



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**INCIDENCIA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN EL  
SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL  
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2010 – 2016**

PRESENTADA POR

**RICCI JUNIOR PARICAHUA OLAZABAL**

ASESOR

**FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
REUMATOLOGÍA

LIMA – PERÚ

2018



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**INCIDENCIA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN EL SERVICIO DE  
NEUROLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS  
2010 – 2016**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
REUMATOLOGÍA**

**PRESENTADO POR:  
RICCI JUNIOR PARICAHUA OLAZABAL**

**ASESOR:  
GABRIEL NIEZEN MATOS**

**LIMA-PERÚ**

**2018**

## ÍNDICE

	Páginas
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>4</b>
1.1 Descripción de la situación problemática	4
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	6
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos	6
1.4 Justificación	6
1.4.1. Importancia	6
1.4.2. Viabilidad	7
1.5 Limitaciones	7
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>9</b>
2.1 Antecedentes	9
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	21
<b>CAPÍTULO III: VARIABLES</b>	<b>23</b>
3.1 Variables y su operacionalización	23
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>24</b>
4.1 Diseño metodológico	24
4.2 Diseño muestral	24
4.3 Procedimientos de recolección de datos	24

4.4 Procesamiento y análisis de datos	25
<b>CRONOGRAMA</b>	26
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	27
<b>ANEXOS</b>	30
1. Matriz de consistencia	30
2. Instrumentos de recolección de datos	31

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática**

Ya ha sido establecido que las enfermedades neuropsiquiátricas pueden corresponder a causas nutricionales, infecciosas, ambientales, degenerativas y vasculares<sup>1</sup> pero hay un grupo de pacientes cuya clínica corresponde a una enfermedad autoinmune, en estos pacientes se aún no está claro si es el factor hormonal, genético, ambiental o la interacción de estos es el que desencadena la enfermedad.

Un grupo de estas enfermedades autoinmunes son las enfermedades difusas de tejido conectivo (EDTC) como por ejemplo es el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y se han descrito 19 síndromes neurológicos asociados a esta enfermedad<sup>2,3</sup> pero que no son exclusivos de la misma y pueden presentarse aisladamente o asociados a otras enfermedades.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) forman parte de los criterios de clasificación con los que se hace diagnóstico de algunas EDTC, pero este examen solo, no puede hacer diagnóstico de ninguna enfermedad y a veces es difícil reconocer a los pacientes con EDTC en especial a los pacientes que debutan con un evento neurológico.

En el mundo se encuentra hasta un 25 % de paciente sanos con ANA positivos y en títulos altos se puede encontrar hasta en un 2.5% de la población en general<sup>4</sup> y de

los pacientes con alguna enfermedad neurológica se ha encontrado hasta en un 9.2% de pacientes<sup>5</sup> y no se encuentra datos acerca de la prevalencia en America.<sup>5</sup>

En el Perú un país con recursos limitados no todos los hospitales cuentan con los el laboratorio apropiado para realizar este examen y en los que si, los insumos necesarios son de un alto costo material y humano para su realización.

Teniendo este problema, durante las visitas al servicio de neurología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se evidencia que se les solicita anticuerpos antinucleares (ANA) a una gran parte de los pacientes como parte del estudio de la etiología de la enfermedad neurológica que es motivo de la hospitalización, utilizándose en este servicio este examen como un tamizaje para EDTC.

Es la intención de este trabajo ver la frecuencia de positividad de estos anticuerpos y si estos corresponden a pacientes con alguna EDTC.

## **1.2 Formulación del problema**

### 1.2.1 Problema General

¿Cuál es la incidencia de anticuerpos antinucleares en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2010 – 2016?

### 1.2.2 Problemas específicos

- ¿Cuál es el porcentaje de ANA positivos solicitados en el servicio de Neurología?

- ¿Qué enfermedades autoinmunes son diagnosticadas en los pacientes en los que el ANA resulto positivo?

