

01421
63



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.
PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

T E S I S A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA
P R E S E N T A:
SIDIA CELIS SALAZAR

DIRECTORA : DRA. ALBA HORTENSIA HERRERA SPEZIALE.

MÉXICO

2003

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Celis Salazar

Sidia

FECHA: 3 Oct. 2003

FIRMA: [Firma]

9



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PAGINACION DISCONTINUA



Dedicada especialmente a mi pequeño hijo Gersón... tú eres el porque de mi vida.

Al elaborar esta tesina, me doy cuenta del esfuerzo y la dedicación que esta requiere, puse parte de mí en ella, y agradezco a Dios por la vida y por todas las bendiciones que he recibido.

Muchas gracias a:

Mis padres, Rosa y Gersom. Por darme la vida, el apoyo y la confianza durante todos estos años.

MI hermana Yara y mi sobrino Miguel, porque siempre han estado a mi lado.

Mi familia, por poner todo lo que esta en sus manos para ayudarme, ustedes siempre serán parte de mí y de mi formación profesional (Chata, Ilianet, Iván, Tato, Güicho, Tías Martha y Paty, etc.)

A ti Giovanni, por darme lo mejor de ti.

A la Dra. Cristina Magaña, por su enorme colaboración.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haber sido mi casa de estudios durante todos estos años.

Y a todos aquellos a los que no alcanza este espacio y mi memoria para mencionarlos.

Un agradecimiento especial para la Dra. Alba Hortensia Herrera Speziale, por su tiempo, su guía, su conocimiento y por todas las facilidades que me proporciono.



ÍNDICE

RESUMEN	VII
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	4
1. SISTEMA LINFOIDE	4
2. SISTEMA INMUNITARIO	5
2.1. Respuesta inmunitaria	5
2.1.1. Respuesta inmunitaria innata	6
2.1.2. Respuesta inmunitaria adaptativa	6
2.1.3. Selección clonal	6
3. CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO	7
3.1. Fagocitos	7
3.1.1. Fagocitos mononucleares	7
3.1.2. Neutrófilos polimorfonucleares	7
3.1.3. Fagocitosis	8
3.2. Linfocitos	8
3.2.1. Linfocitos B	8
3.2.2. Linfocitos T	9
3.2.2.1 Linfocitos T colaboradores	10
3.2.2.2. Linfocitos T citotóxicos	10
3.3. Células citotóxicas naturales	11
3.4. Eosinófilos	11



4. MEDIADORES SOLUBLES DE LA INMUNIDAD	13
4.1. Proteína C reactiva	13
4.2. Sistema de complemento	13
4.2.1. Activación del complemento	14
4.2.1.1. Vía clásica	15
4.2.1.2. Vía alterna	15
4.2.1.3. Ataque de membrana	15
4.3. Citocinas	16
4.3.1. Interferones	16
4.3.2. Interleucinas	17
5. ANTICUERPOS	17
6. ANTÍGENOS	18
7. INMUNOPATOLOGIA	19
7.1. Autoinmunidad	19
7.2. Inmunodeficiencia	19
7.3. Hipersensibilidad	19
7.4. Rechazo a trasplante	20
8. COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD	21
9. ENFERMEDADES AUTOINMUNES	22
9.1. Tolerancia	22
9.2. Factores etiopatogénicos	23
9.2.1. Factores genéticos	23



9.2.2. Factores ambientales: agentes infecciosos, mimetismo molecular y proteínas de estrés	25
9.2.3. Factores ambientales: sustancias químicas	28
9.2.4. Factores hormonales	29
9.2.5. Apoptosis y autoinmunidad	29
9.3. Clasificación de enfermedades autoinmunes	30
9.3.1. Enfermedades autoinmunes no específicas de órgano	31
9.3.2. Enfermedades autoinmunes específicas de órgano	33
10 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	37
10.1. Historia	37
10.2. Definición	37
10.3. Epidemiología	37
10.4. Prevalencia	38
10.5. Etiología	38
10.6. Etiopatogenia inmunológica	39
10.7. Criterios de diagnóstico	40
10.8. Características clínicas	41
10.8.1 Afcción cutánea	42
a) lupus cutáneo agudo	42
b) lupus discoide	43
c) lupus cutáneo subagudo	43
10.8.2 Manifestaciones bucales	44
10.8.3 Afcción pulmonar	45



10.8.4	Afección cardíaca	45
10.8.5	Afección renal	45
10.8.6	Complicaciones neurológicas	46
10.8.7	Afección hemática	46
10.8.8	Trastorno digestivos	47
10.8.9	Trastorno músculo esquelético	47
10.8.10.	Afección visual	48
10.9	Histopatología	48
10.10	Tratamiento	49
10.11	Autohemoterapia	51
10.11.1	Principios	52
10.11.2	Aplicación y resultados	53
10.	PRUEBAS INMUNOLÓGICAS	54
11.1.	Anticuerpos antinucleares	54
	CASO CLÍNICO	57
	CONCLUSIONES	63
	GLOSARIO	64
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	68



ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO.....	12
FIGURA 2. ANTICUERPOS Y ANTÍGENO _____	18
FIGURA 3. EJEMPLO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES.....	34
FIGURA 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LES.....	42
FIGURA 5. AFECCIÓN CUTÁNEA _____	44
FIGURA 6. TRASTORNO MÚSCULO ESQUELÉTICO _____	49



RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria de causa desconocida que tiene predilección por el sexo femenino y puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, los pulmones, el sistema nervioso, las serosas, el tubo digestivo y el aparato cardiocirculatorio. En la actualidad se maneja o se interpreta como una enfermedad autoinmune la cual origina lesiones cutáneas, articulares, viscerales de evolución aguda, subaguda o crónica de mal pronóstico. Es, posiblemente, el paradigma de las enfermedades autoinmunes: los enfermos lúpicos desarrollan un sinnúmero de alteraciones inmunológicas, entre las que destacan los anticuerpos antinucleares (ANA).

Su curso es crónico y, aunque el pronóstico ha mejorado, no se dispone de tratamiento resolutivo.



INTRODUCCIÓN

El sistema inmune surgió durante la evolución de los invertebrados para combatir las infecciones causadas por virus, bacterias, protozoos, hongos y helmintos. De hecho, el sistema inmune ha desarrollado una variedad de respuestas apropiadas para combatir cada tipo de patógeno, al mismo tiempo que mantiene la tolerancia a los componentes del propio organismo.^(1,2)

Para eliminar un patógeno que haya establecido una infección lo primero que debe hacer el sistema inmune es reconocerlo como tal y a continuación desarrollar una respuesta adecuada para destruirlo. Para ello el sistema inmune ha desarrollado dos tipos de mecanismos, innatos y adaptativos, cuya diferencia principal reside en las estructuras de reconocimiento de los patógenos, ya que los mecanismos efectores de destrucción son esencialmente similares.^(1,2)

Los excesos, defectos o errores de la inmunidad causan enfermedades, como la autoinmunidad. La autoinmunidad es una reacción inmunológica errónea y excesiva contra los antígenos propios (autoantígenos). El sistema inmune de un individuo que funcione correctamente no debe reaccionar contra los componentes propios. Si esto no sucede así, se producen enfermedades autoinmunes como, por ejemplo, el **Lupus Eritematoso Sistémico**.^(1,2,3)



La autoinmunidad no debe ser considerada como un fallo general en los mecanismos generadores de tolerancia, sino como fallos puntuales en dichos mecanismos frente a ciertos antígenos propios, en ciertos individuos. (1,2)

La autoinmunidad es la ruptura de la autotolerancia por diversas causas aún no bien conocidas, aunque se han apuntado distintas posibilidades, como infecciones o simplemente reacciones cruzadas durante respuestas inmunes "correctas". Además de estos factores ambientales, existen factores genéticos asociados. (1,2)

Las enfermedades autoinmunes pueden clasificarse en órgano-específicas y no órgano-específicas, dependiendo del autoantígeno primario (localizado en cierto órgano o ubicuo, respectivamente). (1,2)

El tratamiento de enfermedades autoinmunes debería ser específico, dependiendo del mecanismo patogénico. Sin embargo, debido a que la mayor parte de estas enfermedades desembocan en reacciones de inflamación (con el consiguiente daño tisular) los tratamientos antiinflamatorios son muy utilizados. (4,5)

Las terapias inmunosupresoras también son frecuentes pero debido a los importantes riesgos que conllevan, su uso ha sido restringido al tratamiento de enfermedades donde peligran la vida del paciente. También se han ensayado con éxito terapias experimentales basadas en la vacunación con clones T específicos para el autoantígeno. (4,5)



El Lupus Eritematoso Sistémico, también llamado por sus iniciales LES, o simplemente *Lupus*, es una enfermedad que origina un amplio espectro de problemas y puede simular diversos procesos en el transcurso del tiempo, en el mismo paciente. Puede originar erupciones cutáneas, artritis, anemia, convulsiones o problemas psiquiátricos y, a menudo, afecta a otros órganos internos entre los que se incluyen el riñón, los pulmones y el corazón. (4,5)

En el LES, el sistema inmunitario es hiperactivo, y se producen importantes cantidades de anticuerpos anormales que reaccionan con los tejidos del propio paciente. La causa exacta del Lupus es desconocida, pero juegan un papel importante la herencia, factores del entorno y ciertos cambios hormonales. (4,5)

A causa de la amplia variedad de síntomas, el diagnóstico de Lupus puede ser difícil, y requiere cierta perspicacia por parte del médico que ve inicialmente al paciente. Entre las manifestaciones típicas del LES se incluyen:

- Erupción en las mejillas con aspecto de "alas de mariposa".
- Erupción cutánea en las zonas expuestas al sol.
- Úlceras en el paladar y en las fosas nasales.
- Artritis de una o más articulaciones.
- Inflamación de riñón (nefritis).
- Afectación del sistema nervioso, incluyendo convulsiones y alteraciones mentales. (4)



ANTECEDENTES

1. SISTEMA LINFOIDE

Las células que participan en la respuesta inmunitaria se encuentran organizadas formando tejidos y órganos. El conjunto de estas estructuras se llama sistema linfóide. (1,6,7)

El sistema linfóide está formado por leucocitos, células accesorias y en algunos tejidos, células epiteliales. Puede estar organizado en forma de órganos encapsulados aislados o consistir en acumulaciones de tejido linfóide difuso. Los principales órganos y tejidos linfoides se clasifican en primarios (centrales) y secundarios (periféricos). (1,6,7)

Los órganos linfoides primarios son los lugares en los que se producen mayoritariamente la linfopoyesis que es el desarrollo de los linfocitos. En ellos los linfocitos se diferencian a partir de células madre linfoides, proliferan y dan lugar a células maduras funcionales. En los mamíferos las células T maduran en el timo, y las células B maduran en el hígado del feto y en la médula ósea. (1,6,7)

Los órganos linfoides secundarios están constituidos por el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos asociados a mucosas (TLAM) entre los que se encuentran las amígdalas y las placas de Peyer del íleon. (1,6,7)

Los órganos linfoides secundarios proporcionan a los linfocitos un entorno en el que estos pueden interactuar entre sí, con las células accesorias y con los antígenos. Para que se produzca una respuesta inmunitaria en los órganos linfoides secundarios es necesaria la presencia de macrófagos, células presentadoras de antígenos y células B y T maduras. (1,6,7)



2. SISTEMA INMUNITARIO

En nuestro entorno se encuentra una gran variedad de agentes infecciosos, que provocan enfermedades que atacan al organismo huésped.

Para la gran variedad de microorganismos que existen es necesaria una gran variedad de respuestas inmunitarias y su eficacia depende en gran medida del lugar donde se produzca la infección y el tipo de agente patógeno.

Para cualquier tipo de respuesta inmunitaria es necesario el reconocimiento del patógeno y dar inicio a una reacción destinada a eliminarlo. (1,7)

2.1. RESPUESTA INMUNITARIA

El sistema inmunitario ha evolucionado de tal forma que es capaz de reconocer antígenos, de destruirlos y de eliminar su procedencia. Una vez que el antígeno desaparece, la respuesta inmunitaria se interrumpe.

