

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



**“PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-RO/SSA Y ANTI-LA/SSB EN PACIENTES
CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS”**

Informe de Tesis

Presentado por

REGINA CAROLINA LUNA ARRIOLA DE RIVAS

Para optar al título de
QUÍMICA BIÓLOGA

GUATEMALA, MAYO DE 2016

JUNTA DIRECTIVA

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
Licda. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza, M.A.	Secretaria
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Andreina Delia Irene López Hernández	Vocal IV
Br. Carol Andrea Betancourt Herrera	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A Dios: Por haber guiado mi vida y por bendecirme con lo necesario para culminar esta meta profesional.

A mis Abuelitos: Mama Tina y Papa Miguel por haber confiado en mí plenamente; por nuestros desvelos compartidos y porque han sido mi inspiración. Hasta el cielo mis amados padres y abuelos.

A mi amado Esposo: Edgar Rivas porque eres el motor de mi vida, mi amigo, mi inspiración para ser mejor y progresar. Gracias por no dejarme desmayar y por los múltiples esfuerzos por ayudarme a culminar esta meta. Te amaré por siempre.

A mi hermosa hija: Alejandra Rivas eres mi luz que me guía al deseo de progresar, gracias por tu paciencia y tus tardes invertidas conmigo al culminar este logro.

A mis Padres: Guillermo Luna y Regina Arriola, por haberme dado la vida y los medios para poder desarrollarme profesionalmente. A mi madre por sus esfuerzos, por su constancia e incansable lucha por todos sus hijos. Gracias mami.

A mis Hermanos: Por su confianza, amor y ejemplo de constancia y dedicación que me han ayudado a crecer en la vida.

A mi familia: Tíos, primos, sobrinos, suegra, cuñados y familia política por su apoyo y cariño incondicional.

A mis amigos: Por su invaluable e incondicional amistad.

AGRADECIMIENTO

A UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Mi Alma Mater, que me brindó calidad académica y conciencia social.

A LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Por brindarme las herramientas y el conocimiento para ser un profesional ético y digno para esta sociedad. Y a la vez porque me permitió conocer a los mejores profesionales y amigos.

A MI ASESORA

Licda. Ana Margarita Paz, por brindarme de su tiempo y dedicación para lograr esta meta, por ser una profesional ética pero principalmente una buena amiga y consejera. Gracias por su ayuda.

A MI REVISORA

Licda. Keila Guerrero, por su invaluable colaboración, amistad y ejemplo.

A EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

Por permitirme hacer uso de sus instalaciones y lograr así el desarrollo de la investigación.

ÍNDICE

I.	Resumen	1
II.	Introducción	2
III.	Antecedentes	3
	A. Respuesta Autoinmune	3
	B. Síndrome de Sjögren	3
	1. Etiopatogenia	3
	2. Clasificación del Síndrome de Sjögren	4
	a. Síndrome de Sjögren primario	4
	b. Síndrome de Sjögren secundario	4
	3. Manifestaciones clínicas	4
	4. Datos de laboratorio	5
	5. Diagnóstico inmunitario	5
	6. Diagnóstico diferencial	6
	7. Exámenes complementarios	6
	8. Tratamiento	7
	a. Medidas sintomáticas	7
	b. Medidas sistémicas	8
	9. Complicaciones y pronóstico	8
C.	Lupus Eritematoso Sistémico	8
	1. Etiopatogenia	8
	2. Manifestaciones clínicas	10
	3. Datos de Laboratorio	11

4.	Tratamiento	12
5.	Complicaciones y pronóstico	12
D.	Artritis Reumatoide	13
1.	Patogenia Inmunitaria	13
2.	Características clínicas	13
3.	Datos de laboratorio	14
4.	Diagnóstico diferencial	14
5.	Tratamiento	15
6.	Complicaciones y pronóstico	15
E.	Evaluación analítica con pacientes con enfermedades reumáticas	16
1.	Factor Reumatoide	16
2.	Anticuerpos antihistonas	16
3.	Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo	17
4.	Anti Ro/SS-A y La/SS-B	17
F.	Técnicas de detección de ANA	18
1.	Radioinmunoanálisis	18
2.	Precipitación en gel: Inmunodifusión y contrainmunolectroforesis	19
3.	Ensayo Enzimático Inmunoabsorbente	19
4.	Ensayo fluoroenzimático para anticuerpos anti-SSA y anti-SSB	20
IV.	Justificación	21
V.	Objetivos	22
VI.	Hipótesis	23
VII.	Materiales y Métodos	24

VIII.	Resultados	27
IX.	Discusión	32
X.	Conclusiones	35
XI.	Recomendaciones	36
XII.	Referencias	37
XIII.	Anexos	41

I. RESUMEN

El presente fue un estudio de tipo descriptivo, en el cual se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados clínicamente con lupus eritematoso, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, tanto de género masculino como de femenino de cualquier edad, que aceptaron participar en la investigación. No fueron incluidos en el estudio pacientes con diagnóstico no establecido y cuyos sueros presentaran hemólisis. Se determinó la frecuencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB por medio de un inmunoensayo fluoroenzimático en sueros de 159 pacientes que acudieron a las Clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios. La enfermedad que se presenta en 71 pacientes de la población estudiada fue artritis reumatoide (44.7%) seguida de lupus eritematoso sistémico padecida por 67 pacientes (42.1%) y solamente 21 padecían de síndrome de Sjögren (13.2%). Según su edad 50 personas entre 16 a 30 años (31.4%) padecían enfermedades reumáticas, seguida del 28.3% en el rango de 31 a 45 años que corresponden a 45 de los pacientes evaluados. Estas enfermedades afectan principalmente a población en edad reproductiva y de más productividad a la sociedad (16 a 45 años). De los pacientes con pruebas positivas, la frecuencia obtenida en los pacientes con LES es de 44.1% para anti-Ro/SSA que corresponde a 26 pacientes y solamente 8 para anti-La/SSB (13.6%). En los pacientes con AR, 11 presentaron presencia anti-Ro/SSA (18.6%) y 6 para anti-La/SSB (10.2%). En los pacientes con SS, 6 fueron positivos para anti-Ro/SSA (10.2%) y 2 (3.4%) para anti-La/SSB. Se revisó expedientes clínicos de los pacientes que participaron en el estudio para realizar una comparación entre sintomatología y los hallazgos clínicos presentes. Se observó principal relevancia clínica en pacientes con LES cuya afección principal fueron artralgias y rash, siendo este último altamente relacionado con la presencia de anti Ro/SSA sugiriéndolo como buen indicador de LES cutáneo subagudo (Tristram, G., Parslow., Daniel, P. & John, B. 2002). El anti-La/SSB no mostró relevancia como indicador pronóstico aunque en conjunto con anti-Ro/SSA son buenos indicadores de SS secundario. 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 de poca relevancia para muchos profesionales de la salud, lo que implica retraso en diagnóstico y fallas en la terapéutica.

II. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan porque se originan en el organismo del paciente causándole daños inespecíficos en múltiples órganos (Tristram, G., 2002). Entre las más relevantes, por afectar a todo tipo de población, se encuentran las enfermedades reumáticas, las cuales causan disminución en la motricidad del paciente y en la mayoría de los casos consecuencias socioeconómicas poco favorables. Estas enfermedades se diagnostican, en su mayoría, por sintomatología y por la presencia de autoanticuerpos específicos, por lo que la evaluación de éstos es importante para comprobar la presencia y evolución de una enfermedad (Tristram, G., 2002).

Entre las enfermedades reumáticas consideradas como autoinmunes más comunes se puede mencionar: lupus eritematoso sistémico (LES); artritis reumatoidea (AR); síndrome de Sjögren (SS) y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), que se caracteriza por presentar hallazgos clínicos de sobreposición de varias enfermedades autoinmunes (Tristram, G., 2002).

Algunos de los anticuerpos presentes en el síndrome de Sjögren (SS) son anti-Ro/SSA y anti-La/SSB y su presencia indica un inicio precoz de la enfermedad, mayor duración de la misma, infiltración linfocitaria grave de las glándulas salivales menores y algunas manifestaciones extraglandulares como linfadenopatía, púrpura y vasculitis (Popovic, K. et al., 2007). Debido a que estos anticuerpos tienen la capacidad de atravesar la barrera placentaria, su presencia está asociada con el apareamiento de lupus neonatal e indica riesgo de bloqueo cardíaco congénito (Murashima, A. et al., 2001).

El estudio de dichos anticuerpos es limitado casi exclusivamente a SS por presentarse en un alto porcentaje en dicha patología, pero también es importante que se determinen en otras enfermedades, sobre todo por las complicaciones asociadas a su presencia y por la limitada información que se tiene sobre el efecto de estos anticuerpos en otras patologías como lupus y artritis reumatoide.

El propósito de este estudio fue determinar la presencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en las distintas enfermedades reumáticas que padecen los pacientes que son atendidos en la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios y a la vez determinar la frecuencia en la que estos anticuerpos aparecen para dar a conocer su importancia y brindar por medio de su estudio una mejor correlación clínica y disminuir complicaciones asociadas.

III. ANTECEDENTES

A. RESPUESTA AUTOINMUNE

La autoinmunidad se define como la insuficiencia o pérdida de los mecanismos responsables de la tolerancia a lo propio, en la que se desarrolla una respuesta inmune humoral o celular contra antígenos propios. Esta respuesta causa daño por los mecanismos fisiológicos que existen para una respuesta inmune normal, es decir, por la acción directa del autoanticuerpo, por la formación de complejos antígeno-anticuerpo (complejo autoinmune), o por linfocitotoxicidad directa (Tristram, G., 2002).