### **1.3 Objetivos**

#### 1.3.1 Objetivo general

Determinar la incidencia de anticuerpos antinucleares en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2010 – 2016

#### 1.3.2 Objetivo específicos

- Saber cuál el porcentaje de ANA positivos de los solicitados en el servicio de Neurología.
- Identificar que enfermedades autoinmunes son diagnosticadas en los pacientes en los que el ANA resulto positivo

### **1.4 Justificación**

#### 1.4.1. Importancia

El estudio constituirá:

- a) Un beneficio a la comunidad médica.
- b) Un aporte de datos empíricos a nuevas investigaciones en reumatología.
- c) Un beneficio para los pacientes.
- d) Una contribución para los protocolos de estudio en el servicio de neurología.

- a) La investigación beneficiara a los médicos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins ya que conocerán la frecuencia de positividad de los ANA solicitados en el servicio de Neurología.
- b) El trabajo dará pie a nuevas investigaciones con mayor poder estadístico para ampliar los resultados que se obtendrán de esta investigación.
- c) Los pacientes se beneficiarán ya que se podría mejorar el estudio que se realizan a los pacientes con enfermedades neurológicas.
- d) Desde el punto de vista teórico, se propondrá nuevos protocolos de estudio para el servicio de neurología de este hospital.

#### 1.4.2. Viabilidad

El estudio es factible: se cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios. Hay un clima propicio para la investigación en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

El que escribe tiene una a para este tipo de estudios donde se proponen cosas nuevas o poco estudiadas

Finalmente, el presupuesto de la investigación es accesible a los recursos personales del graduando

### **1.5 Limitaciones**

No es posible generalizar los resultados ya que por la complejidad de pacientes que maneja en el hospital se puede tener un sesgo de selección, que no limitaría la validez interna del trabajo

La validez de este trabajo está limitado a los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

También hay limitaciones bibliográficas, pues las investigaciones nacionales son escasas.

Respecto a limitaciones metodológicas, ya que se tiene un tiempo limitado lo cual impide que se realice un estudio con mayor poder estadístico, que sería ideal

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

En 2016, Audemard-Verger *et al.* realizaron un estudio prospectivo en un hospital universitario francés (Centre Hospitalier de Caen)

Se les solicitó ANA 100 pacientes que fueron referidos por primera vez al hospital y se encontró ANA (+) en 32 de los 100 pacientes de los cuales todos los antiDNA fueron negativos y solo uno tuvo SSA (+) pero fue evaluado por Medicina Interna-Reumatología y no se le encontró signos o síntomas de LES o Sd Sjogren.<sup>6</sup>

En 1991 Olsen *et al.* realizaron un estudio prospectivo de 100 pacientes admitidos en el servicio de neurología, 11 de los cuales tenían una enfermedad reumatológica de base, a todos los pacientes se les evaluó para ANA, Factor Reumatoide (FR) y anticoagulante lúpico (ACL), de los cuales 10 pacientes resultaron ANA (+), 7 pacientes FR (+), y 6 pacientes ACL (-); de este grupo de pacientes no se pudo establecer la causa de la seropositividad.<sup>7</sup>

En 1991 Michielsens y colaboradores en un estudio combinado retrospectivo y prospectivo se determinó la prevalencia de ANA en un total de 327 pacientes con afecciones neurológicas con sospecha de EDTC: retrospectivamente 30 (9.2%) pacientes fueron ANA positivos y 20 (66%) de los cuales se les diagnosticó EDTC y prospectivamente se encontró 18 pacientes con ANA positivos y 5 (28%) de los cuales tiene evidencia de EDTC<sup>5</sup>

En 2006 Wandstrat y colaboradores evaluaron transversalmente a 3470 sujetos sin clínicamente sanos observando la presencia de ANA, se encontró que el 27% de sujetos tiene ANA positivo y un 2.5% tiene ANA en títulos elevados.<sup>4</sup>

## **2.2 Bases teóricas**

### **LUPUS ERTEMATOSO SISTEMICO**

El lupus eritematosos sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por la sobreactivación de los linfocitos B y T y un depósito de complejos inmunes y como consecuencia el daño a órgano blanco<sup>8</sup> siendo su prevalencia de 40-100 casos por 100000 individuos y hasta 200 casos en pacientes afroamericanos.<sup>9,10</sup>

La afección neuropsiquiátrica de LES es una enfermedad poco entendida y que indica severidad de la enfermedad.

