

ACTA

TGB-2023-04-02

Los abajo firmantes, Profesores: Prof. ABIMAEEL GÓMEZ Prof. YURILIS FUENTES y Prof. ESMERALDA PARTIDAS, Reunidos en: el Salón de la Comisión

a la hora: 8:00 pm
Constituidos en Jurado para la evaluación del Trabajo de Grado, Titulado:

CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POR ELISA E INMUNOFUORESCENCIA INDIRECTA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO ROYBIS. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR, JULIO A SEPTIEMBRE DE 2022

Del Bachiller Cremona Dávila Anthony Ramón C.I.: 27902523, como requisito parcial para optar al Título de **Licenciatura en Bioanálisis** en la Universidad de Oriente, acordamos declarar al trabajo:

VEREDICTO

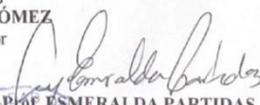
REPROBADO	APROBADO	APROBADO MENCIÓN HONORIFICA	APROBADO MENCIÓN PUBLICACIÓN <input checked="" type="checkbox"/>
-----------	----------	-----------------------------	--

En fe de lo cual, firmamos la presente Acta.

En Ciudad Bolívar, a los 22 días del mes de Febrero de 2023


Prof. ABIMAEEL GÓMEZ
Miembro Tutor


Prof. YURILIS FUENTES
Miembro Principal


Prof. ESMERALDA PARTIDAS
Miembro Principal


Prof. IVÁN AMADOR RODRÍGUEZ
Coordinador comisión de Trabajos de Grado





UNIVERSIDAD DE ORIENTE
 NÚCLEO BOLÍVAR
 ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
 "Dr. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA"
 COMISION DE TRABAJOS DE GRADO

ACTA

TGB-2023-04-02

Los abajo firmantes, Profesores: Prof. ABIMAEI GÓMEZ Prof. YURILIS FUENTES y Prof. ESMERALDA PARTIDAS, Reunidos en: El Sabn Miradas Guay

a la hora: 2:00 p.m.
 Constituidos en Jurado para la evaluación del Trabajo de Grado, Titulado:

CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POR ELISA E INMUNOFUORESCENCIA INDIRECTA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO ROYBIS. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR, JULIO A SEPTIEMBRE DE 2022

Del Bachiller **García Terrizzi Jesús Enrique** C.I.: 26499866, como requisito parcial para optar al Título de **Licenciatura en Bioanálisis** en la Universidad de Oriente, acordamos declarar al trabajo:

VEREDICTO

REPROBADO	APROBADO	APROBADO MENCIÓN HONORIFICA	APROBADO MENCIÓN PUBLICACIÓN ✓
-----------	----------	-----------------------------	--------------------------------

En fe de lo cual, firmamos la presente Acta.

En Ciudad Bolívar, a los 27 días del mes de Septiembre de 2023

Prof. ABIMAEI GÓMEZ
 Miembro Tutor

Prof. YURILIS FUENTES
 Miembro Principal

Prof. ESMERALDA PARTIDAS
 Miembro Principal

Prof. IVÁN AMARILLO RODRÍGUEZ
 Coordinador comisión Trabajos de Grado





UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLIVAR-+
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“Dr. Francisco Virgilio Battistini Casalta”
Departamento de Bioanálisis

**CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA DE ANTICUERPOS
ANTINUCLEARES POR ELISA E INMUNOFLORESCENCIA
INDIRECTA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL
LABORATORIO ROYBIS. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO
BOLÍVAR. JULIO A SEPTIEMBRE DE 2022**

Tutor:

Lcdo. Abimael Gómez

Trabajo de grado presentado por:

Br. Cremona Dávila, Anthony Ramón.

C.I. 27.902.523

Br. García Terrizzi, Jesús Enrique Tindaro

C.I. 26.499.866.

**Como requisito parcial para optar al
título de licenciatura en Bioanálisis.**

Ciudad Bolívar, febrero de 2023

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	v
DEDICATORIA	vi
RESUMEN.....	viii
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS	21
Objetivo general	21
Objetivos específicos	21
METODOLOGÍA	22
Tipo de estudio	22
Universo	22
Muestra	22
Criterios de inclusión	23
Materiales	23
Procedimientos y recolección de datos.....	23
Toma de muestra sanguínea.....	24
Criterios éticos	24
Análisis de resultados y tabulación.....	25
RESULTADOS.....	26
Tabla 1	28
Tabla 2,1	29
Tabla 2,2.....	30
Tabla 3	31
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	35
RECOMENDACIONES.....	36

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
APÉNDICES.....	47
Apéndice A.....	48
Apéndice B.....	49
Apéndice C.....	50
Apéndice D (1)	51
Apéndice D (2)	52
Apéndice D (3)	53

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirnos dejar vivir este momento tan importante en nuestras vidas y por

A nuestros padres, por ser el pilar fundamental en nuestra vida y apoyarnos en todo momento

A nuestros hermanos, familiares, amigos y profesores por la ayuda y apoyo recibido durante todos estos años

A todo el personal del laboratorio Roybis, por la colaboración y la ayuda necesaria para la realización de esta tesis.

A nuestro tutor, Lcdo. Abimael Gómez, por darnos el honor de ser sus tesis, por toda la ayuda, apoyo y consejos que recordaremos con mucho cariño y aprecio de todo lo aprendido.

Anthony Cremona y Jesús García

DEDICATORIA

En primer lugar, a Dios por darme la oportunidad de retomar mis estudios y continuar en esta linda profesión.

A mi madre Marilyn Dávila que ha sido un pilar fundamental tal durante todo mi proceso, desde pequeño me inculcó la disciplina y hoy día se recogen los frutos de haber sembrado en mí la perseverancia y las ganas de cumplir nuestras metas con mucho esfuerzo. A mí padre Ramón Cremona que siempre me alentó a que continuara y no dejarme vencer por los retos que se me presentarán, sé que ambos están muy orgullosos y sin ustedes este logro no habría sido posible. Los amo con todo mi corazón y siempre he querido darles la satisfacción de ser un profesional de la casa más alta. A mis hermanas Anthonella y Fiorella que siempre me han querido a pesar de mi fuerte carácter.

A todos los profesores que con su pasión por esta profesión me inspiraron a cada día aprender más y a que nunca se acabe mi sed de conocimiento especialmente a mi tutor el Lcdo Abimael Gómez. También le dedico este trabajo a las Profesoras María E. Tepedino, Odalis Hernández, Luisa Solano y Carmen Cuba.

A todos mis compañeros de la universidad que me han apoyado en especial a mi amiga Eloisa Prado que desde el cuarto semestre hemos sido inseparables y cuya amistad trascendió más allá de la universidad

A mis amigos Oscanyer, Rony, Scarlet, Andreína, Lixs por siempre contar con su apoyo en mis momentos más difíciles.

Anthony Cremona.

DEDICATORIA

Primero que nada, agradecer a Dios por darme la oportunidad de haber llegado tan lejos en esta carrera y permíteme disfrutar de este momento.

A mis padres, por estar presentes y por darme el apoyo necesario para seguir adelante.

A todos mis familiares que siempre estuvieron presentes para brindarme el apoyo necesario para no rendirme. Así como a aquellos que hoy en día no están presentes físicamente, pero que cada día tengo presente en mis pensamientos.

A todos los profesores con los que logre coincidir durante esta carrera, que me enseñaron el sentido de responsabilidad en la formación de las futuras generaciones y que, a pesar de que las condiciones no son las mejores, nunca se dieron por vencido.

A todos mis amigos y compañeros que pude conocer durante la etapa universitaria. Gracias por estar siempre presentes y por toda la ayuda brindada durante todos estos años.

A mi compañero de tesis, Anthony Cremona. Por ser el mejor compañero de tesis que alguien pudiera desear, por lograr que la realización de esta tesis fuera una actividad que nunca olvidare y que siempre recordare con cariño y aprecio.

Jesús García.

**CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES
POR ELISA E INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA EN PACIENTES
ATENDIDOS EN EL LABORATORIO ROYBIS. CIUDAD BOLÍVAR,
ESTADO BOLÍVAR. JULIO A SEPTIEMBRE DE 2022.**

Cremona Anthony, García Jesús; Universidad De Oriente. Núcleo Bolívar; Escuela de ciencias de la salud; Departamento de Bioanálisis.

RESUMEN

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son inmunoglobulinas dirigidas contra componentes nucleares y citoplasmáticos de células autólogas, los cuales reflejan la pérdida de la tolerancia inmunológica y su origen es multifactorial. Se realizó un estudio de tipo descriptivo y de corte transversal para relacionar los anticuerpos antinucleares por ELISA e inmunofluorescencia indirecta en pacientes atendidos en el laboratorio Roybis, Ciudad Bolívar, estado Bolívar en el periodo comprendido entre julio a septiembre del año 2022. La población estuvo representada por 70 pacientes de ambos géneros a los cuales se les realizó la prueba de anticuerpos antinucleares por el método de ELISA e inmunofluorescencia indirecta. De la población estudiada, 29 pacientes dieron positivo por inmunofluorescencia indirecta (41,43%) y 7 pacientes por el método de ELISA (10,00%). En cuanto al género, se observó que el total de la población que resulto positivo en las pruebas era del sexo femenino (IFI: 41,43%. ELISA:10%), según el test de Fisher (igual a 0,04), este resultado fue significativo ($p < 0,05$). De los 29 pacientes que presentaron positividad por IFI, 13 pacientes (18,58%) se encontraban en el rango etario de 25-45 años, asociándose con la edad reproductiva de los pacientes, igualmente a través del método de ELISA, de los 7 pacientes (10,00%) que resultaron positivos, 4 (5,71%) se encontraban dentro del rango etario de 25 a 45 años, estos resultados según el test exacto de Fisher no fueron significativos. Luego de describir los resultados positivos y negativos por los métodos de inmunofluorescencia indirecta y ELISA, se aprecia que 58,57% de los pacientes arrojaron resultados negativos en ambos métodos. El 31,43% reflejaron un resultado positivo por el método de inmunofluorescencia indirecta y negativo en ELISA y 10,00% fueron positivos tanto por inmunofluorescencia indirecta como por ELISA. Cabe destacar que los pacientes positivos por ELISA tenían un título de anticuerpos mayor a 1:160 en la prueba de inmunofluorescencia indirecta.

PALABRAS CLAVES: Anticuerpos antinucleares, inmunofluorescencia indirecta, ELISA, reumatología, Lupus eritematoso sistémico.

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son inmunoglobulinas dirigidas contra componentes nucleares y citoplasmáticos de células autólogas, los cuales reflejan la pérdida de la tolerancia inmunológica y su origen es multifactorial. Su producción depende de la carga genética, medio ambiente, cambios hormonales entre otros. Además de los anticuerpos antinucleares autoinmunes, existen otros tipos de anticuerpos antinucleares que pueden detectarse en la circulación, como los naturales, presente en algunos individuos a títulos relativamente bajos cuyo estímulo antigénico aún es desconocido y los infecciosos que se producen como resultado de la contaminación con bacterias como *Mycobacterium tuberculosis* y virus como el Sarscov2 cuyos títulos descienden cuando el paciente supera la infección (Cabiedes *et al.*, 2010).

