

1990-B

REG. N°. 083559926

---

# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

---

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



ANTICUERPOS ANTINUCLEARES OCULTOS EN SUEROS  
DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO  
(L E S)

## TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
LICENCIADO EN BIOLOGIA  
P R E S E N T A :

JULIA RODRIGUEZ GARCIA

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. SILVIA MEJIA ARREQUIN

GUADALAJARA, JALISCO

1992

## A G R A D E C I M I E N T O S

A MI MAMA Y MIS HERMANAS  
POR BRINDARME SU APOYO Y SU PACIENCIA.

QFB SILVIA MEJIA ARREQUIN  
POR DARME ALGUNOS DE SUS TANTOS  
CONOCIMIENTOS, GUIARME EN ESTE TRABAJO  
Y BRINDARME SU AMISTAD.

M EN C ERENDIRA  
POR SU AMISTAD Y SUS  
ACERTADOS CONSEJOS.

QFB RODOLFO  
POR LA ORIENTACION Y SUS CONOCIMIENTOS  
QUE VINIERON A COMPLEMENTAR LA  
TERMINACION DE ESTE TRABAJO.

## D E D I C A T O R I A

ESTE TRABAJO SE LO DEDICO A TODOS LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ( L E S ), QUE COOPERARON PARA QUE SE LLEVARA A CABO ESTE TRABAJO CON ALGUNA ESPERANZA PARA MANTENERSE EN PIE Y SEGUIR LUCHANDO POR LO MAS BELLO QUE PUEDA EXISTIR: "LA VIDA".

**REPORTE DE ANOMALIAS**

**CUCBA**

**A LA TESIS:**

**LCUCBA00322**

**Autor:**

**Rodriguez Garcia Julia**

**Tipo de Anomalía:**

**Errores de Origen: Faltante de Índice de contenido**

CAPITULO I

## INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria aguda o crónica, autoinmune, en la cual los pacientes desarrollan anticuerpos dirigidos contra sus propios antígenos. La enfermedad afecta predominantemente a las mujeres (1:4) y es más frecuente en la raza negra (14).

El origen del lupus eritematoso sistémico (LES), no está definido; pero se sabe que están involucrados factores genéticos, inmunológicos, virales y ambientales (9).

Entre los trastornos inmunológicos que presenta el paciente, además de la formación de autoanticuerpos, está la disminución de los linfocitos T y aumento de los B; que son las células productoras de anticuerpos. Aunque cuantitativamente no se ha informado de la elevación de los niveles de inmunoglobulinas en forma específica de acuerdo al tipo de anticuerpos que presentan estos pacientes (2).

Durante el desarrollo de la enfermedad destaca la presencia de una gran variedad de anticuerpos en el suero; que precipitan en frío (crioglobulinas) y que son agregados de IgG, IgM y de complemento (factores de activación) (26).

Uno de los anticuerpos que se han encontrado en el suero

ro de estos pacientes con LES, es el que está dirigido contra el ADN nativo de doble cadena (ADNn). Además de la determinación de los anticuerpos anti-ADNn; la demostración de la disminución total del complemento o la disminución de las fracciones C3 y C4 son de gran valor para el diagnóstico de este padecimiento (26, 24).

Kunkel, uno de los pioneros en el estudio de las alteraciones inmunológicas en el LES, describe a los autoanticuerpos que se encuentran en la enfermedad y los divide de manera general en dos grupos:

- A. Aquellos que están dirigidos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos.
- B. Los que están dirigidos a órganos específicos: antígenos tiroideos, de músculo, hígado, estómago, suprarrenales (18).

En las enfermedades autoinmunes es de gran valor la determinación de los anticuerpos antinucleares (AAN), especialmente en el prototipo de ellas, LES; sin embargo, existe una pequeña proporción de pacientes, donde los anticuerpos antinucleares dan resultados falsos negativos por los métodos tradicionales (inmunofluorescencia indirecta, utilizando como sustrato antigénico hígado de rata); esto provoca desconcierto en el diagnóstico y pronóstico del padecimiento.

Estos casos son denominados "seronegativos" (21).

El por qué de los resultados falsos negativos no está aclarado, aunque algunos investigadores citan que estas reacciones podrían haberse producido por la ausencia de algún factor sérico o deberse al exceso de alguno de ellos (14).