### **Epidemiología de Neurolupus**

Las manifestaciones neurológicas de LES pese a el adelanto tecnológico en imágenes y de laboratorio el diagnóstico de esta enfermedad aun es un desafío para los médicos. La prevalencia de esta enfermedad se presenta entre el 14-75% de los pacientes con LES.<sup>11,3</sup>

### **Clínica de Neurolupus**

Ya ha sido establecido que las enfermedades neuropsiquiátricas pueden corresponder a causas nutricionales, infecciosas, ambientales, degenerativas y vasculares<sup>12</sup>, pero hay un grupo de pacientes cuya clínica corresponde a una

enfermedad autoinmune, en estos pacientes se aun no está claro si es el factor hormonal, genético, ambiental o la interacción de estos es el que desencadena la enfermedad<sup>13</sup>.

Una de estas enfermedades autoinmunes es el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y se han descrito 19 síndromes neurológicos asociados a esta enfermedad<sup>14</sup> y son:

Sistema nervioso central:

- Desordenes de humor y ansiedad: Generalmente la ansiedad esta relacionada a la percepción de gravedad de la enfermedad aunque son muy comunes son poco específicos de LES
- Disfunción cognitiva: Esto incluye compromiso en la atención, razonamiento, funciones ejecutivas (planeación, organización, secuenciación), memoria, procesamiento visio-espacial, lenguaje o velocidad psicomotora
- Cefalea: No tiene una presentación clínica específica de LES y debe ser descartada otras causas de este síntoma
- Psicosis: Esta manifestación se caracteriza por tener una severa alteración de la percepción de la realidad. Su diagnóstico se hace al excluir otras etiologías, como enfermedad estructural o infecciosa del SNC, medicamentos o abuso de drogas psicoactivas u otra enfermedad mental
- Depresión: es un síntoma muy común pero poco específica de LES
- Estado confusional agudo: Se encuentra estados hipo-hiperactivos pero que deben ser estudiados para descartar otras etiologías

- Enfermedad cerebro vascular: Se puede presentar como ACV isquémico, ataque isquémico transitorio, la enfermedad multifocal, hemorragia intracraneal y la trombosis de senos venosos.
- Convulsiones
- Meningitis aséptica: Se define como la meningitis con cultivos bacterianos negativos, se deben descartar infecciones, vacunas, medicamentos y neoplasias
- Desordenes de movimiento: La corea es el síntoma más común pero también se puede presentar hemibalismo y el síndrome parkinsoniano, siendo necesario el descarte de enfermedades neurodegenerativas, tóxicos y medicamentos<sup>3,15</sup>.

#### Sistema nervioso periférico

- Mielopatía: la mielitis transversa es la forma más frecuente de presentación
- Síndrome desmielinizante: Hay focos de desmielinización inflamatoria en la sustancia blanca causando anormalidades de la conducción nerviosa
- Neuropatía autonómica: se puede presentar disfunción en el aparato cardiovascular, el aparato gastrointestinal, la vejiga, la función sexual y la termorregulación<sup>16</sup>.
- Neuropatía craneal: La afección de uno o varios de los pares craneales
- Polineuropatía: La lesiones de múltiples nervios periféricos en cualquiera parte de su recorrido.
- Mononeuropatia múltiple: Lesión de 2 o más nervios en más de 1 extremidad.
- Miastenia gravis.

- Plexopatía: Lesión de braquial y/o crural
- Síndrome de Guillain-Barré (polirradicuopatía)<sup>3,15</sup>.

### **Fisiopatología de Neurolupus**

La fisiopatología del Neurolupus es algo complejo ya que debe explicar como es que una enfermedad puede causar tan amplio repertorio de manifestaciones diferentes.

La inflamación crónica es algo comúnmente reportado pero no puede explicar todos los síntomas de esta enfermedad, pero podemos separar la fisiopatología en 2 ramas, la primera que se basa en la alteración inflamatoria de la barrera hematoencefalica en la cual estarían involucrados las citoquinas proinflamatorias (IL1B, IL 6, IL10, TNF $\alpha$ ) y algunos autoanticuerpos contra células neuronales que explicaría los síntomas funcionales y la segunda se basa en lesiones vasculares ya sea oclusión o hemorragia en la cual estarían involucrados los anticuerpos antifosfolipidos (anticoagulante lúpico,  $\beta$ 2 glicoproteina, anticardiolipina), e inmunocomplejos, que explicaría los síntomas focales.<sup>3,15</sup>

