).
11. Allende Carrera. Lupus eritematoso agresivo. R. Neurociencia. 2000; 3:27-32.
12. Ramírez J. Patogénesis del lupus eritematoso sistémico. Cúcuta: Departamento de Medicina Interna Clínica I.S.S., Doc. Tec. 2001. 5p. (p.1-2)
13. Ewald A, Gregory, Mckenzie R, Clark. Manual of Medical Therapeutics. 28<sup>th</sup> ed, Washington: Brown and Company, 1995. 641p.
14. Vélez H, *et. al.* Fundamento de Medicina, Dermatología. 5<sup>a</sup> ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas, 1999. 607p.

15. Mannik M, Merrill E, Stamps D. Multiple Autoantibodies from the Glomerular Immune Deposits in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol* 2003;30:1495-1504.
16. Fernandez M, *et al.* Manual de Procedimientos de Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna. 3<sup>a</sup>. ed. Habana, Cuba: Pueblo y Educación 77p.
17. Millar, M. J. Fisiopatología. 1<sup>a</sup>. ed. México: Interamericana, 1985. 1001p.
18. Merck S, Berkow R, Beers M. Manual Merck. España: Océano, 1999. 1573p.
19. Meier M. Ele. A Short Guide to Rheumatoid Arthritis. 2<sup>nd</sup> ed. Germany: Sweden Diagnostics, 2005. 142p.
20. Farreras R. Tratado de Medicina Interna. 10<sup>a</sup> ed. México: Mosby, 1995. 1096p.
21. Perlemuter G, *et. al.* Hepatitis C Virus Infection in Systemic Lupus Erythematosus: a Case-Control Study. *J. Rheumatol.* 2003;30:1473-1477.
22. Rodes J, Massó J. Medicina Interna. 1<sup>a</sup> ed. Barcelona Madrid: Mc Graw-Hill, 1997. 3648p.
23. Ninnemann L. John. Prostaglandins, leukotrienes and the immune response. USA: Cambridge University Press, 1998. 220p.
24. Pérez A, Sánchez M. Fundamentos de Fisiopatología. 2<sup>a</sup> ed. España: Mc Graw-Hill Interamericana, 2002. 697p.
25. Fredmeyer. Artritis Reumatoidea. <http://www.fredmeyer.com/RheumatoidArthritis.htm>.
26. Gregory A. Ewald, Clark R. Mckenzie. Manual of Medical Therapeutics. 28<sup>th</sup> ed. Washington: Brown and company, 1995. 641p.
27. Stogard C, *et. al.* Decreased angiogenesis and arthritic disease in rabbits treated with an  $\alpha_n \beta_3$  antagonist. *J. Clin. Invest.* 1999;103:47-54.
28. Eduardo B, Vivian H. Criterios para la clasificación y diagnóstico de la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo. Atlas de Reumatología. Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro. México. 2005. <http://www.uaq.mx/reuma/index.htm>.

29. Martins B, *et. al.* Evaluation of Multiplex Fluorescent Microsphere Immunoassay for Detection of Autoantibodies to Nuclear Antigens. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004;11:1054-1059.
30. Miriam F. Autoanticuerpos más frecuentes en enfermedades del tejido conectivo. Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires. Argentina. 2005. <http://www.smiba.org/med.interna.htm>.
31. Ting G, *et. al.* Performance of a Rheumatoid Arthritis records-Based Index of severity. *J Rheumatol.* 2005;32:1679-1687.
32. Bernatsky R, *et. al.* Cancer Screening in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33:45-49.
33. Feinglass J, *et. al.* Health Status, Arthritis Risk Factors, and Medical Care Use Among Respondents with Joint Symptoms or Physician Diagnosed Arthritis: Finding from the 2001 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *J Rheumatol.* 2005;32:130-136.
34. Haga J, *et. al.* Pregnancy Outcome in Patients with Primary Sjögren Syndrome. *J Rheumatol.* 2005;32:1734-1736.
35. Clark A, *et. al.* Decrease in Pregnancy Loss Rates in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Over a 40-year Period. *J Rheumatol.* 2005; 32:1709-1712.
36. Sánchez S, *et. al.* El fenómeno de autoinmunidad: Enfermedades y antígenos relacionados. *Rev Biomed.* 2004;15:49-55.
37. Zamora P, *et. al.* Valor diagnóstico de los anticuerpos anti-DNA, anti-Sm y anti-RNP en el Lupus. *R. Diagnóstico in vitro.* 2005;3:1-8.
38. Urowitz M, Gladman D. How to Improve Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2000; 39:238-244.
39. Yoshio T, *et. al.* Antiribosomal P Protein Antibodies Fluid are Associated with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol.* 2005;32:34-38.
40. Hider S, *et. al.* Factors Influencing Response to Disease Modifying Antirheumatic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32:11-12.
41. O'Dell J, *et. al.* HLLA-DRB typing in Rheumatoid Arthritis: Predicting Response to Specific Treatments. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:209-213.