El estudio de los anticuerpos antinucleares se inició con la identificación de las células LE en pacientes con lupus eritematoso generalizado descrito por Hargreaves en 1948. A principios de la década de 1950 fue descrita por Coons, Kaplan y Weller la técnica de inmunofluorescencia indirecta en la que utilizaron como principal sustrato secciones crioconservadas de órganos primarios de roedores. No fue hasta mediados de la década de 1970 cuando se descubrió que las células de cultivo de tejido humano, como las células epiteliales humanas tipo 2 (células HEp-2) derivadas del carcinoma de laringe, eran mejores que las secciones de órganos primarios, ya que la producción de este tipo de células en gran número era más fácil, tenían núcleos más grandes y expresaban antígenos en varias etapas del ciclo celular (Oliva *et al.*, 2019).

En la década de 1970 considerando que la presencia de autoanticuerpos en muestras de suero podría tener valor diagnóstico, en los siguientes 20 años sucesivos

también se desarrollaron diferentes técnicas para como la inmunodifusión, la hemaglutinación, la fijación del complemento, la conrainmunolectroforesis, el Western blot y los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), todos destinados a identificar a los anticuerpos antinucleares (Irure *et al.*, 2022).

Los anticuerpos antinucleares positivos detectados por inmunofluorescencia indirecta deben reportarse teniendo en cuenta el patrón y el título de dilución considerándose verdaderamente positivos los patrones con títulos iguales o mayores a 1:160. El siguiente paso recomendado es la caracterización de la especificidad (reactividad frente a antígenos nucleares extraíbles ENA, dsDNA, Smith entre otros) que son útiles para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades autoinmunes, y por tal razón, su detección debe realizarse de forma ordenada y razonable utilizando guías o estrategias enfocadas al buen uso e interpretación de los autoanticuerpos (Cabiedes *et al.*, 2010).

La frecuencia de anticuerpos antinucleares es alta en el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, hepatopatías autoinmunes, entre otras. Se ha estudiado el valor diagnóstico de la determinación de anticuerpos antinucleares en diferentes enfermedades, mostrando el significado de anticuerpos antinucleares en el lupus sistémico y la esclerodermia, y asimismo se evidencia aun sobre la interpretación de los altos títulos de anticuerpos antinucleares en otros trastornos autoinmunes como en enfermedades sin patogénesis autoinmunes (Oliva *et al.*, 2019).

La técnica de anticuerpos de inmunofluorescencia indirecta (IFI) es el método de referencia para detectar los anticuerpos antinucleares, ya que demuestra la unión a estructuras intracelulares específicas dentro de las células, lo que da como resultado una serie de patrones de tinción que generalmente se clasifican según los componentes celulares reconocidos y el grado de unión, como se refleja en la

intensidad de la fluorescencia o el título. Los patrones de anticuerpos antinucleares pueden guiar las pruebas de confirmación útiles para dilucidar un diagnóstico o pronóstico clínico específico. Sin embargo, El uso rutinario de la prueba inmunofluorescencia indirecta de anticuerpos antinucleares como prueba de detección global se ve obstaculizado por su trabajo intenso, subjetividad y especificidad diagnóstica limitada (Tebo, 2017).

Las principales ventajas de la prueba de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta son la amplia gama de anticuerpos detectables, la alta sensibilidad y la posibilidad de determinar simultáneamente la reactividad, el título y el patrón de inmunofluorescencia. Sin embargo, la inmunofluorescencia indirecta visual tiene algunas desventajas sustanciales. Estos ensayos requieren la lectura por parte de expertos, lo que requiere mucho tiempo y trabajo. Además, el reconocimiento correcto del patrón depende de la calificación y experiencia individual del investigador. Por lo tanto, la inmunofluorescencia indirecta visual es costosa y propensa a la variabilidad interlaboratorio e intralaboratorio (Loock *et al.*, 2017).

El reconocimiento de un patrón de anticuerpos antinucleares por técnica de IFI, bien definido utilizando el sustrato de células HEp-2 puede ser útil para determinar los autoanticuerpos más probables presentes en el paciente, así como para sugerir posibles asociaciones clínicas para especificidades conocidas. En este sentido, un patrón de detección de anticuerpos antinucleares positivo puede guiar las pruebas de confirmación y también puede ser útil para dilucidar un diagnóstico o pronóstico clínico específico. Los anticuerpos contra el ADN de doble cadena (dsDNA) y Smith (Sm) se asocian comúnmente con lupus eritematoso sistémico (LES), mientras que los que se dirigen a SSA-52 (antígeno A relacionado con síndrome de Sjögren) y Ro60 son marcadores importantes de síndrome de Sjögren, aunque se observan en

una variedad de otras enfermedades sistémicas reumáticas autoinmunes incluyendo al LES (Tebo, 2017).

Los anticuerpos contra las ribonucleoproteínas (RNP) o los complejos RNP nucleares pequeños (snRNP) pueden verse en pacientes con LES o enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC). Los pacientes con Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo tienen características de diferentes enfermedades reumáticas, y la presencia de anticuerpos anti-U1-RNP se considera importante para su diagnóstico. Las pruebas de anticuerpos antinucleares también son positivas en casi todos los casos de esclerosis sistémica con ciertos patrones asociados con múltiples dianas antigénicas que son cruciales para la estratificación clínica y el manejo (Tebo, 2017).

En 2010, debido a las preocupaciones sobre otras tecnologías, como los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) y otros kits de diagnóstico que se usaban cada vez más como prueba de detección de los anticuerpos antinucleares en laboratorios de alto rendimiento, el Colegio Estadounidense de Reumatología contrató a un grupo de estudio que finalmente publicó un documento de la posición que indica que la inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2 debe seguir siendo el "estándar de oro" para la detección de los anticuerpos antinucleares. Si bien se podría haber esperado que esto alentara a los laboratorios de diagnóstico a volver a la prueba de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta, hay poca evidencia de que esto haya sucedido (Olsen *et al.*, 2017).

De hecho, cuando se utiliza la técnica inmunofluorescencia indirecta para identificar anticuerpos antinucleares en sustratos de HEp-2 como prueba pantalla para el amplio espectro de enfermedades sistémicas reumáticas autoinmunes, hay problemas con los resultados falsos positivos y falsos negativos y otras limitaciones que pueden inducir a error al médico. La estandarización de los anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta ha sido un desafío debido a las

variaciones entre fabricantes en la producción del sustrato HEp-2, las características del anticuerpo secundario y la experiencia y subjetividad de la(s) persona(s) que realizan y leen los portaobjetos. Además, la falta de consenso sobre la nomenclatura de patrones anticuerpos antinucleares fue un problema importante que se está resolviendo gracias a los esfuerzos del grupo International Consensus on antinuclear antibodies Patterns (ICAP) (Olsen *et al.*, 2017).

El establecimiento del Consenso internacional sobre patrones de anticuerpos antinucleares (ICAP) en 2014-2015 fue bien recibido por los miembros de la comunidad médica como una mejora significativa en la orientación de la armonización de la interpretación y el informe de las pruebas de anticuerpos antinucleares. En los años siguientes, varias reuniones itinerantes y la interacción continua con la comunidad contribuyeron a difundir la armonización ICAP sobre los patrones de inmunofluorescencia observados en el ensayo de inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2 (HEp-2 IFA) y a promover la mejora progresiva en la clasificación de los Patrones HEp-2 IFA (Chan *et al.*, 2022).

El estudio de los anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp- 2 debe incluir los patrones nucleares de células en interface y en mitosis, también en el citoplasma celular, debido a que existen antígenos que solo se expresan en determinadas fases del ciclo celular o en el citoplasma. Los anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia indirecta en líneas celulares se considera la prueba “Gold standard” de laboratorio que apoya al diagnóstico de las enfermedades autoinmunes debido a su alta sensibilidad (Oliva *et al.*, 2019).

El método inmunofluorescencia indirecta ahora se considera el método de referencia para la detección de anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y una prueba de confirmación para la detección de anticuerpos anti-dsDNA; otros usos comunes se relacionan con la detección de

autoanticuerpos anti-mitocondrias, anti-músculo liso, anti-corteza suprarrenal, anti-hipófisis y anti-piel. Sin embargo, el método tiene algunas características desfavorables: la necesidad de expertos en morfología, la subjetividad de la interpretación y el bajo grado de estandarización y automatización (Tozzoli *et al.*, 2012).

La identificación y cuantificación de los anticuerpos antinucleares no solo incluye antígenos que se localizan en el núcleo de células HEp-2, sino también antígenos del citoplasma, de allí la razón por la que ahora sean anticuerpos anticelulares y no antinucleares. La importancia de usar células HEp-2 como sustrato se fundamenta principalmente en que tienen un núcleo más grande de lo normal debido a su gran cantidad de antígenos nucleares y citoplasmáticos lo que permite hacer una fácil detección e identificación de los antígenos reconocidos por los autoanticuerpos. Además, por ser una línea celular muy activa, se pueden observar todas las fases del ciclo celular en los cultivos, con lo que se facilita la identificación de antígenos presentes solo en las fases de división, como los centrómeros (Hernández y Cabiedes, 2010).

Se han descrito 29 patrones de inmunofluorescencia indirecta según el ICAP, el patrón AC-0 (negativo) puede estar representado por varias imágenes, debe quedar claro que el patrón AC-0 no debe ser considerado como un ejemplo definitivo, sino más bien utilizarse con fines comparativos. Las características que enlazan estas posibles variables es la ausencia de una tinción bien definida en cualquiera de las estructuras subcelulares. Esta definición es tanto subjetiva como semicuantitativa en el mejor de los casos (Herold *et al.*, 2018).

Patrón AC-1 (Nuclear homogéneo) se observa fluorescencia homogénea y regular a través de todo el nucleoplasma, los nucléolos pueden o no fluorecer dependiendo del sustrato celular. Las células en mitosis (metáfase, anáfase y telófase)

tienen la cromatina intensamente fluorescente de manera homogénea. Se encuentra en pacientes con LES, hepatitis autoinmune crónica o artritis idiopática juvenil. Antígenos asociados: dsADN, nucleosomas, histonas (Andrade *et al.*, 2018)

Patrón AC-2 (Nuclear granular fino denso) es un patrón granular distribuido por todo el núcleo de las células en interfase, con heterogeneidad en tamaño, brillo y distribución de los gránulos. A lo largo del núcleo en interfase, hay algunas zonas más densas y más débiles de los gránulos (rasgo muy característico). La placa metafásica muestra un fuerte patrón granular destacándose algunas manchas gruesas. Comúnmente encontrado con títulos altos por IFI HEp-2 en individuos aparentemente saludables o en pacientes que no tienen enfermedad reumática autoinmune sistémica (ERAS). Antígenos asociados: DFS70/LEDGF (Mariz *et al.*, 2011).

Patrón AC-3 (Centrómero) gránulos gruesos discretos (40-80/célula) dispersas en las células en interfase y alineadas en la masa de cromatina en las células mitóticas. por ejemplo, anti-CENP-B. Comúnmente encontrado en pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada. Antígenos asociados: CENP-A/B (C) (Conrad *et al.*, 2015).

Patrón AC-4 (Nuclear granular fino), se caracteriza por la detección de gránulos diminutos finos a través de todo el nucleoplasma. El nucleolo puede teñirse o no. Las células mitóticas (metafase, anafase y telofase) tienen la masa de la cromatina no teñida. Por ejemplo, anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, se presentan en diversos grados en diferentes ERAS, en particular SSj, LES, LES subcutáneo, LES neonatal, bloqueo cardíaco congénito. Antígenos asociados: SS-A/Ro, SS-B/La, Mi-2, TIF1 γ , TIF1 β , Ku (Conrad *et al.*, 2015).