### **Criterios de clasificación de LES.<sup>3</sup>**

<b>Criterio</b>	<b>Definición</b>
1. Eritema malar	Eritema fijo, liso o elevado en "alas de mariposa", con tendencia a respetar surco nasogeniano
2. Eritema discoide	Placas eritematosas elevadas con hiperqueratosis; puede existir cicatrización atrófica en lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad	Exantema tras la exposición solar
4. Ulceras orales	Ulceraciones orales o nasofaríngeas, no dolorosas
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta a 2 o más articulaciones periféricas
6. Serositis	Pleuritis o pericarditis
7. Trastorno renal	Proteinuria persistente mayor a 0.5g/día o cilindros celulares
8. Trastorno neurológico	Convulsiones o psicosis en ausencia de causa metabólica o farmacológica

9. Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia menor a 4000/ul en 2 o más ocasiones, linfopenia menor a 1500/ul en 2 o más ocasiones, trombocitopenia menor a 100000/ul
10. Trastornos inmunológicos	Anticuerpos antiADN, anti Sm, antifosfolípidos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico VDRL falso positivo)
11. Anticuerpos antinucleares	Por inmunofluorescencia o técnica equivalente

## **SINDROME SJÖGREN**

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune caracterizada por la infiltración linfocitaria de las glándulas lacrimales y salivales asociado a autoanticuerpos circulantes<sup>3</sup>, pero en un 20% se puede presentar síntomas neurológicos y hasta en un 25-92% puede preceder a los síntomas de ojo y boca seca<sup>16</sup>.

### **Clínica del Neuro-Sjögren**

Se ha descrito el compromiso tanto de SNC y SNP en diferentes porcentajes según el autor que los ha descrito<sup>17</sup>

#### **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

- Síntomas focales
- Meningoencefalitis aséptica
- Mielopatía
- Cefalea
- Desórdenes del ánimo
- Desórdenes cognitivos
- Convulsiones

- Signos piramidales
- Neuropatía de nervios craneales

## SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO

- Mononeuropatía
- Polineuropatía
- Mononeuritis múltiple
- Polirradiculopatía
- Neuropatía autonómica

### Criterios de clasificación de Sd Sjögren<sup>3</sup>

<b>Criterios europeos-americanos (2002) para la clasificaciones de SS</b>
<p>1. Síntomas oculares: una respuesta afirmativa de 3 preguntas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-¿Ha tenido de forma diaria, persistente, molestias de sequedad ocular de los últimos 3 meses?</li> <li>-¿Tiene una sensación de arenilla en los ojos?</li> <li>-¿Usa lagrimas artificiales más de 3 veces al día?</li> </ul>
<p>2. Síntomas orales: una respuesta afirmativa de las 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-¿Tiene sensación de sequedad oral en los últimos 3 meses?</li> <li>-¿Tiene de forma recurrente y persistente inflamación de glándulas salivales?</li> <li>-¿Ingiere frecuentemente líquidos para ayudar a deglutir alimentos secos?</li> </ul>
<p>3. Signos oculares: un resultados positivos de esos 2 test:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Test de Schirmer (menor a 5 mm en 5 min)</li> <li>-Tinción de rosa de bengala</li> </ul>
<p>4. Histopatología</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sialoadenitis linfocítica con focus score mayor o igual a 1 ( 1 foco de linfocitos es una acumulación de más de 50 linfocitos por 4mm de tejido glandular)</li> </ul>
<p>5. Alteración objetiva de la función de glándulas salivales: uno de los siguientes test:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Flujo salivar sin estimulación(menos a 1.5ml en 15 min)</li> <li>-Sialografía parotídea: presencia de sialectasias difusas</li> <li>-Gammagrafía parotídea: captación retrasada, concentración reducida o excreción retardada de trazador</li> </ul>
<p>6. Autoanticuerpos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Anticuerpos para antígenos Ro (SSA) o La (SSB)</li> </ul>
<p>Para el diagnostico del SS se requiere Presencia de 4 de los 6 criterios siendo3 criterios objetivos</p>

Criterios de exclusión: virus de hepatitis c, VIH, linfoma sarcoidosis, tratamiento con anticolinérgicos, historia de radioterapia en cabeza y cuello

\* Aunque en los criterios de clasificación americano-europeos, que son los mas usados, no se toma en cuenta el ANA (en los criterios del colegio americano de reumatología, sí), los autoanticuerpos Ro-La pueden dar un resultado de ANA (+).