Estas enfermedades son causadas por una respuesta autoinmune que lleva a daño celular o tisular, con múltiples manifestaciones patológicas. Entre las cuales se puede mencionar el lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y síndrome de Sjögren (SS) (Tristram G., 2002).

B. SÍNDROME DE SJÖGREN (SS)

Es un proceso inflamatorio crónico, mediado por linfocitos, que produce la destrucción de las glándulas de secreción exocrina, determinando de esta forma la disminución o ausencia de secreción de las glándulas salivales y lagrimales. Existe sequedad de ojos, boca, nariz, tráquea, bronquios, vagina, y piel. El síndrome de Sjögren puede presentar riesgo aumentado de desarrollar linfomas de células B (Díaz, C. & Geli, C., 1990).

1. Etiopatogenia

El proceso de autoagresión que se presenta en el SS ha generado diversas hipótesis en cuanto a su etiología. La hipótesis más aceptada, es la presencia de estímulos exógenos como virus (citomegalovirus, Epstein-Barr y otros), farmacológicos, trasplantes de órganos (principalmente de médula ósea) y estrés. Éstos actúan como factores iniciadores sobre una población genéticamente predispuesta, determinando una alteración de los mecanismos inmunológicos con infiltración de las células T y B produciéndose así una hiperestimulación de los linfocitos B por disminución de los linfocitos T supresores, dando lugar a la formación de anticuerpos o inmunocomplejos y un déficit de las células citotóxicas naturales NK en el infiltrado glandular (Margni, R., 1996). Los pacientes con síndrome de Sjögren frecuentemente muestran hipergamaglobulinemia, valores elevados de factor

reumatoide y autoanticuerpos contra las ribonucleoproteínas Ro/SS-A y La/SS-B (Margni, R., 1996). Aún no se conoce si la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La contribuye a la inflamación específica del órgano afectado. Estos anticuerpos no son específicos del síndrome de Sjögren, ya que se presentan en el 50% de pacientes con LES. La transferencia transplacentaria de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB parece desempeñar una función directa en la patogenia de lupus neonatal (Margni, R., 1996).

2. Clasificación de Síndrome de Sjögren

a. Síndrome de Sjögren primario

En pacientes sin ninguna enfermedad potencialmente asociada, el SS primario puede ser diagnosticado cuando presentan molestias por ojo seco, sensación recurrente de arenilla en los ojos, así como sensación diaria de boca seca y recurrente inflamación de glándulas salivales. Para confirmar el diagnóstico de SS primario la biopsia revela presencia de más de 1 linfocito por 4mm^2 o más de 50 linfocitos en el tejido glandular y presencia en suero de los autoanticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB (Margni, R., 1996). Clínicamente se presenta con xerostomía y queratocconjuntivitis seca; más aumento de las glándulas salivales mayores a nivel facial y mandibular. El SS primario es el más agresivo y puede evolucionar a linfoma (Popovic, K. et al., 2007).

b. Síndrome de Sjögren secundario

Clínicamente se presenta con las mismas características que el primario además de colagenopatía asociada. Entre las más frecuentes se encuentra: artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y esclerodermia entre otros (Popovic K. et al., 2007).

3. Manifestaciones clínicas

Los síntomas pueden desarrollarse en forma lenta y progresiva e instaurarse rápidamente; las principales manifestaciones del SS son:

a. Queratoconjuntivitis seca

Sensación de cuerpo extraño, prurito, quemazón, disminución del lagrimeo, hiperemia de la conjuntiva, fotosensibilidad, dificultad para abrir los ojos, cúmulo ocular de material mucoide espeso durante la noche, fotofobia, dolor y sensación de arenilla. La afección ocular grave puede ocasionar úlcera corneal y vascularización con perforación (Margni, R., 1996).

b. Xerostomía

Es el síntoma más molesto y se refiere a sequedad de la boca, la cual a menudo se acompaña con molestia quemante, dificultad para masticar y deglutir comidas secas. El flujo salival parotídeo es menor que el normal de 5 mL/10 minutos/glándula. Se desarrollan poliuria y nicturia porque el paciente ingiere cantidades mayores de agua en un esfuerzo para aliviar estos síntomas. La mucosa bucal es seca y eritematosa; la lengua presenta fisuras y úlceras dando lugar a caries dental grave. La mitad de los pacientes tienen crecimiento intermitente de la glándula parótida con fluctuaciones rápidas de su tamaño (Margni, R., 1996).

c. Tumefacción o hipertrofia de las glándulas salivales mayores

Las glándulas parótidas se presentan de consistencia firme y dolorosa a la palpación en forma uni o bilateral (Margni, R., 1996).

d. Sequedad de otras mucosas

La sequedad de nariz, orofaringe posterior, laringe y árbol respiratorio puede originar epistaxis, disfonía, otitis media recidivante, traqueobronquitis o neumonía. Un síntoma muy común es la sinovitis activa, principalmente en pacientes que también tienen AR (Margni, R., 1996).

e. Alteración de otros órganos

Cuando la enfermedad ha progresado y debido a la infiltración linfocitaria en el parénquima del órgano, hay alteraciones en el hígado, riñón y pulmón (Margni, R., 1996).

4. Datos de laboratorio

La presencia de anemia normocrómica o hipocrómica, leucopenia y el aumento de la velocidad de eritrosedimentación son datos comunes en el SS, así como también se puede presentar eosinofilia, trombosis o trombocitopenia apreciable (cuando se encuentra asociado a AR o LES) (Margni, R., 1996).

5. Diagnóstico inmunitario

Ninguna prueba inmunitaria es diagnóstica para el síndrome de Sjögren. Sin embargo, se presentan anomalías inmunitarias inespecíficas y se aprecia hipergammaglobulinemia en la mitad de los casos (Margni, R., 1996). Desde el punto de vista humoral se han relacionado con esta enfermedad cuatro tipos de anticuerpos:

- a. Anticuerpo órgano específico: es el anticuerpo anti-conducto salival, que aparece frecuentemente en el SS secundario y en AR sin xerostomía ni xeroftalmia.
- b. Anticuerpo no órgano específico el anticuerpo anti Ro/SS-A que se encuentra en el SS primario y el anticuerpo anti La/SS-B que aparece en el SS primario y en el secundario asociado a LES.
- c. Anticuerpos Antinucleares (ANA): se encuentran en el SS secundario asociado a LES.

6. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico se efectúa con base a dos de tres manifestaciones clásicas: xerostomía, queratoconjuntivitis seca y enfermedad del tejido conectivo. Se debe diferenciar entre alteraciones que puedan causar tumefacción parotidea bilateral incluyendo deficiencias nutricionales, trastornos endocrinos, sarcoidosis, reacciones a fármacos, infecciones por agentes como VIH y el virus de la hepatitis C, amiloidosis y obesidad (Mellors, R.C., 2001).

7. Exámenes complementarios

a. Sialometría

Es un procedimiento que se utiliza para medir el flujo salival. El valor de referencia en reposo es menor de 0.1 mL/min y en la salivación estimulada menor a 0.7 mL/min aproximadamente (Margni, R., 1996).

b. Sialografía

Se trata de un método invasivo en el que se emplea para su realización la introducción de un material de contraste en los conductos excretores de las glándulas salivales, en donde se encuentran rasgos no específicos. Se evidencian imágenes multiformes que demuestran la destrucción del sistema parenquimatoso glandular con extravasación. También se produce eliminación del líquido de contraste de manera lenta que puede llegar a durar semanas o meses (Margni, R., 1996).

c. Escintigrafía

Es un método no invasivo que valora las zonas no funcionales. El trazador utilizado es tecnecio, el cual permite visualizar las glándulas salivales y su mecanismo excretor. Las anomalías más observadas son asimetría entre las dos glándulas parótidas y su retardo en la eliminación del tecnecio (Margni, R., 1996).

d. Biopsia de glándulas salivales menores

Es un procedimiento de gran ayuda para confirmar el diagnóstico. Consiste en realizar una incisión pequeña y horizontal sobre la mucosa labial por medio del cual las glándulas salivales menores son diseccionadas liberándolas de la fascia. El foco que se debe tener en cuenta para realizar el estudio anatomopatológico, con el material suficiente para ello, es de 5 mm² que equivale a un área de 5 glándulas salivales menores (Margni, R., 1996).

e. Histopatología

Se evidencian focos de infiltración linfoidea, con atrofia acinar e hipertrofia del epitelio ductal. Se considera positiva cuando se observa 1 foco/5mm² de tejido glandular constituido por cincuenta o más linfocitos (Margni, R., 1996).

8. Tratamiento

a. Medidas sintomáticas

El tratamiento para SS es sintomático y poco específico, el objetivo del mismo es mejorar la calidad de vida del paciente y exige tratamiento multifocal que consiste en la utilización de sustitutos lagrimales, agentes mucolíticos, lentes de contacto protector debido a la xeroftalmía y en casos más avanzados se debe realizar la oclusión del lagrimal. Debido a la xerostomía debe de tomarse como medida principal una perfecta higiene bucal, con uso regular de pasta dental fluorada, lavados bucales y evaluaciones dentales regulares. El tratamiento de la xerostomía se planifica creando estrategias que ayuden a mantener la boca húmeda; para ello es importante poder evaluar la cantidad de parénquima glandular funcional para proceder a las diversas alternativas terapéuticas, las cuales son:

- Estímulos masticatorios, mediante gomas de mascar o chicles con edulcorantes.
- Estímulos gustativos, mediante el uso de ácido cítrico.
- Estímulos por fármacos, los más utilizados son la prilocaína, neostigmina y bromhexina.
- Sustitutos salivales, los cuales son tratamientos paliativos y se utilizan cuando no se puede aumentar el flujo salival mediante estimulantes.

