

# TEMAS SELECTOS EN LA INMUNOLOGÍA ACTUAL

ÁNGEL CHÚ LEE / ROBERTO AGUIRRE FERNÁNDEZ / JORGE OLIVEROS ALVEAR



**Editorial**  
UTMACH

**REDES 2017**  
COLECCIÓN EDITORIAL



# Temas selectos en la inmunología actual

Ángel Chú Lee  
Roberto Aguirre Fernández  
Jorge Oliveros Alvear  
Coordinadores



Primera edición en español, 2018

Este texto ha sido sometido a un proceso de evaluación por pares externos con base en la normativa editorial de la UTMACH

---

Ediciones UTMACH

Gestión de proyectos editoriales universitarios

301 pag; 22X19cm - (Colección REDES 2017)

Título: Temas selectos en la inmunología actual. / Ángel Chú Lee / Roberto Aguirre Fernández / Jorge Oliveros Alvear (Coordinadores)

ISBN: 978-9942-24-121-4

Publicación digital

---

Título del libro: Temas selectos en la inmunología actual.

ISBN: 978-9942-24-121-4

Comentarios y sugerencias: [editorial@utmachala.edu.ec](mailto:editorial@utmachala.edu.ec)

Diseño de portada: MZ Diseño Editorial

Diagramación: MZ Diseño Editorial

Diseño y comunicación digital: Jorge Maza Córdova, Ms.

© Editorial UTMACH, 2018

© Ángel Chú Lee / Roberto Aguirre / Jorge Oliveros, por la coordinación

D.R. © UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, 2018

Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

[www.utmachala.edu.ec](http://www.utmachala.edu.ec)

Machala - Ecuador

Advertencia: "Se prohíbe la reproducción, el registro o la transmisión parcial o total de esta obra por cualquier sistema de recuperación de información, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electro-óptico, por fotocopia o cualquier otro, existente o por existir, sin el permiso previo por escrito del titular de los derechos correspondientes".



César Quezada Abad, Ph.D

**Rector**

Amarilis Borja Herrera, Ph.D

**Vicerrectora Académica**

Jhonny Pérez Rodríguez, Ph.D

**Vicerrector Administrativo**

### **COORDINACIÓN EDITORIAL**

Tomás Fontaines-Ruiz, Ph.D

**Director de investigación**

Karina Lozano Zambrano, Ing.

**Jefe Editor**

Elida Rivero Rodríguez, Ph.D

Roberto Aguirre Fernández, Ph.D

Eduardo Tusa Jumbo, Msc.

Irán Rodríguez Delgado, Ms.

Sandy Soto Armijos, M.Sc.

Raquel Tinóco Egas, Msc.

Gissela León García, Mgs.

Sixto Chilibiquinga Villacis, Mgs.

**Consejo Editorial**

Jorge Maza Córdova, Ms.

Fernanda Tusa Jumbo, Ph.D

Karla Ibañez Bustos, Ing.

**Comisión de apoyo editorial**

# Índice

## Capítulo I

Introducción y clasificación actual de las enfermedades autoinmunes ..... 11

Ángel Chú Lee; Sylvana Cuenca Buele; Gabriela Riofrío Mora

## Capítulo II

Enfermedades reumáticas autoinmunes ..... 36

Mario Moreno Álvarez; Rafael López Martínez; Kevin Zapata Castillo

## Capítulo III

Enfermedades hematológicas autoinmunes .....102

Jorge Oliveros Alvear; Luis Layedra Bardi; Karla Oliveros Sandoval

## **Capítulo IV**

Enfermedades endócrinas autoinmunes .....156

Noemí Bautista Litardo; Enrique López; Ximena Maldonado Riofrío

## **Capítulo V**

Enfermedades renales autoinmunes ..... 188

Alexander Ojeda Crespo; Luis Serrano Figueroa; Alexander Ojeda Cedillo

## **Capítulo VI**

Enfermedades cardiovasculares autoinmunes .....225

Fabrizio Reyes Quezada; Jorge Castro Daúl; Claudia González Vega

## **Capítulo VII**

La biotecnología en la terapéutica inmunológica actual .....253

Roberto Aguirre Fernández.; Luis Gamboa; Roberto Aguirre Posada

## **Capítulo VIII**

Enfermedades odontológicas autoinmunes.....269

Daniella Yulee Salazar; Ibrahim Rodríguez Requena; José Chú Lee

## **Capítulo IX**

Sistema inmune y acupuntura.....281

Ángel Chú Lee; José Chú Lee; Rosa Chulde Matute

# Dedicatoria

A todos los pacientes que sufren de enfermedades con componente inmunológico y que están esperanzados en obtener beneficios de los nuevos avances científicos técnicos.

A los estudiantes de medicina que en su formación necesitan de actualizaciones que permitan explicar las conductas de enfermedades en cuya etiología existen evidencias científicas de la participación del sistema inmunológico.

Al colectivo de profesores de la carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Machala que se encuentran con un alto espíritu de superación y de entrega para la consecución de mejores resultados docentes e investigativos para alcanzar la excelencia universitaria.

# Introducción

La inmunología ha tenido una transformación constante desde que se iniciaron los primeros estudios a través de la inoculación de fluidos provenientes de una pústula de la viruela en un niño en el siglo XVIII originando inmunidad. Ya en el siglo XIX el profesor Luis Pasteur obtuvo la primera vacuna de microorganismos vivos. Melchnikov en 1883 postula la teoría de los fagocitos creando las bases iniciales teóricas de la inmunidad celular y Emil Van Bering en 1890 demuestra la presencia de antitoxinas en el suero capaces de defender de enfermedades introduciendo los primeros postulados de la inmunología humoral. Kraus en 1897 visualiza por primera vez la reacción antígeno-anticuerpo. En 1902 se describe por Karl Landsteiner la reacción de aglutinación del sistema de antígenos naturales en eritrocitos humanos. A pesar de haberse realizado con éxito transfusiones de sangre y de tejidos de la médula ósea, no es hasta el descubrimiento del Sistema Principal de Histocompatibilidad (HLA), que permite un desarrollo acelerado de la trasplantología. La aparición de anticuerpos monoclonales en la década de 1970 abrió una ventana para el de enfermedades como el cáncer y enfermedades crónicas no transmisibles, lo que le permitió la obtención del premio nobel de medicina a los doctores Niels K. Jener, George J. F. Köhler y César Milstein.

Cada vez existen mayor número de microorganismos resistentes a los antimicrobianos, la inmunología está dando pasos agigantados para dar solución a enfermedades infecciosas utilizando anticuerpos marcados genéticamente para hacer frente a diferentes bacterias. Rosenberg y sus colegas revisan las pruebas que sugieren que las células T que se dirigen a los neoantígenos tumorales que surgen de las mutaciones cancerosas son los principales mediadores de muchas inmunoterapias eficaces contra el cáncer en los seres humanos.

Nos encontramos en una época donde los últimos brotes epidemiológicos de virus de alta patogenicidad como el Zika, Chikungunya y Ébola, están siendo estudiados y su tratamiento en ensayos clínicos avanzados se basan en la creación de vacunas que puedan curar a estos enfermos y prevenir esas enfermedades, lo que permite afirmar que la inmunología dará respuestas al tratamiento de muchas enfermedades hasta el momento incurables como son las enfermedades reumáticas y del sistema nervioso central y periférico.

# 01 Capítulo Introducción y clasificación actual de las enfermedades autoinmunes

Ángel Chú Lee; Sylvana Cuenca Buele; Gabriela Riofrío Mora

Historia:- La inmunidad causa intriga a la humanidad desde hace miles de años. En aquellos tiempos las enfermedades se consideraban causadas por las fuerzas sobrenaturales y como una forma de castigo de los Dioses. Entre Hipócrates y el siglo XIX se establecieron los orígenes del método científico, es aquí donde las enfermedades fueron atribuidas a una alteración o desequilibrio en uno de los cuatro humores (la salgre, la bilis amarilla, la bilis negra y la flema). La palabra “inmunidad” es un concepto que procede del vocablo latino inmunitas y que menciona la cualidad de immune, o que no es atacable por ciertas enfermedades. La primera descripción clínica de la inmunidad que surgió de una enfermedad específica por un organismo causante es probablemente un tratado sobre la viruela y el sarampión

---

**Ángel Chu Lee:** Doctor Medicina y Cirugía 1989 . Especialista en Medicina Interna. Magister en Gerencia y Administración de Salud. Diplomado en Docencia Universitaria. Master IberoAmericano en Acupuntura BioEnergética. Docente titular de Inmunología – UTMACH

**Sylvana Cuenca Buele:** Docente Titular de Patología UTMACH. Especialista PATOLOGIA. Médico Tratante SOLCA - MACHALA

**Gabriela Riofrío Mora:** Estudiante INTERNADO ROTATIVO Carrera Ciencias Médicas - Universidad Técnica de Machala.

escrito por el médico islámico Al-Razi en el siglo IX. La Teoría germinal de las enfermedades de Louis Pasteur es donde la ciencia de la inmunología comenzó a explicar cómo las bacterias causaban las enfermedades, y cómo, después de la infección, el cuerpo humano aumentaba la capacidad de resistir más ofensas.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>

Epidemiología.- Muchas de las enfermedades autoinmunes aparecen más frecuentemente en determinados grupos étnicos, lo cierto es que su impacto social, económico y sanitario se extiende, además de la familia, a la organización laboral, al entorno social, amigos y compañeros de trabajo. Datos epidemiológicos nos llevan a una distribución mundial de las enfermedades que afectan tanto a los países desarrollados como a los que están en vías de desarrollo o al Tercer Mundo, la más representativa de las enfermedades autoinmunes es el Lupus Eritematoso Sistémico, ya que puede lesionar cualquier parte del organismo y presentar un amplio abanico de manifestaciones clínicas y afecta a más de 50 pacientes por cada 100.000 habitantes. Afectan entre 3-5% de la población en países occidentales, 75% son mujeres. En Europa afecta a la población de entre 35 y 44 años en el 7%, en EEUU afecta 7-10% de la población general y el 78 % son mujeres.<sup>5,6,7,8,9,10,11,12</sup>

### Conceptos básicos.-

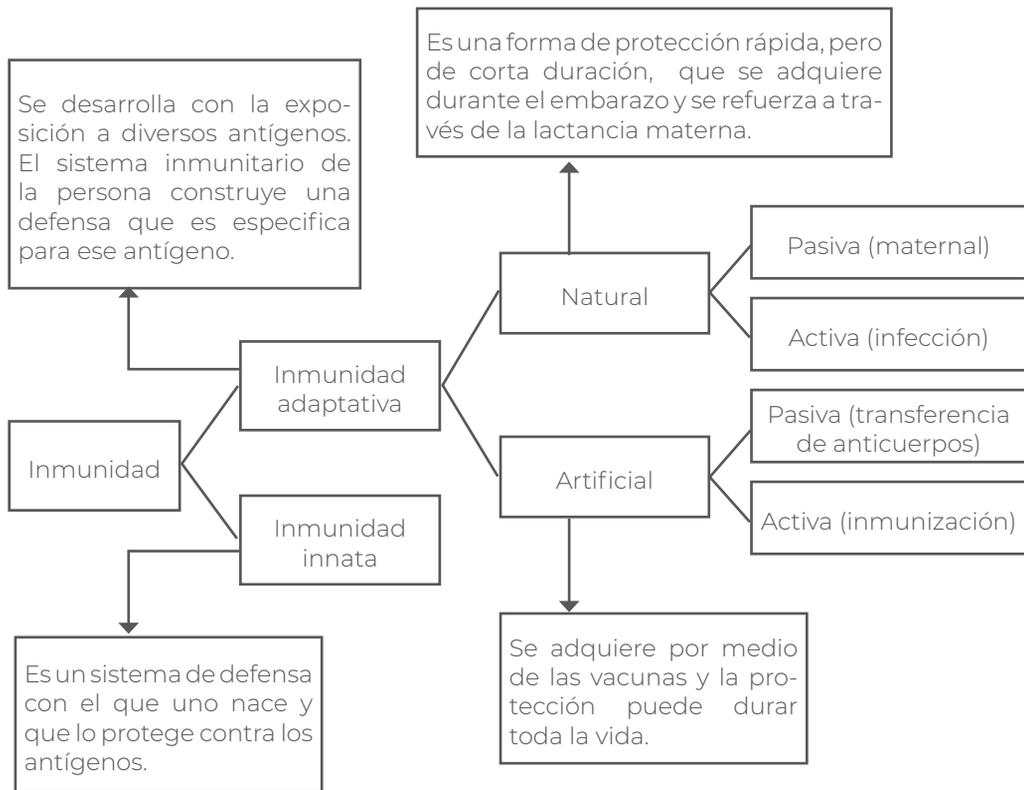
- El conocido sistema inmunológico es un sofisticado complejo de células y señales moleculares encargados de la protección contra posibles enfermedades e infecciones.<sup>12-13</sup>
- La respuesta inmune no es más que la actuación integrada de un gran número de mecanismos heterogéneos de defensa contra sustancias y agentes extraños. En general, a las sustancias extrañas se las denomina como antígenos, y son ellos los que desencadenan en el organismo una serie de eventos celulares que provocan la producción de los mecanismos de defensa.<sup>12-13</sup>

- Se conoce a la inmunidad como al conjunto de mecanismos de defensa de los animales frente a agentes externos extraños. Se adquiere al nacer, y va madurando y consolidándose durante los primeros años de vida.<sup>12-13</sup>

Existen dos tipos de inmunidad que actúan mediante mecanismos de defensa que pueden ser de tipo inespecífico o innata y específico o adquirida, la primera hace referencia a las barreras naturales que son la primera línea de defensa, que básicamente son tres: físicas, en donde interviene la piel, mucosa y cilios; químicas tales como el pH de la piel, jugos gástricos, sudor, lisozimas, lágrimas, secreción vaginal, etc., y biológicas como la flora bacteriana; la segunda se centra en la respuesta que se da cuando la inmunidad innata falla, generando una respuesta específica contra cada agente infeccioso y guardando memoria de él, para prevenir una posterior reinfección, dentro de ésta tenemos a la inmunidad celular en donde intervienen los Linfocitos T y la inmunidad humoral donde intervienen los linfocitos B.<sup>12-13</sup>

Los seres humanos somos privilegiados con nuestro organismo, ya que es capaz de reconocer lo propio y lo respeta e identifica lo extraño atacándolo.

Grafico 1 Tipos de inmunidad



Fuente 1.- Elaboración propia.

La tolerancia inmunológica es definida como un estado fisiológico en la que hay ausencia o falta de la respuesta del sistema de inmunidad adaptativa a los autoantígenos. Existen dos tipos: <sup>14-15-16</sup>

- Tolerancia Central: Son consecuencia de los procesos de selección que ocurren en el timo. (órganos linfoides primarios con los linfocitos inmaduros).
- Tolerancia Periférica. Son los mecanismos de inactivación en la periferia, cuando los linfocitos circulantes interactúan con los autoantígenos. <sup>14-15-16</sup>

La tolerancia constituye la propiedad esencial del sistema inmunitario normal, y el fallo de esta propiedad provoca las

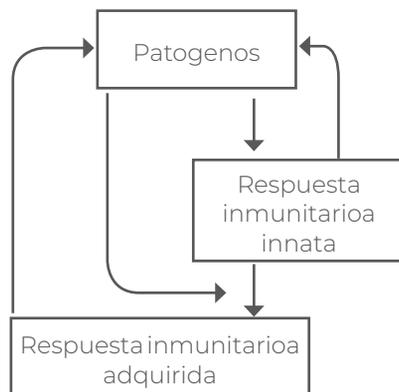
enfermedades autoinmunes. Los mecanismos de tolerancia inmunitaria son los siguientes: <sup>16-17-18</sup>

- Delección clonal: el timo eliminaría células T primordiales con receptores para autoantígenos. <sup>16-17-18</sup>
- Anergia clonal: no se elimina la célula T primordial sensibilizada, pero ésta no prolifera y no se activa (Delección funcional). <sup>16-17-18</sup>
- Supresión periférica de células T: mediante la acción de linfocitos T supresores (CD8+). <sup>16-17-18</sup>
- Se conoce como autoinmunidad al estado del sistema inmunitario adaptativo caracterizado por:
  - Respuesta a antígenos propios.
  - Fracaso de los mecanismos de autotolerancia. <sup>16-17-18</sup>

En muchas ocasiones, este sistema no es perfecto y en algunos individuos “el sistema inmunológico puede confundirse de enemigo y atacar a la propia persona”. <sup>16-17-18</sup>

El término “enfermedad autoinmune” engloba a aquellas patologías que se originan por errores en el reconocimiento del agente patógeno, es decir, nuestro sistema inmunológico identifica erróneamente a nuestras propias células como patógenas o enemigos externos infecciosos y las ataca ocasionando problemas de salud a los individuos. <sup>19-20-21</sup>

Grafico 2 El Sistema de Inmunidad



Fuente 2.- Elaboración propia.

Las Enfermedades Autoinmunes se la conocen como trastornos caracterizados por la producción de anticuerpos, que reaccionan contra los propios tejidos, de uno o de varios órganos. Estos trastornos autoinmunes dañan mucho la calidad de vida del paciente, las partes del cuerpo más afectadas, suelen ser: <sup>19-20-21</sup>

- Piel
- Músculos
- Articulaciones
- Sangre y sus componentes
- Glándulas <sup>19-20-21</sup>

La etiología de las enfermedades autoinmunes es de tipo ambiental y genético, aunque algunas teorías sugieren como principal causa la permeabilidad intestinal aumentada, lo que permite el paso de antígenos desde el intestino a la sangre, produciendo una respuesta inmune que puede dirigirse contra cualquier órgano o tejido, en individuos predispuestos genéticamente. En la mayoría de los casos, el aumento de la permeabilidad intestinal aparece antes que la enfermedad y provoca una anomalía en la exposición al antígeno que desencadena el proceso multiorgánico causante del desarrollo de enfermedades autoinmunes. El epitelio intestinal es la superficie mucosa más grande del organismo que interactúa con el entorno. Cuando la mucosa intestinal está sana, con la permeabilidad intacta, constituye la principal barrera para evitar el paso de macromoléculas (nutrientes incompletamente digeridos y ciertas bacterias intestinales). Cuando la permeabilidad intestinal está dañada (aumentada), la barrera intestinal pierde su función protectora y pasan al torrente sanguíneo moléculas que no deberían pasar, provocando la aparición de reacciones inmunitarias. Existen tres puntos clave que nos pueden ayudar a resumir de una manera más clara y precisa la producción de las enfermedades autoinmunes: <sup>19-20-21</sup>

Las enfermedades autoinmunes implican una comunicación errónea entre la inmunidad innata y la inmunidad adquirida. <sup>19-20-21</sup>

- Los efectos de imitación molecular o transeúnte no pueden explicar por sí solos los complejos mecanismos que participan en la aparición de las enfermedades autoinmunes. Más bien, para perpetuar el proceso de la enfermedad, parece necesaria la estimulación continua por medio de antígenos no propios (desencadenantes ambientales). Esto implica que la respuesta autoinmune pueda ser en teoría detenida y posiblemente invertida, si se elimina el desencadenante o desencadenantes ambientales. <sup>19-20-21</sup>
- Además de una predisposición genética y la exposición al factor ambiental desencadenante, el tercer elemento clave necesario para desarrollar la autoinmunidad es la pérdida de la función protectora de las barreras mucosas, principalmente la barrera intestinal y la mucosa pulmonar, que crean una superficie de interacción con el entorno. <sup>19-20-21</sup>

Todas las enfermedades comienzan en el estómago —  
“Hipócrates”

### Características comunes de las enfermedades autoinmunes:

- Predominio en mujeres y en edad media de la vida
- Manifestaciones clínicas sistémicas y/o específicas de órganos
- Infiltración tisular por células mononucleares en los tejidos afectados
- Asociación con HLA
- Concomitancia de varias enfermedades en un mismo individuo
- Afectan entre el 3 al 5% de la población general.
- Son enfermedades crónicas, dada la persistencia de auto antígeno que no pueden ser eliminados, lo que crea un daño continuo y progresivo.
- Pueden afectar a uno o más órganos

- Tienen fisiopatología similar.
- Severidad inversamente proporcional a edad de inicio de la enfermedad.
- Presencia de autoinmunidad familiar.
- La mayoría tiene el mismo tratamiento. <sup>22-23-24-25</sup>

Factores predisponentes en la autoinmunidad que son:

### 1. Factores Genéticos:

- Herencia de marcadores HLA y otros genes. <sup>22-23-24-25</sup>

### 2. Factores Linfocitarios: Fallo de la tolerancia a lo propio por:

- Selección anormal del repertorio de linfocitos.
- Activación policlonal de linfocitos autoreactivos.
- Estimulación por antígenos extraños con reactividad cruzada con otros antígenos. <sup>22-23-24-25</sup>

### 3. Factores Locales: Inflamación o daño tisular que conduce a:

- Liberación de auto-AG secuestrados.
- Alteraciones estructurales de auto-AG.
- Aumento de coestimuladores en APCs tisulares. <sup>22-23-24-25</sup>

### 4. Factores Hormonales

- Estradiol: Disminución de la actividad LTCD8+, Aumento de los LT CD4+, LB, macrófagos, IL-1, expresión HLA, VCAM/ ICAM.
- Progesterona: Disminución proliferación de LTCD4+, con predominio de CD8+.

- Prolactina: Aumento de los niveles (estimulan IL- 2).<sup>22-23-24-25</sup>

## 5. Otros Factores:

- Edad
- Envejecimiento
- Sexo
- Fármacos.<sup>22-23-24-25</sup>

## Curso clínico

Las manifestaciones clínicas que se distinguen en las enfermedades autoinmunes son síntomas comunes, pero el clásico es la inflamación, que puede causar enrojecimiento, acaloramiento, dolor e hinchazón, acompañado de erupción cutánea, fiebre, fatiga, malestar, dolor en las articulaciones.

<sup>22-23-24-25</sup>

Los criterios para el diagnóstico de enfermedades autoinmunes son los siguientes:<sup>22-23-24-25</sup>

### 1. Criterios mayores:

- La presencia en los pacientes (pero no en los individuos normales) afectados por un proceso patológico “bien definido” de un autoanticuerpo o respuesta mediada por células contra uno o más componentes propios relacionados directamente con el tejido afectado, o capaces de formar complejos inmunes que induzcan daño tisular a distancia.<sup>22-23-24-25</sup>
- Ausencia de un agente infeccioso en las lesiones (en fase crónicas).
- Demostración de la respuesta autoinmune en el proceso patológico por:

a) Reproducción de la enfermedad en un modelo experimental mediante transferencia pasiva de autoanticuerpos o linfocitos T autorreactivos.

b) Mejoría o desaparición de los síntomas después de la remoción selectiva de la autorrespuesta. <sup>22-23-24-25</sup>

## 2. Criterios menores:

1. Mejoría o remisión del proceso patológico mediante el uso de terapia con esteroides y/o inmunosupresores.

2. Presencia de infiltrado inflamatorio en sitios afectados.

3. Depósitos de anticuerpos o linfocitos T en lesiones.

4. Hipergamaglobulinemia.

5. Otros autoanticuerpos relacionados o no con el proceso patológico. <sup>22-23-24-25</sup>

## Clasificación de las enfermedades auto inmunes

### 1. Por órgano comprometido:

a) Órgano específicas

b) Órgano inespecíficas o sistémicas

### 2. Por mecanismo de daño involucrado (Gell y Coombs):

a) Tipo II o anticuerpos

b) Tipo III o complejos inmunes

c) Tipo IV o celular <sup>26-27-28-29-30-32</sup>

### Por órgano comprometido

a) Enfermedades órgano específicas: En este tipo de enfermedades autoinmunes, la respuesta está dirigida contra un único antígeno localizado en un órgano, el cual puede ser dañado por mecanismos humorales o celulares. Los órganos que con más frecuencia se ven comprometidos por enfer-

medades autoinmunes son: tiroides, glándulas adrenals, estómago, páncreas. Entre las más frecuentes que afectan a la población tenemos:

- Diabetes mellitus tipo I.- Es una enfermedad autoinmune, metabólica caracterizada por la destrucción de los islotes de las células beta del páncreas causando una deficiencia absoluta de insulina, por lo que hay tendencia hacia la cetosis en condiciones basales, es de etiología compleja. Aparece antes de los 30 años, no tiene cura. 26-27-28-29-30-31
- Anemia perniciosa.- Es una disminución en los glóbulos rojos que ocurre cuando el intestino no puede absorber apropiadamente la vitamina B12. Las causas más comunes son: gastritis atrófica, afección autoinmunitarias en la cual el sistema inmunitario del cuerpo ataca a la proteína del factor intrínseco o a las células que lo producen. 26-27-28-29-30-31
- Enfermedad de Crohn.- Es una enfermedad de entidad clínica compleja, de evolución impredecible, que es considerada dentro de las afecciones inflamatorias crónicas, que compromete el íleon terminal con mayor frecuencia pero que puede tomar otros sectores del tubo, su etiología implica factores ambientales, genética, en la mucosa intestinal se iniciaría y perpetuaría una compleja respuesta inmunitaria, exagerada e incontrolada, mediada fundamentalmente por linfocitos T contra antígenos lumenales, incluida la propia microflora bacteriana entérica. 26-27-28-29-30-31
- Pénfigo vulgar.- El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad ampollar, autoinmune, órgano-específica. Los anticuerpos endógenos reaccionan contra proteínas esenciales en la adhesión entre queratinocitos, produciendo la ruptura de la barrera epidérmica con la consiguiente formación de ampollas suprabasales en piel y mucosas. La relación de factores genéticos y ambientales en el des-

encadenamiento de PV permanece sin establecerse con certeza. <sup>26-27-28-29-30-31</sup>

- Tiroiditis de Hashimoto.- Es una enfermedad inflamatoria de la tiroides, caracterizada por infiltración linfocitaria de la glándula. Se inicia como un hipertiroidismo pero evoluciona a un hipotiroidismo. El daño es mediado por células (hipersensibilidad tipo IV) y por autoanticuerpos: anti peroxidasa (antimicrosomales) y anticuerpos antitiroglobulina. <sup>26-27-28-29-30-31</sup>
- Enfermedad de Graves.- Se caracteriza por un hipertiroidismo y un bocio difuso, con o sin oftalmopatía. Esta mediada por autoanticuerpos de los cuales el más importante es el anticuerpo anti receptor de TSH, este es un anticuerpo estimulante del receptor. Estos pacientes también pueden tener otros autoanticuerpos como los antitiroglobulina y anti tiroperoxidasa. <sup>26-27-28-29-30-31</sup>
- Miastenia Gravis.- El daño es causado por la acción de anticuerpos bloqueadores del receptor de acetilcolina. Se caracteriza por una debilidad muscular progresiva y fatiga. La cual aumenta a lo largo del día. <sup>26-27-28-29-30-31</sup>
- Síndrome de Goodpasture.- El daño es mediado por autoanticuerpos dirigidos contra la cadena  $\alpha 3$  del colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular y alveolar. Se caracteriza por una glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia alveolar. <sup>26-27-28-29-30-31</sup>

b) Enfermedades órgano inespecíficas o sistémicas: Estas se producen cuando los anticuerpos atacan antígenos no específicos en más de un órgano en particular. Son síndromes sistémicos interrelacionados entre sí con abundantes manifestaciones clínicas y con autoanticuerpos no dirigidos contra ningún órgano en particular y pueden afectar a varios de ellos. Por ejemplo: Artritis reumatoide, Artritis reactiva, Algunas dermatitis, Celiaquía, Enfermedad de Behçet, Enfermedad de Whipple, Esclerodermia, Esclerosis lateral amiotrófica, Esclerosis múltiple y su variedad la Enfermedad de Devic, Espondiloartropatía, Fibromialgia, Fiebre reumática, Granulomatosis de Wegener, Lupus eritematoso sis-

témico, Síndrome antifosfolípidos o Síndrome de Hughes, Policondritis recidivante, Polimiositis, Dermatomiositis, Polirradiculoneuropatía desmielinizante, Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, Psoriasis, Púrpura trombocitopénica inmune, Sarcoidosis, Síndrome de fatiga crónica, Síndrome de Guillain Barré, Síndrome de Sjögren, Vasculitis sistémica, Vitiligo. <sup>26-27-28-29-30-31</sup>

Entre las más frecuentes que afectan a la población tenemos:

**Artritis Reumatoide:**- Es una enfermedad crónica, causada por un desorden en el sistema inmunológico, que provoca inflamación de los revestimientos de las articulaciones ya que el sistema inmunológico confunde el tejido sano con un invasor y lo ataca. Provocando así un dolor agudo, produciendo destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional para el individuo que la padece. <sup>26-27-28-29-30-31</sup>

- **Psoriasis:**- Trastorno cutáneo que causa irritación en el cual el sistema inmunológico confunde erróneamente células sanas por sustancias peligrosas produciendo así una capa epitelial gruesa de color plateado blanco y rojo, la cual recibe el nombre de escamas. Esta enfermedad se debe a la aceleración de un proceso normal llamado recambio celular, que consiste en la renovación de las células epiteliales. Es una enfermedad autoinmune, aunque la causa es desconocida. <sup>26-27-28-29-30-31</sup>
- **Lupuseritematoso sistémico:**- Es una enfermedad autoinmune, multisistémica y episódica que sin tratamiento puede llegar a ser mortal. Su sintomatología es variable, de presentaciones atípicas que hacen de esta patología un reto diagnóstico, se caracteriza por la inflamación vascular generalizada y del tejido conectivo, y por la presencia de anticuerpos antinucleares, especialmente los anticuerpos antiADN de doble cadena. <sup>26-27-28-29-30-31</sup>

Criterios revisados para la clasificación del LES del American College of Rheumatology.

- Erupción malar: eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar a los surcos nasogenianos.
- Erupción discoide: placas eritematosas altas, con descamación queratínica adherente, y tapines foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones antiguas.
- Fotosensibilidad: erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz por un medicamento
- Úlceras bucales: ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un medicamento
- Arteritis: artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame
- Serositis: Pleuritis: claro antecedente de dolor pleurítico. Pericarditis: comprobada por electrocardiograma, frote o derrame pericárdico
- Afectación renal: Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ si no se ha cuantificado. Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
- Afectación neurológica: convulsiones en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; p.ej., uremia, cetoacidosis, desequilibrio electrolítico
- Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; p.ej., uremia, cetoacidosis, o desequilibrios electrolíticos.
- Afectación hematológica:
  - o Anemia hemolítica: con reticulocitosis
  - o Leucopenia: menos de 4000/mm<sup>3</sup> en dos o en más ocasiones
  - o Linfopenia: menos de 1500/mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones
  - o Trombocitopenia: menos de 100000/mm<sup>3</sup> en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración

- Alteración inmunológica:
  - o Anti-AND: Título anormal de anticuerpos contra AND negative, o bien
  - o Anti-Sm: presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm
  - o Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidos (AFL) basado en: o Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM
- Anticuerpos antinucleares: un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

#### Criterios inmunológicos:

- ANA por encima del rango de referencia del laboratorio
- Anti DNAds
- Anti\_SM
- Anticuerpos antifosfolípidos
- Comeplemento bajo
- Coombs directo positivo <sup>26-27-28-29-30-31</sup>
- Fibromialgia.- Se define como una enfermedad crónica que tiene como característica primordial el dolor generalizado en el sistema Osteomuscular, afectando de forma principal a músculos, tejidos blandos. Es de etiología desconocida e incapacitante. <sup>26-27-28-29-30-31</sup>
- Vasculitis: Se caracterizan por compromiso del estado general, fiebre, afección de la piel con nódulos, petequias, úlceras, etc. Pueden ser primarias o secundarias a otra patología. <sup>26-27-28-29-30-31</sup>

## 2.- Clasificación por mecanismo de daño involucrado:

### a) Tipo II: Anticuerpos dirigidos contra células o antígenos de la matriz.-

- Anemia hemolítica autoinmune
- Púrpura trombocitopénico autoinmune
- Enfermedad de Goodpasture
- Pénfigo vulgar: (enfermedad ampollar)
- Fiebre reumática
- Anemia Perniciosa
- Vasculitis ANCA positiva. (Anti PR3 y/o anti MPO) <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

### b) Tipo III por Complejos Inmunes.-

- Lupus eritematoso sistémico
- Glomerulonefritis postestreptocócica
- Poliarteritis nodosa
- Crioglobulinemia mixta
- Enfermedad del suero <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

### c) Tipo IV mediada por células:

- Diabetes mellitus insulino dependiente
- Artritis reumatoide
- Esclerosis múltiple
- Síndrome de Guillain Barré <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

Diagnóstico: El diagnóstico de enfermedades autoinmunes se hace, generalmente, basado en una historia clínica detallada que incluya antecedentes familiares, personales y síntomas del paciente , análisis de sangre que incluya : Hemograma completo , Proteína C reactiva , Velocidad del sedimento globular , análisis de orina . Como complet existen nuevas técnicas inmunológicas que son de gran apoyo

ya que permiten la detección de varios autoanticuerpos a partir de volúmenes de muestra pequeños, mediante la sensibilidad y especificidad de tal manera que el galeno puede contar con pruebas que le permiten hacer los diagnósticos tempranos con mayor certeza y también llevar el seguimiento del curso de la enfermedad en función de la variación de los anticuerpos presentes en las muestras de los pacientes. Se nombran los siguientes métodos.<sup>32-33-34-35-36</sup>

- Inmunofluorescencia indirecta (IFI)
- Anticuerpos antinucleares
- Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo
- Anticuerpos órgano específico
- ELISA
- Ensayo luminométrico múltiple (ELM)
- Electroinmunotransferencia
- Nanoensayo luminométrico múltiple (NALIA)<sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

Grafico 3 Autoanticuerpos De Utilidad Diagnóstica.

Anticuerpos. Antinucleares (ANA)	Enfermedades del Tejido conectivo
Antcuerpos anti. DNA nativo	Lupus Eritematoso Sistémico
Anticuerpo anti SM	Lupus Eritematoso Sistémico
Anticeurpos anti Jo-1	Polimiositis
Antcuerpos anti centrómero	Esclerosis sistémica progresiva variedad
Anticuerpos anti SCL-70	Esclerosis sistémica progresiva variedad difusa
Anticuerpos anti Ro y anti La	Síndrome de Sjögren
Factor Reumatoide	Artritis Reumatoide
Anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado	
Artritis Reumatoide	
Ant (ANCA)	Vasculitis(Wegener,Poliangéitismicroscópica)
Anticardiolipinas	Síndrome Antifosfolípido
Anticoagulante Lúdico	Síndrome Antifosfolípidos

Antimitocondriales	Cirrosis Biliar Primaria
LKM, músculo liso	Hepatitis autoimmune
Anti GAD, ICA	DMID
Antigliadina antendomiso	Enfermedad celíaca
Antitransglutaminasa	Enfermedad celíaca
Antimicrosomales, antitiroglobulina Tiroi- ditis de Hashimoto	
Anticuerpos anti Receptor de TSH	Enfermedad de Graves

Fuente 3 Revista Médica de Chile

También puedes solicitar radiografía, gammagrafía, resonancia magnética con la finalidad de visualizar afecciones a órganos afectados. En muchas ocasiones hay que pedir prueba endoscopia. <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

## Tratamiento

El tratamiento de los trastornos autoinmunes depende en gran medida de la enfermedad en particular. El propósito del tratamiento en cualquier caso: <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

- Reducir el efecto de los síntomas
- Controlar el proceso inmunitario
- Mantener la capacidad del cuerpo para combatir la enfermedad

Es importante destacar que en este tipo de trastornos no existe un tratamiento que revierta por completo el efecto de la enfermedad, por tanto solo se puede hablar de una recuperación parcial. <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

El tratamiento de la mayoría de las enfermedades autoinmunes consiste en la inhibición del sistema inmune por fármacos: <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

**Inmunosupresores:**

- Azatioprina: antimetabolito específico del ciclo celular, inhibe el tráfico de neutrófilos y la citotoxicidad celular. <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>
- Ciclofosfamida: antimetabolito no específico del ciclo celular. Inhibición del macrófago y supresión selectiva de linfocitos B. <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>
- Metotrexato: antimetabolito específico del ciclo celular, inhibe quimotaxis de neutrofilos y la síntesis de IL1, IL6 e IL8. <sup>12 32-33-34-35-36-37-38</sup>
- Ciclosporina A: Inhibe señales de transducción mediada por el receptor del linfocito T y producción de IL2. <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>
- Micofenolato mofetil: antimetabolito específico del ciclo celular, inhibe la proliferación de linfocitos T citotóxicos y linfocitos B. <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

Los que actúan a nivel de la fase efectora de la respuesta inmune:

**Corticoides:**

- Disminuyen la inflamación por su acción inhibitoria de la síntesis de citoquinas pro inflamatoria. <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>
- Disminuyen la síntesis de óxido nítrico. <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>
- Disminuyen la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>
- Inhiben la expresión de moléculas de adhesión celular con lo cual reducen la migración de leucocitos desde los vasos sanguíneos al foco inflamatorio.
- Inducen apoptosis en linfocitos y eosinófilos. <sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

### Antimaláricos:

- han sido ampliamente empleados en el tratamiento de las EAS, especialmente en lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), desde hace largo tiempo.
- El primero en emplearse fue quinina, hace ya casi 100 años, para el tratamiento del LES.
- Actualmente se emplean hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina (CQ) y quinacrina.<sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

### Fármacos biológicos:

- Cuya función es actuar sobre determinados elementos del sistema inmune como el anti –TNF que bloquea al factor de necrosis tumoral.
- El infliximab es una sustancia que ha demostrado ser sumamente eficiente en el control de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, psoriasis, etc.<sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

### Otros procesos:

- La aféresis terapéutica abarca un gran número de técnicas que tienen como principal fundamento procesar la sangre de un paciente a través de un dispositivo extracorpóreo con el objetivo de eliminar anticuerpos e inmunocomplejos preformados para evitar el daño tisular, eliminar mediadores de la inflamación como complemento y citocinas que podrían contribuir al daño, aportar factores deficitarios y estimular clonas linfocitarias para mejorar la respuesta a la terapia inmunosupresora.
- Existen algunos tipos de aféresis, los más utilizados para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas son el recambio plasmático terapéutico y la inmunoadsorción.<sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

Tratamientos de desensibilización consiste en administrar a los pacientes fragmentos de aquellas proteínas que normalmente son las dianas de las células del sistema inmune “alteradas”, de esta forma, lo que se consigue es que el sistema inmune se colapse de alguna forma y deje de atacar ese tipo de proteí-

nas, lo que se consigue es restaurar la autotolerancia, que es un proceso que ocurre de forma fisiológica en el cuerpo cuando el sistema inmune se está formando y es así como nuestro sistema inmune es capaz de diferenciar lo que es propio de lo extraño.<sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

- El trasplante autólogo de médula ósea con este procedimiento se espera reiniciar el sistema inmune y colocarlo en un estado inactivo a partir del cual se recupere la tolerancia hacia los antígenos propios.<sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

También se debe modificar los hábitos alimenticios para aliviar los síntomas y mejorar el estilo de vida del paciente, es muy simple una dieta extremadamente densa en nutrientes que está desprovista de alimentos que irritan el intestino que causan disbacteriosis intestinal y activan el sistema inmunológico. Así también evitar:

- Alimentos ricos en hidratos de carbono complejo y sin gluten.
- Evitar frituras y alimentos procesados<sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

Otros hábitos que se debe adoptar:

- Evitar el estrés.
- Conciliar el sueño.
- Realizar ejercicio físico.
- Hacer terapia ocupacional<sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

La medicina alternativa puede acompañar con la finalidad de aliviar síntomas:

- Acupuntura
- Balneoterapia
- Inmunoterapia
- Osteopatía
- Homeopatía
- Fisioterapia con plantas medicinales<sup>32-33-34-35-36-37-38</sup>

## Referencia bibliográfica

---

1. Ramos. M. & Sisó. A. Enfermedades Autoinmunes; semFYC.; (2014) pp. (4-9)
2. Sánchez.J.;Castillo.M.;&Garcia.F,Guía de Enfermedades Autoinmunes .ALUS;(2010); pp.( 17-27)
3. Figueroa.I;Manual SER de Diagnostico y Tratamiento De Las Enfermedades Reumáticas Autoinmunes Sistémicas; ELSEVIER ESPAÑA ;(2014) ; pp;(261-349)
4. González.L, Rodríguez.M, Valle.L, Villar.G, Fernández.A:& De la Fuente.J;Enfermedades Autoinmunes Asociadas A Enfermedad Celiaca Diagnosticada En Adultos; Elsevier España. ;( 2014)
5. Garcia. M.; Estudio de las enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas;Barcelona ; (2014) pp(19-113)
6. Villena. A., Regueiro. J. R. & López. C. Inmunología. . Introducción a la inmunología España: Editorial Complutense. (1995). (p.311).
7. Abbas. A., Lichtman.A; Pillai.S. Inmunología. Inmunología celular y molecular. Madrid, España: Ed. Elsevier Castellano. (2012). (p.546).
8. Male.D., Brostoff.J., Roth.D., & Roitt.I. Inmunología. Inmunologia. España: Ed. Elsevier. (2012) (p.488).
9. Kokuina.E. De la autoinmunidad a las enfermedades autoinmunes , Rev. Cubana;.(2001) 40 (1) ; pp (36-44).
10. Iglesias-Gamarra, Antonio, Siachoque, Heber, Pons-Estel, Bernardo, Restrepo, José Félix, Quintana L, Gerardo, & Gómez Gutiérrez, Alberto. Historia de la autoinmunidad. Primera Parte La inmunología ¿desde dónde y hacia dónde?. Revista Colombiana de Reumatología, (2009). 16(1), 11-31.
11. Muñoz, P. L. M., Molina, P. A. N., Gordon, M. D. N., Massa, P. F. O., & Martín, L. E. FRACASO EN EL TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTE JOVEN: REPORTE DE CASO. Ciencia e Investigación Medico Estudiantil Latinoamericana, (2017). 22(1).

12. Colmán, M. I. A., Pedretti, G. A., Valdovinos, A. M. A., Rojas, E., Losanto, J., Acosta, M. E., ... & Duarte, M. Eventos cardiovasculares en pacientes con lupus eritematoso sistémico y su asociación con factores de riesgo cardiovascular. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, (2017). 15(1).
13. García, M., del Río-Martínez, P. S., & Baltanás Rubio, P. Fibromialgia y niveles de vitamina D. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, (2017). 24(1), 47-47.
14. Estrella, S., Garcia-Diaz, D. F., Codner, E., Camacho-Guillén, P., & Pérez-Bravo, F. Expresión de miR-22 y miR-150 en diabetes mellitus tipo 1: posible asociación con autoinmunidad y características clínicas de la enfermedad. *Medicina Clínica*, (2016). 147(6), 245-247.
15. Medina, A. M. G. Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 1 en la población mayor de 15 años. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, (2017). 3(2), 5-21.
16. Quispe, B. V., Frías, M. M., Martín, M. B. R., Valverde, R. Y., Gómez, M. Á. Á., & Castellanos, R. B. Efectividad del sistema MiniMed 640G con SmartGuard® para la prevención de hipoglucemia en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. (2017).
17. Rossi, C. M., Terrilli, V., Rivero, A. M., Chinchilla, D., Bourren, P., & Rodríguez, E. Virus herpes en paciente con pénfigo vulgar. *Arch. Argent. Dermatol*, (2014). 64(1), 25- 29.
18. Espósito, D., Branca, M. L., Picos, M. J., Weintraub, L., Sánchez, G., & Merola, G. Pénfigo vulgar asociado a herpes simple virus. *Arch. Argent. Dermatol*, (2016). 66(3), 78-81.
19. Rangel-Gamboa, L., Vega-Memije, M. E., Acuña-Alonzo, V., & Granados-Arriola, J. HLA clase II en pacientes mexicanos con pénfigo vulgar: epítipo compartido para autoinmunidad. *Gaceta Médica de México*, (2016). 152(5), 587-591.
20. Bello, C., Mondaca-Cornejo, L., Navarrete-Dechent, C., & González, S. Pénfigo vulgar tipo cutáneo: Caso clínico. *Revista médica de Chile*, (2013). 141(4), 525-530.

21. Xiques, A. T. Enfermedad de Crohn. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta, (2015). 40(3).
22. Villegas Sequeira, L. R., Vásquez, M., Alonso, E., García García, L. A., Trejos Hernández, J., González Castro, D., & Poveda Rodríguez, C. A. Enfermedad de Crohn. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, (2016). 73(619), 423-428.
23. Veitia, G., Pernalete, B., La Cruz, M., Aldana, G., Cachima, L., Istúriz, R.,... & Esquerre, I. Percepción de Calidad de Vida Determinada por Cuestionario Ibdq-32, en Pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Revista GEN, (2016). 66(3), 155- 159.
24. Danza, Á., Graña, D., Goñi, M., Vargas, A., & Ruiz-Irastorza, G. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Revista médica de Chile, (2016). 144(2), 232-240.
25. Llerena, G. A. R. La inmunología molecular, las drogas biológicas y los nuevos blancos terapéuticos en las enfermedades autoinmunes reumáticas. Apuntes científicos tomados del XIX Congreso de Reumatología PANLAR. Revista Cubana de Reumatología, (2016). 18(2 Supp. 1).
26. Mesa, T. D. L. Á. F., Martínez, C. S., Junco-Calzadilla, R., González, G. D. G., & Iglesias-González, I. M. Importancia diagnóstica de los anticuerpos antinucleares. Revista Cubana de Reumatología, (2016). 18(2 Supp. 1).
27. Hernández Martín, A., Puerto Noda, I., Morejón Barroso, O., & Méndez Rodríguez, S. Guía clínica para la rehabilitación de los pacientes con enfermedades reumáticas. MediSur, (2017). 15(1), 134-153.
28. Wongseelashote, S., Tayal, V. and Bourke, P. F. (), Off-label use of rituximab in autoimmune disease in the Top End of the Northern Territory. Intern Med J. (2008- 2016)
29. Olsen, NJ, McAloose, C., Carter, J., Han, BK, Raman, I., Li, Q.-Z., & Liao, D. Perfiles Clínicos e Inmunológicos en Lupus Eritematoso Incompleto y Mejoría con Tratamiento con Hidroxicloroquina. Enfermedades autoinmunes , (2016). , 8791629.

30. Maroñas Jiménez, Lidia, Gutiérrez García-Rodrigo, Carlota, Muley Alonso, Rafael, & Guerra Tapia, Aurora. Lupus eritematoso sistémico. Archivos argentinos de pediatría, (2014). 112(5), 488-480.
31. Vicente Cuevas, M., Olmedo Sanlaureano, S., & Jiménez Moya, A. Lupus eritematoso sistémico: A propósito de un caso clínico con presentación cutánea. Pediatría Atención Primaria, (2013)15(57), 55e5-55e9.
32. Saeed, M. Pathobiología del lupus basada en genómica. Immunogenetics, (2017). 69 (1), 1-12.
33. Estrella, S., Garcia-Diaz, D. F., Codner, E., Camacho-Guillén, P., & Pérez-Bravo, F. Expresión de miR-22 y miR-150 en diabetes mellitus tipo 1: posible asociación con autoinmunidad y características clínicas de la enfermedad. Medicina Clínica, (2016). 147(6), 245-247.
34. Oter-López, B., Llamas-Velasco, M., Sánchez-Pérez, J., & Dauden, E. Inducción de anticuerpos y enfermedades autoinmunes en pacientes con psoriasis tratados con fármacos anti-TNF $\alpha$ . Actas Dermo-Sifiliográficas. (2017).
35. Ospina, F. E., Betancur, J. F., Suso, J. P., Muñoz-Buitron, E., Cañas, C. A., & Tobón, G. J. Papel de la citocina BAFF en las enfermedades autoinmunes: rol fisiopatológico y estrategias terapéuticas. Revista Colombiana de Reumatología, (2016). 23(3), 177-194.
36. Naya, L. D., & Álvarez, E. D. Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. Medicine- Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, (2016). 12(17), 935-946.
37. Marrero, W. M. B., Luna, Y. V., & Marrero, W. A. B. Lupus eritematoso sistémico. Acta Médica del Centro, (2017). 11(1), 82-95.
38. Torres Lima, Ana María, & Rodríguez Torres, Ana Yolanda. Epigenética y enfermedades autoinmunes sistémicas. Revista Cubana de Reumatología, (2015). 17(3), 216-222.

# 02 Capítulo Enfermedades reumáticas autoinmunes

Mario Moreno Álvarez; Rafael López Martínez; Kevin Zapata Castillo

## Introducción

La reumatología es una especialidad médica que estudia las “enfermedades reumáticas” que corresponde a un grupo de enfermedades que comparten el dolor, la incapacidad funcional, y por ende un deterioro de la calidad de vida.

### Aproximación del paciente con enfermedad reumática

En general las enfermedades reumáticas cursan primariamente con afección articular; si se evidencia esto, es de gran importancia establecer si el enfermo padece un síndrome articular degenerativo o inflamatorio.

---

**Mario Moreno Álvarez:** Jefe de servicio de Reumatología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil.

**Rafael Martínez:** Médico tratante del servicio de Reumatología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil.

**Kevin Zapata Castillo:** Estudiante de Ciencias Médicas, Universidad Técnica de Machala.

Tabla 1. Diferencias entre el síndrome articular degenerativo e inflamatorio.

Síndrome articular degenerativo	Síndrome articular inflamatorio
Dolor: de función mecánica, aparece con el movimiento y cede con el reposo	Dolor: de naturaleza inflamatoria, persiste en reposo
No existe elevación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR, etc.)	Elevación de los reactantes de fase aguda (VSG, PCR, etc.)
Mecanismo: degradación de cartilago articular	Mecanismo: Inflamación de la membrana sinovial (sinovitis, artritis)

La causa más frecuente del síndrome articular degenerativo es la artrosis, que puede ser primaria o secundaria. En cambio el número de enfermedades causantes del síndrome articular inflamatorio es extenso y variado y se las puede agrupar de la siguiente manera:

- Enfermedades del tejido conectivo (Conectivopatías): artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerodermia, síndrome antifosfolípido, entre otras.
- Espodiloartritis: espondilitis anquilosante, artritis psoriásica.
- Artritis por microcristales: gota y pseudogota
- Artritis infecciosas

Si no existe afección a nivel articular, lo más probable es que exista compromiso de las partes blandas periarticulares, de los huesos o de los músculos.

Las enfermedades de las partes blandas incluyen afección de los tendones, ligamentos y bolsas sinoviales, y se manifiestan como enfermedades locorregionales principalmente a nivel de hombro, cadera, codo y la rodilla.

Dentro de las enfermedades óseas tenemos, las de índoles metabólicas como la osteoporosis y las tumorales; y de las enfermedades musculares tenemos en este caso a las miopatías inflamatorias. Se incluye también dentro del estudio de la reumatología a la fibromialgia, enfermedad que cursa con dolor generalizado que no tiene algún tipo de lesión en

las estructuras del aparato locomotor, sino más bien se trata de un trastorno de desensibilización central, y el paciente refiere en la consulta dolor generalizado de tipo musculoesquelético.

Tabla 2. Enfermedades que comprenden el estudio de la reumatología.

Grupo	Enfermedades
Enfermedades del tejido conectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis reumatoide</li> <li>- Artritis idiopática juvenil</li> <li>- Enfermedad de Still del adulto</li> <li>- Lupus eritematoso sistémico</li> <li>- Síndrome antifosfolípido</li> <li>- Síndrome de Sjögren</li> <li>- Esclerodermia</li> <li>- Enfermedades mixta del tejido conectivo</li> <li>- Síndromes de solapamiento</li> <li>- Dermatomiositis, polimiositis</li> <li>- Vasculitis</li> </ul>
Espondiloartritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Espondilitis anquilosante</li> <li>- Espondiloartritis axial no radiográfica</li> <li>- Artritis psoriásica</li> <li>- Artritis reactiva</li> <li>- Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>- Espondiloartritis indiferenciada</li> </ul>
Infección osteoarticular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis infecciosa</li> <li>- Espondilitis infecciosa</li> <li>- Osteomielitis</li> </ul>
Artritis por microcristales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gota</li> <li>- Pseudogota</li> </ul>
Enfermedades óseas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteoporosis</li> <li>- Osteomalacia</li> <li>- Enfermedad de Paget</li> <li>- Osteonecrosis</li> <li>- Tumores</li> </ul>
Fibromialgia	
Otras enfermedades	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome SAPHO</li> <li>- Artropatía neuropática</li> <li>- Reumatismo palindrómico</li> <li>- Osteoartropatía hipertrofiante</li> <li>- Sinovitis vellosinodular pigmentada</li> <li>- Hiperostosis anquilosante vertebral</li> </ul>

## Artritis reumatoide

### Historia

La palabra “reuma” en griego significa fluir, por tal motivo hace algunos años era tomada en cuenta la teoría denominada el flujo de los humores, mencionada por Galeno, que consistía en la existencia de una combinación anormal de los cuatro humores (sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra); cuando ocurría este suceso los humores debían ser eliminados a cavidades corporales o a las articulaciones causando dolor. En 1676, Thomas Sydenham mencionó una enfermedad articular crónica caracterizada por deformidad en manos, por lo que se cree que para ese entonces ya se conocían las características relevantes de la artritis reumatoide.<sup>1</sup>

### Epidemiología

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad de distribución mundial, en Latinoamérica afecta al 0,4 y 1% de los habitantes y se presenta más en mujeres que en hombres; en Ecuador existe gran demanda de atención médica por enfermedades reumatológicas esto se determinó al realizar un estudio que dio como resultado un 0,9% de habitantes que presentan artritis reumatoide.<sup>2</sup>

### Conceptos básicos

Es una enfermedad sistémica de etiología desconocida, aunque se han identificado ciertos factores predisponentes como la exposición al tabaco que puede ser responsable de la citrulinización de proteínas de la sinovial, genéticos asociados al antígeno leucocitario humano (HLA)- DRB1 existiendo así mayor riesgo de incidencia de esta enfermedad en familias con alto grado de consanguinidad y concordancia de mayor grado en gemelos monocigotos que dicigotos, deficiencias de vitaminas D y K, factores endocrinos, estrógenos con mayor incidencia en mujeres especialmente en sus años fértiles, antígenos de parvovirus humano 19, rubeola, virus de Epstein Barr, entre otros.<sup>1</sup>

## Aspectos inmunológicos

La artritis reumatoide es considerada una enfermedad autoinmune, caracterizada por la alteración del propio sistema inmune del individuo que manifiesta destrucción, deformación y alteración de la capacidad funcional de las articulaciones. En esta entidad nosológica intervienen varios sucesos inmunológicos, entre estos se encuentra implicada la respuesta inmune innata y adquirida. El desarrollo de esta enfermedad involucra la pérdida de la tolerancia inmunológica, la presencia de anticuerpo contra la Fc (fracción constante) de las inmunoglobulina IgG denominado factor reumatoide (FR) y diversas manifestaciones clínicas como la activación de poblaciones celulares entre estas: los linfocitos B y T, macrófagos, fibroblastos, células Th17, etc.<sup>3</sup>

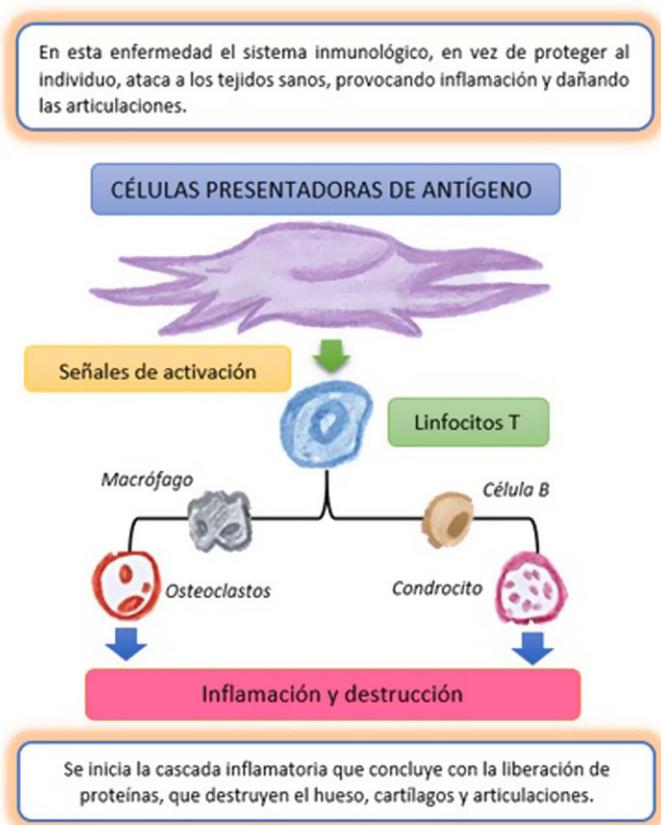
El factor reumatoide puede encontrarse presente en otras enfermedades autoinmunes, en estados inflamatorios e infecciones crónicas; por el contrario, la detección de anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados es más específica, factor clave en la patogénesis de la artritis reumatoide.<sup>2</sup>

- Inmunidad celular: Caracterizada por la presencia de linfocitos T colaboradores y T citotóxicos, células presentadoras de antígeno (CPA) como macrófagos que participan en la producción de anticuerpos y en el crecimiento de células del revestimiento endotelial, condrocitos y osteoclastos capaces de liberar quimioquinas, citoquinas (IL-1, IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF) que pueden lesionar y destruir los tejidos.<sup>4</sup>

- Inmunidad humoral: se identifica la presencia de inmunocomplejos, el factor reumatoide y el complemento; los cuales actúan en el proceso inflamatorio, formación de enzimas hidrolíticas, radicales libres de oxígeno (ROS) y metabolitos del ácido araquidónico. Los linfocitos B al ser activados por la IL-6, IL-10 se transforman en células plasmáticas encargadas de producir IgM contra el segmento Fc de la IgG. Las IL-1 e IL-10 también activan LB CD5+ que se encargan de producir anticuerpos naturales y autoanticuerpos. Durante el proceso inflamatorio existe la intervención de los polimorfonuclea-

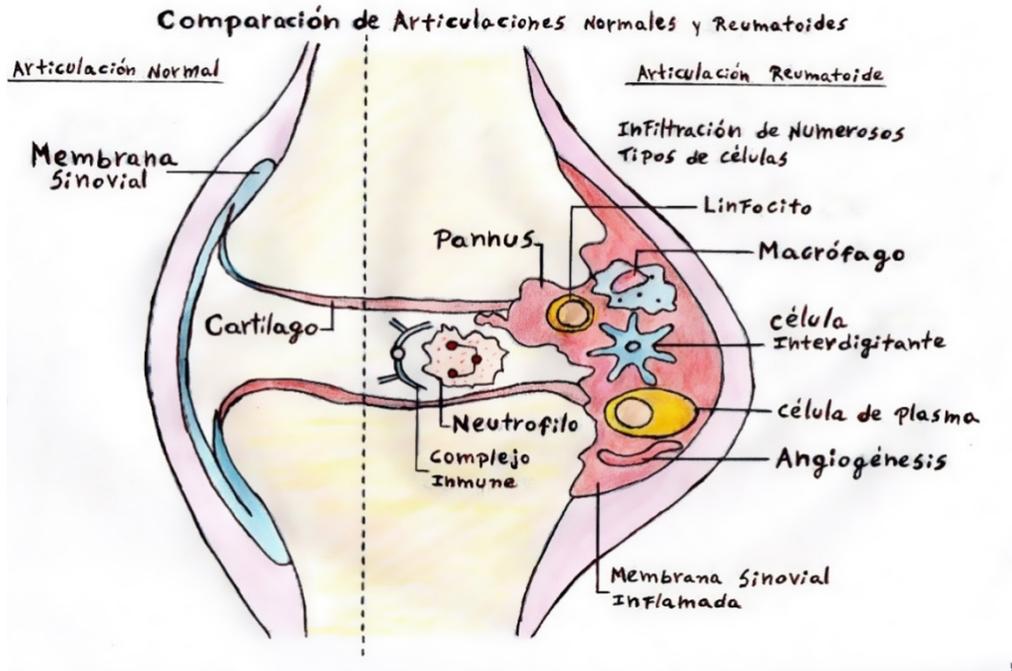
res encargados de activar el sistema de complemento y de efectuar su desgranulación al pasar al líquido sinovial, por lo cual se da el incremento de la inflamación y la producción enzimática, lo que implica el deterioro de hueso y cartílago.

Ilustración 1. Cascada inmunológica en la Artritis reumatoide. Fuente de elaboración: Selena Güingla.



Es de suma importancia destacar otros componentes responsables de lesiones en tendón hueso y cartílago observadas en la artritis reumatoide como el tejido inflamatorio de granulación conocido con el nombre de “pannus” el cual deriva de la sinovial crónicamente inflamada y el incremento en la proliferación de fibroblastos junto a otras sustancias causantes de inflamación.<sup>3</sup>

Ilustración 2. Articulación afecta con Artritis reumatoide. Fuente de elaboración: Claudio Novillo.



## Manifestaciones clínicas

Para obtener un buen diagnóstico se debe realizar una anamnesis y un examen físico adecuado, la evaluación del daño articular es un elemento muy importante y esta puede ser evaluada clínicamente tomando en cuenta la reducción de la movilidad articular, inestabilidad articular, mal alineamiento, subluxación, pérdida de cartílago articular o radiológicamente comparando en las áreas articulares de ambos hemicuerpos para así determinar la existencia de osteopenia yuxtaarticular, pérdida del espacio articular, erosiones y desarrollo de subluxaciones.<sup>3</sup>

La AR puede evolucionar de forma insidiosa en un 55-75% de los pacientes, se presenta en forma progresiva en días o semanas en un 15-20% de los enfermos y aguda observada entre un 8 y 15% de los pacientes.<sup>5</sup>

Entre los exámenes de laboratorio solicitados se destacan:

- Factor reumatoide: presente en el 80% de AR del adulto, es un anticuerpo de tipo IgM contra la porción Fc de la IgG, debe ser realizado mediante técnicas sensibles como ELISA o nefelometría. No es específico de la AR ya que puede encontrarse positivo en otras patologías reumáticas como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, etc. y también en patologías no reumáticas como hepatopatías crónicas, fibrosis pulmonar, etc.
- Líquido sinovial: Con presencia de leucocitos entre 500–4000 x mm<sup>3</sup> con predominio de polimorfonucleares.
- Anticuerpo anti Péptido Cíclico Citrulinado (anti-CCP)
- Hemograma: Permite comprobar la existencia de anemia de enfermedad crónica en el paciente, la cual en varios casos suele desaparecer cuando la artritis reumatoide se controla con medidas terapéuticas.
- Anticuerpos antinucleares: habitualmente a títulos bajos, están dirigidos contra DNA histona y otros antígenos nucleares en la AR.
- Determinación de anticuerpos contra VIH, VHB y VHC, porque también pueden dar artritis y para tener precaución con el tipo de medicamentos a usar en estos pacientes.