Patrón AC-5 (Nuclear granular grueso/grande) Gránulos gruesos a través de todo el nucleoplasma. El nucleolo puede teñirse o no. Las células mitóticas (metafase, anafase y telofase) tienen la masa de la cromatina no teñida. por ejemplo, anti-Sm, anti-U1 RNP. Presente en un grado variable en distintos ERAS, en particular LES, esclerosis sistémica, síndrome de superposición SSc-AIM y UCTD (es decir, pacientes con síntomas reumáticos sin un diagnóstico definitivo de ERAS). Antígenos asociados: hnRNP, U1RNP, Sm, ARN polimerasa III (Northway *et al.*, 1972).

Patrón AC-6 (granulados nucleares múltiples) Gránulos nucleares discretos contables (6 a 20 Puntos/célula). Por ejemplo, SP-100. Detectados en un amplio espectro de enfermedades autoinmunes, incluyendo CBP, MIA (DM), y en otras condiciones inflamatorias (Cozzani *et al.*, 2012). Antígenos asociados al patrón AC-6: Sp-100, proteínas PML, MJ/NXP-2. Antígenos asociados: Sp-100, proteínas PML, MJ/NXP-2 (Onouchi *et al.*, 1999).

Patrón AC-7 (Gránulos nucleares escasos), gránulos discretos contables (1 a 6 gránulos nucleares/célula. Estas son conocidas como cuerpos de Cajal o cuerpos enrollados. Tiene un valor predictivo positivo bajo para cualquier enfermedad. Los antígenos localizados principalmente en los puntos incluyen p80-coilina y complejo SMN; los inmunoensayos específicos para estos autoanticuerpos actualmente no están disponibles comercialmente. Antígenos asociados: P80-coilina, SMN (Onouchi *et al.*, 1999).

Patrón AC-8 (Nucleolar homogéneo) presenta fluorescencia difusa en todo el nucléolo, mientras que la placa metafásica no muestra tinción. Ej. Anti-PM-Scl-, anti Th/To. Se encuentra en pacientes con esclerosis sistémica, síndrome de superposición SSc-AIM y pacientes con manifestaciones clínicas de otras ERAS. Antígenos asociados: PM/Scl-75, PM/Scl-100, Th/To, B23/nucleofosmina, nucleolina, No55/SC65 (Johnson *et al.*, 2012).

Patrón AC-9 (Nucleolar grumoso). manifiesta una tinción irregular del nucléolo y cuerpos de Cajal, con tinción peri-cromosomal en las placas metafásicas. Este patrón es encontrado en pacientes con esclerosis sistémica. Antígenos asociados: U3snoRNP/fibrilarina (Johnson *et al.*, 2012).

Patrón AC-10 (Nucleolar granular) Gránulos distinguibles densamente distribuidos en los núcleos de las células interfásicas. Se puede observar en la cromatina de las células metafásicas hasta 5 pares brillantes de regiones organizadoras del nucléolo (NOR, por sus siglas en inglés). El citoplasma de las células mitóticas revela una leve tinción positiva. El patrón AC-10 puede ser visto en varias condiciones, incluyendo esclerosis sistémica, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjögren y cáncer. Antígenos asociados: ARN polimerasa I, hUBF/NOR-90 (Reimer *et al.*, 1987).

Patrón AC-11 (Membrana nuclear lisa) Tinción homogénea del núcleo con mayor intensidad en la membrana nuclear externa, sin tinción en las placas de cromatina de la metafase y anafase. Se puede observar un peculiar aumento de fluorescencia en los puntos de contacto entre células adyacentes. El patrón AC-11 se encontró con poca frecuencia en las pruebas de rutina de autoanticuerpos y se han descrito en citopenias autoinmunes, enfermedades hepáticas autoinmunes, esclerodermia lineal, SAF y ERAS; La información actual sobre las asociaciones clínicas está basada principalmente en informes de casos y pequeñas cohortes. Antígenos asociados: Láminas A, B, C, o proteínas asociadas con las láminas (Coppo *et al.*, 2004).

Patrón AC-12 (Membrana nuclear granular) La membrana nuclear revela tinción punteada en células interfásicas, con peculiar aumento de fluorescencia en los puntos de contacto entre células adyacentes. No hay tinción en las placas de cromatina de la metafase y anafase. Se encuentra en pacientes con CBP, así como en

pacientes con otras enfermedades hepáticas autoinmunes y ERAS. Antígenos asociados: Complejo de proteínas de los poros nucleares. Ej. gp210 (Miyachi *et al.*, 2003).

Patrón AC-13 (Parecido a PCNA) Tinción nucleoplásmica granular pleomórfica, con variabilidad en el tamaño y brillo de los gránulos. Durante la interfase, algunas células son negativas (fase G1), algunas están intensamente teñidas (fase S), y otras presentan gránulos dispersos con ocasional tinción nucleolar (fases S tardía y temprana G2). Las células mitóticas no muestran tinción. El patrón AC-13 anteriormente se consideró altamente específico para LES, pero esta especificidad es debatida. Antígenos asociados: Antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA) (Miyachi *et al.*, 2003).

Patrón AC-14 (Parecido a CENP-F) Patrón nuclear granular con sorprendentes en intensidad. La tinción nuclear es negativa o débil en la fase G1, pero intensa en la fase G2. Los centrómeros muestran tinción positiva solamente en la profase y la metafase, revelando múltiples puntos alineados en la placa metafásica. Células en profase frecuentemente revelan una tinción débil de la membrana nuclear, mientras que el citoplasma de células mitóticas revela una tinción difusa débil. Durante el anafase y la telofase se puede observar una tinción intensa en el anillo del plano medio que divide las dos células hijas. el patrón AC-14 provienen de pacientes con una diversidad de afecciones neoplásicas (mama, pulmón, colon, linfoma, ovario, cerebro). Antígenos asociados: Proteína del centrómero F (CENP-F) (Casiano *et al.*, 1993).

Patrón AC-15 (citoplasmático fibrilar linear) Este patrón se caracteriza por mostrar fibras del citoesqueleto, en ocasiones con depósitos granulares pequeños y discontinuos. La tinción típica muestra fibras de actina estriadas que abarcan lo largo del eje de la célula. Ej. Anti-actina, anti-miosina no muscular.

Encontrado en pacientes con HAI tipo 1, infección crónica por VHC y enfermedad celíaca (isotipo IgA); raro en ERAS. Antígenos asociados: Actina, miosina no muscular (Conrad *et al.*, 2017).

Patrón AC-16 (Citoplasmático fibrilar filamentar) Tinción de microtúbulos y filamentos intermedios que se extienden desde la membrana nuclear. Ej. anti citoqueratina, anti vimentina, anti-tropomiosina. Se encuentra en varias enfermedades, pero típicamente el patrón AC-16 no se asocia a enfermedad sistémica autoinmune. Antígenos asociados: Vimentina, citoqueratina, tropomiosina (Moruta *et al.*, 2001).

Patrón AC-17 (Citoplasmático fibrilar segmentado) Predomina la tinción de pequeños segmentos, cuerpos densos periódicos a lo largo de las fibras de estrés. Ej. Anti-Alfa Actina, anti- vinculina Se encuentra con poca frecuencia en pruebas serológicas de rutina. Antígenos asociados: Actina alfa, vinculina (Zhao *et al.*, 2005).

Patrón AC-18 (Citoplasmático granular discreto/parecido a cuerpos GW) Tinción de los cuerpos GW en el citoplasma de las células en interfase con un número alto en la fase final del ciclo celular S/G2. Ej anti-GW182, anti-Su/Ago2. Los autoanticuerpos que muestran el patrón AC-18 se han reportado en distintas ERAS y en una variedad de otras enfermedades; su prevalencia en cohortes no específicas y específicas de enfermedades no ha sido extensamente estudiada. Antígenos asociados: GW182, Su/Ago2. (No hay evidencia molecular para sustentar que este patrón esté asociado a objetivos lisosomales) (Bhanji *et al.*, 2007).

Patrón AC-19 (Citoplasmático granular fino denso) El patrón aparece nebuloso, casi homogéneo en todo el citoplasma. Ej anti-PL-7. Se encuentran en pacientes con lupus eritematoso sistémico y en el síndrome anti-sintetasa (un subgrupo de MIA), enfermedad pulmonar intersticial, poliartritis, fenómeno de

Raynaud y manos de mecánico; Estas características pueden ocurrir en varias combinaciones o como una manifestación aislada, especialmente la enfermedad pulmonar intersticial. Antígenos asociados: PL-7, PL-12, Proteína P ribosomal (Satoh *et al.*, 2017).

Patrón AC-20 (Citoplasmático granular fino) se evidencian pequeños gránulos dispersos en el citoplasma, en su mayoría con fondo homogéneo o granular fino denso. Se encuentra en pacientes con síndrome de antisintetasa (un subconjunto de AIM), enfermedad pulmonar intersticial, poliartritis, fenómeno de Raynaud y manos mecánicas. Antígenos asociados: Jo-1/ sintetasa del Histidil del ARNt (Fritzler *et al.*, 2018).

Patrón AC-21 (Citoplasmático reticular/AAM) presenta tinción de filamentos granulares gruesos que se extienden a través del citoplasma. Se asocia a anticuerpos anti- mitocondriales. Se encuentra comúnmente en Cirrosis biliar primaria (PBC), pero también se detecta en esclerosis sistémica. Antígenos asociados: PDC-E2/M2, BCOADC-E2, OGDC-E2, subunidad E1 α de PDC, E3BP/proteína X (Nardi *et al.*, 2006).

Patrón AC-22 (Citoplasmático granular polar/parecido a aparato de Golgi) es granular discontinuo o posee tinción como listón granular perinuclear con distribución polar en el citoplasma. El patrón AC-22 se ha informado en un pequeño grupo de pacientes con una variedad de condiciones; incluyendo LES, AR, ataxia cerebelar idiopática e infecciones virales como VIH y VEB. Antígenos asociados: Giantina/macrogolgina, golgin-95/GM130, Golgina-160, golgina-97, golgina 245 (Stinton *et al.*, 2004).

Patrón AC-23 (Bastones y anillos) se evidencia como corpúsculos con formas de anillos, comas o bastoncillos en el citoplasma de células en interfase. Visibles

también en el núcleo en algunos casos. Se encuentra principalmente en pacientes de VHC tratados con terapia combinada interferón- α pegilado/ribavirina. Los autoanticuerpos que dan lugar al patrón AC-23 no se detectan antes del inicio del tratamiento. Antígenos asociados: IMPDH2 (Covini *et al.*, 2012).

Patrón AC-24 (Centrosoma) centriolos, visibles como pequeños puntos nítidos (1-2/célula) en citoplasma o en los polos del huso mitótico. El patrón AC-24 tiene un bajo valor predictivo positivo para cualquier enfermedad. Dentro del grupo de enfermedades reumatoides autoinmunes sistémicas (ERAS), AC-24 puede encontrarse en pacientes con fenómeno de Raynaud, esclerodermia localizada o sistémica (ES), LES y Artritis reumatoide. Antígenos asociados: Pericentrina, nineína, Cep250, Cep110 (Hamaguchi *et al.*, 2015).

Patrón AC-25 (Huso mitótico) presenta una tinción en las fibras del huso entre los polos en células en mitosis, junto con una tinción con forma de pequeños conos en los polos. Las fibras del huso pueden teñirse tanto en patrones parecidos a NuMA como en algunos no-NuMA. El patrón AC-25 tiene bajo valor predictivo positivo para cualquier enfermedad. Se detecta con escasa frecuencia en la serología diagnóstica de rutina. Antígenos asociados: HsEg5 (Mozo *et al.*, 2008).