La resequedad de la piel se puede tratar con cremas o aceites humectantes. La resequedad vaginal y nasal se alivia frecuentemente mediante lubricantes estériles y miscibles en agua (Robbins, S., Cotran V. & Kumar, T., 2000).

b. Medidas sistémicas

El SS generalmente se puede controlar con terapéutica de los síntomas; los antiinflamatorios no esteroideos son de utilidad en el tratamiento de artritis no erosiva del SS. Los corticosteroides o inmunosupresores pueden ser útiles en la terapéutica de personas con enfermedad grave o que oriente peligro para la vida del paciente, como linfoma, macroglobulinemia de Waldeström o infiltración linfocítica masiva de órganos vitales (Margni, R., 1996).

9. Complicaciones y pronóstico

En la mayoría de los pacientes, la linfoproliferación importante está limitada a tejido glandular, salival, lacrimal y otras mucosas, lo que ocasiona un curso crónico benigno de xerostomía y xeroftalmía. Pocas veces desarrollan infiltración o neoplasia linfoide extraglandular importante. Puede presentarse esplenomegalia, leucopenia y vasculitis con úlceras en las piernas. Se ha descrito púrpura hipergamaglobulinémica acompañada a menudo con acidosis tubular renal. El 5% de los pacientes que padecen el síndrome desarrolla tiroiditis autoinmunitaria crónica. Otros trastornos relacionados son cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, pancreatitis, infiltrado linfocítico pulmonar y neural, crioglobulinemia con glomerulonefritis, síndrome de hiperviscosidad y enfermedad celíaca (Conma, C. & Dallado, A., 2004).

C. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que sigue un curso de alternancia de exacerbaciones y remisiones. La afección de múltiples órganos se origina característicamente durante los períodos activos de la enfermedad. La causa del LES se desconoce. Afecta de manera predominante a mujeres en edad reproductora y es más frecuente entre personas no caucásicos que en caucásicos (Damián-Ábrego, G., Cabiedes, J. & Cabral, A., 2008).

1. Etiopatogenia

Las causas que provocan el establecimiento de LES son desconocidos, pero estudios han comprobado que existen condiciones que colaboran con el apareamiento de las manifestaciones, entre estas se pueden mencionar:

a. Genética

Hay una alta concordancia de LES en gemelos monocigóticos (14 a 57%) y el 5 a 12% de los parientes de pacientes con LES pueden presentar la enfermedad. La genética está asociada con el complejo HLA, deficiencias de algunos genes de componentes del complemento, ciertos alelos del receptor Fc y polimorfismo del promotor del gen de IL-10 (Masardo, L., 2004).

b. Factores hormonales

Las mujeres y los hombres con LES tienen un aumento en la conversión del estrógeno y del estradiol a un metabolito con actividad estrogénica mantenida. Los estrógenos estimulan los timocitos, linfocitos T CD4+ y CD8+, células B, macrófagos, liberación de ciertas citoquinas (IL1) así como la expresión de moléculas HLA y de adhesión. Se ha descrito hiperprolactinemia y algunas anormalidades del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal en estos pacientes (Masardo, L., 2004).

c. Factores ambientales

Pueden desencadenar episodios de enfermedad o inducir cuadros similares a lupus. La luz UV puede desencadenar actividad en algunos pacientes, algunas drogas como la procainamida, hidralazina, isoniazida, hidantoína y fenotiazinas aumentan manifestaciones clínicas similares al lupus causando lupus por drogas. El lupus inducido por drogas presenta artritis o artralgias, serositis, fiebre y molestias sistémicas no afecta especialmente a mujeres jóvenes y no compromete al riñón ni al sistema nervioso central (SNC), se presentan anticuerpos anti DNA de una hebra y desaparece la enfermedad al discontinuar la droga (Masardo, L., 2004).

d. Anormalidades inmunológicas

El LES es primariamente una enfermedad con anormalidades en la regulación inmune. Estas son secundarias a una pérdida de la tolerancia a lo propio, de modo que los pacientes afectados desarrollan una respuesta autoinmune dando lugar al avance de la patología y permitiendo el apareamiento de autoanticuerpos principalmente ANA, anti-Sm, anti-RNP entre otros (Masardo L., 2004).

Además de la especificidad antigénica de los anticuerpos, sus otras cualidades son determinantes importantes de la patogenicidad de los complejos inmunes que forman. Los complejos compuestos por anticuerpos que activan fuertemente el complemento son los más patógenos. El riesgo de desarrollar ciertas manifestaciones como la nefritis, también es determinado, en parte, por los genes HLA clase II del paciente (Mills, JA., 1995).

2. Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de LES se hace mediante la identificación de manifestaciones clínicas de la enfermedad acompañadas de uno o más autoanticuerpos típicos, entre los cuales esta anti-Sm, anti-dsADN y ANA principalmente (Masardo L., 2004) Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son numerosas; los pacientes pueden presentar uno o más órganos o sistemas comprometidos (Margni, R., 1996). Los más comunes son las molestias sistémicas, artralgiás o artritis, serositis, glomerulonefritis, dermatitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia y alteraciones del SNC. El curso del LES se caracteriza por exacerbaciones alternando con remisiones; la remisión completa y permanente es improbable. Existe compromiso del estado general, fatiga, fiebre y anorexia, con pérdida de peso. Es posible que se vean afectados principalmente piel, riñones, corazón, pulmones entre otros (Myers, S., 2001).

Entre las manifestaciones pulmonares más importantes se evidencian síntomas de pericarditis o pleuritis, a veces con hallazgos mínimos al examen físico o en la radiografía de tórax. Otras de las manifestaciones en LES es miocarditis coronaria que se manifiesta como isquemia (Myers, S., 2001) Los infiltrados pulmonares agudos pueden resultar de inflamación pulmonar localizada o pneumonitis lúpica, o hemorragia alveolar.

El LES es una enfermedad de causa autoinmune, multisistémica que compromete al riñón en alrededor de la mitad de los pacientes. El compromiso renal es una de las principales causas de deterioro de la calidad de vida, conduce a distintos grados de insuficiencia renal que es una de las principales causas de muerte. La glomerulonefritis clínica se presenta en un 50% de los pacientes y esto se traduce en el sedimento urinario como microhematuria, proteinuria, cilindros hialinos o hemáticos y una disminución de la depuración de creatinina (Mills, JA., 1995).

Una de las principales manifestaciones y las más comunes, que son las que conducen al paciente a consulta, son las cutáneas; muchas de estas son el resultado de fotosensibilidad y ocurren en las áreas de piel expuestas al sol. El eritema típico del LES cutáneo agudo es eritematoso, hiperqueratótico y aparece en las zonas expuestas al sol. Se distribuye en la zona malar o sobre el dorso de los dedos en las falanges y no sobre las regiones periarticulares, aparece en los períodos de actividad de la enfermedad y luego desaparece en los inactivos (Mills, JA., 1995).

Otra forma es el lupus cutáneo subagudo son placas pequeñas, eritematosas, escamosas; a veces se agrupan en anillos o confluyen en el tronco, brazos y en la cabeza; no es tan fluctuante con la actividad del LES y a veces deja hipopigmentación pero sin cicatrices profundas (Myers, S., 2001).

El lupus discoide o lupus cutáneo crónico tiene una infiltración profunda de la piel con infiltración celular en la capa basal. Al inicio se presenta como una lesión eritematosa con hiperqueratosis, la lesión progresa hacia una cicatrización central con depresión y telangiectasias y con un anillo periférico que avanza hacia afuera. El lupus discoide puede ocurrir sin manifestaciones sistémicas de LES. Otras manifestaciones cutáneas son: la alopecia difusa que fluctúa con los períodos de actividad del LES, eritema periungueal, angioedema y vasculitis cutánea (Mills, JA., 1995).

3. Datos de laboratorio

La anemia es el dato hematológico más frecuente por trastorno en la eritropoyesis. En LES el 80% de los pacientes se presenta con anemia normocítica normocrómica debida a supresión de la médula ósea. Algunos pacientes desarrollan anemia hemolítica positiva a la prueba de Coombs. Son frecuentes leucopenia de $4,000/\text{mm}^3$, así como linfopenia y trombocitopenia. La velocidad de sedimentación globular está invariablemente aumentada y la proteína C reactiva rara vez es positiva (excepto cuando se añaden serositis o procesos infecciosos). El urianálisis puede mostrar hematuria, proteinuria, así como cilindros de eritrocitos y leucocitos. En lupus la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo en ocasiones está aumentada; aunque se han hallado anticuerpos antineuronales en el suero y líquido cefalorraquídeo en el 50% aproximadamente de los pacientes con afectación lúpica del SNC, su importancia patogénica no es segura (Mills, JA., 1995) Para el diagnóstico de LES es importante obtener resultados de estudio serológicos específicos para la enfermedad, entre estos se involucra principalmente el complemento y la presencia de autoanticuerpos (Massardo, L., 2004).

El complemento sérico con frecuencia está disminuido en presencia de la enfermedad activa, debido al aumento de su utilización por complejos inmunitarios y al decremento de la síntesis hepática de los componentes del complemento. Varios componentes individuales del complemento, incluso C3 y C4, así como su actividad hemolítica total, están disminuidos durante la enfermedad activa. El suero de los pacientes con LES activo a veces contiene crioglobulina circulante que consiste en agregados IgM/IgG y complemento (Massardo, L., 2004).