Hay que recordar que la respuesta inmunitaria consta de dos fases:

1. reconocimiento del antígeno
2. reacción para erradicarlo

En la respuesta inmunitaria adaptativa, las células encargadas de reconocer al antígeno son los linfocitos por medio de selección clonal.

A grandes rasgos la respuesta inmunitaria se divide en: respuesta inmunitaria innata y la respuesta inmunitaria adaptativa. (1,2,7)



2.1.1. RESPUESTA INMUNITARIA INNATA

Se considera inmunidad innata al conjunto de mecanismos inmunológicos que operan simultáneamente y sin multiplicarse ante la exposición de un agente infeccioso impidiendo su introducción al organismo, y en caso tal impidiendo su multiplicación, proliferación y diseminación dentro del organismo huésped. (1,2,7)

2.1.2. RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA

La respuesta adaptativa presenta alta especificidad con respecto al patógeno y se modifica tras exposiciones subsecuentes, aumentando su intensidad y guardando memoria del agente infeccioso para impedir el surgimiento de una enfermedad. (1,2,7)

2.1.3. SELECCIÓN CLONAL

Cada linfocito está programado genéticamente para reconocer de forma exclusiva a un único antígeno, así el sistema inmunitario en conjunto puede reconocer miles de antígenos. Cuando un antígeno se une a las escasas células capaces de reconocerlo, dichas células inician un proceso de proliferación masiva, para que así su número sea suficiente para ejercer una respuesta inmunitaria eficaz. Es decir, el antígeno selecciona los clones de células que son capaces de unirse a él y promueve su proliferación, en un proceso denominado selección clonal. (1)



3. CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Las células que participan en la respuesta inmunitaria son leucocitos de diferentes tipos, como son los fagocitos en los que se encuentran macrófagos y neutrófilos polimorfonucleares que forman la primera línea de defensa frente a una infección; linfocitos esenciales en la respuesta adaptativa pues reconocen específicamente un tipo de patógeno divididos principalmente en linfocitos B y linfocitos T. (1,7)

3.1.FAGOCITOS

3.1.1. FAGOCITOS MONONUCLEARES

Célula de vida larga que precede de promonocitos una célula madre de médula ósea, captura, ingiere y destruye agentes infecciosos, situadas en lugares de mayor posibilidad de actuar. Las células de este tipo que circulan en sangre se denominan monocitos, en tejidos macrófagos tisulares, en tejido conectivo de pulmones macrófagos alveolares; en hígado células Kupffer, etc. También se encargan de presentar antígenos a los linfocitos T. (1,7)

3.1.2. NEUTROFILOS POLIMORFONUCLEARES

Son leucocitos más abundantes en torrente sanguíneo y preceden de células madre de medula ósea, se trata de una célula pequeña indivisible de vida corta que contiene gránulos que a su vez contienen distintos tipos de enzimas; migran hacia los tejidos ingiriendo sustancias, las destruyen y mueren. (1,7)



3.1.3. FAGOCITOSIS

Para que esta se produzca, el microorganismo debe adherirse a la superficie del polimorfonuclear o del macrófago se activa un sistema actomiosínico contráctil que se encarga de emitir pseudópodos alrededor del microorganismo, estos se fijan a su superficie y la membrana plasmática del fagocito lo rodea y lo encierra por completo en una vacuola, a continuación los gránulos citoplasmáticos se fusionan con el fagosoma para liberar su contenido y así someter al microorganismo a sus sustancias microbicidas. (1,7)

3.2. LINFOCITOS

Reconocen específicamente agentes patógenos y se encargan de iniciar respuesta inmunitaria adaptativa, proceden de células madre de la médula ósea, los linfocitos T maduran en timo y los linfocitos B en médula ósea. (1,7)

3.2.1. LINFOCITO B

Un linfocito se diferencia en médula ósea en linfocito B. Cuando reconocen a su antígeno se multiplica y se diferencia en células plasmáticas capaz de producir una gran cantidad de anticuerpos, que son glucoproteínas en sangre y líquidos tisulares capaces de unirse al antígeno. Cuando un antígeno entra al organismo es confrontado por muchos linfocitos con anticuerpos diferentes, este antígeno solo se une a los receptores con los que se acopla. Estos linfocitos ligados a antígenos desarrollan células plasmáticas formadoras de anticuerpos, el cual será idéntico al que actuó como receptor.



Como existen millones de anticuerpos, no es posible que existan linfocitos con tal variedad para formarlos. Así los linfocitos al ser estimulados por el antígeno crean un clon de células plasmáticas para producir anticuerpos del tipo para el que fue programado el linfocito original, así se produce una concentración de anticuerpos para combatir una infección. (1,7)

3.2.2.LINFOCITOS T

Existen varios tipos con diferentes funciones cada uno. Los linfocitos T son seleccionados y activados por el antígeno, se expanden por proliferación clonal y maduran hasta formar linfocitos T helper, linfocitos T citotóxicos y linfocitos T de memoria. (1,2,7)

Tanto los linfocitos T como los linfocitos B proveen inmunidad adquirida específica y operan extendiendo el rango de efectividad de la inmunidad innata. Los microorganismos que habitan dentro de las células son difícilmente alcanzados por los anticuerpos humorales. (1,2,7)

Dado este problema una subpoblación de linfocitos T se especializan contra microorganismos intracelulares. Los linfocitos T reconocen al antígeno sobre la superficie de un cuerpo celular, por lo tanto sus receptores reconocen al antígeno mas un marcador de superficie que informa al linfocito T que esta haciendo contacto con otra célula. Estos marcadores celulares pertenecen a un grupo de moléculas conocidas como complejo principal de histocompatibilidad CPH. (1,2,7)



3.2.2.1 LINFOCITOS T COLABORADORES (HELPER)

Estas ayudan a los macrófagos a matar parásitos intracelulares que poseen la capacidad de subvertir sus mecanismos microbicidas innatas, pero no previene la formación de pequeños fragmentos antigénicos y su ubicación sobre la superficie de la célula huésped. Al ser expuestos ante linfocitos T helper, estos los reconocen y se unirán a la combinación del antígeno con moléculas CPH de clase II sobre la superficie del macrófago y producirán factores solubles denominados linfoquinas (incluyendo interferón) que actúan sobre los mecanismos microbicidas subvertidos del macrófago para producir la muerte del microorganismo intracelular. (1)

3.2.2.2 LINFOCITOS T CITOTÓXICOS

Destruyen células del huésped infectadas por virus o patógenos intracelulares por citotoxicidad. Para que una célula T se active tiene que reconocer un antígeno siempre y cuando el antígeno se presente en la superficie de otra célula por las denominadas CPH utilizando un receptor del antígeno de las células T (TCR) que también esta relacionada en función y estructura con los anticuerpos de la célula B. (1)

Estos linfocitos presentan un amplio rango de especificidades del antígeno por expresar en su clon un gran número de distintos receptores de superficie similares, a los receptores de anticuerpo de superficie del linfocito B. (1)



Cada linfocito es programado para formar a un único receptor y reconocen solo al antígeno asociado con un marcador celular, moléculas CPH de clase I. Por este reconocimiento del antígeno de superficie, el linfocito citotóxico entra en contacto con su blanco y le da muerte. (1)

3.3. CÉLULAS CITOTÓXICAS NATURALES

Llamadas "natural killers" NK, estas células funcionan destruyendo células infectadas por virus antes de su reproducción. Se trata de linfocitos grandes granulares que reconocen glucoproteínas en la superficie de las células infectadas por virus, permitiendo su diferenciación de las células normales. Una vez reconocidos y unidas por medio de receptores se efectúa una liberación de su contenido (gránulos de perforina o citolisina) que se introducen en la célula blanco atacando a su membrana y activando complemento (lisis celular) destruyendo a la célula por apoptosis (muerte celular programada). (1,7)

3.4. EOSINOFILOS

Son capaces de atacar y dañar grandes parásitos extracelulares, mediante liberación del contenido de sus gránulos intracelulares.

Cuando existen parásitos mas grandes como los helmintos no pueden ser fagocitados, así entran en acción los eosinofilos que poseen gránulos con una proteína básica principal MBP y otras enzimas que tienen receptores C3b y proteína cationica. (1,7)



Así los helmintos activan complemento y los eosinofilos por sus receptores C3b inician un ataque extracelular al liberar MBP y la protelna catiónica que lesiona la membrana del parásito. (1,7)

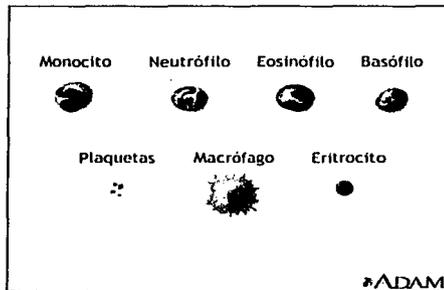


Figura 1. Células del sistema inmunitario (8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



4. MEDIADORES SOLUBLES DE LA INMUNIDAD

En la respuesta inmunitaria se encuentran moléculas naturales en suero. La concentración sérica de algunas proteínas aumenta rápidamente en el curso de la infección llamadas proteínas de fase aguda. (1)

4.1. PROTEÍNA C REACTIVA Pcr

Proteína plasmática reactiva que aumenta a respuesta a un proceso infeccioso o lesión de tejidos, estimulada por interleuquina 1 y 6 (IL1, IL6).

La proteína C reactiva humana es capaz de unirse a microorganismos que contienen fosforilcolina en sus membranas y juntos activan al sistema de complemento. (1,8)

4.2. SISTEMA DE COMPLEMENTO

Consta de 20 proteínas séricas, cuya función principal es controlar la inflamación interactuando entre sí y con otros elementos del sistema inmunitario (1,7)

Es asignado para cada proteína un número dentro de la vía clásica en el siguiente orden C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 y C9. Estas proteínas son zimógenos, es decir, enzimas que se activan cuando son escindidas, siendo sus productos distinguidos con letra "a" al fragmento de menor tamaño y la letra "b" a la de mayor tamaño, con excepción de C2 que se invierte. Las proteínas de la vía alterna se denominan factores y se identifican con una sola letra: Fb, factor B o solo B. (1,7)



Un microorganismo activa complemento a través de la denominada vía alternativa, dando lugar a una reacción inmunitaria innata inespecífica, así el microorganismo es recubierto por moléculas de complemento conduciendo a la fagocitosis. (1,7)

El sistema de complemento también es activado por anticuerpos unidos a la superficie del patógeno por la vía clásica, dando lugar a una respuesta inmunitaria adaptativa y específica. (1,7)

La activación de complemento es una reacción en cascada donde sus componentes actúan secuencialmente sobre el siguiente y una vez activado se liberan péptidos capaces de ejercer las siguientes funciones:

- ❖ Opsonización de microorganismos para facilitar su captación y destrucción intracelular por fagocitosis.
- ❖ Atracción de fagocitos al lugar de la infección (quimiotaxis)
- ❖ Aumento del flujo sanguíneo y aumento de la permeabilidad capilar frente a las moléculas plasmáticas.
- ❖ Inducción de desperfectos en las membranas plasmáticas de organismos que hayan provocado su activación, conduciendo a lisis.
- ❖ Liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos. (1,7)

4.2.1 ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

El sistema de complemento se puede activar de tres formas, denominadas: vía clásica, vía por lectinas y vía alternativa. Todos conducen a la escisión de C3 dando lugar a C3a y C3b que activan C5 que reacciona hasta lograr el ataque de membrana. (1)



4.2.1.1. VÍA CLÁSICA

Esta mediada por anticuerpos, tras la unión de C1 con un inmunocomplejo se inicia su activación. C1q se une a la región Fc de las inmunoglobulinas activando C1r, este activa a C1s que escinde C4 produciendo fragmentos C4a y C4b, C4b actúa como punto de unión a C2, que es escindido por C1s liberando C2b mientras que C2a permanece unido a C4b, formando complejo C4b2a, la convertasa de la vía clásica C3, C3 es escindida dando fragmentos C3a y C3b. C3b es el que se une a las superficies celulares. (1)

4.2.1.2. VÍA ALTERNA

Activada por C3b espontáneamente llamada activación relenti, dando lugar ala unión del factor B, ya unidas actúa el factor D, liberando Bb quedando resultante C3bBb que es estabilizado por la properdina (P). C3bBbP es la convertasa de superficie celular. (1)

4.2.1.3. ATAQUE DE MEMBRANA

En la fase final de la cascada de complemento, la formación del complejo de ataque de membrana CAM, mediante la escisión de C5 que debe estar previamente unido a C3b.