Patrón AC-26 (Parecido a NuMA) posee una tinción granular nuclear con tinción de fibras del huso mitótico. La mitad de los pacientes con el patrón AC-26 tienen características clínicas de ERAS (LES, esclerosis sistémica limitada o Artritis reumatoide) Antígenos asociados: NuMA (Mozo *et al.*, 2008).

Patrón AC-27 (Puente intercelular) presenta una tinción del puente que une las dos células hijas al final de la división celular, pero antes de que las células se separen totalmente, tiene bajo valor predictivo positivo para cualquier enfermedad. Se ve con muy escasa frecuencia en la serología diagnóstica de rutina, inmunoensayos

específicos para la detección de esos autoanticuerpos no están comercialmente disponibles. Antígenos asociados: Ninguno (Rattner *et al.*, 1998).

Patrón AC-28 (Envoltura cromosómica mitótica) tinción punteada en el borde de los cromosomas de células en profase y metafase, sin ninguna tinción en células en interfase. Al igual que el anterior, tiene un valor predictivo positivo bajo para cualquier enfermedad. Se encuentra con muy poca frecuencia en un entorno de diagnóstico serológico de rutina. Antígenos asociados: Histona H3 modificada, MCA-1 (Gitlits *et al.*, 2000).

Patrón AC-29 (ADN-topoisomerasa I similar a topo-I) El patrón similar a Topo-I incluye la tinción de cinco regiones sub-celulares. Este patrón de fluorescencia compuesto por estos 5 elementos se observa en la mayoría de los porta-objetos comerciales con células HEp-2, pero puede haber algunas variaciones en la expresión de cada elemento de acuerdo a la marca de los porta-objetos. La detección de estos 5 elementos puede ser un reto, especialmente cuando se utiliza una sola dilución del suero (p.e.: la tinción intensa de la cromatina en mitosis oculta los NOR), o en muchos sistemas semi-automatizados, cuando frecuentemente las imágenes se seleccionan en un plano focal único. Antígenos asociados: DNA-topoisomerasa-I (Dellavance *et al.*, 2009).

Tras la declaración realizada por el American College of Rheumatology (Colegio Americano de reumatología) de que la técnica inmunofluorescencia indirecta debe considerarse como el método de cribado estándar (Estándar de oro) para la detección de anticuerpos antinucleares, la industria biomédica ha propuesto soluciones tecnológicas que mejoran significativamente la automatización del procedimiento, no solo en la preparación de sustratos y portaobjetos, pero también en la lectura microscópica. Esta innovación se basa en los principios de digitalización de imágenes fluoroscópicas y en la clasificación de patrones utilizando enfoques

estandarizados (detección positiva-negativa automatizada e interpretación de patrones) (Tozzoli *et al.*, 2012).

Estos sistemas se basan en el uso de microscopios automatizados, bandejas de portaobjetos robotizados, cámaras de video de alta sensibilidad y softwares dedicados a la adquisición y análisis de imágenes digitales. Actualmente, se están realizando etapas avanzadas de experimentación en siete sistemas comerciales (*Aklides, Medipan, Berlín, Alemania; *Nova View, Inova, S. Diego, EE. UU.; *Zenit G Sight, A. Menarini Diagnostics, Florencia, Italia; *Europattern, Euroimmun, Lübeck, Alemania; *Helios, Aesku.Diagnostics, Wendelsheim, Alemania; *Image Navigator, Immuno Concepts, Sacramento, EE. UU.; *Cytospot, Autoimmun Diagnostika, Strassberg, Alemania) (Tozzoli *et al.*, 2012).

En esta etapa, la inmunofluorescencia indirecta automatizada no puede reemplazar la inmunofluorescencia indirecta visual, ya que el reconocimiento de patrones de anticuerpos antinucleares no se realiza a la perfección. A pesar de la buena correlación de los valores de intensidad de la luz y el título, los títulos de punto final tampoco se pueden predecir de forma fiable. Los desarrollos recientes, como las mejoras en el reconocimiento de patrones y la predicción de títulos de punto final, prepararán el camino gradual para la inmunofluorescencia indirecta automatizada en el diagnóstico de rutina (Loock *et al.*, 2017).

Debido a estas limitaciones y al aumento progresivo de las solicitudes de pruebas de autoanticuerpos en los laboratorios de autoinmunología, particularmente en el caso de anticuerpos antinucleares, en los últimos 15 años la innovación en la tecnología de plataformas analíticas ha ofrecido la disponibilidad de soluciones alternativas al método IFI, basadas en los inmunoensayos manuales o automatizados (principalmente del tipo ELISA), con el uso de fases sólidas recubiertas por una mezcla de antígenos nuclear-citoplasmáticos. Los informes de la literatura han

demostrado que estos manuales o automatizados no proporcionan la misma precisión analítica que IFI, en particular para la presencia de resultados falsos negativos (hasta el 35 % de los casos) en caso de autoanticuerpos raros (Tozzoli *et al.*, 2012).

Por lo tanto, se sostiene que los métodos inmuno-enzimáticos NO representan un sustituto de IFI, ni siquiera en condiciones analíticas inusuales o ante un alto volumen de solicitudes de prueba. La introducción de métodos multiplex, capaces de medir simultáneamente varios anticuerpos relacionados con anticuerpos antinucleares, dio lugar a la hipótesis de que pueden utilizarse como plataforma de cribado para la prueba de anticuerpos antinucleares como alternativa a la IFI. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba de detección de anticuerpos antinucleares con inmunoensayo multiplex aún no es adecuada y la presencia de resultados falsos negativos es similar a los métodos inmuno-enzimáticos discutidos anteriormente variando de 0.2 a 40.5 % dependiendo de la población estudio (Tozzoli *et al.*, 2012).

ELISA es una de las técnicas más comunes y versátiles disponibles en los laboratorios clínicos. Los ELISA para anticuerpos antinucleares disponibles comercialmente tienen varias configuraciones de Ag y Ac secundarios. Si bien la mayoría de los ELISA para la detección de anticuerpos antinucleares utilizan extractos de células HEp-2 enriquecidos con una combinación de proteínas purificadas asociadas con las ERAS comunes, bastantes no incluyen el extracto de células HEp-2. Los ELISA para anticuerpos antinucleares diseñados con una mezcla compleja de antígenos, como el extracto de células HEp-2 con concentraciones desconocidas, los antígenos pueden competir por unirse a la superficie disponible, lo que afecta la presentación de algunos objetivos antigénicos (Tebo, 2017).

En el caso de ELISA la fase sólida, una placa, se recubre con una mezcla de autoantígenos relevantes, purificados o recombinantes, específicos contra los autoanticuerpos que pueden estar presente en las muestras de suero. Si los

autoanticuerpos están presentes en el suero de un paciente, se adhieren a su autoantígeno correspondiente y se unen mediante un anticuerpo de detección unido a una enzima que genera una reacción colorimétrica la cual puede ser medida en un espectrofotómetro (Irure *et al.*, 2022).

Durante las últimas dos décadas, se ha introducido la prueba de anticuerpos antinucleares con la técnica ELISA con el objetivo de ahorrar tiempo y esfuerzos necesarios para ANA-IFI y tratando de mejorar el rendimiento de la prueba de anticuerpos antinucleares. Sin embargo, informes anteriores mostraron que los ensayos de fase sólida todavía tienen una sensibilidad más baja en comparación con la inmunofluorescencia indirecta. Los fabricantes de ensayos en fase sólida intentan mejorar el rendimiento de los ensayos añadiendo antígenos recombinantes purificados adicionales (Alsaed *et al.*, 2021).

En 2012 un estudio determinó los anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta (dilución 1:160) y por pantalla BioPlex 2200 anticuerpos antinucleares (anticuerpos contra dsDNA, cromatina, proteína ribosomal, SSA-52, SSA-60, SSB, Sm, SmRNP, RNP-A, RNP-68, Scl-70, Jo-1 y centrómero B) en 236 pacientes con enfermedad reumática sistémica en el momento del diagnóstico, 149 donantes de sangre, y 134 controles enfermos. BioPlex anticuerpos antinucleares e inmunofluorescencia indirecta fueron positivos en, respectivamente, el 79 % y el 90 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), el 60 % y el 60 % con lupus cutáneo, 72% y 93% con esclerosis sistémica (SSc), 5,4 % y 6% de donantes de sangre, y 11% y 18% de controles enfermos (Op De Beéck *et al.*, 2012).

Otro estudio realizado en 2020, comparó la precisión de la inmunofluorescencia indirecta en anticuerpos antinucleares con el método ELISA, anticuerpos antinucleares en el contexto del diagnóstico de enfermedades del tejido conectivo. Las comparaciones directas de IFI con ELISA mostraron que ambas

pruebas tenían una buena sensibilidad (cinco estudios, 2321 pacientes: ELISA: 90,3 % [intervalo de confianza (IC) del 95 %: 80,5 %, 95,5 %] frente a inmunofluorescencia indirecta con un punto de corte de 1: 80: 86,8 % [IC 95 %: 81,8 %, 90,6 %]; $p = 0,4$) pero baja especificidad, con una variación considerable entre los ensayos (ELISA: 56,9 % [IC 95 %: 40,9 %, 71,5 %] frente a IIF 1: 80: 68,0 % [IC 95 %: 39,5 %, 87,4 %]; $p = 0,5$). Se concluyó que una prueba inmunofluorescencia indirecta negativa es útil para excluir una enfermedad del tejido conectivo.

En un estudio realizado en 2014 (Cordero *et al.*) se evaluó la concordancia entre los resultados obtenidos por la técnica ELISA y por la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) para la determinación de autoanticuerpos en hepatitis autoinmune. Se incluyeron 123 pacientes con hepatitis autoinmune, 91 (74%) del sexo femenino y 32 (26%) de sexo masculino, mayores de 18 años, en los cuales se realizó un estudio comparativo entre ELISA e inmunofluorescencia indirecta para la detección de los anticuerpos antinucleares (78 pacientes), anticuerpos antimitocondriales (84 pacientes) y antimicrosoma heptorrenal (85 pacientes).

De acuerdo al valor kappa obtenido se encontró que para el anticuerpo antimicrosoma heptorrenal el nivel de concordancia fue muy bueno ($k=1,0$, $p<0,001$); para el anticuerpo antinuclear el nivel de concordancia fue débil, sin embargo, fue significativo ($k=0,37$, $p<0,001$) mientras que para el anticuerpo antimitocondrial el nivel de concordancia fue pobre ($k=0,05$, $p<0,476$). La determinación del anticuerpo antimicrosoma heptorrenal fue la prueba con mayor sensibilidad, especificidad y concordancia entre ambas técnicas analizadas y se estableció que la técnica de ELISA para el anticuerpo antimitocondrial solo concuerda con la técnica de inmunofluorescencia indirecta en sujetos con títulos altos (Cordero *et al.*, 2014).

La existencia de diferentes técnicas que nos permitan evaluar la presencia de un mismo parámetro, anticuerpos antinucleares en este caso, no debe ser utilizada como una limitación sino como una ventaja, ya que un resultado de prueba con una alta sensibilidad, como cuando se utiliza un HEp- 2 IFI con un título de corte de 1:80, es útil para excluir la presencia de enfermedad, mientras que un resultado de prueba con una alta especificidad, por ejemplo, cuando se usa un SPA o HEp-2 IIF con un valor de corte alto, es útil para confirmar la presencia de la enfermedad (Irure *et al.*, 2022).