Viendo la frecuencia con la que se presentan estas reacciones, se implementó la técnica de inmunofluorescencia indirecta, utilizando como substrato antigénico, células HEp-2 y cortes de hígado de rata y se reveló la unión antígeno-anticuerpo con antisueros del tipo IgG y C3, marcados con isotiocianato de fluoresceína donde la técnica presenta una mayor sensibilidad para C3, dando un alto porcentaje de casos positivos, no así para IgG (11).

CAPITULO II

## ANTECEDENTES

La historia de los anticuerpos antinucleares, se inició con la descripción de las células LE (polimorfonucleares que fagocitan linfocitos ) en 1948 por Malcon Hargraves y colaboradores; ésta fue la primera evidencia de un anticuerpo que pareció reaccionar con el núcleo de una célula autóloga, así como heteróloga. Aunque esta prueba se utiliza ampliamente hasta la actualidad, tiene sus limitaciones en lo que respecta a su realización, su pobre cuantificación y su interpretación hasta cierto punto subjetiva (10).

Desde 1954, se localizaron en el suero de estos pacientes con LES, varios anticuerpos poco frecuentes, que actúan en contra de los propios tejidos del paciente (23).

En 1957, Friuo dió a conocer la técnica "anticuerpos antinucleares fluorescentes" ( FANA ). Método que estandarizó el estudio de los pacientes con sospecha de alguna enfermedad del tejido conjuntivo (6).

Desde hace 20 años, el uso de inmunofluorescencia indirecta para la detección de los anticuerpos antinucleares ( AAN ), en el suero de los pacientes con enfermedades reumáticas generalizadas, se ha venido utilizando de manera rutinaria en diversos hospitales. Inicialmente se utilizaron --

cortes de tejidos de mamíferos como substrato antigénico y - esto se sigue haciendo en la mayoría de los lugares, utilizando fundamentalmente cortes de hígado y riñón de rata. Posteriormente se ha introducido el uso de diversas líneas celulares como substrato antigénico, entre los cuales, las más usadas son los fibroblastos de ratón y las células HEp-2.

Con el uso de estos últimos substratos existe la ventaja de que se suprime la fluorescencia inespecífica, que con frecuencia se observa al utilizar tejidos de mamíferos, ya que con las líneas celulares se tienen células individuales desprovistas de tejido conjuntivo intracelular (28).

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad reumática autoinmune en la cual se ha encontrado anticuerpos dirigidos contra diversos componentes del núcleo, nucleolo y citoplasma celular. Su concentración y especificidad, son controles invaluable para el tratamiento, manejo y pronóstico del paciente (22).

Estos anticuerpos pueden clasificarse de acuerdo a su especificidad: anti-Sm ( anticuerpo dirigido a riboproteínas y se encuentra en LES ), anti-ADN ( anticuerpo dirigido contra el ADN y se encuentra en LES ), anti-RNP ( anticuerpo dirigido a ribonucleoproteínas y se encuentra en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo ) y RAP ( anticuerpo que se encuentra en artritis reumática (4).

La valoración de los anticuerpos antinucleares ( AAN ) se da en cruces dependiendo de su concentración (+,,,+).

La presencia de anticuerpos antinucleares dirigidos contra el ADN nativo de doble cadena ( ADNn ), se considera que es exclusivamente de pacientes con LES, mientras que aquellos de ADN de una sola cadena, se pueden encontrar en otras enfermedades reumáticas.

Los títulos de anticuerpos anti-ADN se han correlacionado estrechamente con la actividad de la enfermedad; anticuerpos que disminuyen al iniciar el tratamiento con inmunosupresores y que hay una elevación de los mismos al exacerbarse los síntomas (3).

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad difícil de diagnosticar en su inicio. Algunos pacientes empiezan con trombocitopenia ( TP ). La trombocitopenia que precede al LES es difícil de diferenciar de la TP de otros orígenes; lo que retarda el diagnóstico y tratamiento adecuados. En pacientes con trombocitopenia que precede al LES, los anticuerpos antinucleares suelen ser negativos; por esta razón no puede predecirse cuáles pacientes con TP desarrollarán LES, posteriormente (27).

C A P I T U L O   I I I

## HIPOTESIS

La detección de anticuerpos antinucleares ( AAN ), en pacientes con LES seronegativos, es más eficiente cuando se detectan los complejos inmunes en substratos antigénicos de células HEp-2 y cortes de hígado de rata, al ser revelados con anti-C3.