- La C5 convertasa de la vía clásica es C4b2a3b.
- La C5 convertasa de la vía alternativa es C3bBb3b. (1)



El resto de la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) es no enzimática: C5b se une a C6 dando lugar a C5b6 que se une a C7 formando complejo C5b67, C7 transforma al complejo de hidrófilo a hidrófobo. C8 se une a C5b67 formando C5b678, a estos se les unen 14 monómeros de C9 formando una molécula formadora de poros conduciendo a lisis celular por citotoxicidad. (1)

4.3. CITOCINAS

Moléculas diferentes que transmiten señales entre las células en el curso de una respuesta inmunitaria llamadas citocinas.

Todas las citocinas son proteínas o péptidos y algunos llevan adosados azucares (glucoproteínas). Las sintetizadas por linfocitos se les llama linfocinas. (1,7)

Las citocinas se clasifican en:

4.3.1. INTERFERONES

Agentes antivirales de amplio espectro sintetizados por las células cuando son infectadas por un virus, produciéndose en las fases iniciales de la infección constituyendo la primera línea de defensa frente a muchos virus, son secretados hacia líquido extracelular donde se fijan a receptores específicos de células vecinas no infectadas. Actuando de tal manera que crea un cordón de células no infectables alrededor del foco de infección viral, con el fin de impedir su diseminación. (1,2,7)



4.3.2. INTERLUCINAS

Extenso grupo de citocinas producidas principalmente por las células T y fagocitos mononucleares; inducen la multiplicación y diferenciación de otras células. Cada interlucina actúa sobre un tipo de células concreto, que expresan los receptores adecuados para esa interlucina. (1)

5. ANTICUERPOS

Denominados también inmunoglobulinas (Ig), son moléculas séricas producidas por linfocitos B, tratándose de una forma soluble de los receptores del antígeno de la célula B.

Todos los anticuerpos tienen una estructura básica igual, pero la región que se une al antígeno es propia de cada uno de ellos, para unirse específicamente a un único antígeno.

Una parte de la molécula de las inmunoglobulinas, se une al antígeno y se denomina región Fab. Actúan como adaptadores versátiles de varios elementos del sistema inmunitario para reconocer agentes patógenos y a sus productos. La región que interactúa con células del sistema inmunitario se denomina región Fc. (1,2,7)



6. ANTÍGENOS

Un antígeno es cualquier molécula que pueda ser reconocida específicamente por cualquiera de los elementos del sistema inmunitario adaptativo, ya sean células B o células T o ambas. (1.7)

Pueden existir varios anticuerpos frente a un mismo patógeno unidos solamente a un antígeno de su superficie uniéndose a una región concreta de la molécula del antígeno denominada epítipo. Un antígeno puede contener distintos epítipos o un conjunto de epítipos repetidos. (1.7)

Las células T también reconocen antígenos que se forman en el interior de ciertas células y que son expuestos en la superficie de las mismas en forma de pequeños fragmentos polipeptídicos. (1.7)

Los fragmentos del antígeno son expuestos en la superficie células por un grupo de moléculas especializadas. Estas moléculas están codificadas en un conjunto de genes denominado Complejo Principal de Histocompatibilidad CPH. (1.7)

Las células T reconocen péptidos antigénicos, asociados a estas moléculas CPH mediante sus receptores específicos del antígeno (TCR). (1.7)

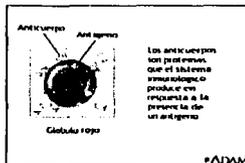


Figura 2. Anticuerpos y Antígeno (8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



7. INMUNOPATOLOGIA

El sistema inmune es muy beneficioso, pero también puede provocar daño al huésped.

Hay ocasiones en que el sistema inmunitario es causante de enfermedades de consecuencias no deseables. Los fallos del sistema inmunitario pueden ser de cuatro tipos diferentes. (1)

7.1. AUTOINMUNIDAD

7.2. INMUNODEFICIENCIA

Si existe un defecto de cualquiera de los elementos del sistema inmunitario, el individuo puede no ser capaz de combatir adecuadamente las infecciones. Estos trastornos se denominan inmunodeficiencias. Algunos pueden ser defectos hereditarios que se manifiestan después del nacimiento o pueden aparecer posteriormente. (1,9)

7.3. HIPERSENSIBILIDAD

Cuando existe una respuesta aumentada o una exposición persistente a antígenos exógenos, pueden producirse lesiones tisulares o reacciones de hipersensibilidad.

En ocasiones, las reacciones inmunitarias son desproporcionadas con respecto al daño que pueden provocar el agente patógeno. Además el sistema inmunitario puede desencadenar una respuesta frente a un antígeno inofensivo, como una molécula de alimento. (1,9)



Esta respuesta provoca mas problemas que el patógeno o el antígeno, y en estos casos se dice que se ha provocado una reacción de hipersensibilidad. Hay ocasiones que el sistema inmunitario actúa normalmente, pero su respuesta es un inconveniente dentro del campo de la medicina moderna, como en el rechazo a los órganos transplantados o transfusiones sanguíneas. Es preciso comprobar el sistema inmunitario tanto del donante como del receptor, de tal forma que no reaccione el sistema inmunitario del receptor frente a la sangre o el tejido implantado. (1,2,9)

7.4. RECHAZO A TRANSPLANTE

Otra reacción de importancia es el rechazo de transplante, en el que los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad CMH del implante puede provocar una fuerte reacción. (1,9)



8. COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El sistema HLA constituye el complejo principal de histocompatibilidad humano. Está compuesto por un conjunto de proteínas denominadas antígenos de histocompatibilidad presentes en la membrana celular, que se caracterizan por su extraordinario grado de variabilidad de unos individuos a otros. Esta variabilidad depende de dos factores: cada individuo posee diversos antígenos de histocompatibilidad codificados por genes distintos (poligenia), y cada uno de estos genes puede presentar muchas formas alternativas o alelos (polimorfismo). (4,10)

Su verdadera función fisiológica se descubrió en los animales de experimentación, la supervivencia de los trasplantes era mayor cuanto mayor fuese la similitud entre donante y receptor en relación con estos antígenos.

Las moléculas HLA juegan un papel central en la respuesta inmunitaria frente a antígenos extraños: los linfocitos T sólo reconocen y pueden responder frente a antígenos que se han generado en el interior de las células y que derivan de patógenos, como virus o bacterias intracelulares, que se replican en su interior. (4,10)

En todos los casos y por mecanismos distintos, los patógenos sufren en el interior de la célula un proceso de degradación del que derivan fragmentos peptídicos. A medida que se van formando, estos péptidos extraños se combinan en el citoplasma con los antígenos de histocompatibilidad formando complejos que son transportados a la superficie celular para ser presentados y reconocidos por los linfocitos T, lo que constituye el punto de partida de la respuesta inmunitaria. (4,10)



9. ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las enfermedades autoinmunes son la consecuencia de una respuesta inmune contra componentes del propio huésped. Esto significa que en todos los individuos se hallan presentes células linfocitarias capaces de reconocer autoantígenos, si bien los clones potencialmente más peligrosos se encuentran bajo un estricto control. Dicho control entra de lleno en el tema de la tolerancia a lo propio, que depende de mecanismos de delección clonal (eliminación física) y anergia clonal (inactivación funcional) que las células T y B específicas contra autoantígenos experimentan durante su desarrollo en los órganos linfoides primarios (tolerancia central), mecanismos que pueden también operar en la periferia, con los linfocitos T y B maduros (tolerancia periférica).

La alteración en un momento dado de cualquiera de estos mecanismos de control puede dar origen a un estado de autoinmunidad anormal y la generación de una enfermedad autoinmune. (3,4,10)

9.1. TOLERANCIA

Para mantener la integridad del huésped, que es la verdadera función del sistema inmunitario, éste debe ser capaz de desarrollar respuestas de anticuerpos y células T efectoras contra los innumerables gérmenes patógenos del medio ambiente que pueden infectarle, a la vez que ser tolerante a los propios componentes (autoantígenos), así como a antígenos ambientales no peligrosos como por ejemplo los alimentarios. (1,3)



En este contexto, la tolerancia puede definirse como la capacidad del SI para "aprender" a no responder frente a determinados antígenos, un proceso tan activo y específico como la respuesta. La tolerancia no debe confundirse, pues, con estados de inmunodeficiencia o inmunodepresión. (1,3)

9.2. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS

De ninguna enfermedad autoinmune se conocen los factores etiopatogénicos precisos que causan la rotura de los mecanismos de autotolerancia ni los mecanismos íntimos que conducen a su desarrollo. Sin embargo, puede afirmarse que son enfermedades poligénicas y multifactoriales, en el sentido de que en su desarrollo intervienen tanto una predisposición genética, así como factores no genéticos o ambientales. (3,11)

9.2.1. FACTORES GENÉTICOS

La participación de factores genéticos viene indicada por los siguientes datos:

- 1) Mayor incidencia en algunas etnias de ciertas enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES) o diabetes mellitus tipo I, y mayor frecuencia de una enfermedad autoinmune determinada entre los familiares de pacientes con dicha enfermedad (por ejemplo: el 10% de los pacientes con LES tienen uno o más familiares que padecen la misma afección). (3,11)



- 2) Existencia de diferencias sustanciales entre gemelos monocigotos y dicigotos en la concordancia para padecer una determinada enfermedad autoinmune; así, la concordancia para el LES entre gemelos monocigotos es del 57%, mientras que entre dicigotos es del 5%; Diferencias similares se observan con la artritis reumatoide y la diabetes mellitus tipo I, con un 34% frente al 5%, en el primer caso, y un 50% frente al 10%, en el segundo. (3,11)
- 3) Asociación entre ciertos alelos del sistema HLA y determinados procesos autoinmunes, siendo las más claras y conocidas las siguientes: HLA-B27 presente en el 96% de los pacientes con espondilitis anquilosante, así como DR1 en el 80-90% de los pacientes con Artritis reumatoide; casi el 100% de los pacientes con pénfigo vulgar son HLA-DR4/DRw52 o DR6; asociaciones menos significativas correlacionan el LES con los alelos DR2 y DR3, la polimiositis con DR3 y el síndrome de Sjögren primario con DR3 y DRw52. Sin embargo, hay que destacar el carácter incompleto de estas asociaciones y que sólo una pequeña fracción de los individuos que presentan un determinado alelo HLA desarrollarán la enfermedad con la que dicho alelo se asocia. (3,11)

Estos datos indican que en el desarrollo de las afecciones autoinmunes desempeñan un papel esencial los factores genéticos y que éstos dependen no sólo del sistema HLA sino también de otros sistemas genéticos todavía no definidos. (3,11)



Por otro lado, el hecho de que el grado de concordancia entre gemelos monocigotos nunca sea superior al 70% indica que hay también factores no genéticos o ambientales que intervienen en el desarrollo de una enfermedad autoinmune. (3.11)

9.2.2. FACTORES AMBIENTALES: AGENTES INFECCIOSOS, MIMETISMO MOLECULAR Y PROTEÍNAS DE ESTRÉS

Entre los factores ambientales destacan los agentes infecciosos. Son varios los mecanismos por los que podrían actuar como iniciadores de la aparición de una enfermedad autoinmune.