42. Confesor V. Curso clínico de los pacientes con nefritis lúpica. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1997. 40p.
43. Herrera C. Relación entre niveles de depresión y clase funcional en pacientes con AR. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 2001. 52p.
44. Cervera, R. Plaza A. Autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes. Guía de Práctica Clínica y de Laboratorio. Sweden Diagnostics, España, 2006. 209p.
45. Pager, S, Gibofsky A, Baery. JF. Reumatología y Ortopedia Ambulatoria. 4ª. Ed. España, 2001. Editorial Marbán Libros. 568p.



### **XIII. ANEXOS**

## Anexo 1

### Criterios diagnósticos para la clasificación de lupus eritematoso sistémico

Criterios	Definición
1. Eritema Malar	Erupción en las mejillas.
2. Eritema Discoide	Erupción en placas levantadas.
3. Fotosensibilidad	Reacción a la luz solar produciendo un aumento del eritema en la piel.
4. Úlceras Orales	Úlceras en la nariz o boca, habitualmente indoloras.
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas (artritis en donde el hueso cercano a la articulación no llega a destruirse).
6. Serositis	Pleuritis o pericarditis (inflamación de la membrana que envuelve el corazón o pulmón).
7. Afección renal	–Proteinuria >0,5 g/día o 3+ en las tiras diagnósticas de laboratorio –Cilindros celulares (elementos anormales que se forman de glóbulos rojos o blancos y células en el túbulo renal).
8. Afección Neurológica	Convulsiones y/o psicosis en ausencia de medicamentos o trastornos neurológicos, los cuales pueden producir éstas manifestaciones.
9. Afección Hematológica	Anemia hemolítica –Leucopenia <4,000 elementos/mm <sup>3</sup> –Linfopenia <1.500 elementos/mm <sup>3</sup> –Trombopenia <100.000 elementos/mm <sup>3</sup> . –La leucopenia y linfopenia se deben detectar en dos o más ocasiones. La trombocitopenia se debe detectar en ausencia de medicamentos que pueden producir esta disminución.
10. Anticuerpos Antinucleares	Prueba positiva para los anticuerpos antinucleares (ANA) en ausencia de las drogas sabidas para inducirlo.
11. Afección Inmunológica	Examen de laboratorio positivo para: - Células LE –Ac anti-DNA nativo –Ac anti-Sm - Ac antifosfolípidos, tal como las anti-cardiolipinas –VDRL falso positivo

**Fuente: Criterios publicados por Tan Em y cols. Arthritis Rheum 25:1271, 1982; actualizado por MC Hochberg. Arthritis Rheum 40:1725, 1997**

## Anexo 2

### Síntomas de Lupus Eritematoso Sistémico

Síntomas	Porcentaje
Dolores articulares (artralgias)	95%
Fiebre de más de 100 F° (38 C°)	90%
Artritis (articulaciones inflamadas)	90%
Fatiga prolongada o extrema	81%
Erupción en la piel	74%
Anemia	71%
Afección de los riñones	50%
Dolor en el pecho con respiración profunda (pleuresía)	45%
Erupción en forma de mariposa en las mejillas y nariz	42%
Sensibilidad a la luz solar (fotosensibilidad)	30%
Pérdida del cabello	27%
Problemas en la coagulación de la sangre	20%
Fenómeno de Raynaud (dedos que se ponen blancos y/o morados-azules con el frío)	17%
Convulsiones	15%
Ulceras en la Boca o la Nariz	12%

*Fuente: Robert G. y cols. Lupus Foundation of America. New York, 2004*

### Anexo 3

#### Clasificación del lupus eritematoso sistémico según la severidad de sus manifestaciones clínicas

<p><b>Leve</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre, debilidad.</li> <li>- Rash</li> <li>- Artritis</li> <li>- Derrame pleural o pericárdico leve.</li> </ul> <p><b>Severo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropatía</li> <li>- Anemia hemolítica</li> <li>- Púrpura trombocitopénica</li> <li>- Vasculitis aguda</li> <li>- Miocarditis</li> <li>- Derrame pleural y/o pleural abundante</li> <li>- Neumonitis, hemorragia pulmonar</li> <li>- Encefalopatía</li> </ul>
---

*Fuente: Caggiani M. Arch. PediatrUrug. 2003; 74(4): 237-244*

#### Clasificación de la nefropatía lúpica (Organización Mundial de la Salud)

Clase I:	Cambios mínimos
Clase II:	Glomerulonefritis proliferativa mesangial
Clase III:	Glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria
Clase IV:	Glomerulonefritis proliferativa difusa
Clase V:	Glomerulonefritis membranosa
Clase VI:	Glomerulonefritis esclerosante