CAPITULO IV

## OBJETIVO

Demostrar en sueros de pacientes con LES, la sensibilidad de la técnica de inmunofluorescencia indirecta, utilizando como sustrato antigénico células HEP-2 y revelados con anti-C3, ya que por los métodos tradicionales resultan negativos.

C A P I T U L O   V

## JUSTIFICACION

En algunos pacientes con lupus eritematoso sistémico, no se detectan anticuerpos antinucleares, por lo que se les denomina "seronegativos". Viendo la frecuencia con la que se presenta este problema, se decidió realizar un estudio tendiente a evaluar una alternativa de laboratorio, con la cual, los anticuerpos antinucleares ocultos sean revelados y a la vez aportar un dato para el mejor manejo de estos pacientes.

CAPITULO VI

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 40 pacientes con LES, provenientes del Centro Médico de Occidente. 38 fueron sexo femenino y 2 del sexo masculino, con edades comprendidas entre 17 y 57 años (edad promedio de 37 años). Todos los pacientes se encontraron en remisión (sin síntomas) bajo tratamiento de prednisona, cloquina y peroxican. Como testigos se estudiaron 10 sujetos clínicamente sanos.

## Obtención de muestras

Se tomaron 10 ml. de sangre venosa periférica en jeringa desechable, la cual se depositó en un tubo de ensayo y se dejó retraer el coágulo para obtener el suero. De inmediato se tomó una alícuota para determinar las fracciones C3 y C4 del complemento, el resto se congeló a -20C hasta el momento de realizar las pruebas de inmunofluorescencia. Así mismo se tomó un fragmento de hígado de ratón de la cepa Balb/C sacrificados por descerebración. El fragmento de hígado de rata se montó en una platina metálica con una base de gel (Tissu-Tek Clay Adams 9001085). Se conservaron dentro del criostato a una temperatura de -25C hasta que se hicieron los cortes de 4 micras para ser estudiados como substrato antigénico.

Las placas de células HEp-2 fueron un donativo del labo-

ratorio de análisis clínicos del Hospital de Pediatría (IMSS).

#### Inmunodifusión radial

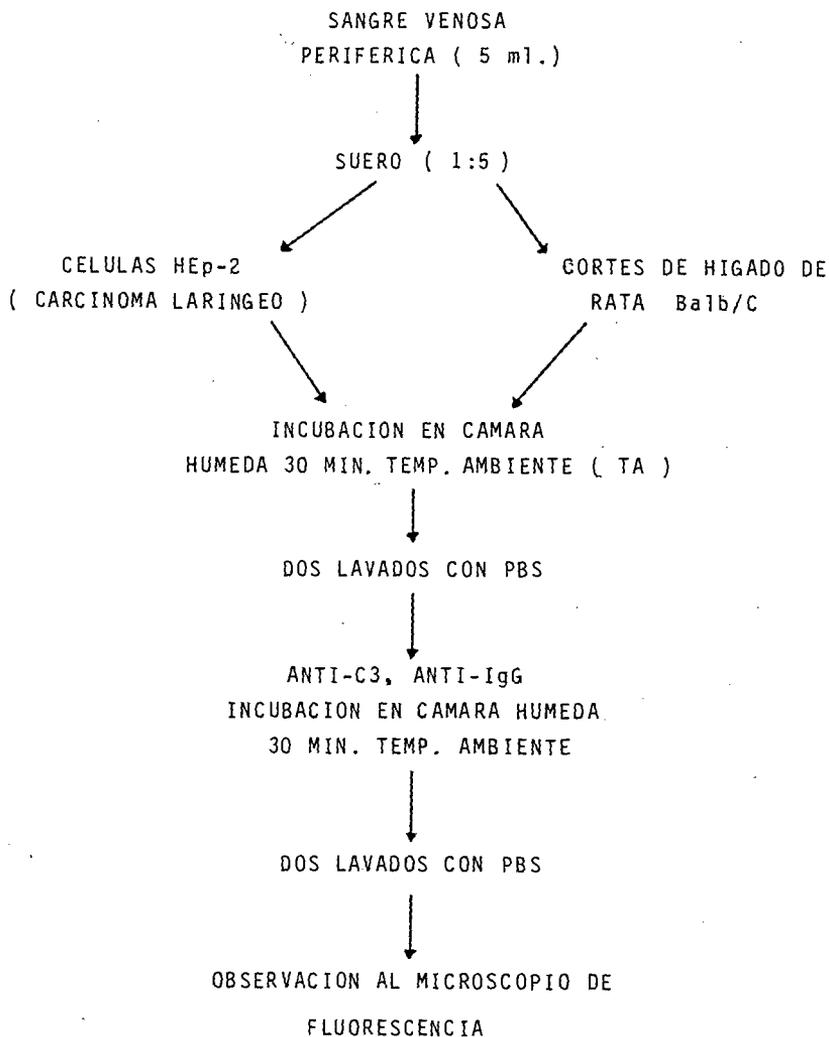
Utilizada para cuantificar las fracciones C3 y C4 del complemento. Enseguida de obtener el suero, se colocaron 10 microlitros en cada pocillo de las cajas de inmunodifusión (Norpartigen), se dejaron reposar a temperatura ambiente por 24 - 48 horas. La lectura de la inmunodifusión se hace con la ayuda de una lupa graduada por medio de la cual se obtiene una cifra correspondiente al diámetro de la difusión, esta cifra se lleva a tablas con valores ya establecidos por la casa fabricante. Dicha lectura da concentraciones en gramos por litro (8).