1. Pueden funcionar como superantígenos mediante la activación policlonal de linfocitos T y/o B, lo que además puede determinar una gran liberación de citocinas que rescaten a determinados clones autorreactivos de su estado de anergia funcional y también promover una respuesta antígeno dirigida en parte de estos clones. (3.11)
2. Pueden causar la modificación de un autoantígeno, creándose un neoantígeno capaz de desencadenar una respuesta que actuaría sobre el autoantígeno. (3.11)
3. Es posible que una célula infectada por un virus exprese proteínas víricas que desencadenen una respuesta convencional; dicha respuesta, al destruir las células infectadas, puede determinar liberación de autoantígenos que en un individuo genéticamente predispuesto sean capaces de inducir una respuesta contra ellos. (3.11)
4. Los virus que infectan a las propias células linfocitarias podrían destruir o alterar la función de determinadas subpoblaciones de linfocitos con función reguladora de la respuesta inmune. (3.11)



5. Los anticuerpos y/o linfocitos T generados en una respuesta inmune contra componentes de un agente infeccioso (virus, bacterias, protozoos, hongos) pueden reaccionar en forma cruzada con ciertos componentes del propio huésped, al presentar estos últimos ciertos epítomos compartidos con el componente microbiano. Este fenómeno de reactividad cruzada entre componentes de un huésped y componentes de un agente infeccioso suele designarse como mimetismo molecular. (3,11)
6. Los anticuerpos contra un germen pueden inducir una respuesta contra su idiotipo, y es posible que estos anticuerpos antiidiotipo, al constituir una imagen interna del antígeno microbiano, se unan a las mismas estructuras a las que se adhiere el germen para infectar el organismo, lo que representaría una forma más sutil de mimetismo molecular. El papel del mimetismo molecular como factor iniciador del desarrollo de una enfermedad autoinmune es defendido en la actualidad por muchos autores. Uno de los primeros ejemplos de mimetismo molecular se halló en la fiebre reumática (autoanticuerpos contra el tejido cardíaco que reaccionan también con antígenos del estreptococo). Actualmente se conocen más de 20 proteínas distintas de agentes infecciosos que comparten epítomos con autoantígenos. El paradigma del mimetismo molecular se da en aquellas moléculas con un amplio grado de similitud, situación que se cumple con las moléculas filogenéticamente muy conservadas. (3,11)



Mecanismos de esta índole podrían estar en la base de la respuesta autoinmune frente a ciertos componentes nucleares muy conservados, como es el caso de los antígenos reconocidos por los autoanticuerpos antinucleares. Un tipo de proteínas filogenéticamente muy conservadas que hoy en día despiertan gran interés como posible diana de una respuesta autoinmune a través de un mecanismo de mimetismo molecular, lo constituyen las denominadas proteínas del estrés o del choque térmico (HSP, del inglés heat shock proteins). Son proteínas producidas por todas las células, procariotas y eucariotas (desde las bacterias hasta las células de mamíferos, incluido el hombre), en respuesta a situaciones de estrés por estímulos adversos, como el calor y otros muchos, y que actúan concediendo protección a la célula que sufre tal estrés. El grado de similitud entre las HSP homólogas de distintas especies es muy alto; basta señalar que entre la HSP 70 de *Escherichia coli* y la humana existe una identidad del 50%. Las HSP se unen temporalmente a muy diversas proteínas, actuando como "carabinas o rodrigones", es decir, forman complejos macromoleculares con componentes propios muy diversos, lo cual, unido a su capacidad de translocarse en distintos compartimientos celulares (citoplasma, mitocondria, núcleo) durante los momentos del estrés, las convierte en buenas candidatas para ser diana de una respuesta autoinmune. Los siguientes datos apoyan esta noción:

1. La artritis por adyuvante de la rata (que remeda ciertos aspectos de la AR humana) puede transferirse mediante la administración de linfocitos T específicos contra un epítipo de la HSP 65 kD de *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria que forma parte del adyuvante completo de Freund que es el agente inductor de esta enfermedad experimental. (3,11)



2. En la cepa de ratones NOD (diabéticos no obesos) que desarrollan diabetes mellitus tipo I de forma espontánea, se detecta material reactivo con anticuerpos anti-HSP 65 de micobacterias unos 2 meses antes del inicio de la diabetes, mientras que 2 semanas después de éste se produce una seroconversión, pasándose a detectar anticuerpos contra la HSP 65 propia (murina). (3,11)
3. En el suero de pacientes con LES, AR y enfermedad de Crohn se pueden detectar anticuerpos contra diversas HSP microbianas. (3,11)

9.2.3. FACTORES AMBIENTALES: SUSTANCIAS QUÍMICAS

Sustancias químicas del medio ambiente pueden también actuar como iniciadores de una enfermedad autoinmune. Así, es bien conocida la capacidad de ciertos medicamentos, como la hidralazina y la procainamida, para inducir la aparición de LES y cierto tipo de autoanticuerpos antinucleares (antihistonas), o de la alfa-metil-dopa para inducir la formación de autoanticuerpos IgG contra los hematíes y causar anemia hemolítica autoinmune, o de los anestésicos halotano y ácido tienílico para inducir la formación de autoanticuerpos contra el citocromo P450 y la expresión de hepatopatía. Por otro lado, el cloruro mercuríco induce, en animales de experimentación (ratas y ciertas cepas de ratones), anticuerpos antinucleares y un cuadro del tipo del LES, que incluye nefritis por depósito de inmunocomplejos. Uno de los mecanismos de acción puede ser que la sustancia química actúe modificando un antígeno propio y que dicho neoantígeno desencadene una respuesta que actúa contra el autoantígeno; éste sería el caso de la alfa-metil-dopa para inducir autoanticuerpos IgG antieritrocitarios. (3,11)



9.2.4. FACTORES HORMONALES

Las hormonas sexuales femeninas, por razones y mecanismos todavía desconocidos, intervienen de algún modo en favorecer la aparición de enfermedades autoinmunes, como lo sugiere el altísimo predominio de la mayoría de estas enfermedades en las mujeres sobre los varones. La relación mujer / varón puede llegar a ser de 50:1 en la tiroiditis de Hashimoto, la cirrosis biliar primaria y la hepatitis autoinmune; de 9:1 en el LES, el síndrome de Sjögren y la enfermedad de Graves, y de 4:1 en la diabetes mellitus tipo I y la AR. Conviene precisar también que, por razones desconocidas, la castración aumenta la respuesta inmune, que las mujeres producen, en general, respuestas de anticuerpos más altas que los varones y que los estrógenos pueden exacerbar el LES y otras afecciones autoinmunes. (3,11)

9.2.5. APOPTOSIS Y AUTOINMUNIDAD

En la muerte celular por apoptosis intervienen unas proteínas denominadas caspasas que, cuando se activan, rompen proteínas por puntos distintos a los que emplean otras proteasas intracelulares, dando lugar a fragmentos peptídicos diferentes de los producidos normalmente por las enzimas del proteasoma. Dichos fragmentos pueden ser producidos en cantidades suficientes para dar lugar al inicio de una respuesta inmune. Además, fragmentos así producidos pueden llegar a interaccionar con proteínas de diversos compartimientos celulares formando macromoléculas contra las que el sistema inmunológico puede responder y diseminar la respuesta a diversos epítomos del complejo macromolecular. (3,11)



Se ha podido demostrar que muchos de los autoantígenos identificados en las enfermedades autoinmunes son sustratos de desdoblamiento proteico producido por caspasas durante la muerte celular por apoptosis: la proteína de 70 kD de U1-RNP, el antígeno Rho, la proteincinasa DNA dependiente y la 120 alfa Fodrin son algunos ejemplos. (3,11)

9.3. CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las enfermedades autoinmunes se clasifican en sistémicas o no específicas de órgano y específicas de órgano.

Entre las primeras se incluyen aquellas en las que se afectan múltiples órganos y sistemas y suelen asociarse a una hiperreactividad de linfocitos B y una gran variedad de autoanticuerpos. Su paradigma es el LES, pero incluye también la esclerodermia, las dermatomiositis y polimiositis y la AR. En las específicas de órgano, como la miastenia grave, el pénfigo y la tiroiditis de Hashimoto, se afecta sólo un órgano o un tipo celular concreto de un órgano determinado, y se asocian a autoanticuerpos selectivamente dirigidos contra dicho órgano o tipo celular , estos autoanticuerpos son específicos de especie o muestran más reactividad con los antígenos de la propia especie. (3,12,13)

Desde el punto de vista de la instauración de la respuesta autoinmune, todo hace pensar que en las enfermedades autoinmunes específicas de órgano existirían alteraciones cuantitativas o cualitativas relacionadas con alguno o algunos antígenos de órgano diana, mientras que en las sistémicas el factor más importante sería el fracaso de la regulación inmunológica con una hiperactivación policlonal, aunque restringida. (3,12,13)



Existe un grupo de enfermedades autoinmunes cuya inclusión en las dos categorías citadas resulta difícil por el hecho de que presentan características de ambos grupos: afectan exclusiva o preferentemente un órgano, pero existen autoanticuerpos contra estructuras antigénicas diversas, sobre todo nucleares. Entre ellas destacan la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmune y el síndrome de Sjögren. (3,12,13)

9.3.1. ENFERMEDADES AUTOINMUNES NO ESPECÍFICAS DE ÓRGANO

Una característica de las afecciones autoinmunes sistémicas es la presencia de autoanticuerpos contra antígenos de localización intracelular (nucleoplasma, citoplasma, matriz nuclear, nucléolo) normalmente inaccesibles, antígenos que destacan por ser moléculas filogenéticamente muy conservadas, como DNA, histonas y ciertas enzimas. La relación entre los autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas constituye un campo de gran interés para la investigación. Con la progresiva caracterización molecular de los autoantígenos, ha quedado claro que las enfermedades autoinmunes se asocian a un determinado panel de autoanticuerpos. La mayoría de estos autoanticuerpos van dirigidos contra antígenos nucleares. Algunos de los anticuerpos antinucleares (ANA) se han asociado específicamente a una enfermedad y se utilizan como marcadores para su diagnóstico. Esto ocurre con los anticuerpos anti-DNA nativo y anti-Sm en el LES, el anti-Scl-70 en la esclerodermia difusa, el anticentrómero en el síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) y antisintetasas de RNA de transferencia en la dermatomiositis-polimiositis. (3,12,13)



Otros autoanticuerpos se encuentran en diversas entidades como las antihistonas en el LES y en el lupus inducido por fármacos, el anti-U1-RNP en el LES, en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y en algunos casos de esclerodermia, el anti-La y el anti-Ro en el LES y en el síndrome de Sjögren. (3,12,13)

Algunos de los autoantígenos descritos desempeñan funciones que son biológicamente esenciales para las células eucariotas. Así, los RNPsn (U1, U2, U4, U5 y U6) están involucrados en el proceso de rotura y empalme del RNA mensajero nuclear; el Scl-70 es un producto de degradación de la topoisomerasa I que interviene en procesos de reparación del DNA. La enzima nucleolar RNA-polimerasa I transcribe el RNA ribosómico. Las sintetasas del RNA de transferencia intervienen en la aminoacilación de los RNA de transferencia correspondientes, participando por tanto en la síntesis de proteínas. El antígeno PCNA es una proteína auxiliar de la DNA-polimerasa delta, que interviene en la replicación del DNA. La proteína La parece ser un factor esencial para concluir la transcripción. Así pues, los autoanticuerpos de este tipo de enfermedades autoinmunes parecen reconocer epítomos muy conservados en el curso de la evolución y relacionados con la función de la molécula contra la que van dirigidos (3,12,13)



9.3.2. ENFERMEDADES AUTOINMUNES ESPECÍFICAS DE ÓRGANO

El número de enfermedades a las que se adjudica un mecanismo autoinmune específico de órgano se ha incrementado con el tiempo debido, por una parte, al desarrollo de técnicas más sensibles para la detección de autoanticuerpos y, por otra, al empleo de técnicas de estudio funcional, que permiten demostrar el efecto que producen dichos anticuerpos.