*Fuente: Caggiani M. Arch. PediatrUrug. 2003; 74(4): 237-244*

## Anexo 4

### Criterios diagnósticos para la clasificación de la Artritis Reumatoide

Criterios	Definición
1. Rigidez matutina	Rigidez en y alrededor de las articulaciones que dura una hora antes de que se alcance la mejoría funcional máxima.
2. Artritis de tres o más áreas articulares	Al menos tres zonas articulares, observadas simultáneamente por un médico, con tumefacción de partes blandas o derrame articular, no solamente sobre áreas con hipertrofia ósea. Las 14 áreas articulares que se pueden afectar son interfalángica proximal derecha e izquierda, metacarpofalángica, muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsofalángica.
3. Artritis de las articulaciones de las manos	Artritis de la muñeca, articulaciones metacarpofalángica o articulación interfalángica proximal.
4. Artritis simétrica	Afectación simultánea de las mismas áreas articulares en ambos lados del cuerpo.
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observados por un médico.
6. Factor reumatoide sérico	Concentraciones séricas anómalas de factor reumatoide demostradas por cualquier método con el que el resultado haya sido positivo en menos del 5% de personas de control normales.
7. Alteraciones radiológicas	Alteraciones típicas de AR en radiografías posteroanteriores de mano y muñeca, como erosiones o descalcificación ósea inequívoca, localizadas en las zonas adyacentes a las articulaciones afectadas.

*Fuente: Arnett y cols. Arthritis Rheum 31:315, 1988*

## Anexo 5

### Principales asociaciones clínicas de los autoanticuerpos en enfermedades reumáticas

Grupos	Autoanticuerpos	Enfermedades
A. Factor reumatoideo	IgM anti IgG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis reumatoidea (AR) a títulos altos.</li> <li>- Conectivopatías.</li> <li>- Vasculitis.</li> </ul>
B. Anticuerpos anti-nucleares	Anti ADN nativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lupus Eritematoso Sistémico (LES)</li> </ul>
	Anti Histonas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LES inducido por fármacos.</li> <li>- LES</li> <li>- AR</li> <li>- Artritis crónica juvenil</li> </ul>
	Anti RNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)</li> <li>- LES</li> </ul>
	Anti Sm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LES</li> </ul>
	Anti Ro/SSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Sjögren</li> <li>- LES, Lupus neonatal, LES cutáneo subagudo</li> <li>- LES asociado a déficit de complemento</li> </ul>
	Anti La/SSB	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Sjögren</li> <li>- LES</li> </ul>
	Anti SCL 70	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclerodermia difusa</li> </ul>
	Anti centrómero	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclerodermia forma CREST</li> </ul>
C. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos	Anti JO 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polimiositis (PM) con enfermedad pulmonar intersticial.</li> </ul>
	Antinucléolo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclerodermia</li> </ul>
	c-ANCA p-ANCA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Predictivo en Granulomatosis de Wegener (GW).</li> <li>- Predictivo en otras vasculitis ANCA positivos</li> </ul>
D. Anticuerpos Antifosfolípidos	Anticoagulante Anticardiolipina Anti U1 RNP	Lúpico <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome antifosfolípido primario</li> <li>- LES</li> <li>- EMTC</li> </ul>

Fuente: Carreño P. Med 1993; 7: 384-393

## Anexo 6

### Boleta de Consentimiento del paciente

El diagnóstico de las enfermedades autoinmunes como: lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide puede confirmarse a través de la determinación de los niveles de anticuerpos anti-Sm/RNP, la cual es una prueba específica utilizada por el médico como una técnica de ayuda para diagnosticar estos padecimientos tempranamente y evitar así, complicaciones posteriores y la utilización de medicamentos por largo tiempo que pueden ser tóxicos al cuerpo.

El día \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_, yo \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad acepto participar en el estudio titulado *Detección de anticuerpos anti Sm/RNP en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide que son atendidos en el Hospital General San Juan de Dios*. Para contribuir de esta forma en el estudio de estas enfermedades de las cuales se desconoce la causa que las produce.

Y autorizo que la muestra obtenida sea utilizada para la realización de este estudio. Conozco que no recibiré tratamiento por parte de la persona que realiza el estudio, pero que los resultados obtenidos contribuirán en el seguimiento de mi enfermedad y de esta forma pueda buscar una alternativa terapéutica a mis padecimientos.

F. \_\_\_\_\_

Irsia Janeth Gómez Hernández

Tesista

F. \_\_\_\_\_

Paciente





**Br. Irsia Janeth Gómez Hernández**  
**Autora**

**Licda. Rebeca Méndez**  
**Asesora**

**Dr. Jaime Cáceres**  
**Asesor**

**Licda. Amanda Gálvez**  
**Revisora**

**Licda. Margarita Paz**  
**Revisora**

**Msc. Vivian Matta**  
**Directora**

**Dr, Oscar Cobar, Ph.D.**  
**Decano**