## MIOPATIA INFLAMATORIA

Las miopatía inflamatoria es una enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación crónica del musculo esquelético asociada a una variedad de complicaciones sistemicas<sup>3</sup>, si bien en cierto el ANA no forma parte de los criterios de clasificación de esta enfermedad si se reconoce que los diferentes autoanticuerpos encontrados en estos pacientes pueden relacionarse a algunos subtipos de esta enfermedad<sup>18</sup> y algunos de estos pueden dan un resultado de ANA (+).

### Criterios de clasificación de Miopatía inflamatoria<sup>3</sup>

CRITERIOS DE BOHAN Y PETER
1. Debilidad muscular simétrica de los músculos de la cintura pélvica y escapular
2. Elevación sérica de las enzimas musculares (CPK, aldolasa, transaminasas y DHL)
3. Triada electromiográfica -Potenciales de unidad motora, pequeños y de corta duración -Irritabilidad de inserción, fibrilaciones y ondas positivas agudas -Descargas repetitivas bizarras y de alta frecuencia
4. Alteraciones en la biopsia (necrosis de fibras musculares, fagocitosis, regeneración y atrofia, infiltrados inflamatorios mononucleares
5. Alteraciones dermatológicas (eritema en heliotropo, pápulas, signos de Gottron, eritema facial, signos del chal)

## **ARTRITIS REUMATOIDE**

Aunque se ha descrito que esta enfermedad puede afectar tanto al SNC y SNP<sup>19</sup>, no se la tomara en cuenta para este estudio ya que el ANA no tiene mayor relevancia en el diagnostico o fisiopatología de la enfermedad

## **ESCLEROSIS SISTEMICA**

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune caracterizada por el daño microvascular y el deposito excesivo de colágeno en el la piel y órganos internos<sup>3</sup>.

Aunque discutido y considerado raro se han descrito algunas asociaciones de esta enfermedad y algunos síndromes neurológicos pero estos se limitan a reportes de casos.

Los síndromes reportados son:<sup>20</sup>

- Convulsiones
- Migraña
- Lesión de nervio craneal
- Mononeuropatía
- Polineuropatía
- Mononeuritis múltiple
- Plexopatía
- Mielitis transversa
- ACV
- Desmielinización

- Neuropatía óptica

### Crterios de clasificaci3n de esclerosis sist3mica<sup>3</sup>

CRITERIOS ACR/EULAR PARA LA CLASIFICACION DE ESCLEROSIS SISTEMICA 2013		
ITEM	SUB-ITEM	PUNTAJE
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalngicas (criterio suficiente)	*	9
Engrosamiento de la piel de los dedos (s3lo cuenta la puntuaci3n m3s alta)	-Dedos hinchados	2
	-Esclerodactilia (distal a las articulaciones metacarpofalngicas pero proximal a las articulaciones interfalngicas proximales)	4
Lesiones en la punta de los dedos (s3lo cuenta la puntuaci3n m3s alta)	-Úlceras digitales	2
	-Cicatrices en las yemas de los dedos	3
Telangiectasia	*	2
Capilares de lecho ungueal anormales	*	2
Hipertensi3n arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial (puntuaci3n m3xima e 2)	-Hipertensi3n arterial pulmonar	2
	-Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fen3meno de Raynaud	*	3
Autoanticuerpos relacionados con esclerodermia (puntuaci3n m3xima es 3)	-Anticentr3mero	3
	-Antitopoisomerasa I (anti Scl70)	3
	-Anti RNA (topoisomerasas III)	3

### ENFERMEDAD MIXTA DE TEJIDO CONECTIVO

Esta es una enfermedad rara que comparte la cl3nica de las enfermedades anteriormente descritas pero que es una entidad diferente con criterios de clasificaci3n propios<sup>3</sup>

Los s3ndromes neurol3gicos descritos en reportes de casos son<sup>3,21</sup>:

- Neuropatía del trig3mino
- Cefalea
- Meningitis as3ptica

- Psicosis
- ACV isquémico-hemorrágico
- Convulsiones
- Mielitis transversa
- Convulsiones
- Ataxia cerebral

### **Criterios de clasificación de la enfermedad mixta de tejido conectivo<sup>3</sup>**

<b>Criterios de clasificación de EMTC de Alarcón-Segovia</b>	
Criterios serológicos	Título positivo de anticuerpos de anti U1 RNP (mayor a 1600)
Criterios clínicos	Edema de manos Sinovitis Miositis Fenómeno de Raynaud Acroecclerosis

- Debe cumplir el criterio serológico y al menos 3 criterios clínicos

### **ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DE TEJIDO CONECTIVO**

Esta también es una enfermedad rara que también comparte la clínica y laboratorio de las todas las enfermedades anteriormente descritas pero no cuenta con criterios de clasificación aceptados.

### **ANTICUERPOS ANTINUCLEARES**

Los ANAs son autoanticuerpos que se son pedidos frecuentemente en la práctica clínica y en el laboratorio se estudian en las células HEp-2 con inmunofluorecencia indirecta que atreves de los años se ha obtenido un consenso para su reporte.<sup>22</sup>

Se describen 3 tipos de ANA

- Naturales: No se conoce el estímulo antigénico que origina su síntesis, en niños y adultos mayores sanos pueden estar presentes a títulos relativamente altos
- Infecciosos: Son producidos en respuesta a estímulos antigénicos externos (infecciones)
- Autoinmunes: El estímulo que origina su síntesis es endógeno o exógeno, son de origen multifactorial (pérdida de tolerancia inmunológica, carga genética, interacción con el medio ambiente, otros) están relacionados a enfermedades autoinmunes

### **Patrones del ANA**

Se describen diferentes maneras como se tiñen las células HEp-2 según el antígeno al cual están dirigidos los autoanticuerpos, estos no solo están dirigidos al núcleo como el nombre de la prueba lo indica si no que también contra antígenos extranucleares. Se reconocen los siguiente patrones.<sup>23</sup>

Nucleares:

- Homogéneo
- Moteado
- Centromérico

- Nucleolar
- Membrana Nuclear
- Pleomórfico

Citoplasmáticos:

- Fibrilar
- Moteado
- Reticular
- Polar
- Bastones y anillos

Además de un tercer grupo mitótico que no se tocara por aun ser solo recomendación de expertos.

Cada uno de estos patrones está relacionado a uno o varios antígenos y por consiguiente se le puede relacionar con alguna enfermedad.

### **Títulos (diluciones) de los ANAs**

Mientras haya una mayor cantidad de anticuerpos circulantes la inmunofluorecencia indirecta del ANA tendrá títulos más elevados.

Se considera ANA positivo una dilución mayor a 1/80, posteriormente mientras se realiza las diluciones el siguiente será 1/160 luego 1/320, 1/640, 1/1280 y así sigue hasta llegar al título final de la muestra evaluada.<sup>3</sup>

### **2.3 Definición de términos básicos**

**IL1B:** Interleucina 1 (IL-1) es una citoquina pro inflamatoria dada su habilidad para estimular la aumenta la expresión de los genes de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX2), la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) y la fosfolipasa A tipo 2 (PLA2)<sup>15</sup>

**IL 6:** - La interleucina 6 (IL-6) es una citoquina multifuncional que regula la idiferenciación de células B, la inducción de proteínas de fase aguda en células del hígado, promoción de crecimiento de células de mieloma/pasmacitoma/hibridoma, inducción de la expresión del receptor de IL-2 e IL-2, proliferación y diferenciación de células T, inducción a su diferenciación a macrófagos, aumento de la formación de colonias celulares multipotenciales inducidas por la IL-3 en hemocitoblastos e inducción de la maduración de megacariocitos como un factor trombocitopoyético, inducción de crecimiento mesangial e inducción de crecimiento de los queratinócitos. <sup>18</sup>

**IL10:** La IL-10 es producida por distintos tipos de células del sistema inmunitario, pero también se observa en células epiteliales, queratinocitos de la piel y ciertas células tumorales. las funciones biológicas principales de la IL-10 son disminuir y regular la respuesta inflamatoria producida por las células dendríticas y los macrófagos, así como reducir las respuestas adaptativas de las células T CD4+.