En estas enfermedades, la respuesta autoinmune puede producir distintos efectos en el órgano diana. Así, en algunos casos los autoanticuerpos son estimulantes, como ocurre en la enfermedad de Graves, mientras que en otros producen un bloqueo de receptores, como en la diabetes resistente a la insulina asociada a acantosis nigricans, en la que los anticuerpos contra el receptor de la insulina impiden la función fisiológica de dicha hormona. En otras enfermedades los anticuerpos, aunque son de ayuda para el diagnóstico, no parecen desempeñar un papel patogénico relevante, ya que la destrucción del órgano estaría mediada por el ataque de linfocitos T y macrófagos. Éste podría ser el caso de los anticuerpos contra los islotes pancreáticos (ICA) en la diabetes tipo I. Por último, en ciertos casos en el suero de un mismo enfermo coexisten anticuerpos estimulantes y bloqueadores, como ha podido demostrarse en algunos pacientes con enfermedad de Graves. (3,12,13)



La activación preferente de determinadas subpoblaciones de linfocitos T CD4 cooperadores (Th) podría dirigir la respuesta inmune más hacia la producción de autoanticuerpos (linfocitos Th2) o más hacia la producción de citocinas inflamatorias y activadoras de macrófagos (linfocitos Th1), lo que influiría poderosamente en los mecanismos de lesión del órgano o de los órganos afectados en las enfermedades autoinmunes. (3,12,13)



Figura 3. Ejemplos de Enfermedades Autoinmunes (8)



GRAFICA DE CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

ÓRGANO-ESPECÍFICAS ⁽¹⁴⁾

Sistema Endocrino	❖ Tiroiditis de Hashimoto
Tiroides	❖ Atrofia Tiroidea ❖ Enfermedad de Graves ❖ Enfermedad de Addison
Suprarrenales	❖ Menopausia Prematura
Gónadas	❖ Hipoglucemia Autoinmune
Páncreas	❖ Diabetes Mellitus Insulinodependiente ❖ Orquitis Autoinmune
Sistema Hematopoyético	❖ Anemia Perniciosa ❖ Anemia Hemolítica Autoinmune ❖ Púrpura Trombopénica Autoinmune ❖ Neutropenia idiopática
Sistema Neuromuscular	❖ Mistaenia grave ❖ Esclerosis Múltiple



Piel	<ul style="list-style-type: none">❖ Penfigo vulgar❖ Penfigoide
Sistema cardiopulmonar	<ul style="list-style-type: none">❖ Síndrome de Goodpasture

NO ÓRGANO-ESPECIFICAS (14)

<ul style="list-style-type: none">❖ Síndrome de Sjögren (Artritis/parotiditis/queratitis)❖ Artritis Reumatoide❖ Dermatomiositis❖ Esclerodermia❖ Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo❖ Lupus Eritematoso Discoide❖ Lupus Eritematoso Sistémico



10. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

10.1. HISTORIA

La palabra Lupus emana del Latín "lobo"; otorgándosele este nombre a principios del siglo pasado por la mala reputación del lobo y la similitud de las lesiones cutáneas presentes que semejan las mordeduras de este. (5,11,15)

Para el año 1828 el médico dermatólogo francés Biewtt, describió por primera vez la forma localizada del Lupus benigno (LED), siendo en el año 1851, Cazanave, el que describe la primera forma de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Ya en el año 1895, se hace mención de las manifestaciones generales del LES. En el pasado LES fue considerado una enfermedad cutánea desfigurante más no mortal. (5,11,15)

10.2. DEFINICIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico, también llamado por sus iniciales LES, o simplemente *Lupus*, es una enfermedad que origina un amplio espectro de problemas y puede simular diversos procesos en el transcurso del tiempo, en el mismo paciente. Puede originar erupciones cutáneas, artritis, anemia, convulsiones o problemas psiquiátricos y, a menudo, afecta a otros órganos internos entre los que se incluyen el riñón, los pulmones y el corazón. (11,13,15)

10.3. EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad es de distribución mundial, afecta a todas las razas con gran predominio en la raza negra; en menor incidencia en las razas de origen caucásicas, hispanas, asiáticas e indígenas.

Se presenta un alto índice en las mujeres en edad reproductiva de 20 a 40 años, aunque de igual manera se puede ver en niños y adolescentes. (5,11,15)



10.4. PREVALENCIA

La prevalencia en la población varía en los distintos grupos étnicos, oscilando entre 300 a 400 pacientes por cada 100.000 habitantes. Los índices de morbilidad y mortalidad varían según los avances de las técnicas diagnósticas y de los sistemas de monitorización. Esto ha mejorado los índices de supervivencia y mantenimiento de la enfermedad hasta un 95% de los casos severos 5 años desde el momento del diagnóstico. (5,11,15)

10.5. ETIOLOGÍA

En el LES, el sistema inmunitario es hiperactivo, y se producen importantes cantidades de anticuerpos anormales que reaccionan con los tejidos del propio paciente. En la actualidad no se maneja una etiología específica, aunque se presume la relación entre el LES y la incidencia familiar de los pacientes afectados. (5,11,15)

En aquellos pacientes con los marcadores de histocompatibilidad DR2 y DR3, además de los factores genéticos (HLA-DRW2), HLA-B8 positivas, varios fenómenos inmunológicos se asocian con la enfermedad incluso la hipergammaglobulinemia. Las Infecciones vírales, los factores ambientales como la exposición indiscriminada a la luz solar y el uso de productos químicos como conservadores o aditivos en los alimentos, e incluso ciertos cambios hormonales podrían formar parte de las probables etiologías en la enfermedad. (5,11,15)



10.6. ETIOPATOGENIA INMUNOLÓGICA

En la etiopatogenia inmunológica existe un alto índice de personas afectadas, que forman anticuerpos a una serie de constituyentes autólogos.

Existe un marcado aumento en la producción de anticuerpos destacándose los DNA nativo, DNA del cordón simple siendo los primeros componentes responsables del daño renal. Asimismo una variedad de nucleoproteínas, componentes citoplasmáticos, antígenos de las plaquetas, eritrocitos y neutrófilos que producen agotamiento de estas células con importante consecuencias funcionales. En algunos casos no causan daño directo a la célula porque no pueden cruzar la membrana celular para combinarse con el antígeno blanco. Sin embargo, los anticuerpos pueden combinarse con antígenos de la sangre o de los líquidos de los tejidos extracelulares, formando complejos inmunes causantes de la enfermedad. (13,15)

En el caso del LES los anticuerpos se combinan con cantidades pequeñas de ácidos nucleicos y que forman complejos inmunes que se depositan en los vasos sanguíneos de varios tejidos y en la piel. (13,15)

En el LES se pueden detectar alteraciones de casi todos los componentes del sistema inmune, tanto humoral como celular. En sentido amplio puede indicarse que existe una hiperactividad de los linfocitos B junto a una supresión de algunas funciones reguladoras de los linfocitos T y de los macrófagos. Esto se traduce fundamentalmente en una gran producción de anticuerpos y en la imposibilidad, además, de que se module esta exagerada respuesta policlonal. (13,15)



Algunos de estos anticuerpos tienen una acción directa antigénospecífica, como pueden ser los antihemáticos, antiplaquetas o antifosfolípidos; otros, como los antilinfocito, podrían representar un papel en el propio trastorno de la inmunorregulación; la mayoría de ellos formarían complejos inmunes, cuyo depósito tisular se seguiría de una respuesta inflamatoria. (13,15)

La capacidad para fijar complemento, el tipo de inmunoglobulina, la afinidad por ciertos tejidos y las propiedades fisicoquímicas o eléctricas son también características de los anticuerpos que contribuyen a explicar sus diferentes posibilidades patogénicas. En definitiva, la propuesta etiopatogénica más aceptada es la que considera que un estímulo o varios estímulos etiológicos (agente infeccioso, radiación u otros) actuarían sobre una serie de variables de un huésped genéticamente susceptible, como la inmunidad celular, la inmunidad humoral, el sistema mononuclear fagocítico y/o el sistema del complemento. La interacción de éstos originaría la aparición de mediadores (inmunocomplejos circulantes, anticuerpos citotóxicos, células citotóxicas y/o mediadores químicos) que, como sistemas efectores, serían responsables de las distintas manifestaciones de la enfermedad. (13,15)

10.7. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LES

En 1982 la American Rheumatism Association, estableció una lista de 11 criterios definitivos de diagnóstico, de los cuales se debían presentar como mínimo cuatro. (5,9,15)

1. Exantema malar
2. Lupus discóide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales y nasofaríngeas



5. Artritis no erosiva (2 o más articulaciones periféricas)
6. Serositis (pleuritis o pericarditis)
7. Proteinuria $>0,5$ gr/24 h o cilindros celulares
8. Convulsiones o psicosis Una de las siguientes: anemia hemolítica, leucopenia (<4000 uL), linfopenia (<1500 uL en 2 o más ocasiones), trombocitopenia (<100.000 uL)
9. Alteraciones inmunológicas: células LE, anti DNA nativo, anti-Sm , VDRL falso positivo (+)
10. Anticuerpos antinucleares. (5,9,15)

10.8. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Entre las manifestaciones típicas del LES se incluyen:

- ❖ Erupción en las mejillas con aspecto de "alas de mariposa".
- ❖ Erupción cutánea en las zonas expuestas al sol.
- ❖ Úlceras en el paladar y en las fosas nasales.
- ❖ Artritis de una o más articulaciones.
- ❖ Inflamación de riñón (nefritis).
- ❖ Afectación del sistema nervioso, incluyendo convulsiones, alteraciones mentales o accidentes vasculares cerebrales
- ❖ Pueden verse fiebre, adelgazamiento, pérdida del cabello, problemas circulatorios en los dedos de las manos y de los pies, dolor en el pecho al andar o con la inspiración profunda o dolor abdominal. (5,9,15)

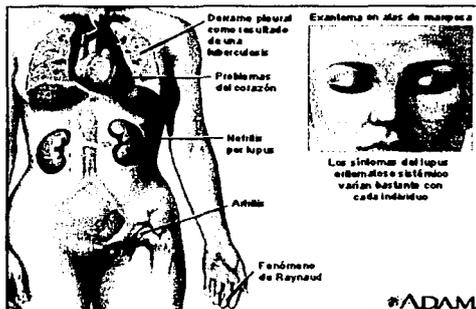


Figura 4. Características clínicas de LES. (8)

10.8.1. AFECCIÓN CUTÁNEA

Localizadas en piel, manos, cabello, uñas y mucosa se pueden clasificar en:

a) LUPUS CUTÁNEO AGUDO.