### **Criterios de colegio Americano de Reumatología/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010 para la clasificación de Artritis Reumatoide**

Población diana:

1. Sinovitis (inflamación) confirmada en al menos 1 articulación
2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad

Se precisa un puntaje  $\geq 6/10$  para la clasificación de AR definida

<b>Afectación articular (a)</b>	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
> 10 articulaciones (al menos una pequeña) (b)	5
<b>Serología (c)</b>	
ACPA y FR ambos negativos	0
ACPA o FR ambos positivos (titulos bajos)	2
ACPA o FR ambos positivos (titulos altos)	3
<b>Reactantes de fase aguda</b>	
PCR y VSG normales	0
PCR o VSG elevados	1
<b>Duración de los síntomas</b>	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

(a) La afectación articular se refiere a cualquier articulación dolorosa o inflamada en la exploración, que puede ser confirmada por pruebas de imagen.

Las articulaciones interfalángicas distales, primeras carpometacarpianas y primeras metatarsofalángicas son excluidas de la valoración.

- Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

- Articulaciones pequeñas: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, 2° a 5° metatarsofalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas.

(b) En esta categoría, al menos una articulación afectada debe ser pequeña. Puede incluir combinaciones de grandes y pequeñas, así como otras articulaciones en distintas localizaciones (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

(c) Se consideran títulos bajos valores  $\leq 3$  veces mayores que el límite superior de la normalidad. Títulos altos, valores  $>3$  veces el límite superior de la normalidad. En caso de que solo conozcamos si el factor reumatoide es positivo o negativo (y no su titulación), un resultado positivo se puntuara como positivo-bajo.

ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

## Diagnóstico diferencial

Realizar el diagnóstico diferencial, suele ser complejo por la existencia de algunas enfermedades que se manifiestan en articulaciones, por lo tanto es obligación del médico evaluar los diagnósticos.<sup>1</sup>

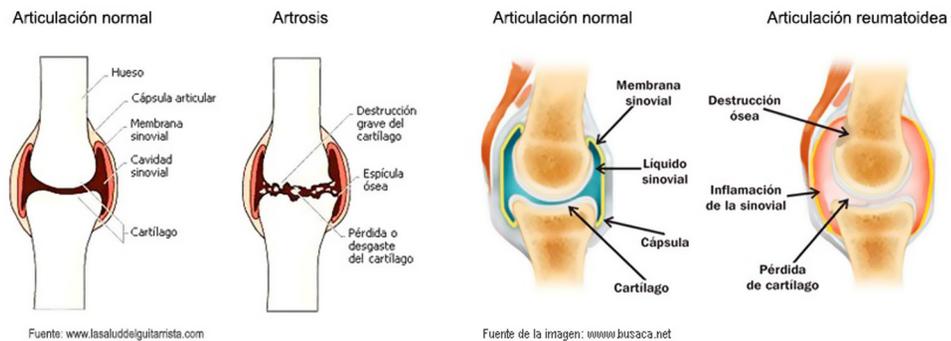
Tabla 4. Diagnóstico diferencial de otras enfermedades con Artritis Reumatoide.

Grupos de enfermedades	Enfermedades
Infeciosas	Viral (Dengue, VIH, parvovirus, CMV, hepatitis); Bacterianas (N.gonorrhoeae, S. aureus); mycobacterium; fúngicas, etc.
Espondiloartritis	Artritis reactiva (Chlamydia, Salmonella, Shigella, Yersinia), Espondilitis Anquilosante, Artritis psoriática, Artritis Enteropáticas
Enfermedades reumáticas sistémicas.	LES, polimiositis/dermatomiositis, esclerosis múltiple, síndrome de Sjorgen, síndrome de Behcet, polimialgia reumática, vasculitis sistémicas
Artritis por microcristales	Gota, pseudogota, etc.
Desordenes endócrinos	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Neoplasias	Metástasis, linfoma, síndrome paraneoplásico, etc.
Otras	Osteoartritis, hemocromatosis, amiloidosis, sarcoidosis, angioedema

Diferencia entre la artritis reumatoide (AR) y la artrosis:

La artritis reumatoide afecta principalmente la membrana sinovial provocando la reacción inflamatoria lo que conlleva a ocasionar lesiones que se desarrollan en articulaciones y en otros tejidos y órganos como pulmones, corazón, piel, entre otros. Por lo contrario la artrosis es una patología no inflamatoria o con mínima inflamación determinada por la degeneración y lesión del cartílago articular y hueso subcondral.<sup>1</sup>

Ilustración 3. Diferencias entre artrosis y artritis reumatoide.



## Tratamiento

Es muy importante prescribir un tratamiento precoz para reducir el daño estructural y evitar la pérdida funcional que causa esta enfermedad así como también aumento de la mortalidad. El objetivo del tratamiento es obtener la remisión completa de la enfermedad o al menos, en casos más crónicos, una baja actividad de la enfermedad – concepto T2T (treat to target o tratamiento por objetivos). Una vez confirmado el diagnóstico se debe iniciar terapia con FARMES (Fármacos anti-reumáticos) como Metotrexato, Leflunomida, Sulfazalacina o Plaquinol, solos o combinados dependiendo de la severidad de la enfermedad. El uso de corticoides también ha sido empleado gracias a sus acciones analgésicas y antiinflamatorias, pero al existir efectos colaterales se recomienda utilizarlos en dosis menor o igual a 10mg/día y por corto tiempo, como terapia puente hasta

que hagan su efecto los FARMES. De no haber respuesta en 3 a 6 meses será necesario iniciar terapia biológica o terapia dirigida, para un mejor control de la enfermedad.

## Lupus eritematoso sistémico

### Historia

No se sabe con seguridad como el término “lupus=lobo”, fue elegido para llamar a esta enfermedad, aunque se sabe que hubo una familia que llevaba este apellido en Roma hace más de 600 años, no se muestran indicios de relación con la enfermedad más allá del nombre. Más bien parecería que se asocia a la apariencia de los enfermos similar a un lobo, según describen ciertos autores. (6) Las primeras imágenes y descripciones fueron proporcionadas por primera vez gracias a Pierre Cazenave (1830-1840). Moritz Kaposi fue el primero en utilizar la descripción “Discoide” para describir el Lupus cutáneo en 1860.

Sir William Osler (1849-1919), fue quien describió las características sistémicas de la enfermedad (LES), al conectar “Rashes” característicos con la afección orgánica del LES (1872-1895).

El término “Desordenes del Colágeno vascular” fue dado por Paul Klemperer, hoy en día los llamamos desordenes autoinmunes; lo que llevó a iniciativas para clasificar esta familia de desórdenes.

Los primeros Criterios de LES fueron publicados en 1971, seguido de revisiones en 1981 y 1997 y 2012. Están en revisión los nuevos criterios 2017/2018, clasificados por dominios.

### Epidemiología

La epidemiología del LES cambia según su área de geografía, su tasa de incidencia puede ser de 20 a 150 por cada por 100000 habitantes, y esto es mucho mayor en Latinoamérica<sup>7</sup>, al igual que aumenta en grupos étnicos como en asiáticos y afroamericanos.<sup>8</sup>

En cuanto al sexo es mayor su incidencia en mujeres de edad fértil, probablemente por los estrógenos, estas equivalen a un 90% de los casos.<sup>9</sup>

## Conceptos básicos

El LES es un trastorno de cualidad autoinmune, su base es genética y se caracteriza por un marcado actuar de auto-anticuerpos en la evolución de la enfermedad, además de su formación, el depósito de inmunocomplejos en circulación también causa inflamación crónica en diversos órganos. En conclusión la inmunopatología afecta a todo el cuerpo resultando de la combinación de factores genéticos, inmunológicos, endocrinos y ambientales.<sup>8-7</sup>

## Aspectos inmunológicos

Una de las características del LES son los defectos inmunitarios donde los complejos de anticuerpos generados por el cuerpo, son los responsables de la enfermedad. Se ha descubierto que una de las causas es un defecto en la respuesta inmune innata, ya que está no reacciona para destruir células apoptóticas, éstas se acumulan y se convierten en potentes inmunógenos, que despertaran la reacción inflamatoria y lesionarán los diferentes tejidos del cuerpo humano.<sup>7-8-6</sup> Otro modo de acción es por medio de la alteración de interferón que activa genes específicos de los polimorfonucleares (PMN) que inducen en ellos la muerte por un mecanismo conocido como “netosis”, al haber alteración en el interferón esto no pasara y los PMN se acumularán y destruirán tejidos circundantes, lo que hace muy importante el papel del interferón en la enfermedad.<sup>7</sup>

## Defectos del complemento

Es importante porque muchos de los pacientes que tienen LES han tenido en su inicio defectos del sistema de complemento (C1q, C2 y C4), siendo el déficit de C1q un riesgo genético de LES, al estar faltante el complemento en una persona, esta tendrá infecciones por microorganismos recu-

rrentes, lo que estimulará su sistema inmune y aumentará la cantidad de inmunocomplejos, también por que el complemento sirve en la tolerancia inmune, y por su papel de solubilización de complejos inmunes al disminuir el tamaño de estos y depurarlos de la circulación. Además de ser otro de los encargados de eliminación de cuerpos apoptóticos (especialmente C1q), si se encuentra alterado aumentará la exposición a autoantígenos.<sup>6-10</sup> Cuando tienen defectos de C2 se manifiestan más comúnmente dermatitis por fotosensibilidad, poca acción de anti-ADNdc y altos títulos Anti-Ro. En cambio los que tienen deficiencia de C1q presentan un inicio muy temprano, manifestaciones cutáneas prominentes y daño importante a órganos blanco con cerebritis y nefritis.<sup>11</sup>

Por ser un trastorno multifactorial<sup>11</sup> los agentes causantes de daño y los factores desencadenantes se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 5. Factores inmunológicos en LES. Fuente de elaboración: Walter Díaz Rogel

Componentes inmunes generadores de daño	Principales órganos afectados	Factores desencadenantes		
Anticuerpos Complejos inmunes Citoquinas LST	Riñones Pulmones Corazón Cerebro Piel	Genética	DRB1*15, DRB1*16	Susceptibilidad
			DR2, 3, 7 DQB1y B8	Anticuerpos anti-Ro
			DR3, 8 y 12	Anticuerpos anti-La
			DR2, DR3, DR7,DQB1	Anticuerpos anti – DNA
			DR2, 4, DQ5, DQ8, DQA1, DQB1	Anticuerpos Anti-Ui
			DR2, DR4, DR7,DQ6	Anticuerpos anti-Sm
			DR4, DR7, DQ6, DQ7, DQ8	- Anticuerpos anticardiolipina - Anticoagulante lúpico
		Epigenética	- Hidralazina - Procainamida	- Inhiben la metilación del DNA - Modifican las histonas
		Factores externos	- Hidralazina - Procainamida	- Inhiben la metilación del DNA - Modifican las histonas
			Medicamentos	- Isoniazida - Fenitoína - Penicilamina
			Agentes infecciosos	Virus de Epstein Barr
		Factores hormonales	Estrógenos	Inhibición de respuesta de los LST
		Inmunoregulación	Inmunidad Innata	- Producción anormal de IFN-a - Reducción de fagocitosis de cuerpos apoptóticos - Alteración en control de LB por los LT Reg - Defectos de proteínas del complemento
			Inmunidad Adquirida	- Trastornos de LT y LB - Trastorno de antifosfolípidos

Manifestaciones clínicas.- Son muy variables, tanto en su forma de presentación como en su evolución, pudiendo evolucionar desde una enfermedad leve hasta una enfermedad muy severa, con muchas complicaciones propias de la enfermedad o como consecuencia de las diferentes terapias empleadas para su control. Se ha llamado al LES “la gran simuladora” ya que su forma de presentación clínica es muy variable, y casi ningún paciente se parece a otro. En las tablas siguientes mostramos las manifestaciones clínicas, de laboratorio y la morbimortalidad de un grupo de 200 pacientes ecuatorianos con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios ACR, diagnosticados y seguidos en nuestro hospital por varios años.

### Manifestaciones clínicas

	Número de Pacientes	Porcentaje
Sintomas Constitucionales	182	91%
Fiebre	150	75%
Perdida de Peso	120	60%
Fatiga	162	82%
Enfermedad Tromboembólica	24	12%
Trombosis Arterial	14	7%
Trombosis Venosa	12	6%
Compromiso Musculoesquelético	181	90.50%
Poliartritis	154	77%
Poliartralgias	164	82%
Mialgia	19	9.5%
Compromiso Digestivo	47	23.50%
Boca Seca	27	13.50%
Ascitis	13	6.50%

### Manifestaciones clínicas

Transaminitis	18	9.0%
Compromiso Neurológico	60	30%
Cefalea	44	22%
Psicosis	1	0.50%
Convulsiones	11	5.50%
Abortos	27	14.75%
Compromiso Cardiovascular	65	32.50%
Pericarditis	29	14.50%
Hipertension Arterial	49	24.50%
Compromiso Respiratorio	46	23%
Pleuritis	38	19%
Hipertension Pulmonar	8	4%
Derrame Pleural	38	19%
Compromiso Renal	103	51.50%
Proteinuria en Orina de 24 horas	95	47.50%
Proteinuria mayor a tres gramos	35	17.50%
Hematuria	83	41.50%
Cilindruria	39	19.80%
Insuficiencia Renal Aguda	34	17%
Insuficiencia Renal Crónica	17	8.50%
Biopsia Renal	52	26%
Raynaud	57	28.50%
Livedo Reticularis	13	6.50%

### Manifestaciones clínicas

Lupus Discoide	15	7.50%
Lupus Cutáneo Subagudo	12	6.0%
Vasculitis Necrotizante	6	3.0%
Purpura Vasculítica	19	9.5%
Compromiso Cutáneo	163	81.50%
Rash Malar	68	34%
Fotosensibilidad	63	31.50%
Alopecia	131	65.50%
Ulceras Orales o Nasaes	55	27.50%
Compromiso Ocular	35	17%
Ojos Seco	34	17%
Compromiso Hematológico	142	71%
Anemia	106	53%
Anemia Hemolítica	27	13.50%
Leucopenia	39	19.50%
Linfopenia	100	50%
Plaquetopenia	30	15%

Manifestaciones clínicas en 200 pacientes ecuatorianos con LES seguidos por 5 años en Hospital Luis Vernaza de Guayaquil, 2010 (Moreno M, Vera C)

### Laboratorio

Anticuerpos Antinucleares. ANA	185/195	95.87%
Anticuerpos Anti DNA	148/191	77.49%
Anti Ro	30/139	21.58%
Anti La	21/139	15.11%
Anti SM	40/140	28.57%
Anti RNP	44/139	31.65%
Hipocomplementemia C3	141/193	73.06%
Hipocomplementemia C 4	152/193	78.76%
Lupus Anticoagulante	17/128	13.28%
Anticardiolipina IgG	34/128	26.56%
Anticardiolipina IgM	49/128	38.28%

Hallazgos de laboratorio en 200 pacientes ecuatorianos con LES, HLV, Guayaquil, 2010 (Moreno M, Vera C)

### Problemas medicos asociados y complicaciones

	2003 -2009 %	1990 – 2000 eurolupus
Infecciones	82 (41%)	360 (36%)
Infecciones severas	26 (13,1%)	0
Sepsis	9 (4,5%)	26 (2.6%)
Neumonía	17 (8.5%)	117 (11.5%)
Otras infecciones	63 (31.5%)	62 (6.2)
Osteoarticular	3 (1,5%)	0
Candidiasis	7 (3.5%)	0
Tiña corporis	12 (6%)	0
Urinarias	27 (13,5)	169 (16.9%)
Piel y Partes Blandas	22 (11%)	102 (10.7%)
Bronquitis	5 (2.5%)	0
Múltiples infecciones	15 (7.5%)	0
Herpes Zoster	15 (7.6%)	0

### Problemas médicos asociados y complicaciones

Hemorragia Gastrointestinal	12 (6%)	49 (4.9%)
Hipertensión Arterial	48 (24%)	169 (16.9%)
Osteopenia	35 /69 (50.7%)	0
Columna:	17 (48.65)	0
Cadera:	11 (31.4%)	0
Osteoporosis	7/69 (10,1%)	121 (12,1%)
Fracturas:	7 (3,5%)	0
Citopenias por drogas:	10 (5%)	81 (8.1%)
Diabetes	9 (4.5%)	30 (3%)
Cataratas	CCTG VT6 (3%)	47 (4.7%)
Osteonecrosis	1 (0.5%)	29 (2.95)
Neoplasia	5 (2.5%)	23 (2.3%)

Morbimortalidad en 200 pacientes con LES, HLV, comparados con grupo Euro lupus. 2010 (Moreno M, Vera C).

Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES). Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012.

### Sensibilidad 94%, Especificidad 92%

#### Criterios clínicos

- Lupus cutáneo agudo (exantema malar lúpico, lupus bulloso, necrosis epidérmica toxica, exantema maculopapular, fotosensibilidad), en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo
- Lupus cutáneo crónico (exantema discoide, lupus hipertrófico o verrugoso, paniculitis lúpica o lupus profundus, lupus mucoso, lupus tumidus, perniosis lúpica, superposición lupus discoide/liquen plano)
- Ulceras orales (paladar o mucosa nasal), en ausencia de otras causas

- Alopecia no cicatricial, en ausencia de otras causas
- Sinovitis de 2 o más articulaciones con presencia de tumefacción o derrame, o dolor en 2 o más articulaciones con una rigidez matinal de más de 30 min
- Serositis (pleuritis o pericarditis de más de 1 día)
- Renal (cociente proteínas orina/creatinina [o proteinuria en orina 24 h]  $\geq$  500 mg/día o cilindros celulares hemáticos en orina)
- Neurológico (convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome confusional agudo), en ausencia de otras causas
- Anemia hemolítica
- Leucopenia ( $<$  4.000/ $\mu$ l en una ocasión) o linfopenia ( $<$  1.000/l en una ocasión), en ausencia de otras causas
- Trombocitopenia ( $<$  100.000/ $\mu$ l en una ocasión), en ausencia de otras causas
- Criterios inmunológicos
- ANA por encima del valor de referencia del laboratorio
- Anticuerpo anti-ADNn por encima del valor de referencia del laboratorio (o  $>$  2 veces por encima del valor de referencia si es determinado por ELISA)
- Anti-Sm: presencia del anticuerpo frente al antígeno Sm
- Positividad de AAF: anticoagulante lúpico positivo, o RPR falso positivo, o anti- $\beta$ 2 glucoproteína I positivo, o anticuerpos anticardiolipina positivos a título medio o alto
- Complemento bajo (C3, C4 o CH50)
- Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica

Los criterios son acumulativos y no necesitan estar presentes al mismo tiempo.

Se clasifica a un paciente de LES si presenta al menos 4 de los criterios clínicos o inmunológicos, debiendo al menos estar presente uno clínico y otro inmunológico. También se clasifica de LES al paciente con biopsia renal compatible con nefritis lúpica que asocia ANA o anti-ADN positivos. AAF: anticuerpos antifosfolípidos; ANA: anticuerpos antinucleares.

Tratamiento.- Varía de acuerdo al órgano afectado. Podemos dividirlo en medidas generales y medidas específicas.

### **Medidas generales:**

- Educación
- Protección solar
- Alimentación sana
- Plan de ejercicios de bajo impacto
- Control de enfermedades agregadas: Hipertensión, Diabetes, Hipotiroidismo, Hiperlipidemias, síndrome antifosfolípido, etc

### **Medidas específicas:**

- AINES : para casos leves como artralgias, serositis
- Esteroides: sea por vía IV para casos agudos (pulsos de metilprednisolona) o por vía oral, en dosis variables que dependerán de la severidad de la enfermedad
- Antimaláricos: Hidroxicloroquina o cloroquina, actúan como inmunomoduladores y su uso prolongado ha demostrado mejorar sobrevida y evitar complicaciones. No olvidar el control oftalmológico antes y durante su uso.
- Inmunosupresores, para casos complicados y como ahorradores de esteroides. Se han usado Ciclofosfamida, Metotrexato, Azatioprina, Ciclosporina, Mofetil Micofenolato, Tacrolimus, etc.
- Terapias biológicas: para casos severos y refractarios: Rituximab, Belimumab, etc.

Tratamiento	2003 -2008 (N. = 200) % Acumulado	2008 (N. = 173) % Actual
Corticoides orales	200 (100 %)	163 (94.2%)
Pulsos de esteroides	77 (38.7%)	18 (10.4%)
Pulsos de Ciclofosfamida	57 (28.6%)	21 (12.1%)
Azatioprina:	42 (21.1%)	13 (7.5%)
Metotrexate	33 (16.6%)	24 (14%)
Micofenolato de Mofetilo.	20 (10.3%)	11 (6.7)
Rituximab	6 (3.1%)	2 (1,2%)
Hidroxicloroquina.	155 (77.9%)	123 (71.1%)
Cloroquina	37 (18.6%)	21 (12.1%)
Aspirina	82 (41.2%)	76 (43.9%)
Anticoagulantes:	22 (11.2%)	13 (7.5%)
Calcio más vitamina D	179 (89.9%)	166 (96%)
Antihipertensivos	63 (31.7%)	55 (31.8%)
Hemodialisis		2 (1,7%)

Tratamiento acumulado y actual en pacientes con LES, HLIV, Guayaquil, 2010. (Moreno M, Vera C).

## Esclerodermia

### Historia

Todo comienza desde los tiempos de Hipócrates (465-370 A.C.), en sus escritos sobre la induración cutánea, algo similar a lo que ocurre con la esclerosis sistémica. Existe una primera publicación que habla sobre esta enfermedad, hecha por el médico napolitano Carlo Curzio, en 1753. El describió una paciente de 17 años de edad que tenía una piel indurada de forma no uniforme donde era más característica en las extremidades, boca y cuello, pero sin afección de órganos internos. Esta paciente se curó en once meses con tratamientos peculiares (mercurio, sangrías, baños de vapor.)

## Epidemiología

Enfermedad poco frecuente, con una tasa de incidencia de 75 pacientes por cada 100000 habitantes. Se estima que por cada caso nuevo que existe de esclerosis sistémica hay 3 de lupus eritematoso y 17 de artritis reumatoide. La edad donde mayormente se presenta es de 45 años y tiene una predilección al sexo femenino. Hay una mayor frecuencia y una manifestación clínica diferente en determinadas etnias o zonas geográficas. En las personas de raza negra, la esclerosis sistémica es más frecuente, hay una mayor proporción de hombres afectados en comparación con la raza blanca, donde es precoz y de forma difusa.<sup>15</sup>

## Conceptos básicos

- La esclerodermia o esclerosis sistémica es una enfermedad que se caracteriza por la afectación difusa de los órganos internos y de la piel, que tiene una naturaleza autoinmune con cambios en la microcirculación con tendencia a la fibrosis.<sup>15-16</sup>

- La activación de las células T tiene un papel directo en cuanto la expresión de la enfermedad, en cuanto a sus componentes fibróticos.<sup>16-17</sup>

- Las interleucinas IL1, IL4, IL6, IL8, a través de receptores de superficie celular van a estimular los fibroblastos donde existirá un incremento en la síntesis del colágeno tipo I, III, IV, V y VI.<sup>18-19</sup>

Dependiendo de la extensión de la fibrosis cutánea, se la clasifica en sistémica y localizada.

En la localizada se encuentra involucrado algún segmento de la piel. La sistémica en cambio se divide en dos:

Esclerosis sistémica limitada: En esta forma limitada, tenemos que estará afectando las zonas distales de las extremidades (esclerodactilia). Entre el grupo de los pacientes que sufren este tipo de esclerodermia el primer síntoma que aparecerá es el fenómeno de Raynaud. A través de la capilaroscopia se podrá ver la presencia de alteraciones capilares como dilatación o ausencia de los mismos, microhemorragias, etc dependiendo del estadio de la enfermedad.<sup>19-20</sup>

Esclerosis sistémica difusa: Esta forma difusa, afecta mayormente a los miembros de una forma extensa desde los dedos hasta las manos y pies, brazos, antebrazos, muslo y piernas. A parte de los miembros también afecta a la cara y el tronco. <sup>21-20</sup>

Tabla 6. Las dos derivaciones fundamentales de la esclerodermia. (22)

<b>Esclerosis sistémica difusa</b>	<b>Esclerosis sistémica limitada</b>
Induración de piel proximal y distal	Induración de piel sólo proximal
Raynaud (inicio reciente)	Raynaud (desde años antes)
Capilaroscopia: dilatación y destrucción de capilares	Capilaroscopia: dilatación sin destrucción de capilares
Aparición precoz y frecuente de afectación visceral (digestiva, pulmonar, cardíaca, renal)	Aparición tardía y poco frecuente de hipertensión pulmonar o de malabsorción
Anticuerpos anti-topoisomerasa (30%)	Anticuerpos anti-centrómero 80%)

## Aspecto Inmunológico

Las lesiones serán en tres niveles: en el endotelio vascular, el sistema inmune y el tejido conectivo. En cuanto al daño vascular sería la lesión primaria donde están involucrados los factores ambientales, estos inducirán la formación de autoanticuerpos y la liberación de mediadores celulares donde estará implicada la inmunidad celular y la participación de las células cebadas; estas alteraciones estimularán la proliferación de fibroblastos. <sup>21-23</sup>

La lesión vascular será generalizada, donde afecta a arterias, arteriolas y a los capilares. No se conoce el mediador del daño endotelial, pero se han demostrado altos niveles de la IL-1 y del factor de necrosis tumoral (TNF); estos dos inducen la expresión en la célula endotelial, tanto de moléculas de adhesión celular (ECAM-1) y también de las moléculas de adhesión tisular (ICAM-1), y que a su vez induce la adhesión de linfocitos.

<sup>22</sup>

En los pacientes que padecen esta enfermedad se ha encontrado también una alteración de la inmunidad celu-

lar, de los monocitos, macrófagos, linfocitos T CD4 que responden a IL-2, también se ha mostrado un aumento de los receptores de la IL-2. Los monocitos y macrófagos en estos pacientes con esclerodermia responderán con un aumento en la producción de IL-2 con la siguiente exposición de colágeno tipo I.

Se ha demostrado la existencia de fibroblastos alterados en la piel de los pacientes que padecen de esclerodermia. Se dice que existiría una serie de medidores que son solubles y de citocinas como el TGB beta que inducen la proliferación de fibroblastos y esto incrementaría la producción de colágeno y otros componentes de MEC.<sup>23</sup>

### **Mecanismos celulares en la esclerodermia**

- Apoptosis de las células endoteliales.
- Aumento de la permeabilidad.
- Migración transendotelial de leucocitos.
- Activación de macrófagos y linfocitos T.
- Activación de células inmunitarias que permite la producción de citoquinas.
- Producción de interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) un inhibidor de la síntesis de colágeno.

### **Etiopatogenia**

La causa de esta enfermedad es desconocida. Se cree que para que una enfermedad autoinmune se desencadene, se debe precisar factores genéticos y ambientales. Se están llevando a cabo múltiples estudios para tener en conocimiento cuales son los genes que se inclinan más a la esclerosis sistémica. Lo principal para que se produzca la enfermedad es tener un terreno genéticamente predispuesto donde actúen diferentes agentes desencadenantes.<sup>24</sup>

Todo comienza en los pequeños vasos sanguíneos, en el endotelio, la cual es la capa que tapiza su interior, y tiene contacto con la sangre. Este endotelio va a reaccionar de

una forma exagerada a los diferentes estímulos donde provocara varios efectos: <sup>25</sup>

- Contracción de los vasos sanguíneos
- Liberación de moléculas desencadenantes de la inflamación (citoquinas)
- Producción de autoanticuerpos que van actuar contra los propios tejidos, en especial el endotelio.
- Obstrucción vascular, que da consigo una lesión a los tejidos a causa de la isquemia.
- Producción de sustancias muy tóxicas donde van alterar componentes celulares normales, donde van hacer reconocidos como extraños por el sistema inmunitario.

## **Factores predisponentes en la esclerodermia:**

### **1. Factores tóxicos:**

- Sílice: la esclerodermia es más frecuente en mineros que están expuesto a este tóxico
- Silicona: Prótesis mamarias con defectos.
- Parafina: Administración de esta mediante inyecciones
- Fármacos: tratamiento con algunos fármacos usados en quimioterapia. <sup>26</sup>

### **2. Otros factores**

- Edad: La esclerodermia localizada tipo morfea ataca a personas de 20-30 años. Mientras que la esclerodermia sistémica a personas de 30-50 años.
- Sexo: Las mujeres son tres veces más propensas a sufrir esclerodermia que los hombres. <sup>26</sup>

### **3. Factores genéticos**

- Antecedentes familiares: Personas que tengan miem-

bros de la familia con enfermedades autoinmunes.<sup>25</sup>

## Clínica

Existen dos fases en cuanto al engrosamiento cutáneo en la esclerodermia.

**Fase edematosa:** El paciente en esta fase tendrá la sensación de “dedos gordos” por la mañana la inflamación puede ser evidente. En el dorso de las manos, antebrazos, piernas, y en los pies se van a presentar cambios importantes, habrá un edema indoloro que es ocasionado por un aumento en el tejido conectivo, seguido de una disminución del drenaje linfático y daño microvascular.<sup>22-25</sup>

**Fase indurativa:** En esta fase el edema es reemplazado por el engrosamiento cutáneo después de algunos meses. Habrá un prurito intenso que se puede presentar antes, durante o después de esta fase. La piel ya aparece de una forma brillante, tensa y con adherencia a los planos profundos. Los pliegues que están sobre las articulaciones desaparecen, por lo que compromete los movimientos articulares.<sup>25</sup>

Ilustración 4. Las dos derivaciones fundamentales de la esclerodermia.

### Síntomas de la esclerodermia. CREST



## Criterios clasificación de esclerosis sistémica (ES) ACR-EULAR 2013

### Sensibilidad 91%, Especificidad 92%

· Engrosamiento de la piel proximal a articulaciones MCF (criterio suficiente)	9
· Engrosamiento de la piel de los dedos (escoger el subítem con > puntuación)	
o Puffy fingers	2
o Esclerodactilia de los dedos (distal a MCF pero proximal a IFP)	4
· Lesiones en pulpejos de los dedos (escoger el subítem con > puntuación)	
o Úlceras en pulpejos	2
o Cicatrices en pulpejos	3
· Telangiectasias	2
· Capilaroscopia patológica	2
· EPID y/o HAP	2
· Fenómeno de Raynaud	2
· Anticuerpos específicos de ES (cualquiera de AAT1, AAC y ARN polimerasa)	3

Pacientes con una puntuación de 9 o más, pueden ser clasificados como ES definitiva.

AAC: anticuerpos anticentrómero; AAT: anticuerpos anti-topoisomerasa 1; ACR: American College of Rheumatology; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EULAR: European League Against Rheumatism; HAP: hipertensión arterial pulmonar; IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas.

## Diagnóstico

Cuando existe la sospecha clínica de la esclerodermia se hará una exploración general y otras exploraciones para descartar o establecer afectaciones orgánicas. También se hará una exploración física para valorar el grado de la afectación cutánea, afectación articular y también investigar el grado de afectación vascular si existe o no el fenómeno de Raynaud y la presencia de úlceras isquémicas digitales.<sup>26</sup>

Además de realizar una analítica general, se va a realizar un estudio inmunológico donde incluya la determinación de anticuerpos: antinucleares, anti-ENA, antitopoisomerasa y anticentrómero. Para analizar las afectaciones en distintos órganos se realizan pruebas específicas acorde al órgano como: En una afectación pulmonar se realiza pruebas de función respiratoria y un scanner torácico (TAC de alta resolución). Para la afectación cardíaca, se realiza un ecocardiograma doppler, Para las afecciones de las articulaciones se realiza las radiografías simples. Y para la afectación renal se realiza ecografías doppler renal.<sup>26</sup>

## Tratamiento

Pues al ser una enfermedad de etiología desconocida, no existe tratamiento específico. Pero en los últimos años distintas terapias han demostrado una eficacia en algunas de las manifestaciones por esta enfermedad. Cada una de las manifestaciones en los diferentes órganos requiere un seguimiento y tratamiento específico.

Entre los tratamientos que se están utilizando en la actualidad para las manifestaciones de la enfermedad tenemos:

24-27

- Inmunomodulares de amplio espectro.
- Inmunodepresiones dirigidas.
- Terapias antifibróticas.
- Vasodilatadores
- Terapias biológicas

## Síndrome de Sjögren

### Conceptos básicos

También llamado síndrome seco (SS) <sup>28</sup> es una enfermedad autoinmune multisistémica crónica que consiste en una infiltración linfocítica progresiva de las glándulas exócrinas del organismo, lo cual provoca una disminución de sus secreciones debido a la atrofia y sustitución glandular por adipocitos. <sup>28-29-30-31</sup> Se ha descrito que se puede producir la destrucción acinar y ductal de la glándula. <sup>32-33</sup>

Se caracteriza por la sequedad ocular (xeroftalmia), sequedad bucal (xerostomía) y el aumento de las glándulas parótidas (Hipertrofia parotídea). <sup>28-29</sup>

Se diferencian en dos tipos: 1) Primaria, aparece aisladamente con las características mencionadas, y 2) Secundaria, se asocia a otras enfermedades autoinmunitarias. <sup>28</sup>

Tabla 7. Enfermedades que pueden asociarse al síndrome de Sjögren de la Revista Cubana de Medicina 2010.

### Enfermedades asociadas con el Síndrome de Sjögren

Artritis reumatoidea	Epidermólisis toxica
Esclerosis sistémica progresiva	Amiloidosis
Cirrosis hepática criptogenica	Mononucleosis infecciosa
Vasculitis	Enfermedad celiaca
Hepatitis crónica activa	LES
Purpura hipergammaglobulinemica	Poliomiositis
Neumonitis intersticial linfocítica	Enfermedad mixta del tejido conectivo
Fascitis eosinofílica	Hemocromatosis

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

## Epidemiología

Es la segunda enfermedad reumática más frecuente después de la artritis reumatoide <sup>30</sup>, pero dentro de este grupo es la más frecuente, con una prevalencia de hasta el 5%, y en un rango de edad de 40-60 años. <sup>29</sup> Predomina en las mujeres con una razón de 9:1, esto se encuentra relacionado con que los estrógenos son inmunoestimulantes y los andrógenos son inmunosupresores. <sup>28-29-30</sup>

## Inmunopatogenia

Es de base multifactorial (interacción entre factores intrínsecos y extrínsecos del medio ambiente). Se proponen las siguientes bases moleculares de la enfermedad:

Susceptibilidad a la enfermedad: Interacción genética y hormonal. Es de base poligénica asociada a los genes HLA-DR3, HLA DR Y DQ. Se han descrito que los alelos DQA1\*05:01, DQB1\*02:01 y DRB1\*03:01 están asociados a un alto riesgo para la enfermedad, pero también se encuentran alelos protectores como DQA1\*03:01, DQA1\*05:01 y DQB1\*05:01. Además de los genes TAP1 y TAP2. <sup>32</sup>

Iniciación: Alteración de mecanismos apoptóticos implicado por el sistema perforina-granzima, la interacción entre linfocitos antígeno clase II con la superficie epitelial y la expresión de proapoptóticos como el receptor FAS. También se ha descrito la elevada actividad de caspasas. <sup>32</sup>

Respuesta inflamatoria: tipo humoral o celular responsables de la enfermedad clínica. Las células T expresando en su membrana las moléculas de adhesión (L-selectina, E-selectina, ICAM-1, VCAM-1, CD68, CD18B2 y CD44) se infiltran en las glándulas salivales y lagrimales donde predominan los CD4 y CD8 en lesiones tempranas y los linfocitos B en lesiones tardías. <sup>30-32</sup>

El incremento del factor estimulador de células B (BAFF/ Blys) parece ser el factor clave de la enfermedad, pues su activación incrementa la proliferación y supervivencia de linfocitos B, produciendo mayor apoptosis y destrucción glandular <sup>31</sup>

Las citocinas implicadas tipo Th1 (IL-2, interferón gamma [IFN- $\gamma$ ] y factor de necrosis tumoral [TNF]) promueven la respuesta inflamatoria, estas provienen de la vía del interferón-alfa que a través del regulador del interferón 5 (IRF5) codifican la transcripción del IFN-1 y la señal de trasducción-activación de transcripción 4 (STAT4) y producen su diferenciación, mientras que las citocinas tipo Th2 (IL-4, 5, 6, 10, 13) inducen síntesis de inmunoglobulinas. También están implicadas las moléculas de adhesión (L-selectina, E-selectina, ICAM-1, VCAM-1, CD68, CD18B2 y CD44) expresados en la membrana de los linfocitos. La IL-1 y el TNF-alfa inhiben la secreción lagrimal. Los anticuerpos contra receptores M3 glandulares inducen la desensibilización con la consiguiente disfunción parasimpática.<sup>32</sup>

Se forman anticuerpos característicos: Anti-Ro y Anti-La. Por lo que se la ha denominado “epitelitis autoinmune”.<sup>33</sup>

La expresión endocrina de la enfermedad se evidencia en el transcurso de la enfermedad con: a) Hipoactividad eje hipotalámico-hipófisis-adrenal con anticuerpos anti 21-hidroxilasa (OH) en el suero más activación de las células B, e hipofunción adrenal, esta última se evidencia por la disminución de los andrógenos (particularmente dehidroepiandrosterona [DHEA-S]). Ante la disminución de andrógenos y estrógenos las células epiteliales sufren apoptosis, ya que estas células están bajo control de aquellas hormonas. También se elevada la prolactina.<sup>30</sup>

Las manifestaciones neurológicas se han relacionado con el déficit de vitamina D (<15 ng/ml)<sup>30</sup>

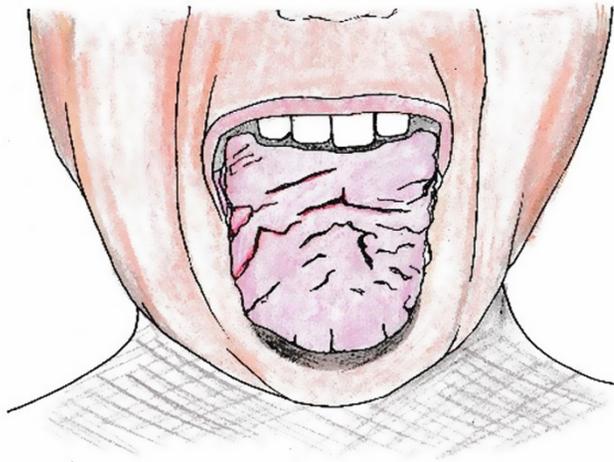
## Manifestaciones clínicas

Tiene un amplio espectro clínico, pero su presentación es lenta y progresiva que llega a afectar la calidad de vida del enfermo. Las manifestaciones clínicas van acorde al órgano afectado, se describe:

Ocular: Xeroftalmia (Ojos secos), quemazón ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, fotofobia, inyección conjuntival, parpadeo frecuente con dolor, infecciones a repetición y úlceras corneales dolorosas.<sup>28-29-32</sup>

Bucal: Xerostomía (Boca seca o sicca oral), sensación de sed, boqueras, dificultad al hablar asociada a cambios del tono de la voz y dificultad para deglutir, caries dentales (por pérdida de la lubricación y capacidad antimicrobiana de la saliva), muguet y ageusia.<sup>28-29-30-32</sup>

Ilustración 5. Boca seca o sicca oral en un paciente con Sd. de Sjögren.



Aparato respiratorio: La disminución de las secreciones del árbol respiratorio: puede producir sequedad mucosas (nasal, orofaríngea, traqueal y bronquial) y su traducción clínica es la tos seca no productiva y la disfonía. La disnea aparece cuando hay infiltrado inflamatorio en las vías aéreas y/o del parénquima pulmonar-Nuemonitis, fibrosis pulmonar.<sup>29</sup> Las infecciones respiratorias a repetición son frecuentes.<sup>28</sup>

Aparato digestivo: Hipertrofia parotídea o de otra glándula salival mayor progresivamente que suele ser 30% unilateral y 10% bilateral dando lugar a "Fascie de ardilla", disfagia, hipomotilidad tercio superior del esófago e hipotonía del esfínter esofágico inferior, estreñimiento, esplenomegalia y hepatitis. La disminución de la secreción de pepsinógeno, hipoclorhidia o aclorhidria se traducen a náusea, dispepsia y dolor epigástrico.<sup>28-29-32</sup>

Ilustración 6. Fascie de ardilla en un paciente con Sd. de Sjögren.



Dermatológicas: Fotosensibilidad, xerodermia e incluso evolucionar a la descamación de la piel, debido a la infiltración linfocitaria en las glándulas sudoríparas y sebáceas. También son frecuentes las púrpuras en miembros inferiores, las que van y vienen – púrpuras en marejada.<sup>29</sup>

Musculo-esqueléticas: Las mialgias son más frecuentes, artritis o artralgia de metacarpo falángico o rodillas. En algunos pacientes hay franca poliartritis similar a la Artritis Reumatoide aunque de menor severidad.<sup>29</sup>

Aparato cardiovascular: pericarditis y bloqueo auriculo-ventricular congénito.<sup>29</sup>

Aparato urinario: Infiltrado linfomonocitario intersticial (Nefritis intersticial).<sup>29</sup> También acidosis tubular renal y litiasis renal.<sup>32</sup>

Sistema nervioso periférico: Adormecimiento distal de los miembros (Pérdida de la sensibilidad), percepción errónea de los estímulos (frío, hormigueo) que se traduce a una disestesias.<sup>29</sup> La neuropatía del trigémino también se ha demostrado.

Generales: Astenia, fiebre y adenopatías. <sup>28</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico suele ser difícil en los estadios tempranos de la enfermedad, debido a la lenta progresión de la enfermedad como se había comentado anteriormente, este periodo suele ser de 8-10 años. <sup>28</sup>

Exámenes diagnósticos

La xerostomía se puede evaluar con 1) gammagrafía, 2) sialografía, 3) sialometría, 4) sialoendoscopia y 5) biopsia de la glándula salival mayor. <sup>30</sup>

La xeroftalmia se evalúa con el oftalmólogo con 1) la prueba de Schirmer, que mide la producción lagrimal en 5 minutos y 2) prueba verde de lisamina con la puntuación de Van Bijsterveld, que evalúa el daño estructural del ojo, cornea, y conjuntiva, pues se tiñen de este colorante al existir el daño. <sup>30</sup>

## Criterios clasificación de Síndrome de Sjögren primario (SS) ACR -EULAR 2016

### Sensibilidad 96%, Especificidad 95%

La clasificación de SS aplica a cualquier persona que cumpla con los criterios de inclusión (a), que no tiene alguna de las condiciones enumeradas como criterios de exclusión (b) y que tenga una puntuación  $\geq 4$  al sumar la puntuación de los criterios a continuación:

- Biopsia de glándula salival de labio con evidencia de sialoadenitis linfocítica con un focus score  $\geq 1$  foco/4mm<sup>2</sup> (c) 3
- Ac. Anti SSA/Ro positivo 3
- Puntuación de tinción ocular  $\geq 5$  (o Score de Bijsterveld  $\geq 4$ ) en al menos un ojo (d) (e) 1
- Test de Schirmer  $< 5$ mm/5 minutos en al menos un ojo 1

- Flujo de saliva total no estimulada  $\leq 0.1$  ml/minuto (d)  
(f) 1

(a) Los criterios de inclusión son aplicables a cualquier paciente con al menos un síntoma de sequedad ocular o bucal definida como una respuesta positiva a al menos una de las siguientes preguntas: 1) ¿tiene usted: ojo seco molesto a diario y persistente desde hace más de 3 meses? 2) ¿tiene usted: sensación recurrente de arena o tierra en el ojo? 3) ¿usa usted lágrimas artificiales más de 3 veces al día? 4) ¿tiene usted: sensación diaria de boca seca desde hace más de 3 meses? 5) ¿bebe líquidos con frecuencia para ayudar a tragar comidas secas?

(b) Los criterios de exclusión incluyen diagnóstico de alguna de las siguientes condiciones: 1) radiación previa de cabeza-cuello, 2) hepatitis B activa, 3) SIDA, 4) sarcoidosis, 5) amiloidosis, 6) enfermedad de injerto contra huésped, 7) enfermedad relacionada con IgG4

(c) La histopatología debe ser realizada por un patólogo con experiencia usando el protocolo descrito por Daniels et al.

(d) Pacientes que toman fármacos anticolinérgicos deben suspenderlos un intervalo suficiente para tener una medida válida de sequedad oral u ocular.

(e) Puntuación de tinción ocular descrita por Witcher et al; Score de Bijsterveld descrito por Van Bijsterveld et al.

(f) Flujo de saliva total no estimulada descrito por Navazesh y Kumar

## Hallazgos de laboratorio

### Generales

- La hipergammaglobulinemia: niveles elevados de gamma-globulinas que contienen anticuerpos dirigidos contra el FR (Factor reumatoide), ANA (Anticuerpo antinucleares), y anti-Ro y anti-La.<sup>30</sup>
- Biometría hemática: Citopenias (anemia, trombocito-

penia, neutropenia, linfopenia) elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), Proteína C reactiva normal.<sup>30</sup>

- Bioquímica sanguínea: Hipokalemia, acidosis hiperclorémica.<sup>30</sup>
- Especiales: C4 disminuido.<sup>30</sup>

### Específicos

- FR: Este es un anticuerpo que se une a la porción Fc de la IgG, con títulos de al menos 1:320.<sup>30</sup>
- ANA: se detectan en las células Hep-2, con títulos de al menos 1:320.<sup>30</sup>
- Anti-Ro y Anti-La: Son los anticuerpos diagnósticos de Síndrome de Sjögren; los Anti-La son más específicos, puesto que los Anti-Ro también encontrarse elevados en él LES (Lupus eritematoso sistémico). Ambos anticuerpos se encuentran asociados a epítomos SSA/SSB de los linfocitos T.<sup>30</sup>

### Diferencial

#### Por los signos de la enfermedad se pueden confundir con:

La xeroftalmia puede ser también provocada por falta de vitamina A o blefaritis crónica. La xerostomía también puede ser causada debido al tratamiento con antidepresivos, antialérgicos, anticolinérgicos, diuréticos, antihipertensivos y neurolépticos. La hipertrofia parotídea unilateral se puede confundir con infecciones, tumores, sialodinitis crónica, litiasis salivar, mientras que si es de tipo bilateral las infecciones virales, amiloidosis, tuberculosis, sarcoidosis,

diabetes, hiperlipoproteinemia, acromegalia y parotiditis también puede estar relacionada.<sup>32</sup>

## Tratamiento

Está encaminado principalmente a contrarrestar los síntomas locales propios de la sequedad de mucosas.<sup>28</sup>

### No farmacológico

- Ingesta de alimentos ácidos no azucarados, los cuales incrementan la salivación
- Higiene oral
- Lagrimas artificiales
- Uso de gafas
- Evitar infecciones
- Evitar el cigarro, bebidas alcohólicas y comidas secas

### Farmacológico

#### Glandular

El clorhidrato de pilocarpina (Salagen®), con función parasimpaticomimética actúa sobre el receptor M3-M2 de las glándulas exocrinas, es efectivo en dosis de 5mg/QD o hasta TID. Sus efectos adversos son síntomas colinérgicos como: náuseas, cefalea, sudoración, mareo y poliuria.<sup>28-31</sup>

#### Extra glandular

Inmunosupresores e inmunomoduladores varios acorde al órgano afectado (Tabla 9). En los últimos años y para casos severos y graves con afectación sistémica se ha usado Rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Expresado en las células B). Belimumab, antagoniza del receptor BAFF/Blys también se está ensayando.<sup>31</sup>

Para la terapia multisistémica, se proponen en la siguiente tabla la terapia más adecuada:

Tabla 9. Tratamiento de la afección extraglandular. Corominas H., et al. Síndrome de Sjögren.

### Tratamiento de las afecciones extraglandular en el Síndrome de Sjögren

Síntoma	Primera línea	Segunda línea
Artralgias	Analgésicos	Antimalaricos Hidroxicloroquina 400 mg
Artritis	AINE	Glucocorticoides
Vasculitis	Glucocorticoides	Glucocorticoides o Ciclofosfamida (<0.5 mg/kg/día)
Fenómeno de Raynaud	Protección física	Vasodilatadores orales Intravenosa (Prostaglandinas)
Hepatopatía	Glucocorticoides	Aziatoprina (no más de 2.5 mg/kg/día)
Miositis	Glucocorticoides	Aziatoprina
Neumonitis intersticial linfocítica	Glucocorticoides	Ciclofosfamida
Nefritis	Glucocorticoides	Ciclofosfamida

## Síndrome antifosfolípido

### Historia

El primer miembro de la familia de anticuerpos antifosfolípidos fue descrito por Wassermann en 1906 en pacientes con sífilis. Luego se identificó el antígeno, un fosfolípido ácido presente en los extractos alcohólicos de corazón bovino llamado cardiolipina. Una de las pruebas de laboratorio más conocidas para sífilis es la VDRL (venereal disease research laboratory). El reactivo consta de una mezcla de cardiolipina, lecitina y colesterol en suspensión en medio acuoso. En 1938 en Estados Unidos se organizó un relevamiento epidemiológico para controlar la sífilis. A partir de ese momento, surgió la observación de la presencia de un grupo de pacientes con VDRL positiva sin evidencias clí-

nicas de sífilis. Este grupo considerado “falso positivo biológico” estaba integrado por una proporción elevada de mujeres, algunas de las cuales presentaban desórdenes autoinmunes como el LES. A principios de la década de los 50, dos grupos independientes describieron la presencia de una actividad anticoagulante circulante en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Aunque estos pacientes no coagulaban bien, según las pruebas de laboratorio, no tenían evidencia clínica de sangrado y paradójicamente un número significativo de ellos presentaba eventos tromboembólicos. Esta actividad anticoagulante fue designada con el nombre de “anticoagulante lúpico”, que resultó poco apropiado dado que sólo en algunos casos coexiste con la enfermedad autoinmune. En 1983 se introdujo un radio-inmunoensayo (RIE) en fase sólida que utilizaba cardiolipina como antígeno. Este sistema, 200 a 400 veces más sensible que la VDRL, permitió el reconocimiento clínico de una asociación entre los ahora llamados aCL, el inhibidor lúpico y una variedad de manifestaciones clínicas. El RIE fue luego reemplazado por un enzimo-inmunoensayo en fase sólida (ELISA). En un principio se pensó que un mismo anticuerpo era el responsable tanto de la actividad del inhibidor lúpico como de los aCL, sin embargo, en algunos casos son actividades separables e independientes.<sup>34</sup>

Esto justifica que en la pesquisa de anticuerpos antifosfolípidos se utilicen tanto las técnicas de ELISA como los métodos coagulométricos que, por lo tanto, resultan complementarios.<sup>34</sup>

## Epidemiología

El síndrome antifosfolipídico (SAF), presenta una variedad de manifestaciones obstétricas de importancia clínica poco difundidas. El conocimiento de la situación actual del SAF en el Ecuador es escaso por lo que en la gran mayoría no se llega a su diagnóstico temprano lo que ocasiona pérdidas fetales recurrentes, retraso del crecimiento fetal, prematuridad, insuficiencia placentaria, sufrimiento fetal, preeclampsia, eclampsia, etc. El objetivo es determinar la información

relevante sobre el SAF, por lo que se realizó un estudio descriptivo de prevalencia retrospectivo. Se analizaron historias clínicas de pacientes ecuatorianas con manifestaciones clínicas obstétricas e inmunológicas derivadas del servicio de ginecología con sospecha clínica del SAF, atendidas en la Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes del Hospital Monte Sinaí de la ciudad de Cuenca-Ecuador en el periodo desde 1997-2013. Se eligieron a las pacientes con diagnóstico de SAF, según los criterios de Sídney 2006 que hayan tenido cualquiera de las manifestaciones obstétricas y una de laboratorio. Se analizaron 250 historias clínicas con SAF, 200 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. El promedio de edad y de gestas fue de 35 años y 3.7 gestas (rango 1 - 15) respectivamente; 171 recibieron tratamiento de las cuales tuvieron éxito en su embarazo 91,87% (157), y 8,19 % (14) pacientes terminaron en pérdidas fetales. Las pérdidas fetales tempranas y tardías en pacientes sin tratamiento fueron del 55,5% con un promedio de 2,5 pérdidas y el 10% con un promedio de 5,9 pérdidas respectivamente. Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgG e IgM fueron positivos en 41.5% y 48%; mientras que el anticoagulante lúpico (AL) y anti  $\beta$ 2-glycoproteína 1 (B2GPI) IgG e IgM fueron positivos en 26.5%, 16% y 12% respectivamente.<sup>34</sup>

## Inmunología

Los fosfolípidos son los principales componentes de las membranas celulares y el mecanismo de trombosis obedece a los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) que inhiben la reacción en la cascada de la coagulación, catalizado por los fosfolípidos cargados negativamente.<sup>34</sup>

- Anticuerpo antifosfolípidos

Los AAF son, fundamentalmente, B2-GPI y protrombina. Provocan la aparición de trombosis, además de actuar directamente sobre el endotelio vascular, componiéndose de dos anticuerpos: el anticuerpo anticardiolipina (AAC) y los anticuerpos anticoagulantes lúpicos (AAL).

Los principales antígenos diana en pacientes con SAF

incluyen:

- B2-GP13, protrombina y anexina V.<sup>34</sup>
- Anticuerpos anticoagulantes lúpicos

Los AAL interfieren con las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos in vitro, tienen propiedad de alargar los tiempos de coagulación dependiente de fosfolípidos. Prolongan el tiempo de cefalina activada; así, los pacientes con AAL tienen tendencia a presentar fenómenos trombóticos y no hemorrágicos.<sup>34</sup>

- Anticuerpos anticardiolípidinas

Los AAC se determinan por medio del método de ELISA.

Para que la unión de los AAC a su antígeno se produzca, es necesaria la presencia de un cofactor plasmático: la B2-GPI, estando asociados a procesos trombóticos.<sup>34</sup>

## Mecanismos celulares

- Cuando la B2-GPI está dimerizada por la interacción bivalente con el anticuerpo, su afinidad por plaquetas, células endoteliales y monocitos aumenta mucho.<sup>35</sup>

- Este incremento de afinidad de los complejos b2GPI/a-b2GPI conduce a un aumento de la unión y finalmente a la activación de las células. La activación de las células endoteliales produce el cambio de un fenotipo anticoagulante a uno procoagulante, entre otras cosas a partir de la expresión de factor tisular, el iniciador fisiológico más importante de la generación de trombina.<sup>35</sup>

- Se ha demostrado un aumento en el nivel sanguíneo de los metabolitos derivados de tromboxanos en los pacientes con síndrome antifosfolipídico. Estas últimas observaciones pueden avalar de manera racional la terapéutica con drogas antiplaquetarias como la aspirina.<sup>35</sup>

- La activación de las células por los complejos b2GPI/a-b2GPI es débil y probablemente no sea suficiente para pro-

ducir una activación completa, pero sí para que las células respondan a otros activadores a concentraciones mucho más bajas.<sup>35</sup>

## Epigenética

1) Las células endoteliales que son activadas por la unión de AAF, incrementando la producción de moléculas de adhesión y la secreción de citoquinas que aumentan el metabolismo de las prostaglandinas.

2) Hay daño del endotelio vascular mediado por agentes oxidantes: la lipoproteína de baja densidad (LDL: Low Density Lipoprotein) oxidada es fagocitada por los macrófagos, con su subsecuente activación y daño a la célula endotelial, formándose autoanticuerpos contra LDL y anticardiolipina, y de éstos algunos reaccionan en forma cruzada con LDL; además la anticardiolipina se fija a cardiolipina oxidada, pero no reducida, sugiriendo que los anticuerpos anticardiolipina reconocen a los fosfolípidos oxidados.

3) Los AAF interfieren o modulan la función de las proteínas de unión a fosfolípidos involucradas con la regulación de la coagulación. La B2-GPI es un anticoagulante natural, uniéndose a fosfolípidos aniónicos inhibe la vía intrínseca de la coagulación y la agregación plaquetaria. Los anticuerpos antifosfolipídicos necesitan a la B2-GPI por lo cual interferirían en su acción favoreciendo los fenómenos trombóticos. También, se han propuesto otros mecanismos según los cuales los AAF interferirían sobre la función de la protrombina, proteína C, anexina V y factor V. Finalmente, la trombosis en el SAF podría ser similar a la trombocitopenia inducida por la heparina, según comparan algunos investigadores; además se ha sugerido que los AAF presentes en la superficie externa de la membrana plaquetaria causan daños en las plaquetas, provocando un aumento de la captación y destrucción por el sistema retículo endotelial con acortamiento de su supervivencia.<sup>36</sup>

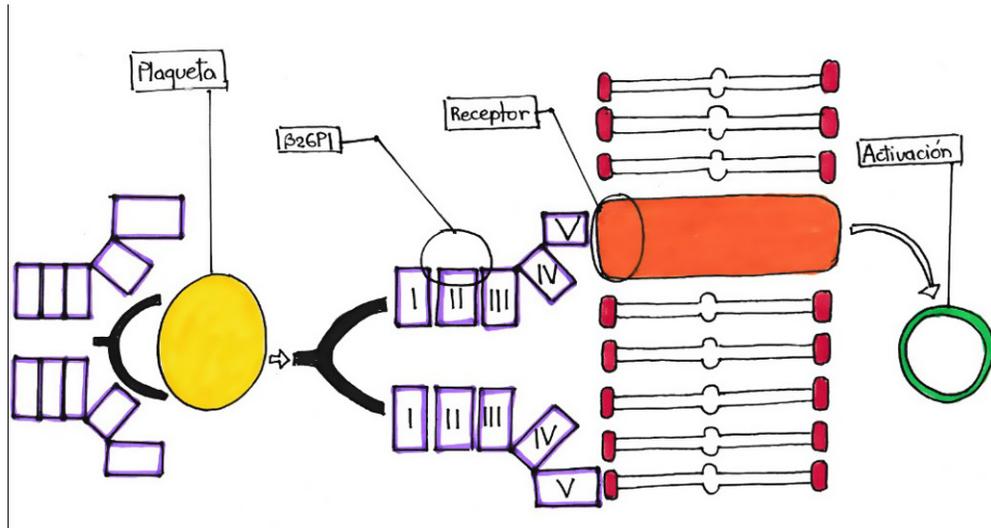
La regulación de la hemostasia es compleja y ocurre en dis-

tintos niveles; destacándose el rol de células endoteliales y las plaquetas; así como de la cascada de la coagulación y fibrinolisis. Existe evidencia actual que señala la habilidad de AAF de interferir en todos los niveles

### Epítopes desencadenantes

Algunos AAC requerían de la presencia de una proteína plasmática llamada “Beta2- glicoproteína 1” (B2-GP1) para poder unirse a la cardiolipina. Así se estableció una diferencia fundamental: los AAC de los pacientes con LES o síndrome antifosfolípídico están dirigidos contra epítopes ubicados sobre la B2-GPI; los AAC de los pacientes con sífilis u otras infecciones reaccionan directamente con la cardiolipina independientemente de la presencia de B2-GP12. También se demostró que la actividad AL requería de la presencia de proteínas cofactores, las principales eran la B2-GP1 y la protrombina.<sup>34</sup>

Ilustración 7. Mecanismo de activación de los Anticuerpos Antifosfolípido.



Los anticuerpos antifosfolípidos relacionados con el síndrome antifosfolípídico son anticuerpos de baja afinidad. Los fosfolípidos funcionan como la superficie capaz de presentar a las proteínas cofactores en densidad y orientación

espacial adecuada para que los anticuerpos antifosfolípidos, pese a su baja afinidad, puedan unirse al epítipo ubicado sobre la proteína cofactor. También existe la posibilidad de que la interacción fosfolípidoproteína cofactor habilite epítopes crípticos sobre las últimas.<sup>34</sup>

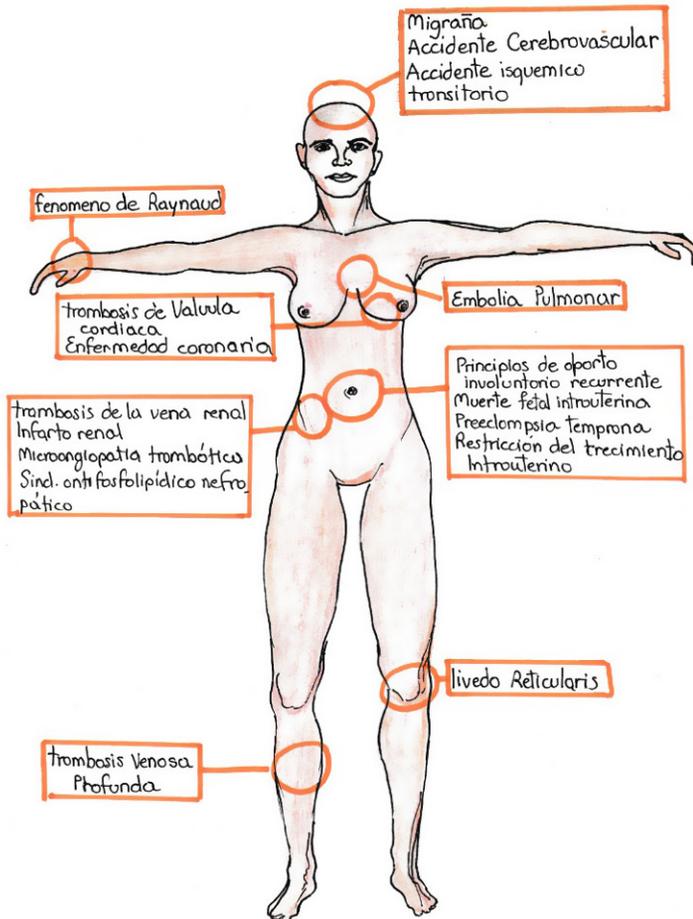
## **Manifestaciones clínicas**

### **• Manifestaciones cardiológicas**

- Endocarditis pseudo infecciosa
- Valvulopatías con engrosamiento valvular
- Cardiopatía isquémica
- Infarto agudo de miocardio [IAM]
- Trombosis de la microcirculación
- Oclusión de los puentes revascularizados
- Trombos intracardíacos
- Cardiomiopatía
- Hipertensión pulmonar

- Insuficiencias y estenosis valvulares
- Trombosis murales intracavitarias
- Endocardio valvular y mural
- Endocarditis verrugosa<sup>34</sup>

Ilustración 8. Afectación multisistémica en el Síndrome Antifosfolípido.



## Diagnóstico

Para el diagnóstico positivo se deben cumplir los criterios de Sapporo.

El diagnóstico positivo del SAF requiere al menos de uno de los criterios clínicos con al menos de uno de los criterios fisiopatológicos de laboratorio.<sup>37</sup>

### Criterios clínicos

1.- Trombosis vascular: arterial, venosa profunda, capilar, confirmada por imagen o histopatología.<sup>37</sup>

2.- Complicaciones obstétricas: 3 abortos espontáneos antes de las 10 semanas de amenorrea consecutiva o inexplicada. Una muerte fetal in útero inexplicada con feto con morfología normal o un parto prematuro con feto de morfología normal por preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria.<sup>37</sup>

### Criterios fisiopatológicos de laboratorio

1.- Anticuerpos anticoagulante lúpico circulante.

2.- Anticuerpos anticardiolipinas: Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM presentes con niveles medios o elevados en sangre determinados por ELISA.