Debemos ser conscientes de la técnica que se está utilizando para poder evaluar correctamente los resultados obtenidos. El rendimiento de HEp-2 IFI y los ensayos de fase sólida depende de la enfermedad. Ninguna técnica única puede identificar correctamente a todos los pacientes con ERAS asociados a anticuerpos antinucleares, por lo que es fundamental combinar los resultados obtenidos por diversas técnicas para proporcionar la información clínicamente más valiosa (Irure *et al.*, 2022).

La importancia de esta investigación consiste en relacionar los anticuerpos antinucleares por ELISA e inmunofluorescencia indirecta (IFI) en los pacientes que acudan al laboratorio Roybis, solicitando dicho examen, en Ciudad Bolívar, estado Bolívar en el periodo comprendido entre julio a septiembre del año 2022.

JUSTIFICACIÓN

Los anticuerpos antinucleares desde su descubrimiento se han convertido en una herramienta diagnóstica muy útil en el diagnóstico de patologías autoinmunes. Por ende, existe la necesidad de utilizar la técnica correcta, para realizar una óptima determinación y reporte a nivel de laboratorio, con la finalidad de orientar el diagnóstico del clínico. (Cabiedes *et al.*, 2010).

Aunque desde el año 2010 el colegio estadounidense de reumatología reafirmó a la inmunofluorescencia indirecta con células HEp-2 como el “estándar de oro” para la determinación de anticuerpos antinucleares. En Venezuela esta prueba no se realiza en los laboratorios de rutina y se prefiere el uso de la técnica ELISA como sustituto de la IFI-HEp-2, en parte por la difícil adquisición de los reactivos y la tecnología de vanguardia debido a sus altos costos y a la fuerte crisis económica que azota al país, lo que orilla a los laboratorios a solamente ofrecer los ensayos inmunológicos (ELISA), convencionales para la determinación de anticuerpos antinucleares, asumiendo que puede ofrecer los mismos beneficios que la IFI-HEp-2. (Olsen *et al.*, 2017).

Por este motivo se plantea la realización de este estudio, con el propósito de demostrar y convencer a quienes realizan determinación de anticuerpos antinucleares, porque la técnica de inmunofluorescencia indirecta es el método de referencia a emplear en los laboratorios con tal fin. Por lo que se pretende relacionar los anticuerpos antinucleares por ELISA e inmunofluorescencia indirecta en los pacientes atendidos en el laboratorio Roybis de Ciudad Bolívar durante el periodo comprendido entre julio a septiembre del año 2022.

OBJETIVOS

Objetivo general

Relacionar los anticuerpos antinucleares por ELISA e inmunofluorescencia indirecta en pacientes atendidos en el laboratorio Roybis, Ciudad Bolívar. Estado Bolívar en el periodo comprendido entre julio a septiembre del año 2022.

Objetivos específicos

1. Señalar la positividad de los anticuerpos antinucleares por el método de inmunofluorescencia indirecta y por el método ELISA en los pacientes atendidos en el referido centro de salud.
2. Comparar los resultados de anticuerpos antinucleares por el método de inmunofluorescencia indirecta con el método de ELISA según género y edad.
3. Describir los resultados positivos y negativos de anticuerpos antinucleares por el método de ELISA e inmunofluorescencia indirecta según el título de dilución y el patrón de inmunofluorescencia

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

El presente trabajo fue de tipo descriptivo y de corte transversal.

El tipo de investigación descriptiva, comprende la descripción, registro, análisis e interpretación de la naturaleza actual y la composición o procesos de los fenómenos; el enfoque se hace sobre conclusiones dominantes o sobre cómo una persona, grupo, cosa funciona en el presente (Tamayo y Tamayo, 2006).

Por su parte, se considera el estudio de corte transversal debido a la recolecta de los datos en un tiempo único coincidiendo con Tamayo y Tamayo (2010) el cual expresa que el propósito de una investigación trasversal es describir condiciones para analizar su incidencia e interrelación en un momento específico.

Universo

La población estuvo conformada por la totalidad de pacientes que acudan a las instalaciones del laboratorio clínico Roybis de ciudad Bolívar durante el período de tiempo comprendido entre julio y septiembre del año 2022.

Muestra

La muestra quedó constituida por los pacientes que acudan solicitando la determinación de anticuerpos antinucleares por el método de inmunofluorescencia indirecta en las instalaciones del laboratorio clínico Roybis de Ciudad Bolívar durante el periodo de tiempo comprendido entre julio y septiembre del año 2022.

Criterios de inclusión

- Pacientes con solicitud de anticuerpos antinucleares.
- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio de acuerdo a criterios bioéticos.

Materiales

- Microscopio de fluorescencia
- Kit comercial de ELISA para anticuerpos antinucleares (micropocillos, solución STOP, patrones, controles, conjugado, etc.)
- Kit comercial de inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos antinucleares (Portaobjetos de sustrato, controles, reactivo con anticuerpos fluorescentes, medio para preparaciones microscópicas semipermanentes)
- Cubreobjetos
- Material volumétrico
- Centrifuga
- Material de extracción sanguínea
- Agua destilada o desionizada
- Solución buffers
- Jarras de coplin
- Cámara húmeda
- Incubador
- Lector ELISA

Procedimientos y recolección de datos

Se entregó una carta dirigida al director del laboratorio clínico Roybis con la finalidad de solicitar su autorización y el apoyo del personal pertinente en la

realización de dicho trabajo de investigación (Apéndice A). Luego se procedió a explicar a los pacientes el motivo y alcance del trabajo para obtener el consentimiento informado de su participación (Apéndice B). Los datos como nombre, apellido, edad, impresión diagnóstica y resultados de laboratorio se colectaron con un instrumento diseñado para tal fin, (Apéndice C), el cual solicitó la respectiva validación de tres expertos. (Apéndice D).

Toma de muestra sanguínea

Los tubos fueron identificados previamente con el número de planilla, nombres y apellidos del paciente. La toma de muestra se realizó, con el brazo extendido para facilitar el acceso a la fosa antecubital utilizando una banda elástica aproximadamente 6cm por arriba del sitio de punción y una vez que se seleccionó la vena, se aplicaron las medidas de asepsias y antisepsias para la extracción de la muestra con una jeringa estéril, descartable, con una capacidad de 3cc y luego se depositó en el tubo sin anticoagulante para obtener suero (Ruiz, 2005).

Bajo la supervisión del bioanalista encargado del área, se realizó el procesamiento de las muestras séricas procedentes de los pacientes, empleando la técnica para determinar anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta (IFI) de la casa comercial MONOCENT (Anexo 1) y por el método de ELISA de la casa comercial ORGENTEC (Anexo 2)

Criterios éticos

Con la presente investigación no se afectó de ninguna manera la integridad de los pacientes ya que sus identidades quedarán en el anonimato por lo cual se respetarán todos sus derechos tanto humanos como legales, los datos extraídos fueron tomados y

analizados de forma no personalizada ya que el fin de la investigación es profundizar sobre los métodos de laboratorio como tal.

Análisis de resultados y tabulación

Los resultados fueron presentados mediante tablas de distribución de frecuencias y tablas de contingencia utilizando valores absolutos y relativos; realizados con el programa Microsoft Excel® 2010 para la elaboración de la base de datos y el paquete estadístico IBM SPSS Windows versión 23 para el análisis de los mismos.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó estadística descriptiva y porcentual clínico de pacientes. Para comparar las variables se aplicará Test exacto de Fisher (bilateral) por tratarse de variables cualitativas, se tomará como margen de confianza resultados superiores de 95% o cuando $p < 0,05$, los cuales se consideraron como resultados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

En la tabla N°1 se evidencia que, de 70 pacientes, 29 dieron positivo por el método de Inmunofluorescencia indirecta (41,43%) y 41 arrojaron resultados negativos (58,57%). Por otra parte, solo 7 pacientes resultaron positivos por el método de ELISA (10,00%) y 63 pacientes resultaron negativos (90,00%). Al aplicar la prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates, se observó que se presentan resultados estadísticamente significativos entre las variables de IFI/ ELISA en casos positivos.

En la tabla N°2 al comparar los resultados de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta con el género, se evidencian valores positivos en el género femenino (n=29) con 41,43%, valores negativos (n=35) con un 50,00%, representando el 91,43% de la población estudiada, mientras que 6 pacientes del sexo masculino que representan al 8,57% arrojaron resultados negativos. Al relacionarlos con la edad, predomina el grupo de 25-45 años tanto en resultados positivos (n=13) con 18,58%; como en resultados negativos (n=23) con 32,85%. Solo se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las variables inmunofluorescencia indirecta y género con un grado de asociación bajo entre estas variables.

En la tabla N°3 al comparar los resultados de anticuerpos antinucleares por el método ELISA con el género, se observa que los casos positivos (n=7) corresponden al género femenino con 10,00%, mientras que en 57 pacientes femeninas que representan el 81,43% arrojaron resultados negativos. Los 6 pacientes masculinos arrojaron resultados negativos (8,57%). Al relacionarlos con la edad, predomina la edad de 25-45 años tanto en resultados positivos (n=4) con 5,71%; como en resultados negativos (n=32) con 45,71%. Al aplicar el test exacto de Fisher, no se

observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre las variables estudiadas.

Al describir los resultados de anticuerpos antinucleares por el método de ELISA e inmunofluorescencia indirecta se evidencia que 58,57% de los pacientes ($n=41$) tuvieron anticuerpos antinucleares negativos por ambos métodos. Aquellos pacientes negativos por ELISA y positivos por inmunofluorescencia indirecta resultaron con títulos 1:160 y con los siguientes patrones, homogéneo con 27,14% ($n=19$); nuclear granular fino con 1,43% ($n=1$) y nuclear granular grueso con 2,86% ($n=2$). Por su parte, los que resultaron positivos por ambos métodos reflejaron patrón homogéneo, en dilución 1:640 ($n=3$) con 4,29% y, dilución 1:320 ($n=4$) con 5,71%. En todos los casos la impresión diagnóstica fue de Lupus Eritematoso Sistémico.

Tabla 1

Anticuerpos antinucleares positivos por el método de inmunofluorescencia indirecta y por el método ELISA. Laboratorio Roybis, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar. Julio-Septiembre, 2022.

Método	Positivos		Negativos		Total	
	n	%	n	%	n	%
Inmunofluorescencia indirecta	29	41,43	41	58,57	70	100,00
ELISA	7	10,00	63	90,00	70	100,00

Prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates (IFI/ELISA) = $4,89 \times 10^{-5}$ ($p < 0,05$) significativo.

Fuente: Datos del investigador, noviembre 2022

Tabla 2,1

Anticuerpos antinucleares por el método de inmunofluorescencia indirecta (IFI) según género y edad. Laboratorio Roybis, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar. Julio-Septiembre, 2022.

	Anticuerpos antinucleares por método IFI					
	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Género						
Femenino	29	41,43	35	50,00	64	91,43
Masculino	-	-	6	8,57	6	8,57
Subtotal	29	41,43	41	58,57	70	100,00
Edad (años)						
4-24	6	8,57	7	10,00	13	18,57
25-45	13	18,58	23	32,85	36	51,43
46-66	9	12,85	9	12,86	18	25,71
67-87	1	1,43	2	2,86	3	4,29
Subtotal	29	41,43	41	58,57	70	100,00

Test exacto de Fisher (IFI/Género) = 0,03792 $gl=1$ ($p<0,05$) Significativo.