Las lesiones cutáneas, van desde el eritema hasta la formación de ampollas; es probable las sensaciones de prurito o de quemadura y áreas de hiperpigmentación. El signo externo prominente es un salpullido rojo que aparece sobre la nariz y la región superior de las mejillas; el clásico eritema de "alas de mariposa" de la cara que puede producirse aisladamente o acompañado con frecuencia de erupción morbitorme más extensa. Las manchas eritematosas agudas surgen en una piel no afectada o se desarrollan en lesiones crónicas viejas. Este RASH se exacerba con la crisis de la enfermedad o la exposición de la luz solar teniendo como sintomatología fiebre, astenia notoria, adinamia y debilidad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Es importante destacar que este eritema varía de color rosa al violáceo tachonado o difuso dejando pigmentación residual. (9,15)

b) LUPUS DISCOIDE

Hay presencia de placas eritematosas con halo decreciente. Por lo general se ubican en el cuero cabelludo, cara o cuello; ocasionalmente visto en el tórax y brazos. Pueden ser pigmentadas al principio y más tarde despigmentarse. Muchos de estos pacientes no tienen afectación sistémica. (9,15)

c) LUPUS CUTÁNEO SUBAGUDO

Las lesiones cutáneas son simétricas, superficiales, no cicatrizales (placas de eritema, escamas o atrofia); que aparecen en hombros, porción superior del tórax, espalda y cuello. El eritema puede observarse de igual manera en antebrazos, palmas, articulaciones interfalángicas, regiones periungueales, además de la erupción característica en la punta de los dedos de las manos y las palmas. La erupción puede desaparecer o convertirse en atrofia, cicatrices, hipo o hiperpigmentación. (9,15)

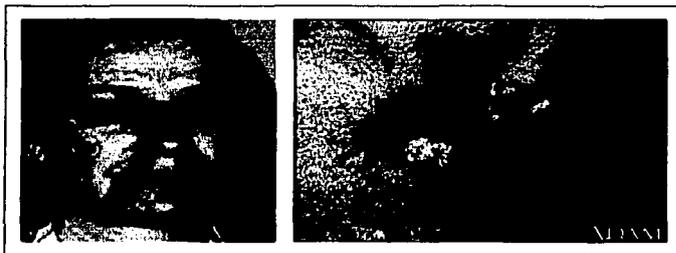


Figura 5 Afección cutánea (9,9)

10.8.2. MANIFESTACIONES BUCALES

Las alteraciones de la mucosa oral y las manifestaciones bucales son muy escasas. Entre los aspectos clínicos apreciamos erosiones, ulceraciones no dolorosas, vesículas, placas rojas, blancas o ampollares . Los reparos anatómicos más frecuentes son en labio, mucosa, encía y paladar pudiéndose presentar de manera bilateral.

Los cambios que se pueden presentar en la mucosa son muy similares a los del liquen plano erosivo, áreas erosionadas y lesiones blancas, queratósicas, lineales y ovaladas. Estas lesiones requieren de biopsia y de ciertos exámenes especiales para llegar al diagnóstico. (16)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



La mucosa bucal se ve mas afectada en los casos de LED que en los casos de LES; pudiendo presentarse antes o después del desarrollo de las lesiones cutáneas e incluso a la ausencia de estas, teniendo como variantes la agudeza de la enfermedad; el 10% de los pacientes con LED crónico presentan manifestaciones bucales, un 75% del tipo sistémico agudo tiene alguna clase de manifestación bucal antes de la muerte. (16)

Es posible que el Lupus Eritematoso produzca lesiones en la mucosa bucal sin lesiones cutáneas. Las manifestaciones bucales en el LES y el LED son muy similares excepto por la hiperemia, el edema y la extensión de las lesiones. Algunas veces son mas pronunciados, pudiendo existir mayor tendencia al sangrado, petequias y ulceraciones superficiales, las cuales están rodeados de un halo eritematoso. La candidiasis bucal y xerostomía están sobreañadidas en esta patología (16)

De un 5-10% de los enfermos con LES presenta el complejo de resequedad (Xerostomía y queratoconjuntivitis). (16)

10.8.3. AFECCIÓN PULMONAR

La Afección pulmonar se presenta en un 40% de los pacientes; siendo la pleuresía con o sin derrame una manifestación frecuente. Los infartos pulmonares, neumonía bacteriana o lúpica y la neumonitis lúpica manifestación poco usual. (9,15)



10.8.4. AFECCIÓN CARDIACA

Las afecciones cardíacas como pericarditis, miocarditis y endocarditis pueden estar presentes. La miocarditis en el LES, por lo general conduce a una insuficiencia cardíaca congestiva con taquicardia, ritmo de galope y cardiomegalia. La endocarditis verrugosa con vegetaciones de LIBMAN-SACKS (vegetaciones ovoides de 1-4 mm formados a lo largo de las válvulas del corazón) son solo diagnosticado en la necropsia. (9,15)

Otro fenómeno presente es la poliserositis que no es más que la inflamación de las superficies serosas del pericardio, tórax y abdomen con presencia de dolor. (9,15)

10.8.5. AFECCIÓN RENAL

La Afección renal es una característica clínica frecuente y grave de los enfermos con LES, siendo asintomática en la mayoría de los casos, pudiéndose presentar una alteración mínima hasta la glomerulonefritis membranosa; muy relacionada a un mal pronóstico.

Con el advenimiento de la inmunofluorescencia se aprecian 3 lesiones histológicas características: Glomerulonefritis focal proliferativa, Glomerulonefritis proliferativa difusa, Glomerulonefritis membranosa. (9,15)



10.8.6. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

La mayoría de las Complicaciones neurológicas se relacionan a trastornos psiquiátricos, trastornos mentales, psicosis, depresión, convulsiones, parálisis de los pares craneales, letargo, accidentes cardiovasculares, epilepsias. Los signos neurológicos focales tales como hemiparesia, meningitis aséptica, neuropatías craneales y periféricas pudiesen estar presentes. Las alteraciones en el SNC pueden ser únicas o múltiples siendo su diagnóstico un poco difícil. (9,15)

10.8.7. AFECCIÓN HEMATICA

La anemia normocrómica normocítica es quizás la afección hemática más común en el enfermo con LES. De igual manera es usual observar otros fenómenos como: leucopenia, trombocitopenia, VSG alta. (9,15)

Se encuentran positivos en: Proteína C reactiva, Prueba de Coombs, VDRL falsamente positivo, ALER-Rose, crioglobulina del tipo mixto IgG e IgM, niveles deprimidos de complemento, depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la Membrana basal glomerular. Las manifestaciones clínicas se basan en vasculitis, petequias, manchas púrpuras, equimosis, livedo reticular en miembros inferiores o zonas de necrosis, pápulas, púrpuras en las manos y pies. Existe una tendencia a las trombosis en aquellos pacientes que presenta anticuerpo anticardiolipina o antifosfolípido. (9,15)



10.8.8. TRASTORNO DIGESTIVO

Los trastornos digestivos como ulceraciones gastrointestinales ocasionadas por la vasculitis son de carácter frecuente en el enfermo. La pancreatitis, la hepatomegalia y la esplenomegalia son vistos en los pacientes con LES. (9,15)

10.8.9. TRASTORNO MÚSCULO ESQUELÉTICO

La poliartralgia simétrica y no deformante, las erosiones óseas y las desviaciones cubitas forman parte de los trastornos músculo esqueléticos más comunes. Aunque son muy raras; afectan las articulaciones pequeñas de manos, muñecas, rodillas y articulaciones metatarsófalangicas que se confunde con frecuencia con la artritis reumatoide. Cuando el LES coexiste con esclerodermia y polimiositis se le denomina síndrome de solapamiento. Otro fenómeno característico es la necrosis avascular de la cabeza del fémur o del húmero. (9,15)

La artritis reumatoide y LES son ejemplos comunes de enfermedades colágenas, es decir trastornos que se caracteriza por deposición de complejos Ag-Ac en vasos sanguíneos, riñones, articulaciones y membranas serosas, acompañados por daños tisulares mediados por el sistema de complemento. (9,15)

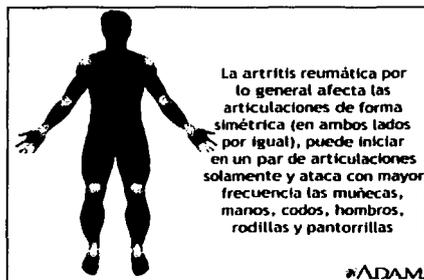


Figura 6. Trastorno músculo esquelético (8)

10.8.10. AFECCIÓN VISUAL

La Afección visual presente en las retinas y las córneas son en un índice bajo de los pacientes afectados. El cuerpo citoide, lesión exudativa blanca y esponjosa en las capas de fibras nerviosas de la retina, además de la ulceración de la córnea (Síndrome de Sjögren) son unas de las manifestaciones más comunes a nivel óptico. (9,15)

10.9. HISTOPATOLOGÍA

a) Lesiones cutáneas

Las lesiones de LES y LED muestran una histopatología similar, que se caracteriza por la degeneración de la capa basal de la epidermis, la alteración en la unión dermoepidérmica y los infiltrados de células mononucleares alrededor de los vasos sanguíneos y ajenos de la dermis superior.



b) Lesiones renales

La glomerulonefritis obedece al depósito de inmunocomplejos circulantes, o a la formación de los complejos in situ en el mesangio y la membrana basal del glomérulo. En ocasiones se observa una progresión de las lesiones focales, que evolucionan a glomerulonefritis difusa. (17,18)

10.10. TRATAMIENTO

El tratamiento del LES depende de las manifestaciones clínicas y de la actividad de la enfermedad en cada momento. Un diagnóstico precoz y preciso, el mejor conocimiento de las anomalías inmunológicas en el LES y diversos ensayos terapéuticos, han contribuido a mejorar el tratamiento de los pacientes con Lupus. (14,15)

Las revisiones médicas periódicas y los controles analíticos son importantes para monitorizar el LES. El tratamiento medicamentoso debe individualizarse para cada paciente, dependiendo de sus problemas particulares y de la gravedad de su enfermedad. (14,15)

- Cuando solo existe una discreta inflamación articular, puede ser suficiente el empleo de los llamados antiinflamatorios no esteroideos.
- Los fármacos más importantes en el tratamiento del LES son los **corticoesteroides**, empleados adecuadamente y bajo un estrecho control del médico o el reumatólogo.



- Los **medicamentos antipalúdicos** (empleados contra la malaria o paludismo) como la Hidroxicloroquina o Difosfato de Cloroquina, reducen la actividad del LES y están especialmente indicados en las manifestaciones cutáneas y articulares.
- El LES grave puede requerir tratamiento con **drogas inmunosupresoras** como Azatioprina y Ciclofosfamida. (13,14,15)

A menudo la enfermedad pasa por períodos quiescentes de escasa o nula actividad, durante los cuales puede reducirse, o incluso suspenderse, la medicación. (13)

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad que origina un amplio espectro de problemas que deben ser manejados por un médico especialista en Reumatología, con experiencia en el manejo de las distintas medicaciones disponibles para tratarlo. (13)

Aunque en general es crónica, es importante recordar que el LES es una enfermedad que pasa por períodos de escasa o nula actividad, en los que puede no hacer falta la medicación y en los que se podrá hacer una vida normal. (13)

La anemia hemolítica, trombocitopenia, miocarditis, vasculitis que produzcan infartación en la piel, retina o nervios periféricos. (13)

En caso de afectaciones mortales, se comienza con la administración de dosis elevadas que son reducidas a pequeños decrementos para determinar las necesidades de mantenimiento. Si la enfermedad no amenaza la vida del paciente el medico escoge dosis altas hasta reducirlas a la fase de mantenimiento siendo estas dosis cuidadosamente individualizadas. (13)



Se dispone de sales de succinato y de fosfato de los diversos preparados (hidrocortisona, metilprednisona, dexametasona, prednisolona) para la administración intravenosa o intramuscular que son sustitutos adecuados de los preparados para la administración oral. (5,14)

El tratamiento con los citostáticos en la terapéutica del LES es antagonista de las purinas (como la azatioprina) y los agentes alquilantes (clorambucil). Su empleo es discutible ya que estudios no controlados han demostrado que los pacientes con LES presentan resistencia a este tratamiento.

Este tipo de tratamiento está limitado a los pacientes con enfermedad potencialmente mortal no controlados con corticoides o a los pacientes que no toleran este tratamiento. La administración prolongada de este tratamiento tiene un probable riesgo de neoplasias. (5,14,15)

Entre los efectos no deseados por los medicamentos podría mencionarse: Miopatía, natriuresis, cambios en el aspecto físico: depósitos de grasa en las mejillas, parte superior de la espalda, las mamas abdomen, nalgas y muslos. De igual manera acné, hirsutismo, estrías violáceas y malogamiento fácil. Irritabilidad ligera, euforia, nerviosismo e insomnio a una depresión psicosis intensa. Hipertensión, Aumento de la presión ocular, edema. Debilidad y atrofia muscular. Osteopenia (hipercalcemia o hipercalcemia). Úlcera péptica. Hipoadrenalismo (supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal). Amenorreas completa, sudoración diurna y nocturna y pancreatitis aguda. Tromboflebitis y arteritis necrosante. (5,14,15)



10.11. AUTOHEMOTERAPIA

Hoy en día existe una nueva opción de tratamientos avanzados para la cura de las enfermedades autoinmunes; Autohemoterapia tratamiento que fue descubierto en México por el Dr. Jorge González Ramírez y que se difunde en todos los países del Mundo. (14)

Las vacunas contra las enfermedades contagiosas son usos terapéuticos a base de antígenos específicos.