La mayor parte de los autoanticuerpos en LES se dirigen contra los componentes del núcleo celular y se encuentran en el 95% o más de los pacientes. Estos son los anticuerpos antinucleares (ANA) que se pueden dirigir contra el DNA, RNA y contra otras proteínas contenidas en los complejos proteína/ácidos nucleídos.

Proteínas del citoplasma asociadas con RNA también son blanco de autoanticuerpos en LES. Existen anticuerpos específicos para el diagnóstico de LES los cuales son anti ADN de doble hebra (anti-dsDNA) y el anticuerpo anti-Sm. Se ha determinado la presencia de anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB) los cuales se encuentran aumentadas principalmente en pacientes con manifestaciones cutáneas subagudas (Popovic, K. et al., 2007).

4. Tratamiento

El tratamiento de LES depende en gran medida de las manifestaciones y de la gravedad de la enfermedad. Los síntomas sistémicos y las artralgias o artritis se pueden manejar con salicilatos o con antiinflamatorios no esteroideos. Las dermatitis leves se controlan con lociones de bloqueador solar y de esteroides. Los antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina) son efectivos en la dermatitis y la artritis. La terapia con esteroides debe reservarse para los pacientes con una calidad de vida inaceptable o en aquellos en que la manifestación del LES tenga riesgo vital. Las drogas citotóxicas (azatioprina, ciclofosfamida) permiten disminuir el requerimiento de esteroides y disminuyen la posibilidad de progresión a insuficiencia renal. Sin embargo, no se ha demostrado que prolonguen la sobrevida del paciente (Allende, R., Rodriguez, I. & Abud, C., 2000).

Como en los pacientes con lupus está aumentado el riesgo de bacteriemias, se debe considerar con cuidado la decisión de realizar esplenectomía. La leucopenia con poca frecuencia requiere tratamiento y probablemente no es una determinante principal de la predisposición a la infección. Cuando ocurre infección, el recuento de leucocitos usualmente aumenta. Un cambio marcado hacia la izquierda en el recuento diferencial puede asociarse en la leucopenia, inclusive en ausencia de infección. La inflamación del pulmón o el corazón relacionada con el lupus necesita tratamiento con corticoides. Es usualmente suficiente una dosis inicial entre 45 y 60 mg diarios (Mills, JA., 1995).

5. Complicaciones y pronóstico

La tasa de sobrevida es de 75% a 90% los primeros 10 años. Las principales causas de muerte son la infección y la falla renal. Las manifestaciones que poseen mayor riesgo vital son la glomerulonefritis, la enfermedad del SNC, vasculitis, eventos de trombosis, la trombocitopenia y la anemia hemolítica (Mills, JA., 1995).

D. ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria común que afecta tanto a mujeres como a hombres, principalmente adultos jóvenes y mujeres premenopáusicas. El órgano blanco es el tejido sinovial de las articulaciones y vainas tendíneas. La presentación clínica más común es la poliartritis simétrica, con evolución variable de aguda a crónica. Se asocia con manifestaciones extra articulares comunes, principalmente debidas a serositis, formación de nódulos o vasculitis (Tristram, G., 2002).

1. Patogenia inmunitaria

Se desconoce la causa de la artritis reumatoide, se propone que la enfermedad es el resultado de una respuesta autoinmune desencadenada por un evento ambiental como infección en un individuo genéticamente susceptible. La herencia de ciertos alelos HLA- DR1 aumenta el riesgo relativo de artritis reumatoide en los pacientes. Los factores reumatoides pueden tener una función importante en la causa de la enfermedad extra articular (Tristram, G., 2002).

2. Características clínicas

La edad de inicio es de 20 a 40 años, en la mayor parte de los casos, la enfermedad se presenta con manifestaciones articulares. Los pacientes presentar rigidez y dolor articular que, en general, son peores en la mañana y mejoran al paso del día. Estos síntomas se acompañan de signos de inflamación articular como tumefacción, aumento de temperatura, eritema y dolor a la palpación. La artritis es simétrica e incluye pequeñas articulaciones de manos y pies. Las grandes articulaciones (rodillas, caderas, codos, tobillos y hombros) en general se afectan más tarde en el curso de la enfermedad, aunque en algunos sujetos predomina la afección de las articulaciones grandes. La columna cervical puede estar afectada; la columna lumbosacra y torácica casi nunca presentan trastornos. Las deformidades más características de la mano son la desviación cubital de los dedos, la deformidad “en ojal” y la deformidad en “cuello de cisne”. El SS se presenta hasta en 30% de los pacientes con artritis y es infrecuente la miositis con infiltración linfocítica del músculo afectado. La alteración ocular varía desde inflamación benigna de la superficie de la esclerótica, hasta inflamación grave con formación de nódulos. La enfermedad escleronodular puede ocasionar debilitamiento y adelgazamiento de la esclerótica (Gladys, T. et al., 2005).

3. Datos de laboratorio

La anemia normocítica normocrómica y trombocitosis son frecuentes entre los pacientes con enfermedad activa. Se encuentra aumentada la velocidad de eritosedimentación y el grado de aumento se correlaciona con la actividad de la enfermedad. El líquido sinovial es más inflamatorio que el que se aprecia en la osteoartritis degenerativa o en LES. Se puede detectar valores de complemento bajos en presencia de vasculitis activa. Existen inmunoglobulinas séricas como el factor reumatoide (FR) que se encuentra en un 80% de los pacientes que padecen esta enfermedad. Los niveles séricos más elevados de FR se encuentran frecuentemente en AR altamente expresada y puede asociarse a presencia de nódulos subcutáneos, vasculitis y a veces afectación del corazón, los pulmones y ojos. Muchos pacientes son portadores de anticuerpos antinucleares con patrones moteado y homogéneo. Recientemente se ha descrito un nuevo autoanticuerpo específico para el diagnóstico de esta enfermedad conocido como anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) que es una proteína que se une a un aminoácido poco común llamado citrulina la cual se forma al remover los grupos amino del aminoácido natural arginina (Mellors, R., 2001).

La presencia de anti-CCP presenta una sensibilidad y especificidad de 66% y 90% para el diagnóstico de AR. La utilización de este autoanticuerpo es importante para la confirmación y diagnóstico de AR principalmente si ésta se encuentra en estadios tempranos aún sin manifestaciones clínicas y aparece como un buen marcador pronóstico capaz de discriminar la enfermedad erosiva de la no erosiva (Mellors, R., 2001).

4. Diagnóstico diferencial

En el paciente con cambios articulares clásicos, erosiones óseas de las pequeñas articulaciones en manos y factores reumatoides positivos, no es difícil el diagnóstico de artritis reumatoide. Al inicio de la enfermedad, o bien cuando las manifestaciones extra articulares dominan el cuadro clínico, otros procesos infecciosos o enfermedades reumáticas pueden mimetizar la artritis. Es posible distinguir a los pacientes de LES por sus lesiones dérmicas características, en enfermedad renal y anormalidades en el diagnóstico serológico. La artritis psoriásica casi siempre es asimétrica y a menudo abarca articulaciones interfalángicas distales. La artritis degenerativa se caracteriza por nódulos, carencia de afección articular simétrica y alteración de las articulaciones interfalángicas (Mellors, R., 2001).

5. Tratamiento

La terapéutica con fármacos tiene la función de disminuir la inflamación sinovial con el fin de remitir síntomas y preservar la función articular. Se utilizan principalmente fármacos antireumáticos modificadores de enfermedad (FARME), como metotrexato, sulfaxalizina, leflonmida e hidroxicloroquina. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son útiles si se combinan con FARMES, pero si se les emplea de manera aislada, muy pocas ocasiones controlan la actividad de la enfermedad (Gladys, et al., 2005).

6. Complicaciones y pronóstico

La artritis reumatoide es una enfermedad con un espectro muy amplio y variado, el mayor porcentaje de los afectados se encuentran en la forma más leve de la enfermedad que precisan escaso tratamiento y compatibles con una vida completamente normal. La enfermedad sin tratamiento, tiene mal pronóstico y acaba produciendo un importante deterioro funcional de las articulaciones afectadas. Es muy importante el diagnóstico precoz ya que los dos primeros años de la evolución de la enfermedad son claves y su control adecuado mejora el pronóstico funcional en estos pacientes (Von Mühlen, C.A., (1995).

Es más probable que se presente la remisión en el primer año y la probabilidad disminuye con el tiempo. Entre 10 y 15 años después de un diagnóstico, cerca del 20% de las personas presentan remisión. Más de la mitad (50 al 70%) de las personas afectadas pueden trabajar tiempo completo. Después de los 15 ó 20 años, el 10% de los pacientes llega a estar severamente discapacitado y son incapaces de realizar tareas sencillas de la vida diaria, como lavarse, vestirse y comer. La expectativa de vida promedio para un paciente con este tipo de artritis puede verse reducida entre 3 y 7 años y quienes presentan formas severas de esta artritis pueden morir de 10 a 15 años más temprano de lo esperado. Sin embargo, a medida que mejora el tratamiento para la artritis reumatoide, la discapacidad severa y las complicaciones potencialmente mortales parecen estar disminuyendo (Von Mühlen, C.A., 1995).

E. EVALUACIÓN ANALÍTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

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 SS 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 trinitroferol (Mellors, R. 2001).

El FR suele ser consecuencia de una estimulación antigénica crónica y se detecta por medio de pruebas como:

- a. Hemoaglutinación: Eritrocitos de carnero con menor sensibilidad y mayor especificidad,
- b. Aglutinación en látex: Se usa látex como soporte de la IgG de conejo,
- c. Métodos de detección cuantitativos que son más rápidos y sencillos
- d. Nefelometría: la cual puede detectar FR de tipo IgM o IgA que no aparecen en el látex, constituyéndose en el llamado “Factor Reumatoideo Oculto” (Mellors, R., 2001).