V de Cramer= 0,258

Test exacto de Fisher (IFI/Edad) = 0,7517 $gl=3$ ($p>0,05$) No significativo.

Fuente: Datos del investigador, noviembre 2022.

Tabla 2,2

**Anticuerpos antinucleares por el método de ELISA según género y edad.
Laboratorio Roybis, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar. Julio-Septiembre, 2022.**

	Anticuerpos antinucleares por método ELISA					
	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Género						
Femenino	7	10,00	57	81,43	64	91,43
Masculino	-	-	6	8,57	6	8,57
Subtotal	7	10,00	63	90,00	70	100,00
Edad (años)						
4-24	2	2,86	11	15,71	13	18,57
25-45	4	5,71	32	45,71	36	51,43
46-66	1	1,43	17	24,29	18	25,71
67-87	-	-	3	4,29	3	4,29
Subtotal	7	10,00	63	90,00	70	100,00

Test exacto de Fisher (ELISA/Género) = 1 gl=1 ($p>0,05$) No significativo.

Test exacto de Fisher (ELISA/Edad) = 0,7576 gl=3 ($p>0,05$) No significativo.

Fuente: Datos del investigador, noviembre 2022.

Tabla 3

Descripción de los resultados positivos y negativos de anticuerpos antinucleares por el método de ELISA e inmunofluorescencia indirecta (título y patrón) en muestras de pacientes atendidos en el Laboratorio Roybis, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar. Julio-Septiembre, 2022.

ANA ELISA	ANA IFI	Código patrón	Patrón de inmunofluorescencia	Título	n	%
Negativo	Negativo	AC-0	Negativo	≤ 1:40	41	58,57
Negativo	Positivo	AC-1	Homogéneo	1:160	19	27,14
Negativo	Positivo	AC-4	Nuclear granular fino	1:160	1	1,43
Negativo	Positivo	AC-5	Nuclear granular grueso	1:160	2	2,86
Positivo	Positivo	AC-1	Homogéneo	1:640	3	4,29
Positivo	Positivo	AC-1	Homogéneo	1:320	4	5,71
Total					70	100,00

Fuente: Datos del investigador, noviembre 2022.

DISCUSIÓN

La positividad de los anticuerpos antinucleares por el método de inmunofluorescencia indirecta fue de un 41,43% de la población, mientras que con el ELISA fue de un 10,00%. Esto evidencia que el método de inmunofluorescencia indirecta tiene una mayor tasa de positividad que el método de ELISA. Estos resultados fueron similares a un estudio realizado por Shovman O, et al., 2021, en el cual se compararon los métodos de inmunofluorescencia indirecta, ELISA y BioPlex 2200 ANA Screen, donde la frecuencia de resultados positivos fue la más alta (15,5 %) con IFI, en comparación con resultados 5,5 % logrados con el kit de anticuerpos antinucleares ELISA y un 7,5% obtenido por BioPlex 2200 ANA Screen.

Luego de comparar los resultados de anticuerpos antinucleares por el método de IFI, los resultados obtenidos se clasificaron de acuerdo a la edad y el sexo, donde se observó que el género femenino entre los 25 a 45 años de edad, representan el grupo con mayor positividad durante la realización de este estudio. Estos resultados difieren con el estudio realizado por Dinse GE, *et al.*, 2020, en donde se estudió la prevalencia de los anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta en Estados Unidos en ambos sexos y en diversos grupos etarios, durante 3 periodos de tiempo. En este estudio se observó mayor prevalencia en el sexo masculino y el grupo etario con mayor positividad fue en la población con edad mayor a 50 años.

También se evaluó la positividad de los anticuerpos antinucleares por el método de ELISA y los resultados concordaron con la investigación realizada por Edwards CJ, et al., 2006, en el cual los anticuerpos antinucleares se midieron mediante un ELISA para anticuerpos antinucleares y se confirmaron mediante inmunofluorescencia indirecta. Se investigó las asociaciones entre la presencia de anticuerpos antinucleares y el crecimiento temprano y la exposición infecciosa en la

infancia en hombres y mujeres combinados, pero con ajustes por género en todo momento. Un anticuerpo antinuclear positivo estuvo presente en 73 (10,9%) de los hombres y 81 (12,2%) de las mujeres. Al igual que con el método de inmunofluorescencia, hubo una mayor positividad en el rango etario de 25-45 años de edad, ya que, de los 7 pacientes positivos por ELISA, 4 se encuentran en este rango etario.

Según la impresión diagnóstica del médico tratante, el 100% de los pacientes tenían sospecha de LES. Un 10,00% obtuvieron resultados positivos tanto para ELISA como en inmunofluorescencia indirecta, se relacionó con patrones homogéneos de inmunofluorescencia, pero con títulos mayores a 1:160. Además, el 31,43% solo fueron positivos por inmunofluorescencia indirecta y negativos por ELISA, relacionándose a su vez con un patrón homogéneo en el 27,14% de los casos, pero esta vez solo se relacionó con un título de dilución menor a 1:160 pero mayor a 1:32 de anticuerpos antinucleares y no se observó ningún caso donde hubiera resultados positivos para ELISA con resultados negativos para IFI.

Los resultados obtenidos concordaron con el estudio realizado en 2022 por Choi MY, *et al.*, en donde se estudiaron 805 pacientes con LES durante un periodo de 5 años, en los cuales se realizaron la detección de anticuerpos antinucleares por los métodos de IFI, ELISA y autoanticuerpos relacionados con LES. En el momento del reclutamiento, la positividad de anticuerpos antinucleares ($\geq 1:80$) fue del 96,1 % por IFA1 (título medio 1:1280), 98,3 % por IFA2 (1:2560) y 96,6% por ELISA. Al menos un ensayo de anticuerpos antinucleares fue positivo para el 99,6 % de los pacientes en el momento de la inscripción. En el año 5, la positividad de anticuerpos antinucleares por IFA (IFA1 95,2 %; IFA2 98,9 %) se mantuvo alta, mientras que hubo una disminución en la positividad de ELISA (91,3 %, $p < 0,001$).

Se puede observar que, en ambos estudios, el método de ELISA solo arroja un resultado positivo si el paciente tiene un alto título de anticuerpos y que la inmunofluorescencia indirecta es más sensible para aquellos pacientes que tienen títulos más bajos de anticuerpos.

CONCLUSIONES

La positividad de anticuerpos antinucleares de los pacientes evaluados por el método de inmunofluorescencia indirecta fue de 41,43% y la positividad por el método de ELISA fue de 10,00%.

Las mujeres en el grupo etario de 25 a 45 años fue el grupo predominante y al utilizar el test exacto de Fisher, solo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las variables de inmunofluorescencia indirecta y género.

Se aprecia que el 31,43% reflejaron un resultado positivo por el método de inmunofluorescencia indirecta y negativo en ELISA. Solo un 10,00% fueron positivos tanto por inmunofluorescencia indirecta como por ELISA. Dichos pacientes tenían un título mayor a 1:160 en la prueba de inmunofluorescencia indirecta.

RECOMENDACIONES

Fomentar en los médicos de atención primaria que realicen la determinación de anticuerpos antinucleares preferiblemente con el método de inmunofluorescencia indirecta antes que el ELISA, ya que se demostró una baja positividad del ELISA con respecto a la inmunofluorescencia indirecta.

Concientizar a los laboratorios y profesionales que laboran en ellos a través de jornadas científicas de actualización acerca de las limitaciones de los métodos de ELISA e inmunofluorescencia indirecta en la determinación de anticuerpos antinucleares, resaltando el papel protagónico de la inmunofluorescencia indirecta en la detección de anticuerpos nucleares asociados al diagnóstico de patologías autoinmunes como el LES.

Incentivar a los laboratorios a la adquisición del equipo necesario para la aplicación del método de inmunofluorescencia en la determinación de anticuerpos antinucleares y cuando esto no sea posible, referir a los pacientes a centros que puedan ofrecer este método para garantizar resultados específicos y sensibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade LEC, Klotz W, Herold M, et al. 2018. Consenso internacional sobre patrones de anticuerpos antinucleares: definición del patrón ac-29 asociado a anticuerpos contra la ADN topoisomerasa I. Clin Chem Lab Med [Serie en línea] Disponible: 10.1515/cclm-2018-0188 [septiembre, 2022].
- Alsaed OS, Alamliah LI, Al-Radideh O, Chandra P, Alemadi S, Al-Allaf AW. 2021. Clinical utility of ANA-ELISA vs ANA-immunofluorescence in connective tissue diseases. Sci Rep. [Serie en línea] 2021 Apr 15;11(1):8229. Disponible: 10.1038/s41598-021-87366-w. [septiembre, 2022].
- Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, et al. 2017. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. Clin Rev Allergy Immunol. [Serie en línea] Disponible: 10.1007/s12016-015-8510-y 2017;52:1-19. [septiembre, 2022].
- Bhanji RA, Eystathioy T, Chan EKL, et al. 2007. Características clínicas y serológicas de pacientes con autoanticuerpos contra cuerpos GW/P. Clin Immunol [Serie en línea] Disponible: 10.1016/j.clim.2007.07.016 2007;125:247-56. [septiembre, 2022].
- Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. 2010. Anticuerpos antinucleares [Antinuclear antibodies]. Reumatol Clin. [Serie en línea] Jul-Aug;6(4):224-

30. Spanish. Disponible: 10.1016/j.reuma.2009.10.004. [septiembre, 2022]

Casiano CA, Landberg G, Ochs RL, 1993. et al. Autoanticuerpos contra una nueva proteína regulada por el ciclo celular que se acumula en la matriz nuclear durante la fase S y se localiza en los cinetocoros y la zona media del huso durante la mitosis. *J Cell Sci* [Serie en línea] Disponible: 10.1007/s10875-006-9038-y 1993;106:1045-56. [septiembre, 2022].

Chan EKL, von Mühlen CA, Fritzler MJ, Damoiseaux J, Infantino M, Klotz W, Satoh M, Musset L, García-De La Torre I, Carballo OG, Herold M, de Melo Cruvinel W, Mimori T, Andrade LEC; ICAP Committee. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021- The 6th Workshop and Current Perspectives. *J Appl Lab Med*. 2022 Jan 5;7(1):322-330.[Serie en línea] Disponible: 10.1093/jalm/jfab140. Erratum in: *J Appl Lab Med*. 2022 Marzo 04. [Septiembre, 2022].

Choi MY, Clarke AE, Urowitz M, Hanly J, St-Pierre Y, Gordon C, Bae SC, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J, Bernatsky S, Wallace DJ, Isenberg D, Rahman A, Merrill JT, Fortin PR, Gladman DD, Bruce IN, Petri M, Ginzler EM, Dooley MA, Ramsey-Goldman R, Manzi S, Jönsen A, Alarcón GS, van Vollenhoven RF, Aranow C, Mackay M, Ruiz-Irastorza G, Lim S, Inanc M, Kalunian K, Jacobsen S, Peschken C, Kamen DL, Askanase A, Buyon JP, Costenbader KH, Fritzler MJ. Longitudinal analysis of ANA in the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2022 Aug;81(8):1143-1150.

[Serie en línea] Disponible: 10.1136/annrheumdis-2022-222168.
Epub 2022 Mar 25. [Septiembre, 2022].

Conrad K, Schössler W, Hiepe F. 2015. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: a diagnostic reference. 2 3th edition Autoantigens autoantibodies autoimmunity, Pabst , Alemania 2015. 267 pag.