La clave del porque las vacunas funcionan, se encuentra en la admirable memoria del sistema inmune ya que no solamente reconoce y destruye casi cualquier invasor en el organismo, sino que también tiene la capacidad de recordar. De este modo, su cuerpo reacciona produciendo anticuerpos que eliminan la causa de la infección. (14)

Las enfermedades Autoinmunes son consideradas en la actualidad como incurables y muchas de ellas son agresivamente incapacitantes a corto plazo, llegando inclusive a causar la muerte. (14)

Las terapias que la medicina tradicional utiliza hasta ahora para combatir las incluyen generalmente antiinflamatorios o supresores del sistema inmune como son los esteroides, ciclosporina: con la agravante de que estas drogas presentan efectos colaterales considerables. (14)

Lo más lamentable es que el resultado obtenido con estas drogas es solamente un paliativo riesgoso y no la curación de la enfermedad. (14)



PRINCIPIOS

En el curso de las investigaciones sobre Fusión Celular o lo más avanzado en Ingeniería Genética realizadas por el Dr. Jorge González Ramírez, encontró con frecuencia, las debilidades del sistema inmune juegan un papel preponderante en el funcionamiento decadente o insuficiente de algunos órganos, por lo que también se dio a la tarea de investigar la forma de superar las causas que generan las enfermedades Autoinmunes. (14)

Basado en los descubrimientos de Niels K. Jörng, quién demostró que el daño en las enfermedades Autoinmunes es causado por la presencia de anticuerpos en todo el sistema sanguíneo; el Dr. González determinó entonces que era estrictamente lógico aprovechar la propia sangre del paciente para usar los anticuerpos como verdaderos antígenos y así estimular a su sistema inmune para que produzca anticuerpos normales que bloqueen y destruyan a los anticuerpos. Bajo esta premisa, quedaban por resolver dos problemas ¿Cómo "abrir" las células para extraer los anticuerpos? Y ¿Cómo mantenerlos en "estado agónico"? (14)

APLICACIÓN Y RESULTADOS

A finales de la década pasada perfeccionó un procedimiento con el que logró resolver las dos interrogantes mencionadas, mediante una mezcla que se elabora con 5 ml de sangre suspendido en una solución salina adecuada e inocua en proporción 1:10, la cual se trata hasta extraer los anticuerpos: desarrollando con esta preparación un tratamiento al que denominó Autohemoterapia para la Cura de Enfermedades Autoinmunes. (14)



La Autohemoterapia consiste en aplicar al paciente la preparación hecha con su propia sangre, mezclada en una solución salina normal al 0.85% la cual se inyecta subcutáneamente a razón de un mililitro diario durante cuarenta y cinco días, el tiempo del tratamiento es de acuerdo a la evolución clínica del paciente y de los resultados de sus exámenes de laboratorio con promedio de un año. (14)

Como la preparación se hace a base de la propia sangre del paciente; también es claro que no existe el riesgo de transmisión de infecciones. (14)

11. PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

11.1. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son autoanticuerpos dirigidos contra una gran variedad de estructuras intranucleares: DNA, RNA, desoxirribonucleoproteínas, histonas y otras proteínas distintas de las histonas. La investigación de los ANA es un prueba de cribado esencial para el diagnóstico de LES y de otras enfermedades de tejido conjuntivo: esclerodermia, CREST, conectivopatía mixta, síndrome de Sjögren primario y secundario a artritis reumatoide (AR) y a LES, polimiositis y dermatomiositis. El método de elección para la dosificación sistemática de los ANA es la inmunofluorescencia indirecta usando como sustrato cortes histológicos de hígado de rata congelado. Actualmente, se utilizan también células cultivadas de la línea Hep2. (3)



No sólo es importante averiguar el título (máxima dilución a la que es positivo), sino también consignar los patrones de tinción, ya que son sugestivos de diferentes estructuras antigénicas, lo que orienta en relación al diagnóstico diferencial entre el LES y otras enfermedades. Básicamente, pueden observarse cuatro patrones de tinción nuclear: (3)

- a) homogéneo o difuso de todo el núcleo, que refleja probablemente una mezcla de Ac dirigidos contra desoxirribonucleoproteínas, histonas y DNA; (3)
- b) con reborde o refuerzo periférico, en el que la tinción del núcleo se intensifica en su periferia y que traduce la presencia de Ac contra DNA de doble cadena; no debe confundirse con patrón perinuclear o "en anillo", en cuyo caso los Ac van dirigidos contra estructuras de la envoltura nuclear. (3)
- c) moteado (grueso o fino) que refleja anticuerpos contra los antígenos genéricamente denominados "antígenos nucleares extraíbles" (ENA), porque se pueden extraer del núcleo en soluciones salinas isotónicas.
- d) nucleolar, en el que, como indica su nombre, sólo se observan teñidos los nucléolos, que indica la presencia de Ac contra proteínas y RNA nucleolar, y que son característicos de la esclerodermia. (3)

Los Ac anti-DNA pueden ser de tres tipos:

- a) dirigidos contra DNA de cadena única (DNA-ss), también denominado DNA desnaturalizado;
- b) dirigidas contra DNA de doble cadena (DNA-ds), también llamado DNA nativo,
- c) dirigidos contra determinantes del DNA presentes tanto en el DNS-ds o nativo y en el desnaturalizado o DNA-ss (anti-DNA-ss-DNA-ds). (3)



Si los ANA tienen un título significativo (superior o igual a 1:40) hay que proceder a investigar las distintas especificidades antigénicas: anti-DNA, anti-Sm, anti-RNPn, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B) y otras indicadas en enfermedades autoinmunes, teniendo en cuenta el patrón de tinción de los ANA y la información clínica. (3)

Los anticuerpos anti-DNA se valoran con ensayos de RIA (técnica de Farr) y ELISA, que miden probablemente una mezcla de anti-DNA-ds-DNA-ss y anti-DNA-ds, o mediante la tinción de La. Los Ac anti-DNA-ds son patognómicos de LES, y su título se correlaciona con la actividad clínica. Hay un 5% de LES que pueden cursar con ANA negativos cuando éstos se analizan con cortes de tejidos de rata; si los ANA son negativos y hay manifestaciones clínicas deben investigarse anticuerpos anti-Ro (SS-A) y también anti-Sm. (3)

Por otro lado, títulos bajos de ANA pueden hallarse en la población sin enfermedad aparente (hasta un 2% de mujeres jóvenes y porcentajes más altos en personas de edad avanzada). Los Ac anti-ENA (Sm y RNPn) y los anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B) se evalúan mediante ELISA con proteínas recombinantes, inmunoblotting con lisados de células e inmunoprecipitación con lisados de células marcadas biosintéticamente, y para su estudio deben consultarse textos más especializados. También se determinan por este tipo de métodos los Ac anti-Sci-70 (antitopoisomerasa I), que pueden tener gran interés en ciertos casos, pues su presencia es diagnóstica de la esclerodermia. Los Ac anticentrómero pueden dar un patrón punteado muy fino o no observarse en los cortes de tejido de rata, y su investigación debe hacerse sobre células en mitosis; tiene interés para el diagnóstico diferencial entre el síndrome de CREST y la esclerodermia progresiva sistémica. (3)



CASO CLÍNICO

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre	C.M.R.CH
Sexo	femenino
Edad	61 años
Estado civil	casada
Domicilio	conocido
Ocupación	Cirujana Dentista jubilada
Lugar de nacimiento	México, D.F.
Lugar de residencia	México, D.F.

PADECIMIENTO ACTUAL

- a) Lupus Eritematoso Sistémico, 9 años de evolución, tratada con inmunodepresores y corticoesteroides.
- b) Hipertensión Arterial, 9 años de evolución, tratada con diferentes antihipertensivos.
- c) Hipotiroides. 30 años de evolución tratada con eutirox.

ANTECEDENTES HEREDITARIOS FAMILIARES

Abuela materna diabetes mellitus, glaucoma, ya fallecida

Padre, problema de ansiedad y depresión, alcohólico, ya fallecido



ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

- ❖ Estado socioeconómico alto
- ❖ Cuenta con vivienda propia, con todos los servicios intradomiciliarios, bien ventilada, bien iluminada
- ❖ Alimentación, realiza tres comidas al día, de forma balanceada, sugerida por su médico, uso de sal limitado
- ❖ Higiene excelente, baño y cambio de ropa diarias.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

- a) Enfermedades propias de la infancia, sin complicaciones médicas.
- b) Durante el transcurso de su vida ha padecido constante estrés por motivos familiares, sociales y profesionales.
- c) Hipotiroidismo con 30 años de evolución, ocasionado por una iatrogenia medica, el paciente reporta que un medico le administro unas pastillas para bajar de peso lo que le ocasiono hipertiroidismo el cual fue tratado con tapasol, que le ocasiono estados de ansiedad, posteriormente fue tratada con yodo radioactivo, lo que le ocasiono hipotiroidismo.
- d) Edema angioneurotico (inflamación espontánea por causa emocional), 28 años de evolución, le ha ocasionado distintas urgencias medica tratadas intrahospitalariamente, tratado con diferentes antihistamínicos.
- e) Depresiones frecuentes, 27 años de evolución, busco ayuda con distintas consultas siquiátricas, controlada con antidepresivos (tofranil) y sedantes hipnóticos.



- f) Problemas de ciática, lordosis, espondilolistesis L5 S1 con treinta años de evolución, intento su corrección con ortopedistas pero tuvo una fractura la cual fue corregida hace tres meses con cirugía en columna vertebral para colocarle barras de titanio.
- g) En el año de 1994 se le diagnostico Lupus Eritematoso Sistémico, después de pasar tres meses internada en el hospital Ingles, bajo la supervisión del Doctor Donato Alarcón Segovia. A consecuencia del Lupus su corazón, hígado y riñón resultaron afectados. Tratada con inmunodepresores y prednisona. De esta ultima cabe mencionar que al comienzo de su tratamiento fueron administradas dosis de 150 mg diarios, actualmente han disminuido paulatinamente su dosis hasta 5mg diarios y supliendo la prednisona con hidroxiclороquina.
- h) En el mismo año se le diagnostico como paciente hipertensa, con presión arterial hasta de 230/130 mmhg, controlada con diferentes antihipertensivos (antiadrenergicos, inhibidores del sistema renina – angiotensina, adrenergicos de acción central, bloqueadores de los canales de calcio)
- i) A partir de ser controlada con prednisona, toma por recomendación médica calcio y alendronato sodico
- j) El paciente reporta haber tomado un tratamiento para LES , la Autohemoterapia. Hace 1 año.



ANTECEDENTES GINECOBSTRICOS

- ❖ Menarca 13 años
- ❖ Dos embarazos
- ❖ Comenzó su menopausia hace 11 años, le fueron administrados estrógenos (premarin) los cuales fueron suspendidos 2 años después.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente conciente, bien orientada en tiempo y espacio, de edad aparente igual a la cronológica, obesidad centrípeta, facies de Cushing, cooperadora, marcha lenta, inflamación articular en rodillas y tobillos.

SOMATOMETRIA Y SIGNOS VITALES

T.A	130/90
F.C	72 por min.
Respiración	20 por min.
Temperatura	36°C
Talla	152cm
Peso	61.5 kg

EXÁMENES DE LABORATORIO

Estos son los reportados por el paciente, ya que se le realizaron todo tipo de exámenes por los diferentes diagnósticos diferenciales

- a) ANA con patrón nuclear
- b) Patrón citoplasmático
- c) Anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia
- d) Biopsias en hígado y riñón



El paciente reporta solo conocer estos exámenes de laboratorio, pero menciona que se le hicieron muchos otros para los distintos diagnósticos diferenciales.