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 más útil como dato diagnóstico para AR (por ejemplo: cirrosis biliar primaria, crioglobulinemia mixta o primaria y macroglobulinemias) (Mellors, R. 2001).

2. Autoanticuerpos antihistonas

Los 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 características del lupus inducido por fármacos, en particular la 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 (Calderón, V. & Stefanini, G.F. 2005).

3. Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo (Anti-ENAs)

Los autoanticuerpos extraíbles del núcleo (ENAs) son macromoléculas acídicas no histonas, extraídas de la fracción soluble salina de los núcleos celulares. Estos antígenos son positivos en algunas conectivopatías y algunos indican formas más severas de enfermedad. Entre los ENAs más importantes se encuentran los anticuerpos anti-RNP, anti-Sm, antiSS-DNA, antiSD-DNA, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB (Kokuina, E. & Montero, J., 2004).

La determinación de los ENA es importante en la evaluación en cualquier paciente que padezca de enfermedades de tejido conectivo. En muchos casos la detección de los ENA se realiza cuando el paciente presenta anticuerpos antinucleares (ANA) y su presencia sugiere principalmente LES (Adams, B. & Mutasim, F., 2000).

4. Anti Ro/ SS-A y La/SS-B

Los anticuerpos contra el antígeno Ro/SS-A y La/SS-B fueron descritos hace 40 años. En pacientes con sospecha clínica de SS, se consideran con una alta especificidad diagnóstica, aunque aparezcan en porcentajes variables (30-70%) según la técnica empleada. Los anticuerpos Ro/SS-A actúan sobre las proteínas citoplásmicas en un complejo con varios anticuerpos ARN pequeños y han sido identificados por lo menos dos polipéptidos: 52-kDa Ro y 60-kDa Ro. Los anti-La/-SSB tienen efecto sobre pequeñas proteínas ARN que regulan la transcripción de ARN polimerasa III, es dependiente de ATP y de 3' uridina a la región RNA transcriptasa de la polimerasa III (Kokuina, E. & Montero, J. 2004).

La presencia de dichos anticuerpos en el SS se asocia a un inicio precoz de la enfermedad, mayor duración de la misma, infiltración linfocitaria grave de las glándulas salivales menores y algunas manifestaciones extraglandulares, como linfadenopatía, púrpura y vasculitis. La presencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB es frecuente en LES con ANA negativo y puede ser la única prueba positiva en pacientes con lupus ANA-negativo. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB son encontrados en 45% y 25% de los pacientes con lupus respectivamente (Kokuina, E. & Montero, J., 2004).

Debido a que estos anticuerpos tienen la capacidad de atravesar la barrera placentaria están relacionados con lupus neonatal y el feto puede presentar riesgo de bloqueo cardíaco congénito. Puede ser la causa de erupción en recién nacidos si la madre es anti-Ro/SSA positivo; la evaluación de estos anticuerpos en madres que han sufrido abortos recurrentes es relevante debido a que la presencia de éstos están asociados a abortos por las afecciones que dan al feto (Murashima, A. et al., 2001).

El anti Ro/SSA es de mayor importancia clínica porque su presencia está asociada con fotosensibilidad, trombocitopenia, linfopenia, nefritis, deficiencia de complemento (C2) y vasculitis. La presencia de ambos anticuerpos (anti-Ro/SSA y anti-La/SSB) puede relacionarse con aumento de factor reumatoide, obstrucción congénita cardíaca, SS, lupus neonatal y lupus eritematoso subcutáneo (Kokuina, E. & Montero, J. et al., 2004).

F. TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE ANA

La mayoría de los ANA y anticuerpos anti-citoplasmáticos se detectan conjuntamente mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), en la cual los patrones de tinción correspondientes a las enfermedades inflamatorias son:

- a. Homogéneo: presente principalmente en LES y LES inducido por drogas
- b. Periférico: LES, Hepatitis crónica activa
- c. Moteado grueso: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC)
- d. Moteado fino: SS y esclerodermia
- e. Nuclear: esclerodermia, AR
- 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 confirmarse con dos técnicas, sobre todo el radioinmunoanálisis y la precipitación en gel (Lee, C., 2000).

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 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 (Von Mühlen, C., 1995).

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 (Von Mühlen, C., 1995).

El desarrollo de las técnicas de ELISA, precipitación inmune, inmunoblotting y ADN recombinante han permitido caracterizar, secuenciar y clonar muchos de los autoantígenos. Estas técnicas pueden proporcionar métodos de diagnóstico más rápidos y eficaces (Von Mühlen, C., 1995).

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 inmunoenzimático 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 (Von Mühlen, C., 1995). El área de sus aplicaciones médicas se ha expandido en forma sostenida, 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 (Von Mühlen, C.A., 1995).

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 (inmunoblotting). La mayor dificultad para utilizar esta técnica es la necesidad de purificar el antígeno para que no disminuya la especificidad (Von Mühlen, C., 1995).

4. Ensayo fluoroenzimático para anticuerpos anti-SSA (EliA SSA) y anti-SSB (EliA SSB)

El ensayo fluoroenzimático para anticuerpos anti-SSA (EliA SSA) y anti-SSB (EliA SSB) se necesita para la medida cuantitativa *in vitro* de anticuerpos IgG dirigidos frente a Ro y La en suero humano y plasma como una ayuda para el diagnóstico clínico de LES y SS. EliA SSA y EliA SSB, se desarrolla con EliA IgG System en el instrumento UniCAP 100 (Von Mühlen, C., 1995).

Esta técnica consiste en fijar proteínas SSA y SSB recombinantes humanas en los pozos de EliA SSA y SSB que se unen a los anticuerpos presentes en la muestra del paciente. Los pozos EliA SSA y EliA SSB están cubiertos con proteínas SSA y SSB purificadas de tejido bovino. Si están presentes en la muestra del paciente, los anticuerpos SSA y SSB se unen al antígeno correspondiente. Después de eliminar los anticuerpo 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 detiene la reacción y se mide la fluorescencia de la reacción final (Martins, B. et al., 2004).

IV. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo son patologías crónicas que pueden afectar cualquier órgano o sistema. El estudio de anticuerpos específicos en estas enfermedades es relevante; ya que la presencia de éstos indica en la mayoría de los casos, la evolución y pronóstico de la enfermedad, lo cual colaboraría con el tratamiento y la mejoría del estilo de vida de los pacientes. El curso inmunológico que presentan las enfermedades de tipo autoinmune en pacientes guatemaltecos ha sido escasamente evidenciado y su estudio es relevante debido a que la población afectada es principalmente población en edad reproductiva y laboralmente activa, causando limitaciones en quienes las padecen.

La determinación de los anticuepos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en enfermedades reumáticas como el lupus y artritis, es importante para establecer si existe asociación entre la presencia de estos anticuerpos con los pacientes que padecen estas enfermedades, que puedan desarrollar síndrome de Sjögren o alguna anomalía asociada principalmente lupus subcutáneo.

Este estudio permitirá establecer la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, permitiendo mostrar la utilidad de éstos como herramienta para evidenciar a pacientes predispuestos a desencadenar enfermedades sistémicas. Es de gran utilidad conocer la frecuencia con la que se presenta estos anticuerpos en pacientes guatemaltecos y así proveer información de valor clínico adicional para el diagnóstico y pronóstico de estas enfermedades autoinmunes.

V. OBJETIVOS

A. GENERAL

Establecer la frecuencia con la que aparecen los anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La en pacientes diagnosticados con enfermedades reumáticas.

B. ESPECÍFICOS

1. Establecer la relación entre la presencia de anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La en pacientes guatemaltecos con lupus eritematoso sistémico.
2. Establecer la relación entre la presencia de anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La en pacientes guatemaltecos con artritis reumatoide.
3. Establecer si existe relación entre los anticuerpos anti-SSB/La con Síndrome de Sjögren secundario.

VI. HIPÓTESIS

Por ser un estudio de tipo descriptivo no se plantea hipótesis.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. UNIVERSO

Personas diagnosticadas con lupus eritematosos 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

Se analizaron 159 muestras de sueros de población de género masculino y femenino de cualquier edad.

B. RECURSOS

1. Humanos

- Tesista Br. Regina Carolina Luna Arriola de Rivas
- Asesora MA. Margarita Paz de Ramírez

2. Institucionales

Hospital General San Juan de Dios.

C. FÍSICOS

1. Materiales

- Agua destilada
- Probeta graduada

2. Equipo

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

3. Reactivos

- Calibradores IgG
- Conjugado IgG
- Control EliA ANA

- Curva de control IgG
- Diluyente de muestras
- Pocillos de EliA SSA/Ro
- Pocillos de EliA SSB/La
- Pocillo calibrador IgG
- Pocillo vacío requerido por el UniCAP 100
- Solución de desarrollo 4-metil-umberil- β -D-galactoridasa
- Solución de parada carbonato sódico

D. METODOLOGÍA

1. Obtención de la muestra

- Se solicitó el consentimiento a pacientes para la realización de las pruebas; seguidamente se obtuvieron 3 mL de sangre mediante una punción venosa no traumática, utilizando sistema de tubo al vacío sin anticoagulante.
- Las muestras coaguladas a temperatura ambiente se centrifugaron a 2000 rpm por minuto.
- Se separó el suero libre de células y se depositaron en tubos plásticos sellados para almacenarlos entre 2 y 8°C (No se utilizaron las muestras hemolizadas para evitar falsos positivo o negativos).