#### Inmunofluorescencia indirecta

Se diluyó el suero de los pacientes y controles con PBS (1:5) y se colocaron 10 microlitros de la dilución sobre los cortes de hígado de rata y células HEp-2, las cuales son fijados previamente en acetona por 10 minutos, se incubaron 30 minutos a temperatura ambiente en cámara húmeda, se lavaron dos veces con PBS por 5 minutos en los recipientes de Koplín con agitación suave, se eliminó el PBS y los cortes de hígado de rata y células HEp-2 se cubrieron con 10 microlitros de anti-C3 y de anti-IgG humana en cabra conjugada con FITC (isotiocianato de fluoresceína), se incubaron - -

durante 30 minutos en cámara húmeda a temperatura ambiente. - Se lavaron los cortes de hígado y células HEp-2 dos veces con PBS por 5 minutos, se dejaron estilar y se cubrieron con una gota de glicerina amortiguada entre porta y cubreobjetos. Las preparaciones se observaron al microscopio de fluorescencia.

## FLUJOGRAMA



CAPITULO VII

## RESULTADOS

En la tabla No. 1 se observa que al utilizar como substrato antigénico células HEp-2, el 47.5% de sueros de pacientes - con LES fueron positivos para IgG y el 77.5% con anti-C3. Cuando se utilizó como substrato hígado de rata, 30% de los sueros fueron positivos para IgG y el 46.7% lo fueron para C3.

Estos resultados muestran una elevación importante de la positividad de los sueros de los pacientes con LES cuando se - utiliza como substrato las células HEp-2, puesto que el 52.5% de los sueros fueron negativos para IgG y el porcentaje de negatividad se redujo al 22.5% al utilizar anti-C3. Los resultados con hígado de rata muestran una similitud en su comportamiento con anti-IgG y C3. Aunque los porcentajes de positividad fueron más bajos 30% y 46.7% respectivamente, los cuales - no son significativos.

Para apoyar estos resultados, realizamos algunas pruebas estadísticas como son:  $\chi^2$  para saber si habfa significancia - entre nuestros porcentajes, los cuales se observan en las tablas No. 2 y 3. También se realizó la prueba de comparaciones de Cok Man para observar la sensibilidad de los dos substratos; así como de los dos antisueros utilizados, esto lo podemos observar en la tabla No. 4 y 5.

Los patrones de inmunofluorescencia observados con mayor frecuencia fueron el homogéneo ( se observa fluorescencia difusa distribuida uniforme en todo el núcleo ) y el granular fino ( el núcleo de las células muestran una apariencia finamente granular ) según se muestran en las fotografías No. 1 y 2.

En la medición de las fracciones C3 y C4 en el suero de los pacientes con LES, no se muestra ninguna alteración; las cifras se encuentran normales con respecto a los valores de referencia. La media que se obtuvo en C3 fue de  $\bar{X} = 1.35$  y la de C4 fue de  $\bar{X} = 0.45$  y la desviación estándar fueron para C3 de 0.47 y para C4 de 0.293, estos datos se compararon por medio de una T. estuden y no obtuvimos ninguna significancia. Esto se observa en la tabla No. 6 en donde solo se graficó los valores de C3 por ser los más importantes para nosotros.

CAPITULO VIII

TABLA No. 1

Porcentajes obtenidos de casos positivos y negativos, -  
utilizando los dos substratos; células HEp-2 y cortes de hígado de rata y los dos antisueros anti-IgG y anti-C3.