**TNF $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina proinflamatoria producida por células inmunes y no inmunes

## CAPÍTULO III: VARIABLES

### 3.1 Variables y su operacionalización

Variable	Definición conceptual	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores	Medio de Verificación
<b>ANA</b>	Anticuerpos antinucleares medidos por inmunofluorescencia indirecta	Variable cualitativa	Títulos de ANA	Ordinal	-Negativo -Débil -Moderado -Fuerte	< 1/80 1/80 1/160 ≥ 1/320	Historia clínica
			Patrón de ANA	Nominal	-Nuclear homogéneo -Nuclear Moteado -Centromerico -Nucleolar -Mebrana nuclear -Pleomorfico	Historia clínica	
<b>Enfermedad Difusa de Tejido Conectivo</b>	Enfermedad autoinmune sistémica	Variable cualitativa	Criterios de clasificación	Nominal	-Lupus Eritematoso Sistémico -Síndrome Sjogren -Esclerosis Sistémica -Dermatomiositis / Polimiositis -Enfermedad Mixta de Tejido Conectivo -Enfermedad indiferenciada de Tejido Conectivo		Historia clínica

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

Cualitativa, observacional, transversal, retrospectivo, no experimental, y de estudio estadístico descriptivo

### **4.2 Diseño muestral**

La población estará constituida por los pacientes hospitalizados en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en los años 2010-2016 que se les solicito ANA.

Criterio de inclusión: pacientes con resultado positivo par ANA

Criterio de exclusión: pacientes con resultado negativo de ANA, pacientes con antecedente de Enfermedad Difusa de Tejido Conectivo

La muestra será no probabilística intencionada.

### **4.3 Procedimientos de recolección de datos**

La recolección de datos de realizará en tres tiempos

Primero, en la base de datos del laboratorio del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se buscará los resultados de ANA (+) solicitados en el servicio de Neurología entre 2010-2016

Segundo, se revisarán las historias clínicas en los pacientes cumplieron los criterios de inclusión-exclusión para determinar se hace el diagnostico de alguna enfermedad difusa del tejido conectivo.

Tercero, los datos obtenidos se tabularán en Microsoft Excel

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Se emplearán frecuencias absolutas y relativas, debido a que se trata de un estudio netamente descriptivo.

## CRONOGRAMA

Étapas	Abr	May.	Jun.	Jul.	Ago	Set	Oct.	Nov	Jun.	Jul.
Elaboración del proyecto	X									
Presentación del proyecto	X									
Elaboración de la tesis Introducción	X									
Elaboración de Marco teórico	X	X	X							
Elaboración de Metodología		X								
Recolección de datos		X	X	X	X					
Elaboración de Resultados						X				
Elaboración de la Discusión							X			
Elaboración de Fuentes de Información							X			
Elaboración de Anexos								X		
Corrección de la tesis								X		
Presentación de la tesis									X	
Levantamiento de observaciones									X	
Sustentación										X

## FUENTES DE INFORMACIÓN

- (1) M. Hornig, The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness, *Curr. Opin. Rheumatol.* 25 (2013) 488 e 795, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32836208de>
- (2) N. Danchenko, J.A. Satia, M.S. Anthony, Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden, *Lupus* 15 (2006) 308 e 318.
- (3) Rheumatology 6th edition MarcC.Hochberg
- (4) Wandstrat AE *et al.* Autoantibody profiling to identify individuals at risk for systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2006 Nov;27(3):153-60.
- (5) Michielsens B. *et al.* Diagnostic significance of antinuclear antibodies in neurologic patients. *Acta Neurol Scand.* 1991 Aug;84(2):102-6.)
- (6) Audemard-Verger *et al.* Als it relevant to screen young women hospitalized in psychiatric department for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE)?: A prospective study of 100 psychiatric inpatients. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(47):e5288
- (7) Olsen *et al.* Autoantibodies and rheumatic disorders in a neurology inpatient population: a prospective study. *Am J Med.* 1991 Apr;90(4):479-88
- (8) S. O'Neill, R. Cervera *et al.* Systemic lupus erythematosus, *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 24 (2010) 841 e 855, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.006>
- (9) A.E. Johnson *et al.* The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth, *Arthritis Rheum.* 38 (1995) 551 e 558L.
- (10) Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study, *Autoimmun. Rev.* 13 (2014) 1082 e 1089, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.034>
- (11) H. Ainiala *et al.* The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus, *Neurology* 57 (2001) 496 e 500