2. Análisis de la muestra

- Se encendió el equipo automatizado UniCAP 100, utilizado para realizar pruebas de laboratorio inmunológicas, entre ellas: anti-Ro/SSA y anti-La/SSB 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 Ro/SSA y La/SSB para la detección de antígenos anti Ro/SSA y anti La/SSB.
- 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 incluyó a todos los pacientes diagnosticados clínicamente con lupus eritematoso, artritis reumatoide y enfermedad de Sjögren 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. El muestreo será por cuota de 159 muestras.

2. Análisis de resultados

Se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia de positivos o negativos para anticuerpos anti Ro/SSA y anti La/SSB. Los resultados se describieron en función de variables, entre ellas: género y edad.

3. Interpretación de cálculos cualitativos:

Anticuerpo	Positivo (U/mL)	Negativo (U/mL)
Anti-Ro/SSA	>10	<10
Anti- Ro/SSB	>10	<10

VIII. RESULTADOS

El estudio se realizó en 159 pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y síndrome de Sjögren (SS), que acudieron a las Clínicas de Reumatología de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios.

De los pacientes evaluados 71 (44.7%) padecían artritis reumatoide, 67 (42.1%) lupus eritematoso sistémico y 21 (13.2%) síndrome de Sjögren. De los pacientes atendidos 147 fueron mujeres (92.5%).

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 su género.

Enfermedad	Género				Total	
	Femenino		Masculino		N	%
	n	%	n	%		
Artritis Reumatoide	65	40.9	6	3.8	71	44.7
Lupus Eritematoso Sistémico	63	39.6	4	2.5	67	42.1
Síndrome de Sjögren	19	12	2	1.3	21	13.2
Total (N)	147	92.5	12	7.6	159	100

Fuente: Datos experimentales

La distribución etaria encontrada de los pacientes en el rango de 16 a 30 años es de 31.4% (n=50), seguida de 28.3% (n=45) en el rango de 31 a 45 años y 24.5% (n=39) entre las edades de 46 y 60 años. Fue artritis reumatoide la enfermedad con más frecuencia en los pacientes evaluados (44.7%) y el síndrome de Sjögren fue menos frecuente (13.2%).

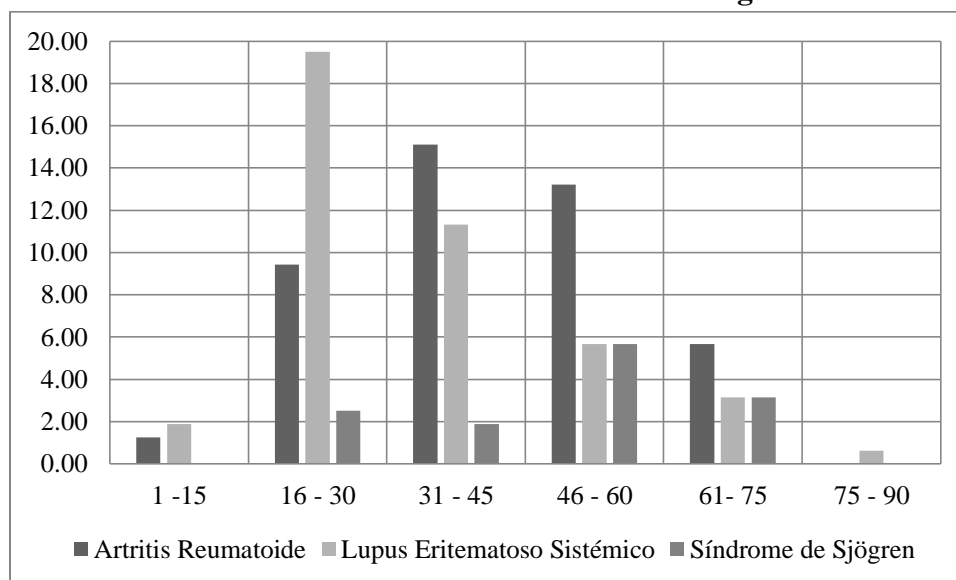
Tabla 2

Distribución etaria de los pacientes estudiados y frecuencia de las enfermedades reumáticas

Enfermedad	Edad (años)												Total	
	1 -15		16 - 30		31 - 45		46 - 60		61- 75		75 - 90		N	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Artritis Reumatoide	2	1.3	15	9.4	24	15.1	21	13.2	9	5.7	0	0.0	71	44.7
Lupus Eritematoso Sistémico	3	1.9	31	19.5	18	11.3	9	5.7	5	3.1	1	0.6	67	42.1
Síndrome de Sjögren	0	0.0	4	2.5	3	1.9	9	5.7	5	3.1	0	0.0	21	13.2
Total (N)	5	3.1	50	31.4	45	28.3	39	24.5	19	12.0	1	0.6	159	100

Fuente: Datos experimentales

Gráfico 1
Distribución de las enfermedades reumáticas según la edad



Fuente: Datos experimentales

En la determinación de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, se obtuvo positividad en 59 de los 159 pacientes, lo cual corresponde a 37.1%. En pacientes con LES se encontró que 26 (44.1%) de positivos corresponden a anti-Ro/SSA y 8 (13.6%) para anti-La/SSB. Los pacientes con AR presentaron 18.6% (n=11) de positividad anti-Ro/SSA y 10.2% (n=6) para anti-La/SSB. En los pacientes con SS solamente 6 (10.2%) fueron positivos para anti-Ro/SSA y 2 (3.4%) para anti-La/SSB.

Tabla 3
Distribución de anticuerpos Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB por enfermedad

Enfermedad	Anti-Ro/SSA Positivo		Anti-La/SSB Positivo		Total	
	N	%	n	%	N	%
Artritis Reumatoide	11	18.6	6	10.2	17	28.8
Lupus Eritematoso Sistémico	26	44.1	8	13.6	34	57.6
Síndrome de Sjögren	6	10.2	2	3.4	8	13.6
Total (N)	43	72.9	16	27.1	59	100

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 (17.9% para anti-Ro y

6.0% anti-La). El rango de edad comprendido entre 31 a 45 años es también importante en cuanto al resultado positivo de los sueros (10.5% para anti-Ro).

Tabla 4
Presencia de anticuerpos Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB en pacientes con
Lupus Eritematoso Sistémico

Edad (años)	Anti-Ro/SSA				Anti-La/SSB			
	Positivo		Negativo		Positivo		Negativo	
	n	%	n	%	n	%	N	%
1 -15	0	0.0	3	4.5	0	0.0	3	4.5
16 – 30	12	17.9	19	28.4	4	6.0	27	40.3
31 – 45	7	10.5	11	16.4	1	1.5	17	25.4
46 – 60	3	4.5	6	9.0	1	1.5	8	11.9
61- 75	4	6.0	1	1.5	2	3.0	3	4.5
75 – 90	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.5
Total (N)	26	38.8	41	61.2	8	6.0	59	88.1

Fuente: Datos experimentales

El Síndrome de Sjögren mostró prevalencia en 3 pacientes comprendidos entre edades de 46 y 60 años, para anti-Ro (14.3%). La presencia del anticuerpo anti-La se encontró únicamente en 2 pacientes (9.5%) de edades comprendidas entre 16 y 30 años.

Tabla 5
Presencia de anticuerpos Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB en pacientes con
Síndrome de Sjögren

Edad (años)	Anti-Ro/SSA				Anti-La/SSB			
	Positivo		Negativo		Positivo		Negativo	
	n	%	n	%	n	%	N	%
1 -15	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
16 – 30	2	9.5	2	9.5	2	9.5	2	9.5
31 – 45	0	0.0	3	14.3	0	0.0	3	14.3
46 – 60	3	14.3	6	28.6	0	0.0	9	42.9
61- 75	1	4.8	4	19.1	0	0.0	5	23.8
75 – 90	0	0.0	0	0.00	0	0.0	0	0.00
Total (N)	6	28.6	15	71.4	2	9.5	19	90.5

Fuente: Datos experimentales

Los resultados serológicos en pacientes con AR, de edades comprendidas entre 31 y 60 años fueron similares en cuanto a la determinación del anticuerpo anti-Ro (5.6%). Sin embargo el anti-La mostró porcentaje más alto en el rango de edad de 31 a 45 años (5.6%).