TERAPÉUTICA

Inmunodepresores

Sustancia activa	Nombre comercial	Cantidad en mg	Dosis
azatioprina	imuran	50mg	1 tableta c/24 hrs.

Corticoesteroides

Sustancia activa	Nombre comercial	Cantidad en mg	Dosis
prednisona	meticorten	5mg	1 tableta c/24 hrs.

Suplemento de prednisona

Sustancia activa	Nombre comercial	Cantidad en mg	Dosis
hidroxicloroquina	plaquenil	200mg	1 tableta c/24hrs

Hormonas

Sustancia activa	Nombre comercial	Cantidad en mg	Dosis
Tiroxina	Eutirox	100mg	1 tableta c/24 hrs.

Antihipertensivos

Sustancia activa	Nombre comercial	Cantidad en mg	Dosis
metoprolol	seloken sok	95mg	1 tableta c/12 hrs.
Clonidina	catapresan	100mg	1 tableta c/12 hrs.
Diltiazem	angiotrofin	120mg	1 tableta c/12 hrs.
Captopril	Captopril	25mg	1 tableta c/6 hrs.

**Sedantes hipnóticos y ansiolíticos**

Sustancia activa	Nombre comercial	Cantidad en mg	Dosis
bramazepam	Lexotan	3mg	½ tableta c/24hrs.
midazolam	dormicum	7.5mg	½ tableta c/24hrs.

Vitaminas y minerales

Sustancia activa	Nombre comercial	Cantidad en mg	Dosis
Calcio	caltrate		1 tableta c/24 hrs.
Alendronato	Fosamax		1 tableta c/ 24hrs.
sodico			

Nota: Medicamentos referidos por el paciente, consultados en (19) para su mejor descripción



CONCLUSIONES

En conclusión podemos decir que esta enfermedad no cuenta con un tratamiento definitivo que cure en su totalidad el Lupus Eritematoso Sistémico y lo erradique por completo de la persona que lo padece. Solo cuenta con un tratamiento paleativo que controla los periodos de exacerbación de la enfermedad.

Gracias a esto una persona que padece de lupus en la actualidad puede tener una calidad de vida casi igual a la de una persona sana de su misma edad.

El uso de nuevas tecnologías en cuanto a tratamiento como es el factor de transferencia o Autohemoterapia en México ya se tienen resultados positivos en cuanto a su uso, pues se ha realizado estudios específicos que demuestran el control de enfermedades autoinmunes.

A partir del uso de anticuerpos antinucleares y anticuerpos LE ha sido más rápido su diagnostico y cada vez menor los daños que sufren los diferentes órganos del paciente que lo padece, así como la disminución de la mortalidad de pacientes que padecen LES.

Finalmente son cada vez mas los casos de personas que padecen lupus y es mencionado con mayor frecuencia en nuestro entorno no solo a nivel profesional sino también familiar y social.



GLOSARIO

Adinamia. Ausencia de iniciativa física y emocional como consecuencia de un estado patológico. Una modalidad de adinamia es la adinamia episódica hereditaria.

Alérgeno. Sustancia capaz de producir una reacción de hipersensibilidad pero que no es intrínsecamente nociva. (20)

Amenorrea. Ausencia de menstruación. (20)

Anticuerpo antinuclear. Autoanticuerpo que reacciona con el material nuclear. Los anticuerpos antinucleares se hallan en el suero sanguíneo de los pacientes con artritis reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren, polimiositis y con diversas enfermedades no reumáticas. (20)

Antígeno leucocitario humano. Cualquiera de los cuatro marcadores genéticos significativos identificados como loci específicos en el cromosoma 6. Son el HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-D. (20)

Astenia. 1. ausencia o disminución de fuerza o de energía; debilidad. 2. (en psiquiatría) falta de fuerza dinámica en la personalidad. (20)

Apoptosis. Muerte celular programada. (20)

Complejo principal de histocompatibilidad. Grupo de proteínas situadas en la superficie externa de la membrana celular que permite la identificación de las moléculas propias y de las extrañas (invasoras).



Las moléculas del CPH de clase I normalmente colaboran con el sistema inmune en la discriminación entre las células sanas del organismo y aquellas que pueden ser precancerosas o estar infectadas por virus. Las moléculas del CPH de clase II reconocen normalmente las proteínas extrañas.

Las moléculas del CPH de clase II se parecen a las moléculas gp120 de la superficie externa de la membrana de los virus VIH, dirigiendo a los anticuerpos confundidos para que ataquen a las células T colaboradoras del propio organismo. (20)

Cribado. Describe una estructura con muchas perforaciones o agujeros, como la lámina cribosa del hueso etmoides.

Cuerpo citoide. Pequeña mancha blanca de la retina que se observa mediante un oftalmoscopio en la exploración ocular de un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico. (20)

Equimosis. Alteración de la coloración de una zona de la piel o mucosa producida por la extravasación de sangre en el tejido subcutáneo, como consecuencia de un traumatismo de los vasos sanguíneos subyacentes o de la fragilidad de las paredes vasculares.

Enfermedad de Addison. Trastorno que supone un riesgo para la vida y que está producido por una insuficiencia parcial o completa de la función corticosuprarrenal; a menudo se produce como consecuencia de procesos autoinmunes, de infecciones (especialmente tuberculosis o infecciones por hongos), de neoplasias o de hemorragia de las glándulas. (20)

Esclerodermia. Enfermedad autoinmunitaria relativamente infrecuente que afecta a los vasos sanguíneos y al tejido conectivo, se caracteriza por degeneración fibrosa del tejido conectivo de piel, pulmones y órganos internos, especialmente esófago y riñones. (20)



Esplenomegalia. Aumento anormal del tamaño del bazo, como el asociado a hipertensión portal, anemia hemolítica, enfermedad de Niemann-Pick o paludismo.

Exantema. Erupción cutánea que puede tener las características diagnósticas específicas de una enfermedad infecciosa. La varicela, el sarampión, la roséola infantil y la rubéola suelen caracterizarse por un tipo de exantema especial. (20)

Hematopoyesis. Formación y desarrollo normal de los glóbulos rojos en la médula ósea. (20)

Hemiparesia. Debilidad muscular de una mitad del cuerpo. (20)

Hepatomegalia. Aumento anormal del tamaño del hígado que habitualmente constituye un signo de enfermedad hepática. (20)

Hirsutismo. Exceso de vello corporal con una distribución masculina que puede ser hereditario, o deberse a disfunción hormonal, porfiria o medicamentos. (20)

Interleucina. Citocina de un gran grupo de citocinas producidas principalmente por las células T o, en algunos casos, por fagocitos mononucleares u otras células. La mayoría de las interleucinas dirigen a otras células para dividirse y diferenciarse. Cada una de ellas actúa sobre un grupo particular de células que expresan receptores específicos para esa interleucina. (20)

Letargo. Estado o cualidad de ser indiferente, apático o adormecido. 2. estupor o coma ocasionado por enfermedad o hipnosis. Son tipos de letargo el letargo inducido y el letargo lúcido.



Leucopenia. Descenso anormal del número de leucocitos, por debajo de 5.000 por milímetro cúbico. Puede estar ocasionada por una reacción farmacológica adversa, una intoxicación radiactiva u otros procesos patológicos, y puede afectar a todos los tipos de leucocitos. (20)

Linfocina. Uno de los factores químicos producido y liberado por los linfocitos T que atrae a los macrófagos al lugar de la infección o inflamación y los prepara para el ataque. (20)

Linfocitopenia. Número de linfocitos inferior al normal en la circulación periférica, que se produce como proceso hematológico primario o asociado a deficiencias dietéticas, tumores malignos o mononucleosis infecciosa. (20)

Linfocitosis. Proliferación de linfocitos, como la que se produce en determinadas enfermedades crónicas o en la convalecencia de infecciones agudas. (20)

Mesangio. Red celular presente en el glomérulo renal en la que se sitúan las asas capilares.

Natriuresis. Excreción de una cantidad de sodio en orina superior a la normal, como la derivada de la administración de fármacos diuréticos natriuréticos o de distintos procesos metabólicos o endocrinos. (20)

Neumonitis. Inflamación del pulmón. La neumonitis puede estar provocada por un virus o bien puede tratarse de una reacción de hipersensibilidad a productos químicos o polvos orgánicos, como bacterias, excrementos de pájaros o mohos. (20)

Osteopenia. Alteración caracterizada por una mineralización anormal del hueso, habitualmente por un descenso en la síntesis de la matriz ósea para compensar la lisis ósea. (20)



Petequia Manchas diminutas de color violáceo o rojo que aparecen en la piel como consecuencia de mínimas hemorragias en la dermis o en la submucosa.

Polimiositis. Inflamación de numerosos músculos, que habitualmente se acompaña de deformidad, edema, insomnio, dolor, sudoración y tensión.

Proteinuria. Presencia en la orina de cantidades anormalmente elevadas de proteínas, habitualmente albúmina. La proteinuria persistente suele ser un signo de enfermedad renal o de complicación renal de otra enfermedad. Sin embargo, la proteinuria puede estar ocasionada por ejercicio intenso o fiebre.

(20)

Trombocitopenia. Trastorno sanguíneo en el que el número de plaquetas está disminuido. (20)

Tromboflebitis. Inflamación de una vena, que se acompaña a menudo de la formación de un coágulo. (20)

Vasculitis. Proceso inflamatorio de los vasos sanguíneos característico de ciertas enfermedades sistémicas o producido por una reacción alérgica. (20)



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. IVAN ROIT, Inmunología, 5ª edición, Ediciones Harcourt, Madrid España.
2. PARAKRAMA CHANDROSOMA, Patología General, 2ª edición, Editorial el manual moderno, 1998, México, D.F.
3. FARRERA ROZMAN, Medicina Interna, Editorial Harcourt
4. MARK H. BREES, El Manual Merck de Diagnostico y Tratamiento, 10ª edición, corresponde a la 17ª edición original, 1999, Madrid España.
5. J. WILLIS HURST, Medicina para la Practica Clínica, 4ª edición, Editorial Panamericana, 1998, Buenos Aires Argentina
6. DANIEL P. STITES, Inmunológica Básica y Clínica, editorial el Manual Moderno, 1998, México D.F.
7. IVAN M. ROIT, Inmunológica Fundamentos, 7ª edición, Editorial Panamericana, 1994, Madrid España.
8. <http://www.medlineplus/spanish/ency/article>
9. <http://www.tuotromedico.com/temas/lupuseritematosos.htm>
10. WILLIAM ROJAS MONTOYA, Inmunológica, 11ª Edición, Corporación para Investigaciones Biológicas, 1999, Colombia.
11. CIRIL ROZMAN, Compendio de Medicina Interna, Editorial Harcourt, 1997, Madrid España
12. <http://www.abcmedicus.com/articulo/medicos/id/252/pagina/1/lupuseritematossistémico.htm>
13. <http://www.lafacu.com/apuntes/medicina/lupus/default.htm>
14. <http://www.Autohemoterapia.com>



15. HARRISON, Principios de Medicina Interna, volumen II, 14ª edición, Editorial McGraw-Hill, 1998, España
16. <http://www.odontología-online.com/casos/part/LST/lst05.html>
17. STANLEY L. ROBBINS, Patología Estructural y Funcional, 3ª edición, Nueva editorial Interamericana, 1987, México, D.F.
18. KUMAR, CONTRAN, ROBBINS, Patología Humana, 6ª edición, McGraw Hill Interamericana, 1999, México DF.
19. RODRÍGUEZ CARRANZA, Vademécum Académico de Medicamentos, 2ª edición, Editorial Interamericana McGraw Hill, 1995, México, DF.
20. Diccionario Mosby, Medicina Enfermería y Ciencias de la salud, 5ª edición, Ediciones Harcourt, Madrid España,