Coppo P, Clauvel JP, Bengoufa D, 2004. et al. Citopenias autoinmunes asociadas con autoanticuerpos contra polipéptidos de la envoltura nuclear. Am J Hematol [Serie en línea] Disponible: 10.1002/ajh.20188 2004;77:241-9. [septiembre, 2022].

Cordero Pérez P, Guel TE, Lopez YK, et al., 2014. Estudio comparativo de dos métodos para la determinación de autoanticuerpos en hepatitis autoinmune. Acta Bioquím Clín Latinoam [Serie en línea] 2014; 48 (4): 403-8 Disponible: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v48n4/v48n4a02.pdf> [septiembre, 2022].

Covini G, Carcamo WC, Bredi E, *et al.* 2012. Autoanticuerpos de barras y anillos citoplasmáticos desarrollados durante la terapia con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica. Antivir Ther [Serie en línea] 2012;17:805-11. Disponible: 10.3851/IMP1993 [Septiembre, 2022].

Cozzani E, Drosera M, Riva S, et al. 2012. Analysis of a multiple nuclear dots pattern in a large cohort of dermatological patients. Clin Lab [Serie en línea] 2012;58:329-32. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22582508/> [septiembre, 2022].

- Dellavance A, Gallindo C, Soares MG, da Silva NP, Mortara RA, Andrade LE. Redefining the Scl-70 indirect immunofluorescence pattern: autoantibodies to DNA topoisomerase I yield a specific compound immunofluorescence pattern. *Rheumatology (Oxford)* [Serie en línea] 2009; 48:632-7. Disponible: 10.1093/rheumatology/kep070 [Septiembre, 2022].
- Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, Chan EKL, Miller FW. Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jun;72(6):1026-1035. Disponible 10.1002/art.41214. Epub 2020 Apr 30. [septiembre, 2022].
- Fritzler MJ, Choi MY, Mahler M. 2018. La prueba de anticuerpos antinucleares en el diagnóstico del síndrome anti-sintetasa y otras miopatías autoinmunes. *J Rheumatol* [Serie en línea] 2018;45:444.1-5. Disponible: 10.3899/jrheum.170258 [septiembre, 2022].
- Gitlits VM, Macaulay SL, Toh BH, *et al.* 2000. Nuevos autoanticuerpos humanos contra fosfoepítomos en autoantígenos cromosómicos mitóticos (MCA). *J Investig Med* [Serie en línea] 2000;48:172-82. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10822897/> [septiembre, 2022].
- Hamaguchi Y, Matsushita T, Hasegawa M, *et al.* Alta incidencia de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica con autoanticuerpos anticentriolo. *Mod Rheumatol* [Serie en línea]

2015;25:798-801. Disponible: 10.3109/14397595.2013.844296 [septiembre, 2022].

Hernández Ramírez DF, Cabiedes J. 2010. Técnicas inmunológicas que apoyan el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes [Immunological Techniques that Support the Diagnosis of the Autoimmune Diseases]. *Reumatol Clin.* [Serie en línea] 2010 May-Jun;6(3):173-7. Spanish. Disponible: 10.1016/j.reuma.2009.10.003. [Septiembre, 2022].

Herold M, Klotz W, Andrade LEC, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Damoiseaux J, Fritzler MJ, von Muhlen CA, Satoh M, Chan EKL. 2018 International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns: defining negative results and reporting unidentified patterns. *Clin Chem Lab Med.* [Serie en línea] 2018; Disponible: 10.1515/cclm-2018-0052 [septiembre, 2022].

Irure-Ventura J, López-Hoyos M. 2022. The Past, Present, and Future in Antinuclear Antibodies (ANA). *Diagnostics (Basel).* [Serie en línea]. 2022 Mar 7;12(3):647. doi: 10.3390/diagnostics12030647. [Septiembre, 2022].

Johnson SR, Fransen J, Khanna D, 2012. et al. Validación de posibles criterios de clasificación para la esclerosis sistémica. *Arthritis Care Res* [Serie en línea]. Disponible: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2020000200091 [Septiembre, 2022].

- Loock CD, Egerer K, Feist E, Burmester GR. 2017. Automated evaluation of ANA under real-life conditions. *RMD Open*. [Serie en línea]. 2017 Apr 24;3(1):e000409. Disponible: [10.1136/rmdopen-2016-000409](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000409). [septiembre, 2022].
- Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, et al. 2011. El patrón en la prueba de anticuerpos antinucleares-HEp-2 es un parámetro crítico para discriminar individuos sanos con anticuerpos antinucleares positivos y pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. *Artritis y reumatismo* [Serie en línea] 2011;63:191-200 Disponible: [10.1002/art.30084](https://doi.org/10.1002/art.30084) [Septiembre, 2022].
- Mahler M, Fritzler MJ, Satoh M. 2015. Autoanticuerpos contra el complejo de procesamiento de ARN mitocondrial (MRP), también conocido como autoantígeno Th/To. *Autoimmune Rev* [Serie en línea] Disponible: [10.1016/j.autrev.2014.11.007](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.007) 2015;14:254-7. [septiembre, 2022].
- Miyachi K, Hankins RW, Matsushima H, et al. 2003. Perfil y significado clínico de los anticuerpos antinucleares encontrados en pacientes con cirrosis biliar primaria: un estudio multicéntrico. *J Autoimmun* [Serie en línea] Disponible: [10.1016/s0896-8411\(03\)00033-7](https://doi.org/10.1016/s0896-8411(03)00033-7) 2003;20:247-54. [septiembre, 2022].
- Mozo L, Gutiérrez C, Gómez J. 2008. Anticuerpos contra el aparato del huso mitótico: importancia clínica de los autoanticuerpos NuMA y HsEg5. *J Clin Immunol* [Serie en línea] 2008;28:285-90. Disponible: [10.1007/s10875-008-9170-y](https://doi.org/10.1007/s10875-008-9170-y) [septiembre, 2022].

- Murota M, Nishioka M, Fujita J, et al. 2001. Anticuerpos anti-citoqueratina en sueros de pacientes con hepatitis autoinmune. *Clin Exp Immunol* [Serie en línea] Disponible: [10.1046/j.1365-2249.2001.01568.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01568.x) 2001;125:291-9 [Septiembre, 2022].
- Nardi N, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, et al. Autoanticuerpos circulantes contra antígenos nucleares y no nucleares en el síndrome de Sjögren primario: prevalencia y significado clínico en 335 pacientes. *Clin Rheumatol* [Serie en línea] 2006;25:341-6. Disponible: [10.1007/s10067-005-0059-3](https://doi.org/10.1007/s10067-005-0059-3) [Septiembre, 2022].
- Northway, JD y Tan, EM 1972. Diferenciación de anticuerpos antinucleares que dan patrones de tinción moteada en inmunofluorescencia. *Inmunología Clínica e Inmunopatología* [Serie en línea], 1, 140-154. Disponible: <https://doi.org/10.1016/0090-1229%2872%2990013-X> [Septiembre, 2022].
- Oliva, J.R., Arroyo- Acevedo, J.L., Oliva-Candela, J.A., García-Hjarles, M.A. 2019. Patrones de tinción de anticuerpos antinucleares identificados por Inmunofluorescencia indirecta en pacientes con enfermedad del tejido conectivo. *Rev Med Hered.* [Serie en línea] 2019; 30:33-39. Disponible: <https://doi.org/10.20453/rmh.v30i1.3470> [Septiembre, 2022].
- Olsen NJ, Choi MY, Fritzler MJ. 2017. Emerging technologies in autoantibody testing for rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2017. [Serie en línea] Jul 24;19(1):172. Disponible: [10.1186/s13075-017-1380-3](https://doi.org/10.1186/s13075-017-1380-3). [Septiembre, 2022].

- Onouchi H, Muro Y, Tomita Y. 1999. Características clínicas y distribución de subclases IgG de anticuerpos anti-p80 coilin. *J Autoimmun* [Serie en línea] Disponible: 10.1006/jaut.1999.03181999;13:225-32 [Septiembre, 2022].
- Op De Beéck K, Vermeersch P, Verschueren P, Westhovens R, Mariën G, Blockmans D, Bossuyt X. 2012. Antinuclear antibody detection by automated multiplex immunoassay in untreated patients at the time of diagnosis. *Autoimmun Rev.* [Serie en línea] 2012 Dec;12(2):137-43. Disponible: 10.1016/j.autrev.2012.02.013. [Septiembre, 2022].
- Orme ME, Andaluca C, Sjölander S, Bossuyt X. A hierarchical bivariate meta-analysis of diagnostic test accuracy to provide direct comparisons of immunoassays vs. indirect immunofluorescence for initial screening of connective tissue diseases. *Clin Chem Lab Med.* [Serie en línea]. 2020 Apr 30;59(3):547-561. Disponible: 10.1515/cclm-2020-0094. [Septiembre, 2022].
- Pascual MJ, González C, Navajo JA, González-Buitrago JM. Utility of a synthetic poly dT band included in a commercial blot assay to detect anti-DNA antibodies. *J Clin Lab Anal.* 1999;13(6):287-90. disponible: 10.1002/(SICI)1098-2825(1999)13:6<287::AID-JCLA6>3.0.CO;2-K. [Septiembre, 2022].
- Rattner JB, Mack GJ, Fritzler MJ. 1998. Autoanticuerpos contra componentes del aparato mitótico. *Mol Biol Rep* [Serie en línea] 1998;25:143-55. Disponible: 10.1023/a:1016523013819 [Septiembre, 2022].

- Reimer G, Rose KM, Scheer U, 1987. et al. Autoanticuerpo contra la ARN polimerasa I en sueros de esclerodermia. *J Clin Invest* [Serie en línea] Disponible: 10.1172/JCI112809 1987;79:65-72. [Septiembre, 2022].
- Shovman O, Gilburd B, Barzilai O, Shinar E, Larida B, Zandman-Goddard G, Binder SR, Shoenfeld Y. Evaluation of the BioPlex 2200 ANA screen: analysis of 510 healthy subjects: incidence of natural/predictive autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1050:380-8.[Serie en línea] Disponible: 10.1196/annals.1313.120. [septiembre, 2022].
- Stinton LM, Eystathioy T, Selak S, et al. Autoantibodies to protein transport and messenger RNA processing pathways: endosomes, lysosomes, Golgi complex, proteasomes, assemblyosomes, exosomes, and GW bodies. *Clin Immunol* [Serie en línea] 2004;110:30-44 [Septiembre, 2022].
- Tebo AE. 2017. Recent Approaches To Optimize Laboratory Assessment of Antinuclear Antibodies. *Clin Vaccine Immunol.* [Serie en línea] 2017 Dec 5;24(12):e00270-17. Disponible: 10.1128/CVI.00270-17. [Septiembre, 2022].
- Tozzoli R, Antico A, Porcelli B, Bassetti D. 2012. Automation in indirect immunofluorescence testing: a new step in the evolution of the autoimmunology laboratory. *Auto Immun Highlights.* [Serie en línea] 2012 Jul 13;3(2):59-65. Disponible: 10.1007/s13317-012-0035-2. [Septiembre, 2022].

Zhao Z, Weinstein E, Tuzova M, et al 2005.. Reactividad cruzada de anticuerpos anti-ADN de lupus humano con alfa-actinina y potencial nefritogénico. *Arthritis Rheum* [Serie en línea] Disponible: [10.1002/art.20862](https://doi.org/10.1002/art.20862) 2005;52:522-30. [Septiembre, 2022].