Tabla 6
Presencia de anticuerpos Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB en pacientes con
Artritis Reumatoide

Edad (años)	Anti-Ro/SSA				Anti-La/SSB			
	Positivo		Negativo		Positivo		Negativo	
	n	%	n	%	n	%	N	%
1 -15	0	0.0	2	2.8	0	0.0	2	2.8
16 – 30	3	4.2	12	16.9	1	1.4	14	19.7
31 – 45	4	5.6	20	28.2	4	5.6	20	28.2
46 – 60	4	5.6	17	23.9	1	1.4	20	28.2
61- 75	0	0.0	9	12.7	0	0.0	9	12.7
75 – 90	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total (N)	11	15.5	60	84.5	6	8.5	65	91.6

Fuente: Datos experimentales

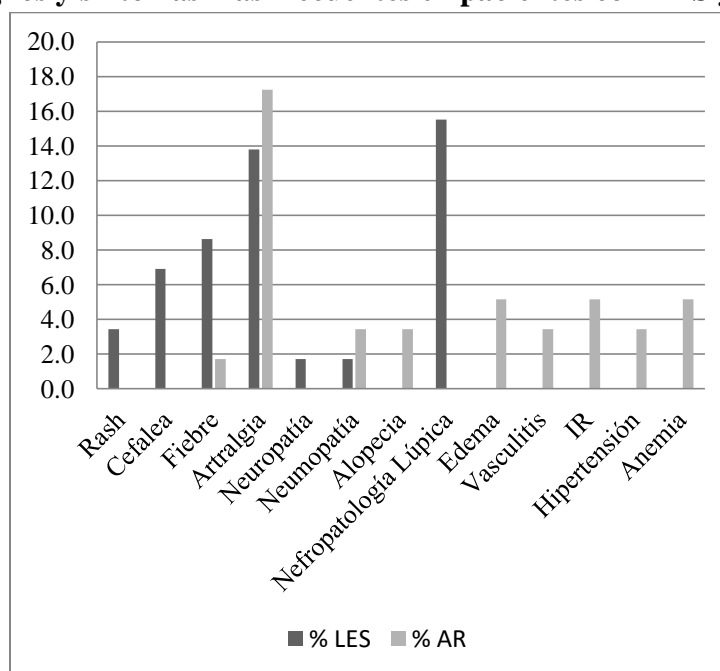
En los expedientes clínicos de 58 pacientes, se encontró que 30 (51.7%) padecían LES y 28 (48.3%) AR. Las historias clínicas refieren los signos y síntomas más comunes: rash malar en 3.4% (n=2) de los pacientes con LES; 6.9% (n=4) padecía cefalea, 10.3% (n=6) presentó cuadros febriles, 31% (n=18) de los pacientes con LES y AR padecía de artralgias, 1.7% (n=1) de los pacientes con LES padecía alguna neuropatía, 3.4% (n=2) referían alopecia, 15.5% (n=9) presentaban nefropatía lúpica, 3.4% (n=2) vasculitis, 5.2% (n=3) tenían insuficiencia renal (IR), 3.4% (n=2) hipertensión no controlada y solamente 5.2% (n=3) padecían anemia. El 5.2% (n=3) de los que tenían LES y AR alguna vez padeció neumonía nosocomial o algún síntoma como tos y disnea.

Tabla 7
Síntomas y signos más frecuentes en pacientes con LES y AR

Síntomas	LES		AR		Total	
	n	%	n	%	n	%
Rash	2	3.4	0	0.0	2	3.4
Cefalea	4	6.9	0	0.0	4	6.9
Fiebre	5	8.6	1	1.7	6	10.3
Artralgia y mialgias	8	13.8	10	17.2	18	31.0
Neuropatía	1	1.7	0	0.0	1	1.7
Neumopatía	1	1.7	2	3.4	3	5.2
Alopecia	0	0.0	2	3.4	2	3.4
Nefropatología Lúpica	9	15.5	0	0.0	9	15.5
Edema	0	0.0	3	5.2	3	5.2
Vasculitis	0	0.0	2	3.4	2	3.4
IR	0	0.0	3	5.2	3	5.2
Hipertensión	0	0.0	2	3.4	2	3.4
Anemia	0	0.0	3	5.2	3	5.2
Total (N)	30	51.7	28	48.3	58	100.0

Fuente: Datos experimentales

Gráfico 2
Signos y síntomas más frecuentes en pacientes con LES y AR



Fuente: Datos experimentales

IX. DISCUSIÓN

En este estudio se realizó la búsqueda de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB a 159 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 reumáticas. Actualmente en Guatemala no existen datos publicados sobre la epidemiología de estas enfermedades y la presencia de tales autoanticuerpos, por lo que se decidió realizar el estudio con una muestra representativa, tomada al azar y por conveniencia. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado para participar en el estudio y previo a la toma de muestra se obtuvieron datos generales para correlacionar con los resultados. De los pacientes que participaron en el estudio, 147 (92.5%) eran mujeres (Tabla 1), lo cual indica que la población más afectada a este tipo de enfermedades es la población femenina; condición atribuida principalmente a los cambios hormonales y a la administración de anticonceptivos orales (Tristram, G., 2002).

De acuerdo a la Tabla 2, el 31.5% (n=50) de los pacientes afectados de estas enfermedades corresponde al grupo de edad entre 16 y 30 años seguido por aquellos de 31 a 45 con 28.3% (n=45). Esto hace evidente que estas patologías afectan a la población en edad fértil o en las primeras cuatro décadas de vida (16 a 45 años), quienes representan al grupo económicamente activo de la sociedad. Dada la creciente severidad de los padecimientos, el estado de salud de las personas se va deteriorando, su actividad física decrece y se van deshabilitando en sus actividades dificultándose su desempeño laboral.

De acuerdo al análisis estadístico realizado en la Tabla 3 de los pacientes con LES evaluados, 26 presentan los anticuerpos anti-Ro/SSA (44.1%) y 8 anti-La/SSB (13.6%), dato que provee alta concordancia con la literatura consultada.

La relación entre la presencia de anticuerpos en pacientes con LES y la edad (Tabla 4), mostró que 12 de los individuos comprendidos entre 16 y 30 años (17.9%), evidenciaban la presencia de anti-Ro/SSA y 4 (5.97%) para anti-La/SSB. Estos anticuerpos están asociados principalmente con fotosensibilidad, trombocitopenia, linfopenia, nefritis, deficiencia de complemento y vasculitis por lo que puede significar un pronóstico poco favorable.

De los pacientes con LES evaluados, 7 (10.5%) que se encontraban en el rango de edad comprendido entre 31 y 45 años, obtuvieron resultado positivo de los sueros para anti-Ro/SSA. Este dato es importante dado que la presencia de estos autoanticuerpos indica principalmente síndrome de Sjögren secundario y puede causar complicaciones como infiltración a las glándulas salivales provocando

xerostomía, xerostalmia, resequedad de otras mucosas y alteración de otros órganos. Cuando la enfermedad ha progresado y debido a la infiltración linfocitaria en el parénquima del órgano, hay alteraciones en el hígado, riñón y pulmón (Margni, R., 1996).

Los pacientes evaluados que presentaban síndrome de Sjögren en su mayoría era secundario a otra enfermedad de origen autoinmune, con una prevalencia de 14.3% que corresponde a 3 de los pacientes en edades comprendidas entre 46 a 60 años (Tabla 5). El SS es descrito principalmente en población adulta alrededor de los 50 años, razón que explica la prevalencia aumentada principalmente en este rango de edad en el grupo estudiado. Aunque el resultado obtenido no es de alta significancia (14.3%); la presencia de estos autoanticuerpos en este rango de edad es importante para dar seguimiento y tratamiento adecuado con respecto a las complicaciones que su presencia causan en pacientes con SS secundario. Sin embargo para la confirmación de SS es necesario correlacionar la presencia de estos anticuerpos con biopsias de glándula salival y se considera positiva cuando se observa 1 foco/5mm² de tejido glandular constituido por cincuenta o más linfocitos (Margni, R., 1996).

El anticuerpo anti-La/SSB, se encontró únicamente en 2 pacientes de edades comprendidas de 16 a 30 años, este anticuerpo aparece con una frecuencia baja con respecto a anti-Ro/SSA (Tabla 5); sin embargo su presencia indica principalmente infiltración leucocitaria leve en glándulas salivales y puede ser causante principalmente de lupus neonatal; por lo que es significativo en poblaciones en edad fértil por las complicaciones asociadas a la presencia de dicho anticuerpo.

En el análisis que muestra la Tabla 6; cuatro pacientes en edades comprendidas entre 31 a 45 años presentan resultado positivo para anti-Ro/SSA y anti-La/SSB (5.6%); su presencia da lugar a pensar en SS secundario, el cual ocurre en el 20–40% de las AR (Gladys et al., 2005). De manera casi similar sucede con los pacientes en edades comprendidas entre 46 a 60 años, obteniendo cuatro pacientes positivos para anti-Ro/SSA (5.6%) y un positivo para anti-La/SSB (1.4%) lo cual es un indicador importante para analizar riesgos propios a la presencia de este anticuerpo asociado a la edad.

Cada paciente que participó en el estudio contaba con historial clínico que indicaba su diagnóstico, los signos y síntomas que presentaba, así como el tratamiento administrado. Se revisaron solamente 58 expedientes debido a razones de logística y restricciones del hospital. De dichos expedientes revisados, 30 fueron de pacientes con lupus eritematoso sistémico y 28 con artritis reumatoide. Los pacientes con LES presentaban rash, cefalea y cuadros febriles en la mayoría de casos al inicio de la enfermedad.

Según estadísticas de la Tabla 7, el 31% (n=18) de los pacientes con LES y AR presentaron artralgiacompañadas de rigidez matutina y mialgias. La presencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB está asociada

principalmente a afecciones articulares y miositis al inicio de las enfermedades de tipo reumatológico, por lo que es un buen indicador de pronóstico y diagnóstico de la enfermedad (Popovic, K., et al., 2007).

Solamente uno (1.7%) de los pacientes con LES presentó alguna neuropatía manifestada como anomalías en el sueño, depresión o algún grado de psicosis, esto debido a las alteraciones que causa el depósito de inmunocomplejos en los plexos coroideos.

El 5.2% (n=3) de los pacientes con LES y AR padeció neumonía nosocomial debido al tratamiento prolongado con esteroides, lo 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 (Tristram, G., 2002).

El síntoma más común que presentaron los pacientes con lupus fue nefritis lúpica con 15.5% (n=9) y edema con una frecuencia del 5.2% (n=3). Otros estudios han demostrado que la presencia de anticuerpos como anti-Ro se asocia con la severidad del daño renal.