3.- Anticuerpos anti B2-GPI IgG o IgM determinado por ELISA.<sup>37</sup>

## Tratamiento

### Terapias de primera línea

- Anticoagulación: es necesaria la administración de heparina intravenosa para inhibir la producción de coágulos y lisar los coágulos existentes. Se recomienda una dosis intravenosa inicial de 5.000 unidades de heparina seguida de una infusión continua de 1.500 unidades/h con un control estricto de TTPA. Si el curso clínico es satisfactorio, se debe mantener la heparina intravenosa durante 7 a 10 días, para

luego ser sustituida por terapia anticoagulante oral. Aunque se ha recomendado mantener la RIN por encima de 3, una cifra menor (entre 2,5 y 3) puede ser igualmente eficaz con menores problemas hemorrágicos. La heparina no se debe retirar antes de alcanzar una RIN correcta con anticoagulantes orales.

- Glucocorticoides: En el caso de una situación que ponga en peligro la vida del paciente, se recomienda comenzar con pulsos intravenosos de metilprednisolona (1.000mg/día durante 3 a 5 días), seguidos de altas dosis de metilprednisolona intravenosa (1 a 2mg/kg/día). La dosis se debe mantener de acuerdo con la respuesta terapéutica.<sup>37</sup>

### Terapias de segunda línea

Están indicadas en casos de mala evolución clínica o ante la presencia de una situación que ponga en peligro la vida del paciente.

- Gammaglobulinas: las gammaglobulinas intravenosas han sido eficaces para alcanzar una rápida reducción de los títulos de AAF en algunos pacientes. También son útiles en los pacientes con trombocitopenia intensa (que no responde a las dosis altas de corticoterapia). La dosis recomendada es de 400mg/kg/día (aproximadamente 25g/día) durante 5 días.<sup>37</sup>

### Otras terapias

Lassiguientes terapias deben considerarse en pacientes que presentan trombosis multiorgánica resistente a los tratamientos de elección descritos previamente.

- Fibrinolíticos: los fibrinolíticos están justificados en los pacientes que no responden a la heparina. Los principales fibrinolíticos son la estreptocinasa, la urocinasa y el activador del plasminógeno tisular, que pueden emplearse seguidos de heparina, como se describió previamente. La hemorragia

inducida por fibrinolíticos se puede tratar con transfusiones sanguíneas.

- Ciclofosfamida: La dosis habitual es un pulso intravenoso de 0,5 a 1g/m<sup>2</sup>.<sup>34</sup>

## Síndrome de superposición

Los pacientes con Lupus eritematosos sistémico (LES), Arteritis reumatoide (AR), Dermato/Polimiositis (DM/PM) o Escleroderma (SCL), pueden tener síntomas que se superponen e incluso, una entidad clasificada inicialmente bajo un diagnóstico determinado, puede “desviarse” hacia otra entidad.<sup>38</sup>

Para referirnos a superposición, se requiere síntomas definidos, anticuerpos específicos de las entidades que superponen.

Tabla 10. Entidades que tienen más frecuencia a superponerse

LES – SCL (Lupus eritematosos sistémico – Esclerodermia)

DM/PM – SCL (Dermato/Polimiositis - Esclerodermia)

LES – DM/PM (Lupus eritematosos sistémico - Dermato/Polimiositis)

LES – AR (Sd. Muy raro y de difícil diagnóstico, conocido como “Rupus”)

## Enfermedad mixta del tejido conectivo

“La enfermedad mixta del tejido conjuntivo es el síndrome de solapamiento por antonomasia”

En 1972, Investigadores descubrieron una entidad en la cual se agrupaban características clínicas de LES, la SCL y la DM/PM. Luego, se descubrió la presencia de artropatía erosiva progresiva, sugestivamente de AR. Y en el suero anticuerpo anti-RNP (anticuerpos antirribonucleoproteína)

Con base de manifestaciones clínicas e inmunológicas, se la acuñó como enfermedad mixta del tejido conjun-

tivo (EMTC), considerado como una entidad definida y una superposición de entidades.<sup>39</sup>

De etiología desconocida, se puede observar una disminución marcada de células T supresoras (T-CD8).

El 80% son mujeres entre la cuarta y la quinta décadas de la vida. La velocidad de sedimentación globular (VSG) está casi siempre elevada y un 75% de pacientes presentan anemia normocítica normocrómica e hipergammaglobulinemia. Se objetivan AAN y factor reumatoide (FR) positivos en el 25% de casos. El marcador biológico característico son los anticuerpos anti-RNP.<sup>40</sup>

Algunos evolucionan con los años hacia una esclerosis sistémica progresiva o más raramente hacia un LES.<sup>40</sup>

## Inmunopatogenia

- Normalmente la interleucina 2 y el interferón activan a las células natural killer cuya función es citotóxica. En la EMTC se ha observado un número reducido de células natural killer

- Se cree que el responsable de esta pérdida es la presencia de un anticuerpo de tipo IgM dirigido contra los receptores II-2

- Complejos inmunes se encuentran en la circulación, membrana basal glomerular, unión dermoepidérmica, fibras musculares y en endotelio vascular explicando las características clínicas de esta entidad. Con presencia de títulos altos de anti-RNP y antígenos HLA DR.

## Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico típico incluye Fenómeno de Raynaud, afectación muscular similar a PM/DM, tumefacción edematosa de manos (Mano suculenta), artritis, que puede ser erosiva y deformante, nódulos subcutáneos o peritendinosos, riesgo elevado de hipertensión pulmonar (HTP) y rara afectación renal o del sistema nervioso central (SNC).<sup>38</sup>

La presentación clínica suele ser el Raynaud, edema de manos y manifestaciones articulares, junto con síntomas inespecíficos como malestar general, febrícula y astenia.<sup>41</sup>

A medida que la enfermedad progresa puede presentar rasgos clínicos propios de LES, ES, AR o PM/DM, así como evolucionar de una fase inflamatoria a una fase esclerótica.

<sup>41</sup>

Tabla 11. Manifestaciones clínicas más frecuentes en la EMTC.

Fenómeno de Raynaud	Mano suculenta
Disfagia	Fibrosis pulmonar
Miositis	Pericarditis
Linfadenopatía	Neuralgia del trigémino
Artritis/Artralgias	Hipertensión Pulmonar

- El sistema nervioso raramente se afecta.<sup>38</sup>
- Al inicio no hay afección renal, un 20% de los pacientes desarrollan nefropatía<sup>38</sup>

## Diagnóstico

- Como en LES, los ANA, son fundamentales para el diagnóstico. Son positivos aproximadamente 90% de los casos de EMTC.<sup>39</sup>

- Se ha demostrado anti-U1 RNP, muy frecuente en los pacientes con EMTC. Esto ayuda claramente a la EMTC, como una entidad diferente a más de sus bases genéticas.

- Incremento sérico de la ECA I (Enzima convertidora de angiotensina 1), anticuerpos antifosfolípidos y anticuerpos anti-células endotelial, sugestivos de hipertensión pulmonar.<sup>39</sup>

- El factor reumatoide es positivo 60-70% de los pacientes, pero cambiantes en el tiempo, hecho que también individualiza a esta entidad.<sup>39</sup>

- Enzimas musculares (LDH, aldolasa, TGO, TGP, CPK) suelen estar elevadas, significando miopatía activa.<sup>39</sup>

Tabla 12. Criterios diagnosticos de enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Alarcón – Segovia y Villareal. 1987

#### CLÍNICO

- Edema difuso de las manos

- Fenómeno de Raynaud

- Artritis/Sinovitis

- Miositis

- Acroesclerosis

#### SEROLÓGICO

- Título positivo de anticuerpos anti-RNP >1.600

Diagnóstico: Cumplir el criterio serológico más tres criterios clínicos (que deben incluir miositis y artritis), si no están incluidos se precisan los 4 criterios restantes.

## Tratamiento

El tratamiento dependerá de la severidad de la sintomatología; así, en casos muy leves y para controlar las manifestaciones musculo esqueléticas, son útiles los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).<sup>40</sup>

Cuando no hay respuesta favorable a los mismos o los síntomas son moderados, con lesiones mucocutánea y sinovitis, pueden emplearse glucocorticoides a dosis variables, dependiendo de cada caso en particular. La miositis requiere dosis altas de prednisona: 1mg/kg al día, las dosis se mantienen hasta obtener la normalización de los valo-

res de laboratorio y control sintomático; para luego iniciar un descenso paulatino de la dosis 2.5mg aproximadamente cada semana hasta llegar a la dosis mínima.<sup>39</sup>

En tanto que en los pacientes con compromiso respiratorio grave están indicadas dosis altas de glucocorticoides junto con inmunosupresores, principalmente de ciclofosfamida, aplicado en forma de pulsos o bolos, azatioprina, metotrexato o micofenolato de mofetilo.

En presencia de Hipertensión pulmonar el paciente se beneficiaría de sildenafil o bosentán, iloprost o epoprosterenol.<sup>39</sup>

El fenómeno de Raynaud y los síntomas digestivos se manejarán de manera sintomática con nifedipino o diltiazem o IECA (fR) y metoclopramida -omeprazol (Disfunción esofágica).<sup>39</sup>

## Pronóstico

El pronóstico de la EMTC se lo considera favorable. La supervivencia a 10 años es mayor a 80%; sin embargo, el pronóstico puede agravarse cuando existen complicaciones respiratorias graves, particularmente hipertensión pulmonar.<sup>40</sup>

## Polimiositis/dermatomiositis

Procesos patológicos que forman parte del grupo de miopatías inflamatorias idiopáticas; son un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas autoinmunes, en las cuales el músculo es el blanco inapropiado de una destrucción mediada por la inmunidad. Su principal característica es la debilidad muscular y la identificación de una inflamación subyacente en la biopsia muscular. En relación a la polimiositis (PM) es una enfermedad inflamatoria muscular de causa desconocida, si esta entidad se acompaña de manifestaciones cutáneas constituye la dermatomiositis (DM).<sup>39</sup>

Tabla 13. Criterios de clasificación de las Miopatías Inflamatorias Idiopáticas.

Polimiositis

Dermatomiositis

Miositis por cuerpos de inclusión

DM/PM Asociado a neoplasias

DM/PM infantil asociada a vasculitis

DM/PM asociada a otras enfermedades de tejido conectivo (Sd. Superposición)

Miositis causada por agentes infecciosos

Miositis causada por drogas o toxinas

## Inmunopatogenia

Se cree que estos procesos son desencadenados debido a factores ambientales en un paciente genéticamente susceptible. De etiología desconocida, asociada a agentes infecciosos, vacunas, neoplasias, drogas, entre otras.

Estudios han revelado la participación mayor de la inmunidad celular en los casos de polimiositis y miositis por cuerpo de inclusión; en cambio, la participación de la inmunidad humoral es mayor en los casos de dermatomiositis.<sup>38</sup>

## Aspectos genéticos

A estas miopatías inflamatorias idiopáticas se las suele asociar con marcadores genéticos HLA-B8, con el HLA-DR3 (niños con dermatomiositis) y anti-Jo1 en pacientes adultos con polimiositis.

- Las células más involucradas son los macrófagos y linfocitos tipo B y T.

- Su predisposición en el músculo difiere predominando la inmunidad humoral (mediado por los linfocitos B ubicados en las zonas perivasculares) en la DM y la inmunidad celular (mediado por los linfocitos T ubicados en el endomisio) en la PM.

### • Polimiositis

El infiltrado celular que rodea e invade al musculo está

compuesto fundamentalmente por Linfocitos T CD8 (Cito-tóxicos activos), que reaccionan con el antígeno de la fibra muscular (HLA-I), causando una lisis tisular por células T.<sup>39</sup>

### • Dermatomiositis

El infiltrado es perivascular y por linfocitos B de predominio CD4, y como no hay invasión y posterior necrosis por linfocitos, orienta que el proceso es mediado por la inmunidad humoral.

- Anticuerpos circulantes se combinan con las epítopes endoteliales, provocando una activación de complemento, culminando con un daño de la célula endotelial.

Anticuerpos específicos de miositis

- Por la intervención de la inmunidad humoral se puede detectar ciertos anticuerpos musculoespecíficos.

- El primero y más frecuente es el anti-Jo1, encontrándose en un 20-30% en pacientes con Polimiositis.

Tabla 14. Anticuerpos vinculados con las EIIM (Enfermedades inflamatorias idiopáticas musculares).

Anticuerpos específicos de miositis	Entidad
Anti-sintetasa (Jo-1 y otros)	Comienzo agudo, más frecuente, PM, DM, artritis, Raynaud, enfermedad pulmonar intersticial.
Anti-Mi-2	DM clásica
Anti-SRP	PM aguda con compromiso cardiaco
Anticuerpos asociados a miositis	Entidad
Anti-PM-Scl ó Anti-Ku	Superposición escleroderma-miositis
Anti-Ro y Anti-La	Miositis con Sd. Sjogren
Anti-U1RNP	Lupus eritematoso sistémico y Enfermedad mixta del tejido conectivo.

## Clínica

### • Polimiositis

- Es la más frecuente.

- De comienzo insidioso, sin factores precipitantes claramente identificables.
- Inicialmente afecta las cinturas escapular y pélvica.
- Dolor muscular es raro, con respeto de los músculos faciales y oculares.
- Signos Sistémicos: Fiebre, pérdida de peso, anorexia, astenia.
- Puede haber presencia de artralgias y rara vez fenómeno de Raynaud.
- Paciente refiere dificultad para correr, subir escaleras, levantarse de una silla, alzar objetos o peinarse.
- Mientras la enfermedad va progresando, el paciente refiere dificultad de poder levantar la cabeza de la almohada, masticar o deglutir.
- Disfagia alta por compromiso cricofaríngeo y conlleva riesgos de broncoaspiración.
- Puede haber compromiso de los músculos de la respiración y rara es la presentación de arritmias considerando a este como un signo de gravedad.<sup>38</sup>

#### • Dermatomiositis

- Representa el 20% de los pacientes con EIIM (Enfermedades inflamatorias idiopáticas musculares)
- Es una polimiositis asociada a lesiones cutáneas típicas que pueden ocurrir antes o después del compromiso muscular.
- La lesión cutánea característica es la eritematoviolácea (rash heliotropo).
- Clásicamente se sitúa en los párpados con o sin edema. Pudiendo también afectar al puente de la nariz y a la zona malar (simulando al LES).

- Pudiendo también afectar al cuello o la espalda (Signo de Chal o estola)
- Pápulas sobre las articulaciones falángicas proximales, metacarpofalángicas y menos frecuente en el codo y hombro (signo de Gottron)
- En su forma aguda, la lesión suele ser eritematosa, en ocasiones edematosa, rara vez pruriginosa y violácea.<sup>39</sup>

Ilustración 9. Lesión cutánea característica es la eritematoviolaéa (heliotropo).



Ilustración 10. Afección a la espalda (Signo de Chal o estola)



### • Dermato/polimiositis juvenil

- Ocurre alrededor del 10% del todo el complejo.
- Las diferencias esenciales con las formas adultas son la presencia de vasculitis cutánea, calcinosis, y a veces, sinovitis franca.<sup>38</sup>
- El inicio es agudo o insidioso con debilidad, rigidez, fatigabilidad y lesiones cutáneas clásicas.
- Notorio compromiso cutáneo.
- Iniciales con fiebre y malestar general, frecuentemente el niño está letárgico, cansado y no se siente bien.
- Las contracturas por compromiso muscular o por artritis deformante, la atrofia muscular y la calcinosis se presenta con mayor frecuencia en los adultos.<sup>38</sup>

Tabla 15. Manifestaciones asociadas con las EIIM (Enfermedades inflamatorias idiopáticas musculares).

#### OTRAS MANIFESTACIONES

Articulares	Artralgias son comunes pero la artritis es más frecuente en las formas juveniles.
Pulmonares	Alveolitis con fibrosis
Cardiaca	Compromiso miocárdico con alteraciones electrocardiográficas
Gastrointestinal	Compromiso del Esfínter faringoesofágico ocasiona disfagia alta con riesgo de broncoaspiración.
Renal	Mioglobinuria por rabdomiólisis

### Diagnóstico

- Laboratorio: Anemia de enfermedad crónica, como elevación de reactantes fase aguda.
- Enzimas Musculares: Para el diagnóstico y seguimiento están recomendadas la creatinfosfoquinasa (CPK), aldolasa, las transaminasas (TGO/TGP) y el lactato deshidrogenasa (LDH).

La CPK es el indicador más sensible de daño de la fibra muscular, suele estar por encima 5 veces el valor máximo normal.<sup>39</sup>

- Electromiografía: Confirma la alteración muscular (Potenciales en la unidad motora de baja amplitud y corta duración; potenciales de fibrilación; descargas repetitivas).

- Biopsia Muscular: Esencial para confirmar el diagnóstico, por lo general en el bíceps o cuádriceps (Degeneración fibromuscular, regeneración muscular, necrosis parcial o total, infiltrado y fibrosis)

Tabla 16. Criterios de diagnóstico de Bohan y Peter.1975

a) Debilidad muscular proximal simétrica de las cinturas escapular, pélvica y flexores del cuello, con o sin disfagia o compromiso de músculos respiratorios.

a) Elevación de las enzimas musculares séricas (Aldolasa, CPK, TGO, TGP, LDH)

c) Cambios característicos en el electromiograma:

1. Aumento de la actividad de inserción con presencia de actividad de reposo, manifestada por fibrilaciones y ondas positivas (dientes de sierra)
2. Potenciales de unidad motora de características miopáticas con disminución de la amplitud, duración y aumento de la polifasia
3. Descargas peculiares repetitivas de alta frecuencia

d) Cambios característicos en la biopsia muscular :

Fibras degeneradas y necróticas, junto a infiltrado inflamatorio de linfocitos, macrófagos con algunas células plasmáticas y ocasionalmente PMN. El infiltrado se puede localizar perivascular o perifascicular.

e) Manifestaciones cutáneas: Heliotropo, Signo de Gottron

Diagnóstico de Polimiositis

Polimiositis definida : 4 criterios, Polimiositis probable : 3 criterios, Polimiositis posible : 2 criterios

Diagnóstico de Dermatomiositis

En todos los casos debe incluirse el criterio E +

Dermatomiositis definida: 3 criterios, Dermatomiositis probable : 2 criterios, Dermatomiositis posible: 1 criterio

## Tratamiento

- Cuanto más temprano se inicie el tratamiento mejor será el resultado. La DM presenta recaídas más frecuentes pero con recuperación casi completa luego de las crisis. PM tiene recaídas aún más frecuentes, y a veces, quedan secuelas.<sup>39</sup>

- La rehabilitación forma parte importante en el tratamiento. Con rehabilitación activa desde el inicio se pueden obtener mejores resultados.

### • Manejo farmacológico

- Los fármacos de elección son los corticoides; Prednisona o derivados 1-2mg/kg/día que se mantiene durante 1-2 meses. Si hay buena evolución se disminuirá la dosis de corticoide hasta su dosis mínima por un periodo prolongado no inferior a un año.<sup>39</sup>

- En caso que empeore la fuerza muscular y haya elevación de las enzimas musculares se deberá sumar a esto los inmunosupresores; Metotrexate a razón de 7mg Po o IM; los efectos adversos del MTX son la hepatotoxicidad, citopenias y toxicidad de mucosa digestiva. Azatioprina es otra droga con mayor experiencia después del MTX a razón de 2mg/kg/día. Se irán reduciendo la dosificación hasta la remisión y dejar solo al inmunosupresor.

- En el caso de DM los antimaláricos han demostrado buenos resultados. 200mg de Cloroquina y 400 mg de Hidroxicloroquina.<sup>39</sup>

- En casos severos o refractarios o si deseamos ahorrar esteroides, está indicado Rituximab (Anti CD 20) con muy buenas respuestas terapéuticas

- **Monitoreo del tratamiento**

Mediante la fuerza muscular y el seguimiento de los niveles enzimáticos (CPK y aldolasa)

**Pronóstico**

Alcanza hasta el 25% de mortalidad a los 5 años. Factores asociados a peor pronóstico son la forma adulta, etnia negra, disfagia, compromiso cardíaco.

## Referencia bibliográfica

---

1. González ML, Rueda J, González H. Artritis Reumatoide temprana: resultados clínicos. Revista Colombiana de Reumatología. 2016 Abril 26;; p. 1-7.
2. Casillas-Iglesias F, Bonilla D, Murillo J. Anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico en Artritis Reumatoide. El Residente. 2015 Marzo 9; 10(1): p. 1 - 5.
3. Prada D, Rosabal N, Molinero C. Artritis Reumatoide: Beneficios clínicos. Revista Cubana de Reumatología. 2011 Noviembre 20; XIII(17): p. 1 - 8.
4. Aguilar-Shea A, Sierra-Santos L, De la Uz A. Linfoma en Artritis Reumatoide tratada con metotrexato. Revista Clínica de Medicina de Familia. 2015 Diciembre 13; 9(2): p. 1 - 5.
5. Alpízar-Campos R, Díaz-Coto J, Vega-Ortiz M, Monge-Zeledón P. Guías de manejo de Artritis Reumatoide. Consenso 2016. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe. 2017 Abril 20; 59(3): p. 1 - 4.
6. Witjal B, Vizcaino Y, Bermúdez W. Lupus Eritematoso Sistémico. Acta Médica del Centro. 2017; 11(1).
7. Rojas W, Juan A, Cano B, Luz E. Inmunología de Rojas. 17th ed. Ruiz S, editor. Medellín, Colombia: Corporación de investigaciones biológicas; 2015.
8. Encalada-García C. Células dendríticas e interferones en el Lupus Eritematoso Sistémico. Revista Colombiana de Reumatología. 2017 Septiembre; 24(3).
9. Acosta Colmán I, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurion O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. 2016; 14(94-104).
10. Reyes G, Guibert M, Álvarez Villanueva R, Núñez Hernández N, Vasallo Prietol R. Anticuerpos Anti-C1q en enfermos con Lupus Eritematoso Sistémico en fase activa. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2016 Septiembre; 42(3).

11. Rivas F, Yamazaki MA. Lupus Eritematoso Sistémico: ¿Es una sola enfermedad? *Reumatología Clínica*. 2016 Enero; 12(5).
12. Kokuina E, Estévez M, Rojas Á, Labrada A, Bruzón Y, Campos D, et al. Identificación de predictores serológicos de recaída en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico: Estudio prospectivo de 12 meses. *Revista Cubana de Medicina*. 2016 Marzo; 55(1).
13. WMA. [Online].; 2012 [cited 2012 Noviembre 3. Available from: <http://www.institutferran.org>.
14. Jefferson T. Patogénesis de la Esclerosis Sistémica. *Revista Peruana de Reumatología*. 2004 Marzo; III(3).
15. Julio SR, Jesús CP, Francisco GH. Enfermedades autoinmunes sistémicas. Tesis doctoral. Sevilla: Hospital universitario Virgen del Rocio de Sevilla, Unidad de coagenosis e Hipertensión pulmonar; 2017. Report No.: ISBN.
16. Lenas C. Asociación Española de Microinmunoterapia. [Online].; 2017 [cited 2017 Marzo 29. Available from: <https://3idi.org>.
17. Mercado U. Esclerosis sistémica (Esclerodermia) asociada con cirrosis biliar primaria. *Scielo*. 2017 Abril; XXXIII(2).
18. Vázquez Cobián L. Somos ciencia. Ministerio de Salud Pública. [Online].; 2017 [cited 2017. Available from: <http://www.medicinay-saludpublica.com>.
19. Carson-DeWitt R. Cancer care of western New York. [Online].; 2017 [cited 2011 Diciembre 11. Available from: <https://cancercarewny.com>.
20. Moreno Cerro A. *Revista de bienestar y salud*. [Online].; 2017 [cited 2017 Noviembre 4. Available from: <http://www.webconsultas.com>.
21. Garza Rodriguez V, Villareal Alarcón Á. Etiopatogenia y tratamiento de la Esclerodermia. Tesis doctoral. Mexico: Seguro Médico de Mexico, Departamento Médico; 2013. Report No.: ISSN.
22. Castillo Lara JME, Díaz Gallo M. Genética de la Esclerodermia. *Reumatología clínica*. 2010 Septiembre; VI(6): p. 1-4.
23. Ortego Centeno N. Cuaderno de autoinmunidad. Cuaderno de autoinmunidad. 2012 Junio; II(2).

24. Martín V, Rebella N. Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes. *Revista médica de Uruguay*. 2012 Febrero; XXVIII(2).
25. González Zaldívar A, Pérez Nellar J. Enfermedades autoinmunes asociadas a la miastenia gravis en 217 pacientes timectomizados. *Scielo*. 1997 Septiembre; XXXVI(3).
26. Batista R, Grass Velázquez EC. Mecanismos etiopatogénicos en la Esclerosis Sistémica. *Revista Cubana de Reumatología*. 2014 Mayo 12; XVI(3): p. 1-6.
27. Gentili P. *Infobioquímica.org*. [Online].; 2017 [cited 2017 junio 16]. Available from: <http://infobioquimica.com>.
28. Sorli J, Ejarque I, Valderrama Z, Gutierrez V. Síndrome de Sjögren. *Atención Primaria*. 2009 Mayo;(7).
29. Martínez J, Reyes Y. Síndrome de Sjögren. *Revista Cubana de Medicina*. 2010; 11(49).
30. Riega Torres J, Villareal A, Ceceñas L, Salas J. Síndrome de Sjögren (SS), revisión del tema y saliva como método diagnóstico. *Permanyer*. 2016;(152).
31. Corominas H, Fíguls R, Riera M. Síndrome de Sjögren. *Reumatología Clínica*. 2008; 4(1).
32. Fernández Castro M. Síndrome de Sjögren. *Hospital Universitario Puerta de Hierro*. 2013; 11(30).
33. Fernández M, Andreu J, Sánchez C, Martínez Víctor, Olivé A. SJÖGREN-SER: Registro nacional de pacientes con síndrome de Sjögren primario de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. *Reumatología Clínica*. 2015 Noviembre; 4(12).
34. Zanazzi D. Síndrome antifosfolípídico. *Scielo*. 2014 junio 9; 9: p. 11.
35. Pouymiró Pubillones P, Yalili Pouymiró Brooks Y. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *MEDISAN*. 2012;; p. 5-6.
36. Lirola M, Camacho M. Síndrome Antifosfolípídico. *Aeped*. 2014;; p. 5-7.
37. Cruz-Contreras D. Síndrome Antifosfolípídico. *Revista de Hematología*. 2016;; p. 1-3.

38. Cuxart Melich A, Tural Llacher C. Esquema Clínico Visuales en enfermedades sistémicas Barcelona, España: Mosby and Doyma Books; 1994.
39. Molina L, Molina R J, González N, Vásquez D, Vélez A, Rojas M. Fundamentos de medicina. Reumatología. 2012.
40. Duró J. Reumatología clínica. 2010.
41. Rúa-Figueroa I, Calvo Alén J. Manuale SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. .

# 03 Capítulo Enfermedades hematológicas autoinmunes

Jorge Oliveros Alvear; Luis Layedra Bardi; Karla Oliveros Sandoval

## Introducción

Las actividades del sistema inmune deben ser dirigidas contra organismos invasores o tumorales, pero no contra “auto-antígenos”. Las respuestas inmunes contra los auto-antígenos conducirán a enfermedades autoinmunes. Hay mecanismos de selección dentro del desarrollo de las células B y células T del sistema inmune específico para prevenir el reconocimiento de los auto-antígenos. Un huésped tiene tolerancia a los auto-antígenos. Las células B o células T que reconocen los auto-antígenos mueren durante este proceso de selección. El proceso de selección no es absoluto y las células B autorreactivas o las células T pueden escapar a esta selección y circular continuamente. Estas células autorreactivas pueden activarse en la desregulación posterior del equilibrio entre la tolerancia de autoanticuerpos de las células sanguíneas y respuestas contra antígenos

---

**Jorge Oliveros Alvear:** Especialista en Medicina Interna. Especialista en Hematología. Profesor Titular de Clínica, Universidad de Guayaquil. Profesor de Hematología, Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Jefe del Servicio de Hematología y Medicina Transfusional, Hospital Luis Vernaza – Guayaquil.

**Luis Layedra Bardi:** Médico del Servicio de Hematología del Hospital Luis Vernaza. Profesor del módulo Hematología, Universidad de Estudios Espíritu Santo

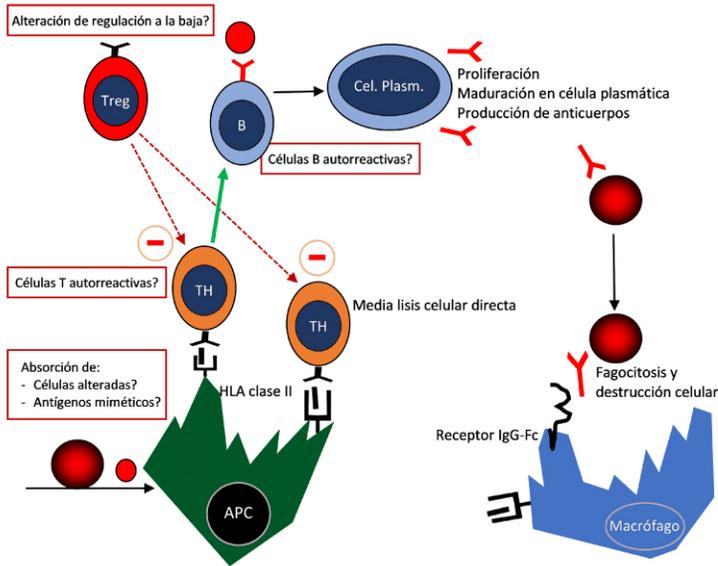
**Karla Oliveros Sandoval:** Médico Becaria Adscrita al Plan de Residencia en Hematología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

extraños. Como se muestra en la figura 1, esto puede ocurrir si las células sanguíneas infectadas o modificadas con fármacos son absorbidas como antígenos por las células presentadoras de antígenos (CPA), dando lugar a la presentación de auto-antígenos en la periferia. En algunos casos, el procesamiento de patógenos por la CPA puede conducir a generar péptidos que se asemejan a los auto-antígenos (mimetismo molecular) y reaccionar de manera cruzada produciendo anticuerpos. Esto puede conducir a la producción de autoanticuerpos que destruyen las células sanguíneas del paciente. En la periferia, las células T reguladoras (LTreg) presentes deben prevenir la activación no deseada de las células T. También se piensa que las células B reguladoras presentes en la periferia participan en este carácter regulatorio.

La patogénesis de la destrucción de células sanguíneas autoinmunes no se entiende completamente, y el reconocimiento de las actividades de los linfocitos B, T y la colaboración B y T e los diferentes aspectos patogénicos en todas las enfermedades autoinmunes. No obstante su expresión clínica, así como sus consecuencias y diagnóstico son muy bien establecidas, definidas que implican su reconocimiento y su tratamiento. Se han reconocido a las células linfoides B CD5+, CD20+ como las productoras de anticuerpos dirigidos para los diferentes epítomos. El reconocimiento de la amplia red de eventos en este sentido, ha abierto una línea para terapias dirigidas, como ha sido el uso de anticuerpos anti-CD20 (Rituximab) en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes.

En el primer capítulo de este módulo se desarrollará las diferentes Citopenias Autoinmunes (Anemia Hemolítica autoinmune, Trombocitopenia Inmune también conocida como Purpura Trombocitopénica Autoinmune y la Neutropenia Autoinmune). En el siguiente capítulo se abarcará las entidades autoinmune que afecta a los diferentes mecanismos de la hemostasia, que como expresión clínica se asociara a trastornos hemorrágicos o a procesos trombóticos, haciendo una descripción extensa del síndrome antifosfolípido (SAF) que deben ser revisados en este libro de Tema Selectos en Autoinmunidad.

Figura 1.



## Unidad 1

### Citopenias Autoinmunes.

#### Autoinmunidad y los eritrocitos

El sistema hematopoyético es el encargado de formar las células sanguíneas mediante un proceso reconocido como hematopoyesis. Este proceso comienza en el embrión en el saco vitelino y migra constantemente para finalmente asentarse en el hígado que es el principal sitio de la hematopoyesis fetal. Al acercarse el nacimiento la médula ósea junto con un grado reducido del tejido esplénico son los principales sitios de la hematopoyesis. La célula madre hematopoyética pluripotente es el progenitor común de las células sanguíneas y tiene la capacidad de generar células hijas que luego se diferencian en líneas celulares cada vez más restringidas para dar origen a un tipo específico de célula sanguínea. Esta diferenciación ocurre principalmente gracias a la presencia de algunos factores, a saber,

la eritropoyetina (EPO), la trombopoyetina (TPO) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G).

## Grupos sanguíneos

En los glóbulos rojos, los diferentes alelos de un gen llegan a expresarse en los diferentes grupos sanguíneos. En la práctica, el término “antígeno de grupo sanguíneo” se utiliza principalmente para los antígenos en las membranas de los glóbulos rojos. En las plaquetas y los granulocitos se conocen como antígenos plaquetarios humanos y antígenos de neutrófilos humanos, respectivamente.

El antígeno de grupo sanguíneo producto de cierto alelo de un gen se encuentra en un grupo particular de personas; es decir que en algunos individuos se encuentra y que puede faltar en otros. Por eso, después de haber recibido una transfusión con sangre de otro individuo, puede producirse anticuerpos contra los antígenos del grupo sanguíneo presentes en los glóbulos del donante, pero no en sus propios glóbulos rojos.

Hasta la fecha, hay más de 300 antígenos conocidos del grupo sanguíneo. Un ejemplo de un gen polimórfico codominante que codifica los grupos sanguíneos es el ABO (Tabla 1). Este gen tiene tres alelos principales diferentes: A, B y O. El alelo A da como resultado el antígeno del grupo sanguíneo conocido como A, el alelo B en el antígeno del grupo sanguíneo conocido como B, mientras que el alelo O es un alelo silencioso y no da como resultado un antígeno.

Tabla 1. Grupos Sanguíneos. Grupo ABO

Grupo sanguíneo	Genotipo	Alelos	Fenotipo	Antígenos
A	AA	Homocigoto	A	A
A	AO	Heterocigoto	A	A
B	BB	Homocigoto	B	B
B	BO	Heterocigoto	B	B
O	OO	Homocigoto	O	Ninguno
AB	AB	Heterocigoto	AB	A y B

## Reacciones antígeno – anticuerpo

Uno de los primeros requisitos para la reacción antígeno-anticuerpo es que la forma tridimensional sea complementaria. La estructura complementaria es absolutamente esencial. Las débiles fuerzas moleculares no son en sí mismo específicos, por eso hay unión múltiple entre el antígeno y el anticuerpo, estos enlaces garantizan una unión estable.

La unión de un anticuerpo a un epítipo (determinante de antígeno) es reversible y por lo tanto pueden desprenderse de nuevo dependiendo de la fuerza de los enlaces. La fuerza de unión entre un único sitio de combinación de anticuerpos y un único epítipo se denomina afinidad. La fuerza global de unión entre varios anticuerpos (por ejemplo anticuerpos de un antisuero) y antígenos se llama avidéz. Un segundo requisito es que el antígeno y el anticuerpo tengan cargas complementarias.

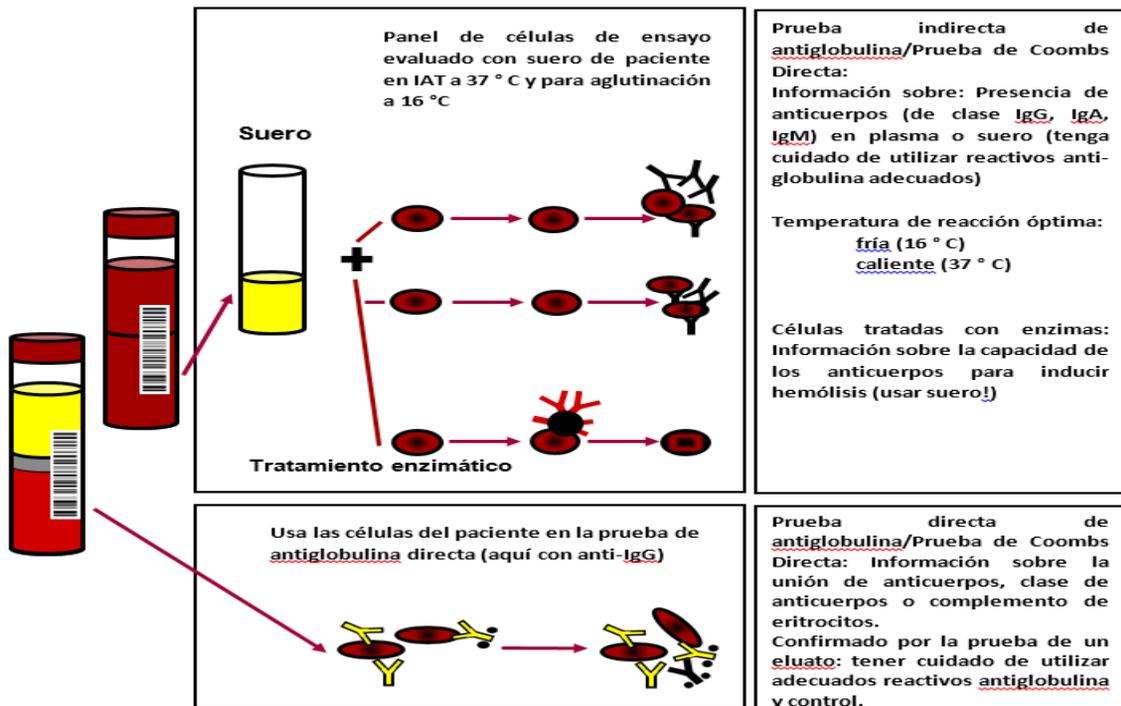
## Importancia clínica

La respuesta inmune puede ser estimulada por antígenos extraños a los antígenos eritrocitarios del individuo (aloantígenos) debido a transfusiones o a embarazos, en este caso se formarán aloanticuerpos generando una respuesta aloinmune, descritas como Anemias Hemolíticas Aloinmune, cuya discusión se aleja al cuerpo de esta revisión. Por otro lado la respuesta inmune mediada por autoanticuerpos generan Citopenias Autoinmunes, y en el caso estricto de los eritrocitos, Anemia Hemolítica Autoinmune.

El mecanismo fisiopatológico se basa en la pérdida en la tolerancia inmunológica central y un fracaso de la regulación periférica con la consiguiente producción de autoanticuerpos lo cual explica diversos principios referente a las enfermedades autoinmunes. Este conjunto de trastornos se han clasificado en primarios que le confieren un origen idiopático y secundarios asociados a una enfermedad autoinmune sistémica, fármacos o infección.

Lo importante de conocer estos anticuerpos, no sólo se basa en el carácter diagnóstico, sino también en la estrategia de tratamiento. La mejor forma de documentar los autoanticuerpos dirigidos hacia los antígenos expresados en la membrana del eritrocitos se realiza a través del Prueba de la Antiglobulina o Prueba de Coombs Directo (PCD), llamada así por que se usa el suero de Coombs, que no es otra cosa que suero que contiene anticuerpos antiglobulina humana, como lo demuestra la figura 2. Aunque hasta un 5% de los pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune pueden tener el PCD negativo. Así también, una prueba positiva no significa necesariamente que los autoanticuerpos están presentes en los eritrocitos

Figura 2. Pruebas realizadas para evaluar pacientes con sospecha de AIHA.



La Tabla 2 muestra una serie de situaciones en las que el PCD positivo no fue causado por autoanticuerpos.

Tabla 2.

Causas de PCD positivo	Hemolisis	Anticuerpos
Transfusión feto-materna	Sí, dependiendo de la especificidad de la anticuerpos	Anticuerpos de la madre contra la eritrocitos fetales
Transfusión con sangre incompatible		
Trasplante de Médula Ósea	Usualmente	Receptores de la sangre tiene anticuerpos contra los eritrocitos del donante transfundido
Trasplante de órganos	Sí	Las Células B del trasplante produce anticuerpos contra los eritrocitos del receptor del trasplante (paciente)
Medicación		
Altas Dosis de Inmunoglobulina IV (IVIg) administradas puede contener anti-A, anti-B y a veces anticuerpos anti-D	Sí y no	-----
Recientes transfusión de Plaquetas ABO-incompatibles	Posible	Anti-A o anti-B

## Anemia hemolítica autoinmune (AHAI)

### Patogenia

Las anemias hemolíticas autoinmunes son trastornos provocados por la producción de autoanticuerpos mediados por los linfocitos T autorreactivos contra sus eritrocitos autólogos. Los mecanismos implicados son: opsonización de los glóbulos rojos por los autoanticuerpos y el complemento, la fagocitosis mediante los macrófagos activados en el bazo y órganos linfoides, lisis por fijación del comple-

mento principalmente intravascular o en el hígado, citotoxicidad mediada por Linfocitos T CD8 y células natural killer.

## Clasificación

La anemia hemolítica autoinmune se clasifica principalmente en tres tipos según la temperatura óptima en la que los autoanticuerpos se unen a los glóbulos rojos.

Existen cuatro categorías diferentes de autoanticuerpos que pueden causar AIHA.

Autoanticuerpos calientes:

- Autoanticuerpos IgG calientes y rara vez de clase IgA
- Autoanticuerpos IgM calientes (pueden aglutinar o sólo hemolizar los eritrocitos)

Autoanticuerpos fríos:

- Autoanticuerpos en frío de la clase de IgM (aglutininas)
- Hemolisinas bifásicas de clase IgG

## Anemia hemolítica por anticuerpos caliente

Es la más común representando del 65-75% de las anemias hemolíticas autoinmune. Los autoanticuerpos reaccionan a 37°C con los glóbulos rojos contra en antígeno Rh por medio de la IgG principalmente y en menor medida por la IgM e IgA y son destruidos a través de la fagocitosis mediada por la unión de los receptores Fc a los macrófagos tisulares extravascularmente. También ocurre la hemólisis intravascular y fagocitosis extravascular cuando los anticuerpos fijan complemento a los eritrocitos mediada por receptores C3b del complemento, que es mucho menos frecuente. Pueden ser enfermedad primaria o bien secundarios a neoplasias linfoides (linfomas de bajo grado) o a procesos inmunológicos como las colagenopatías, en especial Lupus Eritematoso Sistémico (LES). En ocasiones se asocia a Trombocitopenia Inmune (Purpura Trombocitopenica Autoinmune), con o sin Neutropenia Autoinmune, constituyendo el Síndrome

de Evans, en nuestro servicio la totalidad de este síndrome se asocia a LES.

Los pacientes pueden estar asintomáticos o signos y síntomas de anemia (debilidad, mareos, fatiga, palidez, ictericia, orina oscura). A la exploración pueden presentar esplenomegalia.

## Diagnóstico

Los análisis de laboratorio muestran policromasia, esferocitosis, reticulocitosis, aumento de la bilirrubina sérica y del urobilinógeno urinario y disminución de la haptoglobina. Examen de la médula ósea revela una hiperplasia eritroide. La Prueba de Coombs o prueba de antiglobulina es el análisis de laboratorio clave, es positiva con suero antiglobulina humana poliespecífico, al emplear suero antiglobulina humana mono-específica es positivo con suero anti-IgG y C3 del complemento.

## Anemia hemolítica autoinmune a anticuerpos fríos. Síndrome de aglutininas frías

Ocurren del 20-25% de los casos. Los autoanticuerpos reaccionan a los eritrocitos a 4°C hasta una temperatura de 30°C, en el síndrome de aglutinina primario intervienen las IgM monoclonales y en el secundario las IgM policlonales debido a infecciones o enfermedades linfoproliferativas, estos actúan contra los antígenos del sistema I/i de los eritrocitos. Estos anticuerpos por la vía clásica activan el complemento y son destruidos por los macrófagos del hígado y ocurre hemólisis intravascular con hemoglobinuria. Se reconocen síndromes asociados a infecciones como la mononucleosis infecciosa, micoplasma pneumoniae, o bien asociados a neoplasias linfoproliferativas como linfomas no hodgkin generalmente de bajo grado o a la leucemia linfocítica crónica.

Los pacientes pueden presentarse asintomáticos o un síntoma leve de anemia, ictericia y acrocianosis en las extremidades.

## Diagnóstico

Existe reticulocitosis, aumento de la bilirrubina total e indirecta y lactato deshidrogenasa. Existe disminución de la haptoglobina. Suele presentar poiquilocitosis, anisocitosis, policromasia y esferocitosis en un frotis de sangre periférica.

La prueba de antiglobulina directa es positiva con suero antiglobulina poliespecífica, con el suero antiglobulina mono-específica es positiva con anti C3 -C4 y negativa con anti-IgG

## Anticuerpos bifásicos

Suele ser secundaria a infecciones. Se genera por anticuerpos IgG, denominado anticuerpo de Donath-Landsteiner, lo cual se une al antígeno P del eritrocito cuando la temperatura es menor a los 20°C, estos anticuerpos inician la fijación al complemento de la vía clásica. Al calentarse los glóbulos rojos ocurre lisis mediada por el complemento dando lugar a hemoglobinuria debido a una hemólisis intravascular.

## Diagnóstico

Presencia de la hemolisina bifásica o de Donath Landsteiner. Al incubar el suero a 4°C este autoanticuerpo se une a los eritrocitos y a una temperatura de 37°C ocurre hemólisis de estos hematíes. La P muestra leve positividad con sueros poliespecíficos y mono-específicos anti- IgG y anti C3-C4.

## Tratamiento de la AHAI.

La AHAI aguda es una urgencia se procederá únicamente a la reposición con eritrocitos cuando el paciente presente signos de hipoxia cerebral, cardíaca o renal, con riesgos para la vida, y no exista otra alternativa terapéutica.

## AHAI por anticuerpos calientes

Generalmente, la mayoría de los pacientes presentan síntomas, y se indica como tratamiento de primera línea a los corticoides; prednisona 1-2mg/kg/día durante 4-6 semanas o metilprednisolona 2-4 mg/kg/día cada 6 horas hasta que se alcancen niveles óptimos de hematocrito y hemoglobina. En más del 75% de pacientes se alcanza remisión con esteroides. Existe un porcentaje de enfermos que no tiene respuesta óptima a los corticoides (corticoideo-resistentes) en los cuales hay que plantear otros tratamientos de segunda línea, como la esplenectomía o a fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores como rituximab o ciclofosfamida y la azatioprina. Estas opciones son también indicadas cuando existe una recaída con el uso de esteroides, o bien si no es posible descender dosis menor a 20 mg/ día de prednisona para evitar la actividad hemolítica.

Está recomendado Rituximab I.V. se administra en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanales, por 4 semanas. Se recomienda realizar estudios serológicos HBsAg y HCV (hepatitis C) antes de iniciar con Rituximab, ya que se han descrito reactivación y empeoramientos de estas infecciones, igualmente se encuentra contraindicado en el embarazo.

Se recomienda inmunización antineumocócica, antinefrotococo y anti hemophilus influenzae, en aquellos pacientes que este indicacada la esplenectomía. La respuesta a la esplenectomía en pacientes no seleccionados es ~ 60- 90%, alrededor de un tercio de la recaída - en su mayoría dentro de uno a dos meses. Los pacientes sin una enfermedad autoinmune o malignidad hematológica subyacente son dos veces más respondedores que aquellos con tales condiciones (82% vs. 19% de respuesta completa). El rituximab ha reemplazado cada vez más la esplenectomía en estudios retrospectivos puede ser la segunda línea primaria para algunos centros, todavía consideramos la esplenectomía como la mejor opción de segunda línea en AIHA idiopática.

Las respuestas con Rituximab son del 60-70% con una remisión completa a 3 años del 50%, pudiendo repetirse a este tiempo las dosis del anticuerpo monoclonal anti CD20, o bien en aquellos que han fracasado a esta inmunoterapia, indicar la esplenectomía. Así también, en aquellos pacientes que ha sido esplenectomizado, y no han recibido Rituximab, pueden beneficiarse de los anticuerpos monoclonales anti CD20, con respuestas del 60% según algunas series.

Sin una definición estándar para las respuestas de tratamiento que reflejen la calidad refractarios o recaídas AIHA, la definición propuesta por Barcellini et al, . Se considera una segunda línea de tratamiento en los siguientes escenarios: a) requerimiento de > 20 mg de prednisona diarios (o corticosteroides equivalentes) para mantener el control de la hemólisis; b) recaída clínicamente significativa (hemoglobina <11 g / dL o anemia sintomática con evidencia continua de hemólisis); o c) intolerancia a un tratamiento actualmente eficaz. Para pacientes que no responden a la terapia de primera línea (refractarios) o que luego de haber respondido a las terapias, su proceso hemolítico se activa (recaída) en la tabla 3 se describen algunas de las opciones terapéuticas.

Tabla 3. Opciones de tratamiento para ahai recaído o refractarios

Tratamiento	Dosis inicial	Respuesta total (%)	Mediana de tiempo para la respuesta (%)	Mediana de duración de la respuesta (ran-go)	Tasa de recaída (a 1-2 años), %
Azatioprina	2-4 mg/kg PO/día	50-70	NA	11 meses (4-36)	60
Ciclofosfamida (baja dosis)	1-2 mg/kg PO/día; 10-150 mg oral día	50-70	NA	11 meses (4-36)	50
Ciclofosfamida (altas dosis)	50 mg/kg EV día 1-4 con mesna y rescate FEC-G, o 1 g EV cada 4 semanas x 4 dosis	100	3 semanas; 82% a 4 me-ses	15 meses (4-29)	0

Ciclosporina	2.5 mg/kg PO dos BID	60	NA	11 meses (4-36)	NA
Danazol	200 mg PO 3-4 veces al día	60-80%	NA	18 meses (7-77)	30-75
Micofenolato	500-1000 mg PO BID	25-70	5 meses(1-19)	11 meses (4-36)	NA
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> EV semanal por 4 semanas o 100 mg EV sema- nal x 2-4	70-90	2 semanas (1-12)	20 meses (9-60)	20-50

NA, no disponible; PO: via oral; EV: endovenoso; BID: dos veces al día;

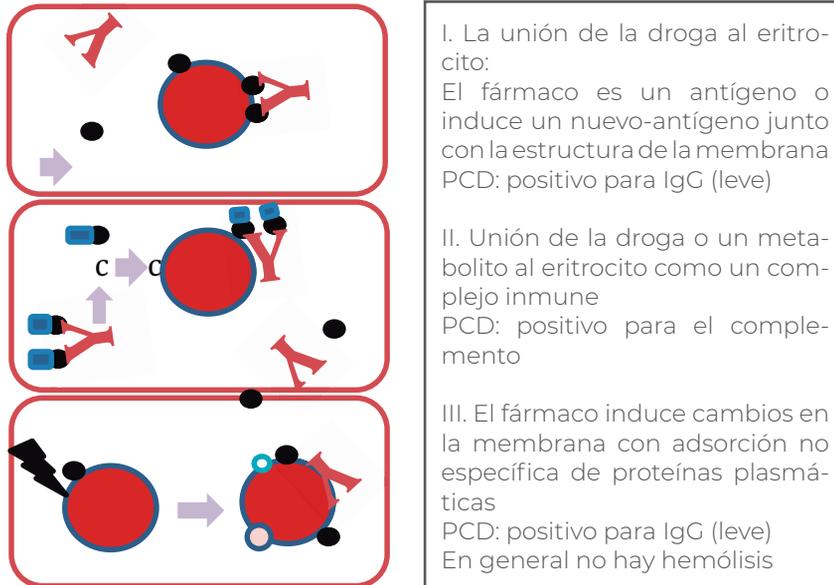
### Síndrome de aglutininas frías

El primer tratamiento es evitar la exposición al frío; Los corticoides y la esplenectomía tienen poca o ninguna eficacia en AHAI por anticuerpos fríos. El tratamiento más efectivo en este tipo de AHAI en la actualidad es el Rituximab, con una respuesta media de 11 meses. La plasmaféresis proporciona un control eficaz de la enfermedad.

### Anemias Hemolíticas inducidas por drogas.

Un fármaco puede inducir a veces la producción de anticuerpos (contra sí mismo o algún componente más). Tales anticuerpos pueden ser responsables de una antiglobulina directa positiva en diferentes formas y también puede causar anemia hemolítica. Hemos identificado cuatro mecanismos por los cuales los fármacos pueden ser la causa de la unión del anticuerpo a los eritrocitos (Figura 3).

Figura 3. Anemia Hemolítica asociado a drogas. Se evidencian los tres mecanismos, se excluye el cuarto mecanismo, debido a la similitud con la AHAI por anticuerpos calientes.



### a) Adsorción de fármacos a la membrana eritrocitaria.

A veces un fármaco se adhiere firmemente a la membrana eritrocitaria. Cuando los anticuerpos son producidos contra el fármaco, se unirán al fármaco en la membrana celular. Esto puede conducir a una destrucción acelerada de los eritrocitos. El ejemplo más conocido es la penicilina.

Este antibiótico se adsorbe in vivo a los eritrocitos. Los anticuerpos anti-penicilina producidos por el paciente reaccionan con la penicilina unida a los eritrocitos. Los anticuerpos contra la penicilina pueden causar hemólisis muy grave. En general, los anticuerpos son de clase IgG. En aproximadamente el 3% de los pacientes que reciben alta dosis de penicilina por vía intravenosa, el PCD se convierte en positivo. En aproximadamente el 5% estos pacientes existe anemia hemolítica. En el cribado estándar de anticuerpos, estos los

anticuerpos no son detectables; los anticuerpos (en suero y eluato) sólo reaccionarán con eritrocitos sensibilizados con penicilina. La destrucción de los anticuerpos IgG y eritrocitos se produce extravascularmente en el bazo. Es esencial detener el administración del fármaco si hay una hemólisis manifiesta y significativa.

### **b) Adsorción de complejos inmunes a la membrana de los eritrocitos**

En este caso, el fármaco no puede unirse fuertemente a la membrana eritrocitaria. Si se produce anticuerpos contra dicho fármaco, complejos inmunes (complejos antígeno-anticuerpo) se formarán. Estos complejos inmunes pueden unirse a la membrana eritrocitaria activando al complemento y los factores del complemento se unen a la membrana celular.

La activación del complemento puede conducir a hemólisis intravascular. La presencia de anticuerpos sólo puede identificarse si el fármaco, el suero del paciente y los eritrocitos se incuban juntos al mismo tiempo, después de lo cual el complemento puede ser detectado en los glóbulos rojos. Una Prueba de Coombs Indirecta (PCI) con reactivo anti-humanos poliespecífico son necesarios para su identificación. Un eluato de los eritrocitos no reacciona, ni siquiera en presencia del fármaco.

Un gran número de fármacos puede causar anemia hemolítica por este mecanismo. Un número de los ejemplos son rifampicina, quinina, hidroclorotiazida, tolmetina y probenecid.

A veces los anticuerpos se dirigen contra un producto metabólico del fármaco. En estos casos, los anticuerpos sólo pueden detectarse en presencia de orina del paciente (el metabolito se secreta en la orina). Lo típico en estos casos es que pequeñas cantidades de un fármaco pueden inducir hemólisis intravascular aguda y grave. Sin embargo, la hemólisis se detendrá durante dos días después de interrumpir la administración del fármaco.

### c) Modificación de la membrana eritrocitaria

Algunos fármacos modifican la membrana eritrocitaria, lo que provoca que varias proteínas se unen a la membrana celular de forma no específica. El TCD es positivo reactivos como la anti-globulina humana. IgG, IgM, IgA, factores del complemento, pero también albúmina y todos tipos de otras proteínas pueden adherirse a los eritrocitos. La detección de anticuerpos en el suero del paciente es negativo, pero en presencia de la droga a veces puede ser débilmente positivo. Las cefalosporinas son el grupo de fármacos más conocidos que tienen este efecto. No hay generalmente destrucción acelerada de eritrocitos.

### d) Inducción de la formación de autoanticuerpos

Algunos fármacos alteran el sistema inmune e inducen la producción de autoanticuerpos contra eritrocitos. Los anticuerpos no están dirigidos contra el fármaco, sino contra antígenos en la membrana eritrocitaria. El tipo de AIHA inducido por los fármacos no es distinguible serológicamente de los tipos habituales reconocidos de AIHA. A menudo, los anticuerpos están dirigidos contra antígenos del sistema Rh y por lo general pertenecen a la IgG subclase 1. Los anticuerpos pueden identificarse en los eritrocitos del paciente, pero también en el suero del paciente. Con el fin de identificar la especificidad de los anticuerpos, un eluato de los eritrocitos del paciente se ensaya con un panel de células rojas. Las células no están recubiertas con el medicamento relevante.

El fármaco más conocido que induce la producción de autoanticuerpos cálidos incompletos es  $\alpha$ -metildopa. Los autoanticuerpos contra eritrocitos se producen aproximadamente en el 20% de los pacientes que usan  $\alpha$ -metildopa. Sólo el 5% de estos pacientes anemia hemolítica.

Algunos medicamentos pueden conducir a la hemólisis en más de una forma. Por ejemplo, la tolmetina y el suprofenol puede ser responsable tanto de la producción de autoanticuerpos contra eritrocitos y para la producción de complejos inmunes que se unen a la membrana de los eritrocitos.

## Autoinmunidad y las plaquetas

La hematopoyesis como describimos anteriormente es la producción de células sanguíneas maduras de células madre hematopoyéticas, siendo un proceso alucinante, que produce alrededor de 500 millones de células sanguíneas diarias en un adulto. Mecanismos de retroalimentación que implican factores de crecimiento hematopoyético específicos del linaje dirigen a las primeras células precursoras pluripotentes para producir las células de la sangre. Un adulto que pesa 70 kg tiene aproximadamente 5600 ml (70 x 80 ml) de sangre entera. Los el recuento normal de plaquetas es entre 150 y 400 x 10<sup>9</sup> plaquetas / l de sangre. Por lo tanto, la el número total de plaquetas en un adulto varía de 840 (5,6 x 150) a 2240 (5,6 x 400) mil millones. Las plaquetas tienen una vida útil de aproximadamente diez días, lo que un día, 84 a 224 mil millones de plaquetas necesitan ser reemplazados. Las plaquetas resultan de fragmentación celular procedentes de megacariocitos situados en la médula ósea. Cada megacariocito produce entre 2.000-3.000 plaquetas. Esta enorme fábrica de plaquetas, que abarca de las células madre hematopoyética pluripotente hasta los megacariocitos (MK), es principalmente impulsada por la citoquina trombopoyetina (Tpo). Sin embargo, el paso final de la fragmentación de los MK en plaquetas no es o es sólo parcialmente dependiente de Tpo y está todavía bajo investigación.

Las plaquetas comparten antígenos con otras células sanguíneas, tales como son los Antígenos del sistema HLA (Antígenos Leucocitarios Humanos) A, B, C y con los antígenos eritrocitarios ABH, Lewis, I, i and P. Adicionalmente, tiene antígenos plaquetarios específicos definidos como Antígenos Plaquetarios Humanos (HPA).

Los HPA están localizados en las glicoproteínas de la membrana de las plaquetas. En el sistema de nomenclatura de los antígenos de plaquetas humano (HPA), los antígenos específicos de plaquetas se numeran cronológicamente HPA-1, -2, -3, etc. Para los HPA bialélicos, se añade "a" para el alelo más frecuente y "b" para el alelo menos frecuente. Por

ejemplo: HPA-1a y HPA-1b están presentes en aproximadamente el 98% y el 28% de los caucásicos. Una designación “w” se añade después del nombre del antígeno si no se ha producido ningún aloanticuerpo contra el antígeno antitético han sido reportados. Hasta ahora, se conocen 35 antígenos HPA, de los cuales doce antígenos HPA pertenecen a uno de los seis sistemas HPA (sistemas HPA 1, 2, 3, 4, 5 y 15). Veintidós HPAs se encuentran en GPIIb / IIIa.

Los autoanticuerpos plaquetarios están siempre dirigidos contra una o más estructuras de glicoproteínas en la membrana de las plaquetas. En contraste con los autoanticuerpos de glóbulos rojos o neutrófilos, nunca se limitan a un antígeno plaquetario específico. Varios estudios han demostrado que los autoanticuerpos se unen predominantemente a los complejos de glicoproteína IIb / IIIa ( $\alpha$ IIb  $\beta$ 3, CD41 / CD61) y GPIb / IX / V (CD42c / CD42a / CD42d). Más específicamente, los “auto” epítomos se encuentran a menudo en la estructura  $\beta$ -hélice de GPIIb.

Los anticuerpos son menos frecuentemente dirigidos contra GPIa / IIa ( $\alpha$ 2 $\beta$ 1, CD49b / CD29) y GPIV (CD36) y, de ser así, casi siempre en combinación con autoanticuerpos contra GPIIb / IIIa y / o GPIb / IX / V. Las ubicaciones exactas de los auto-epítomos en GPIb / IX / V, GPIa / IIa y GPIV aún no se han determinado. Los autoanticuerpos plaquetarios son clínicamente importantes en la trombocitopenia inmune y en la refractariedad a la transfusión de plaquetas.

## **Trombocitopenia inmune (TI)**

En 1735, Paul Gottlieb Werlhof describió a una mujer adulta con síntomas hemorrágicos. El informe de su caso está marcado como el primer caso trombocitopenia inmune (TI) y durante muchos años ITP también se refirió como Enfermedad de Werlhof. Sólo después de la invención del microscopio, con el que se detectaron a las plaquetas y se podía contar, quedó claro que la enfermedad de Werlhof fue causada por una disminución del recuento plaquetario. Esto dio como resultado el nombre de Púrpura Trombocito-

pénica Idiopática (PTI), ya que la causa de la trombocitopenia era desconocida.

La hipótesis de que no es un trastorno plaquetario, sino un factor subyacente específico en el plasma fue probada por el famoso experimento de William Harrington en 195. El doctor Harrington se inyectó a sí mismo y a algunos colegas plasma de pacientes trombocitopénicos, resultando en una marcada disminución en el número de plaquetas. Afortunadamente, como se esperaba, la trombocitopenia inducida se resolvió en cuestión de días.

En la década de 1970, las técnicas de inmunofluorescencia plaquetaria se hicieron posible detectar la unión de anticuerpos en la superficie de las plaquetas. Como resultado de esto, el término “Púrpura Trombocitopénica Idiopática” podría ser reemplazado en la mayoría de los casos por “Púrpura Trombocitopénica Autoinmune” (PTA). Cuanto mejores sean las técnicas de detección de anticuerpos, menos la palabra “idiopática” necesitaba ser usada. Durante los últimos veinte o treinta años, ha quedado claro que la trombocitopenia autoinmune no es simplemente una inmunización contra las plaquetas, pero si el resultado final de diferentes vías de desviación en el sistema. La desviación en la interacción entre las células presentadoras de antígeno, las células T auxiliares, las células B y las diferentes citoquinas dan como resultado células humorales y / o mediadas por células destrucción de plaquetas. Por lo tanto, recientemente se decidió cambiar el nombre de este trastorno, denominándolo Trombocitopenia Inmune (aunque aún se mantiene la definición PTI).

Además, si bien inicialmente se pensó que el PTI podía explicarse plenamente como un aumento de la destrucción de las plaquetas, se hizo evidente que los autoanticuerpos plaquetarios también tienen un efecto perjudicial sobre megacariocitos, lo que resulta en la disminución de la producción de plaquetas a un mayor o menor extensión.

La PTI es enfermedad producida por la destrucción y disminución de la producción y cantidad de plaquetas, usual-

mente menor a 100.000/ $\mu$ l sin un factor causal de la trombocitopenia, afecta a todas las edades, géneros y razas.

Desde hace bastante tiempo ha quedado claro que existen al menos dos tipos de PTI, definida por la presentación y duración de los eventos trombocitopénicos. La PTI puede clasificarse como aguda o crónica.

