

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

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

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 autoinmunes102

Jorge Oliveros Alvear; Luis Layedra Bardi; Karla Oliveros Sandoval

Capítulo IV

Enfermedades endócrinas autoinmunes156

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 autoinmunes225

Fabrizio Reyes Quezada; Jorge Castro Daúl; Claudia González Vega

Capítulo VII

La biotecnología en la terapéutica inmunológica actual253

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.

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

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.¹

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.²

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.¹

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.³

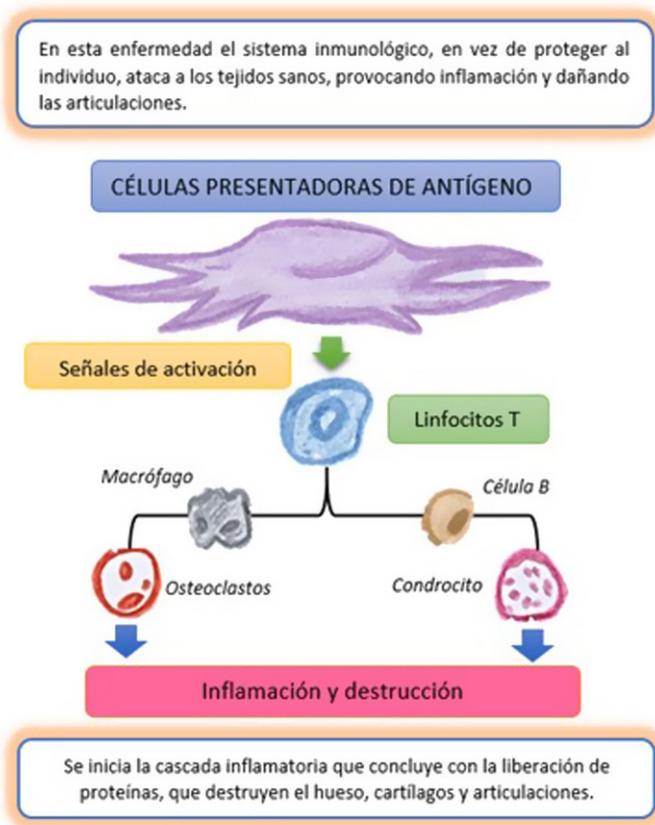
El factor reumatoide puede encontrarse presente en otras enfermedades autoinmunes, en estados inflamatorios e infecciones crónicas; por el contrario, la detección de anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados es más específica, factor clave en la patogénesis de la artritis reumatoide.²

- 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.⁴

- 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-

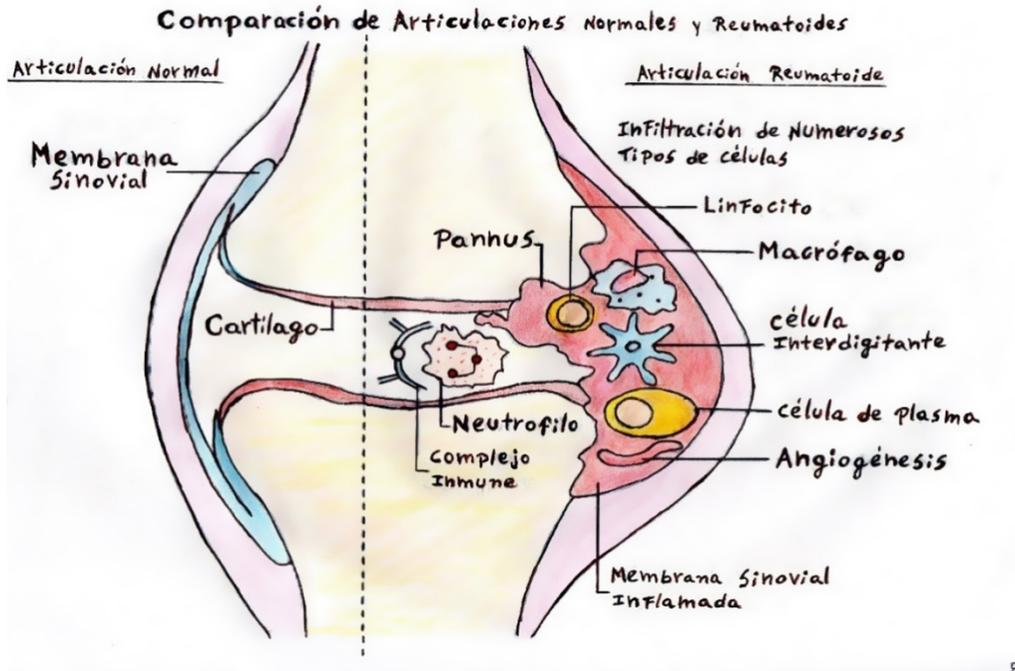
res encargados de activar el sistema de complemento y de efectuar su desgranulación al pasar al líquido sinovial, por lo cual se da el incremento de la inflamación y la producción enzimática, lo que implica el deterioro de hueso y cartílago.