La hipertensión arterial fue observada en solamente dos pacientes (3.4%). Ésta pudo ser secundaria a enfermedad renal, LES activo o al tratamiento con prednisona y metotrexate al que son sometidos los pacientes. La terapia con esteroides se asocia al incremento de colesterol total y colesterol VLDL, razón por la cual el médico en cada consulta evalúa la presión arterial de los pacientes. Otros síntomas encontrados con menor frecuencia en pacientes con LES fueron: vasculitis en un 3.4% (n=2), neuropatías, insuficiencia renal con 5.2% (n=3) y anemia que la padecía el 5.2% de estos pacientes y según literatura se encuentra asociada a la presencia de anti-Ro/SSA.

Es importante la realización de otros estudios para evaluar la especificidad de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en pacientes guatemaltecos como un método de seguimiento clínico en cuanto a su presencia en los períodos de actividad de las enfermedades autoinmunes. 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 y lograr un mejor tratamiento.

X. CONCLUSIONES

1. Las pacientes de género femenino fueron las más afectadas por enfermedades reumáticas (n=147, 92.5%).
2. La población más afectada por las enfermedades reumáticas estudiadas son personas en edad reproductiva en el rango de edad entre 16 y 30 años (n=50, 31.45%).
3. La frecuencia obtenida para los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en pacientes con LES es de 44.1% (n=26) y 13.6% (n=8) respectivamente.
4. La frecuencia para anti-Ro/SSA y anti-Ro/SSB fue de 18.6% (n=11) y 10.2% (n=6), respectivamente en pacientes con AR.
5. La frecuencia obtenida para anti-Ro/SSA fue de 10.2% (n=6) en pacientes con SS.
6. El síntoma más común presentado por los pacientes al inicio de la enfermedad fue la artralgia (n=18, 31%).
7. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La pueden ser buenos indicadores de pronóstico y diagnóstico para pacientes con LES, por aparecer en mayor porcentaje en esta enfermedad (44.1%).

XI. RECOMENDACIONES

1. Verificar niveles séricos de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB al inicio una enfermedad reumática, dado que están asociados principalmente a artralgias y mialgias en este periodo.
2. Determinar la frecuencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en mujeres embarazadas que padezcan enfermedades reumáticas para determinar el riesgo de lupus neonatal, bloqueo cardíaco congénito y abortos.
3. Correlacionar la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB con biopsias de glándulas salivales para diagnóstico de SS primario.
4. Utilizar estas pruebas en el estudio de las enfermedades autoinmunes para evitar retraso en diagnóstico y fallas en la terapéutica.

XII. REFERENCIAS

- Adams, B. & Mutasim, F. (2000) Importancia diagnóstica de la determinación de los anticuerpos antinucleares. *The Journal of Dermatology*, 39, 887- 889
- Allende, R., Rodriguez, I. & Abud, C. (2000) Lupus eritematoso agresivo: Afección grave intratable y fatal del Sistema Nervioso Central. Hospital Central “Dr, Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí. *Revista Mexicana Neurociencia*, 1(3), 28-32
- Bobbio-Pallavicini, F. C. (2009). Predictive Value of Antibodies to Citrullinated Peptides and Rheumatoid Factors in Anti-TNF- α Treated Patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 35 (6), 727–734
- Cachón-Campos, M., Alonzo-Vázquez, F. & Palomo-Collí, M. (2002) Lupus Neonatal. *Boletín Médico Hospital Infantil de México*, 59 (11), 713-717
- Calderón, V. & Stefanini, G.F. (2005). Artritis reumatoide temprana. Reto y enfoque en el nuevo siglo. *Revista Cubana Reumatología*, VII (7-8)
- Chistine, A., Spitzer, A. & Laskin, C. (2005) Decrease in Pregnancy Loss Rates in Patients with Systemic Lupus Erytematosus Over a 40-year Period. *The Journal of Rheumatology*, 32, 9
- Conma, C. & Dallado, A. (2004) Síndrome de Sjögren. Ciudad de Tucuman, *Revista Posgrado Catedra Medica de Argentina*, 123, 18-21
- Damián-Ábrego, G., Cabiedes, J. & Cabral, A. (2008). Anti-citrullinated peptide antibodies in lupus patients. *The Journal of Rheumatology*, 17, 300-304
- Díaz, C. & Geli, C. (1990) Síndrome de Sjögren. *Boletín de la Asociación guatemalteca de reumatología*, 3, 2

- Gladys, T., Schneeweiss, S., Katz, J., Weinblartt, M., Cabral, D., Scranton, R., & Solomon, D. (2005) Performance of a Rheumatoid Arthritis Records-Basad Index of Severity, *The Journal of Rheumatology*, 32:9
- Kapadia, N. & Haroon, T.S. (1996) Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus: study from Lahore, Pakistan. *The Journal of Dermatology*, 35, 408–409.
- Kokuina, E. & Montero, J (2004). Determinación de autoanticuerpos anti Ro/SSA, anti La/SSB, anti Sm, anti U1RNP por el método de contrainmunolectroforesis. *Revista. Cubana Hematología e Inmunología*, 12 (1)
- Lee, C. (2000) Clinical Constellation of Anular Erytema Associated with anti-Ro/La antibodies. *Journal Korean Medical Sciences*, 15, 199-200
- Margni, R. (1996) *Fundamentos de Inmunología e Inmunoquímica* 5ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 970- 980
- Martins, B., Burlingame, R., Von Muhlen, C., Jaskowski, D., Litwin, C. & Hill, H. (2004) Evaluation of Multiplex Fluorescent Microsphere Immunoassay for Detection of Autoantibodies to Nuclear Antigens. *Clinical and Vaccine Immunology*, 11, 1054-1059
- Marley, D. (2001) Manifestaciones cardiacas de las enfermedades reumáticas. *Revista Costarricense Cardiología*, 3, 29 - 34.
- Massardo, L. (2004) Enfermedades Difusas del Tejido Conectivo Lupus Eritematoso Sistémico. Universidad Católica de Chile. *Revista Médica*, 133, 23-32
- Meilof, J.F., Bantjes, I., DeJong, J., Van Dam, A.P., & Smeenk, R.T. (1990) The detection of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies: a comparison of counter-immunoelectrophoresis with

immunoblot, ELISA, and RNA-precipitation assays. *The Journal of Immunology Methods*, 133, 215-26.

Melissa, R., McClain, M., Rubertone, M., Scofield, H., Dennis, G., James, J., & Harley, J. (2003) Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, 349, 1526-1533 (16)

Mills, JA. (1995) Lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana Medicina*, 35(1), 1871 - 9

Murashima, A., Fukazawa, T., Hirashima, M., Takasaki, Y., Oonishi, M., Niijima, s., Yamashiro, Y., Yamataka, A., Miyano, T. & Hashimoto, H. (2001) Long term prognosis of children born to lupus patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 157, 8535

Myers, S. (2001) Cutaneous manifestations of lupus: can you recognize them all. *Women's Health in Primary Care*, 4, 71-83.

Nakumara, R.M. (1992) Tan EM: Update on autoantibodies to intracellular antigens in systemic rheumatic diseases. *Laboratory Immunology*, 12, 1-23.

Oshiro, A. C., Derbes, S. J., Stopa, A. R., & Gedalia, A. (1997). Anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies associated with cardiac involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 56(4), 272-274.

Peñaluz, I. & García, R. (2001) Síndrome de Sjögren en la infancia. *Facultad de Odontología, Granada*.

Popovic, K., Brauner, S., Ek, M., Wahren-Herlenius, M., & Nyberg, F. (2007). Fine specificity of the Ro/SSA autoantibody response in relation to serological and clinical findings in 96 patients with self-reported cutaneous symptoms induced by the sun. *Lupus*, 16(1), 10-17.

Robbins, S., Cotran, V. & Kumar, T. (2000) *Patología Estructural y Funcional*. 6a. ed. México: McGraw-Hill, 1475

- Rothfield, N., Sontheimer, R.D., & Bernstein, M. (2006) Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *The Clinical of Dermatology*, 24, 348–362.
- Sasha, R., Cooper, G., Mill, C., Ramsey-Goldman, R., Clarke, A., & Pineau, C. (2005) Cancer Screening in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal Rheumatology*, 32, 10
- Shafer, W., Hine, M. & Levy, B. (1996) *Tratado de Patología Bucal*. 4ed. México: Interamericana. 719-721
- Stites, DP., Terr, A.I. (1993) *Inmunología Básica y Clínica*. 7ed. México: Manual Moderno. 946
- Tristram, G., Parslow., Daniel, P. & John, B. (2002) *Inmunología Básica y Clínica*. 10a ed. México: Manual Moderno, 916
- Van Venrooij, W.J., Charles, P. & Maini, R.N. (1991) The consensus workshops for the detection of autoantibodies to intracellular antigens in rheumatic diseases. *The Journal of Immunology Methods*, 140, 181–189
- Vidal, L. *Bases y Principios en Reumatología*. (1993) 1ra. ed. Lima, Perú: Boehringer Ingelheim, 63-78
- Von Mühlen, C.A., (1995) Tan EM: Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. In *Seminars in arthritis and rheumatism*, 24, 323-358
- Zecevic, R.D., Vojvodic, D., Ristic, B., Pavlovic, M.D., Stefanovic, D. & Karadagic, D. (2001) Skin lesions an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 10, 364–367.

XIII. Anexos

Anexo 1

Boleta de consentimiento del paciente

El diagnóstico de las enfermedades autoinmunes como: lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide puede confirmarse y determinar el grado de afección a través de la determinación de los niveles de anticuerpos antiRo/SSA y antiLa/SSB, la cual es una prueba 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 antiRo/SSA y antiLa/SSB en pacientes con enfermedades reumáticas**. 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.

Regina Carolina Luna Arriola
Tesisista

Paciente