No. de casos positivos y negativos y sus porcentajes.

Células HEp-2		Hígado de rata	
C3	IgG	C3	IgG
+ 31/77.5%	19/47.5%	14/46.7%	9/30%
- 9/22.5%	21/52.5%	16/53.5%	21/70%
Total			
40	40	30	30

Nota = 40 y 30 son los totales de muestras utilizadas en cada substrato.

TABLA No. 2

Significancia y diferencias de positividad.

En este cuadro observamos que con el sustrato de células HEp-2 y con los dos antisueros anti-IgG y anti-C3 obtuvimos 50 pruebas positivas con una significancia de  $P = 0.01$ .

	HEp-2 C3	HEp-2 IgG	
+	31	19	50 Pruebas positivas
-	9	21	30 Pruebas negativas
Total	40	40	80 Pruebas totales

$\chi^2(1) = 7.68 \quad p = 0.01$

En este cuadro observamos que la positividad en hígado de rata con los dos antisueros anti-IgG y anti-C3, se redujo a menos de la mitad de las pruebas positivas obtenidas en el sustrato de célula HEp-2. Obtuvimos solo 23 pruebas positivas, no siendo significativo (NS).

	Híg. Rata C3	Híg. Rata IgG	
+	14	9	23 Pruebas positivas
-	16	21	37 Pruebas negativas
Total	30	30	60 Pruebas totales

$\chi^2(1) = 1.76 \text{ NS.}$

TABLA No. 3

En este cuadro observamos que con el anti-C3 en los dos substratos ( células Hep-2 y hígado de rata ), obtuvimos 45 pruebas positivas dándonos una significancia de  $p = 0.01$ .

	Hep-2	Hfg. Rata	
	C3	C3	
+	31	14	45 Pruebas positivas
-	9	16	25 Pruebas negativas
Total	40	30	70 Pruebas totales

$\chi^2(1) = 7.10 \quad p = 0.01$

En este cuadro se observa el anti-IgG en los dos substratos ( células HEp-2 y cortes de hígado de rata ), obteniendo - 28 pruebas positivas. No siendo significativo.

	HEp-2	Hfg. Rata	
	IgG	IgG	
+	19	9	28 Pruebas positivas
-	21	21	42 Pruebas negativas
Total	40	30	70 Pruebas totales

$\chi^2(1) = 2.19 \quad NS$

TABLA No. 4

Comparaciones entre los dos substratos y los dos antisue-  
ros para observar la sensibilidad del método.

En esta tabla se observa que se dió una distribución alea-  
toria en los dos substratos ( hígado de rata y células HEP-2 ),  
como podemos ver en la primera comparación en donde comparamos  
anti-IgG con anti-C3 en células HEP-2, dándonos 16 casos posi-  
tivos y 6 negativos para los dos antisue-  
ros. Observamos que -  
para anti-IgG 15 casos son negativos; pero al ser revelados -  
con anti-C3 estos casos resultan positivos. Estos 15 casos de  
los 40 que se utilizaron como un total de las muestras nos dan  
un 37.5% de mayor sensibilidad para anti-C3. Solo se obtuvie-  
ron 3 casos negativos para anti-C3.

Este proceso se sigue en todas las demás comparaciones -  
realizadas (2, 3, 4).

(1)

		HEP-2		
		IgG		
		+	-	
HEP-2 C3	+	16	15	— 37.5% sensibilidad para anti-C3, $p > 0.01$
	-	3	6	

Simbología = Casos negativos para anti-C3

Distribución aleatoria

TABLA No. 5

(2)

Hfg. Rata  
C3

		+	-
HEp-2 C3	+	13	12
	-	1	4

— 40% > sensibilidad HEP-2  
p > 0.01

(3)

Hfg. Rata  
IgG

		+	-
HEp-2 IgG	+	7	8
	-	2	13

— 26.7% > sensibilidad HEP-2  
NS

(4)