La PTI aguda se observa típicamente en niños pequeños (1-7 años), mostrando un descenso agudo en el recuento de plaquetas. La reactividad cruzada entre los anticuerpos (IgM e IgG) dirigido contra las estructuras virales / bacterianas y de las plaquetas se piensa para ser una causa importante de PTI aguda, ya que aproximadamente el 60% de ITP en la niñez está precedido por un período febril. PTI aguda se define como un trastorno que se resuelve dentro de seis meses a un año, aunque se resuelve en cuestión de semanas. Si se extiende más de un año se clasifica como PTI crónica.

La PTI crónica, es una enfermedad autoinmune, se observa principalmente en adultos y puede desarrollarse en cualquier estación del año. Los anticuerpos son en su mayoría de clase IgG, pero combinaciones de IgG e IgM e incluso los anticuerpos antiplaquetarios IgA se pueden encontrar. El ahora ex agudo y PTI crónica se han redefinido recientemente como:

La PTI aguda y crónica se han redefinido recientemente como:

- PTI de reciente diagnóstico: Desde el diagnóstico hasta los 3 meses de evolución.
- PTI persistente : De 3 y 12 meses después del diagnóstico agrupa a pacientes:
  - o No alcanza la curación completa de forma espontánea.
  - o No mantienen la curación completa después de retirar el tratamiento.
- PTI crónica : Pacientes que mantienen la trombocitopenia después de 12 meses desde haberse hecho el diagnóstico.

El término PTI primario se utiliza para la trombocitopenia autoinmune sin ninguna otra (causante de trombocitopenia), mientras que el PTI secundario se utiliza para todos los demás formas de trombocitopenia autoinmune (por ejemplo PTI con lupus eritematoso sistémico (LES)).

## Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas varían, el principal riesgo es la hemorragia de la cual muchas de las veces no hay correlación entra las manifestaciones y el recuento de plaquetas.

La mayoría de pacientes son asintomáticos o presentan petequias, hematomas o equimosis aisladas en mucosas o piel y se ha presentados casos con hemorragias graves (Tabla 3.)

Tabla 4. Criterios de evaluación clínica

Clínica cutánea	Factores de riesgo hemorrágico
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Sangrado activo</li> <li>o Epistaxis</li> <li>o Hematuria</li> <li>o Hemorragia digestiva macroscópica</li> <li>o Menorragia</li> <li>o Gingivorragia importante</li> <li>o Hemorragias con riesgo para instaurar transfusión de hematíes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Hematuria</li> <li>o TCE, politraumatismo previo</li> <li>o Antiagregantes ( 7-10 días antes )</li> <li>o Diátesis hemorrágica : coagulopatía , vasculitis</li> </ul>

## Diagnóstico

Se debe realizar una HC detallada con una exploración física completa , descartando otras enfermedades hematológicas o causas secundarias que produzcan trombocitopenia.

La PTI debe ser diagnosticada por exclusión de otras posibles causas de trombocitopenia ya que no existe una prueba diagnóstica altamente sensible y específica. Otras causas deben ser excluidos al tomar un historial médico completo (historia del paciente y de la familia), examen físico, pruebas de laboratorio (es decir, hemograma completo, leucocitos y diferencial, volumen medio de plaquetas, VIH, HCV, Helicobacter pylori, anticuerpos antifosfolípidicos). Si el paciente tiene menos de seis meses de edad, las causas de trom-

bocitopenia fetal o neonatal tempranas o tardías deben ser investigadas, como: PTI materna, Trombocitopenia fetal / Neonatal Aloimmune, infecciones o congénita como trombocitopenia). La evaluación de la Médula Ósea puede ser considerado para: pacientes mayores de 60 años, antes de la esplenectomía, pacientes resistentes a la terapia, pacientes con signos físicos y/o de laboratorios anormales, que indiquen otras causas de trombocitopenia.

Debemos ser conscientes de que, de acuerdo con las directrices de la Sociedad Americana de Hematología, la investigación de autoanticuerpos no forma parte del diagnóstico de ITP. En particular, no se considera que la técnica de fluorescencia de plaquetas completas sea lo bastante específica. Sin embargo, se reconoce internacionalmente que los métodos de detección de anticuerpos específicos contra las glicoproteína pueden ser de valor. La PTI es aún un diagnóstico basado en la exclusión de otras posibles causas de trombocitopenia. Los estudios básicos que se deben realizar, se exponen en la tabla 5.

Tabla 5. Estudios Complementarios

Básicos	Adicionales
Hemograma completo Morfología de sangre periférica , Estudio de Hemostasia ( TP , TTPA , TT , Fibrinógeno ) Grupo Rh y Coombs directo Inmunoglobulinas Estudio microbiológico ( CMV, EBV , Parvovirus B19 , Herpes simple , VIH , Hepatitis By C ) , Bioquímica Hemática : GOT , GPT, LDH , Glucosa , urea , creatinina Control de hematuria microscópica Estudio morfológico de medula ósea por puncion , especialmente en niños con clínica atípica , anom- lías en el hemograma	Indicadas en pacientes que no hay remisión o no responden al tratamiento Estudio morfológico de medula ósea por punción Poblaciones linfocitarias Anticuerpos Antinucleares Detención Pylori estudio de celiacía

Recomendaciones: Pacientes con el recuento de plaquetas 20.000/ul sangrado activo; pensar en el ingreso, además de evitar inyecciones intramusculares y punciones vasculares

Está contraindicado el uso de Acido Acetilsalicílico, así como de los diferentes Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES).

## Tratamiento

Ante de indicar una estrategia terapéutica, se debe tener las siguientes consideraciones:

- o El tratamiento debe prevenir hemorragias y/o corregir el recuento de plaquetas hasta valores normales, o los hemostáticamente adecuados.

- o Se debe tomar las decisiones dependiendo de los múltiples factores y recomendaciones.

- o PTI persistente o crónico es complicado pero se plantean diferentes alternativas médicas o quirúrgicas.

- o Solo se deben tratar las trombocitopenia sintomaticas o las menores a  $20.000 \times \text{mm}^3$  sin manifestaciones hemorrágicas.

- o La elección del tratamiento dependerá de la situación clínica, y del tipo de evento hemorrágico. Generalmente se consideran sangrados mayores a los sangrados en el tracto digestivo, urinario o del sistema nervioso central (SNC), los cuales deben de ser tratados con suma urgencia. Los sangrados en piel y mucosa dependerán del nivel de trombocitopenia para considerar su tratamiento.

- o Los tratamientos de primera línea deben ser eficaces, con una mayor tasa de respuesta y que de alguna manera aseguren una pronta respuesta.

- o Los tratamientos de segunda línea se reservan para aquellos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento de primera línea, o han recaído luego de una breve o amplia respuesta.

### Tratamiento de primera línea.

La Prednisona a dosis de  $1\text{mg} / \text{kg} / \text{día}$  durante 2-4 semanas ha sido el tratamiento de primera línea. Sin embargo, trabajos recientes han investigado si la intensificación del tratamiento en adultos con PTI, mediante el uso de altas dosis de dexametasona (HDD), rituximab o agonistas del

receptor de la Trombopoyetina (AR-TPO) pueden resultar en mayores tasas de remisión. Un ensayo clínico aleatorio reciente comparó el HDD (40 mg / día durante 4 días) con el tratamiento estándar con prednisona. En este ensayo aleatorio, los pacientes recibieron 6 ciclos de tratamiento de 21 días de HDD (dosificado a 0,6 mg / kg / día) frente al estándar prednisona de 1 mg / kg / día durante 2 semanas y luego reducción gradual. En un análisis de intención de tratamiento de los 26 pacientes inscritos, la tasa de respuesta completa (recuento de plaquetas  $\geq 150 \times 10^9/L$ ) fue mayor en el brazo de HDD con el 77% de los pacientes que alcanzó una remisión a largo plazo (la mediana de seguimiento fue de 46 meses con un rango de 17-148). Los datos de otros estudios sugieren que la dosificación repetida de HDD puede ser mejor en la inducción para conseguir remisión a largo plazo que un solo ciclo. Un ensayo aleatorio de HDD cada 14 días por 3 ciclos vs prednisona 1 mg / kg / día x 4 semanas está en curso (ClinicalTrials.gov NCT00657410). Dos ensayos clínicos han examinado el uso de rituximab en combinación con HDD en pacientes con PTI de reciente diagnóstico vs HDD sólo, los cuales muestran que la tasa de remisión a los seis meses fue mayor en los pacientes tratados con la combinación (63 vs 36%) y a un año (53 frente a 33%). Sin embargo, a los 3 meses no hubo diferencias demostrables en las tasas de remisión entre HDD solo o en combinación con rituximab. Se lograron mejores tasas de remisión con un incremento en la toxicidad de grado 3 y 4. Posteriormente, algunos investigadores han combinado el HDD con rituximab de dosis más baja (100 mg x 4 dosis) y medicamentos inmunosupresores adicionales (ciclosporina) para tratar de mejorar las tasas de remisión a largo plazo. Un estudio trató a 20 pacientes con 12 meses de supervivencia libre de tratamiento de adultos con PTI crónica del 75% (IC del 95%, 49-88%), con un 30% de los pacientes que demostraron una respuesta completa (recuento de plaquetas  $> 100 \times 10^9 / L$ ) a los 6 meses. Más datos se necesitan con un seguimiento más largo para determinar la eficacia de este enfoque.

## Terapia de segunda línea

En la última publicación de la guía práctica basada en la evidencia del manejo de la PTI de la Sociedad Americana de Hematología en el 2011, se recomendaba a la esplenectomía como terapia de segunda línea, con la sugerencia de intentar retrasar la esplenectomía a 6 meses a un año después del diagnóstico. Sin embargo, datos recientes sugieren que <25% de los pacientes con PTI se someten a esplenectomía, a pesar de las tasas de respuesta a 5 años de 60-70%. Como causales a esta baja incidencia en si indicación se cuenta el riesgo de infección (aumento de 5 a 30 veces en los primeros 90 días y aumento de 1 a 3 veces en toda la vida riesgo de infección bacteriana invasiva y sepsis), el riesgo de trombosis (> 30 veces en comparación con el población general), así como informes de hipertensión pulmonar. Múltiples estudios demuestran estos riesgos y respaldan que en la evaluación general, la esplenectomía es relativamente segura, pero no sin riesgo o potenciales complicaciones a largo plazo.

Varios estudios han examinado la eficacia del rituximab como alternativa a la esplenectomía en pacientes con PTI. Usando la dosificación estándar de 375 mg / m<sup>2</sup>/ dosis x 4 dosis las tasas de respuesta inicial son del 40-60%. Desafortunadamente, las tasas de respuesta a largo plazo con rituximab no son tan buenos como la esplenectomía con respuesta sostenida de ~ 20% a los 5 años post inicial de rituximab. Un ensayo reciente en 112 pacientes adultos que comparó la dosificación rituximab y placebo no mostraron diferencias en CR a los 1,5 años. Muchos pacientes que inicialmente respondieron a rituximab pueden responder a dosis posteriores, sin embargo, la seguridad y la eficacia de la dosis repetida de rituximab no se ha evaluado sistemáticamente.

El desarrollo clínico más reciente que ha cambiado el paradigma de la terapia segunda línea para la PTI son los AR-TPO (romiplostim y eltrombopag, aprobados por la FDA para adultos con PTI crónica, y eltrombopag está aprobado

para su uso en niños también). Un metanálisis reciente que incluyó 6 ensayos clínicos aleatorizados demuestran que eltrombopag mejoran significativamente los recuentos de plaquetas (RR 3,42; IC del 95%: 2,51-4,65) y disminuye de la incidencia de sangrados (RR 0,74; IC del 95%: 0,66-0,83). En los ensayos clínicos reportados de ambos AR-TPO, 80% de los pacientes tenían al menos un recuento de plaquetas  $> 50 \times 10^9 / L$ , incluso en pacientes múltiplemente tratados y pesadamente refracctarios. En la práctica clínica, la tasa de respuesta es algo menor (74-94%), reflejando tal vez la heterogeneidad creciente de una población que no participa en ensayos clínicos. La literatura también sugiere que los pacientes que son intolerantes a un AR-TPO pueden cambiar con éxito a otro AR-TPO.

Los datos de seguimiento a largo plazo ya están disponibles para ambos AR-TPO para pacientes adultos. El ensayo EXTEND (Eltrombopag eXTENDED dosing) en un seguimiento de 3 años de pacientes evalúa la dosificación continua de eltrombopag en pacientes con PTI crónica, sobre 299 pacientes, la respuesta global fue del 85% con el recuento mediano de plaquetas  $> 50 \times 10^9/L$  por 2 semanas y se mantuvo aumentado durante la duración del estudio. Sesenta y dos por ciento de los pacientes enrolados tuvieron recuentos plaquetarios  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante más del 50% de las semanas del estudio. La mayoría los eventos adversos comunes (EA) reportados fueron leves (grado 1 ó 2) y consistieron en cefalea, nasofaringitis, infección respiratoria superior y fatiga. Trombocitopenia, aumento de las transaminasa y la fatiga fueron los más común grado  $\geq 3$  de EA. Hubo una tasa de 3% de tromboembolismo (TEV) en la cohorte de estudio así como 10% de la tasa global de hepatotoxicidad y 5% de cataratas (13 de los 15 pacientes con las cataratas habían estado previamente en esteroides). Esto se tradujo en una tasa de eventos tromboembólicos de 3,17 por 100 años-paciente. Fibrosis Reticulínica de la médula ósea de fibra se evaluó en 147 médulas óseas y mostró que el 8% de los pacientes tenían formación de fibras de reticulina de grado 2 (sin formación de fibras de colágeno).

En relación al uso del romiplostim, ( el otro AR-TPO) en PTI, un estudio demostró una mediana de duración de 75-77 semanas (dependiendo del estatus de la esplenectomía) y la dosis más frecuente fue 5  $\mu\text{g} / \text{kg}$  y 4,6  $\mu\text{g} / \text{kg}$  (post-esplenectomía y no esplenectomizados, respectivamente). Los EAs más frecuentes fueron dolor de cabeza, contusión, epistaxis y nasofaringitis. La tasa de tromboembolismo fue de 5,5 por 100 pacientes-año, tanto en romiplostim y como en el grupo placebo tra (la tasa fue la misma) y se produjo en una amplia gama de recuentos plaquetarios. Se ha informado que la incidencia de formación de fibras de reticulina de médula ósea es de  $\sim 3\%$  para romiplostim, con tasas y calificaciones de fibrosis más altas en los pacientes que superan la dosis máxima recomendado actualmente (dosis de 10  $\mu\text{g} / \text{kg}$ ). La incidencia de formación de fibras de reticulina se ha calculado en 1,3 / 100 pacientes año.

Varias terapias nuevas están en el horizonte para el manejo de PTI y otros inmunosupresores se han estudiado en pequeñas cohortes de pacientes. Se han propuesto varias drogas activas con diferentes mecanismos de acción como son el uso de Gammaglobulina humana, inmunglobulina anti-D, danazol, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, vincristina, e inmunosupresores como ciclosporina, micofenolato mofetilo. Y en algunos ensayos se propone combinaciones de estos medicamentos para pacientes refractarios, como es el estudio de Donald Arnold quien combino azatioprina, micofenolato mofetilo y ciclosporina, con respuesta del 73%, lamentablemente algunos recaen, pero es una buena opción con mínima toxicidad para pacientes recaídos pesadamente tratados.

Las terapias nuevas incluyen: anticuerpos dirigidos a la interacción CD40 - CD154 entre células B y T, tratamientos dirigidos al receptor Fc y al receptor Fc neonatal, dirigiéndose hacia la señalización de la reticulación de los receptores causada por la unión del anticuerpo (Syk kinase en particular,) y nuevos agentes para aumentar la producción de plaquetas, incluyendo nuevos agentes AR-TPO y la amifostina.

## Neutropenia autoinmune

Se denomina Neutropenia Autoinmune al recuento de neutrófilos  $<1,5 \times 10^9 / L$  producido por autoanticuerpos dirigidos contra los neutrófilos. La neutropenia autoinmune se la clasifica en primaria y secundaria, la primaria o idiopática es más común en niños, ocurre en 1 de 100.000 recién nacidos y la secundaria acontece por enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria y artritis reumatoide, infecciones virales, ciertos fármacos como la procainamida, y neoplasias hematológicas como la leucemia de linfocitos grandes granulares, por lo tanto, es más frecuente en adultos.

Los anticuerpos séricos antineutrófilos están presentes en el 70% de los casos de neutropenia autoinmune. Estos autoanticuerpos están dirigidos hacia los antígenos de neutrófilos humanos HNA-1a, HNA-1b y HNA-1c en los receptores: FcγRIIIb denominado CD16, FcγRII denominado CD32 y receptor de complemento 1 denominado CD35, y los antígenos HNA-4a y HNA-5a en los receptores CD11b y CD11a, respectivamente. En el lactante los anticuerpos antineutrófilos son aloinmunitarios, es decir, de origen materno, causando lo que se conoce como Neutropenia Aloinmune.

### Presentación clínica

La neutropenia autoinmune primaria en la mayor parte de los casos es un proceso autolimitado con remisión dentro de 6 a 24 meses, por el contrario la secundaria es de un curso crónico más marcado. El paciente puede permanecer asintomático, aunque es susceptible a diversas infecciones (Tabla 1) producidas por bacterianas Gram-positivas y Gram-negativas, y por hongos como Cándida y Aspergillus.

Tabla 6. Infecciones vinculadas a Neutropenia Autoinmune

Infecciones	Frecuencia (%)
Infecciones respiratorias superiores	20
Otitis media	17
Pioderma	12
Fiebre de origen desconocido	12
Abscesos	10
Gastroenteritis	10
Neumonía	8

Los estudios realizados de las anomalías en sangre de pacientes con neutropenia autoinmune nos indican que se presenta con mayor frecuencia neutropenia aislada, aunque existen también bastantes casos de neutropenia con anemia y/o trombocitopenia. Otros hallazgo de importancia es que la médula ósea posee celularidad normal o aumentada con un número normal o bajo de neutrófilos maduros.

## Diagnóstico

Para el diagnóstico se utilizan diversas pruebas puesto que ningún método es capaz de captar todos los anticuerpos antineutrófilos existentes. Los exámenes que se pueden realizar son: prueba de aglutinación de granulocitos, prueba de inmunofluorescencia de granulocitos, anticuerpos monoclonales de inmovilización de antígeno de granulocitos, inmunofluorescencia indirecta con prueba citométrica de flujo, ELISA con FcγRIIIb recombinante como agente de captura y exámenes de laboratorio para anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA).

La prueba de aglutinación de granulocitos a pesar de tener una sensibilidad baja en comparación con la prueba de inmunofluorescencia de granulocitos, es una técnica muy confiable para la detección de anticuerpos antineutrófilos específicos. Cuando se requiere pruebas de confirmación o descifrar mezclas complejas de anticuerpos, lo más recomendable es utilizar la técnica de anticuerpos mono-

clonales de inmovilización de antígeno de granulocitos. Los exámenes de laboratorio para ANCAs se realizan por la evidencia de que estos actúan en la patogenia de la neutropenia autoinmune secundaria.

## Tratamiento

Actualmente, la terapia de primera línea es el factor estimulador de colonias de granulocitos humanos recombinantes (rhG-CSF) ya que aumenta el número de neutrófilos circulantes, se utiliza en las infecciones graves o para profilaxis de infecciones en dosis reducidas. También se ha empleado corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa, Rituximab y alemtuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 Campath-1H), pero los resultados obtenidos no han sido totalmente satisfactorios. Cabe recalcar que en casos de neutropenia autoinmune secundaria es fundamental controlar la enfermedad causante.

## Referencia bibliográfica

---

1. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. (2015) Elsevier 8ª Edición .
2. ISBN 978-94- 9022- 894-4
3. Zeerleder, D. (2011). Autoimmune haemolytic anaemia – a practical guide to cope.
4. with a diagnostic and therapeutic challenge. *Netherlands Journal of Medicine*, 69, 177- 184. PMID:21527804
5. Crowther, M., Chan, Y.L., Garbett, I.K., Lim, W., Vickers, M.A., Crowther, M.A.
6. (2011). Evidence based focused review of treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood*, 118, 4036-4040. doi: 10.1182/blood-2011-05-347708
7. Hoffman, P.C. (2009). Immune hemolytic anemia—selected topics. *Hematology*, 1,
8. 80-86. Churchill Livingstone *6th Edition* eBook ISBN: 9781455740413
9. Ronald S. Go, MD1 Jeffrey L. Winters, MD2 and Neil E. Kay (2017) How I treat
10. autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 129 (22):2971-2979. doi 10.1182/blood-2016-11- 693689.
11. Cines, D.B., Bussel, J.B., Liebman, H.A., Luning Prak, E.T. (2009). The ITP syndrome:
12. pathogenic and clinical diversity. *Blood*, 113(26), 6511-21. doi: 10.1182/ blood-2009-01-129155.
13. Cindy Neunert, Wendy Lim, Mark Crowther, Alan Cohen, Lawrence Solberg Jr and
14. Mark Crowther. (2011) The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117:4190-4207; doi: 10.1182/blood-2010-08-302984
15. Adam Cuker and Cindy E. Neunert (2016) How I treat refractory immune

16. thrombocytopenia Blood 128:1547-1554; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-603365>
17. Nugent, D., McMillan, R., Nichol, J. L. and Slichter, S. J. (2009), Pathogenesis of chronic
18. immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *British Journal of Haematology*, 146: 585–596. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07717.x
19. Michele P. Lambert and Terry B. Gernsheimer (2017) Clinical updates in adult immune
20. thrombocytopenia (ITP) Blood 2017 :blood-2017-03-754119; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-754119>
21. Akhtari, M., Curtis, B., Waller, E.K. (2009). Autoimmune neutropenia in adults *Autoimmunity Reviews*, 9, 62-66. PMID:19293004 DOI: 10.1016/j.autrev.2009.03.006
22. Farruggia, P., Duvour, C. (2015). Diagnosis and management of primary autoimmune
23. neutropenia in children: insight for clinicians. *Therapeutic Advances in Hematology*, 6, 15-24. doi: 10.1177/2040620714556642

## Unidad 2

### Autoinmunidad en el sistema hemostático

La hemostasia es el proceso que mantiene la integridad del sistema circulatorio después de un daño vascular, por el que se activan mecanismos para la reparación que se dividen en hemostasia primaria y secundaria. La hemostasia primaria se caracteriza por el reclutamiento y activación de la plaquetas formándose el tapón plaquetario como resultado de la interacción entre la plaqueta y el colágeno por las proteínas adhesivas mediante GPIIb/IX y el factor de von Willebrand; esto se realiza en tres fases: adhesión, activación y secreción; en las cuales, la plaqueta libera sustancias activas almacenadas (Adenosina trifosfato, factor plaquetario 4, calcio, serotonina, tromboxano A<sub>2</sub>, factor V, Fibrinógeno), la mayoría de estas estimulan la aceleración a la formación del coágulo. Mientras que la secundaria se caracteriza por la formación de fibrina que se divide en tres fases que son: iniciación, amplificación y propagación, en la primera de ellas tenemos que el factor tisular que lo puede producir tanto monocitos como las células endoteliales en procesos inflamatorios, interactúa con el factor VII que puede ser activado por IXa, Xa, XIIa de allí se produce una cascada de activación que compromete diversos factores como VIIA, X, IX hasta activar al factor VIII para seguir la fase de amplificación, donde más plaquetas son reclutadas y proporcionan trombina parcialmente activada, Xa, fosfolípidos necesarios para la propagación, en esta fase se inicia la unión Xa con el complejo protrombinasa que transforma protrombina a trombina con la formación subsecuente de fibrina y formación del coágulo.

Existe un mecanismo que ayuda eliminar el coágulo denominado fibrinólisis que previene el inicio patológico exagerado de la coagulación, existe también un mecanismo modulador llamado anticoagulación que mantiene el equilibrio formado por antitrombina (que actúa inhibiendo los factores IX, X, XI, XII), el inhibidor de vía del factor tisular

que bloquee la unión del factor VIIa y el factor tisular. La Proteína C y S inactiva a los cofactores V y VIII. Adicionalmente el sistema Fibrinolítico también es regulado por las alfa-1 antiplasmina y por los Inhibidores de los Activadores del Plasminógeno (PAI).

El sistema hemostático puede ser alterado, por deficiencias congénitas ( Hemofilias) o por deficiencias adquiridas de uno o de varios factores (hepatopatías, dicumarínicos y coagulación intravascular diseminada), las cuales tienen como expresión clínica grados variables de manifestaciones hemorrágicas, muchas evidenciadas por alteraciones en las pruebas de coagulación: Tiempo de Protrombina (TP), que evalúa la vía extrínseca, Tiempo de Tromboplastina (TPT) evaluando la vía intrínseca y final, Tiempo de Trombina (TT) que evalúa la generación de trombina), así como alteraciones en el recuento de plaquetas. Por otro lado de manera adquirida este sistema hemostático puede ser alterado mediante la presencia de anticuerpos de interferencia expresando prolongaciones de los tiempos de coagulación como el Tiempo de Protrombina (inhibidor del Factor VII, entidad muy rara) o bien prolongando el TPT (anticoagulante lúpico o inhibidor del Factor VIII, también conocida como Hemofilia Adquirida). Los componentes en estas vías pueden actuar como epítopes y ser objetivo de autoanticuerpos capaces de neutralizar la función del algún factor específico de la coagulación. La clínica en presencia de anticuerpos adquiridos dirigidos contra las diferentes proteínas de la coagulación difieren en su expresión clínica, por un lado los anticuerpos anticoagulante lúpico, así también como todos los anticuerpos antifosfolípidicos habitualmente generan trombosis, mientras que los inhibidores del factor VIII evidencian sangrados profundos.

En este capítulo revisaremos los diferentes inhibidores de la coagulación y al final en extenso nos dedicaremos a describir los diferentes aspectos del síndrome antifosfolípido.

## Inhibidores de la proteínas de la coagulación

Los inhibidores específicos de factores son un subgrupo de anticuerpos que interfieren con la función de los factores de coagulación. Los inhibidores adquiridos de la coagulación son, en la mayoría de los casos, defectos raros e infrecuentes (1-3). Se asocian a diferentes manifestaciones clínicas y pueden causar morbi-mortalidad significativa, de allí la importancia de su rápida detección e identificación, a fin de implementar el tratamiento adecuado sin demora. Hay efectos inhibitorios que afectan específicamente a un factor de la coagulación, bloqueando su función o efectos de interferencia que pueden manifestarse en una o varias de las etapas o vías de la coagulación. Pueden ser mediados por anticuerpos o debidos a presencia de otras sustancias (heparina/heparinoides, inmunoglobulinas, PDF/pdf, PIVKAS, moléculas anómalas, etc.). Los ejemplos más significativos, dada su prevalencia, son los inhibidores a-FVIII (inhibidores específicos) y el inhibidor lúpico (inhibidores de interferencia). Los inhibidores de los factores de la coagulación pueden ser alo-anticuerpos, que se desarrollan en pacientes deficientes en respuesta a la terapia de reemplazo y complican la terapéutica o auto-anticuerpos, en individuos sin manifestaciones o alteraciones de la coagulación, que presentan imprevistamente sangrados de diferente severidad, los cuales pueden o no estar asociados con patología subyacente o drogas (4-6). Hay otros anticuerpos que reconocen epítopes no funcionales y no inhiben su función, aunque pueden afectar su vida media (6). Los inhibidores de interferencia son inmunoglobulinas u otras sustancias que por diversos mecanismos “interfieren” en el proceso de la coagulación *in vitro* (7) y se asocian a diferentes situaciones clínicas. Se pueden detectar en individuos asintomáticos, también pueden dar manifestaciones hemorrágicas o ser factor de riesgo de trombosis y/o complicaciones obstétricas.

## Inhibidor del Factor VIII

El anticuerpo contra el FVIII puede ser de carácter inhibitorio, ya que neutraliza la actividad del FVIII, o no inhibitorio, es decir, no neutralizante, que puede incrementar la depuración del FVIII. Los anticuerpos inhibitorios se titulan por Bethesda o Nijmegen, y los no inhibitorios se titulan por ELISA. El inhibidor de factor VIII (FVIII) es una inmunoglobulina (IgG) que reconoce epítopes funcionales en la molécula de FVIII, inhibiendo de este modo la funcionalidad de la proteína. Los anticuerpos sin actividad de inhibidor también pueden disminuir la respuesta de los concentrados de FVIII como resultado de un aumento de la tasa de depuración del complejo antígeno-anticuerpo. Por lo tanto, encontrar una farmacocinética anormal en el factor VIII infundido no siempre es debido a la presencia de inhibidores funcionales. El inhibidor de FVIII puede ser caracterizado como de tipo I o de tipo II, de acuerdo a su cinética de acción. El inhibidor de tipo I es un aloanticuerpo de inhibición completa que puede aparecer en hemofílicos tratados con FVIII, y el tipo II es un autoanticuerpo de inhibición parcial con actividad residual de FVIII, que reacciona contra el FVIII endógeno. La incidencia de aparición de inhibidores en pacientes con hemofilia A congénita es de 25-30% en hemofilia A severa, afectados por los genotipos que carecen por completo de FVIII, y de 1-7% en pacientes con hemofilia A leve o moderada. En pacientes con hemofilia A severa el desarrollo de inhibidor se debe a la respuesta inmune contra la terapia de reemplazo. En pacientes con hemofilia A no severa (leve o moderada) la presencia de un inhibidor es una complicación grave, y debe sospecharse ante un patrón de sangrado similar al de hemofilia A severa, y en algunos casos la clínica se asemeja a la observada en hemofilia A adquirida. En hemofilia A leve el inhibidor puede ser tanto de tipo I como de tipo II, aunque éste último es el más frecuente. Se caracterizan por ser inhibidores de alto título y por ser más frecuentes en la segunda y tercer década de la vida.

Existe otro trastorno hemorrágico, conocido como hemofilia A adquirida, o también denominado Inhibidor Adquirido del Factor VIII, que surge por la aparición de autoanticuerpos contra el FVIII. Su incidencia es de 1.5 casos cada millón de habitantes por año, pero entre los 65 y 85 años llega a ser de 9 casos por millón de habitantes, y en los mayores de 85 años, 15 por millón. Teniendo en cuenta las dificultades asociadas con el tratamiento en pacientes con inhibidores de FVIII, la predicción, prevención, y la detección temprana de inhibidores en los pacientes hemofílicos se ha convertido en una importante prioridad de gestión. Se requieren exámenes regulares con un ensayo de inhibidor de FVIII sensible y específico.

La Hemofilia A adquirida suele estar relacionada con trastornos subyacentes como enfermedades autoinmunes, neoplasias o embarazo y es la entidad más frecuente de los desórdenes autoinmunes contra factores de la coagulación. Los autoanticuerpos anti Factor VIII usualmente pertenecen a las subclases IgG1 e IgG4 y puede ser de tipo 1, cuando neutralizan por completo al factor VIII, o de tipo 2, cuando lo inactivan parcialmente, siendo estos últimos habitualmente hallados en personas con hemofilia A adquirida.

### **Inhibidores adquiridos del Factor IX**

Personas con deficiencia del factor IX, llamada hemofilia B, son más susceptibles de desarrollar reacciones anafilácticas cuando son sometidas a terapias de reemplazo del factor IX. La hemofilia B adquirida es una entidad extremadamente rara que ocurre frecuentemente en asociación a desórdenes autoinmunes y suele estar mediada por anticuerpos IgG1 o IgG4.

### **Anticuerpos anti-Fibrinógeno**

Los autoanticuerpos anti fibrinógeno son también extremadamente raros y habitualmente asociados a sangrado, aunque se han descrito casos sin manifestaciones clínicas. Al igual que en los casos anteriores suelen presentarse en

el embarazo y postparto habiéndose encontrado autoanticuerpos anti fibrinógeno especialmente en mujeres con complicaciones de la gestación.

### **Anticuerpos anti- Protrombina**

El síndrome de anticoagulante lúpico con hipoprotrombinemia es una rara enfermedad en la que se desarrollan autoanticuerpos anti protrombina no neutralizantes que generalmente no causan daño, pero el rápido aclaramiento de los complejos antígeno anticuerpo por parte del sistema reticuloendotelial puede ocasionar hemorragias menores como epistaxis o equimosis y hemorragias mayores como hematuria.

### **Inhibidores anti-Factor V**

La mayoría de las veces los autoanticuerpos anti factor V aparecen después de la exposición a la trombina bovina usada durante intervenciones quirúrgicas, en otras ocasiones se desarrollan por la presencia de otros trastornos relacionados como desórdenes autoinmunes, cánceres o gamapatías monoclonales.

### **Inhibidores anti-Factor VII**

Es muy rara la presencia de autoanticuerpos anti factor VII y están asociados a la presencia de neoplasias, enfermedades autoinmunes y ocasionan hemorragias graves.

### **Inhibidores anti-Factor XII**

Con frecuencia se ha reportado la presencia de autoanticuerpos anti factor XII en personas con lupus y se asocia a estados trombóticos y abortos.

### **Inhibidores anti-Factor XIII**

La deficiencia del factor XIII adquirida es una condición rara que ha sido reportada con mayor frecuencia en ancianos.

## **Anticuerpos anti-Factor de von Willebrand (FvW)**

La enfermedad de von Willebrand adquirida (EvWA) puede presentarse a cualquier edad, pero habitualmente se inicia en adultos mayores. Es un trastorno hemorrágico que puede ser causado por autoanticuerpos, absorción del factor por células tumorales y pérdida mecánica o proteolítica por lo que ha sido asociado a trastornos autoinmunes, neoplasias y más recientemente a pacientes con cardiopatías.

### **Fisiopatología**

La liberación del factor desde los megacariocitos puede verse afectada en personas con hipotiroidismo en quienes la actividad y la concentración del factor están disminuidas a la vez que se observa resistencia a la desmopresina. La presencia de autoanticuerpos anti-factor de von Willebrand provocan la pérdida de la actividad y la concentración del factor por aclaramiento rápido de los inmuno-complejos formados disminuyendo además la sobrevivencia del factor VIII. Algunas células tumorales pueden aumentar el aclaramiento del factor mediante la absorción del mismo, mecanismo observado en neoplasias linfoproliferativas. La activación plaquetaria, presente también por aumento de las fuerzas de cizallamiento en la estenosis aórtica, puede provocar pérdida proteolítica del factor por activación de ADAMTS13, una desintegrina y metaloproteinasa que escinde el factor de von Willebrand.

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos del EvWA y trastornos asociados

Mecanismo	Trastornos asociados
Disminución de síntesis del factor	- Hipotiroidismo
Presencia de autoanticuerpos	- Enfermedades linfoproliferativas (GMB, MM, LNH) - Neoplasias no hematológicas (AG) - Enfermedades autoinmunes (LES, ETC)
Absorción por células malignas	- Enfermedades linfoproliferativas (MM, MW, LNH, LCP) - Enfermedades mieloproliferativas (TE, PV, LMC) - Neoplasias no hematológicas (carcinoma de glándula suprarrenal)
Proteólisis mediada por células o drogas	- Enfermedades mieloproliferativas (TE, PV, LMC) - Cardiopatías (valvulopatías, endocarditis) - Uremia - Ciprofloxacina

GMB, Gammapatía monoclonal benigna; MM, Mieloma múltiple; LNH, Linfoma no Hodgkin; AG, Adenocarcinoma gástrico; LES, Lupus eritematoso sistémico; ETC, Enfermedades del tejido conectivo; MW, Macroglobulinemia de Waldenström; LCP, Leucemia de células pilosas; TE, Trombocitemia esencial; PV, Policitemia vera; LMC, Leucemia mieloide crónica

## Diagnóstico

La ausencia de historial familiar de enfermedad von Willebrand y el desarrollo de sangrado en edades adultas o mayores son dos características que ayudan a diferenciar entre la enfermedad de von Willebrand adquirida y hereditaria. Las pruebas globales como tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de sangría y análisis de función plaquetaria son poco útiles debido a que son poco específicas para EvWA, sus valores pueden encontrarse normales o en el caso de TTPa no se prolongará hasta que el FVIII se encuentre por debajo del 25%.

El análisis multimérico del FvW es muy sensible para detectar anomalías de dicho factor y distinguir entre la enfermedad adquirida y congénita pero su uso está limitado a laboratorios especializados. La medición de los niveles del

propéptido FvW es inespecífica, pero útil para cuantificar el aclaramiento del FvW. Estudios de mezcla pueden ser realizados para distinguir entre deficiencias e inhibidores de los factores, los autoanticuerpos no neutralizantes anti FvW pueden ser detectados mediante ELISA.

## Tratamiento

Tabla 2. Agentes terapéuticos

Agente	Dosis
Desmopresina	0.3 ug/kg en 100 ml de NaCl 0.9% infusión IV; 30 min, 1-2 por día
Concentrado de FvW	30-100 U/kg IV
Factor VIIa recombinante	90 ug/kg IV cada 2-4 h
Inmunoglobulinas intravenosas	1 g/kg IV por 2 días
Antifibrinolíticos (a. tranexámico)	20-25 mg/kg VO o IV cada 8-12 h
Plasmaféresis	Albúminas deben ser reemplazadas con plasma fresco congelado

## Síndrome antifosfolípidicos (SAF)

Es un trastorno autoinmune adquirido manifestado clínicamente por procesos trombóticos (trombosis venosa profunda venosa o arterial) y abortos a repetición asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos de títulos moderados o altos de anticuerpos anticardiolipina (aCL), antifosfatidilserina o sus proteínas asociadas, anti beta-2 glicoproteína I (B2 GPI), antitrombina, anti-anexina V, antifosfatidiletanolamina, y ciertos casos acompañado de trombocitopenia.

Se han utilizado varios sinónimos como: síndrome anticardiolipina, síndrome antifosfolípidicos / proteína, síndrome cofactor antifosfolípidicos, síndrome Hughes, síndrome de anticuerpo antifosfolípidicos y en Francia se denomina

síndrome Soulier-Boffa. Lamentablemente, algunos términos pueden ser confusos. Por ejemplo, el síndrome del anticoagulante lúpico (AL) puede ser impreciso, en primer lugar, porque los pacientes con SAF no necesariamente tienen lupus eritematoso sistémico (LES) y, segundo, porque aunque el anticoagulante lúpico tienen un efecto anticoagulante in vitro, el síndrome AL se manifiesta clínicamente con trombosis en lugar de complicaciones hemorrágicas. En un intento por evitar una mayor confusión, el SAF es actualmente el término preferido para el síndrome clínico y así lo denominaremos en este capítulo.

Algunos pacientes con SAF no tienen evidencia de ninguna enfermedad asociada definible, mientras que en otros pacientes, la SAF ocurre en asociación con LES u otro trastorno reumático o autoinmune. Tradicionalmente, éstos han sido referidos como SAF primario o secundario, respectivamente. Actualmente, sin embargo, la terminología preferida es SAF con o sin enfermedad reumática asociada. Aunque los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) están clínicamente vinculados a la SAF, no están claros si están implicados en la patogénesis o son un epifenómeno.

## Epidemiología

La frecuencia real de SAF en la población general es desconocida. Se sabe que entre el 1 al 5% de individuos sanos tienen anticuerpos aPL. Se estima que la incidencia de SAF es de aproximadamente 5 casos por 100.000 personas al año, y la prevalencia es de aproximadamente 40-50 casos por cada 100.000 personas. Se ha documentado un predominio femenino, particularmente para APS secundaria. Esto es paralelo a la asociación de SAF con LES y otras enfermedades del tejido conectivo, que también tienen un predominio femenino.

Los anticuerpos aCL tienden a ser encontrados con mayor frecuencia en personas mayores; por lo tanto, los resultados del título positivo deben ser interpretados con precaución en esta población. Los anticuerpos aPL se encuentran en apro-

ximadamente 30-40% de los pacientes con LES, pero sólo alrededor del 10% tienen SAF. Aproximadamente la mitad de los casos de SAF no están asociados con otra enfermedad reumática. En un estudio de 100 pacientes con trombosis venosa confirmada y sin antecedentes de LES, se encontraron anticuerpos aCL en el 24% y AF en el 4%. Los aPL son positivos en aproximadamente el 13% de los pacientes con ictus, el 11% con infarto de miocardio, el 9,5% de los pacientes con trombosis venosa profunda y el 6% de los pacientes con morbilidad durante el embarazo.

El SAF puede contribuir a una mayor frecuencia de accidente cerebrovascular (ACV) o Infarto de Miocardio (IM), especialmente en los individuos más jóvenes. Los accidentes cerebrovasculares pueden desarrollarse de forma secundaria a la trombosis o embolización in situ que se origina en las lesiones valvulares de la endocarditis de Libman-Sacks (estéril), que puede observarse en pacientes con SAF. La enfermedad valvular cardíaca puede ser lo suficientemente severa como para requerir el reemplazo valvular. La Embolia pulmonar recurrente o trombosis pueden conducir a una hipertensión pulmonar potencialmente mortal.

El SAF catastrófico (SAFC) es una manifestación rara, grave y a menudo fatal (tasa de mortalidad de aproximadamente el 50%) caracterizada por infartos multi-orgánicos durante un período de días a semanas.

La pérdida fetal espontánea tardía (segundo o tercer trimestre) es frecuente; sin embargo, puede ocurrir en cualquier momento durante el embarazo. También es posible una pérdida fetal precoz recurrente (<10 semanas de gestación).

## **Fisiopatología**

En el SAF, la regulación homeostática de la coagulación sanguínea está alterada; sin embargo, los mecanismos de trombosis aún no están definidos. Una hipótesis postula un defecto en la apoptosis celular, que expone fosfolípidos de membrana a la unión de varias proteínas plasmáticas, como

la beta-2 glicoproteína I. Una vez unido, se forma un complejo de fosfolípido-proteína y se descubre un neo epítipo, que posteriormente se convierte en el blanco de autoanticuerpos. Evidencia reciente sugiere que la beta-2 glicoproteína I oxidada es capaz de unirse a las células dendríticas y activarlas de una manera similar a la activación desencadenada por el receptor Toll-like 4 (TLR-4), que podría amplificar la producción de autoanticuerpos. Otros mecanismos propuestos para el efecto hipercoagulable de los anticuerpos aPL, que pueden o no depender de la beta-2 glicoproteína I, incluyen los siguientes:

- Producción de anticuerpos contra factores de coagulación, incluyendo protrombina, proteína C, proteína S y anexinas
- Activación de plaquetas para mejorar la adherencia endotelial
- La activación del endotelio vascular, que, a su vez, facilita la unión de plaquetas y monocitos
- La reacción de anticuerpos a la lipoproteína de baja densidad oxidada, predisponiendo así a la aterosclerosis y al infarto de miocardio (IM)

La activación del complemento se ha reconocido cada vez más como un posible papel importante en la patogénesis de la APS. La evidencia emergente de los modelos murinos sugiere que la activación del complemento mediada por APL puede ser un evento primario en la pérdida del embarazo.

Clínicamente, la serie de eventos que conduce a la hipercoagulabilidad y la trombosis recurrente puede afectar virtualmente cualquier sistema de órganos, incluyendo los siguientes:

- Sistema venoso periférico (trombosis venosa profunda [TVP])
- Sistema nervioso central (accidente cerebrovascular, trombosis del seno, convulsiones, corea, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible)

- Sistema nervioso periférico (neuropatía periférica incluyendo síndrome de Guillain-Barré)
- Hematológico (trombocitopenia, anemia hemolítica)
- Obstetricia (pérdida del embarazo, eclampsia)
- Pulmonar (embolia pulmonar [PE], hipertensión pulmonar)
- Dermatológico (livedo reticularis, púrpura, infartos / ulceración)
- Cardíaco (valvulopatía de Libman-Sacks, MI, disfunción diastólica)
- Ocular (amaurosis, trombosis retiniana)
- Adrenal (infarto / hemorragia)
- Musculoesquelético (necrosis avascular del hueso)
- • Renal (microangiopatía trombótica)

El riñón es un órgano blanco importante en SAF. La nefropatía en SAF se caracteriza por lesiones vaso-oclusivas de vasos pequeños asociadas con hiperplasia fibrosa de la íntima de las arterias interlobulares, trombosis recanalizantes en arterias y arteriolas y atrofia focal.

Se ha propuesto una teoría de “dos impactos” en la que un segundo factor de riesgo (edad, hipertensión, diabetes, obesidad, tabaquismo, embarazo, cirugía, otro estado genético hipercoagulable) incite a los efectos trombóticos de aPL.

## **Etiología**

Como anotamos antes el SAF es un trastorno autoinmune de causa desconocida. La búsqueda de posibles desencadenantes ha descubierto una amplia gama de enfermedades autoinmunes o reumáticas asociadas, infecciones y fármacos que están asociados con los anticuerpos AL o aCL. Estas asociaciones pueden proporcionar en última instancia una pista a la etiología de APS. Un porcentaje considerable de personas con ciertas enfermedades autoinmunes o reumáticas también tienen anticuerpos aPL.

Las enfermedades autoinmunes o reumáticas comunes y el porcentaje de pacientes afectados con anticuerpos aPL son los siguientes (observe que estos representan porcentajes de pacientes con anticuerpos aPL, pero no del síndrome clínico SAF):

SLE - 25-50%, Síndrome de Sjögren - 42%, Artritis reumatoidea - 33%, Púrpura trombocitopénica autoinmune - 30%, Anemia hemolítica autoinmune - Desconocido, Artritis psoriásica - 28%, Esclerosis sistémica - 25%, Enfermedad mixta del tejido conjuntivo - 22%, Polimialgia reumática o arteritis de células gigantes - 20%, Síndrome de Behçet - 20%, Infecciones como: Sífilis, Infección por hepatitis C, Infección por el VIH, Infección por virus linfotrópico de células T humanas tipo 1, Malaria, Septicemia bacteriana, Drogas como: agentes cardiacos - Procainamida, quinidina, propranolol, hidralazina; Neurolépticos o psiquiátricos - Fenitoína, clorpromazina y otros - Interferón alfa, quinina, amoxicilina, Predisposición genética, Asociación familiar: Los familiares de personas con APS conocidos tienen más probabilidades de tener anticuerpos aPL. Un estudio mostró una frecuencia del 33%. Asociaciones con el HLA: se ha encontrado una asociación entre el anticuerpo aCL y grupos de individuos que portan ciertos genes HLA, incluyendo DRw53, DR7 (en su mayoría de origen hispano) y DR4 (en su mayoría blancos).

### **Presentación clínica.**

APS se asocia con la aparición de estados trombóticos de tipo microangiopático, su patología dependerá su naturaleza y el lugar de los vasos afectados se puede determinar si es de carácter crónico o agudo y los órganos que afecte (piel, pulmones, corazón, cerebro, riñones). Se recomienda Resonancia Nuclear Magnética cerebral para descartar infartos sin sintomatología y un eco-cardiograma para detectar Valvulopatías.

Se puede presentar:

- Tromboembolia venosa (De carácter idiopático con enfermedad autoinmune o sin ella)
- Trombosis arterial (especialmente en jóvenes sin factores de riesgo o historia aterosclerosis)
- Accidente cerebro vascular sin explicación o asociado a enfermedad autoinmune
- Mujer con pérdidas fetales recurrentes o tardías (segundo o tercer trimestre)

Otras presentaciones:

Cutáneo: Livedo reticularis se presenta en 25 % persistente e irreversible, violáceo, reticular o moteada se localiza el patrón en la piel de tronco, brazos o piernas, consistente en círculos intactos normales (el livedo reticularis) o irregular o de patrón quebrado (el livedo racemosa)

Neurológico : Los desórdenes son primario atribuible para los acontecimientos trombóticos, pero otro mecanismos han estado propuestos, como la posibilidad De SAF para directamente a tejidos finos nerviosos, así interferir con sus funciones se presenta con el crónico dolor de cabeza migraña, epilepsia, corea, disturbios visuales, mielopatía, y la disfunción cognitiva

Renal: es un órgano blanco importante en APS. La nefropatía en APS se caracteriza por lesiones vaso-oclusivas de vasos pequeños asociadas con hiperplasia fibrosa de la íntima de arterias interlobulares, trombosis recanalizantes en arterias y arteriolas y atrofia focal

## Diagnóstico diferencial

Problemas a considerar en el diagnóstico diferencial son los siguientes:

Otros estado de Hipercoagulabilidad: Malignidad, uso de anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal, homocistinemia, deficiencia de antitrombina III, deficien-

cia de proteína C o S, mutación del factor V Leiden, mutación de protrombina A 20210, anticuerpos antiprotrombina.

- Enfermedad vascular aterosclerótica, incluyendo el síndrome de múltiples embolias de colesterol
- Vasculitis necrotizante sistémica
- Coagulación intravascular diseminada
- Endocarditis infecciosa
- Púrpura Trombocitopénica Trombótica (TTP)

## Diagnóstico

Se considera que el SAF está presente si al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio que se indican en la Tabla 1 se cumplen.

Tabla 3. Criterios diagnóstico de SAF

### Criterios clínicos

#### 1. Trombosis vascular

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe ser confirmada por criterios objetivos validados (hallazgos inequívocos de los estudios de imagen apropiados o histopatología). Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared del vaso.

#### 2. Morbilidad en el embarazo

(a) Una o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal durante o después de la décima semana de gestación, con morfolología fetal normal documentada por ultrasonografía o por examen directo del feto, o

(b) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal en o antes de las 34 semanas de gestación debido a eclampsia o la preeclampsia o insuficiencia placentaria, o

(c) Tres o más abortos involuntarios, consecutivos, espontáneos antes de las 10 semanas de gestación, con anomalías maternas anatómicas u hormonales y excluidas las causas cromosómicas paternas y maternas.

### Criterios de laboratorio

Todos los criterios de laboratorio deben estar presentes en 2 o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia.

- Presencia de anticoagulante lúpico en el plasma
- Presencia de niveles moderados a altos de anticardiolipina (aCL) (IgG o IgM) en suero o plasma (> 40 unidades de fosfolípidos IgG/GPL) o unidades de fosfolípidos IgM (MPL) / mL o > 99 percentil), medido por un ELISA estandarizado
- Presencia de anticuerpos anti-beta-2 glicoproteína I (IgG o IgM) en suero o plasma (en título > 99 percentil), medido por un ELISA estandarizado, según los procedimientos recomendados.

Fuente: Criterios de clasificación revisados para SAF. Obtenida de The Sydney Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome 2006. Revisado 2011.

### Estudios de imagen

Los estudios de imagen nos ayudan a identificar eventos de trombosis. La tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RNM) para diagnosticar afectación cerebral, embolia pulmonar, entre otras. Se recomienda estudios de ultrasonido Doppler para la detección de TVP. En el ecocardiograma se puede observar espesamiento valvular asintomático, vegetación o insuficiencia valvular; insuficiencia aórtica o mitral es el defecto valvular más común en personas con endocarditis de Libman-Sacks.

### Hallazgos Histológicos

Los estudios histológicos de la piel u otros tejidos implicados revelan una trombosis suave no inflamatoria sin signos de inflamación perivascular o vasculitis leucocitoclástica. Del mismo modo, las muestras de biopsia de los riñones afectados demuestran microtrombos pequeños arteriales.

### Tratamiento

Los regímenes de tratamiento para SAF deben individualizarse según el estado clínico actual del paciente y la historia de eventos trombóticos. Las personas asintomáticas en las que los resultados de las pruebas de sangre son positivos no requieren tratamiento específico.

## Terapia profiláctica

En pacientes no afectados de síndrome antifosfolípido pero con anticuerpos antifosfolípido es necesaria la profilaxis durante la cirugía o la hospitalización, así como el manejo de cualquier enfermedad autoinmune asociada.

La dosis baja de aspirina se utiliza ampliamente; sin embargo, la eficacia de la dosis baja de aspirina como prevención primaria para la SAF sigue sin probarse. Clopidogrel se ha informado anecdóticamente que es útil en personas con SAF y puede ser útil en pacientes alérgicos a la aspirina.

En pacientes con LES, considere el uso de hidroxiquina, que puede tener propiedades antitrombóticas intrínsecas. Se recomienda el uso de estatinas, especialmente en pacientes con hiperlipidemia.

## Tratamiento de la trombosis

Se indica anticoagulación completa con heparina intravenosa o subcutánea seguida de tratamiento con warfarina. Sobre la base de la evidencia más reciente, un objetivo razonable para el índice normalizado internacional (INR) es 2,0-3,0 para la trombosis venosa y 3,0 para la trombosis arterial. Los pacientes con eventos tromboticos recurrentes pueden requerir un INR de 3,0-4,0. Para casos severos o refractarios, puede usarse una combinación de warfarina y aspirina. El tratamiento de eventos tromboticos significativos en pacientes con APS generalmente es de por vida.

No existen datos sobre nuevos anticoagulantes orales (es decir, inhibidores directos de la trombina e inhibidores del factor Xa) en pacientes con SAF. Actualmente, estos agentes pueden considerarse en pacientes que son intolerantes a la warfarina / alérgicos o tienen un control anticoagulante deficiente. Rituximab puede ser considerado para la trombosis recurrente a pesar de anticoagulación adecuada.

## Consideraciones obstétricas

Las mujeres con SAF que tengan antecedentes de trombosis en embarazos previos reciban anticoagulación profiláctica durante el embarazo y durante 6 semanas postparto. En cambio, para las mujeres con SAF que no tienen antecedentes de trombosis, las directrices sugieren que la vigilancia clínica o el uso profiláctico de heparina antes del parto, junto con 6 semanas de anticoagulación postparto.

La profilaxis durante el embarazo se proporciona con heparina subcutánea (preferiblemente heparina de bajo peso molecular) y dosis bajas de aspirina. La terapia se retiene en el momento del parto y se reinicia después del parto, continuando durante 6-12 semanas, o a largo plazo en pacientes con antecedentes de trombosis.

La warfarina está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres que amamantan pueden usar heparina y warfarina. Los corticosteroides no han demostrado ser eficaces para las personas con SAF primaria, y se ha demostrado que aumentan la morbilidad materna y las tasas de prematuridad fetal.

Los pacientes que requieren administración de heparina durante el embarazo deben recibir suplementos de calcio y vitamina D para ayudar a evitar la osteoporosis inducida por heparina.

## SAF catastrófico

El tratamiento de los pacientes con SAF catastrófica (SAFC) consiste en la atención a trastornos asociados (por ejemplo, infección, LES) y anticoagulación completa, además se utiliza el intercambio de plasma y corticoesteroides. En pacientes con LES se puede considerar la ciclofosfamida.

## Complicaciones

La discapacidad funcional permanente o la muerte pueden ocurrir a una edad relativamente temprana. Las complicaciones pueden incluir lo siguiente: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar e insuficiencia renal.

## Pronóstico

La mayoría de las personas con síndrome SAF pueden llevar una vida normal y saludable, con la medicación adecuada y modificaciones de estilo de vida. Sin embargo, hay subgrupos de pacientes que continúan teniendo eventos trombóticos a pesar de las terapias agresivas. En estos pacientes y en pacientes con SAF, el curso de la enfermedad puede ser devastador, a menudo llevando a una morbilidad significativa o muerte temprana.

## Referencia bibliográfica

---

1. Lucía Remotti, Silvia Haydée Grossoła, Marcelo Francisco Ingratti, María Paula Vera Morandini, Adriana Inés Woods, Analía Sánchez-Luceros, Susana Sara Meschengieser, María Ángela Lazzari, Alicia Noemí Blanco, Inhibidores adquiridos de la coagulación: enfoque diagnóstico y casos especiales Acquired inhibitors of blood coagulation: diagnostic perspective and especial cases. *Acta Bioquím Clín Latinoame*; 2009; 50 (2): 291-301. ISSN 0325-2957
2. Arias, M. (2016) Actualización en diagnóstico inhibidor de factor VIII. Update on diagnostic of factor VIII inhibitor. *HEMATOLOGÍA Volumen 20 Número Extraordinario XII Congreso del Grupo CAHT*: Septiembre 2019; 174-1
3. Franchini, M., & Lippi, G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *American journal of hematology*, 2007;82(5), 368-375. DOI: 10.1002/ajh.20830
4. Sara Taveras Alam, Karenza Alexis, Ashwin Sridharan, Marianna
5. Strakhan, Tarek Elrafei, Richard J. Gralla, and Louis J. Reed. Case Reports in Hematology Volume 2014; 1-7 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/208597>
6. Andrzej Mital Acquired von Willebrand Syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25, 6,1337–1344 DOI: 10.17219/acem/64942
7. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(11):1869–73.
8. Giannakopoulos B; Krilis SA The pathogenesis of the antiphospholipid 155 Syndrome. *N Engl J Med*; 2013; 368(11):1033-44 (ISSN: 1533-4406)
9. Gomez-Puerta JA; Cervera R Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014; 48-49:20-5 (ISSN:1095-9157)

10. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev.* 2014 Jun. 13(6):685-96.
11. Cervera R Antiphospholipid síndrome. 2017; *Thromb Res*; 151: 151
12. *Suppl 1:S43-S47(ISSN: 1879-2472)*
13. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of a. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2017 Apr. 10 (4):365-374.

# 04 Capítulo Enfermedades endócrinas autoinmunes

Noemí Bautista Litardo; Enrique López; Ximena Maldonado Riofrío

## Patogénesis de los trastornos endocrinos autoinmunes

El papel de los autoanticuerpos (aAB) en la patogénesis de los desórdenes autoinmunes (AID) aún no está claro a pesar de muchos años de estudio. Mientras está establecido que algunos aAB han demostrado causar daño tisular, y otros, parecen no tener ningún efecto aunque se detectan en condiciones de muy alta concentración en el suero de pacientes con AID, y son de importancia diagnóstica. Los aAB más dañinos son del tipo destructivo, ya que conducen a la muerte celular causando la lisis, mientras que otros, particularmente los dirigidos contra los receptores hormonales de la superficie celular endocrina, tienen una acción estimulante de tipo hormonal o pueden bloquear el acceso de una hormona trófica, causando anomalías funcionales.

---

**Noemí Bautista Litardo:** Doctora en Medicina y Cirugía. Universidad de Guayaquil. Especialista en Endocrinología. Universidad de Buenos Aires Argentina. Magister en Gerencia y Administración de Salud. Universidad de Guayaquil

**Enrique Lopez:** Doctor en Medicina y Cirugía. Universidad de Guayaquil. Especialista en Endocrinología y nutrición. Universidad Autónoma de Madrid. Subespecialidad en metabolismo fosfocálcico. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Ximena Maldonado Riofrío:** Internado Rotativo - Ciencias Médicas – Universidad Técnica de Machala.

## Immunoglobulinas (Igs), y estructura de los anticuerpos

Hay cinco clases principales de Ig, IgG, IgM, IgA, IgD e IgE que difieren en la composición de su cadena pesada pero no en su cadena ligera

## Mecanismo de acción de los anticuerpos

El daño tisular en los desórdenes autoinmunes está mediado por eventos celulares y hormonales que involucra la cooperación del complejo de linfocitos B-T, el procesamiento de antígenos por macrófagos y otras células de tejido, y la secreción de un gran número de factores solubles.

En general, los aAB causan daño a células o tejidos objetivo por:

- 1) Formación de complejos con antígeno que pueden fijar el complemento y así iniciar procesos inflamatorios
- 2) Un efecto citotóxico sobre células diana en una reacción incorporando células asesinas (K), conocida como Citotoxicidad mediada por células anticuerpo dependiente
- 3) Estimulación o bloqueo de los receptores hormonales que producen hiper o hipofunción celular.
- 4) Estimulación, o bloqueo del crecimiento celular.

## Diabetes y autoinmunidad

La diabetes es una enfermedad crónica y compleja que requiere de la atención médica continua con estrategias multifactoriales de reducción del riesgo para prevenir las complicaciones agudas y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo.

Muchas y diferentes causas, que son impulsadas por diversos factores ambientales, dan como resultado la pérdida de la masa de células Beta y / o su función lo que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia. Una vez que esta se produce, las personas con todas las formas de

diabetes están en riesgo de desarrollar las mismas complicaciones aunque las tasas de progresión pueden ser diferentes.

La diabetes puede ser clasificada en las siguientes categorías:

1. Diabetes tipo 1 (debido a la destrucción autoinmune de células Beta, que suele conducir a Deficiencia de insulina)

2. Diabetes tipo 2 (debido a una pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células beta, tiene como causa principal la resistencia a la insulina)

3. La diabetes mellitus gestacional, que es diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo.

4. Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, como los síndromes monogénicos de diabetes, como la diabetes neonatal, enfermedades del páncreas exocrino (tales como la fibrosis quística), la diabetes inducida por productos químicos (como el uso de glucocorticoides, en enfermedades como VIH / SIDA, o después de trasplante de órganos).

Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 15 December 2016

## Diabetes tipo 1

Dentro del grupo de las enfermedades metabólicas, la que puede representar la gran complejidad de los trastornos inmunológicos en el área de la endocrinología es la Diabetes tipo 1.

Tres cuartas partes de todos los casos de diabetes tipo 1 se diagnostican en individuos, de menos de 18 años de edad (aunque los datos recientes que usan el score de riesgo genético sugerirían que más del 40% de los pacientes con diabetes autoinmune se diagnostican en individuos de más de 30 años. No importa que el régimen de tratamiento médico sea el mejor, este sólo puede ser eficaz si la familia y/o afectados son capaces de implementarlo. La par-

ticipación familiar es un componente vital del óptimo y global cuidado de la diabetes durante la infancia y la adolescencia.

Una meta de Hemoglobina Glicosilada menor de 7,5% (58 mmol / mol) se recomienda en todos los grupos de edad.

La diabetes tipo 1 puede asociarse con efectos adversos sobre la cognición durante la niñez y adolescencia. Los factores que contribuyen a los efectos adversos en el desarrollo y función cerebral incluyen la edad de inicio de la diabetes, la cetoacidosis diabética reiterada, la hipoglucemia grave en menores de 6 años de edad y la hiperglucemia crónica.

Es importante la determinación de otras condiciones autoinmunes asociadas a la diabetes tipo 1 como son las enfermedades tiroideas y la enfermedad celiaca. Estas podrán ser investigadas a lo largo de la enfermedad, aun sin que se detecte sintomatología, en especial para la patología tiroidea.

## **Autoanticuerpos asociados con diabetes tipo 1**

Muchos estudios han demostrado anomalías de la inmunidad celular y hormonal, en pacientes con Diabetes tipo 1. Las anomalías inmunológicas incluyen Complejos autoinmunes circulantes, las respuestas inmunes mediadas por células para los antígenos pancreáticos, la respuesta proliferativa deprimida para la fitohemaglutinina reducción de la actividad supresora de las células, y una fuerte asociación con HLADR3.

## **Autoinmunidad**

La diabetes Tipo 1 es una enfermedad crónica en la que la predisposición genética, las influencias ambientales predominantemente tempranas en la vida, induce a la autoinmunidad pancreática de células beta eventualmente resultando en la pérdida de la función y la destrucción celular.

La etiología de la autoinmunidad de las células beta aún no está clara. Una vez que se ha establecido la autoinmuni-

dad de las células beta, la progresión hacia la diabetes tipo 1 clínica se puede clasificar en tres etapas:

- 1.- Autoinmunidad beta celular asintomática con normoglucesmia
- 2.- Autoinmunidad asintomática de células beta con disglucemia
- 3.- Diabetes tipo 1 sintomática.