APÉNDICES

Apéndice A

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“Dr. Francisco Battistini Casalta”

Ciudad Bolívar, septiembre de 2022.

Señor Carlos Bisignano

Su despacho. _

Reciba un cordial saludo, por medio de la presente hacemos solicitud, de llevar a cabo la ejecución del trabajo de investigación titulado: **CORRELACION DIAGNOSTICA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POR ELISA E INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO ROYBIS. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR. JULIO A SEPTIEMBRE DE 2022.** Que será presentado posteriormente como trabajo de grado, siendo un requisito parcial para optar por el título de Licenciado en Bioanálisis en dicho ente educativo. Durante la realización del mencionado trabajo de investigación se contará con la asesoría del Lcdo. Abimael Gómez.

Sin más que agregar, agradecemos toda su colaboración en nuestro caso.

Atentamente.

Cremona, Anthony C.I. 27.902.523

García, Jesús C.I. 26.499.866

Apéndice B



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“Dr. Francisco Battistini Casalta

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo; _____ portador de la cédula de identidad V() E()
_____ acepto participar en el trabajo de investigación
realizado por los bachilleres Cremona Anthony y Jesús Garcia como requisito parcial
para optar al título de licenciados en bioanálisis, el cual lleva por nombre:
**CORRELACION DIAGNOSTICA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES
POR ELISA E INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA EN PACIENTES
ATENDIDOS EN EL LABORATORIO ROYBIS. CIUDAD BOLÍVAR,
ESTADO BOLÍVAR. JULIO A SEPTIEMBRE DE 2022.** para dicho estudio es
necesario extraer una muestra de sangre, los datos personales serán extraídos del
sistema de esta institución, se procederá a evaluar los anticuerpos antinucleares por el
método de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ensayo ligado a enzimas, (ELISA)
es ultimo será completamente gratuito esto con el fin de obtener información para
desarrollar dicho trabajo tomando la importancia aumentar los conocimientos sobre
los métodos y prácticas realizadas en el laboratorio clínico.

*NO será revelado mi nombre o número personal.

Apéndice C

**Formulario de recolección de datos para relacionar los anticuerpos
antinucleares por ELISA e inmunofluorescencia en pacientes atendidos en el
Laboratorio Roybis, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar. Julio a septiembre de 2022.**

Código ID de muestra: _____ Fecha: ____/____/____

Nombre y Apellido:

C.I: _____ Edad: _____ Sexo: M _____ F _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Datos Clínicos Epidemiológicos

Impresión Diagnostica:

- Lupus Eritematoso sistémico
- Artritis Reumatoide
- Síndrome de Sjögren
- Esclerosis Sistémica
- Otros _____

ANA (IFI): Código Patrón: _____ Título de dilución: _____

Negativo_____

ANA ELISA: Positivo _____ UI/ml Negativo _____ UI/ml

Bioanalista

Apéndice D (1)

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“Dr. Francisco Battistini Casalta”
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

Ciudad Bolívar.

Dra. Mercedes Romero

Metodólogo

Sirva la presente para saludar y a la vez informar, que con mi carácter de Metodólogo realice el análisis con carácter de juicio de experto, con la finalidad de validar y corregir de ser necesario el instrumento de medición a implementar en este trabajo que lleva por título: **CORRELACION DIAGNOSTICA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POR ELISA E INMUNOFUORESCENCIA INDIRECTA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO ROYBIS. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR. JULIO A SEPTIEMBRE DE 2022.** el cual es tutorado por el Prof. Abimael Gómez CI. 20.013.129

Sin más que agregar, nos despedimos.

Atentamente

Cremona, Anthony C.I. 27.902.523

García, Jesús C.I. 26.499.866

En el presente estudio apruebo de forma satisfactoria que el instrumento a utilizar cumple con los objetivos del mismo.

Dra. Mercedes Romero Metodólogo.

Apéndice D (2)

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“Dr. Francisco Battistini Casalta”
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

Ciudad Bolívar.

Prof. María Eugenia Tepedino

Miembro de la Comisión de Tesis

Sirva la presente para saludar y a la vez informar, que con mi carácter de Metodólogo realice el análisis con carácter de juicio de experto, con la finalidad de validar y corregir de ser necesario el instrumento de medición a implementar en este trabajo que lleva por título **CORRELACION DIAGNOSTICA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POR ELISA E INMUNOFUORESCENCIA INDIRECTA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO ROYBIS. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR. JULIO A SEPTIEMBRE DE 2022.** el cual es tutorado por el Prof. Abimael Gómez CI. 20.013.129

Sin más que agregar, nos despedimos.

Atentamente

Cremona, Anthony C.I. 27.902.523

García, Jesús C.I. 26.499.866

En el presente estudio apruebo de forma satisfactoria que el instrumento a utilizar cumple con los objetivos del mismo.

Prof. María Eugenia Tepedino

Apéndice D (3)

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“Dr. Francisco Battistini Casalta”
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

Ciudad Bolívar.

Prof. Carmen Rodríguez

Especialista en Estadística

Sirva la presente para saludar y a la vez informar, que con mi carácter de Metodólogo realice el análisis con carácter de juicio de experto, con la finalidad de validar y corregir de ser necesario el instrumento de medición a implementar en este trabajo que lleva por título **CORRELACION DIAGNOSTICA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POR ELISA E INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO ROYBIS. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR. JULIO A SEPTIEMBRE DE 2022.** el cual es tutorado por el Prof. Abimael Gómez CI. 20.013.129

Sin más que agregar, nos despedimos.

Atentamente

Cremona, Anthony C.I. 27.902.523

García, Jesús C.I. 26.499.866

En el presente estudio apruebo de forma satisfactoria que el instrumento a utilizar cumple con los objetivos del mismo.

Prof. Carmen Rodríguez - Estadístico

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

TÍTULO	CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POR ELISA E INMUNOFUORESCENCIA INDIRECTA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO ROYBIS. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR. JULIO A SEPTIEMBRE DE 2022
---------------	---

AUTOR (ES):

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CVLAC / E MAIL
Cremona Dávila Anthony Ramón	CVLAC: 27.902.523 E MAIL:cremonadavila@gmail.com
García Terrizzi, Jesús Enrique Tindaro	CVLAC: 26.499.866 E MAIL: jesusetgt.5@gmail.com

PALÁBRAS O FRASES CLAVES:

Anticuerpos antinucleares
Inmunofluorescencia indirecta
ELISA
Reumatología
Lupus eritematoso sistémico

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ÀREA y/o DEPARTAMENTO	SUBÀREA y/o SERVICIO
Dpto de Bioanálisis	Inmunología
	Infectología

RESUMEN (ABSTRACT):

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son inmunoglobulinas dirigidas contra componentes nucleares y citoplasmáticos de células autólogas, los cuales reflejan la pérdida de la tolerancia inmunológica y su origen es multifactorial. Se realizó un estudio de tipo descriptivo y de corte transversal para relacionar los anticuerpos antinucleares por ELISA e inmunofluorescencia indirecta en pacientes atendidos en el laboratorio Roybis, Ciudad Bolívar, estado Bolívar en el periodo comprendido entre julio a septiembre del año 2022. La población estuvo representada por 70 pacientes de ambos géneros a los cuales se les realizó la prueba de anticuerpos antinucleares por el método de ELISA e inmunofluorescencia indirecta. De la población estudiada, 29 pacientes dieron positivo por inmunofluorescencia indirecta (41,43%) y 7 pacientes por el método de ELISA (10,00%). En cuanto al género, se observó que el total de la población que resulto positivo en las pruebas era del sexo femenino (IFI: 41,43%. ELISA:10%), según el test de Fisher (igual a 0,04), este resultado fue significativo ($p < 0,05$). De los 29 pacientes que presentaron positividad por IFI, 13 pacientes (18,58%) se encontraban en el rango etario de 25-45 años, asociándose con la edad reproductiva de los pacientes, igualmente a través del método de ELISA, de los 7 pacientes (10,00%) que resultaron positivos, 4 (5,71%) se encontraban dentro del rango etario de 25 a 45 años, estos resultados según el test exacto de Fisher no fueron significativos. Luego de describir los resultados positivos y negativos por los métodos de inmunofluorescencia indirecta y ELISA, se aprecia que 58,57% de los pacientes arrojaron resultados negativos en ambos métodos. El 31,43% reflejaron un resultado positivo por el método de inmunofluorescencia indirecta y negativo en ELISA y 10,00% fueron positivos tanto por inmunofluorescencia indirecta como por ELISA. Cabe destacar que los pacientes positivos por ELISA tenían un título de anticuerpos mayor a 1:160 en la prueba de inmunofluorescencia indirecta.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

CONTRIBUIDORES:

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
	ROL	CA	AS	TU(X)	JU
Lcdo. Abimael Gómez	CVLAC:	20.015.129			
	E_MAIL	abimaelgomez@gmail.com			
	E_MAIL				
	E_MAIL				
Lcda. Esmeralda Partidas	ROL	CA	AS	TU	JU(X)
	CVLAC:	13.473.407			
	E_MAIL	gpartidas@gmail.com			
	E_MAIL				
Dra. Yurilis Fuentes	ROL	CA	AS	TU	JU(X)
	CVLAC:	14.288.601			
	E_MAIL	yurilisfuentes@gmail.com			
	E_MAIL				
	ROL	CA	AS	TU	JU
	CVLAC:				
	E_MAIL				
	E_MAIL				
	CVLAC:				
	E_MAIL				

FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

2023	02	22
AÑO	MES	DÍA

LENGUAJE. SPA

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ARCHIVO (S):

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
Tesis correlación diagnóstica de anticuerpos antinucleares por ELISA e inmunofluorescencia indirecta en pacientes atendidos en el Laboratorio Roybis. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar. julio a septiembre de 2022	. MS.word

ALCANCE

ESPACIAL: Laboratorio Roybis, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar.

TEMPORAL: 10 AÑOS

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Licenciatura en Bioanálisis

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Pregrado

ÁREA DE ESTUDIO:

Dpto. de Bioanálisis

INSTITUCIÓN:

Universidad de Oriente

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI - 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE SISTEMA DE BIBLIOTECA
RECIBIDO POR <i>[Signature]</i>
FECHA <i>5/8/09</i> HORA <i>5:20</i>

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

[Signature]
JUAN A. BOLAÑOS CUNPEL
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Telemática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/maruja

Apertado Correos 094 / Teléf: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
"Dr. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA"
COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

DERECHOS

De acuerdo al artículo 41 del reglamento de trabajos de grado (Vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009)

"Los Trabajos de grado son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y solo podrán ser utilizadas a otros fines con el consentimiento del consejo de núcleo respectivo, quien lo participara al Consejo Universitario "

AUTOR(ES)

Anthony C.

Br. Cremona Dávila Anthony Ramón
C.I. 27902523
AUTOR

Jesús Enrique

Br. García Terrizzi Jesús Enrique
C.I. 26499866
AUTOR

JURADOS

Abimael Gómez

TUTOR: Prof. ABIMAEEL GÓMEZ
C.I.N. 26015129

EMAIL: abimaelgomez@unio.edu.ve

Yerilis Fuentes

JURADO Prof. YERILIS FUENTES
C.I.N. 14288601

EMAIL: yerilisfuentes@gmail.com

Esmeralda Partidas

JURADO Prof. ESMERALDA PARTIDAS
C.I.N. 13473407

EMAIL: espartidas@gmail.com

P. COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