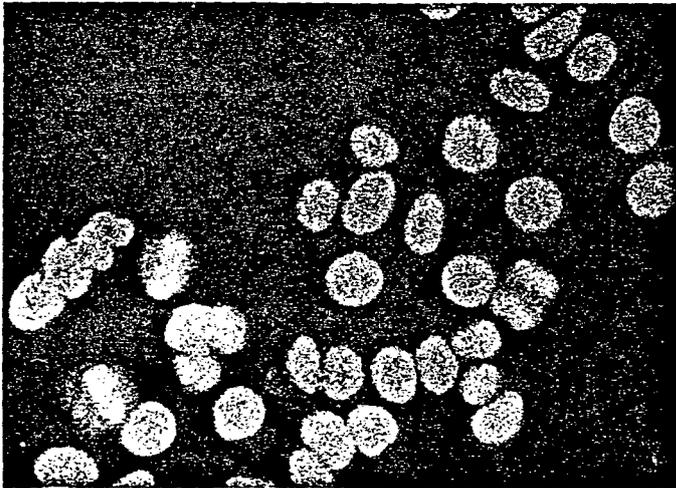
Hfg. Rata  
IgG

		+	-
Hfg. rata C3	+	5	9
	-	4	12

— 30% > sensibilidad para  
anti-C3. NS

No. 1

Patrón Homogéneo



No. 2 Patrón Granular fino

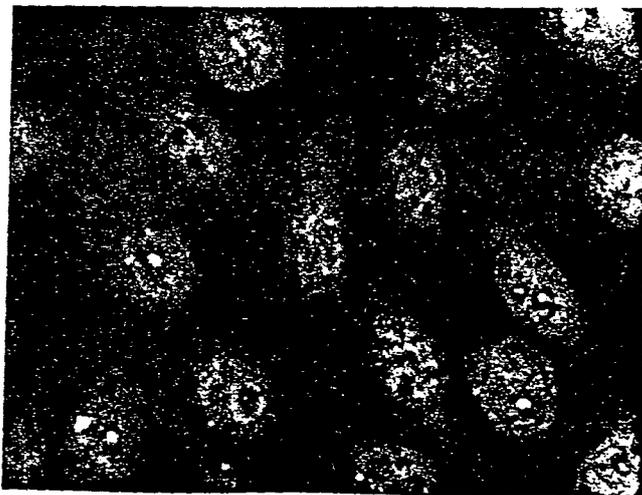
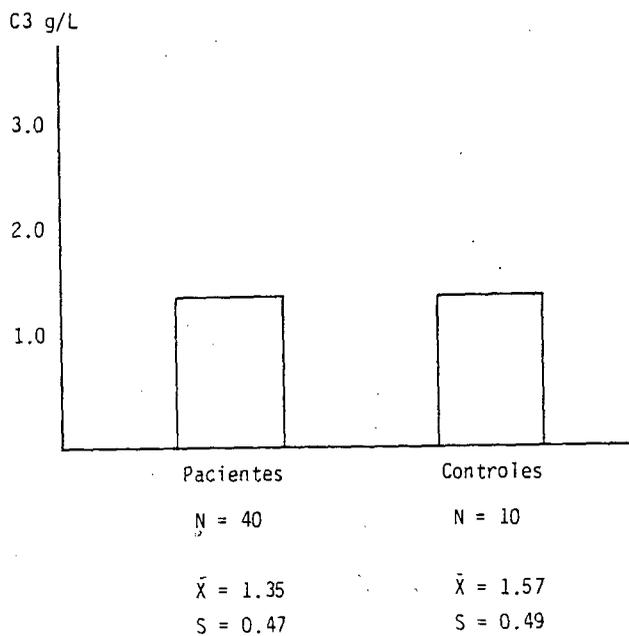


TABLA No. 6

Valores promedio de la fracción C3 sérica y su desviación estandar.



Valores normales de C3 = 1.2 - 1.8

CAPITULO IX

## DISCUSION

Este trabajo confirma lo descrito por otros autores en el sentido de que existen dos grupos de pacientes con LES; unos seropositivos por los métodos convencionales para detectar anticuerpos antinucleares y otros que son seronegativos por los mismos métodos. (27).

En un trabajo previo de Vázquez y Gómez, se describió una modificación para la detección de anticuerpos antinucleares ( AAN ), ocultos en pacientes con LES seronegativos, en ese estudio se agregaba C3 fresco para amplificar y elevar la positividad de las reacciones. (13).

En el presente trabajo se detectó que el propio suero del paciente contiene anticuerpos que fijan C3 y que debido a ello es posible detectar los anticuerpos que de no ser por la capacidad de fijar complemento, seguirían ocultos y darían lugar a ser considerados como seronegativos, dificultando de esta manera, el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con LES que clínicamente se comportan como portadores del padecimiento.

La causa por la cual estos anticuerpos antinucleares ocultos no son detectables por los métodos convencionales, se está analizando.