- (12) J.G. Hanly et al., Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus, *Ann. Rheum. Dis.* 69 (2010) 529 e 535, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.106351>
- (13) M. Hornig *et a.* The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness, *Curr. Opin. Rheumatol.* 25 (2013) 488 e 795, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32836208de>
- (14) N. Danchenko, J.A. Satia, M.S. Anthony, Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden, *Lupus* 15 (2006) 308 e 318.
- (15) Diana Díaz-Cortés *et al* Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico *revcolombreumatol* .2015;22(1):16-30
- (16) Berkowitz AL *et al.* The neurology of Sjögren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis *Pract Neurol.* 2014 Feb;14(1):14-22. doi: 10.1136/practneurol-2013-000651.
- (17) Carvajal Alegria G *et al.* Is there specific neurological disorders of primary Sjögren's syndrome?, *Joint Bone Spine.* 2015 Mar;82(2):86-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.04.002.
- (18) Suzuki S *et al.* Integrated Diagnosis Project for Inflammatory Myopathies: An association between autoantibodies and muscle pathology. *Autoimmun Rev.* 2017 May 4. pii: S1568-9972(17)30123-4. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.003.
- (19) Joaquim AF *et al.* Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015 Dec;14(12):1116-22. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.015.
- (20) Amaral TN *et al.* Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec;43(3):335-47. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.002.
- (21) Hamoir B *et al.* Mixed connective tissue disease presenting as trigeminal neuropathy. *Acta Neurol Belg.* 2014 Sep;114(3):245-6. doi: 10.1007/s13760-013-0226-2.

- (22) Javier Cabiedes *et al.* Anticuerpos antinucleares Reumatol Clin. 2010;6(4):224–230
- (23) Edward K. L. Chan *et al.* Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014–2015 Front. Immunol., 20 August 2015  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00412>

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título de la investigación	Pregunta de la investigación	Objetivos de la investigación	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
Incidencia de anticuerpos antinucleares en el servicio de neurología del hospital nacional edgardo rebagliati martins 2010 – 2016	¿Cuál es la incidencia de anticuerpos antinucleares en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2010 – 2016?	<p><b>Objetivo general</b></p> <p>Determinar la incidencia de anticuerpos antinucleares en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2010 – 2016</p> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <p>-Saber cuál el porcentaje de ANA positivos de los solicitados en el servicio de Neurología.</p> <p>-Identificar que enfermedades autoinmunes son diagnosticadas en los pacientes en los que el ANA resulto positivo.</p>	Cualitativa, observacional, transversal, retrospectivo, no experimental, y de estudio estadístico descriptivo	<p><b>Diseño muestral</b></p> <p>La población estará constituida por los pacientes hospitalizados en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en los años 2010-2016 que se les solicito ANA.</p> <p>Criterio de inclusión: pacientes con resultado positivo par ANA</p> <p>Criterio de exclusión: pacientes con resultado negativo de ANA, pacientes con antecedente de Enfermedad Difusa de Tejido Conectivo</p> <p>La muestra será no probabilística intencionada.</p> <p><b>Procesamiento y análisis de datos</b></p> <p>Se emplearán frecuencias absolutas y relativas, debido a que se trata de un estudio netamente descriptivo.</p>	Ficha de recolección de datos

## 2. Instrumentos de recolección de datos

**Ficha de recolección de datos: Incidencia de enfermedades difusas del tejido conectivo en el servicio de neurología del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins 2015 – 2016**

Número de ficha: \_\_\_\_\_

Sexo: M ( ) F ( ) Edad: \_\_\_\_\_

Diagnóstico Neurológico:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ANA: positivo ( ) negativo ( )

Patrón \_\_\_\_\_

Título \_\_\_\_\_

Diagnóstico de EDTC: \_\_\_\_\_ NO ( )

Lupus eritematoso sistémico ( )

Sd. Sjögren ( )

Miopatía inflamatoria ( )

Esclerosis sistémica ( )

Enfermedad mixta del tejido conectivo ( )

Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo ( )