### **Etapas 1: autoinmunidad de células beta asintomática**

La aparición de autoanticuerpos de células beta representa actualmente el signo más precoz de autoinmunidad dirigido hacia las células beta de los islotes pancreáticos. Cuatro tipos primarios de autoanticuerpos de islotes son detectados como marcadores de la autoinmunidad de células beta: aquellos contra GAD 65, insulina, antígeno- de insulinoma y transportador de zinc (que tiene arginina, glutamina y triptófano como variantes). En los estudios longitudinales de los niños genéticamente en riesgo seguido desde el nacimiento, los autoanticuerpos de células beta raramente se han detectado antes de la edad de 6 meses. La incidencia máxima de la aparición de un primer autoanticuerpo de islote fue a los 9- 4 meses para IAA y aproximadamente 6 meses para GADA. IA- A y ZnT A rara vez apareció como un primer autoanticuerpo y tendió a ocurrir más tarde. La presencia de múltiples autoanticuerpos aumenta en gran medida la probabilidad de diabetes tipo 1 : el 70% de los individuos diabéticos tienen tres o cuatro autoanticuerpos, mientras que sólo el 10% tienen autoanticuerpos únicos .Alrededor del 96% de los individuos son positivos para al menos uno de estos cuatro autoanticuerpos.

La duración de la etapa 1, puede variar de unos pocos meses a décadas. Una edad más avanzada en la aparición de la autoinmunidad contra los islotes, implica la progresión más lenta de uno a múltiples autoanticuerpos de células beta y títulos más bajos de IAA lo cual puede a su vez predecir un inicio clínico retrasado. La pérdida de reactividad

IAA en niños con varios autoanticuerpos se asoció con la progresión mas lenta del inicio clinico de la enfermedad.

### **Etapas 2: autoinmunidad asintomática de células beta con disglucemia**

En esta etapa, se ha perdido suficiente masa funcional de células beta, por lo que las pruebas bioquímicas pueden revelar tolerancia a la glucosa alterada. Hasta el momento, no se presentan síntomas. Los Test de tolerancia oral a la glucosa, longitudinales repetidos en personas que progresan hacia el inicio clínico muestran un patrón de alteración de la secreción de insulina y de péptido-C y reducción del aclaramiento de la glucosa a medida que disminuye la masa de las células beta. Un signo temprano de la falla de las células beta es una reducción de la respuesta de insulina en fase temprana durante un Test de tolerancia oral a la glucosa. La disminución de la tolerancia a la

glucosa es a menudo reflejada por una HbA1C gradualmente creciente dentro del rango de referencia. El aumento de HbA1C puede ser utilizado como un marcador de alta especificidad, pero la sensibilidad es pobre para el inicio clínico.

### **Etapas 3: Diabetes tipo 1 con sintomatología.**

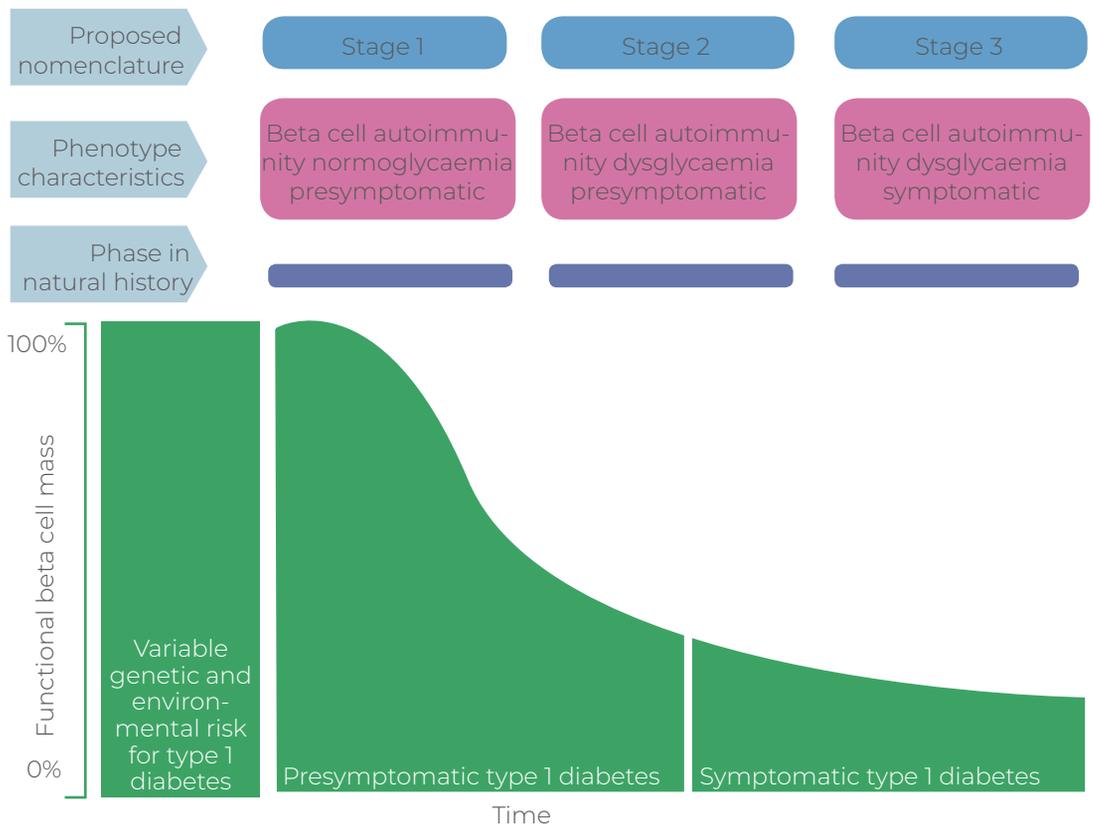
En el inicio clínico de la diabetes tipo 1, las células beta restantes producen insulina insuficiente para prevenir la hiperglucemia persistente, con sus síntomas clásicos de poliuria, polidipsia y polifagia.

Después del inicio del tratamiento con insulina, aproximadamente el 80% de los niños y adolescentes experimentan remisión parcial, con requerimientos reducidos de insulina. Esto se atribuye a la secreción de insulina transitoriamente mejorada y sensibilidad a la insulina periférica. Se cree que el tratamiento de la hiperglucemia revierte el agotamiento de las células beta. En el DCCT (Control de Diabetes y Complicaciones Trial), el tratamiento agresivo de la hiperglucemia se asoció con la función de las células beta mejor conservadas. Por el contrario, un estudio

más reciente no pudo demostrar la función conservada de las células beta en individuos recién diagnosticados que recibieron tratamiento antihiper glucémico intensificado en comparación con los que recibían los estándares actuales de tratamiento insulínico.

La secuencia de eventos de la autoinmunidad a la disglucemia y luego a la diabetes abierta es predecible, pero la duración de cada fase puede variar ampliamente entre los individuos.

Imagen 1.1 Proposed staging of type 1 diabetes



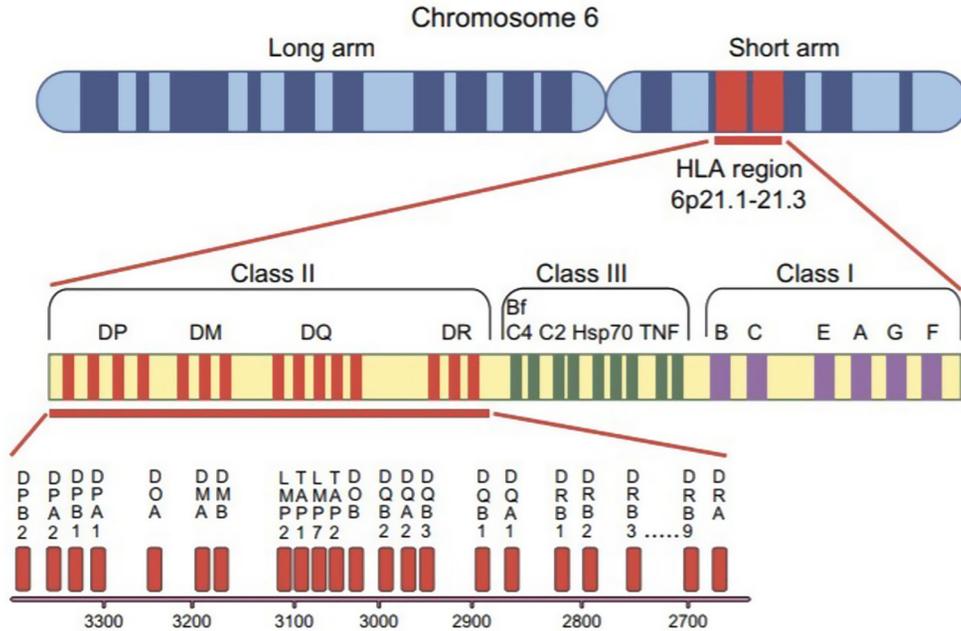
La diabetes tipo 1 tiene un fondo genético complejo y carece de patrón claro de herencia. La enfermedad se agrupa en algunas familias, sin embargo, sólo alrededor del 13% de los pacientes tienen un pariente de primer grado con diabetes tipo 1. El riesgo de diabetes tipo 1 depende de quienes son los miembros de la familia afectados: 3% si es la madre, 5% si el padre y el 8% si un hermano tiene diabetes tipo 1.

Tener múltiples familiares de primer grado con diabetes tipo 1 aumenta el riesgo. Sólo alrededor de la mitad de gemelos monocigóticos son concordantes para la diabetes tipo 1, lo que sugiere la influencia del medio ambiente y / o influencias epigenéticas.

### **La región HLA en la etiología y patogénesis de la diabetes tipo 1**

La región HLA en el cromosoma 6p21 es esencial para el sistema inmune adaptativo. Comprende la región de clase I en el límite telomérico, la región de clase II en el centro y la región de clase III entre ellos (figura 2). El HLA de la región contiene más de 250 genes, que abarcan unos 4 Mbp, y es la parte más polimórfica del genoma. De hecho, el polimorfismo y pronunciado desequilibrio de ligamiento en el HLA de la región han presentado desafíos significativos en la identificación de entre las variantes de HLA y la primera aparición de un autoanticuerpo en la célula beta.

Figura 2. Map of the HLA DR-DQDP complex region on human chromosome 6



Fuente: Diabetologia; 27 March 2017

Las moléculas HLA de clase II típicamente presentan antígenos exógenos para los linfocitos T y constan de heterodímeros codificados por genes en los sitios HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP (Figura 2). Ciertas variantes en los tres loci pueden influir en el riesgo para la aparición de un primer autoanticuerpo de células beta.

Las combinaciones particulares de alelos HLA-DRB1, -DQA1 y -DQB1 pueden aumentar fuertemente o disminuir el riesgo de diabetes tipo 1. Una vez que la reacción autoinmune contra la célula beta se establece la patogénesis incluye propagación de la autoinmunidad a autoantígenos adicionales.

La diabetes tipo 1, o autoinmunitaria, se debe a una lesión selectiva, mediada por linfocitos T, de las células beta del islote pancreático, que se inicia con una infiltración lin-

fomonocitaria conocida como insulinitis. Los principales marcadores de esta destrucción inmune son diferentes autoanticuerpos que pueden detectarse en el suero, entre los que destacan los dirigidos contra potenciales antígenos del citoplasma de las células de los islotes (ICA), la insulina (AAI), la proteína glutamato descarboxilasa (GADA), y 2 frente a moléculas de tirosinofosfatasa (IA2A/IA2B). Al menos uno de los 4 mencionados está presente en la mayoría de los casos cuando se diagnostica la enfermedad.

Como una enfermedad autoinmune, la diabetes tipo 1 se define por la presencia de uno o más autoanticuerpos de células de islotes conocidos, en adición a glucosa en sangre elevada por encima del umbral determinado para el diagnóstico. La Asociación Americana de Diabetes también avala que estos autoanticuerpos son detectables para algunos en un período variable de tiempo antes del inicio clínico de la diabetes. El número de autoanticuerpos detectados está relacionado para el riesgo de inicio clínico, con el mayor aumento del riesgo asociado con la presencia de dos o más autoanticuerpos, por lo tanto, es natural pensar que el inicio del proceso de la enfermedad comienza con un único autoanticuerpo seguido de una interacción intermolecular que se extiende a múltiples autoanticuerpos, pérdida de la secreción de insulina resultante de una combinación de destrucción e inhibición de la función células beta, lo que lleva finalmente la diabetes.

De acuerdo con lo publicado en el estudio TEDDY: La incidencia a 6 años de Diabetes asociada a autoanticuerpos en niños genéticamente de alto riesgo, se menciona que la detección de autoanticuerpos de islotes en niños muy pequeños ha registrado un pico entre 9 meses y 2 años de edad, sin seroconversión ocurriendo a los 3 ó 6 meses de edad en niños nacidos de una madre o padre con diabetes tipo 1. En un estudio más amplio de niños con riesgo genético conferido por HLA, el pico en la incidencia de positividad de conversión en autoanticuerpos ocurrió a la edad 1-2 años con autoanticuerpos de islote a la insulina (IAA) que aparece primero más comúnmente.

En este trabajo se observó en subconjunto predominante, para la primera aparición de los IAA solamente, y luego los autoanticuerpos de descarboxilasa de ácido glutámico (GADA) o del antígeno de insulinoma-2A (IA-2A), así como cualquier combinación de los tres.

Se menciona además en el estudio que el orden de aparición se relacionó con los genotipos HLA-DR-DQ y, en esa medida, conllevan riesgos diferentes para la aparición de Diabetes 1. La diferencia de edad en la aparición de GADA y IAA fue bastante dramática, en relación con la opinión generalmente sostenida de que IAA aparece primero. La aparición de IAA afectaría sólo una fracción de los muy jóvenes ya que la incidencia cayó precipitadamente. Sin embargo, la aparición de IAA y GADA sugieren un Fenotipo intermedio con marcado aumento del riesgo de diabetes tipo 1.

La cronología de presentación de los autoanticuerpos es variable; mientras que los IA2 se detectan en suero sólo unos meses antes de la aparición de las manifestaciones

clínicas, los GADA pueden hacerlo con varios años de antelación. La diabetes tipo 1 aparece en personas genéticamente predispuestas y muestra una fuerte asociación con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) DQA y DQB; los alelos HLA-DR/DQ pueden desempeñar un papel tanto predisponente al desarrollo de la enfermedad como protector frente a ésta.

Con etiología similar, la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es una forma lenta y progresiva, caracterizada por la positividad de autoanticuerpos asociados con la diabetes y la necesidad de requerimientos de insulina. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la incluye en el grupo de DM1, como un tipo especial de progresión lenta. Se postula que los pacientes LADA con múltiples autoanticuerpos positivos y/o niveles altos de éstos tienen un fenotipo similar a los pacientes con diabetes tipo 1, mientras que, aquellos con niveles bajos de GADA, tienen características clínicas similares a pacientes con diabetes tipo 2, siendo inde-

pendientes de la insulina durante varios años. Por tanto, los autoanticuerpos servirían para diferenciar a los pacientes LADA de los pacientes con diabetes tipo 2.

## **Factores ambientales y autoinmunidad en diabetes**

Los factores ambientales pueden desencadenar la autoinmunidad de las células beta y la aparición de un primer autoanticuerpo o la progresión para la aparición clínica de la diabetes tipo 1. Hay gran variación geográfica en la diabetes tipo 1 y los migrantes tienden a establecer una incidencia de diabetes similar a la de la población nativa. Finlandia tiene la incidencia nacional más alta de la diabetes tipo 1 (por ejemplo, cien veces más que la de China). En países con una menor incidencia de diabetes tipo 1, el aumento en la incidencia ha sido más marcada, mientras que en países de alta prevalencia, esta se puede haber desacelerado. En paralelo a una prevalencia mundial aumentada, la proporción de los individuos con diabetes tipo 1 con alto riesgo de manifestar el genotipo HLADR3/4-DQ2/8, ha disminuido.

Los agentes infecciosos están entre los más ampliamente estudiados de los desencadenantes ambientales posibles. Los estudios epidemiológicos, serológicos e histológicos, también en animales de experimentación, apoyan la participación de infecciones virales en la etiología de la diabetes tipo 1. Los mecanismos propuestos incluyen la reactividad cruzada de las células T entre los virus y los autoantígenos de los islotes o la exposición de los autoantígenos de las células beta a la inflamación cercana.

Los enterovirus y el virus de la rubéola son comúnmente estudiados, aunque el vínculo entre las infecciones congénitas por rubéola y la diabetes tipo 1 es controvertido. Coxsackie infección durante el embarazo puede inducir la auto-inmunidad de células beta en la madre y puede aumentar el riesgo de diabetes tipo 1 en la primavera. Los estudios de virus deben estar relacionados con la estandarización de la diabetes tipo 1.

Algunos componentes nutricionales se han sugerido capaces de modular el riesgo de diabetes tipo 1. La leche de vaca se ha asociado con el desarrollo de la autoinmunidad de las células beta y la progresión a la diabetes tipo 1 en niños con autoinmunidad de células beta. Los estudios del riesgo de enfermedad en relación con la duración de la lactancia materna y la introducción de cereales y alimentos sólidos a la dieta en general han dado resultados inconsistentes. La fórmula infantil hidrolizada no impidió la aparición de autoanticuerpos de células beta.

Los factores que aumentan los requerimientos corporales de insulina, como los altos niveles de azúcar, pueden acelerar la progresión a la aparición clínica de la diabetes tipo 1 en personas con autoinmunidad de células beta. En consecuencia, la ingesta de alimentos con alto índice glucémico y azúcar se ha asociado con la progresión al inicio clínico en niños con autoanticuerpos de células beta, pero no con el desarrollo de la autoinmunidad de los islotes per se.

También se ha propuesto que, el crecimiento longitudinal rápido, la pubertad, el trauma, la baja actividad física, el sobrepeso y las infecciones pueden aumentar el estrés de las células beta y así acelerar la progresión al inicio clínico de la diabetes tipo 1 en niños con autoinmunidad de células beta. El estrés psicológico puede incrementar la probabilidad tanto de autoinmunidad como de diabetes tipo 1, posiblemente a través del aumento del cortisol, lo que aumentaría la resistencia a la insulina y modulará directamente el sistema inmunológico. En general, a pesar de que muchos desencadenantes ambientales están implicados en la patogénesis de la autoinmunidad de las células beta y la diabetes tipo 1, gran parte de la investigación parece estar en conflicto. Se están realizando grandes estudios prospectivos de determinantes ambientales relacionados con la diabetes tipo 1, y esfuerzos para traducir sus hallazgos en intervenciones preventivas.

## Las interacciones genética y ambiental modifican el riesgo de autoinmunidad relacionada con la diabetes tipo 1.

El estudio TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) evaluó los determinantes Ambientales de la Diabetes en los Jóvenes, buscando las causas de la diabetes mellitus tipo 1 (T1DM). Es un estudio prospectivo de cohorte financiado por los Institutos Nacionales de Salud con el objetivo principal de identificar causas de la diabetes tipo 1. Incluye seis centros de investigación clínica: tres En los Estados Unidos (Colorado, Georgia / Florida, y Washington) y tres en Europa (Finlandia, Alemania y Suecia).

Se enrolaron 8,503 niños, en quienes se investigaron los anticuerpos IAA, GADA, o la combinación de ambos y los anticuerpos para el antígeno IA-2A. Los infantes tenían el genotipo de riesgo HLA-DR (DR3/4, DR4/4, DR4/8 and DR3/3) y se siguieron prospectivamente con evaluaciones de autoanticuerpos trimestrales a lo largo de los primeros 4 años de vida y luego semestralmente.

TEDDY es quizás el estudio más grande realizado hasta la fecha para detectar y enrolar a los bebés genéticamente más vulnerables de las familias de la población general (GP) ( 9%) y de las familias con familiares de primerv grado (FDR) con diabetes tipo 1( 11%). Estas proporciones reflejan datos epidemiológicos que indican que sólo el 13-15% de los niños con diabetes tipo recién diagnosticada tienen un FDR con la enfermedad .El tamaño de la cohorte de estudio TEDDY y el enfoque estandarizado para la evaluación de autoanticuerpos dan lugar a un alto nivel de precisión al estimar la incidencia y los factores de riesgo asociados. Los autoanticuerpos relacionados con la diabetes que no son de origen materno pueden encontrarse posiblemente a los 3 meses de edad y con un número creciente de niños a los 6 meses de edad, lo que sugiere una estrecha ventana de exposición posible que puede afectar el inicio de IA.

En el estudio se observó que los autoanticuerpos de islotes persistentes relacionados con la diabetes aparecieron por primera vez solos como IAA, apareciendo solamente a una edad más temprana que GADA. Los autoanticuerpos pueden aparecer a los 3 meses de edad. El orden de aparición se relacionó con los genotipos HLA-DR-DQ y en esa medida llevan riesgos diferenciales para la diabetes tipo 1. Además, la aparición de múltiples autoanticuerpos como los anticuerpos GADA fue más tardía que la aparición de IAA. La diferencia de edad en la incidencia relativa de GADA y IAA fue bastante dramática, consistente con la opinión generalmente aceptada de que IAA aparece en primer lugar. La aparición de IAA marcaría sólo una fracción de los muy jóvenes a medida que la incidencia disminuyera precipitadamente. Sin embargo, la aparición simultánea de IAA y GADA sugiere un fenotipo intermedio con marcado aumento del riesgo de diabetes tipo 1.

El estudio TEDDY identificó a diez niños que tenían autoanticuerpos de islotes persistentes confirmados a partir de los 3 meses de edad y un adicional de 21 niños que los tenían a los 6 meses de edad. Estos niños pueden señalar diferentes factores de riesgo, limitados a la genética y las exposiciones prenatales o perinatales, lo que puede sugerir una vía etiológica diferente para IA y diabetes tipo 1 que las exposiciones que se producen más tarde en la vida. Aunque se trata de un estudio muy amplio de niños con mayor riesgo genético de la GP o que son FDR de un individuo con diabetes tipo 1, el seguimiento en curso debería ser útil para describir completamente la relación entre el orden de aparición de autoanticuerpos y el riesgo De la diabetes tipo 1.

### **Nuevos biomarcadores con potencial para permitir pronósticos tempranos**

Las nuevas tecnologías emergentes proporcionan oportunidades para descubrir biomarcadores que pueden predecir la autoinmunidad de las células beta y la diabetes tipo 1. Estos incluyen transcriptómica, proteómica, metabo-

lómica, secuenciación del ADN del microbioma intestinal y proteínas derivadas de células beta y ácidos nucleicos. Además de los biomarcadores para la predicción de la diabetes tipo 1, se están investigando predictores de complicaciones angiopáticas y neuropáticas de la enfermedad.

Los estudios de los patrones de expresión génica han demostrado posibilidades para la estratificación de riesgo de autoanticuerpo positivos de los individuos. Se ha informado de que una forma proinflamatoria de la expresión génica está presente tanto en individuos con diabetes tipo 1 de reciente aparición como en individuos de alto riesgo que posteriormente progresan a la diabetes. En el último grupo, la forma de expresión génica precedió a la aparición de autoanticuerpos. Estos estudios apuntan hacia la desregulación del sistema inmune innato que tiene potencial como predictor temprano de autoinmunidad adaptativa de células beta.

Los estudios proteómicos también han sugerido que los patrones de desregulación inmune caracterizan la diabetes tipo 1. Sin embargo, los estudios son pocos y aún queda mucho por hacer antes de que se establezcan indicadores proteómicos predictivos de la autoinmunidad de las células beta y la diabetes tipo 1.

Las técnicas de metabolómica han demostrado que las personas que progresan a la diabetes tienen diferentes niveles de ciertos lípidos en comparación con las personas que siguen siendo no diabéticos. Hay evidencia de que estas diferencias existen ya en el útero; El contenido alterado de lípidos del cordón umbilical puede reflejar un embarazo patógeno y una mayor probabilidad de desarrollar diabetes tipo 1 a una edad más temprana. Las fosfatidilcolinas y fosfatidiletanolaminas de la sangre del cordón umbilical disminuyeron significativamente en los niños diagnosticados con diabetes tipo 1 antes de los 4 años de edad.

El microbioma del intestino humano ha cambiado significativamente durante el siglo pasado en respuesta a los cambios en la nutrición y el uso de antibióticos, entre otros factores ambientales. Los estudios hasta ahora sugieren que la diversidad de la flora bacteriana intestinal se reduce en las personas positivas a autoanticuerpos que progresan a la diabetes tipo 1. Las alteraciones del microbioma todavía no se han demostrado antes de la aparición de autoanticuerpos. Por lo tanto, la evidencia actual sugiere que el microbioma puede reflejar el desarrollo de la enfermedad clínica en personas con autoinmunidad demostrable, pero no el inicio de la autoinmunidad. Mecanicamente, se ha sugerido que el microbioma afecta a la inmunidad innata y puede estar vinculado a las formas de suero inflamatorio. Los estudios sobre el papel del microbioma en la diabetes tipo 1 se encuentran todavía en una fase temprana de desarrollo y hasta la fecha han sido observacionales. Los marcadores de la activación de células T y la destrucción de células beta (como el ADN, el ARN y las proteínas específicos de células beta) se han estudiado como indicadores del aumento del riesgo de diabetes y de la diabetes. Las nanopartículas se han utilizado en la RM para visualizar la insulitis en los individuos con diabetes tipo 1 de reciente aparición.

Las técnicas de “Omics” y otros nuevos biomarcadores todavía están en fases muy tempranas para predecir las etapas de la diabetes tipo 1. Se necesitan estudios de validación a través de cortes múltiples y mas grandes. La identificación de las personas en etapas que preceden a la autoinmunidad de las células beta y la comprensión de los mecanismos de las primeras etapas pueden ofrecer nuevas oportunidades para intervenciones preventivas.

## **Enfermedades relacionadas con autoinmunidad y diabetes**

### **Enfermedad tiroidea**

La enfermedad tiroidea autoinmune es el trastorno autoinmune más común asociado con la diabetes tipo 1, que ocu-

re en entre el 17-30% de los pacientes con diabetes tipo 1. En el momento del diagnóstico, alrededor del 25% de los niños con diabetes tipo 1 tienen autoanticuerpos tiroideos.

Su presencia es predictiva de disfunción tiroidea más comúnmente el hipotiroidismo, aunque el hipertiroidismo ocurre en el 0,5% de los pacientes con diabetes tipo 1. Las pruebas de función tiroidea pueden no ser confiables

si se realiza en momento del diagnóstico debido al efecto de hiperglucemia previa, cetosis o cetoacidosis, pérdida de peso, etc. Por lo tanto, estas deben realizarse poco después de un período de estabilidad metabólico y buen control glucémico. Hipotiroidismo Subclínico puede estar asociado con el aumento del riesgo de hipoglucemia sintomática y con un crecimiento lineal reducido. El hipertiroidismo altera el metabolismo de la glucosa y generalmente causa deterioro del control glucémico.

#### Recomendaciones

- Considere medir en individuos con Diabetes tipo 1, los anticuerpos Antiperoxidasa tiroidea y los anticuerpos antitiroglobulina poco después del diagnóstico.
- Medir la hormona estimulante de la tiroides poco después del diagnóstico de la diabetes tipo 1 y después de haber establecido un buen control de la glucosa
- Si estos son normales, considere revalorar cada 1o 2 años, o antes si el paciente desarrolla síntomas sugestivos de disfunción tiroidea, tiromegalia, crecimiento inadecuado o mal control glucémico inexplicable.

### **Enfermedad celiaca.**

La enfermedad celiaca es un desorden inmunomediado, que ocurre con alta frecuencia en individuos con Diabetes tipo 1, (1.6–16.4% de individuos con diabetes 1, comparado con 0.3–1% en la población general ).

El screening de la enfermedad de la enfermedad celiaca se realiza con la medición de los siguientes anticuerpos:

### **Anticuerpos con gran especificidad:**

Anticuerpos anti endomisio (EMA), la especificidad de estos anticuerpos, está entre el 98 y el 100%.

Anticuerpos anti transglutaminasa tipo 2 (anti-TG2), su especificidad está condicionada por el título detectado.

### **Anticuerpos relativamente específicos:**

Anticuerpos anti péptidos de gliadina deaminada (anti-DGP): aunque su sensibilidad es mayor que la de EMA o anti-TG2 en pacientes menores de dos años su baja especificidad por encima de esta edad no ayuda en el diagnóstico.

#### Recomendaciones

- Considere el screening para la enfermedad celíaca en personas con Diabetes tipo 1, midiendo la transglutaminasa tisular o los anticuerpos deaminados de gliadina (anti-DGP), con documentación de niveles normales de IgA sérica, inmediatamente después del diagnóstico de diabetes.
- Considere examinar a las personas que tienen un pariente de primer grado con enfermedad celíaca, insuficiencia de crecimiento, pérdida de peso, pérdida de peso, diarrea, flatulencia, abdominal dolor o signos de malabsorción o en individuos con frecuencia inexplicable de hipoglucemia o deterioro en el control glucémico.

## **Funcion tiroidea y autoinmunidad**

La glándula tiroides desempeña un papel fundamental en la homeostasis metabólica. La enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto tomadas en conjunto tienen una prevalencia del 2 %, haciendo que la autoinmunidad en la glándula tiroides sea la enfermedad autoinmune más común que afecta a los seres humanos. Estas enfermedades surgen debido a la pérdida de toleran-

cia a antígenos tiroideos en individuos genéticamente susceptibles en asociación con factores ambientales. Se han realizado progresos considerables en la determinación de los genes responsables de la enfermedad autoinmune tiroidea. Por otra parte, los procesos implicados en la degradación de la tolerancia a los antígenos tiroideos progresivamente se está dilucidando.

Los principios inmunológicos subyacentes a la tolerancia se establecieron originalmente como los “autoantígenos”, tales como la lisozima de huevo de gallina, en ratones transgénicos. Más recientemente, estos principios se han aplicado a la insulina, uno de los autoantígenos en la diabetes tipo 1.

Actualmente no hay evidencia de que la enfermedad de Graves, ocurra espontáneamente en especies que no sean seres humanos, mientras que la tiroiditis autoinmune se produce espontáneamente en varios mamíferos y aves. La comprensión de la tolerancia a los autoantígenos tiroideos y la descomposición que conduce a la autoinmunidad tiroidea puede provenir de examinar las siguientes preguntas tanto en la enfermedad espontánea como en la enfermedad inducida en animales de experimentación:

¿Qué autoantígenos están dirigidos a la autoinmunidad tiroidea que se desarrolla espontáneamente en humanos y otros animales?

¿Qué enfoques se pueden utilizar para inducir la autoinmunidad tiroidea en mamíferos no humanos?

¿Por qué se desarrolla la autoinmunidad tiroidea en algunos seres humanos tratados por otras enfermedades?

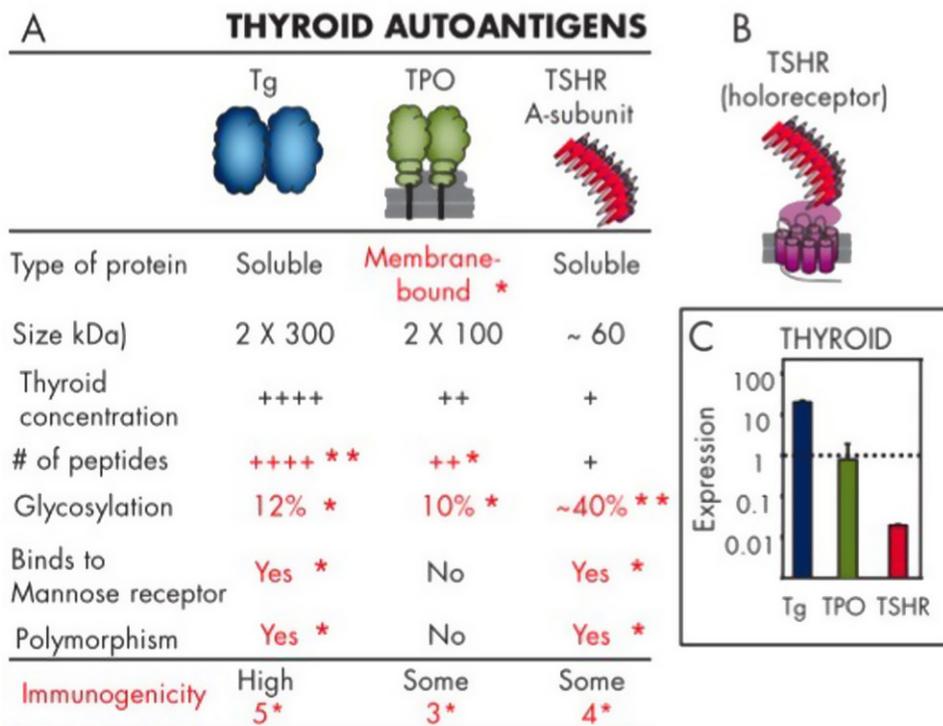
¿Se puede bloquear experimentalmente la autoinmunidad tiroidea inducida?

Toda esta información es importante ya que, en el espectro de enfermedades autoinmunes, la autoinmunidad tiroidea es una de las pocas afecciones para las que los autoantígenos han sido inequívocamente identificados y se sabe que juegan un papel en la patogénesis de la enfermedad.

## Autoantígenos tiroideos

La Tiroglobulina (Tg) Anti tiroperoxidasa, (TPO), and el receptor de la Hormona Tiroestimulante ( TSHR ),son moléculas glicosiladas complejas (Figura 2). Las tres proteínas experimentan modificaciones postraduccionales que son necesarias para sus funciones en la función tiroidea y / o afectan en gran medida su capacidad para estimular el sistema inmune.

Figura 2. Autoantígenos tiroideos.



Fuente: Breaking Tolerance to Thyroid Antigens: Changing Concepts in Thyroid Autoimmunity

### Tiroglobulina

La tiroglobulina Tg es el mayor y más abundante autoanticuerpo tiroideo en la tiroides Es una molécula soluble

compuesta por dos monómeros de 300 kDa sometidos a yodación. La yodación es crítica para la función de la Tg como una prohormona de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>. Sin embargo, la presencia de yodo no es necesaria para el reconocimiento por autoanticuerpos humanos.

### **Peroxidasa tiroidea**

La peroxidasa tiroidea (TPO) es la principal enzima implicada en la síntesis hormonal tiroidea. Es un homodímero unido a membrana de dos subunidades de 07 kDa (con un grupo prostético, este es esencial para la actividad enzimática, pero no participa en el reconocimiento de autoanticuerpos de TPO. Otra modificación postraduccional de la TPO es la eliminación por escisión del extremo N-terminal .

### **Receptor de TSH**

El TSHR es un miembro de la familia rhodopsina, son receptores acoplados a la proteína G, tiene siete dominios transmembrana. La porción extracelular comprende un dominio de repetición rico en leucina.

### **Autoinmunidad tiroidea en humanos**

Los anticuerpos estimulantes de la tiroides (TSAbs) que activan la TSHR son la causa directa del hipertiroidismo de Graves (4) (revisado en la Ref. ). En un pequeño número de individuos, el hipotiroidismo y la atrofia tiroidea son causados por anticuerpos bloqueadores de la TSH (TBAbs) que son inhibidores competitivos para la activación del ligando del TSHR. Son neutrales, ni estimulantes ni bloqueantes, los anticuerpos TSHR pueden contribuir al hipertiroidismo de Graves, así como a la oftalmopatía de Graves. Los anticuerpos TSHR y probablemente también células T específicas de TSHR y citoquinas juegan un papel en la oftalmopatía y dermatopatía de Graves . En el extremo opuesto del espectro, la autoinmunidad a TPO y / o Tg está asociada con infiltración linfocítica de la tiroides y a veces con hipotiroidismo. Las respuestas autoinmunes

humorales fueron observadas por primera vez para los autoanticuerpos contra la Tg y el autoanticuerpo micro-sómico tiroideo, antes de que este último se identificara como TPO inmunológicamente.

## **Interacciones celulares que conducen a respuesta inmune**

Las respuestas autoinmunes, como las de las proteínas exógenas, son complejas. En pocas palabras, las proteínas tomadas por APCs, (Antigen-Presenting Cell) a saber, los macrófagos, las células dendríticas (DC), ya veces las células B, se procesan en péptidos que se unen a las moléculas de MHC (Major Histocompatibility Complex) para su presentación al receptor de células T. Además del reconocimiento por receptores de células T de péptidos unidos a MHC, la activación de células T requiere un proceso de “coestimulación” que implica varias otras moléculas críticas.

- Las APC expresan constitutivamente CD40, y las células T expresan de forma constitutiva CD en su superficie.
- La interacción entre el receptor de células T y el péptido MHC conduce a la inducción en células T del ligando CD40.
- La unión de CD40 al ligando CD40 induce la expresión de B7- / en la APC.
- La unión de B7 / a CD en células T completa la costimulación e inicia la activación de células T.

Control genético de la autoinmunidad tiroidea en humanos y animales.

La susceptibilidad a la enfermedad tiroidea autoinmune humana incluye genes que codifican moléculas que juegan un papel en la función inmune, así como genes específicos de la tiroides.

## Genes relacionados con el receptor de TSH

Los polimorfismos en el gen TSHR contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad de Graves en los seres humanos. Un único polimorfismo de nucleótidos en el intrón del gen TSHR está asociado con variantes de empalme de ARN. Estas variantes polimórficas podrían contribuir a la autoinmunidad tiroidea al incrementar el “nivel de subunidad A potencialmente autoantigénica.

### Aire.

Las mutaciones en Aire, como las de los pacientes APECED, (autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystrophy) no son por sí mismas genes de susceptibilidad para la enfermedad tiroidea autoinmune. Sin embargo, el 50% de los pacientes APECED en el sur de Italia tenían anticuerpos contra la Tg, y en particular contra la TPO, así como sobre el hipotiroidismo en algunos pacientes (94). Una variedad de sustituciones de un solo nucleótido, pequeñas inserciones y deleciones en la secuencia codificante del gen Aire son responsables del mal funcionamiento de este gen en pacientes APECED.

## Genes que regulan las respuestas inmunitarias

Además de los MHC (major histocompatibility complex) clase I y clase II, es probable que varios genes de susceptibilidad para la enfermedad tiroidea autoinmune incluyendo, CD40, CTLA4, (cytotoxic T lymphocyte-associated factor) y CD 5, regulen las respuestas periféricas en los seres humanos. Intrigantes estudios funcionales se han realizado para explorar el mecanismo (s) por el que estos genes influyen en las respuestas autoinmunes. Consideraremos los genes reguladores de la inmunidad que pueden afectar la tolerancia central, así como controlar las respuestas a los autoantígenos tiroideos.

### **Receptor de IL- (CD 25) y FoxP 3**

Ambos genes marcadores podrían desempeñar un papel en la tolerancia central y / o en las respuestas inmunes periféricas. CD25 es un marcador para el receptor de IL- una cadena presente predominantemente en células T CD25 positivas (y en algunas células efectoras), y es un locus de susceptibilidad para la enfermedad de Graves.

### **El factor 4 asociado a linfocitos T ytotóxicos (CTLA4)**

CTLA4 fue la primera asociación no HLA identificada para la enfermedad de Graves. Es uno de los 10 locis confirmados de la enfermedad de Graves ( 6, 7) y también está asociado con otras enfermedades autoinmunes. Debido a que CTLA4 funciona bloqueando o reduciendo las interacciones entre las células T y APC, es probable que ejerza sus efectos tanto intratímicamente como en la periferia.

### **PTPN22**

La proteína fosfatasa- está asociada con la autoinmunidad tiroidea incluyendo la enfermedad de Graves. En las enfermedades autoinmunes en general, los estudios funcionales de las variantes PTPN proporcionan datos contradictorios. En un estudio, la sustitución se asoció con niveles aumentados de autoanticuerpos de receptor de acetilcolina en pacientes con miastenia gravis.

### **CD40**

Este gen regulador inmune, un miembro de la superfamilia de TNF, también se expresa en células no inmunes tales como células foliculares tiroideas. El genotipo CD40 asociado con la susceptibilidad a la enfermedad de Graves aumenta la expresión de la proteína CD40. En un modelo inducido de la enfermedad de Graves, los ratones trans-

génicos que expresan CD40 en el tiroides tenían respuestas de anticuerpos TSHR mejoradas y un hipertiroidismo más severo que los controles. Estos estudios confirman un papel importante para la expresión de CD40 intratiroidea en las respuestas inmunes que conducen a la enfermedad de Graves. Sin embargo, no se sabe si la expresión de CD40 está implicada en (por ejemplo) la reducción de la eficacia de la supresión de células T autorreactivas en el timo.

### Otros genes y mecanismos

El embarazo es bien sabido tiene influencia en la autoinmunidad tiroidea tanto antes como después del parto de un lactante. Sin embargo, el embarazo no puede ser un factor crítico en la ruptura de la auto-tolerancia a los autoantígenos tiroideos porque la autoinmunidad tiroidea está presente en muchas mujeres antes del embarazo, así como en las mujeres que no quedan embarazadas y en los hombres. Como es bien sabido, la autoinmunidad tiroidea es más común en mujeres que en hombres. Sin embargo, el sexo femenino por sí solo no puede ser un determinante primario para romper la tolerancia porque la autoinmunidad tiroidea ocurre en hombres y mujeres. Otros mecanismos que pueden contribuir a la base genética de la enfermedad autoinmune tiroidea incluyen la inactivación cromosómica X sesgada y el microquimerismo fetal.

### Tiroiditis de hashimoto

La tiroiditis de Hashimoto (HT) es una enfermedad autoinmune específica del órgano caracterizada por infiltración linfocítica dentro de las glándulas tiroides. HT es una enfermedad autoinmune de la tiroides, y ambas células asesinas naturales (NK) y linfocitos T podrían estar implicadas en su patogénesis. Debido a que los receptores similares a inmunoglobulinas (KIR) se expresan tanto

por las células NK como por subconjuntos de células T, puede haber una predisposición genética al desarrollo de HT. La función de las células NK está controlada por un equilibrio entre los receptores de superficie activadores e inhibidores; Los KIR son una de las familias más importantes de estos receptores. Los KIR genes se encuentran en el cromosoma 9q .4 y se caracterizan por un alto grado de polimorfismo.

La enfermedad de Hashimoto, también conocida como tiroiditis de Hashimoto, es una enfermedad autoinmune. Es la causa más común de hipotiroidismo.

La verdadera incidencia de la tiroiditis de Hashimoto es desconocida, pero es aproximadamente la misma que la enfermedad de Graves 0.3-1.5 casos por 1,000 habitantes por año. Probablemente está subdiagnosticada y su frecuencia parece estar aumentando. La enfermedad es 15- 20 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Se produce especialmente durante las décadas de los 30 a 50 años, pero puede ser visto en cualquier grupo de edad, incluidos los niños. En niños, la edad más común en la presentación es la adolescencia, pero la enfermedad puede ocurrir en cualquier momento, rara vez incluso en niños menores de año de edad.

Puede cursar con síntomas como: aumento del volumen de la glándula tiroides o bocio y disminución de su volumen con el paso del tiempo.

- Trastornos con la deglución.
- Intolerancia al frío.
- Aumento leve de peso
- Fatiga
- Estreñimiento
- Piel seca

- Pérdida de cabello
- Menstruaciones irregulares
- Menor capacidad de concentración.

Para el diagnóstico se requiere el dosaje de TSH , Anti cuerpos , anti-tiro-peroxidase (anti-TPO) , anti-thyroglobulin (anti-Tg) y la ecografía tiroidea.

## Referencia bibliografica

---

1. Aad G, Abbott B. Evidence for the Higgs-boson Yukawa coupling to tau leptons with the ATLAS detector, JHEP. 2015;2-10.
2. Roldan MB, Alonso M. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12:27–31.
3. Triolo T, Armstrong T. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 2011; 34:1211–1213.
4. Kordonouri O, Deiss D, Danne T. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002;19: 518–521.
5. Dost A, Rohrer TR. DPV Initiative and the German Competence Network Diabetes Mellitus. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr* 2015; 84:190–198.
6. Mohn A, Di Michele S. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002;19:70–73.
7. Holmes GKT. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002;87:495–498.
8. Rewers M, Liu E, Simmons J. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:197–214.
9. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G. Screening for celiac disease in type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;136(1):170-6.

10. Castano L, Eisenbarth GS. Type-1 diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse, and rat. *Annu Rev Immunol*. 1990;8:647-79.
11. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015(58):980–987.
12. Gupta B, Hawkins RD. Epigenomics of autoimmune. *Diseases Immunol Cell Biol* 2015(93):271–276.
13. Simon E, Regnell. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia* 2017 (60): 1370–1381.
14. Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016(387):2331–2339.
15. Hamaï A, Laine AP. Patterns of  $\beta$ -cell autoantibody appearance and genetic associations during the first years of life. *Diabetes* 2013 (62):3636–3640.
16. Delli AJ, Lindblad B. Type 1 diabetes patients born to immigrants to Sweden increase their native diabetes risk and differ from Swedish patients in HLA types and islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 2010 (11):513–520.
17. Salvi M, Fukazawa H. Role of Autoantibodies in the Pathogenesis and Association of Endocrine Autoimmune Disorders”. *Endocrine Reviews*. 1988;(4):450-66.
18. Jeffrey P, Krischer, Kristian F. Genetic and Environmental Interactions Modify the Risk of Diabetes-Related Autoimmunity by 6 Years of Age: The TEDDY Study. *Diabetes Care* 2017;(40):1194–1202.

19. Dahlquist G, Blom L, Holmgren G. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years a six-year prospective study. *Diabetologia* 1985(28):802–808.
20. La Torre D, Seppanen Laakso T, Larsson H. Decreased cord blood phospholipids in young age-at-onset type 1 diabetes. *Diabetes* 2013 (62):3951–3956.
21. Oresic M, Gopalacharyulu P. Cord serum lipidome in prediction of islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabetes* 2013(62):3268–3274.
22. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016 (12):154–167.
23. Bonifacio E, Hummel M, Walter M. IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004 (27):2695–2700.
24. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;(87):489 – 499.

25. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009;(32):231–239.
26. McLachlan and Rapoport Tolerance and Thyroid Autoimmunity .*Endocrine Reviews*, February 2014 35(1):59–105.

# 05 Capítulo Enfermedades renales autoinmunes

Alexander Ojeda Crespo; Luis Serrano Figueroa; Alexander Ojeda Cedillo

En la mayoría de las patologías renales, los mecanismos inmunológicos son responsables del inicio y amplificación de la lesión renal. Existen dos grandes tipos de mecanismos: humorales, que conducen a la formación de anticuerpos; éstos, al unirse al correspondiente antígeno forman complejos inmunes que se depositan en los glomérulos y activan localmente otros mecanismos que pueden actuar como efectores o amplificadores de la injuria renal y los mecanismos celulares en los cuales hay atracción y activación de células inmunocompetentes en los glomérulos y/o en el túbulo intersticio renal. Estas células liberan diversos mediadores que serán los responsables de los trastornos funcionales.

---

**Alexander Ojeda Crespo:** Doctor Medicina y Cirugía. Especialista en Nefrología Clínica. Magister en Nutrición. Diplomado en Docencia Universitaria. Docente titular de Nefrología-Fisiopatología-Nutrición – UTMACH

**Luis Serrano Figueroa:** Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Nefrología. Director de la Unidad de diálisis INRIDI San Martín. Docente de Nefrología la Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Guayaquil

**Alexander Ojeda Cedillo:** Médico General. Residente del Hospital del IESS Machala

Los mecanismos inmunológicos ocurren en dos fases (ver Figura 1): fase de activación, en la cual clásicamente una célula procesadora de antígeno (macrófagos, células dendríticas, o células residentes renales: mesangiales, fibroblastos y células tubulares), localizada en el riñón o fuera de él, fagocitan un antígeno, lo digieren, lo procesan y lo presentan a un linfocito T cooperador (CD4+) que posee receptores específicos (TCR). El antígeno es presentado en forma de un péptido contenido en una molécula MHC clase II, y en presencia de moléculas co-estimuladoras. De esta interacción resulta la activación del linfocitos T3; durante este proceso se liberan citocinas que inducirían una reacción de tipo humoral con formación de anticuerpos (principalmente cuando se activan linfocitos TH2), o una reacción inflamatoria de tipo celular (cuando se activan los linfocitos TH1).

Otra forma de activación que no requiere el procesamiento y presentación antigénica clásica ya mencionada, es la que realizan los “superantígenos”; éstos se unen directamente (en forma no procesada) a la región variable de la cadena  $\beta$  ( $V\beta$ ) de los receptores antigénicos presentes en ciertos subtipos de linfocitos T y favorecen la unión de estos receptores a las moléculas MHC que se encuentran en la célula presentadora de antígenos. De esta interacción resulta la activación de linfocitos T con producción de citocinas y anticuerpos. Este tipo de activación es importante en glomerulonefritis asociadas a estafilococcus aureus resistentes a metilicina, y puede actuar como modulador de nefritis lúpica experimental.

La fase efectora ocurre cuando se forman de complejos inmunes que se depositan en el riñón y se activa el sistema de complemento y otros mecanismos que conducen a la liberación de mediadores, como las quimiocinas y citocinas, que atraen y activan células inmunocompetentes (macrófagos y linfocitos) en el glomérulo e intersticio; estas células producirán más mediadores que actuarán como efectores de la injuria. Durante estos mecanismos también se activan células residentes renales (mes-

angiales, podocitos, epiteliales tubulares, endoteliales) que al producir más mediadores amplifican la lesión.

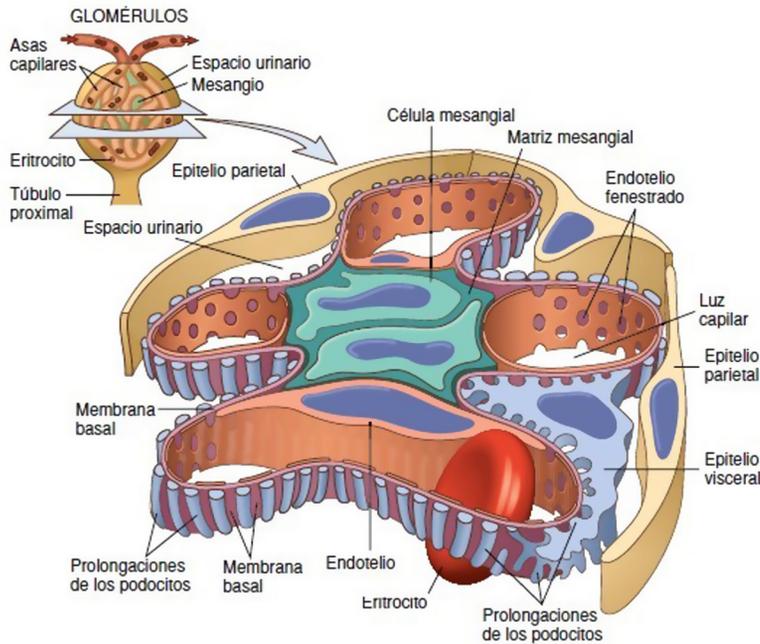
La mayor o menor participación de uno u otro mecanismo varía de acuerdo al tipo de glomerulonefritis. En las glomerulonefritis iniciadas por complejos inmunes, los mecanismos humorales inician el proceso, pero subsecuentemente hay participación de mecanismos celulares que serán los responsables del daño estructural. En otros casos, como en las glomeruloesclerosis focal y segmentarias, hay menos evidencias de participación del sistema humoral y probablemente los mecanismos celulares juegan un papel importante.

## Glomerulonefritis

El término glomerulonefritis (GN) incluye un conjunto de enfermedades caracterizadas por una pérdida de las funciones y estructuras normales del glomérulo renal. Desde un punto de vista morfológico, el glomérulo es un vaso especializado con dos componentes fundamentales que son las células y la matriz extracelular. En las GN se producen alteraciones en el número y fenotipo de las células glomerulares, así como en el depósito de matriz extracelular. La combinación de estos cambios ocasiona que las alteraciones estructurales en las GN sean muy variadas, desde la hiper celularidad endocapilar de las GN agudas a la esclerosis global en las fases finales de la mayoría de las GN, o a la ausencia de lesiones que encontramos en la GN de lesiones mínimas.

Desde un punto de vista funcional, el glomérulo tiene dos funciones principales: mantener una filtración glomerular adecuada y evitar que en este proceso se produzca paso de macromoléculas o elementos formes a la orina (figura 1). La pérdida de su integridad funcional da lugar a una serie de alteraciones clínicas que primarias o secundarias, según se conozca la etiología o no.

Figura 1



Fuente: Revistanefrologia.com

Hablamos de GN primarias cuando la afectación renal no es la consecuencia de una enfermedad más general y las manifestaciones clínicas están restringidas al riñón, y de GN secundarias cuando la afectación está en el seno de una enfermedad sistémica: lupus, diabetes, etc. Las glomerulopatías constituyen un grupo de enfermedades primarias del riñón, que de no ser identificadas y tratadas adecuadamente, conllevan a enfermedad renal crónica (ERC). En reportes de otros países representa el 30% de causa de enfermedad renal estadio 5, precedidas por diabetes e hipertensión, sin embargo en pacientes jóvenes estas son la principal causa.

Las glomerulopatías, o el fallo de dichas unidades, significan un compromiso en el filtrado renal que puede alterar el sedimento o deteriorar la función misma de todo

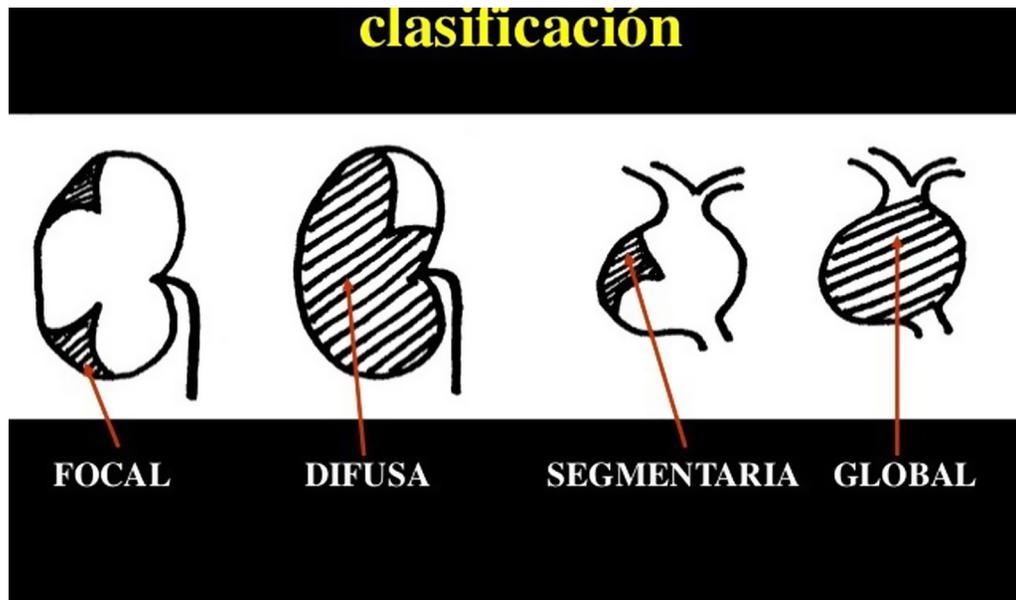
el órgano. Estas incluyen un amplio rango de enfermedades, con diversas etiologías. Pueden ser genéticas (Alport), metabólicas (diabetes), de depósito (amiloidosis) o inmunitarias. Este último grupo es el que más nos concierne, e incluye las glomerulonefritis (GN) primarias y secundarias:

Las GN primarias están confinadas en gran medida al glomérulo. Esto no quita que tengan impacto sistémico secundario, con síntomas como edemas o HTA.

Las GN secundarias, en tanto, son parte de un cuadro más general o sistémico.

A su vez, las lesiones del glomérulo pueden ser focales (<50% glomérulos afectados), difusas (>50%), segmentarias y globales o generalizadas (figura 2).

Figura 2



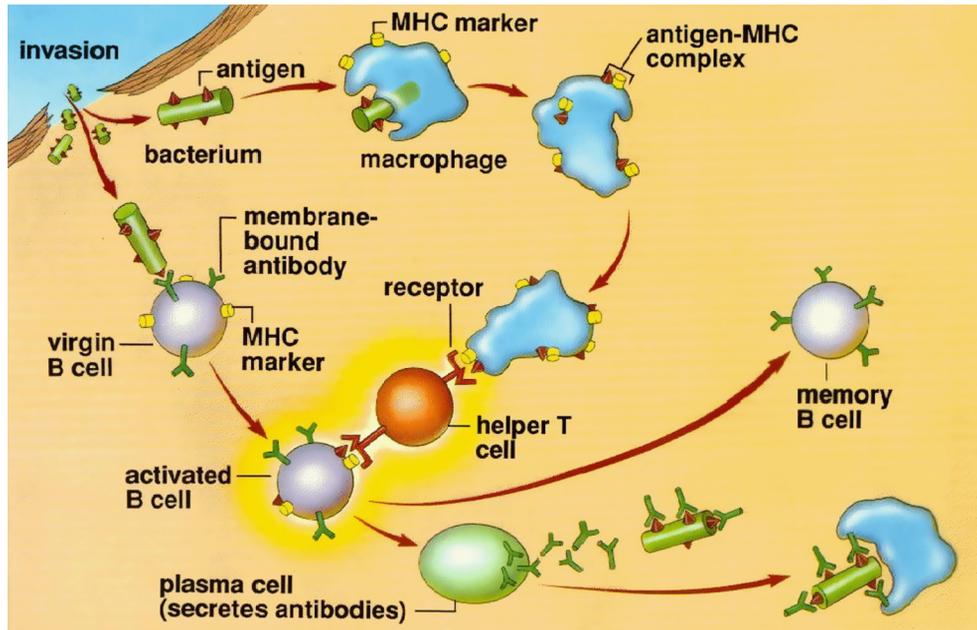
Fuente: Gary D, Hammer, Stephen J, McPhee. Fisiopatología de la enfermedad

No existen signos clínicos específicos para diagnosticar cada una de las diferentes glomerulopatías, estas pueden presentarse como: síndrome nefrótico, nefrítico, proteinuria asintomática, hematuria asintomática y deterioro rápido de función renal como en las glomerulopatías rápidamente progresivas. Las glomerulopatías primarias son: la enfermedad de cambios mínimos, nefropatía membranosa, glomerulosclerosis focal y segmentaria primaria, glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía por Iga. La biopsia renal es indispensable para diagnosticar este tipo de patologías, podemos definir el patrón morfológico y es de gran utilidad para descartar glomerulopatías secundarias como: nefropatía lúpica, vasculitis, infecciosas y anomalías congénitas.

## Etiología

Las GN primarias son enfermedades de base inmunológica aunque en la mayoría se desconoce el antígeno o causa última de la enfermedad. La inmunidad desempeña un papel fundamental en el desencadenamiento de muchos tipos de lesiones glomerulares. En algunos casos la activación inespecífica de la inflamación puede causar o agravar el daño glomerular. También microorganismos infecciosos pueden desencadenar respuestas inmunes anómalas o frente a antígenos microbianos (figura 3). Por último, los factores genéticos pueden ser causa de nefropatía glomerular pero también pueden influir sobre la predisposición al desarrollo de lesión glomerular, sobre la progresión de la misma o sobre la respuesta al tratamiento.

Figura 3



Fuente: [revistanefrologia.com](http://revistanefrologia.com)

## Epidemiología

Según datos del registro español de GN con datos de biopsia renales del periodo 1994-2010 y más de 18.800 biopsias, la nefropatía IgA (13,4%), la glomerulosclerosis segmentaria y focal (7,9%) y la GN membranosa (7,2%) constituyen casi la mitad de la patología renal biopsiada. El síndrome nefrótico (SN) es la forma clínica más frecuentemente biopsiada (31,8%) aunque en pacientes mayores de 65 años se iguala a la insuficiencia renal aguda. Por edades, la nefropatía por lesiones mínimas sigue siendo las patologías más frecuentes en menores de 15 años (23,2%) y las GN rápidamente progresivas en sujetos mayores de 65 años (16,8%).

## Clasificación

Las GN primarias son entidades muy heterogéneas tanto por su etiología como por su evolución. No es posible hacer una clasificación única que permita diferenciar las GN en grupos homogéneos. De acuerdo a datos evolutivos, histológicos y clínicos podemos clasificar las GN en diversos tipos.

### Según su evolución:

- Aguda: comienza en un momento conocido y habitualmente con síntomas claros. Suele cursar con hematuria, a veces proteinuria, edemas, hipertensión (HTA) e insuficiencia renal (IR).
- Subaguda: suele tener un comienzo menos claro y con un deterioro de función renal progresivo en semanas o meses, sin tendencia a la mejoría.
- Crónica: independientemente del comienzo tiende a la cronicidad en años. Suele cursar con hematuria, proteinuria, HTA e IR con evolución variable a lo largo de los años pero con tendencia a progresar una vez que se instaura el daño.

Es la clasificación más utilizada y aporta información pronóstica de utilidad. Las diferentes enfermedades glomerulares pueden compartir las manifestaciones clínicas lo que dificulta el diagnóstico y explica el papel decisivo que desempeña la biopsia. En este sentido, además, la biopsia renal permite al clínico no solo disponer de un diagnóstico para aplicar un tratamiento específico, sino detectar el tipo de lesión aguda o crónica que puede no sospecharse por la historia clínica. La presencia de lesiones más crónicas, potencialmente no reversibles, puede evitar tratar lesiones con pocas probabilidades de responder.

GN proliferativas: aumento del número de algunas células glomerulares.

- GN mesangial: GN mesangial IgA, GN mesangial IgM.
- GN membrana-proliferativa o mesangiocapilar.
- GN postestreptocócica o endocapilar difusa.
- GN extracapilar.

GN no proliferativas: sin aumento del número de células de los glomérulos.

- Nefropatía por cambios mínimos.
- Glomerulosclerosis segmentaria y focal.
- GN membranosa o extramembranosa.

### **Según la clínica:**

La expresión clínica de las GN es el resultado de la combinación de hematuria (macro o microscópica), proteinuria (con o sin SN) e IR en los casos en los que se produce bien aguda (síndrome nefrítico) o crónica. La HTA se asocia en 1/3 de los casos. De acuerdo a los datos clínicos podemos clasificar las GN según 6 patrones:

Alteraciones urinarias asintomáticas: analíticamente se manifiesta como hematuria microscópica y/o proteinuria nunca  $>3\text{g/día}$

Hematuria macroscópica: brotes de hematuria macroscópica sin coágulos que típicamente pueden coincidir con infecciones intercurrentes. Entre los brotes el sujeto suele estar asintomático salvo que puede persistir hematuria microscópica y/o proteinuria leve-moderada.

Síndrome nefrítico: la presencia de proteinuria  $> 3.5\text{ g/día}$  en adultos y  $>40\text{ mg/h/m}^2$  en niños, con hipoalbuminemia.

Síndrome nefrítico: cuadro clínico agudo caracterizado por oliguria, hematuria, proteinuria generalmente  $<3\text{g/día}$ , edema e HTA.

GN rápidamente progresiva: se caracteriza por la aparición gradual de proteinuria, hematuria e IR que progresa en un periodo de días o semanas.

GN crónica: se caracteriza por anomalías urinares persistentes (hematuria microscópica), deterioro lento y progresivo de la función renal y proteinuria moderada o intensa. El tiempo de progresión hacia la IR terminal es variable.