Para explicar el fenómeno se tienen varias alternativas, una de ellas podría ser que los AAN no pueden ser revelados con los antisueros correspondientes, debido a un impedimento estérico que bien podría ser la fijación de la molécula de C3 que no permite el enlace de manera adecuada en la reacción AAN-anticuerpo, pero que al agregar el anti C3 sí se realiza su identificación.

C A P I T U L O   X

## CONCLUSIONES

1. La técnica utilizada en este trabajo resultó un 40% más eficiente en el revelado de anticuerpos antinucleares en LES.
2. Las células HEp-2 demuestran una mayor sensibilidad que los cortes de hígado de rata en la detección de los AAN ocultos, revelados con anti-C3.
3. Los AAN revelados con anti-C3 pueden ser una ayuda para el médico en la orientación del diagnóstico y tratamiento del paciente.
4. Los pacientes con LES en remisión presentan normales sus valores de las fracciones C3 y C4.

C A P I T U L O   X I

## BIBLIOGRAFIA

1. Aceves Casillas Pedro. Anticuerpos Antinucleares (AAN) en piel de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. Tesis de licenciatura ; 1986 . Facultad de Medicina.
2. Alarcon Segovia Donato. Introducción a la Reumatología (cap. 31 y 32). Sociedad Mexicana de Reumatología . - 1977.
3. Arana R., Seligman M. Antibodies T Native and Denatured Deoxirribonucleic acido in systemic lupus erythematoso. J Clin Invest . 1967 ; 46 : 1867 - 1882 .
4. Beaulie A., Quismario FP. , Kritidiu RC. , Friou GJ. - Complement fixing antibodies to ds-DNA in systemic lupus erythematoso. J Rheumatol . 1979 ; 6 : 386 - 396 .
5. Cleyma JE, Nakamura R. Indirect Immunofluorescent anti nuclear antibody test comparison of sensitivity and -- especificity defferent substrates . Am J Clin Path . - 1972 ; 58 : 388 .
6. Cooms AH. and Kaplan MH. Localization of antigen in - tissue cell improvements in metod for detection of anti

- gen by means of fluorescent antibody . J Exp Med . 1950 ;  
91 : 1
7. Cossio FM., RM Arana , D García Morteo , O. Hubcher and E.B. Roux. Complement-fixing ability of antinuclear factor . Ann Rheum Dis. 1974; 30 : 640 .
  8. Cremer JS., Sdssodorf D.A. Ouchterlony Method (cap.V). - Methods in immunology . E.E. : WA Benjamin , in USA. - - 1977 .
  9. Fessel W.J. Ana Negative Systemic lupus Erythematoso. - Ann J Med. 1978 ; 64 : 80-86.
  10. Frank J Dixon and David Fisher . The Biology of Immunology (cap. 22) . 1983 ; 247-256 .
  11. Friou G.J., Clinical application of lupus - serum nucleoprotein reaccion using fluorescent antibody technique . - J. Invest Clin . 1957 , 36 : 890 .
  12. Furdeberg H.H., Basic and Clinical Immunology . Lance . 1976 (Lance Medical Publications ).
  13. Gómez Estrada H., Anticuerpos Antinucleares Ocultos Revelados por Inmunofluorescencia y antígenos de piel humana. Rev Inves Clin Mex . 1982 ; 34 : 125-128 .

14. Guillespie J.P. , Lindsey C.B. , Linshaw M.A. , Richardson W.P. , Childhood systemic lupus erythematosus with negative antinuclear test . 1981 ; 1 Pediatrics : 98 : 578 .
15. Hahon N. , Eckert H.C. , Stewart J. , Evaluation of cellular substrates for antinuclear antibody determinations . J Clin Micro . 1975 ; 5 : 42-45 .
16. Hert R.C. , Gozza Laura A. ; Lupus erythematosus like - syndrome with selective complete deficiency of Clq. - Ann Inter Med . 1981 ; 95 : 322 .
17. Klaiman Abraham, Ami Avital and Bryan D. ; Renal Handling of the third ( C3 ) and Fourth ( C4 ) components of complement systemic nephrotic syndrome . Nephron 1976 ; 16 ; 333-343 .
18. Kunkel H.G. , Holman H.R. , Deicher R.H.G. ; Multiple Autoantibodies to cell constituents in systemic lupus erythematosus. "In Ciba Foundation Symposium Cellular Aspects of Immunity" . London 1960 : 429-437 . Little . Brown and Company . Boston .
19. Kozin F. , Fawler M. , Koethe S.M. ; Comparison of the Sensitivities and Specificities of different substrates for the fluorescent antinuclear antibodies . Am J Clin -