En la (Tabla 1) se muestra la clasificación de las GN primarias correlacionando las manifestaciones clínicas e histológicas. En la (Grafico 1) se muestran los hallazgos serológicos de las GN primarias. En la (Grafico 2) se muestran los hallazgos serológicos de las GN primarias.

Grafico 1. Clasificación de las glomerulonefritis primarias por inmunología

Glomerulonefritis	C <sub>4</sub>	C <sub>3</sub>	ASLO	AMBG	ANCA
Lesiones mínimas	N	N	-	-	-
Focal y segmentaria	N	N	-	-	-
GN Membranosa	N	N	-	-	-
Nefropatía IgA	N	N	-	-	-
GN Menbrana-proliferativa					
Tipo I	N/↓↓	↓↓	-	-	-
Tipo II	N	↓↓↓	-	-	-
GN Extracapilar					
Anti-MBG	N	N	-	++	±
Inmunocomplejos	N/↓↓	N/↓↓	-	-	±
ANCAS	N	N	-	-	+++
GN Endocapilar	N/↓	↓↓	+++	-	-

AMBG: anticuerpos anti membrana basal glomerular

ANCA: anticuerpos anticitoesdms de neutrófilo

Fuente: revistanefrologia.com

Grafico 2. Clasificación de las Glomerulonefritis por cuadro clínico

Glomerulonefritis	AASU	Hematuria recidivante	Síndrome nefrótico	Síndrome nefrítico	IRRP	GN crónica
Lesiones mínimas	-	-	++++	-	-	-
Focal y segmentaria	+	-	+++	-	-	++
GN Membranosa	+	-	+++	-	-	+
Nefropatía IgA	++	++	+/-	-	+	+++
GN Membrana-proliferativa	+	-	++	++	-	+
GN Extracapilar	-	-	+	++	++++	+
GN Endocapilar	+	-	+	++++	-	-

AASU, alteraciones asintomáticas del sedimento urinario, IRRP, insuficiencia renal rápidamente progresiva

Fuente: [revistanefrologia.com](http://revistanefrologia.com)

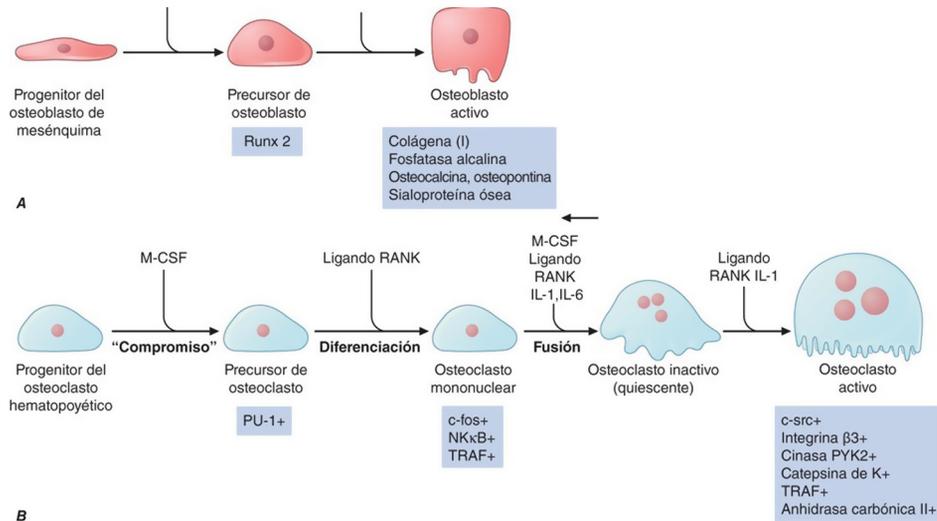
## Marcadores inmunológicos en orina para lupus eritematoso

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por células B y T autorreactivas y autoanticuerpos, incluyendo anticuerpos anti-nucleares y anti-ADN. La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones de múltiples órganos de LES, y es un importante factor pronóstico; Por lo tanto, se necesitan enfoques terapéuticos y biomarcadores nuevos y mejorados. La proteína de orina y la creatinina sérica (Cre) se utilizan tradicionalmente como marcadores de NL. Como los pacientes con LES pueden tener varias nefropatías complicadas en el largo curso de tratamiento, incluyendo NL, nefropatía inducida por fármacos y nefropatía diabética, se necesitan nuevos marcadores que puedan discriminar entre estas lesiones renales complicadas.

La osteopontina (OPN) es una glicoproteína secretora, cuya masa molecular oscila entre 44 y 66 kDa debido a la variación de la glicosilación. OPN se expresa por osteoblas-

tos, macrófagos, células T activadas y células epiteliales tubulares distales. En particular, OPN producido por los osteoblastos pueden activar la resorción ósea por osteoclastos (figura 4).

Figura 4



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e: www.accessmedicina.com Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Fuente: Dennis L, Kasper, Antony S, Fauci.

OPN se considera importante en tanto normal y desregulada respuestas inmunes, ya que promueve la infiltración de macrófagos y células T a los sitios inflamatorios. De longitud completa OPN (OPN completo) se escinde por proteasas incluyendo la trombina y la metaloproteinasa de matriz (MMP) -3, y el fragmento N-terminal de la escindido OPN (OPN N-media) acelera la infiltración de células inmunes. Se estableció que las células T senescentes se incrementan en ratones BWF1, un conocido modelo animal propenso al lupus. También demostraron que OPN secretada por células T senescentes inhibe la apoptosis de las células B y ayuda en la producción de autoanticuerpos y la formación de centros germinales.

Además, el OPN puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología del LES. El nivel de expresión de

OPN en el epitelio tubular distal se correlaciona tanto con la creatinina sérica como con el número de monocitos que se infiltran en tejidos intersticiales renales de pacientes con diversas formas de glomerulonefritis, incluyendo LN. Varios artículos han informado de que la concentración de orina y suero OPN se incrementa en pacientes con LES y se correlaciona con la actividad de la enfermedad.

Se informó mayores niveles de OPN en el plasma y la orina de los pacientes con LES en comparación con los controles sanos (HC), aunque no distinguen entre OPN completo y OPN N-mitad.

Si bien los informes anteriores implican una asociación de OPN con la fisiopatología del LES, especialmente con la nefritis lúpica, no se ha descrito la asociación de OPN lleno y OPN N con fisiopatología del lupus. En este estudio, se midió la concentración de OPN en plasma y orina de HC, no LN SLE, LN, y otras enfermedades renales con dos sistemas de ELISA que identifican OPN completo y OPN N-mitad, respectivamente. Se evaluó el papel de las dos formas de OPN en la fisiopatología de LN, y la utilidad de su plasma y la concentración de orina como marcadores de la actividad de la enfermedad en LN.

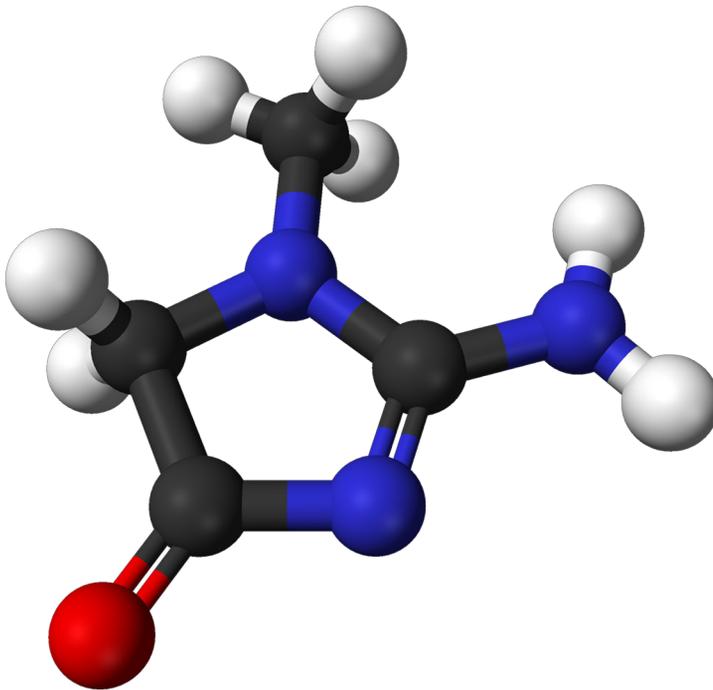
### **La Activación del receptor de IL-2 en los podocitos: ¿Es un mecanismo potencial para lesión de los podocitos en el síndrome nefrótico idiopático?**

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es una condición clínica que ocurre principalmente en niños. Se caracteriza por proteinuria masiva, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edema. Los diagnósticos histológicos más comunes en pacientes con INS son el síndrome nefrótico de cambio mínimo (MCNS) y la glomeruloesclerosis segmentaria focal (GEFS). La mayoría de los pacientes con MCNS siguen siendo sensibles a los esteroides con un buen resultado a largo plazo. Sin embargo, el 20% de estos pacientes desarrollan síndrome nefrótico idiopático resistente a esteroides (SRINS) con progresión a la enfer-

medad renal en etapa terminal (ESRD). En hasta el 50% de estos casos, el síndrome nefrótico se presenta casi inmediatamente después del trasplante renal, lo que sugiere la existencia de un factor circulante responsable del síndrome nefrótico en estos pacientes.

El podocito es una célula que juega un papel clave en el SNI. Defectos de los genes del podocito específicos como la nefrina y podocina (figura 5) puede causar síndrome nefrótico. Sin embargo, es importante señalar que las mutaciones de un solo gen sólo representan una minoría de los pacientes con SNI. En pacientes con SNI, se ha postulado que las citoquinas producidas por las células T aumentan la permeabilidad de la membrana basal glomerular.

Figura 5



Fuente: AJP - Renal Physiology.

Los factores de permeabilidad potencial en el SNI incluyen: factor de permeabilidad vascular (VPF), hemopexina y receptor de uroquinasa soluble (suPAR) La unión de suPAR a su receptor en los podocitos resultados en el pie proceso de fusión y proteinuria. Sin embargo, estudios recientes no apoyan el papel de suPAR en la diferenciación entre los pacientes con FSGS idiopática y aquellos con GEF secundario, o pacientes con GEFS y otras enfermedades glomerulares.

El suero de pacientes con SNI durante la recaída, han aumentado los niveles de citoquinas, como IL-2, IL-4 e IL-8. Hemos informado de que los linfocitos T de pacientes con SIN en la recaída (MCNS, FSGS) han aumentado IL-2 mRNA Además, se ha demostrado en pacientes con cáncer, que el tratamiento con IL-2 puede inducir proteinuria que se resuelve una vez que esta terapia se suspende. La infusión de IL-2 en ratas in vivo da lugar a la fusión del proceso pie podocito y la proteinuria. A pesar de esta asociación clara, el mecanismo para la proteinuria inducida por IL-2 permanece desconocido.

La autofagia, una vía lisosomal regulada que desempeña un papel en el reciclado del citoplasma y la eliminación de organelos no funcionales, es crucial para la supervivencia y la homeostasis de las células Podocitos mantener un alto nivel basal de autofagia y autofagia defectuosa podría desempeñar un papel en la facilitación podocito lesión. La inhibición de la autofagia podría inducir la apoptosis podocitos mediante la activación de la vía pro-apoptótica del retículo endoplasmático . En el presente estudio, hemos demostrado la expresión de IL-2R en murino podocytes y demostró el efecto de IL-2 en podocito apoptosis y autofagia. La hipótesis de que los podocitos murinos expresar una IL-2R funcional, que a su activación puede causar lesiones en el podocito.

El podocito renal desempeña un papel importante en el mantenimiento de la integridad estructural de la membrana basal glomerular. Hemos informado anteriormente que los pacientes con síndrome nefrótico idiopático (SNI) han aumentado la producción de IL-2. La hipótesis de

que los podocitos expresan un receptor de IL-2 (IL-2R) y la señalización a través de este receptor puede dar lugar a lesión podocitaria. Los resultados mostraron que podocitos expuestos a IL-2 han aumentado la fuga de albúmina a través de la monocapa. Se concluye que los podocitos murinos expresan la IL-2R, y que la activación a través de la IL-2R resulta en la lesión podocyte. A continuación, se investigaron los signos de lesión celular y los datos mostraron que los marcadores pro-apoptóticos Bax y cFLIP aumentaron significativamente después de la exposición a IL-2, mientras que LC3 II se redujo. Además, la despolarización mitocondrial y la apoptosis aumentaron significativamente después de la activación de la IL-2R. Se utilizó un ensayo de permeabilidad paracelular para monitorear la integridad estructural de una monocapa de podocitos después de la exposición a IL-2. Los resultados mostraron que podocitos expuestos a IL-2 han aumentado la fuga de albúmina a través de la monocapa. Se concluye que los podocitos murinos expresan la IL-2R, y que la activación a través de la IL-2R resulta en la lesión podocyte. A continuación, se investigaron los signos de lesión celular y los datos mostraron que los marcadores pro-apoptóticos Bax y cFLIP aumentaron significativamente después de la exposición a IL-2, mientras que LC3 II se redujo. Además, la despolarización mitocondrial y la apoptosis aumentaron significativamente después de la activación de la IL-2R.

### **Varios factores de permeabilidad glomerular en el síndrome nefrótico idiopático.**

El síndrome nefrótico idiopático (SIN) es la forma más frecuente de NS en niños, representando más del 90% de los casos entre 1 y 10 años de edad y el 50% después de los 10 años de edad<sup>1</sup>. El SIN se define por la asociación de las características clínicas de la SN con los hallazgos de la biopsia renal de borramiento difuso del proceso de pie en microscopía electrónica y cambios mínimos (también denominados enfermedad de cambio mínimo (MCD) o glomeruloesclerosis segmentaria focal (GEFS) o proliferación mesangial difusa (DMP) en microscopía de luz.

La mayoría de los pacientes tienen hallazgos histológicos de MCD. La respuesta a la terapia con esteroides (síndrome nefrótico sensible a esteroides [SNSE] frente a síndrome nefrótico resistente a los esteroides [SRNS] es de mayor importancia pronóstica en relación a las características histológicas visualizadas en la biopsia renal inicial. En general, el resultado renal de los niños con SN esteroideos dependientes es excelente, siempre y cuando los pacientes siguen siendo esteroide sensible. A pesar de un resultado favorable a largo plazo, los efectos adversos del tratamiento contribuyen a la calidad de vida inferior de los niños y sus familias en caso de SSNS. La gran mayoría de los pacientes con MCD (> 90%) responden a la terapia con glucocorticoides, mientras que sólo el 50% de los que tienen DMP y el 30% de los que tienen FSGS se espera que lo hagan. Contrariamente a SSNS, SRNS conduce a la enfermedad renal crónica (ERC) y la insuficiencia renal terminal (ESRF) en alrededor del 50% de los pacientes. En un estudio reciente, se encontró una causa de un solo gen en el 29,5% de los casos de SRNS. Dentro de los grupos de edad clínicamente relevantes, la fracción de las familias con la detección de la single-gen causa fue como sigue: inicio en los primeros 3 meses de vida (69,4%), entre 4 y 12 meses de edad (49,7%), entre 1 y 6 (25,3%), entre 7 y 12 años (17,8%) y entre 13 y 18 años (10,8%).

En una cohorte de SRNS esporádicos (sin síntomas extra-renales, ausencia de antecedentes familiares de enfermedad o consanguinidad y ausencia congénita) se encontró una causa genética en el 32,3% de los niños con SRNS versus el 0% en 38 niños con SSNS. En el mismo estudio, las alteraciones genéticas también se asociaron con la respuesta a agentes inmunosupresores en niños con SRNS (0% de los pacientes con alteraciones respondieron versus 57,9% de los pacientes sin alteraciones). Sorprendentemente, sin embargo, algunos pacientes que presentan una mutación son sensibles a los esteroides o mejoran con ciclosporina. Esta respuesta aparentemente paradójica a la ciclosporina podría atribuirse a la estabilización del cito esqueleto podocitario por este compuesto.

## Evidencia de un factor circulante en el INS

El papel fisiopatológico de un factor circulante que afecta la estructura y función de los podocitos se apoya principalmente en las siguientes observaciones: (1) proteinuria nefrótica curada espontáneamente en pocos días en un niño nacido de una madre con FSGS y síndrome nefrótico; (2) el trasplante exitoso en un paciente diabético de un injerto extraído de un receptor de FSGS trasplantado debido a la recurrencia intratable de proteinuria masiva e insuficiencia renal; (3) la perfusión de glomérulos de rata aislados con plasma de pacientes con FSGS induce un aumento de la permeabilidad capilar glomerular a la albúmina en comparación con el plasma de control normal; (4) después del trasplante renal de un órgano de un donante sin la enfermedad, aproximadamente el 30% de los pacientes con FSGS desarrollan proteinuria masiva dentro de las horas a los días después del trasplante seguido más tarde por lesiones histológicas de FSGS; (5) algunos de esos pacientes son tratados con éxito con el intercambio de plasma cuando se aplican a principios; (6) la plasmaféresis preventiva reduce el riesgo de recurrencia FSGS tras el trasplante.

La gran mayoría de las recurrencias no están asociadas con mutaciones. Aunque excepcional, se han descrito recaídas del síndrome nefrótico después del trasplante en algunos pacientes con mutaciones. Algunos de ellos podrían atribuirse a auto-anticuerpos dirigidos al neo-antígeno constituido por las proteínas de los podocitos trasplantados como en el caso de defectos para NPHS1 gen. Sin embargo, esta hipótesis no es aplicable en caso de recurrencia cuando las mutaciones se refieren a antígenos "ocultos" dentro del citoesqueleto como podocin o actina 4.

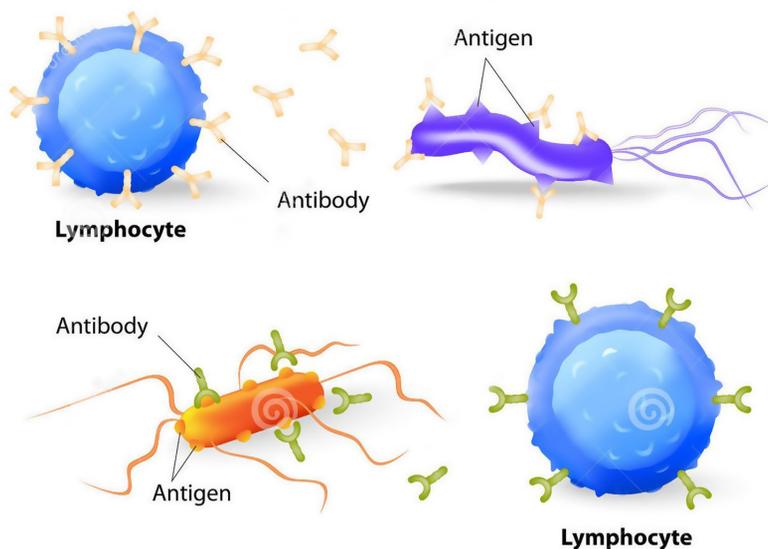
## Factores de respuesta inmune y permeabilidad

La investigación sobre las causas inmunológicas del SNI se complica por la necesidad de observar grupos homogéneos de pacientes, lo que a menudo no ocurre ya que la duración de la proteinuria varía en el momento de la pre-

sentación y algunos pacientes pueden haber comenzado ya el tratamiento. Hiperlipidemia, que es una complicación común, podría modular el sistema inmunológico. Esos escollos pueden explicar al menos parcialmente las discrepancias observadas entre los datos de diferentes estudios.

El papel del sistema inmunológico en la fisiopatología del SNI ha sido sospechado por décadas. Esta hipótesis fue sugerida por la respuesta a los fármacos inmunosupresores y la asociación con la enfermedad de Hodgkin y con alergias. Se han publicado muchos informes sobre pacientes que desarrollaron NS después de haber experimentado reacciones alérgicas a los alérgenos inhalados o ingeridos después de las vacunas y picaduras de insectos. Además, la incidencia de atopia se reportó mayor en pacientes con INS que en sujetos sanos, oscilando entre el 17 y el 40% en los pacientes con MCD, en comparación con el 10-23% en los sujetos controlados por edad. Las alergias están asociadas con una elevada producción de IgE por los linfocitos B, y varios investigadores han informado de una elevación de la IgE en el suero de los pacientes con NE.

Figura 6



## Células T

La primera evidencia experimental que sugiere un papel fisiopatológico de los linfocitos en el SIN fue reportada por Lagrue y colaboradores en 1975 que mostraron que el sobrenadante de linfocitos de pacientes con MCD estimulado in vitro por concanavalina A contiene un factor que modifica la permeabilidad vascular (figura 6).

Las células T CD8-positivas de los pacientes con INS son clonalmente expandidas, lo que no se observa en los controles sanos. Se observan altos niveles de actividad de unión a ADN de NF- $\kappa$ B (factor nuclear  $\kappa$ B) en células T de pacientes con MCD no tratados durante la recaída en comparación con los pacientes con MCD en remisión mientras se tratan con inmunosupresores. En un estudio in vitro, las células T produjeron interleucina IL-13 espontáneamente, y las células B expresaron constitutivamente los receptores IL-13 (IL-13R). Además, las células T estimularon células IgE negativas a la superficie (sIgE-) y sIgG4-B para producir IgE e IgG4, respectivamente, y la producción de IgE e IgG4 fue bloqueada específicamente por el anticuerpo anti-IL-13. Una elevada expresión de IL-13 mRNA también se muestra. Van de Berg y Weening han estudiado, mediante PCR cuantitativa en tiempo real, la expresión de IL-1 $\beta$ , IL-1ra (antagonista del receptor de IL-1), IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  por PBMC de pacientes con MCD durante la recaída y la remisión y de un grupo control de pacientes con NS causados principalmente por alteraciones endógenas dentro del filtro glomerular, por ejemplo, mutaciones en los genes que codifican nefrina y podocina. Fuera de las citoquinas estudiadas, sólo la expresión de IL-10 e IL-13 mRNA fue significativamente regulada en la recaída MCD de pacientes cuando se compara con los pacientes MCD en remisión. Estos últimos autores y otros (para una revisión, han mostrado que los podocitos constitutivamente expresan complejos receptores trans-membrana funcionales para IL-4, IL-10, IL-13 y TNF- $\alpha$ . El posible papel de la IL-13 también es sugerido por un modelo de rata de NS. IL-13 se

sobreexpresó en ratas Wistar mediante transfección de un vector de expresión de mamífero clonado con el gen de IL-13 de rata. Las ratas transfectadas con IL-13 mostraron albuminuria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia significativas. No se observaron cambios histológicos significativos en los glomérulos. Sin embargo, la microscopía electrónica mostró hasta un 80% de la fusión de podocitos. Glomerular expresión génica fue significativamente regulada para CD80, IL 4R, y IL13R y downregulated para nefrina, podocin, y dystroglycan. La tinción de inmunofluorescencia intensidad se redujo de nefrina, podocin, y distroglicano.

Debido al papel patogénico de la IL-13 en el asma y la inducción de la expresión del gen CD80 glomerular en un modelo experimental de proteinuria inducido por IL-13, se ha sugerido que la relación entre alergia e INS podría ser la estimulación por IL-13 de la expresión de CD80 en podocytes frágiles. Los niveles de CD80 urinario están aumentados en pacientes con MCD durante la recaída y volver a la normalidad después de la remisión. La evidencia de que la fuente del CD80 es el podocito fue sugerida por el hallazgo de que el CD80 fue expresado por podocitos en muestras de biopsia de riñón de pacientes con MCD en la recaída y que el peso urinario de CD80 fue compatible con un origen podocitario.

El TNF alfa es secretado por células T y otros tipos de leucocitos. El éxito del tratamiento de SRNS en el riñón nativo o de SRNS recaída tras trasplante renal con anticuerpos anti-TNF  $\alpha$  sugiere fuertemente que TNF  $\alpha$  participa en la patogénesis de algunos tipos de INS. Esta hipótesis también es apoyada por los altos niveles de TNF  $\alpha$  en sangre en pacientes con enfermedad activa, normalizando con remisión y por un modelo animal de NS controlado por agentes anti-TNF  $\alpha$ . Bitzan et al. Han demostrado que podocyte  $\beta$ 3-integrina puede ser activado por el plasma de pacientes con FSGS recurrencia y esta activación podría ser revertida por el bloqueo de la vía de TNF- $\alpha$ .

## Células B

El tratamiento beneficioso por rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20, en SSNSs difícil sugiere un papel fisiopatológico para las células B. Una revisión sistemática reciente de 39 casos reportados (de los cuales 19 eran pediátricos) de recurrencia de FSGS en trasplante renal tratados con rituximab demostró que la remisión completa ocurrió en el 43,5% de los pacientes. El análisis multivariante reveló que la albúmina sérica normal a la recurrencia de la FSGS y la menor edad en el trasplante se asociaron con la respuesta. Las células B pueden estar involucradas a través de una vía no identificada independiente del anticuerpo, que podría ser un control sobre las células T. Sin embargo, las células B podrían actuar más directamente. De hecho, las observaciones de MCD en patologías asociadas con cadenas ligeras monoclonales sugieren una implicación potencial de inmunoglobulinas y / o de maquinaria defectuosa que conduce a inmunoglobulinas anormales. Otros argumentos para un papel de células B son: la detección de inmunoglobulina en glomérulos de la mitad de los pacientes, la prevención de recaídas durante el agotamiento de células B en la mayoría de los pacientes tratados con rituximab.

## Circulación del factor 1 de citoquina tipo cardiotropina

El grupo de Virginia Savin en los EE.UU. ha estudiado y caracterizado el factor circulante en FSGS mediante el análisis del plasma de los pacientes que se presentan con una recaída post-trasplante. Esos estudios se basan en métodos estándar de purificación bioquímica y análisis de características moleculares seguida de electroforesis en gel y espectrometría de masas. Han utilizado un ensayo funcional de actividad de permeabilidad con glomérulos de rata aislados que muestran cambios en la permeabilidad capilar glomerular a albúmina tras la incubación con el plasma o suero del paciente. Este ensayo ha hecho posible realizar etapas de purificación secuenciales y seleccionar fracción (s) con actividad mejorada. Han

demostrado que el factor de permeabilidad de la esclerosis focal (FSPF) reside en una fracción plasmática de 30 a 50 kDa. Utilizando galactosa como material de afinidad eficaz para enriquecer la actividad del plasma de FSGS, informaron que el factor 1 de citoquina de tipo cardiotropina (CLC-1, codificado por CLCF1), Un miembro de la familia de interleuquina 6, está presente en esta fracción enriquecida de plasma FSGS. CLC-1 aumenta glomerular Palb y su inyección causa proteinuria en ratas. Sin embargo, estos experimentos no excluyen la participación de otros factores de permeabilidad de unión a la galactosa. Curiosamente, CLC-1, se puede obtener a partir de células T activadas in vitro y es capaz de estimular las células B. Los autores de la hipótesis de que la galactosa administrada por vía oral o intravenosa en una etapa temprana podría prevenir el desarrollo de la ERC en pacientes con FSGS, impidiendo la unión del factor circulante en galactosa residuos presentes en la superficie de podocitos. El uso terapéutico de la galactosa está actualmente bajo investigación en ensayos clínicos. Recientemente se ha publicado un estudio piloto sobre este tema. Siete sujetos pediátricos con SRNS idiopática y actividad FSPF positiva fueron tratados con galactosa oral (0,2 g / kg / dosis dos veces al día) durante 16 semanas. El tratamiento indujo una reducción de la actividad FSPF, pero no de proteinuria. Se ha argumentado que esta falta de respuesta podría haber sido debido a las ya constituidas lesiones FSGS en el momento del tratamiento y que la galactosa se espera que sea de protección sólo en una fase temprana de la enfermedad.

## Hemopexina

Se ha demostrado que el plasma nefrótico altera una señalización dependiente del diafragma de hendidura y transloca la nefrina, la podocina y la proteína asociada a CD2 en los podocitos humanos cultivados. Esta alteración podría ser debido a la hemopexina (Hx). Hx es una proteína que contiene hemo. Se produce principalmente en el hígado,

y aumenta en la fase aguda de reacción a la inflamación o la infección. Se ha demostrado que Hx purificado con plasma y recombinante tiene actividad serina proteasa. Se ha sugerido que en condiciones normales, el Hx circulante es inactivo, pero bajo ciertas circunstancias Hx se activa como una serina proteasa. Hx activado ha demostrado tener efectos dramáticos en la barrera de filtración glomerular. Secciones renales incubadas con Hx tienen una reducción de la capa aniónica y de sialoglycoproteins.

Además, la hemopexina llevó a un aumento selectivo en el paso de la albúmina a través de monocapas de las células endoteliales glomerulares y una reducción de glicocálisis. Lo que queda por dilucidar son los eventos primarios que conducen a la activación de Hx. Una posibilidad reside en la inhibición de los inhibidores de Hx o en su fuga en la orina. En este último caso, la activación de Hx debería ser sólo un evento secundario dependiendo de la permeabilidad aumentada de la barrera de filtración glomerular a las proteínas.

### **El receptor soluble activador del plasminógeno tipo uroquinasa (su-PAR)**

El papel eventual del receptor del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPAR) en su forma soluble (suPAR) en la patogénesis del FSGS en humanos está en el centro de un debate entre científicos. Una revisión sobre este tema se ha publicado recientemente en nefrología pediátrica.

El evento inicial de FSGS parece ser la migración a lo largo de la membrana basal glomerular y el desprendimiento de podocitos. UPAR tiene un papel en la migración de linfocitos T activados, monocitos y neutrófilos a sitios de inflamación. La sobreexpresión de uPAR está asociada con la progresión de la enfermedad en las neoplasias malignas. Esas observaciones condujeron a la creación de modelos experimentales de FSGS utilizando suPAR.

Las características bioquímicas de uPAR son las siguientes: glycosylphosphatidylinositol (GPI) de la membrana de la glicoproteína anclada; consiste en tres dominios homólogos (DI, DII y DIII), que están codificados en el gen PLAUR; masa molecular entre 35 y 60 kDa dependiendo del estado glicosilado, mientras que el peso molecular suPAR oscila entre 20 y 50 kD. De importancia, los rangos MW son similares a los encontrados para el FSPF por el grupo de Savin. Los procesos de los pies de los podocitos contienen un citoesqueleto basado en actina que está unido a las moléculas de vitronectina de la membrana basal glomerular por la integrina  $\alpha3\beta1$  y  $\alpha v\beta3$ , que se unen a la vitronectina. La estimulación de integrinas induce procesos intracelulares que conducen a modificaciones del citoesqueleto de actina. El uPAR de Podocyte se une a la integrina ya la vitronectina. En los cultivos de podocitos y modelos murinos, uPAR se demostró que causa Vitronectina dependiente  $\alpha v\beta3$ -integrina activación -

## **Inmunología de la nefropatía membranosa**

Nefropatía Membranosa (NM) es una causa frecuente de síndrome nefrótico en adultos con una mayor incidencia en la 5-6 ° décadas, aunque el rango de edad de inicio es amplio 10. La MN puede ser secundaria al lupus eritematoso sistémico (nefritis lúpica clase V), a la infección con el virus de la hepatitis B u otros agentes, a los cánceres sólidos ya diversos fármacos o toxinas. NM también puede ocurrir como resultado de una respuesta aloinmune, por ejemplo, NM de novo después del trasplante de riñón y durante la enfermedad crónica del injerto contra el huésped después del trasplante alogénico de células madre, y también como NM neonatal como se mencionó anteriormente. El NM primario es una enfermedad autoinmune específica del órgano. Los rasgos patológicos característicos son una lesión glomerular no inflamatoria con espesamiento de la membrana basal glomerular (GBM) (frecuentemente visto como extrusiones o cráteres en forma de espiga en el GBM) en manchas de plata de

Jones, depósitos granulares de pared capilar de IgG y complemento en IF, Y los depósitos inmunes subepiteliales en microscopía electrónica con el borrado extenso de los procesos del pie podocyte. El MN primario puede distinguirse de MN secundario por su IgG4 predominante y C1q ausente. El curso clínico es bastante variable, con la remisión espontánea notificada en hasta un tercio de los casos y la progresión a la insuficiencia renal terminal (ESRD) en un número similar. La recidiva del MN primario después del trasplante renal es frecuente y puede conducir a la pérdida del aloinjerto, como discutiremos más adelante.

El anticuerpo anti-PLA2R ha demostrado ser un biomarcador valioso para el diagnóstico de NM primario. También es útil para monitorear la actividad de la enfermedad y predecir la recuperación de la enfermedad y la recaída. Dependiendo del estado de la actividad de la enfermedad, y como se discute a continuación, entre el 50% y el 80% de los pacientes obtendrán resultados positivos para el anticuerpo anti-PLA2R con cualquiera de las pruebas disponibles. Esta variabilidad en la sensibilidad tiene más que ver con la biología de la enfermedad y, quizás, la etnicidad (por ejemplo, los pacientes japoneses con MN primario tienen una tasa más baja de positividad anti-PLA2R 22 en lugar de las características de los ensayos utilizados).

El descubrimiento original de PLA2R y los ensayos clínicos iniciales se basaron en Western blotting, que es a la vez sensible y muy específico para la detección de anti-PLA2R cuando se usa PLA2R recombinante humano como antígeno; Sin embargo, la técnica es costosa, laboriosa y poca práctica para el uso clínico rutinario. En el año 2014, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos aprobó las primeras pruebas comercialmente disponibles para anti-PLA2R, un ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IIFA) y un ensayo inmuoabsorbente (ELISA), dos pruebas que se habían hecho disponibles en Europa Utilizado en el estudio de pacientes con síndrome nefrótico. Aunque el IIFA tiene un rendimiento relativamente alto, los títulos de anti-PLA2R son

semi-cuantitativos y dependientes del observador, y la reactividad con otros antígenos celulares basales puede predisponer de vez en cuando a resultados equívocos. Generalmente se utiliza como un ensayo de detección inicial, muy parecida a los ensayos de anticuerpos citoplásmicos de antineutrófilos, antes de proceder al alto rendimiento y al ELISA más cuantitativo y específico. Como se ilustra en la Figura 2, Cuando se compara con el ensayo Western Blot para anti-PLA2R, las pruebas comerciales IIFA y ELISA son altamente específicas para MN primario frente a MN secundaria y otras formas de enfermedad glomerular, aunque el ELISA es algo menos sensible usando el corte recomendado para positividad. Estos resultados son similares a los reportados por otros investigadores con respecto a estos ensayos comerciales y un ensayo ELISA 25 independiente y ensayo luminex 26. Cabe señalar, sin embargo, que casos ocasionales de MN con una prueba positiva de anti-PLA2R se han descrito en pacientes con cáncer, lupus, infección por el virus de la hepatitis B y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Sea o no estos casos secundarios reales de MN o la asociación casual de MN primario asociado a PLA2R en pacientes con otras enfermedades comunes debe esperar la prueba del tiempo. Una excepción notable es un estudio de Shanghai que encontró una alta proporción de pacientes con MN con antígeno de superficie de la hepatitis B que también fueron positivos para anti-PLA2R y exhibieron co-localización del antígeno viral y PLA2R en los depósitos inmunes glomerulares.

### **Correlación de anticuerpos anti-PLA2R con actividad clínica y valor pronóstico de los títulos**

Los anticuerpos anti-PLA2R han surgido como un biomarcador excelente de la actividad de la enfermedad en NM primario. En la presentación, del 70% al 80% de los pacientes con MN primaria resultará positivo para los anticuerpos séricos anti-PLA2R. Varios estudios han mostrado una relación temporal entre la presencia y los niveles

de anticuerpos anti-PLA2R y la actividad de la enfermedad. Por lo general, la disminución o desaparición espontánea o inducida por el tratamiento de los anticuerpos circulantes anti-PLA2R (denominada “remisión inmunológica”) precede a una remisión clínica correspondiente en un período de varios meses. Por lo tanto, el monitoreo de los niveles de anticuerpos anti-PLA2R en pacientes con MN primario asociado a PLA2R podría ayudar a anticipar una remisión espontánea y evitar la inmunosupresión si los niveles están disminuyendo o evitar un tratamiento innecesariamente prolongado en aquellos con proteinuria residual en los que los anticuerpos circulantes han desaparecido. Aunque los estudios prospectivos formales son necesarios para determinar si hay valor en la vigilancia de los niveles de anticuerpos anti-PLA2R en pacientes en remisión, los estudios retrospectivos existentes en muestras almacenadas mostraron que la recaída clínica suele asociarse con la aparición de anticuerpos anti-PLA2R.

Los títulos de anticuerpos también pueden ser informativos. En un estudio en el que participaron 82 pacientes con NM asociado a PLA2R (determinado por ELISA y IIFA), reportado por Hofstra y colegas, el título de anticuerpos se correlacionó bien con la proteinuria basal y la remisión espontánea ocurrió con más frecuencia en aquellos con los títulos más bajos de anti-PLA2R IgG4. Un estudio prospectivo reciente de Hoxha et al. mostró una correlación entre los niveles basales de anticuerpos anti-PLA2R y la actividad de la enfermedad medida por la proteinuria. La tasa de remisión y el tiempo para lograr la remisión clínica se correlacionaron fuertemente con los niveles basales de anticuerpos anti-PLA2R, mientras que una caída en los niveles de anticuerpos anti-PLA2R se asoció con una mejora en la proteinuria. Del mismo modo, entre 81 pacientes con MN asociado a PLA2R estudiados por Ruggenti et al., un menor título de anticuerpos anti-PLA2R al inicio del estudio y el agotamiento completo de anticuerpos 6 meses después del tratamiento de inducción con rituximab predijo fuertemente la remisión. Un estudio del 2014 había informado de que la reducción del título

de anticuerpos anti-PLA2R precede a la disminución de la proteinuria en varios meses. En la cohorte de Ruggenenti et al, se observó una reducción total de anti-PLA2R en los 25 pacientes que presentaron una remisión completa y, de esos casos, 18 permanecieron en remisión clínica y serológica. Por otra parte, la reaparición de anticuerpos circulantes anti-PLA2R precedió a la recaída de la enfermedad.

Los niveles de anticuerpo anti-PLA2R al final de una intervención terapéutica también pueden predecir el resultado clínico a largo plazo. En un estudio de Bech et al, casi el 60% de los pacientes que tenían anticuerpos anti-PLA2R indetectables al final del tratamiento permanecieron en remisión clínica, mientras que todos los pacientes que tenían anticuerpos anti-PLA2R detectables después del tratamiento experimentaron recaída clínica. Un potencial refinamiento en las pruebas de anticuerpos anti-PLA2R fue recientemente reportado por Seitz-Polski. Que examinaron la reactividad de los sueros de pacientes MN con PLA2R de diferentes especies mediante ELISA y encontraron que la PLA2R de conejo era tan eficaz como la PLA2R humana en la detección de anticuerpos anti-PLA2R en pacientes con enfermedad activa, sin embargo, la reactividad con PLA2R de ratón fue mejor en identificar a esos pacientes en Mayor riesgo de progresión.

Mientras que un título bajo o descendente de anticuerpos anti-PLA2R se correlaciona con la remisión y un pronóstico favorable, la significación pronóstica del título de anticuerpos en el momento del diagnóstico previo al tratamiento es menos clara. Los títulos altos en el momento del diagnóstico tienen más probabilidades de estar asociados con o el desarrollo de síndrome nefrótico en lugar de proteinuria asintomática; Sin embargo, sigue siendo incierto si pronostican un mal resultado. En un estudio ELISA retrospectivo 25 de los sueros almacenados, los pacientes prevalentes con los títulos más altos en el

momento del diagnóstico tenían más probabilidades de tener una enfermedad activa y estaban en mayor riesgo de experimentar disminución de la función renal durante el seguimiento.

## Genética del NM primario

Aunque NM no es una enfermedad hereditaria mendeliana típica, se asocia con cierta clase II de histocompatibilidad principal (HLA-II) los genes de respuesta inmune.

Además, poco después de nuestro informe sobre PLA2R como antígeno diana, 11 estudios de pacientes asiáticos con NM primario mostraron fuertes asociaciones con ciertas variantes de codificación en PLA2R1 que podría haber explicado cambios conformacionales en PLA2R y susceptibilidad a MN si no fuera por el hecho de que estas variantes son comunes en la población general. Del mismo modo, los resultados de un estudio de asociación a nivel en europeos mostraron asociaciones notablemente fuertes con HLA-DQA1 y un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en una porción no codificante de 2iPLA2R1, pero hasta el momento no se han encontrado variantes únicas de codificación en PLA2R1 que expliquen la asociación a pesar de la secuenciación de los exones.

Mientras que los alelos de riesgo HLA-DQA1 y PLA2R1, se informó de estar fuertemente asociada con la seropositividad del anticuerpo anti-PLA2R y la inmunotinción de PLA2R glomerular en individuos de origen chino o europeo, los SNP eran las mismas variantes comunes previamente identificadas en informes anteriores. Estudios adicionales han sugerido que la influencia genética de las variantes de HLA-II y PLA2R1 podría manifestarse en la gravedad de la enfermedad más que en su iniciación. Alternativamente, hemos propuesto que la susceptibilidad genética a NM primaria puede depender

no de la presencia de únicos raro SNPs sino en la concurrencia de las variantes genéticas comunes en PLA2R1 y la predisposición a la autoinmunidad conferida por HLA-DQA1 en concierto con un desencadenador externo.

#### Definición del (de los) epítipo (s) PLA2R

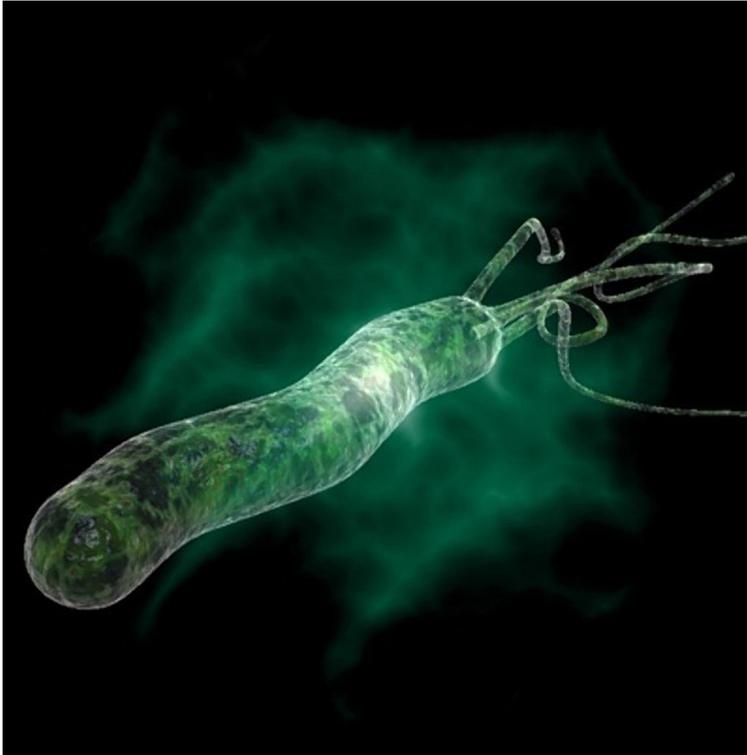
Cuando identificamos por primera vez PLA2R como un antígeno objetivo principal en MN primario y encontré que todos los antisueros reactivos identificaron el antígeno sólo en condiciones no reductoras, razonamos que podría haber un solo epítipo dependiente de la conformación. Esto parecía encajar con la observación de que se sabe que otros miembros de la familia del receptor de manosa (MR) existen en configuraciones extendidas o doblada. También parecía derivar el apoyo de los estudios genéticos que mostraron asociación de MN primario con variantes de codificación en la región amino-terminal de PLA2R1 que está involucrado en los cambios de configuración encontrados en otros miembros de la familia MR. Las implicaciones de esto eran potencialmente emocionantes. Si existe de hecho un único epítipo, se podría prever la fabricación de péptidos pequeños que contienen el epítipo para inmunoabsorber los anticuerpos ofensores o para servir como antígenos señuelo in vivo que bloquean los anticuerpos de unión a PLA2R o incluso para restaurar la auto tolerancia mediante inmunización oral o nasal . La evidencia de que existe efectivamente un epítipo universal en la región amino-terminal fue documentada por dos grupos de investigadores. Fresquet y cols. 36 identificaron una secuencia de 31 aminoácidos en el dominio ricina B (rico en cisteína) que bloqueaba la mayor parte de la reactividad del anticuerpo anti-PLA2R en sueros de pacientes, mientras que Kao et al 63 Se encontró que el suero de pacientes con MN reconoce

específicamente un complejo de proteínas que consiste en el tipo rico en cisteína, similar a fibronectina de tipo II y primer tipo de tipo lectina tipo C de PLA2R. Desafortunadamente, aunque todos los pacientes tienen reactividad al epítipo contenido dentro del dominio rico en cisteína, el epítipo que se extiende a otras partes de la molécula habrá ocurrido en el momento en que los pacientes presentan síntomas clínicos.

### **Helicobacter pylori y su relación con la patogénesis de la nefropatía por IGA**

La nefropatía por IgA (IgAN) representa una forma común de glomerulonefritis primaria caracterizada por características clínicas y patológicas altamente heterogéneas. El diagnóstico de IgAN se basa totalmente en una evaluación histopatológica de la biopsia renal, que demuestra la hiper celularidad mesangial y la deposición glomerular predominante o co-dominante de IgA, usualmente con complemento C3 y cantidades variables de IgG y / o IgM. La NIgA es una enfermedad progresiva en hasta el 50% de los adultos afectados. Los pacientes restantes tienen hematuria persistente o proteinuria, y sólo una minoría entra en remisión clínica sostenida. El pronóstico es también muy variable y el resultado difícil de predecir en pacientes individuales. Aproximadamente entre el 30 y el 50% de los pacientes desarrollarán enfermedad renal terminal en los 20 años posteriores a la biopsia inicial. El trasplante de riñón es el tratamiento de elección en individuos que alcanzan la ESRD, pero la enfermedad se repite en hasta el 50% de los pacientes con un aloinjerto renal. Los altos índices de recurrencia después del trasplante renal hace mucho tiempo sugirieron que el defecto patógeno primario en IgAN puede ser de origen extra-renal.

Figura 7



Fuente: TurboSquid 3D.

Por primera vez, Barratt informó de la respuesta de anticuerpos sistémicos a la infección de *Helicobacter Pylori* (Hp) (Figura 7) de la mucosa de pacientes con en NIgA. Se ha informado de que NIgA se asoció con una mayor tasa de IgA anti- Hp seropositividad y una más pronunciada IgA anti- Hp respuesta de anticuerpos, que concluyen que Hp podría ser un potencial IgAN-patógeno antígeno. Hasta la fecha, muchas reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) se han desarrollado para detectar *H. pylori* en la cavidad oral. *H. pylori* se ha demostrado que es altamente prevalente en la placa dental y saliva. En las Amígdalas palatinas también se han notificado positivos para *H. pylori* a través del 16S rRNA genes por PCR. Todo lo anterior implica que la infección de la mucosa puede ser

el factor de riesgo patogénico en la nefropatía por IgA y los antígenos de origen microbiano pueden participar en la patogénesis de la nefropatía por IgA. *Helicobacter pylori* (Hp), una bacteria gram negativa en forma de espiral, habitada en la capa de moco del estómago humano, se considera la principal causa de una serie de enfermedades gastrointestinales como la gastritis crónica y las úlceras pépticas. Posteriormente, se comparó la prevalencia de H pylori en amígdalas palatinas entre los pacientes con nefropatía inmunoglobulina A (nefropatía por IgA) y aquellos con faringoamigdalitis recurrente (RPT), y se discute la posibilidad de que H pylori es un antígeno causal que conduce a la nefropatía por IgA.<sup>2</sup>

Mientras que anteriores estudios in vitro han demostrado que la infección por Hp, al menos a través de CagA, podría participar en la patogénesis de la nefropatía IgA por la proliferación de células B estimulante, que influyen en la producción y glicosilación de CagA un importante factor de virulencia de *Helicobacter pylori* que promueve la producción y la subglicosilación de IgA1 en células renales, cuya evidencia clínica establece que la infección por Hp puede participar en la patogénesis de IgAN, lo cual está siendo dilucidado.

## Referencia bibliográfica

---

1. Marco, H., Fulladosa, X., Fernandez-Juárez, G., Quintana, L., Martín, N., & García-Osuna, R. et al. (2016). MO042 Validation of the 2010 Histopathologic Classification of ANCA associated glomerulonephritis in a Spanish cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(suppl\_1), i46-i46. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw137.044>.
2. Kiryluk, K., & Novak, J. (2014). The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. *Journal Of Clinical Investigation*, 124(6), 2325-2332. <http://dx.doi.org/10.1172/jci74475>
3. Kusano, K., Tokunaga, O., Ando, T., & Inokuchi, A. (2007). *Helicobacter pylori* in the palatine tonsils of patients with IgA nephropathy compared with those of patients with recurrent pharyngotonsillitis. *Human Pathology*, 38(12), 1788-1797. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2007.04.012>
4. Pes, G., Delitala, A., Errigo, A., Delitala, G., & Dore, M. (2015). Clustering of immunological, metabolic and genetic features in latent autoimmune diabetes in adults: evidence from principal component analysis. *Internal And Emergency Medicine*, 11(4), 561-567. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-015-1352-z>
5. Zhu, T., Wang, L., Wang, H., He, Y., Ma, X., & Fan, J. (2016). *Helicobacter pylori* participates in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Renal Failure*, 38(9), 1398-1404. <http://dx.doi.org/10.1080/0886022x.2016.1216713>
6. Waldman, M., Crew, R., Valeri, A., Busch, J., Stokes, B., & Markowitz, G. et al. (2007). Adult Minimal-Change Disease: Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes. *Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology*, 2(3), 445-453. <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.03531006>
7. Peh, C. (2013). Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Nephrology*, 18(7), 483-484. <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12091>
8. Hernández, E., Muñoz, M., Gutiérrez, E., García, H., & Morales, E. (2015). Glomerulonefritis. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(82), 4883-4892. <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2015.06.01>

9. Chapter 6: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults. (2012). *Kidney International Supplements*, 2(2), 181-185. <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.19>
10. Moriyama, T., Shimizu, A., Takei, T., Uchida, K., Honda, K., & Nitta, K. (2010). Characteristics of immunoglobulin A nephropathy with mesangial immunoglobulin G and immunoglobulin M deposition. *Nephrology*, 15(8), 747-754. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01296.x>
11. Okonkwo, U., & DiPietro, L. (2017). Diabetes and Wound Angiogenesis. *International Journal Of Molecular Sciences*, 18(7), 1419. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18071419>
12. Howie, A., Agarwal, A., Sebire, N., & Trompeter, R. (2012). Glomerular tip changes in childhood minimal change nephropathy. *Pediatric Nephrology*, 23(8), 1281- 1286. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0823-0>
13. Yeo, S., Liew, A., & Barratt, J. (2015). Emerging therapies in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology*, 20(11), 788-800. <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12527>
14. Mestecky J, et al (2013). Nefropatía por IgA: Mecanismos moleculares de la enfermedad. *Annu Rev Pathol.* ; 8 : 217 - 240. Doi: 10.1146 / annurev-pathol-011110- 130216.
15. Takahashi K, et al (2012). Identificación de los isómeros estructurales en la O- glicosilación de la región bisagra- IgA1 mediante espectrometría de masas de alta resolución. *J Proteome Res.* ; 11 (2): 692 - 702. Doi: 10.1021 / pr200608q.
16. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J (2012). Cinco años de descubrimiento de GWAS. *Am J Hum Genet.* ; 90 (1): 7-24. Doi: 10.1016 / j.ajhg.2011.11.029.
17. Tortajada A, et al (2013). La mutación CFHR1 asociada a la glomerulopatía C3 altera la oligomerización de FHR y la regulación del complemento. *J Clin Invest.* ; 123 (6): 2434 - 2446. Doi: 10.1172 / JCI68280.

18. Malik TH, et al (2012). Un híbrido CFHR3-1 gen causa glomerulopatía familiar C3. *J Am Soc Nephrol.*; 23 (7): 1155 - 1160. Doi: 10.1681/ASN.2012020166.
19. Inaba, A., Nikam, M., Short, C., & Venning, M. (2012). Idiopathic or iatrogenic membranous glomerulonephritis? A case of spironolactone-induced membranous glomerulonephritis. *Clinical Kidney Journal*, 4(2), 99-100. <http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfq218>
20. Alvarado, R., Enríquez, R., Muci, T., Sirvent, A., Lozano Vera, V., Millán, I., & González, C. (2017). Síndrome nefrótico, anticuerpos anti-PLA2R y glomerulonefritis membranosa. ¿Es necesaria la biopsia renal? *Nefrología*, 37(4), 447-449. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.016>

# 06 Capítulo Enfermedades cardiovasculares autoinmunes

Fabricio Reyes Quezada; Jorge Castro Daúl; Claudia González Vega

## Infarto agudo de miocardio

Ocurren aproximadamente 550000 primeros episodios coronarios y unos 200000 episodios recurrentes anualmente. Mundialmente, la enfermedad isquémica coronaria se ha convertido en el principal contribuyente a la carga de la enfermedad, evaluada sobre la base de años de vida, actualmente la carga mundial de la enfermedad cardiovascular y el infarto agudo de miocardio se ha desplazado hacia los países de bajo y medianos ingresos, en contraste con la altísima carga de factores de riesgo presente en los países de alto ingreso económico pero también presente en similar proporción los países de bajos ingresos. Por el contrario, se observó una relación inversa con el ingreso para las

---

**Fabricio Reyes Quezada:** Especialista en Medicina Interna. Especialista en Cardiología. Residente de Ecocardiografía (Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México), Universidad Nacional Autónoma de México.

**Jorge Castro Daul:** Médico Especialista en Cardiología. Maestrante en Mecánica Vasculare e Hipertensión Arterial. Universidad Austral, Buenos Aires - Argentina

**Claudia González Vega:** Estudiante de Carrera. Ciencias Médicas – Universidad Técnica de Machala.

tasas de miocardio agudo Infarto (1,92, 2,21, y 4,13 casos por 1000 personas-año en países de alta, media y Países de bajos ingresos, respectivamente).

## **Aterosclerosis**

La aterosclerosis es y ha sido identificado como la principal causa de cardiopatía isquémica y eventos cerebrovasculares atribuyendo una de cada cuatro muertes en el mundo entero. En este complejo proceso intervienen factores genéticos, ambientales, celulares y mediadores pro inflamatorio que dan como resultado la alta morbi/mortalidad asociada a esta enfermedad, cada vez más prevalente.

## **Colesterol e Inflamación**

Este concepto surgió y tomo fuerza a partir de la descripción de la familia de pentraxinas (proteínas reactantes de la fase aguda), luego se identificó que niveles elevados de Proteína C-Reactiva es un factor de riesgo independiente que podría predecir eventos cardiovasculares, siendo esta no causal de dicha aterosclerosis.

## **Factores Genéticos**

### **Patogénesis de aterosclerosis**

Todo el proceso comienza con la acumulación en el espacio subendotelial de las arterias de partículas de Colesterol-LDL, estas, son modificadas por proteasas y lipasas, desencadenando la agregación e incremento de esta unión con los proteoglicanos. Todo estos mecanismos conducen a oxidación del LDL favorecido por mieloperoxidasas, lipoxigenasas y especies reactivas de oxígeno, dando como resultado una respuesta del sistema inmune innato.

## Reclutamiento de células inmunes

Con la acumulación de moléculas LDL, la luz arterial disminuye paulatinamente produciendo que el flujo en dicho sector sea más turbulento y como respuesta las células endoteliales expresan: proteínas de adhesión de células endoteliales 1 (VCAM-1) respondiendo los leucocitos especialmente monocitos, que una vez reclutados se diferencian en macrófagos, en respuesta al factor estimulante de colonias de macrófagos y factor estimulante de colonia granulocitos-macrófagos producidos por las células endoteliales entre otros. Debido a los nuevos avances en microscopía se ha determinado que la población celular más abundante en la placa aterosclerótica son los monocitos derivados de macrófagos.

## Formación de Células Espumosa

El continuo engullimiento de lipoproteínas transforman los macrófagos en células espumosas. Los macrófagos expresan receptores Scavenger clase A y CD36 son los encargados de modificar el LDL; en contraste a los receptores propios de LDL, los receptores Scavenger no sufren downregulation en respuesta al colesterol intracelular. Las células espumosas están atrapadas en la íntima arterial comprometiendo su capacidad migratoria, para posterior morir y crean la capa de la placa que consiste en células necróticas, apoptóticas, cristales de colesterol y material extracelular. La relativa importancia de las modificaciones de varias lipoproteínas y dichos mecanismos de la formación de dichas células in vivo es controversial.

## Rol de los diferentes subtipos macrófagos

Estudio en cultivos de células han notado que los macrófagos pueden dividirse en subtipos con diferentes implicaciones en la respuesta inflamatoria, dependiendo de el estímulo de activación: Macrófagos M1: Estimulados por: Interferon  $\gamma$  y lipopolisacáridos, se los localiza en abundancia en las placas ateroscleróticas. Macrófagos M2 Estimulados por: Interleucina 4 y 13 son de localización extra placas. Además de inhi-

bir la progresión de aterosclerosis. Tenemos que recordar que los macrófagos muestran un alto grado de plasticidad y adherencia en interacción con otras células especialmente Linfocitos T que se pueden polarizar en el entorno local.

En observaciones *in vitro* que las células de tejido muscular liso vascular se puede transdiferenciar hacia células similares a macrófagos en respuesta al medio lipídico, observaciones que documentan que cerca del 30% de dichas células en placas ateroscleróticas expresan marcadores de macrófagos, que también han sido encontrados en placas ateroscleróticas humanas. Por lo tanto el rol de los macrófagos en estos procesos es mucho más implícito de lo que pensábamos y a los cuales se están apuntando como futuras dianas terapéuticas.

### **Inmunidad innata**

Colesterol – LDL promueve la activación de macrófago, en lesiones ateroscleróticas, los macrófagos activados debido a la translocación del factor nuclear (NF- $\kappa$ B) hacia su núcleo, luego estos mismos expresan en la placa receptores Toll-Like (TLRs) los cuales reconocen patrones moleculares de las lesiones asociadas a patógenos, todos estos confieren señales pro-ateroscleróticas dando como resultado hacia las interleucinas- $1\beta$  e interleucina-18. Lisofosfatidilcolina y oxidación de los ácidos grasos no esterificados generados durante la oxidación del LDL por fosfolipasa A2 pueden también activar el sistema inmune innato. Todos estos factores son los encargados de iniciar y mantener la inflamación que precede a la aterosclerosis. Múltiples intervenciones se han probado para evitar la activación del sistema inmune pero han fracasado en disminuir los eventos cardiovasculares.

Los cristales de colesterol en las células espumosas pueden activar los inflamomas, que a su vez lideran la liberación de Interleucina- $1\beta$ . Estos mismos reclutan caspasa-1, la cual escinde la pro-forma de interleucina-1B a la forma funcional. Este mecanismo provee un claro vínculo entre el metabolismo del colesterol y la activación de la inmunidad innata.

La liberación de interleucina 1B actúa sobre las células musculares lisas, para producir interleucina-6 la cual induce al hígado que responda con reactantes de la fase aguda tales como: Proteína C reactiva, además de la producción local de interleucina-6 que perpetúa dicha liberación.

El resto de células del sistema inmune innato como neutrófilos, mastocitos, natural killer, es la población minoritaria en las placas ateroscleróticas en comparación con los macrófagos.

### **Inmunidad adaptativa**

Células que expresan MHC clase II. Es expresado el HLA-DR en muchas de las células presentes en la placa además de linfocitos T CD4, las células dendríticas están presentes en la adventicia, las cuales toman los antígenos derivados de la placa y migran hacia los nódulos linfáticos donde presentan estos antígenos hacia los linfocitos T naive (vírgenes) Estos antígenos son derivados de las partículas Colesterol –LDL, las cuales, frecuentemente presencia de anticuerpos anti-LDL oxidados indican que existe una reacción por parte de los Linfocitos B hacia esas partículas. En general estos anticuerpos son más prevalentes en pacientes con enfermedad coronaria que en controles sanos. Las LDL-oxidadas son partículas con propiedades muy dispares y una gran heterogeneidad, con muchos epitopos se han identificado: lisofosfatidilcolina, fosforilcolina y varios péptidos de apo-proteínas – B. Llama la atención que se ha identificado anticuerpos IgM e IgG contra LDL-Oxidados, lo que nos indicaría cambio de clase de isotipos, los cuales requieren de la intervención de Linfocitos T.

Las proteínas Heat Shock 60/65 (HSP 60/65) han sido aisladas en las placas ateroscleróticas, además se han encontrado auto anticuerpos contra de estas proteínas, las cuales median la citotoxicidad hacia células endoteliales, las cuales son responsables de la formación de estrías grasas. La HSP 60/65 son producidas en respuesta a stress hemodinámico e inflamación. Una hipótesis sugiere que estas proteínas es la encargada, en los sitios de estrés vascular, evocar

una respuesta autoinmune que es el inicio de la aterosclerosis. La reactividad cruzada entre el HSP60 Humano y HSP 60/65 de Clamidia y Micobacterias podría explicar su asociación entre estas bacterias y la aterosclerosis.

Otras inmunogenos que están implicados en la aterosclerosis son Apo-H (anteriormente conocido como  $\beta$ 2-glicoproteína) y proteínas extracelular aldehida-modificada. Lo interesante la respuesta inmune asociada a la aterosclerosis no es restringida a la placa o la comunicación con los nódulos linfáticos. La capa media es normalmente inmuno privilegiada por la expresión de indolamina 2,3 desoxigenasa, pero se forman órganos linfoides en la adventicia justo por debajo donde se asienta la placa. Estas estructuras forman de interacción entre células dendríticas, linfocitos B y T. En los órganos linfoides adyacentes los linfocitos b son activados por los antígenos derivados de las placas.

### Inmunidad celular

Linfocitos T es la población celular considerable en la placa aterosclerótica. Estos mismos son células de memoria de antígenos y han demostrado que tienen una expansión oligoclonal. Experimentalmente la reducción de linfocitos T y B ha demostrado reducir el desarrollo de aterosclerosis comparado con controles inmunocompetentes, esto nos indica el papel pro-aterosclerótico de los linfocitos. Los linfocitos T CD8 son frecuentes en los estadios muy tempranos del desarrollo de las lesiones pero tienen un menor impacto con su contraparte CD4, por lo que la población de CD8 disminuye con el tiempo y la lesión “envejece” por otro lado al parecer los CD 8 Reguladores (T Reg) pueden limitar, controlando las vías, el desarrollo aterosclerótico.

Las células CD4 TH son los principales efectores en la placa aterosclerótica, estas células, reaccionan a fragmentos de proteína Apo-B del LDL. Incremento de la oxidación del LDL conduce a la reducción de la activación de Linfocitos T, sin embargo, probablemente como resultado del daño oxidativo de los epítopos derivados Apo-B. Estos hallazgos nos

conduce a la hipótesis que la oxidación moderada puede promover la presentación de antígenos y la activación de Linfocitos T, mientras que la oxidación mayor produce el efecto contrario.

Linfocitos TH1: Estos secretan interferon gamma, la cual promueve infiltración de monocitos, activación de macrófagos y la formación de células espumosas, además el mismo, diferencia a las células que lo producen en sinergismo con la interleucina-12 que sea de paso es producido en la placa. Por lo tanto los linfocitos TH1 son pro-ateroscleróticas, ya que, han sido aisladas linfocitos T que responden a los estímulos de linfocitos TH1. Además el efecto estimulador del interferon gamma en la presentación de antígenos vía up-regulation del MHC clase II tal como la habilidad de las citoquinas de inhibir la proliferación celular del músculo liso y expresión de actina alfa de este tejido. Estos efectos hacen que la placa sea más vulnerable a la ruptura y como soporte de esta hipótesis los niveles de interferon gamma están significativamente aumentados en los pacientes con eventos cardiovasculares.

Linfocitos TH2: Son muchos menos frecuentes en las placas ateroscleróticas, muchos estudios sugieren la intervención de la Interleucina – 4 en promover la enfermedad aterosclerótica, mientras que Interleucina -5, 13 y 33 podrían limitar el desarrollo de esta enfermedad. El efecto protector de estar interleucinas puede ser debido al estímulo de producción de anticuerpos por los linfocitos B, por lo tanto tendrían un efecto protector frente a la aterosclerosis.

Linfocitos TH17: Condiciones pro aterogénicas y LDL oxidado inducen la diferenciación de estas células, la cual produce la citocina que da su nombre (Interleucina – 17) pero esta también es producida por otras células tales como mastocitos y neutrófilos. Aún existe controversia sobre sus efectos ya que tiene diferentes roles que difieren dependiendo del estadio y desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Varios efectos de han sido reportados de esta interleucina que media a través de efectos tanto en otras interleucinas pro inflamatorias y antiinflamatorias, quemoquinas, meta-

loproteasas de la matriz y moléculas de adhesión. Investigaciones en composición de placas y otros experimentos han evidenciado que su rol es de estabilizador de placas, observaciones en pacientes con síndromes coronarios agudos que se ha dosado linfocitos TH17 y su interleucina, en los cuales los niveles eran menores corrian mayores recurrencia de eventos. Posiblemente debido a que estimula la síntesis de colágeno por las células del músculo liso. Por lo tanto estos hallazgos sugieren que este grupo de células se diferencia en respuesta a: desarrollo de la aterosclerosis, promover la estabilidad de la placa y prevención de eventos cardiovasculares.

Linfocitos Treg: Estas células son encontradas en todos los estadios de la placa aterosclerótica pero la depleción de estas incrementa la aterosclerosis especialmente en hipercolesterolemia. Muchos estudios han reportando el rol antiinflamatorio de la interleucina-10 en prevención de la progresión de la placa. Otras citosinas asociadas: Factor de crecimiento tumoral Beta, tiene un rol más complejo como un regulador que tiene diversos efectos. La está regulado por post-transcripcional y post-traslacional modificación. En células inmunes, regula la diferencia, tolerancia y proliferación pero su disrupción señalan a los linfocitos T a lesiones inflamatorias.

### **Inmunidad humoral**

Linfocitos B son células ocasionalmente detectados en la placa aterosclerótica. En contraste la depleción de Linfocitos B usando anticuerpos anti-CD20 (rituximab) se ha reportado protector frente a la aterosclerosis además de mejorar la disfunción endotelial. Dicho tratamiento es usado en pacientes con artritis reumatoide en los cuales se ha reportado un aumento de su riesgo. La inmunidad humoral se opone a los epitopes específicos de oxidación y ocurre naturalmente y protege contra la aterosclerosis. Estos efectos protectivos pueden ser reforzados a través de inmunización por células apoptóticas, las cuales disminuyen niveles plasmáticos del colesterol. IgM contra LDL-Oxidado puede proveer pro-

tección neutralizando epitopes proinflamatorios e inhibir receptores scavenger, mientras que los anti-LDL pueden disminuir el colesterol mediante formación de inmunocomplejos.

### **Inflamosomas**

Son estructuras intracelulares compuestas por receptores NOD o el "Absent in Melanoma 2 (AIM2) proteína que es desencadenada por la presencia de patógenos en presencia de estrés celular, es una de las fuentes de Interleucina 1 $\beta$ . En un reciente estudio se encontró que los niveles de esta interleucina se asocian linealmente con la edad pero sobretodo con estados inflamatorios, especialmente Hipertensión Arterial, mediado probablemente por estrés oxidativo y disfunción metabólica.

### **Inmunoregulacion del metabolismo de lípidos**

La inflamación está ligada con desordenes metabólicos tales como: obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Nuestro metabolismo evoluciono para almacenar en el tejido adiposo una reserva energética para los periodos de hambruna, pero la sociedades modernas las infecciones y hambre son un problema menor comparado con los primeros humanos, por lo tanto nuestro moderno estilo de vida provee el sustrato para reacciones mencionadas anteriormente. Muchas células inmunológicas residen en el hígado incluyendo los macrófagos (células de Kupffer) las interconexiones entre la inflamación y metabolismo es crucial para el desplazamiento de energía para la respuesta frente a infecciones y sin excepción todas las formas de inflamación consumen energía. Contrariamente la malnutrición o sobre nutrición puede causar respuestas aberrantes. Células inmunes han sido observadas en el tejido adiposo durante la obesidad, hallazgos similares encontrados en las enfermedades cardiovasculares, por lo tanto el síndrome metabólico es caracterizado por una inflamación crónica local con biomarcadores de inflamación sistémicos elevados como: PCR.

En la inflamación aguda, la movilización de colesterol es importante para la rápida proliferación y activación de Linfocitos T, los cuales necesitan sintetizar nuevas membranas celulares, además la inflamación causa regulación inversa de los receptores lipídicos, receptores ácidos biliares, receptores X hepáticos y receptores proliferadores de peroxisomas. Activados de este modo se pierde el delicado control que tiene sobre el metabolismo lipídico. Los efectos de la inflamación crónica en el metabolismo de lípidos son muchos más complejos, varias enfermedades han sido reconocidas con el patrón de inflamación crónica, tales como las enfermedades del tejido conectivo y enfermedad renal crónica. Como se mencionó la artritis reumatoide un nuevo grupo farmacológico que tiene como objetivo terapéuticos el sistema inmunológico en los cuales se ha reportado disminución de lípidos plasmáticos y se ha notado disminución del riesgo cardiovascular en ese grupo de pacientes tratados.

Productos microbianos en el tracto intestinal también pueden afectar la respuesta inmune, por ejemplo cadenas cortas de ácidos grasos pueden inducir la diferenciación de Linfocitos Th1, Th17 y Células Treg. Además la microbiota intestinal cuando metaboliza L-carnitina (abundante en carnes rojas) resulta en formación de trimetilamino-N-óxido (TMAO) la cual se asocia con el aumento de aterosclerosis por aumento de los receptores scavenger en los macrófagos y la incapacidad del transporte reverso de colesterol. Pero no es el único factor asociado, ya que la dieta, factores genéticos y el propio sistema inmune influye en la microbiota, la cual influye en el metabolismo de su huésped, por lo tanto es un campo muy amplio para futuras intervenciones e investigación.

## Síndrome de Kounis o síndrome coronario agudo alérgico

Las alergias cardiovasculares y reacciones anafilácticas a varios alérgenos ha sido bien o establecida por muchos años, en 1938 Eugene Clark reportó arteritis reactiva y carditis en pacientes jóvenes después de recibir una gran dosis de suero antineumococo. En 1950 Pfister and Plice reportaron por primera vez un infarto agudo de miocardio asociado a urticaria secundaria a la administración de penicilina. Sin embargo pasaron muchos años hasta que Kouinisy Zavras describieron este síndrome como “Síndrome de angina alérgica” mediado por un vasoespasma coronario secundario a una reacción alérgica que lleva a un infarto agudo de miocardio.

Es definido como la ocurrencia de un síndrome coronario agudo asociado con activación de mastocitos y plaquetas en medio de una reacción alérgica o anafiláctica. Esto puede ocurrir a cualquier edad, el grupo más afectado está entre los 40-70 años de edad, con mayor predisposición hacia los hombres. Los factores de riesgo son:

- AINE
- Ácido acetil salicílico
- Ibuprofeno
- Naproxeno
- Metamizol
- Diclofenaco
- Ketoprofeno
- Antibióticos
- Amoxicilina/ácido clavulánico
- Amoxicilina y Piperacilina/tazobactam
- Levofloxacino
- Metronidazol
- Tratamiento para enfermedades cardiovasculares
- Bivalirudina
- Medio de Contraste
- Iobitridol
- Anestésico
- Rocuronio
- Cisatracuronio
- Isoflurano
- Otro
- Omeprazol
- Alopurinol
- Cisplatino
- Ciclofosfamida
- Ondasetron

- Adrenalina
- Losartan
- Clopidogrel
- Bisoprolol
- Acetilcisteina
- Niquel
- sirolimus

## Fisiopatología

Involucra espasmo coronario y/o erosión de una placa aterosclerótica o ruptura durante la reacción alérgica. Los mastocitos interactúan con los macrófagos y linfocitos T, teniendo en cuenta que mastocitos en el tejido cardiaco son abundantes y suelen localizarse en las placas ateroscleróticas. Una vez activados tienen la capacidad de infiltrarse en las áreas erosionadas de la placa y actuar sobre el músculo liso coronario, degranulándose y liberando los mediadores inflamatorios mediados por una reacción antígeno/anticuerpo de superficie de los mastocitos y basófilos o activando el sistema de complemento (C3a y C5a)<sup>4</sup> Se sabe que estas reacciones son mediadas por la Inmunoglobulina E. Los macrófagos puede activar más mastocitos, mientras CD 169 de los macrófagos activa linfocitos T CD 8; estas células T median la activación y proliferación de mastocitos y a su vez regulan la actividad de los macrófagos. Los mediadores inflamatorios incluyen:

Histamina: Induce vasoconstricción coronaria, disminuye la presión arterial diastólica, incrementa el adelgazamiento de la íntima y activa plaquetas.

Heparina y triptasas: Por su efecto anticoagulante induce degradación de fibrinógeno y puede producir desestabilización de la placa y maduración del trombo. Cathepsina-D, Quimasas, leucotrienos: Tienen efectos vasoconstrictores.

Factor activador de plaquetas: disminuye el flujo coronario, retrasa la conducción atrio-ventricular y produce efectos depresores en el miocardio. En casos de isquemia aguda actúa como señal para la activación de leucocitos y plaquetas, liberación de leucotrienos que a su vez puede contribuir a la inestabilidad y ruptura de placa.

El sistema kinina-kallicreína: hipotensión arterial y coagulación intravascular diseminada en casos severos de anafilaxia, además de actuar en la cascada de coagulación tanto como fibrinolítico o trombóticas.

Hay un límite de activación de mastocitos y de liberación de los mediadores que produce vasoespasmo y erosión de la placa o directamente se produzca la ruptura de esta. Este límite está ligado al sitio en donde la reacción antígeno-anticuerpo ocurre, el área de exposición y la severidad de la reacción alérgica.

Se ha descrito una clasificación según la condición basal en la presentación de cada paciente la cual es:

Tipo 1: Representa el 72,6% la liberación de mediadores inflamatorios inducen espasmo coronario con o sin aumento de las enzimas caradicas.

Tipo 2: Representa el 22,3% la liberación de mediadores inflamatorios induce espasmo coronario junto a erosión o ruptura de placa manifestándose como un infarto agudo de miocardio.

Tipo 3: Incluye los pacientes que tienen trombosis de stent coronario como resultado de una reacción alérgica, esto representa el 5,1%

El diagnóstico se basa en los síntomas y signos además de los resultados de laboratorio, electrocardiograma, ecocardiografía y angiografía coronaria. Siempre es imperativo el correcto interrogatorio, que incluya medicación administrada y alergias<sup>4</sup>. El síntoma más común es el dolor de pecho, seguido de palpitaciones y disnea. Orientan hacia esta entidad si durante la presentación presenta: rash cutánea, urticaria y sibilantes. El uso de niveles de IgE o Histamina como diagnóstico del síndrome de Kounis permanece aun incierto pero su ausencia no los excluye.

La clasificación no solo nos permite dividirla por mecanismo fisiopatología y condición basal de los individuos también es útil para establecer los tratamientos la cual detallaremos a continuación:

Tipo I: Ya que es la típica reacción alérgica para lo cual se manejara con corticoesteroides, antihistamínicos H1 y H2 tales como difenilhidramina, ranitidina pueden ser útiles. Ya que existe vasoespasmo coronario serán útiles los nitratos o calcioantagonistas, cuidando que no presente previamente hipotensión arterial secundario a un shock distributivo característico de la anafilaxia.

Tipo II: El tratamiento depende de la presentación pero se tendría que aplicar el tratamiento convencional de los síndromes coronarios agudos junto a corticoides y antihistamínicos. El uso de beta bloqueadores puede exagerar el espasmo coronario, por lo tanto deberá ser utilizados con precaución.

Tipo III: Se deberá seguir las recientes guías sobre trombosis intrastent (escapa los objetivos de este capítulo) pero de ser necesario se debe retirarlo si es necesario siempre y cuando sea confirmado por test con fracaso de desensibilización. Por lo general el pronóstico de estos pacientes es benigno.

## Pericarditis

Pericarditis es un grupo heterogéneo de enfermedades con numerosas causas, dentro de todas la pericarditis aguda es la más común siendo precipitada generalmente por virus y perpetuada por una respuesta autoinflamatoria. Típicamente autolimitada y con una recuperación completa al cabo de unas semanas. Desde la perspectiva fisiopatológica, la distinción entre autoinflamatoria y autoinmune es importante especialmente relevante por las implicaciones terapéuticas. En este capítulo ahondaremos en la pericarditis autoinmune.

### Pericarditis autoinflamatorias

Tradicionalmente la etiqueta de idiopático ha reflejado nuestro poco conocimiento de los mecanismos por los cuales se produce el primer y subsecuente ataques de pericarditis. En general se cree que los gatillos ambientales interactúan con el sistema inmune tanto innato como adaptativo que

en personas susceptibles produce la reacción que se manifestara clínicamente. Datos recientes de investigaciones proponen que el sistema inmune innato estaría involucrado en la patogénesis de la pericarditis recurrente, por la incapacidad de erradicar la infección viral inicial, resultando por una reactividad cruzada. En lugar de inmunidad defectuosa mediada por células que implican células T antigéno específicas, o inmunidad alterada por anticuerpos que involucran células B, las condiciones autoinflamatorias son conducidas principalmente por disfunción del sistema inmune innato, implicando más frecuentemente la regulación y activación de la respuesta inflamatoria. Los virus que alteran la respuesta inflamatoria son: Coxsackie, echovirus, Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, parvovirus B19 y el Herpesvirus 6. Independientemente del tipo de virus, La clave para la comprensión de la fisiopatología converge en la respuesta disfuncional de la inflamomasoma.

El Inflamomasoma: La respuesta del sistema inmune innato a una multitud de patrones moleculares asociados a patógenos y daños, el inflamomasoma es una estructura molecular citosólica compuesta por una proteína adaptadora, procaspase 1 y un sensor molecular que contiene un ligando nucleótido Receptor del tipo de oligomerización (NLR) existiendo algunos receptores de los cuales el que ha sido mayormente descrito es el NLR pyrin domain-containing 3 (NLRP3), este sensor molecular puede ser estimulado por un rango diverso de estímulos incluidos muchos virus implicados en la respuesta aguda de la pericarditis. Estos estímulos son conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), también existen estímulos estériles que son conocidos como patrones moleculares asociados a daños que incluye: beta-amolide, cristales de monosodio urato, colesterol, asbesto y especies reactivas de oxígeno. Hasta la activación de NLRP3 del inflamomasoma, la citoquina pro inflamatoria interleucina-1 es liberada luego neutrófilos y macrófagos son reclutados al sitio de la lesión. En enfermedades autoinflamatorias la expresión de Interleucina-1 predomina, por lo tanto el antagonista de esta citoquina se presenta como un prometedor tratamiento.

## Pericarditis autoinmunes

En contraste con las pericarditis autoinflamatorias, las enfermedades autoinmunes están marcadas por una respuesta de interferón tipo I, la pericarditis se asocia comúnmente con enfermedades autoinmunes sistémicas, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. En pacientes con artritis reumatoide, la manifestaciones pericárdicas es la manifestación cardíaca más común, casi el 30% de los pacientes desarrollan derrames pericárdicos sin presentar sintomatología alguna y generalmente son encontrados incidentalmente. Sin embargo, la pericarditis sintomática afecta a un número mucho menor de pacientes, que ocurren en menos del 10% de los pacientes.

Más comúnmente, la pericarditis ocurre en pacientes con un curso de enfermedad activa y complicada, incluyendo aquellos con otras manifestaciones extra-articulares. Del mismo modo, las manifestaciones pericárdicas son comunes en el lupus eritematoso sistémico, que afecta a casi el 50% de los pacientes. En estos pacientes, la ocurrencia y la gravedad de la pericarditis generalmente reflejan la serositis activa y la actividad de la enfermedad. Además, los síndromes de lesiones cardíacas posteriores pueden considerarse una forma de pericarditis autoinmune tardía. Después de una lesión inicial en el pericardio y después de un período latente de semanas a meses, la pericarditis o un derrame pericárdico puede desarrollar. La consiguiente respuesta autoinmune provoca la deposición de complejos inmunes en el pericardio y la pleura por Anticuerpos anti-corazón séricos, Aunque se necesitan estudios más amplios, este hallazgo apoya el concepto de que la lesión cardíaca puede exponer antígenos que conducen a la formación de anticuerpos y pericarditis.

## Nuevas perspectivas en la terapéutica cardiovascular

### Hipercolesterolemia

Anticuerpos monoclonales contra la proproteína convertasa subtilisin-kexin tipo 9 (PCSK9) han comenzado a establecerse como una nueva herramienta terapéutica altamente efectiva para disminuir el colesterol lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Evolucumab el primer anti-PCSK9 aprobado para disminuir el LDL en pacientes que no lleguen a objetivos terapéuticos (LDL <70) si bien cumple su cometido de disminuir esta lipoproteína, no queda claro si esta medida disminuía los eventos clínicos. Por lo tanto se llevó a cabo el estudio FOURIER, en que comparaba evolucumab vs placebo como terapia adicional para bajar los lípidos con un seguimiento de 2.2 años, el grupo de evolucumab disminuyó el 59% el LDL (llegando a valores 30 mg/dl) dando como resultado la disminución de 15% en endpoints primarios (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria).

Estamos frente a un nuevo campo que como se ha visto trae promisorios resultados, en los cuales con dosis máxima de estatinas o intolerancia de las mismas no alcanzamos rangos LDL, especialmente en prevención secundaria, han demostrado disminuir los eventos. Actualmente están a la espera de aprobación otros anti-PCSK9 como: bococizumab y alirocumab.

### Pericarditis

Como se mencionó la pericarditis aguda es un proceso inflamatorio, por lo cual el uso de drogas antiinflamatorias para tratarla es un paso obvio. Los AINES y colchicina son el tratamiento estándar de esta patología, cuyo objetivo es: mejorar los síntomas y disminuir la recurrencia. Cuando a pesar de esto persiste la sintomatología y/o recurrencia se pasa a

dosis bajas de corticoides (inhibiendo la liberación de citosinas inflamatorias). Nuevas estrategias terapéuticas aparecen teniendo como blanco el sistema inmune. Es el caso de Anakinra que inhibe la replicación del ADN y ARN.

Anakinra un antagonista de los receptores IL-1 ha mostrado resultados prometedores ya que actúa en la cascada inflamatoria, esta Interleucina está implicada en múltiples procesos y vías inflamatorias. Si bien aún no se considera de primera línea se espera que el futuro se compare contra el tratamiento estándar en pericarditis recidivante ya que las vías que bloquean son las implicadas en dicha condición.

## Valvulopatías cardíacas

Tenemos que las valvulopatías de origen reumático pueden ser por una lesión directa de las válvulas o por dilatación de la aorta por aortitis que genera insuficiencia aórtica.

### Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

En los paciente con LES se han reportado en estudios de necropsia que hasta el 75% de los pacientes con LES tienen algún tipo de anomalía valvular. Dentro de las más comunes están la endocarditis verrugosa o llamada endocarditis de Libman-Sacks y un engrosamiento valvular inespecífico; que se presentan como pequeños nódulos verrucosos; las cuales provocan disfunción valvular siendo más común la insuficiencia. En 2 estudios se encontraron que el 51 y 53% de los pacientes presentaron lesiones valvulares del lado izquierdo (mitral o aórtica); donde se asociaron a valvulitis y luego progresaron a fibrosis y engrosamiento de las mismas. Las vegetaciones se presentaron en el 34% de los casos; seguidos de insuficiencia y estenosis con el 28% y 4% respectivamente. La insuficiencia se presentó en el 23% de los casos. En cuanto a la válvula tricúspide ya sea insuficiencia o estenosis, es la menos afectada. En un metaanálisis publicado en el 2011 donde se analizaron 1656 pacientes con LES de los cuales 688 pacientes tuvieron anticuerpos antifosfolípicos positivos. Se encontró que la presencia de AF en estos pacien-

tes se asoció con un aumento en el riesgo de enfermedad valvular incluyendo la endocarditis de Libman-Sacks; siendo conferido a los que presentaron anticuerpos anticardioli-pina IgG. En otro estudio publicado en el 2017 se investigó la base de datos de 5018 pacientes con LES y 25090 pacientes que fueron el grupo control; en donde se encontró que la enfermedad valvular es más frecuente en los pacientes con LES; sobre todo la insuficiencia aórtica (1.32% vs 0.29%). Además se evidenció que los pacientes con LES y la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos son un factor de riesgo independiente (OR 2.46 vs 1.7 respectivamente). Por lo los autores recomiendan realizar ecocardiograma de rutina en estos pacientes.

### **Endocarditis de Libman- Sacks**

La endocarditis de Libman-Sacks fue descrita den 1924 en estudios de pacientes postmortem, donde se encontraron lesiones verrucosas a nivel valvular sobre todo en la válvula mitral. Se identificaron 2 tipos de lesiones: La primera con lesiones activas, acumulación de fibrina, un infiltrado mononuclear y necrosis focal. La segunda con lesiones crónicas con tejido fibroso vascularizado. Este tipo de endocarditis es una de las presentaciones más frecuente del LES que afecta principalmente a la válvula mitral o aórtica; siendo afectada la tricuspíde infrecuentemente. Con un incremento en la frecuencia en los pacientes que adempas presentan síndrome antifosfolípico. La presencia de estas lesiones puede incrementar el riesgo de complicaciones embolicas como stroke o accidente transitorio isquémico; por lo que se pueden beneficiar de la terapia anticoagulante.

En un estudio publicado recientemente donde se buscaron hallazgos ecocardiográficos en pacientes con LES asintomáticos. Se analizaron 50 pacientes de los cuales el 32% presentaron insuficiencia mitral y derrame pericárdico; seguido de insuficiencia tricuspídea en el 16% de los casos e insuficiencia aórtica en el 10% de los pacientes estudiados. Además se asoció la presencia de valvulopatía al índice de

actividad SLEDAI con sus siglas en inglés y a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos; por lo que recomiendan realizar un ecocardiograma de rutina en estos pacientes en busca de posibles valvulopatías y según sea el caso determinar la conducta terapéutica.

### **Artritis reumatoidea (AR)**

Tenemos que los engrosamientos valvulares se asocian en muchas ocasiones a la AR en estudios ecocardiográficos y en autopsias, pero rara vez causan problemas clínicos. Los pacientes con AR serológicamente positiva. En la ecocardiografía se suele observar alteraciones de la válvula mitral, siendo los hallazgos más habituales el engrosamiento valvular, la insuficiencia mitral asintomática y el prolapso valvular. El estudio histopatológico de las válvulas pone de manifiesto lesiones nodulares granulomatosas. No se recomienda ningún tratamiento, aunque, en algunas ocasiones, aparecen alteraciones hemodinámicas importantes que si necesitan la sustitución de las válvulas alteradas. Como ya se dijo anteriormente en los pacientes con AR en muchas ocasiones se asocian con engrosamiento valvulares siendo más frecuente en los pacientes presentan enfermedad extranodular. Dentro de los engrosamientos valvulares tenemos que más habitualmente se presentan en la válvula mitral provocando insuficiencia y prolapso.

En un estudio donde se analizaron la evolución de los pacientes con AR y valvulopatías asociadas se encontró que la artritis reumatoidea no es un factor de riesgo para eventos adversos en aquellos con solo cirugía válvula mitral. Además la tasa de mortalidad fue similar tanto en pacientes con o sin AR.

Tenemos otro estudio donde se analizaron la sobrevivencia de pacientes con AR que fueron sometidos a cambio valvular mitral comparado con la población general. Donde los pacientes con AR presentaron menor sobrevivencia (27% VS 67%, p 0.005) y que no se reoperaron el 93% VS 98%, p 0.04 a los 8 años. Por lo que concluyeron que hay menor

sobrevivencia y la frecuencia de reoperación es mayor en los pacientes con AR, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

También hay otro estudio donde se comparó la relación de alteraciones pericárdicas con valvulopatías en los pacientes con AR; donde se encontró una asociación del derrame pericárdico (OR 10.7; 95%, CI 5-23) con diferentes tipos de valvulopatías; siendo la insuficiencia tricuspídea la que más se asoció (OR 5.3; 95% CI 2.4- 11.6).

### **Arteritis de takayasu (AT)**

Las valvulopatías cardíacas son una complicación frecuente de la AT. En un estudio reciente en el que se incluyeron 204 pacientes coreanos, se detectaron anomalías al menos en una válvula en el 23% de los mismos, de los cuales presentaron insuficiencia valvular aórtica el 18% y mitral el 7,5%. La inflamación de la aorta ascendente predispone a la dilatación de la raíz aórtica, con la consiguiente insuficiencia de la válvula aórtica. Aproximadamente el 15% de los pacientes requieren la sustitución de la válvula aórtica, con o sin sustitución de la raíz aórtica; la cual se debe realizar cuando el paciente se encuentre controlado con una tratamiento inmunodepresor óptimo .

En otra investigación realizada en Corea del Sur se analizaron durante 15 años a pacientes con diagnóstico de AT (150 ptes) según los criterios del Colegio Americano de Reumatología; y sus manifestaciones cardíacas. Se encontró que dentro de las valvulopatías, la insuficiencia aórtica fue la más frecuente (18.1%) seguido de la insuficiencia mitral (7.5%) y la insuficiencia tricuspídea ( 5%). Concluyendo que los pacientes con AT activa mostró más incidencia en la valvulopatías aórtica, hipertensión pulmonar y niveles altos de NT- PRO BNP. Igualmente otro estudio se analizaron 22 pacientes con esta patología donde el 50% presentaron insuficiencia aórtica de los cuales el 64.7% se asociaron con dilatación de la raíz aórtica. De los pacientes con valvulopatías se administró tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides y poste-

riormente fueron sometidos a cambio valvular y sustitución de la raíz aórtica en los casos que lo requiera. Se realizó ecocardiograma después de una semana y se observó la reducción de la raíz aórtica, diámetro de la aurícula izquierda, diámetro telediastólico del VI, y del tracto de salida del VD con una diferencia significativa.

## Miocarditis

La miocarditis es una causa poco frecuente de mortalidad en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunitarias. Presentándose en especial a pacientes con LES, ES, y polimiositis o dermatomiositis. Es importante tener en cuenta que, aunque suele aparecer en pacientes con enfermedad reumática conocida, también puede tratarse de una manifestación inicial, por lo que estas enfermedades deben incluirse en el diagnóstico diferencial de los individuos con insuficiencia cardíaca de origen desconocido. El síntoma más típico de la miocarditis es la disnea de esfuerzo. Dentro de la evaluación se deben solicitar VSG, anticuerpos antinucleares, anticuerpos frente a ADNbc y antígenos nucleares extraíbles, factor reumatoide, cribado de miositis mediante inmunotransferencia, y concentraciones de los factores C3 y C4 del complemento.

## Lupus eritematoso sistémico

En los pacientes con LES, debido a los tratamientos inmunosupresores de alta eficacia se ha disminuido la prevalencia de la miocarditis en menos de un 10% que cuando se presenta puede poner en peligro la vida del paciente. Los síntomas principales de la miocarditis son la febrícula, disnea y palpitaciones. Además del consumo de componentes del complemento, el aumento de la VSG y el incremento de los niveles de anticuerpos contra el ADN, también se pueden detectar elevaciones importantes de la concentración de troponina I. Las alteraciones electrocardiográficas son inespecíficas como taquicardia sinusal, alteraciones del segmento ST o de la onda T, además de taquicardias ventri-

culares o supraventriculares. Entre las anomalías ecocardiográficas se encuentran las alteraciones segmentarias, regionales o globales del movimiento, la dilatación de cavidades, y disminución de la fracción de eyección. La miocarditis y la fibrosis miocárdica pueden ser detectadas mediante RMC, y las anomalías de la microvasculatura coronaria se pueden poner de manifiesto mediante estudio de primer paso de gadolinio o inducción de estrés con adenosina.

En un estudio realizado en pacientes con miocarditis lúpica aguda donde se comparó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, alteraciones de la movilidad y el Strain longitudinal del ventrículo izquierdo. Se encontró que después del tratamiento inmunosupresor hubo mejoría de la fracción de eyección y el índice de movilidad parietal mientras que el Strain no lo hizo; por lo que concluyen que la ecocardiografía con la utilización de la mecánica ventricular (Strain) en un herramienta no invasiva útil en el pronóstico y valoración de los pacientes con miocarditis lúpica. En otro estudio realizado con 29 pacientes con LES, se observó que la miocarditis se presentó en 17 casos (58.6%); de los cuales 19 casos (66%) presentaron FEVI < 45%. Se inició tratamiento inmunosupresor y hubo seguimiento hasta los 37 meses. Se realizó control ecocardiográfico al mes donde se observó que el 43% de los pacientes la FEVI fue > 55% y al final del tratamiento el 81% de los estudiados presentaron FEVI > 55%. Por lo que concluyeron que los pacientes con enfermedad menos severa tuvieron mejor recuperación de la FEVI después del tratamiento inmunosupresor.

También la resonancia magnética nuclear es método no invasivo para seguimiento de los pacientes que presentaron miocarditis como observó en un estudio donde se analizaron 35 pacientes con sospecha de miocarditis lúpica. Se realizaron las secuencias de T1 y T2 donde el 71% cumplió con criterios de miocarditis; concluyendo que el mapeo en secuencia de T1 y T2 pueden ser un método efectivo, no invasivo para el diagnóstico y seguimientos de los pacientes con miocarditis y LES. La miocarditis es un marcador de mal pronóstico en paciente con LES como en un estudio realizado de Sudá-

frica donde concluyeron que la fracción de eyección reducida, sobre todo menor del 40% junto con la disminución del conteo de linfocitos y la presencia de nefropatía lúpica; aumentó la mortalidad en estos pacientes.

### **Esclerosis sistémica (ES)**

La ES afecta, principalmente, a aquellos con miositis acusada de la musculatura esquelética que en pocas ocasiones tiene algún tipo de síntomas. En la ecocardiografía se observa disminución de la fracción de eyección, alteraciones de la función diastólica. En la biopsia endomiocárdica se suele apreciar fibrosis miocárdica que presenta afectación biventricular. Es frecuente que exista una disminución de la reserva de flujo coronario por la isquemia miocárdica que generalmente es subclínica. Se estima que el 25-35% de estos pacientes presentan alteraciones cardíacas presentando a menudo compromiso miocárdico subclínico con alta prevalencia en estudios de biopsia o autopsia. En un cohorte de 181 pacientes con ES, 7 (3.8%) desarrollaron síntomas de insuficiencia cardíaca y elevación leve pero persistente de las enzimas cardíacas. El tratamiento inmunosupresor mejoró los síntomas y bajó los niveles enzimáticos.

### **Dermatomiosis y polimiositis**

En los pacientes con compromiso cardíaco con o sin síntomas, se recomienda una evaluación por el cardiólogo. En caso de miocarditis se recomienda una evaluación multidisciplinaria donde se deberá realizar administrar tratamiento en conjunto con glucocorticoides u otro tratamiento inmunosupresor (IIa- C) y el tratamiento para falla cardíaca en el caso que lo amerite.

## Artritis reumatoidea infantil

La miocarditis es poco común en estos pacientes y puede coexistir con involucro pericárdico que generalmente responde al tratamiento con corticoides. Su evolución a la insuficiencia cardiaca se presenta en raras ocasiones. En un estudio realizado en estos pacientes la alteraciones cardiacas se presentaron en 15 (4.7%) de 320 casos. De estos 10 niños tuvieron pericarditis, 2 miocarditis, 2 perimiocarditis y 1 valvulitis aórtica. El pronóstico fue bueno en los pacientes con pericarditis y los que presentaron miocarditis y perimiocarditis tuvieron peor evolución clínica.

## Referencia bibliográfica

---

1. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. Cannon EW, ed. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2053-2064. doi:10.1056/NEJMra1606915.
2. Gistera A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(6):368-380. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.51>.
3. Furman D, Chang J, Lartigue L, et al. Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states. *Nat Med*. 2017;23(2):174-184. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4267>.
4. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2017;232:1-4. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.124.
5. Renda F, Landoni G, Trotta F, et al. Kounis Syndrome: An analysis of spontaneous reports from international pharmacovigilance database. *Int J Cardiol*. 2016;203:217-220. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.003.
6. Villamil-Munévar PA, Sánchez-Solanilla LF. Síndrome de Kounis o angina alérgica. *Rev Colomb Cardiol*. 2017. doi:10.1016/j.rccar.2016.10.042.
7. Xu B, Harb SC, Cremer PC. New Insights into Pericarditis: Mechanisms of Injury and Therapeutic Targets. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(7):60. doi:10.1007/s11886-017-0866-6.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
9. Braunwald E. Tratado de Cardiología. Edición 10a. Año 2016. Pág. 1843 – 1862.
10. Moysakis I, Tektonidou MG, Vassilios VA, Mamarkos M, et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007; 120:636-42. 2.

11. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C. Increased Risk for Heart Valve Disease Associated With Antiphospholipid Antibodies in Patients With Systemic Lupus Erythematosus Meta-Analysis of Echocardiographic Studies. *Circulation*. 2011; 124:215-224.
12. A Watad et al. The Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Valvular Heart Disease: An Extensive Data Analysis. *Eur J Clin Invest* 47 (5), 366-371. 2017 Apr 2.
13. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*;2005 14(9):683-6.
14. Unic D, Planinc M, Baric D, Rudez I, Blazekovic R, et al. Isolated Tricuspid Valve Libman-Sacks Endocarditis in Systemic Lupus Erythematosus with Secondary Antiphospholipid Syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2017 Apr 1;44(2):147-149.
15. Joven B, Mellor-Pita S, D'Cruz D, Sharief M, et al. Cerebral embolism complicating Libman-Sacks endocarditis—full recovery using recombinant tissue plasminogen activator. *J Rheumatol* 2002;29:2022-4.
16. Alghamdi, A.A., Aljahlan, M.A., AL-Homood, I.A., & Mohammed, A.G. Echocardiographic findings in asymptomatic systemic lupus erythematosus patients. *Clinical Rheumatology*, 2016, 36, 563-568.
17. Vassileva C, Kwedar K, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Mitral valve procedure selection and outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *J Heart Valve Dis*. 2013 Jan;22(1):14-9.
18. Stulak J, Suri R, Matteson E. Mitral Valve Repair Is Durable in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:510 -5.
19. Corrao S, Messina S, Pistone G, et al. Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):2031-2038.

20. Lee G, YiJang S, MinKo S, Et al. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity: Analysis of 204 Korean patients at a single center. *International Journal of Cardiology* Volume 159, Issue 1, 9 August 2012, Pages 14-20.
21. Gao N, Ci WP, Tian CY, Du J, et al. Clinical data analysis of valvular involvement in Takayasu arteritis. *Natl Med J China*. July ,19, 2016, Vo. 96, N°27.
22. Du Toit R, Herbst PG, Van Rensburg A, et al. Speckle tracking echocardiography in acute lupus myocarditis: comparison to conventional echocardiography. *Echo Res Pract*. 2017 Jun;4(2):9-19.
23. Guillemette T, Fleur C, Laurent C, et al. Lupus Myocarditis: Initial Presentation and Longterm Outcomes in a Multicentric Series of 29 Patients. *The Journal of Rheumatology* 2017; 44:1.
24. Hinojar R, Foote L, Sangle S, et al. Native T1 and T2 mapping by CMR in lupus myocarditis: Disease recognition and response to treatment. *International Journal of Cardiology* 222 (2016) 717–726).
25. R Du Toit et al. Speckle Tracking Echocardiography in Acute Lupus Myocarditis: Comparison to Conventional Echocardiography. *Echo Res Pract* 4 (2), 9-19. 2017.
26. Comarmond C, Cacoub P. Myocarditis in auto-immune or auto-inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2017 (17)30145-3.
27. LabiruaA,etal.Anti-PL-7(anti-threonyl-tRNAsynthetase)antisynthetase syndrome:
28. clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (EUMYONET) and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:206–11.
29. Schiappapietra B, et al. Glucocorticosteroids in juvenile idiopathic arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2015;22:112–8.

# 07 Capítulo La biotecnología en la terapéutica inmunológica actual

Roberto Aguirre Fernández; Luis Céspedes Gamboa; Roberto Aguirre Posada

## Antecedentes y situación actual.

### Definición.

La biotecnología es una rama de las ciencias que está en constante y rápido desarrollo y eso hace que su definición se esté ampliando y especificando de manera dialéctica. Esto hace que existan varios enfoques para su interpretación. La biotecnología fue descrita por primera vez en 1919 para describir métodos y técnicas que producen sustancias a partir de materiales de hilera con la ayuda de organismos vivos<sup>1</sup>. En la Cumbre de la Tierra<sup>2</sup> celebrado en Brasil en 1992 se definió Biotecnología como "cualquier aplicación tecnológica que use sistemas biológicos, organismos vivos o cualquier

---

**Roberto Aguirre Fernandez:** Docente Titular Farmacología – Terapéutica - UTMACH. Doctor en Ciencias Médicas, Especialista de I y II Grado en Cirugía General. FELAC. SILAC. SCC.

**Luis Céspedes Gamboa:** Especialista de I y II Grado en inmunología. Profesor Asistente de la Universidad Médica de Granma. Master en enfermedades infecciosas. Jefe del departamento de inmunología en la Universidad Médica de Granma. Cuba.

**Roberto Aguirre Posada:** Doctor en Medicina. Diplomado en Cuidados Intensivos. Hospital Humberto Molina. Zaruma - Ecuador

derivado de los mismos, para hacer o modificar productos o procesos de uso específico". En términos de salud, la biotecnología médica es la aplicación de tecnologías moleculares para diagnosticar y tratar enfermedades humanas<sup>3</sup>.

### **Análisis histórico-lógico.**

Los avances en la biotecnología han transcurrido desde antes de nuestra era y en los últimos cincuenta años la calidad de los resultados de las investigaciones han permitido el cambio de paradigmas en el manejo de muchas enfermedades. Si quisiéramos resumir los 10 eventos biotecnológicos de mayor impacto pudieran ser considerados los siguientes:

- 500 aC: En China, el primer antibiótico, la cuajada de soja mohosa, se utiliza para tratar los furúnculos.
- 1761: El cirujano inglés Edward Jenner es pionero en la vacunación, inoculando a un niño con una vacuna anti-variólica viral.
- 1911: El patólogo estadounidense Peyton Rous descubre el primer virus que causa cáncer.
- 1928: El científico escocés Alexander Fleming descubre la penicilina
- 1950: Se crea el primer antibiótico sintético.
- 1978: Se produce insulina humana recombinante por primera vez.
- 1981: Los científicos de la Universidad de Ohio producen los primeros animales transgénicos transfiriendo genes de otros animales a ratones.
- 1982: El primer fármaco biotecnológico, la insulina humana producida en las bacterias modificadas genéticamente, es aprobado por la FDA.
- 1995: La terapia génica, la modulación del sistema inmune y los anticuerpos producidos de forma recombinante entran en la clínica en la guerra contra el cáncer.

- 2003: El Proyecto Genoma Humano completa la secuenciación del genoma humano.
- 2006: La FDA aprueba la primera vacuna desarrollada contra el papilomavirus humano.

La biotecnología implicada en la medicina en los últimos diez años ha avanzado en la farmacogenómica, el diagnóstico genético, la terapia génica y fabricación de fármacos a bajos costos y en mayor cantidad, creando a través de la innovación y la creatividad un impulso considerable en la medicina moderna.

### **Ingeniería genética y terapia génica.**

La ingeniería genética se ocupa de la manipulación de genes con el objetivo de adquirir nuevas propiedades o de reparar alguna inconsistente. Su aplicación abarca no solo la medicina, sino la agricultura, veterinaria y la industria. Su utilización en el hombre comenzó en 1989 donde profesores norteamericanos realizaron intercambios de genes en pacientes con neoplasias malignas. De esta manera al detectarse genes defectuosos, los que son responsables de la producción de enzimas, proteínas y otros elementos específicos para cada ser humano, permiten a través de su modificación o sustitución resolver problemas médicos inherentes a estos, dando lugar a la terapia génica.

Existen muchísimas enfermedades con defectos genéticos que pueden ser resueltas si se realiza el diagnóstico acertado, pues se logra la transcripción adecuada de una secuencia manipulada la síntesis de proteínas específicas a través de la tripleta o codón. El uso de la tecnología CRISPR / Cas para la edición de genomas sugiere muchas aplicaciones potenciales, incluyendo la alteración de la línea germinal de humanos, animales y cultivos alimentarios. La velocidad y eficiencia del sistema CRISPR / Cas lo convierten en un sistema potencialmente útil para la terapia génica<sup>4</sup>. Las diversas aplicaciones, los clasificamos en cuatro estrategias de terapia génica: (1) terapia de reemplazo genético para enfermedades monogénicas, (2) adición de genes para trastornos complejos y enfermedades infecciosas, (3) alteración de la expresión genética dirigida ARN, y (4) edición de genes para introducir cambios específicos en el genoma del huésped<sup>5</sup>.

La terapia de reemplazo genético para enfermedades para enfermedades genéticas puede aplicarse a la fibrosis quística que es una enfermedad monogénica, autosómica y recesiva, con expresión clínica muy variable y compleja que tuvo la identificación de su gen causal en 1989, el conocido gen CFTR en el cromosoma 7q31.2 ( CFTR )<sup>6</sup>. En los últimos años la fibrosis quística ha sido modelo en las investigaciones genéticas y a partir de los conocimientos adquiridos en el estudio molecular, la implementación de la medicina personalizada se realizó principalmente para los nuevos fármacos de lectura, potenciadores, estabilizadores de proteína CFTR y compuestos amplificadores<sup>7</sup>. Medicina personalizada es “una forma de medicina que utiliza información sobre los genes de una persona, las proteínas y el medio ambiente para prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad”<sup>8</sup> está tomando auge como consecuencia de la terapia de reemplazo genético. Para la utilización de la terapia génica se debe establecer bajo dimensiones bioéticas independientemente de las regulaciones en diferentes países. Al igual que en otras áreas de investigación, la validación de nuevos métodos terapéuticos está estrechamente relacionada con el desarrollo de ensayos clínicos y, por lo tanto, se requiere la aprobación previa de los comités de ética locales, nacionales e internacionales<sup>9</sup>.

### **Terapia de reemplazo genético para enfermedades monogénicas.**

La terapia génica puede ser aplicada en células somáticas y germinales donde nuevos genes son introducidos para curar enfermedades en el propio cuerpo del individuo (terapia interna) o las células extraerse y manipularse fuera de él (terapia externa). La FDA ha aprobado el primer tratamiento con antígeno quimérico T (CAR-T), tisagenlecleucel (Kymriah), para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda precursora de células B en ciertos pacientes pediátricos y adultos jóvenes. La terapia representa una nueva frontera en el cuidado del cáncer. La Food and Drug Administration (FDA) autorizó también el uso de tocilizumab (ACTEMRA, Genen-

tech Inc.) para el tratamiento de pacientes de 2 años de edad o más con síndrome de liberación de citoquinas (SRC) que ocurre con la terapia de células T de CAR. En un análisis de datos de ensayos clínicos de células CAR-T, el 69% de los pacientes con CRS graves o con riesgo de muerte tenían resolución de SRC dentro de las 2 semanas siguientes a una o dos dosis de tocilizumab<sup>10</sup>. De esta manera se vislumbra un cambio paradigmático en el modelo de enfrentamiento a las enfermedades, tendiéndose a la personalización del tratamiento médico<sup>11</sup> como parte y contribución de la medicina traslacional<sup>12</sup>.

### **Adición de genes para trastornos complejos y enfermedades infecciosas.**

Durante las últimas dos décadas, se hicieron contribuciones importantes a nivel nacional, europeo e internacional para fomentar la colaboración en la investigación de enfermedades raras y la colaboración internacional ha mostrado una mejor comprensión de enfermedades raras, con un mejor registro e impulsos terapéuticos innovadores<sup>13</sup>. Así enfermedades como la insuficiencia coronaria que a pesar de los avances en las terapias de reperfusión miocárdica, la lesión aguda de isquemia miocárdica / reperfusión y la consecuente insuficiencia cardíaca isquémica representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en las sociedades industrializadas se puede beneficiar de plataformas como la proteómica y la metabolómica con la integración de datos epigenómicos y transcriptómicos con un enfoque ómico constituyen bases prometedoras en el diagnóstico y tratamiento futuro de esta entidad<sup>14</sup>.

La terapia de adición de genes ha comenzado a beneficiar a pacientes con afecciones neurológicas<sup>15</sup> como en accidentes vasculares encefálicos<sup>16</sup>, en el tratamiento de glioblastomas<sup>17</sup> y otras afecciones, donde más de 2200 investigaciones se encuentran en fase de ensayos clínicos<sup>18,19</sup>.

## Alteración de la expresión genética dirigida por ARN.

Existen estudios que involucran al RNA con la insuficiencia cardíaca. Estudios recientes han mostrado alteraciones en la expresión de transcripciones de ARNm en corazones humanos con insuficiencia cardíaca en comparación con los que no la padecen<sup>20</sup>. Se ha podido identificar a un micro RNA como factor formador de la hipertrofia cardíaca pudiendo representar una meta terapéutica clave en seres humanos<sup>21</sup>.

Investigaciones dirigidas para considerar la relación entre la epilepsia y la expresión genética que involucra el RNA muestra nuevos adelantos donde los estudios funcionales han identificado nueve nuevos miRNAs que parecen influir en las convulsiones o la patología del hipocampo nuevas posibilidades para el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia y podría implementarse en la práctica clínica próximamente<sup>22</sup>. Por otra parte la importancia de las microglia y astrocytes en el desarrollo neural, en el mantenimiento de conexiones sinápticas y homeostasis en el cerebro sano está bien establecido. Algunos miARNs desregulados contribuyen a la inflamación microglial, lo que conduce a la progresión de enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y accidente cerebrovascular<sup>23</sup>. Como consecuencia del estudio en trastornos psiquiátricos de desregulaciones en micro ARN en líquidos periféricos, en tejidos cerebrales post mortem de enfermos psiquiátricos y en animales de experimentación han demostrado el potencial de realizar intervención farmacológica cuyo objetivo serían la regulación de los micro RNA<sup>24</sup>.

La edición de genes para el tratamiento de enfermedades es prometedor para el campo de la terapia génica humana y desde las bacterias hasta los organismos modelo y las células humanas, las herramientas de edición del genoma como las nucleasas de zinc-dedo (ZNFs), TALENs y CRISPR / Cas9 se han utilizado con éxito para manipular los respectivos genomas con una precisión sin precedentes<sup>25</sup>. Las células madres pluripotenciales obtenidas por remodelación epigenómica son muy similares a las células embrionarias pluripotenciales apoyando la investigación clínica y traslacional<sup>26</sup>.

## **Hibridomas y anticuerpos monoclonales (murino, quimérico, humanizado y humano).**

La producción de anticuerpos monoclonales requiere inmortalización de esplenocitos por fusión somática a un compañero de línea de mieloma (hibridomas)<sup>27</sup>. Los anticuerpos terapéuticos están implicados en el área de fármacos muy prometedora y de rápido crecimiento. La tecnología del hibridoma humano, que permite la generación de anticuerpos humanos naturales en forma nativa, parece ser la forma más directa que no requiere modificaciones adicionales para la producción de anticuerpos terapéuticos<sup>28</sup>. Nuevas terapias han aparecido en varias formas: factores de crecimiento, citoquinas, anticuerpos monoclonales y proteínas relacionadas que actúan como atraparoras. De esta manera se ha mejorado el manejo terapéutico de enfermedades inflamatorias y de carácter autoinmune, lo que trajo mejoras con la aparición de terapia anti factor de necrosis tumoral pues al bloquearse origina la reducción de otras citoquinas (Il-1, Il-6, Il-8, etc). Este aspecto es de utilidad actual en el manejo de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriasica, espondilitis anquilosante, y juvenil, siendo más efectivo que el metotrexate.

En relación a la terapia del cáncer se comenzó a trabajar con el factor de crecimiento epidérmico (Herb2), apareciendo el Trastuzumab como primer anticuerpo monoclonal corroborándose que existía una sobreexpresión de la tirosin quinasa del Herb 2 en el cáncer de mama y ovario, apareciendo la forma murina del Trastuzumab y posteriormente humanizado, caracterizándose no solo por tener sensibilidad al FNT, sino inhibiendo el crecimiento celular y la citotoxicidad mediada por células<sup>29</sup>. El primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del cáncer fue considerado para el melanoma a través de un anti CLTA-4 (antígeno 4 del linfocito T) y las células de muerte programada 1 (PD-1). Otros anticuerpos monoclonales actúan modelando la acción de las células CD-20 y CD-52 necesarias para el crecimiento celular<sup>30</sup>.

Las inmunoglobulinas pueden estimular mecanismos de defensa inmunitaria y aproximadamente el 80% de las aprobadas son IgG, que actúan a través de ADCC (fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y citotoxicidad dependiente del complemento). Muchos anticuerpos terapéuticos utilizan ADCC como un mecanismo clave de acción, por ejemplo Trastuzumab y Rituximab<sup>31</sup>

Una nueva clase de terapias basadas en anticuerpos llamados 'quiméricos de las células T' están emergiendo en el cáncer. Cuando las células T reconocen su objetivo sobre las células tumorales, la respuesta citotóxica de las células T se activa y ocurre la lisis de las células cancerosas. Utilizando CTL019, un receptor de antígeno quimérico de célula T dirigida a las células de cáncer se expresan en la proteína CD19 presente en las células de leucemia linfoblástica aguda, Sin embargo, este tratamiento aumenta la respuesta de las citoquinas inflamatorias, con la consiguiente toxicidad<sup>32</sup>.

### **Terapia genética en enfermedades multifactoriales.**

Las enfermedades que tienen varios elementos que inciden en su aparición como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus podrían beneficiarse de la terapia genética. Así, El uso de oligonucleótidos antisentido en composición con varios nanoportadores abre nuevas oportunidades para el desarrollo de métodos alternativos de la lucha no sólo con hipertensión, sino también con otras patologías<sup>33</sup>. Hasta la fecha 63 estudios experimentales que demuestran la dirección factible del sistema renina-angiotensina-aldosterona clásica, el receptor  $\beta$ 1-adrenérgico, el eje NO-GMPc, la endotelina, los péptidos natriuréticos, el sistema caliceína, la citocromo P-450 hidroxilasa, los oncogenes, interleucinas, angiopoyetina-1, adrenomedulina o Klotho en roedores pequeños<sup>34</sup> lo que vislumbra un cambio en los paradigmas del manejo terapéutico de la hipertensión arterial. Los avances en el diseño de vectores y construcciones dibujan el uso de la terapia génica en la hipertensión.

Desde hace varios años se ha observado los buenos resultados de los antagonistas de los receptores tipo II de la angiotensina, en relación a varios tipos de neoplasias malignas, así se ha podido mostrar que promueve la apoptosis e inhibe la angiogénesis en el cáncer de vejiga<sup>35</sup> y el carcinoma de mama<sup>36</sup>.

### **Proyectos de vacunas para enfermedades emergentes.**

A principios de los años 30, John Kolmer de Filadelfia y Maurice Brodie de La Universidad de Nueva York intentó fabricar vacunas contra la polio que lamentablemente se encontraron bastante inseguros y resultaron en algunas muertes y muchos casos de poliomielitis paralítica asociada a la vacuna<sup>37</sup>. En 1955 las investigaciones de Jonas Salk fueron aprobadas para su aplicación con una efectividad increíble<sup>38</sup> pero su uso era parenteral, por lo más tarde fue aceptada la vacuna de Albert Sabin por vía oral la cual tenía la misma efectividad y se administraba por vía oral<sup>39</sup>.

En estos momentos la comunidad científica avanza en investigaciones relacionadas con enfermedades virales transmisibles como el Zika<sup>40</sup>, Chikungunya<sup>41</sup> y el Dengue<sup>42</sup>, así como el cáncer<sup>43</sup> y enfermedades crónicas no infecciosas<sup>44</sup>. El hecho de provocar el virus de Zika alteraciones en el feto durante el embarazo, entre ellos microcefalia así como el síndrome de Guillain Barre y la gran población hasta el momento afectada ha originado una carrera en diferentes centros de biotecnología por alcanzar una vacuna eficaz. Varias universidades Norteamericanas y de Alemania desarrollaron la primera vacuna que eludiendo la inmunidad innata del huésped y la inestabilidad de ARN<sup>45</sup>, mediante la síntesis química de una modificación de la tapa 1-metilpseudouridina en el extremo 5' y la inclusión de 5' y 3' secuencias adicionales UTR (regiones no traducidas de genes) y una cola poliA (poliadenilación)<sup>46</sup>. Se ha afirmado que la terapia antiviral también está avanzando, de modo que el Fenretinide un fármaco utilizado en el manejo del Dengue tipo 2 que inhibe la multiplicación de los flavivirus y del RNA en el Zika<sup>47</sup>, abriendo posibilidades para una mejor efectividad

en la terapéutica. Sin embargo la proteína envolvente (E) de ZIKV y las proteínas no estructurales (principalmente NS1 y NS5) manipulan la célula huésped para apoyar el escape inmune viral mediante la modulación de la ruta del interferón y el antagonismo del complemento<sup>48</sup>. Se ha identificado los epítomos de la envoltura de los virus del Zika donde anticuerpos monoclonales humanos se acoplan al dominio III de la proteína de envoltura y donde anticuerpos monoclonales m301 y 302 han logrado erradicar el virus en ratas de experimentación<sup>49</sup>. De este modo existen actualmente tres formas de actuación sobre el virus del Zika: utilización de modelos para crear una vacuna utilizando como base el RNAm, la farmacología antiviral sobre proteínas de la pared del virus y la utilización de anticuerpos monoclonales que acoplados a la pared del virus impidan su metabolismo.

## Referencia bibliográfica

1. Mahboudi F, Hamedifar H, Aghajani, H . Medical Biotechnology Trends and Achievements in Iran. Avicenna Journal of Medical Biotechnology .2012; 4(4): 200–205.
2. Handbook of the Convention on Biological Diversity. By the Secretariat of the Convention on Biological Diversity: The Quarterly Review of Biology: Vol 77, No 3 [Internet]. Doi.org. 2017 [cited 4 November 2017]. Available from: <https://doi.org/10.1086/345243>
3. Pillai D R. Biotecnología Médica, Enfermedades Infecciosas Clínicas .2014; 59(8): 1201-1202. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu510>
4. Khatodia S, Bhatotia K, Passricha N, Khurana S M P, Tuteja, N. The CRISPR/Cas Genome-Editing Tool: Application in Improvement of Crops. Frontiers in Plant Science.2016; 7: 506. <http://doi.org/10.3389/fpls.2016.00506>
5. Wang D, Gao G. State-of-the-art human gene therapy: Part II. Gene therapy strategies and applications. Discovery Medicine.2014; 18 (98): 151 - 161.
6. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD . Personalized or Precision Medicine? The Example of Cystic Fibrosis. Front Pharmacol. 2017; 8:390. doi: 10.3389/fphar.2017.00390. eCollection 2017. <http://doi.org/10.3389/fphar.2017.00390>
7. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. Journal of Translational Medicine.2017; 15(84). <http://doi.org/10.1186/s12967-017-1193-9>
8. National Cancer Institute. Personalized medicine. In: NCI Dictionary of Cancer Terms 2012. Available from: <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=561717> .[Accessed September 8, 2017]
9. Freire José Ednésio da Cruz, Medeiros Suelen Carneiro de, Lopes Neto Antônio Viana, Monteiro Júnior José Edvar, Sousa Antônio Juscelino Sudário, Rocha Antônio José et al . Bioethical conflicts of gene therapy: a brief critical review. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Oct 23] ; 60( 6 ): 520-524. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302014000600520&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302014000600520&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.60.06.008>.

10. Navarro RP. Changing the Way We Pay for Health Care: Is Value the New Plastic? . *J Manag Care Spec Pharm*, 2017 Oct;23(10):998-1002. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.10.998>
11. Hamburg, M. A., & Collins, F. S. The path to personalized medicine. *N Engl J Med*. 2010;363: 301-304.
12. Barile, S., Polese, F., Saviano, M., & Carrubbo, L. Service Innovation in Translational Medicine. In *Innovating in Practice*. 2017: 417-438. Springer International Publishing.
13. Julkowska D, et al. The importance of international collaboration for rare diseases research: a European perspective. *Gene Ther*. 2017 Jul 27. doi: 10.1038/gt.2017.29. [Epub ahead of print].
14. Perrino C, Barabási AL, Condorelli G, Davidson SM, De Windt L, Dimmeler S, et al. Epigenomic and transcriptomic approaches in the post-genomic era: path to novel targets for diagnosis and therapy of the ischaemic heart? Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res*. 2017 ;113(7):725-736. doi: 10.1093/cvr/cvx070.
15. McMahon MA, Cleveland DW. Gene therapy: Gene-editing therapy for neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 ;1:7-9. doi: 10.1038/hrneurol.2016.190. Epub 2016 Dec 16
16. Søndergaard CB, Nielsen JE, Hansen CK, Christensen H. Hereditary cerebral small vessel disease and stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;155:45-57. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.02.015. Epub 2017 Feb 22.
17. Zhao N, Liu CC, Qiao W, Bu G. Apolipoprotein E, Receptors, and Modulation of Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2017 Mar 14. pii: S0006-3223(17)31358-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.03.003. [Epub ahead of print] .
18. Gene Therapy and Clinical Trials Worldwide. *The Journal of Gene Medicine*. [Internet]. [Citado abril 2017]. Recuperado de: <http://www.wiley.com//legacy/wileychi/genmed/clinical/>
19. Chandran JS, Scarrott JM, Shaw PJ, Azzouz M. Gene Therapy in the Nervous System: Failures and Successes. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1007:241-257. doi: 10.1007/978-3-319-60733-7\_13.

20. Devaux, Y., Creemers, E. E., Boon, R. A., Werfel, S., Thum, T., Engelhardt, S., Dimmeler, S., Squire, I. and on behalf of the Cardioline network . Circular RNAs in heart failure. *Eur J Heart Fail.*2017; 19: 701–709. doi:10.1002/ejhf.801
21. Wang, K. et al. The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489. *Circ. Res.*2014; 114: 1377–1388 .
22. Henshall, D. C., Hamer, H. M., Pasterkamp, R. J., Goldstein, D. B., Kjems, J., Prehn, J. H., ... & Rosenow, F. MicroRNAs in epilepsy: pathophysiology and clinical utility. *The Lancet Neurology.*2016; 15(13): 1368-1376.
23. Karthikeyan A, Patnala R, Jadhav SP, Eng-Ang L, Dheen ST. MicroRNAs: Key Players in Microglia and Astrocyte Mediated Inflammation in CNS Pathologies. *Curr Med Chem.* 2016; 23(30):3528-3546.
24. Luoni A, Riva MA. MicroRNAs and psychiatric disorders: From aetiology to treatment.. *Pharmacol Ther.* 2016;167:13-27. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.006. Epub 2016 Jul 22.
25. Meissner, T. B., Mandal, P. K., Ferreira, L. M., Rossi, D. J., & Cowan, C. A. Genome editing for human gene therapy. *Methods Enzymol.*2014; 546: 273-295.
26. Kehler, J., Greco, M., Martino, V., Pachiappan, M., Yokoe, H., Chen, A., Yang, M., Auerbach, J., Jessee, J., Gotte, M., Milanesi, L., Albertini, A., Bellipanni, G., Zucchi, I., Reinbold, RA y Giordano, A. RNA-Generated and Gene-Edited Induced Pluripotent Stem Cells for Disease Modeling and Therapy. *J. Cell. Physiol.*2017; 232: 1262 - 1269. doi: 10.1002 / jcp.25597
27. Pasqualini, R., y Arap, W. Generación libre de hibridomas de anticuerpos monoclonales. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América* .2004; 101 (1): 257-259. <http://doi.org/10.1073/pnas.0305834101>
28. Glukhova XA, Prusakova OV, Trizna JA, Zaripov MM, Afanas'eva GV, Glukhov AS, et al. Updates on the Production of Therapeutic Antibodies Using Human Hybridoma Technique. *Curr Pharm Des.* 2016;22(7):870-8.

29. H Michael Shepard , A Gail Lewis Phillips, B Christopher D Thanos C and Marc Feldmann D. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clinical Medicine*. 2017;17(3): 220–232.
30. Fuenmayor J, Gamez Hoyos M, Montaña RF. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. *Terapia dirigida para tumores sólidos. Revista Venezolana de Oncología*.2013;25(4):236-254.
31. Langjahr PI, Sotelo P . Presente y futuro de los anticuerpos recombinantes terapéuticos. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 2016;14(2):110-21
32. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología* 2011;26:301-6 - DOI: 10.1016/j.nrl.2010.10.005
33. Repkova, M. N., Levina, A. S., Seryapina, A. A., Shikina, N. V., Besudnova, E. V., Zarytova, V. F., & Markel, A. L. Toward gene therapy of hypertension: Experimental study on hypertensive ISIAH rats. *Biochemistry (Moscow)*.2017; 82(4): 454-457.
34. Paulis L, Franke H, Simko F. Gene therapy for hypertension. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017; 17:1-17.
35. Pei, N., Mao, Y., Wan, P., Chen, X., Li, A., Chen, Chen, B. Angiotensin II type 2 receptor promotes apoptosis and inhibits angiogenesis in bladder cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*.2017; 36(1): 77.
36. Coulson, R., Liew, S. H., Connelly, A. A., Yee, N. S., Deb, S., Kumar, B., ... & Putoczki, T. The angiotensin receptor blocker, Losartan, inhibits mammary tumor development and progression to invasive carcinoma. *Oncotarget*.2017; 8(12): 18640-18656.
37. Vashishtha VM. , Kamath S A Brief History of Vaccines Against Polio. *Indian pediatrics*. 2016 ; 53(S1): 20-27.
38. Solanki RS, Mehendale AM. A tribute to Jonas Salk: A journey towards polio free world. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci [serial online]* 2016 [cited 2017 Oct 22];21:89-91. Available from: <http://www.jmgims.co.in/text.asp?2016/21/2/89/189536>

39. Madan S, Singhal T, Soman R, Jenner E. Pioneers in Vaccinology. *The Journal of the Association of Physicians of India*.2016; 64(4): 100-102.
40. Larocca RA, Abbink P, Peron JP, et al. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature* 2016; 536:474-8. [Crossref] [PubMed]
41. Schwameis M, Buchtele N, Wadowski P P, Schoergenhofer, C, Jilma, B. Chikungunya vaccines in development. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*.2016;12(3): 716–731. <http://doi.org/10.1080/21645515.2015.1101197>
42. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue Vaccines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015; 46 (Suppl 1):138-45.
43. Guo C, Manjili MH, Subjectk JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang X-Y. Therapeutic Cancer Vaccines: Past, Present and Future. *Advances in cancer research*. 2013; 119:421-475. doi:10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1.
44. Chackerian B , Frietze KM. Moving towards a new class of vaccines for non-infectious chronic diseases. *Expert Review of Vaccines*. 2016; 15(5):561-563. <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2016.1159136>
45. Ding S, Greenberg HB. La vacuna de mRNA de Zika induce inmunidad protectora a largo plazo. *AME Med J*. 2017; 2: 86.
46. Pardi N, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature*. 2017; 543( 7644):. 248-251.
47. Pitts JD, Pi-Chun Lib, de Wispelaerea M, Yanga PL. Antiviral activity of fenretinide against Zika virus. *Antiviral Research*. In Press. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354217306137#MMCVFirst> . <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.10.014>

48. Lustig Y, Zelena H, Venturi G, Van Esbroeck M, Rothe C, Perret C, Koren R, Katz-Likvornik S, Mendelson E, Schwartz E. 2017. Sensitivity and kinetics of an NS1-based Zika virus enzyme-linked immunosorbent assay in Zika virus-infected travelers from Israel, the Czech Republic, Italy, Belgium, Germany, and Chile. *J Clin Microbiol* 55:1894–1901. <https://doi.org/10.1128/JCM.00346-17>
49. Wu Y , Li S , Du L , Wang C , Zou P , Hong B , Yuan M , Ren X , Tai W , Kong Y , Zhou C , Lu L , Zhou X , Jiang S , Ying T . Neutralization of Zika virus by germline-like human monoclonal antibodies targeting cryptic epitopes on envelope domain III. *Emerg Microbes Infect.* 2017 Oct 11;6(10):e89. doi: 10.1038/emi.2017.79.