- Pathol . 1980 ; 74 : 785 .
20. McCarty G.A., Rice J.R. ; Characterization and comparison of commercially available antinuclear antibody kits using single pattern index sera . J Rheum . 1980 ; 7 : - 339-347.
  21. Notman D.D., Kuruta N., Ten E.M., Profiles of Antinuclear antibodies in systemic rheumatic diseases . Ann Inter Med. 1975 : 83 : 464-469 .
  22. Nishino H., Shibuya G., Nishida y Musshimoto M. ; Lupus erythematosus-like syndrome with selective deficiency of C1q . Ann Int Med . 1981 ; 95 : 322 .
  23. Orozco M. Humerto; Lupus Erythematoso Sistémico . Sociedad Americana de lupus . Revisión de Marzo de 1983 .
  24. Ortíz Ortíz Librado , Zambrano Villa Sergio . Introducción a la Inmunología ( cap. 5 y 6 ). Edit. EDUG. Unica edición . Universidad de Guadalajara . 1982 .
  25. Reichlin N., Antinuclear Antibodies . Kelly Harris Ruddy and Siedgan W.W. E. , Saunders Company . Segunda edición . 1985 : 690-704 .

26. Rojas Montoya William . Inmunología (cap. 6) . Octava - edición . 1990 . Edit. Corporación para la Investigación Biológica (CIB) .
  
27. Vasquez Escabosa Celia, Ector Gómez Estrada y Fernando R.G., Anticuerpos Antinucleares Ocultos en la trombocitopenia que precede al lupus eritematoso sistémico . Rev. Invst Clin (Méx) 1983 : 84 : 229-233.



**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**  
 FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Sección .....  
 Expediente .....  
 Número .....

C. JULIA RODRIGUEZ GARCIA.  
 P R E S E N T E . -

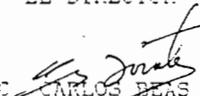
Manifestamos a usted, que con esta fecha ha sido aprobado el tema de Tesis "ANTICUERPOS ANTINUCLEARES OCULTOS EN SUEROS DE PACIENTES CON LUPUS ERYTEMATOSOS SISTEMICO (LES) " para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo le informamos que ha sido aceptada como Directora de dicha Tesis la Q.F.B. Silvia Mejía Arrequin.

A T E N T A M E N T E  
 " PIENSA Y TRABAJA "  
 "AÑO DEL BICENTENARIO"  
 Guadalajara, Jal., 25 de Marzo de 1992.  
 EL DIRECTOR



FACULTAD DE  
 CIENCIAS BIOLÓGICAS

M. EN C.  CARLOS BEAS ZARATE

EL SECRETARIO



M. EN C. MARTÍN PEDRO TENA MEZA

c.c.p. - Q.F.B. Silvia Mejía Arrequin...Directora de tesis.ppe.-  
 c.c.p. - El expediente del alumno.

CEDIMPTM/Cplr.

Al contestar este oficio cítese fecha y número



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE OCCIDENTE  
DIVISION DE PATOLOGIA. LAB. DE INMUNOPATOLOGIA

M en C Carlos Beas Zárate  
Director de la Facultad de  
Ciencias Biológicas de la  
Universidad de Guadalajara  
P R E S E N T E .

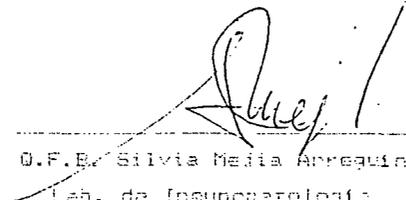
Apreciable Maestro Beas por este conducto me permito informarle que la P. de Biol. JULIA RODRIGUEZ GARCIA ha concluido satisfactoriamente el trabajo de tesis titulado: "ANTICUERPOS ANTINUCLEARES OCULTOS EN SUEROS DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)", bajo mi dirección.

Por lo anterior solicito a usted su autorización a fin de programar la presentación de su examen de Tesis y Profesional.

Sin otro particular aprovecho esta oportunidad para enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Guadalajara, Jalisco a 6 de Abril de 1992

  
D.F.B. Silvia Mejía Arreguín  
Lab. de Inmunopatología

Recibí  
06/04/92  