# 08 Capítulo Enfermedades odontológicas autoinmunes

Daniella Yulee Salazar; Ibrahim Rodríguez Requena; José Chú Lee

El manejo integral del paciente alienta a los profesionales de salud, en especial a los odontólogos, a profundizar conocimientos y estudios ante la sospecha de enfermedades. La historia clínica meticulosa juega un papel preponderante en la atención dental y en el hallazgo temprano de enfermedades autoinmunes, los antecedentes patológicos familiares y la clínica ofrecen armas poder identificar y evitar complicaciones orgánicas.

La responsabilidad ética y legal implica el desarrollo de habilidades muy sutiles para pesquisar enfermedades no diagnosticadas y una constante actualización para controlar los efectos de dichas patologías.

---

**Daniella Yulee Salazar:** Doctora en Odontología. Magister en Gerencia de Servicios de Salud. Diploma Superior en Gestión de Desarrollo de los Servicios de Salud. Diploma Superior en Técnica Amalgamada de Ortodoncia. Licenciada en Ciencias de la Comunicación Social – Universidad de Guayaquil.

**Ibrahim Rodríguez Requena:** Odontólogo. Médico Cirujano. Abogado. Especialización en Cirugía y Traumatología Buco Máxilo Facial. Especialización en Otorrinolaringología. Maestrado en Otorrinolaringología. Maestría en Ciencias Políticas, mención Gerencia Pública. Doctorado en Ciencias de la Educación, Universidad Santa María (2008). Doctorando en Ciencias Gerenciales-UNEFA. Post Doctorado en Epistemología de La Ciencia (PHD). Docente de Pregrado y postgrado distintas universidades. Coordinador de Patología Oral de Pregrado en La Universidad De Carabobo

**José Chú Lee:** Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Ginecobstetricias. Master Iberoamericano en Acupuntura Bioenergética y Moxibustion. ( 2016 )

Debemos tomar en cuenta que la boca es un portal en el que pueden entrar múltiples padecimientos y también puede ser la manifestación de muchas alteraciones que afectan al cuerpo en general, así como las enfermedades autoinmunes, las cuales se pueden evidenciar en la cavidad oral o los efectos de los medicamentos inmunosupresores manifestarse en la mucosa bucal y sus alrededores.

Los últimos años se ha correlacionado la salud oral y la general, surgiendo estudios epidemiológicos en las que asocian las infecciones estomatológicas y las enfermedades autoinmunes, prestando especial interés a la causalidad de ambos procesos, estableciendo la premisa del cuidado de la salud oral para el control de enfermedades reumática e inmunes (Solís, 2014).

Durante el tratamiento odontológico, los accidentes son raros en pacientes sanos, no así en los afectados inmunológicamente (Sandner, 2011). La norma en la atención odontológica dispone brindar servicios que le sean competentes y derivar o hacer interconsulta en los que se salgan del marco de atención convencional.

Para identificar los factores de riesgo en un paciente se puede basar en el cuadro creado por la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el compromiso que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente (cuadro 1,1).

Cuadro 1.1 Evaluación del riesgo anestésico (ASA) (modificado)

Tipo I. Bajo riesgo	Paciente sano o con antecedentes médicos que no repercutan en el tratamiento bucal, como son: embarazo, parto, cesárea sin complicación, enfermedades de la infancia ya curadas, asma o depresión, enfermedad cardíaca congénita corregida quirúrgicamente con éxito.
Tipo II. Riesgo moderado	Paciente con enfermedad sistémica controlada y no incapacitante, a los cuales se les pueda realizar medidas compensatorias para evitar situaciones de emergencia como las generadas por interacciones medicamentosas o por la ansiedad del consultorio. Diabetes, hipertensión, infarto agudo del miocardio, pacientes con anticoagulantes o antiplaquetarios que permitan el control mediante hemostáticos locales.
Tipo III. Etapa transicional	Pacientes con enfermedades no controladas, que desconocen su padecimiento, que no proporcionan información de fármacos recibidos. Es transitoria pues debe recabarse información del médico tratante para su reclasificación.
Tipo IV. Muy alto riesgo	Paciente que debe ser atendido en el hospital por la gravedad de su padecimiento y por requerir estrecha vigilancia médica. Se incluyen a los pacientes que hayan sufrido en fechas recientes infarto agudo del miocardio o accidente cerebrovascular, enfermos terminales de SIDA o cáncer.

Fuente: Medicina en odontología: Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas.

Los pacientes que están enmarcados en las categorías I y II pueden ser tratados con protocolos odontológicos convencionales, los que recaen en la IV categoría necesitan una atención especializada, con supervisión médica y en algunos casos ingresos hospitalarios.

Los nuevos paradigmas de las ciencias de la salud nos llevan a tratar al individuo como unidad indivisible: “La formación de un biofilm en la cavidad oral y los productos de la reacción inflamatoria se suman las evidencias de fenotipos de susceptibilidad por polimorfismos genéticos, que tienden a vislumbrar una disbiosis en compleja conexión genómica (interacción de genes) y epigenética (factores no genéticos)” (Castellanos, Diaz, & Lee, 2015).

## Enfermedades autoinmunes

Son un conjunto de enfermedades en que existe producción anormal de anticuerpos. La tolerancia del organismo fracasa por el desequilibrio de:

- Linfocitos B con actividad aumentada,
- Actividad baja de células T supresoras
- Aumento de la actividad de las células T helper.

Su aparición está vinculada a factores genéticos y epigenéticos, infecciosos o por exposición a químicos como el cloruro de mercurio (amalgama dental), silicona, cloruro de vinilo (Ugarte, 1996).

### Manifestaciones orales de las enfermedades inmunológicas

Existe un amplio grupo de enfermedades que dentro de sus manifestaciones clínicas presentan afecciones bucales, entre ellas destacan el lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS), la artritis reumatoide (AR). Las manifestaciones bucales más frecuentes son: úlceras orales, dolorosas o no, aftosas o no, localizadas tanto en paladar duro o blando y que están presente en casi la totalidad de las enfermedades reumáticas, pero que en afecciones como el LES forman parte de los criterios diagnósticos y de clasificación de las mismas. Otras manifestaciones frecuentes y no menos importantes son las gingivitis y glositis las que se presentan principalmente en el SS, en la AR, el LES (Solís, 2014) microstomía, reabsorción alveolar y edema glandular (Chaar & Oliveira, 2015)

- Artritis de la articulación temporomandibular,
- Inflamación y agrandamiento de las glándulas salivales,
- Xerostomía en Síndrome de Sjögren,
- Úlceras en mucosa oral.
- Lengua LES (Lupus Eritematoso Sistémico).
- Ulceraciones en el paladar en granulomatosis de Wegener (Ugarte, 1996)

Se han relacionado las enfermedades reumáticas con dentición hipoplásica. Las caries dentales son más frecuentes en estos pacientes por la inmunosupresión que predispone a la aparición de gérmenes en la cavidad bucal, distinguiéndose la disminución de polimorfo nucleares y la capacidad fagocítica de macrófagos y leucocitos monocitos lo que atenúa la línea de defensa.

Las drogas utilizadas para el control de dichas afecciones, entre ellos los esteroides, el uso de inmunosupresores como methotrexate, leflunomida, azatioprina, salazosulfapiridina, antimaláricos, ciclofosfamida; y actualmente los medicamentos biológicos contribuyen al estado de inmunosupresión, aumentando el riesgo de colonización y propagación de gérmenes oportunistas (Solís, 2014).

## Enfermedades autoinmunes y su relación con la cavidad oral

### Artritis reumatoide (AR)

La AR es una poliartritis inflamatoria crónica de origen autoinmune y multifactorial. Serológicamente existe eritrosedimentación y proteína C reactiva elevada y anticuerpos específicos: factor reumatoide, anticuerpos contra proteínas citrulinadas y antinucleares. La presencia de auto anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) es específica de la enfermedad. (Solís, 2014).

Los pacientes con AR tienen cuatro veces mayor posibilidad de padecer periodontitis (PO) que los individuos sanos. Estudios sustentan la correlación entre PO y AR basados en la similitud de ambas patologías: "Inflamación crónica, erosión ósea, daño del tejido blando perióseo, respuestas inmunes celulares y humorales similares y una predisposición inmunogenética común" (Vernal R., Dutzan N., León R., Gamonal J., 2006). La disfunción provoca desgaste dental que contribuye a la reducción de la altura facial inferior y al progreso de la mordida profunda (Melsen, 2013).

El 70% de los pacientes con AR perciben rigidez y chasquidos en la articulación temporomandibular; radiográficamente se registran lesiones condilares tipo erosivas y aplanamiento del mismo (Ugarte, 1996). La articulación sobrecargada degrada el líquido sinovial que se expresa en dolor articular, imposibilitando la biomecánica normal de la articulación y el movimiento del disco. La degeneración condilar ósea provoca cambios oclusales severos (Wright, 2016).

Los medicamentos utilizados en la AR pueden provocar queilitis, estomatitis, úlceras orales, petequias, hemorragia gingival por trombocitopenia derivada del uso de penicilamina, trastornos del gusto llegando a la ageusia. El uso de corticoides predispone a la *Cándida Albicans*.

El Síndrome Sjögren puede aparecer en 15% de los pacientes con AR, también amiloidosis secundaria que infiltra las glándulas salivales y la lengua ocasionando macroglosia.

La asociación entre la periodontitis y AR se basa en que los productos bacterianos subgingivales estimulan la producción de citoquinas pro-inflamatorias que alcanzan el torrente sanguíneo. Se sabe que la *Porphyromonas gingivalis* es el periodontopatógeno fundamental que puede estar asociado con el origen y perpetuación de AR, ya que expresa la enzima peptidilarginina deiminasa (PAD) que se puede difuminar hacia las articulaciones. (Castellanos, Diaz, & Lee, 2015)

## **Artritis reumatoide juvenil**

La artritis reumatoide juvenil comprende un grupo de enfermedades que se presenta con sinovitis crónica de etiología desconocida.

En la articulación temporomandibular hay dolor y rigidez. En la radiografía se puede observar estrechamiento del espacio articular, erosión, quistes subcondrales, la fosa glenoidea aplanada. Por el cierre temprano de zonas de crecimiento de la mandíbula no se desarrolla produciéndose la micrognatia, asimetrías graves y maloclusión dentaria. (Uribe, 2001)

## Síndrome de sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica que provoca una respuesta inflamatoria de las glándulas exocrinas, conduciendo a una hiposecreción y posterior destrucción de las mismas. Se manifiesta con xerostomía y xeroftalmia, el SS es primario pero puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes, tales como: artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico y dermatomiositis juvenil, siendo difícil su diagnóstico diferencial. Predomina en el sexo femenino y sus síntomas pueden iniciarse en la preadolescencia, la prevalencia puede variar de 0,03% a 2,7% de la población mundial. No hay sustancia química conocida o factores ambientales que estén implicados en su patogénesis, se ve con más frecuencia en los pacientes que tienen sensibilidad al sol y en climas secos (Solís, 2014) (Díaz, S., Velázquez, C., Pinto, L., Marquez, J., 2008)

La parotiditis es la manifestación clínica más frecuente del SS juvenil, pero la xerostomía y la xeroftalmia son indispensables para realizar el diagnóstico. Otras manifestaciones como las artralgias, fenómeno de Raynaud y fotosensibilidad también se presentan en estos pacientes. Las artralgias son más frecuentes que la artritis y tienden a comprometer manos y rodillas, cuando se asocian a artritis persistente debe considerarse un SS secundario (Ríos, 2015)

Dentro de los síntomas orales, se destaca la xerostomía, lengua fisurada, atrofia papilar, mucosa oral eritematosa y sensible, dificultad para digerir los alimentos, cambios en la sensibilidad del gusto, queilitis angular y tumefacción difusa de las glándulas salivales que aumenta durante el curso de la enfermedad. Un síntoma extraoral bastante característico es la queratoconjuntivitis. (Ugarte, 1996)

La saliva tiene características inmunológicas y ayuda al mantenimiento del equilibrio del medio oral, sobre todo en la desmineralización-rem mineralización del esmalte dental. El flujo salival disminuido contribuye al aumento de la proporción de *S. mutans*, lactobacilos y *Candida*. Manchas eri-

tematosas son comunes en la cavidad oral y se asocian con el sobrecrecimiento de *Candida albicans*. (Chaar & Oliveira, 2015)

### **Dermatomiositis.**

La dermatomiositis (DM) es una enfermedad multisistémica de etiología autoinmune, en la que se presenta inflamación no supurativa en el músculo esquelético.

Cuando se involucra a la dermatomiositis en tejidos orales se observan placas hiperqueratósicas, eritema y manchas blancas en la lengua, el paladar, la mucosa oral y ulceración labial, telangiectasia gingival, mayor prevalencia de la caries dental, la acumulación de placa dental y la inflamación gingival y por lo tanto un mayor riesgo de pérdida prematura de dientes (Chaar & Oliveira, 2015)

### **Pénfigo vulgar (PV)**

Enfermedad crónica autoinmune, vesiculoampollosa en la que se generan anticuerpos contra la desmogleína 1 y 3. Es poco frecuente y aparece después de la cuarta década, sin predilección de sexo, es más frecuente en judíos y en el Mediterráneo. Las principales lesiones se dan en la cavidad oral y faringe. En el 60-70% de los casos de PV las primeras lesiones aparecen en la boca en forma de ampollas que se rompen rápidamente dando lugar a erosiones dolorosas.

Antes de los corticoides esta enfermedad era letal por desequilibrio electrolítico o infecciones secundarias. (Palacios, 2006).

### **Lupus eritematoso sistémico**

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica crónica, en que se presentan focos inflamatorios en varios tejidos y órganos del cuerpo, como piel, articulaciones, riñones, pulmones y corazón y tiene predilección por mujeres en edad reproductiva. Ataca más a las mujeres, es causa morbimortalidad debido a su

actividad inflamatoria y procesos infecciosos secundarios a la inmunosupresión inducida por la enfermedad y su tratamiento.

El pronóstico de los pacientes con compromiso sistémico depende de los órganos afectados y de la frecuencia de reactivación de la enfermedad, la tasa de supervivencia en cinco años es de 82 a 90%, pero esta cifra cae a 63 % en 20 años (Chaar & Oliveira, 2015).

Existen 11 criterios para el diagnóstico de LES formulados por el American College of Rheumatology, y son necesarios al menos cuatro para ser considerado mórbido, que son: eritema malar, lesión discoide, fotosensibilidad, úlceras nasales/orales, serositis, artritis, insuficiencia renal, alteraciones neurológicas, alteraciones hematológicas, alteraciones inmunológicas y los anticuerpos antinucleares.

Las manifestaciones bucales han sido reportadas en 20 a 45% de los pacientes con LES y constituyen un criterio diagnóstico (López, J., Moret, Y., Villaroel, M., Mata, M., 2007).

Los pacientes que reciben prednisolona, tienen un riesgo de presentar lesiones "sugestivas de candidiasis" 15 veces más que los que no la toman (Ángel, 2010).

## **Esclerosis sistémica**

Conocida también como esclerodermia, es otra de las enfermedades difusas del tejido conectivo, que caracteriza por presentar fibrosis de la piel, pulmones, riñones, anticuerpos relativamente específicos, alteraciones la microvasculatura. Afecta más a las mujeres en relación de 15/1.

En cavidad oral se manifiesta con labios adelgazados y rígidos, disminución de la apertura oral, pliegues radiados. La lengua puede ponerse rígida, dificultando el habla y la deglución. El compromiso de esófago origina la disfagia.

En la articulación temporomandibular también puede presentarse pseudo anquilosis por la afectación de los tejidos blandos alrededor de la articulación.

En las radiografías se presenta ensanchamiento de la membrana periodóntica, y algunos manifiestan resorción de alguna parte del gonium mandibular o de la apófisis coronoides.

## Conclusiones

La variedad de manifestaciones orales en pacientes con enfermedades inmunológicas se percibe tanto en la clínica médica y odontológica como en la literatura. La alta morbimortalidad en este tipo de afecciones dictamina estrictas pautas de conducta en la atención de estos pacientes.

Algunas de los signos y síntomas de este grupo de enfermedades impactan las vidas de los portadores. Por ello el odontólogo debe realizar una evaluación clínica acertada, oportuna y precisa de la cavidad oral a todos los pacientes en general y con especial ahínco a los que se presume de padecer dolencias de carácter autoinmune para proporcionar un adecuado manejo de las condiciones orales afectadas. La comunicación entre el estomatólogo con el médico es vital para mejorar las condiciones y la calidad de vida de los pacientes, así como el abordaje terapéutico.

## Referencia bibliográfica

---

1. Solís UG. Relación entre afecciones bucales y enfermedades reumáticas. *Revista Cubana de Reumatología*, Volumen XVI, Número 3;322-328;2014
2. Sandner O. Emergencias en la práctica odontológica. Diagnóstico, tratamiento y profilaxis. Caracas: AMOLCA, Actualidades Médicas, C.A.; 2011.
3. Castellanos J, Diaz L, Lee, E. Medicina en odontología: Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. Tercera ed. México: El Manual Moderno; 2015.
4. Ugarte C. Manifestaciones orales en las enfermedades difusas del tejido conectivo. *Revista Peruana de Reumatología*, Volumen 2 N° 2;1996.
5. Chaar TL, Nogueira Brenna ML, Domínguez MC, de Menezes SAF, da Silva e Souza PAR, Menezes TOA. Manifestaciones Orales en Pacientes Reumatológicos: una Revisión de los Conocimientos. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2015 Dic Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2015000300010&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000300010&lng=es).
6. Melsen B. Ortodoncia del adulto. Caracas: AMOLCA, Actualidades Médicas, C.A.; 2013.
7. Wright E. Manual de trastornos temporomandibulares. Tercera ed. Caracas: AMOLCA, Actualidades médicas C.A.;2016
8. Uribe I. Compromiso de la articulación temporomandibular en la artritis reumatoidea juvenil y su repercusión en el desarrollo normal del maxilar inferior. *Revista CES odontología*, Vol 14, N,2;2001. <http://revistas.ces.edu.co/index.php/odontologia/article/view/707>
9. Díaz Paúl SC, Velásquez Franco CJ, Pinto Peñaranda LF, Márquez JD. Síndrome de Sjögren: revisión clínica con énfasis en las manifestaciones dermatológicas. *Rev.Colomb.Reumatol.* [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 June 21]; 15( 1 ): 35-48. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232008000100004&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232008000100004&lng=en)

10. Ríos B S. Síndrome de Sjögren juvenil primario: Estudio de cohorte. *Revista Cubana de Reumatología*, Volumen XVII, Número 1
11. Palacios-Sánchez B, Cerero-Lapiedra R, Campo-Trapero J, Esparza-Gómez G C. Alteraciones gingivales no relacionadas con placa. *RCOE* [Internet]. 2006 Feb; 11( 1 ): 43-55. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1138-123X2006000100003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2006000100003&lng=es).
12. López-Labady J, Moret Y, Villarroel-Dorrego M, Mata de Henning M. Manifestaciones bucales del lupus eritematoso. Revisión de la literatura. *Acta Odontológica Venezolana*, 45, 216-220. 2007
13. Angel N, Echeverry N, Restrepo P, González L, Rodríguez L, Vásquez G. Manifestaciones bucales en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev.Colomb.Reumatol.* [Internet]. 2010 ; 17( 1 ): 13-21. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232010000100002&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232010000100002&lng=en).
14. Vernal R., Dutzan N., León R., Gamonal J.. Papel de los linfocitos T CD4+ en la destrucción ósea observada durante la periodontitis crónica. *Avances en Periodoncia* [Internet]. 2006 Dic ; 18( 3 ): 149-162. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852006000300004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852006000300004&lng=es).

# 09 Capítulo Sistema inmune y acupuntura

Ángel Chù Lee; José Chù Lee; Rosa Chulde Matute

## Breve descripción del sistema inmune

Todos los seres humanos poseemos la capacidad de defendernos contra las agresiones externas e internas, gracias a la actividad del sistema inmune, el cual está conformado por las barreras naturales, sean estas físicas, químicas y biológicas, la inmunidad innata que constituye la primera línea de defensa, y la inmunidad adquirida que constituye la segunda. Esta última se desglosa en inmunidad celular, mediado por la serie de linfocitos T, y la inmunidad humoral, mediada por los linfocitos B, los cuales son capaces de producir anticuerpos luego de su proceso de diferenciación en células plasmáticas. Si un agente patógeno logra vencer las barreras naturales, se activará la inmunidad innata, la cual es inmediata e inespecífica; si se logra vencer a esta será activada la inmunidad adquirida, que posee memoria y especificidad.

---

**Ángel Chù Lee:** Doctor Medicina y Cirugía 1989 . Especialista en Medicina Interna. Magister en Gerencia y Administración de Salud. Diplomado en Docencia Universitaria. Master Iberoamericano en Acupuntura BioEnergética. Docente titular de Inmunología – UTMACH

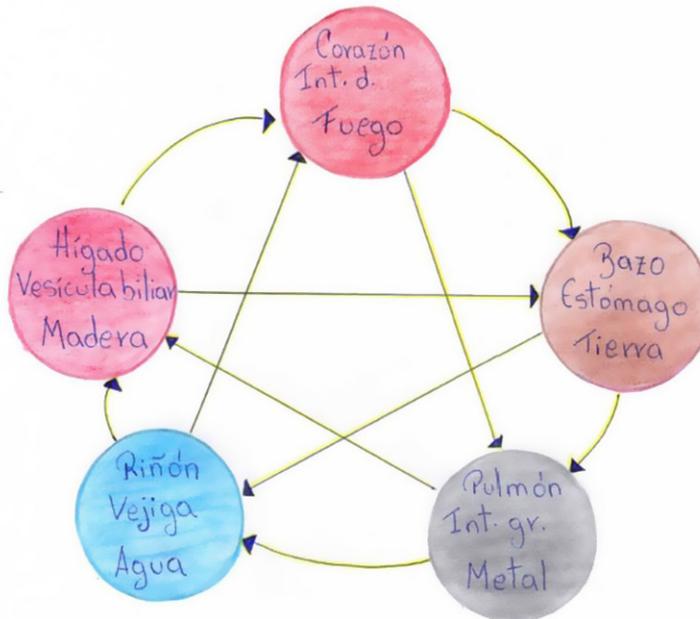
**José Chù Lee:** Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Ginecobstetricias. Master Iberoamericano en Acupuntura Bioenergetica y Moxibustion. ( 2016 )

**Rosa Chulde Matute:** Estudiante Carrera de Ciencias Médicas – Universidad Técnica de Machala.

## Breve descripción de la acupuntura

Acupuntura es un arte y ciencia que forma parte importante del gran tesoro de la Medicina Tradicional (MTC), tiene sus orígenes en la China Milenaria, consiste en inserción de finisimas agujas en los puntos de la superficie de la piel, usando al cuerpo como un mapa energético, que necesita ser puesto en equilibrio; cuando éstas agujas se calientan, ocurre un proceso llamado “Moxibustión”. (F.Carballo, 2006) En la Medicina Tradicional China, se habla del “Qi”, el cual es la energía que recorre todo el cuerpo, a través de los canales denominados “meridianos” por donde circula energía; en éstos canales se insertan las agujas, que corresponden a distintos órganos y vísceras del cuerpo, que están relacionados con los cinco elementos: fuego, agua, madera, metal y tierra. (Romana, 2013)

Ilustración 1. Elementos de la naturaleza y acupuntura



Fuente: Karina Elizabeth Honores Cajamarca

## Efectos de la acupuntura sobre el sistema inmune

En pleno siglo XXI, la acupuntura es considerada complementario de la medicina occidental, pues, desde 1997 la Organización Mundial de la Salud, avala los múltiples beneficios que puede llegar a aportar en la mejora de distintas enfermedades. (E.Collazo, 2012) Cuando se aplica la técnica de la acupuntura, aumenta la formación de capilares, vasos sanguíneos, y de los factores de inmunomodulación; estudios revelan que aumentan los niveles del factor de inhibición de la síntesis de citocinas. (Arango-Vélez V, Montoya-Vélez LP. , 2015)

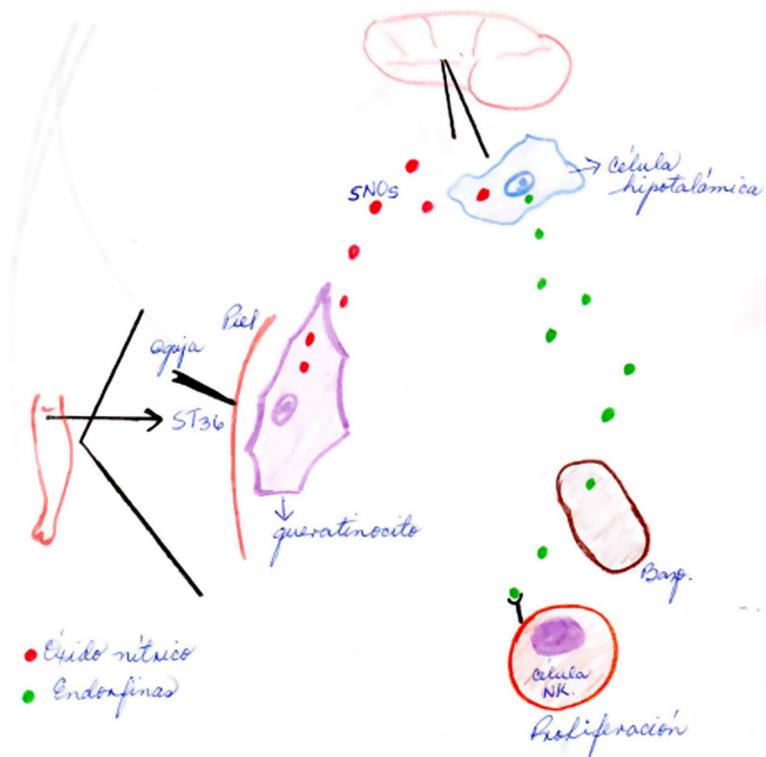
Mediante estudios de fisiología e imagenología se ha comprobado que la acupuntura desencadena procesos de inmunomodulación a través de la excitación del sistema nervioso central. (Martha O. Robayo M. D., 2011)

Son diversos los efectos que desencadena esta técnica sobre el sistema inmunológico. A nivel local, se produce un infiltrado de células inflamatorias, liberación de citocinas, tanto pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, como IL-1, TNF, IL-4, IL-6, IL-8; y moléculas de adhesión celular, como las selectinas; además se produce la inducción de la migración, reclutamiento y degranulación de mastocitos, con la consecuente liberación de aminas vasoactivas. (Dalmau-Santamaría, 2014)

## Efectos sobre la inmunidad innata

La primera línea de defensa es reforzada mediante el aumento del número de macrófagos, la nivelación de los subtipos de leucocitos, estimulación de la migración de neutrófilos y macrófagos, disminución de eosinófilos en sangre y tejidos, incremento de la producción de citocinas, así como la estimulación de su actividad, regulación del sistema del complemento e incremento de número y función de las células natural killer (Dalmau-Santamaría, 2014).

Ilustración 2 Efecto de la acupuntura sobre las células natural killer



Fuente: Claudia González Vega

Investigadores han estudiado la influencia de la acupuntura sobre cada uno de los componentes del sistema inmune. El efecto sobre los macrófagos está en dependencia del punto estimulado y de la técnica utilizada. En una investigación experimental se empleó la estimulación del nervio vago a través de la electroacupuntura inhibe la activación de los macrófagos y la producción de factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1B, IL-6 E IL-18. Por otro lado, en un estudio realizado en ratas, donde se estimuló durante 6 días el punto E36 (ST36), el porcentaje de fagocitos y el número de macrófagos peritoneales incrementó significativamente, lo que sugiere que mediante esta técnica se puede incrementar la función de los macrófagos. Esta técnica fue luego aplicada en pacientes que sufrían de varias enfermedades dolorosas,

en los cuales se observó la elevación en un 45% de la serie monocito fagocitaria en un tiempo de tan solo 30 minutos luego de la terapia con acupuntura, y de un 100% luego de 24 horas (Takashi Takahashi, 2009).

Estudios realizados en animales demuestran la influencia moduladora de la acupuntura sobre el sistema inmune. Se indujo un proceso inflamatorio en ratones, caracterizado por hiperalgesia y edema, así como infiltrado neutrofílico que luego de 48 horas fue sustituido por macrófagos. Luego se estimuló el punto SP6, y se notó la considerable reducción del calor, la hiperalgesia y el edema. La estimulación de este punto incrementa la producción de IL-10, la inactivación de macrófagos tipo I y el incremento de macrófagos tipo II, y con ello, su efecto anti—inflamatorio. (Silva, 2015)

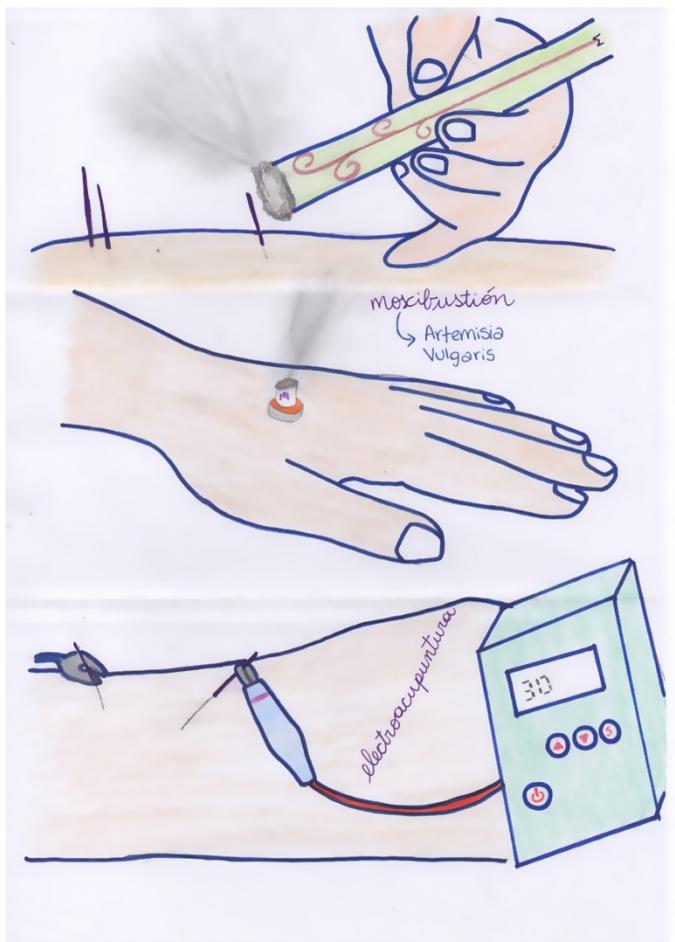
Los neutrófilos son otro componente sumamente importante en la primera línea de defensa, sobre los cuales tiene un efecto favorecedor la estimulación de los acupuntos. Investigaciones han demostrado que la acupuntura estimula la supervivencia y migración neutrofílica hacia la cavidad peritoneal, lo que sugiere que esta técnica puede ser utilizada para mejorar la respuesta frente a procesos infecciosos.

Las células natural killer son células linfoides de la inmunidad innata. La estimulación bilateral de modo sucesivo del punto E36 (ST36) mejora notablemente la actividad de las células NK en el bazo, y aumenta los niveles de IFN- $\gamma$ .

Se produce inflamación como respuesta de los tejidos a las agresiones, donde se activan distintos mecanismos que tienen como objetivo cercar y destruir al agente patógeno e impedir su diseminación, formando parte de la primera línea de defensa. La electroacupuntura ha demostrado sus efectos antiinflamatorios a través de la activación de la llamada vía antiinflamatoria colinérgica, la cual consiste en estimular la liberación de acetilcolina en las terminaciones colinérgicas, dados los efectos que posee esta sustancia, disminuyendo la producción de TNF, y de otras citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6. (Hernández, 2010) Por tanto, la acupuntura podría formar parte del tratamiento de enfer-

medades inflamatorias en pacientes con patologías inmunológicas. (Panagiotis, 2017)

Ilustración 3. Electroacupuntura



Fuente: Kelly Adriana Pincay Pita

## Efectos sobre la inmunidad adquirida

Sobre la inmunidad adquirida, específicamente la celular, se produce una regulación en la síntesis y secreción de citocinas, estableciendo un equilibrio de la respuesta celular TH1/TH2. Mientras que en la inmunidad humoral se induce un aumento del número de linfocitos B, regulando la síntesis y secreción de inmunoglobulinas. Entre los estudios realizados para investigar los efectos de la acupuntura sobre el sistema inmunológico, se encuentra una investigación clínica realizada sobre 46 sujetos con Enfermedad de Behcet, a una determinada cantidad de estos pacientes se le aplicó el tratamiento, en los cuales se observó una recurrencia significativamente menor que en aquellos en los cuales no se aplicó. La acupuntura puede ser empleada en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad inflamatoria pélvica y la artritis reumatoide, donde se ha demostrado que reduce los niveles séricos de la inmunoglobulina M. (Takashi Takahashi, 2009)

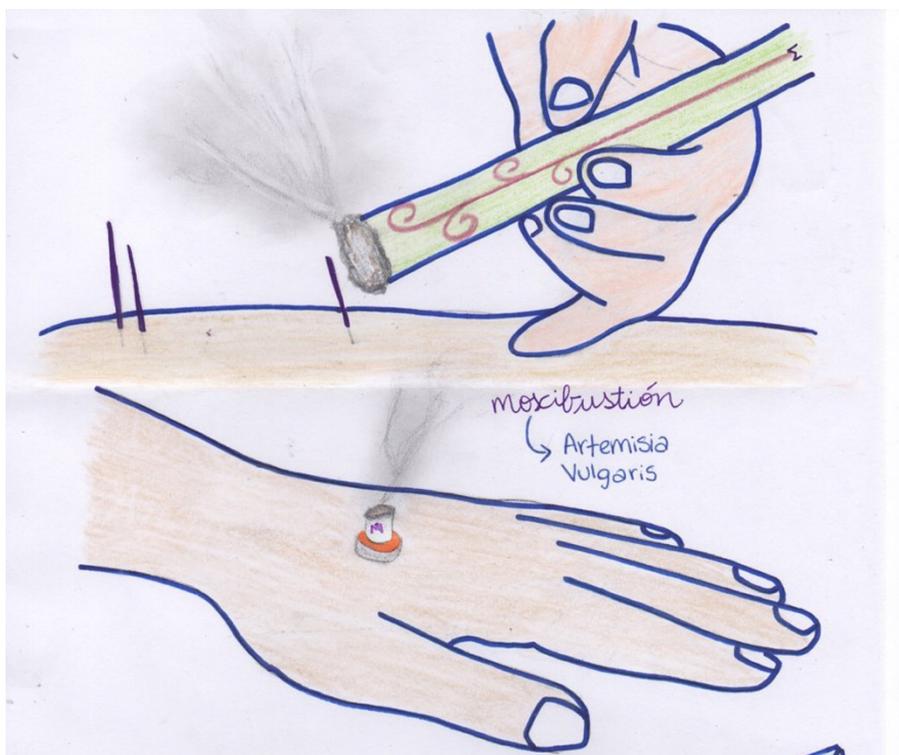
## Empleo de la acupuntura en determinadas patologías

Terapia con acupuntura es empleada en el tratamiento de diversas patologías, entre las cuales se encuentra el asma bronquial. Dicha acción terapéutica está fundamentada sobre diversos mecanismos neuro-humorales, como la liberación de hormona adrenocorticotropa, endorfinas y cortisol, sustancias que poseen la capacidad de inducir el aumento de las inmunoglobulinas y disminuir la inflamación. A esto se sobreañade la liberación de encefalinas y endorfinas por parte del sistema nervioso central cuando es realizada la acupuntura. Dado que los linfocitos poseen receptores para estas sustancias, se establece la relación entre la técnica ancestral y el mejoramiento del sistema inmune. (José Ramón Martínez Pérez, 2008)

La moxibustión es la estimulación con calor de los acupuntos, también posee un efecto positivo sobre el Sistema Inmune. Se realizó un estudio experimental en Camagüey, ciudad situada en el centro de la isla de Cuba, que demos-

tró la efectividad de la moxibustión como tratamiento en la inmunodeficiencia celular secundaria. El universo estuvo constituido por todos los niños que habían sido diagnosticados con inmunodeficiencia celular secundaria, que sufrían de infecciones virales, parasitarias y micóticas de manera recurrente. Luego de un período de 2 meses con tratamiento combinado con moxibustión y levamisol, se comprobó que los síntomas y signos acompañantes se redujeron notablemente, y aumentó considerablemente el conteo absoluto de linfocitos. (Tejeda, 2014)

Ilustración 4. Moxicombustión



Fuente: Kelly Adriana Pincay Pita

La medicina china ha sido utilizada en el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) por más de 30 años, y ha demostrado sus efectos terapéuticos mediante la disminución de la carga viral y el incremento del conteo de linfocitos T CD4 +, promoviendo la reconstitución de la inmunidad, aminorando los síntomas y signos, mejorando la salud y la calidad de vida, y contrarrestando los efectos de las drogas anti-retrovirales. (Liu, 2013)

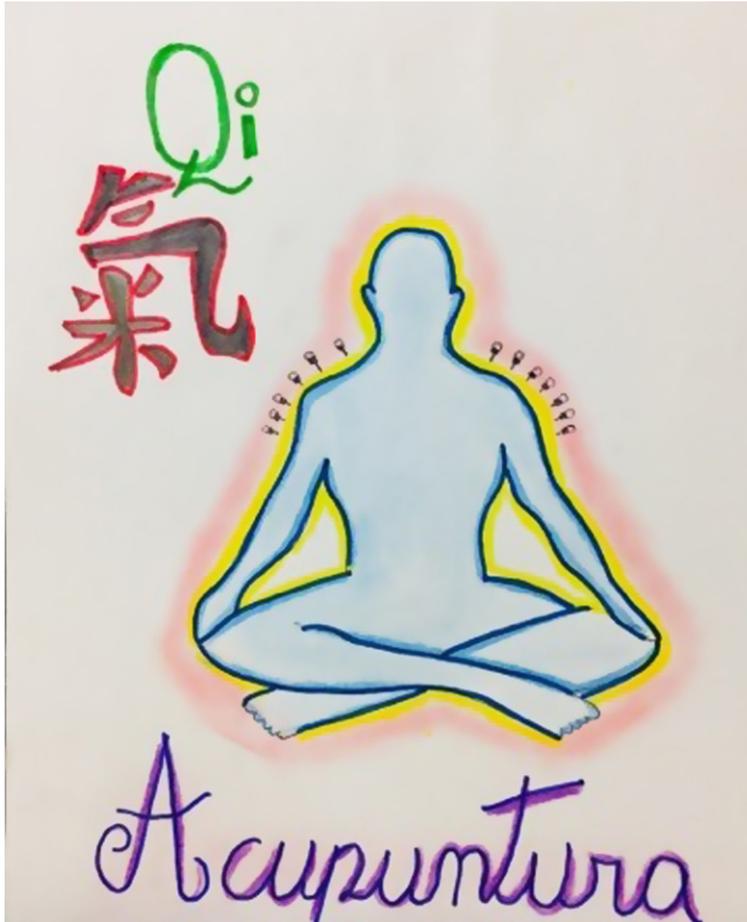
Lo planteado anteriormente fundamenta la eficacia de la acupuntura en el tratamiento de procesos alérgicos. Los mecanismos por los cuales se lleva a cabo esta eficacia son la modulación del desbalance Th1/Th2, incremento en la actividad de las células NK y las células B. (Martha O. Robayo M. D., 2011)

En un estudio realizado en la Clínica de Otorrinolaringología de Dresde, se demostró el efecto terapéutico del tratamiento con antihistamínicos en este caso fue usada la loratadina con acción sólo a corto plazo, a diferencia de los beneficios a largo plazo que presenta la acupuntura. En 13 de los 15 pacientes tratados con acupuntura se evidenció una reducción de las dolencias; únicamente en 6 pacientes del grupo de loratadina se observó mejora. (Zahnert, 2009)

Otra de las enfermedades, en las que se ha usado la terapia acupuntural, es la Fibromialgia, la cual consiste en el dolor -rigidez de los músculos, tendones, y articulaciones, pero que no involucran inflamación. (D.Chaves, 2013) En pacientes con fibromialgias, se inician ciclos alternados de acupuntura durante un año (A. ChuLee, M. Serra, S.Chiliquinga, R. Aguirre, M. Agudo, O.Cárdenas, 2016), en vista de que ayuda a devolver el balance entre la oxidación-reducción celular, y aumentar la capacidad antioxidante orgánica. (F.J.Hidalgo, 2012)

## Acupuntura, inmunología y cáncer

Ilustración 5 Acupuntura y la energía vital.



Fuente: Rosa Ariana Chulde Matute

Se ha evaluado el valor de la acupuntura principalmente sobre la sintomatología provocada por las patologías oncológicas y sobre las consecuencias producidas por la quimioterapia. Estudios han demostrado la mejor influencia de esta técnica sobre la disminución de efectos adversos como las náuseas y los vómitos, superando el efecto de medicamentos antieméticos. Se han demostrado influencias favorece-

doras sobre otros síntomas del cáncer, como la pérdida de peso, fatiga, ansiedad, depresión, insomnio, oleadas de calor, constipación, diarrea, igualmente sobre síntomas psicológicos como depresión y ansiedad. (Vélez, 2015)

Kaptchuk, autor del libro *Una trama sin tejedor*, describe a la acupuntura como un “sistema de pensamiento y práctica coherente e independiente, que se ha desarrollado durante más de dos milenios; es el resultado de un proceso continuo de pensamiento crítico, así como de una amplia observación y experiencia”. (A.P. Sánchez & M. Ángel, 2012)

La acupuntura es la introducción de una aguja que provoca estímulo aferente en las fibras nerviosas A delta y C, induce cambios en las vías ascendentes medulares, estimulando áreas cerebrales del tálamo e hipotálamo para después realizar descargar de opiáceos endógenos; al mismo tiempo hay una inhibición neuronal en asta dorsal de la médula espinal, que suprime la transmisión del dolor. De manera local, la estimulación a nivel de los receptores nociceptivos cutáneos produce cambios cutáneos como, modificación en flujo sanguíneo de músculos y piel, por sustancias vasoactivas. El modelo diagnóstico se representa por alteración en el equilibrio y anomalías del Qi (flujo de energía) y de la esencia. (A.P. Sánchez & M. Ángel, 2012)

El cáncer es la manifestación de esa alteración entre la red mente-cuerpo, donde existe desorden en el flujo por una pérdida en la estructura del sistema de energía, transformándose en un caos irreversible. Para identificar el síndrome energético detrás de la formación de tumores, se debe individualizar al paciente. Pero en general se destaca el defecto de Ying y Yang de Riñón, el detenimiento de Qi y sangre, particularmente de Hígado, Calor Tóxico y Flema. (A.P. Sánchez & M. Ángel, 2012)

La acupuntura genera cambios locales y sistémicos, liberando beta-endorfinas, Sustancia P y citocinas antiinflamatorias, incluyendo activación de células mediadoras inmunitarias.

Se describen 3 puntos acupunturales que tienen efectos sobre el sistema inmunológico: IG\$ (Hegu), PC 6 (Neiguan) y E 36 (Zuzanli), este último es el punto número 36 del canal del estómago, y es el que tiene mayor actividad energética del meridiano, se lo vincula en tratamiento de enfermedades inmunitarias. Pudiendo generar un descenso en niveles de TNF, INF, IL 6, además de activar células NK sin que se altere su número. (A.P. Sánchez & M. Ángel, 2012)

La acupuntura es un tratamiento de la Medicina China que posee múltiples beneficios para la salud, entre ellos tenemos a los mecanismos inmunomoduladores mediante la liberación de endorfinas y ACTH, para aliviar el estrés, anticancerígenos, así se destaca entre los tratamientos complementarios para pacientes con cáncer, ayudando a contrarrestar efectos secundarios de la quimioterapia, radioterapia y cirugía. (Moló, 2015)

Según estudios realizados en uno de los mejores centros contra el cáncer del mundo, MSKCC de Nueva York, la acupuntura redujo efectos (linfedema) sobre la extirpación de ganglios en axila de mujeres con cáncer de mama, superando a otras terapias de control que se realizaban a otro grupo de mujeres de forma simultánea. (Moló, 2015)

Así mismo la acupuntura es un tratamiento oportuno en la reducción de síntomas vasomotores, que son efectos adversos al tratamiento hormonal antiestrógenicos en mujeres con cáncer de mama, y sin producir efectos adversos al contrario de tratamientos farmacológicos como la Venlafaxina, que produce náuseas, mareo, ansiedad, sequedad de la boca. Contribuyendo además en aumentar el deseo sexual, mejorar su energía, lucidez y sensación de bienestar en general. En teoría la acupuntura es un método eficaz para contrarrestar los síntomas de fatiga vinculados con el cáncer y optimizar la calidad de vida del paciente. (Moló, 2015)

Estudios han revelado la efectividad de esta técnica en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama. Se realizó un estudio donde se le aplicó el tratamiento acupuntural a pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. Después de

6 semanas las pacientes mostraron significativas mejoras en la fatiga física y psicológica, disminución del estrés, y varios aspectos de la calidad de vida. (Molassiotis, 2012)

Otros estudios han arrojado fuertes evidencias de la eficacia de la acupuntura en la disminución de síntomas como vómitos y náuseas en pacientes tratados con quimioterapias. (García, 2013)

Cabe desatacar que otro de los beneficios es el aumento de leucocitos, debido a mayor actividad y contenido de la regulación del factor humoral, contribuyendo a la proliferación de células del tallo hematopoyética de la médula ósea, incrementando la formación colonial de leucocitos. Según la Dr. Miriam Agueró: "El último gran reto de la oncología consiste en lograr que el propio Sistema Inmune lleve la iniciativa en la lucha contra el cáncer y combata la enfermedad". Como podemos apreciar la acupuntura es un tratamiento prometedor ante esta mortal enfermedad llamada Cáncer. (Moló, 2015)

Un estudio realizado en Oporto, Portugal, evidencia muchas de las afirmaciones anteriormente planteadas. El estudio se realizó en pacientes que padecían leucopenia y neutropenia debido a una patología oncológica subyacente. Se encontró un aumento significativo del recuento total de glóbulos blancos luego del tratamiento, de igual manera incrementaron los valores de linfocitos B y células NK. No se puede dejar de mencionar el efecto sobre el nivel de depresión y ansiedad de los pacientes. Dicho estudio concluyó que el estado funcional del sistema inmune de estos pacientes tiene un mejor pronóstico cuando son tratados con esta técnica. (Pais, 2014)

A pesar que la quimioterapia es el tratamiento más relevante en la lucha contra el cáncer, este trae consecuencias negativas, pudiendo persuadir un estado hipofuncional gradual del Sistema Inmune, repercutiendo en la recuperación eficiente del paciente. La Radioterapia produce una importante supresión del sistema inmune, tanto de la función innata como adaptativa, disminuyendo el número leucoci-

tario, esencialmente los LTs CD16 y suprimiendo actividad de células NK. (A.P. Sánchez & M. Ángel, 2012)

Como se ha mencionado, existen numerosos estudios que han provisto de sólidas bases a la afirmación de que la acupuntura posee efectos beneficiosos comprobados en el tratamiento de los síntomas de pacientes con cáncer. Tal es una investigación realizada en Daegu Catholic University Hospital, en Corea del Sur, donde después de 2 semanas con tratamiento de acupuntura, se observó un incremento en las poblaciones de linfocitos T, principalmente CD8+ y CD3+. (Kim, 2014)

Las células NK son la primera línea de defensa inmunitaria contra células cancerígenas, contempladas como la defensa contra la propagación metastásica de células tumorales, es decir son los guardaespaldas de nuestro sistema de defensa, ya que son capaces de eliminar células malignas con crecimiento acelerado y descontrolado. Su efecto potenciador se ve estimulado por la descarga de citoquinas inmunorreguladoras, así como la liberación de perforinas y granzimas que destruyen a células mutadas. La disminución de este tipo de células está asociado a altos niveles de estrés, por lo que es importante el control del estrés en pacientes con cáncer. El estrés también influye en la función y estructura del SNC, y altera el flujo normal de energía vital, esto a su vez repercute en la expresión linfocitaria a través de la modulación del gen CD95, suprimiendo la inmunidad y dando resistencia al cáncer. La acupuntura puede restaurar el flujo normal de energía y modifica respuesta inmunitaria a través de estímulos nerviosos simpáticos y parasimpáticos que modifican positivamente la respuesta celular, y por consiguiente, el proceso de carcinogénesis. (A.P. Sánchez & M. Ángel, 2012)

Además, la acupuntura por su parte como inmunomodulador puede mejorar las condiciones de personas inmunodeprimidas, abarcando macrófagos, neutrófilos, NK y linfocitos, influyendo en la formación de Ig, activación del sistema de complemento, entre otros. Otra investigación confirmó su capacidad para desarrollar actividad de las NK y equilibrio entre Th1 y Th2. (Moló, 2015)

La acupuntura actúa sobre el SNC y el eje HPA, ayuda a disminuir los niveles de catecolaminas y por lo tanto reducir los efectos supresores sobre las células NK. Teniendo en cuenta la gran importancia de las células NK en la expresión de moléculas citotóxicas, producción de IFN y otras citoquinas que contribuyen a aumentar las funciones inmunes contra el cáncer. (Moló, 2015)

El Dr. Petti en un estudio experimental demostró que los pacientes a los cuales les realizó acupuntura en los puntos E 36 (Zuzanli) e IG4 (Hegu), luego de 24 horas mostraron un incremento de valores de beta-endorfinas, mayor actividad de CD3 y CD4 y actividad fagocítica de monocitos, incluso un aumento del 50% de NK. En otro estudio de electroacupuntura también se observó la modificación de 150 genes, con efecto especial el CD4; proteína tirosincinasa, inmunorreceptor; molécula de adhesión celular vascular (VCAM) 1 para el papel de anclaje de linfocitos, y SHIP-1. La utilización de acupuntura en tratamiento regular de pacientes con tumores de mama, podría prevenir la progresión de la enfermedad, así como en la respuesta inmune al tratamiento citolítico con quimioterapia y radioterapia. (A.P. Sánchez & M. Ángel, 2012)

## Cáncer e inflamación

Ilustración 6 Efectos de la acupuntura sobre el Cáncer



Fuente: Rosa Ariana Chulde Matute

En varios estudios se ha demostrado la estrecha relación entre la acupuntura y el sistema nervioso autónomo. Actualmente se cree que el desequilibrio entre la actividad parasimpática y simpática es modulado por la acupuntura. En el control endocrino, la electroacupuntura estimula la liberación de serotonina del hipotálamo y el área del tallo cerebral superior, además induce a liberar opiáceos endógenos como la encefalina, endomorfina o la beta-endorfina que posteriormente alivia el dolor producido por el cáncer; la electroacupuntura cumple funciones en la estimulación de leucocitos mediante el eje hipotálamico-hipofisario-adrenal lo cual fue observado en experimentos que tuvieron entre sus resultados mejoras en el desempeño de células NK y linfocitos T con el objetivo de promover la recuperación de la función inmune. También se mencionan otros neurotransmisores como el glutamato, el ácido gamma-aminobutírico y factores neurotróficos provenientes del cerebro que llevan a pacientes con cáncer a experimentar sensaciones de euforia y tratar problemas psicológicos. (Tsai-Ju Chien, 2013)

Una sólo célula mutada no es sinónimo de cáncer, hace falta una estimulación inflamatoria para incentivar la proliferación de estas células mutadas. Por lo tanto, si bien el sistema inmunitario permite la iniciación, promoción y neovascularización tumoral, también es útil para mantener un equilibrio homeostático entre aceptación y rechazo. Conocemos que es necesario el cambio de una célula por efectos de factores víricos, químicos o físicos, pero el ambiente también es un factor de riesgo indispensable que puede ayudar a incrementar las lesiones y por ende la inflamación. Según un estudio realizado por la Dr. Pascalini las células mutadas forman tumores in situ, y mientras no reciban estímulos inflamatorios no se genera crecimiento tumoral. (Moló, 2015)

La acupuntura por su parte puede ser muy eficiente a este nivel, debido a sus efectos antiinflamatorios a través de la inhibición central del sistema inmune innato. También existe información sobre la estimulación del nervio vago que inhibe la activación de macrófagos y producción de diversas citoquinas proinflamatorias. (Moló, 2015)

Como se ha mencionado antes la acupuntura es eficaz para tratamiento del dolor relacionado con tumores y cirugías del cáncer, aunque no se conoce con exactitud cómo funciona disminuyendo el dolor provocado por quimioterapia, radioterapia o terapia hor-

monal. Los tumores pueden comprimir órganos y huesos provocando dolor, así mismo las incisiones quirúrgicas afecta al tejido generando dolor nociceptivo. Pero los efectos causados por quimioterapia, RT está asociado a dolor neuropático, caracterizándose por un dolor complicado que resulta más difícil de tratar. (Mulcahy, 2017)

Estudios realizados el 7 de febrero en el European Journal of Cancer Care, han demostrado en pacientes con cáncer un alivio del dolor relacionado con la malignidad y por cirugía, pero no los causados por quimioterapia, RT o terapia hormonal, sin embargo, dos acupunturistas de los principales centros oncológicos de EEUU tuvieron dudas de los nuevos resultados y aseguran que por experiencia propia la acupuntura funciona incluso en el dolor generado por quimioterapia. El Dr Wiedong Lu estuvo de acuerdo de que el dolor neuropático era más difícil de tratar, pero había que tener en cuenta la dosis de tratamiento necesaria, la cual podría ser diferente para otros tipos de dolor. El Dr. Bao por su parte dijo “No tiene demasiado sentido para mí que solo el dolor relacionado con el tumor e inducido por la cirugía se aliviaran, puede ser el resultado de diferentes diseños de estudio en lugar de la respuesta a la acupuntura en diferentes tipos de cáncer o dolor relacionado con el tratamiento”. (Mulcahy, 2017)

Es de gran relevancia mencionar que en el 2016 el Instituto Nacional de Cáncer de EEUU realizó una conferencia histórica llamada “Acupuntura para la gestión de los síntomas del cáncer”, ahora también hay una nueva subespecialidad en el campo “acupuntura oncológica”, la cual tiene un camino brillante debido a la incrementada evidencia científica que respalda el uso de la acupuntura en el tratamiento contra cáncer, siendo este más económico comparado a la terapia con medicamentos. (Mulcahy, 2017)

El cáncer es una enfermedad en donde el constante deterioro e inflamación ocasiona alteración a nivel del sistema inmunológico. Es por ello que la mejor solución es enfocarnos en mejorar y fortalecer el Sistema Inmune mediante métodos como la acupuntura, mas no deteriorarlo con terapias que solo merman la defensa inmunológica. El tumor vendría a convertirse en la consecuencia de la enfermedad, y no el origen del problema. (Moló, 2015)

Existen diversos estudios donde se evidencia una mejoría progresiva en la calidad de vida del paciente, junto con sus niveles en hemoglobina y leucocitos. (Marco Vieiraa, 2016)

La investigación clínica con el pasar el tiempo seguirá aportando con soluciones clínicamente relevantes para oncólogos y pacientes. Las respuestas disponibles en la actualidad indican que la acupuntura es una terapia válida y segura en el tratamiento de pacientes con cáncerysíntomas asociados. (Weidong Lu, Elizabeth Dean-Clower, & Anne Doherty-Gilman, 2009)

## Referencia bibliográfica

1. Dalmau-Santamaría, I. Regulación del sistema inmunitario por parte de la acupuntura. (2014). *Revista internacional de acupuntura*, 8(145).
2. Tejeda, A. D.-J. La inmunodeficiencia celular secundaria tratada con moxibustión. (2014). *Revista Latinoamericana de Patología Clínica*.
3. Martha O. Robayo M. D., M. Á. Acupuntura en der-matitis atópica y mecanismos neuroinmunológicos. (2011). *Actualización. Revista Med*, 19(1).
4. José Ramón Martínez Pérez, M. M. Acupuntura, Auriculo-terapia y Fitoterapia en el tratamiento del asma bronquial. (2008).
5. Vélez, V. A. Medicina Integrativa: efectos de la acupuntura y su aplicación clínica en la medicina convencio-nal. (2015). *Revista CES MEDICINA*, 29(2).
6. Takashi Takahashi, H. S. Acupuncture Modifies Immune Cells. (2009). *Taipei Medical University*, 17(22).
7. A.P. Sánchez, M., & M. Ángel, M. M. Poten-cialidades en los efec-tos de la acupuntura sobre la actividd de células natural killer en pacientes con cáncer de mama. (2012). *Revista Internacional de Acupuntura*, 58-62.
8. Moló, J. P. *Psiconeuroacupuntura aplicada a la inmunología*. Rosario, Argentina: PNA. (2015).
9. Mulcahy, N. Acupuncture Reduces two types of cancer pain. 3. (2017).
10. Panagiotis, Z. Acupuncture- Mediated Activation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway-A review of the literatue. (2017). *Open Access J Neurology- Neurosurgery*, 2(1).
11. Hernández, M. E. Vías de neuroinmunomodulación. (2010).
12. Molassiotis, A. Acupuncture for Cancer-Related Fatigue in Patients With Breast Cancer.A Pragmatic Ran-domized Controlled Trial. (2012). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 30(36).300

13. Garcia, M. K. Systematic Review of Acupuncture in Cancer Care:A Synthesis of the Evidence. . (2013). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 31(7).
14. Pais, I. Effects of Acupuncture on Leucopenia, Neutropenia, NK, and B Cells in Cancer Patients: A Randomized Pilot Study. (2014). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
15. Kim, D.-J. Efficacy of Saam acupuncture treatment on improvement of immune cell numbers in cancer patients: a pilot study. (2014). *Journal Of Traditional Chinese Medicine*.
16. Liu, Z.-b. Treatment of acquired immunodeficiency syndrome with chinese medicine in China: opportunity, advancement and challenges. (2013). *Chinese Journal Of integrative medicine*, 19(8).
17. Silva, M. D. IL-10 Cytokine released from M2 macrophages is crucial for analgesic and anti-inflammatory effects of acupuncture in a model of inflammatory muscle pain. (2015). *Molecular Neurobiology*, 51(1).
18. A. Chu Lee, M. Serra, S. Chilibingua, R. Aguirre, M. Agudo, O. Cárdenas. La acupuntura como alternativa terapéutica en el abordaje de la fibromialgia. (2016). *Revista Cubana de Reumatología*, 18(3)
19. F.J.Hidalgo. Fibromialgia. Un desorden de estrés oxidativo. (2012). *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 19(2). Recuperado el 10 de Noviembre de 2017, de Scielo: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pi-d=S1134-80462012000200006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pi-d=S1134-80462012000200006)
20. D.Chaves. Actualización en Fibromialgia. *Medicina Legal de Costa Rica*, . (2013). 30(1).
21. Arango-Vélez V, Montoya-Vélez LP. Medicina integrativa: efectos de la acupuntura y su aplicación clínica en la medicina convencional. (2015). *Rev. CES Med*, 29(2).
22. E.Collazo. Fundamentos actuales de la terapia acupuntural. (2012). *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 19(6).301
23. Romana, R. Acupuntura, electroacupuntura, moxibustión y técnicas relacionadas en el tratamiento del dolor. *Técnicas Intervencionistas*, (2013). 20(5).
24. F.Carballo. *Acupuntura China*. Buenos Aires: Kier S.A. (2006)

25. Zahnert, P. D. Efectos de la acupuntura en el tratamiento de la rinitis alérgica perenne en comparación con una medicación antihistamínica (loratadina). (2009). *Revista Internacional de Acupuntura*.
26. Tsai-Ju Chien, C.-Y. L.-H. Integrating Acupuncture into Cancer Care. *J Tradit Complement Med*. (2013).
27. Weidong Lu, M. M., Elizabeth Dean-Clower, M. M., & Anne Doherty-Gilman, M. a. The Value of Acupuncture in Cancer Care. *Hematol Oncol Clin North Am*. (2009).
28. Marco Vieiraa, F. P. Ventajas del uso de la acupuntura en el paciente oncológico: estudio de 2 casos. *Revista Internacional de Acupuntura*. (2016).

*Temas selectos en la inmunología actual*

Edición digital 2017 - 2018.

[www.utmachala.edu.ec](http://www.utmachala.edu.ec)

# Redes

Redes es la materialización del diálogo académico y propositivo entre investigadores de la UTMACH y de otras universidades iberoamericanas, que busca ofrecer respuestas glocalizadas a los requerimientos sociales y científicos. Los diversos textos de esta colección, tienen un espíritu crítico, constructivo y colaborativo. Ellos plasman alternativas novedosas para resignificar la pertinencia de nuestra investigación. Desde las ciencias experimentales hasta las artes y humanidades, Redes sintetiza policromías conceptuales que nos recuerdan, de forma empeñosa, la complejidad de los objetos construidos y la creatividad de sus autores para tratar temas de acalorada actualidad y de demanda creciente; por ello, cada interrogante y respuesta que se encierra en estas líneas, forman una trama que, sin lugar a dudas, inervará su sistema cognitivo, convirtiéndolo en un nodo de esta urdimbre de saberes.



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA  
Editorial UTMACH  
Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

[www.investigacion.utmachala.edu.ec](http://www.investigacion.utmachala.edu.ec) / [www.utmachala.edu.ec](http://www.utmachala.edu.ec)

ISBN: 978-9942-24-121-4