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.³

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.³

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.⁵

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 mm³ 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

Afectación articular (a)	
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
Serología (c)	
ACPA y FR ambos negativos	0
ACPA o FR ambos positivos (titulos bajos)	2
ACPA o FR ambos positivos (titulos altos)	3
Reactantes de fase aguda	
PCR y VSG normales	0
PCR o VSG elevados	1
Duración de los síntomas	
< 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 ≤ 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.¹

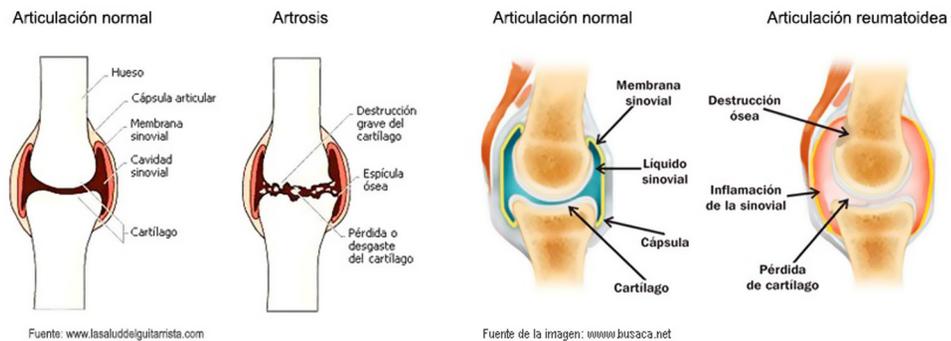
Tabla 4. Diagnóstico diferencial de otras enfermedades con Artritis Reumatoide.

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.¹

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 Latinoamérica⁷, al igual que aumenta en grupos étnicos como en asiáticos y afroamericanos.⁸

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.⁹

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.⁸⁻⁷

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.⁷⁻⁸⁻⁶ 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.⁷

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.⁶⁻¹⁰ 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.¹¹

Por ser un trastorno multifactorial¹¹ 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
		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- α - Reducción de fagocitosis de cuerpos apoptóticos - Alteración en control de LB por los LT Reg - Defectos de proteínas del complemento
				Inmunidad Adquirida

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 Eurolupus. 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)
- Úlceras 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/ μ l en una ocasión) o linfopenia ($<$ 1.000/l en una ocasión), en ausencia de otras causas
- Trombocitopenia ($<$ 100.000/ μ 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- β 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, HLV, 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.¹⁵

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.¹⁵⁻¹⁶

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

- 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.¹⁸⁻¹⁹

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.¹⁹⁻²⁰

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. ²¹⁻²⁰

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

Esclerosis sistémica difusa	Esclerosis sistémica limitada
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. ²¹⁻²³

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. ²²

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.²³

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 y (IFN- γ) 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.²⁴

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: ²⁵

- 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. ²⁶

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. ²⁶

3. Factores genéticos

- Antecedentes familiares: Personas que tengan miem-

bros de la familia con enfermedades autoinmunes.²⁵

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.²²⁻²⁵

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.²⁵

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.²⁶

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.²⁶

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) ²⁸ 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. ²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹ Se ha descrito que se puede producir la destrucción acinar y ductal de la glándula. ³²⁻³³

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

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

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 reumatoide³⁰, 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.²⁹ 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.²⁸⁻²⁹⁻³⁰

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 TAP2.³²

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.³²

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.³⁰⁻³²

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 glandular³¹

Las citocinas implicadas tipo Th1 (IL-2, interferón gamma [IFN- γ] 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.³²

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

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.³⁰

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

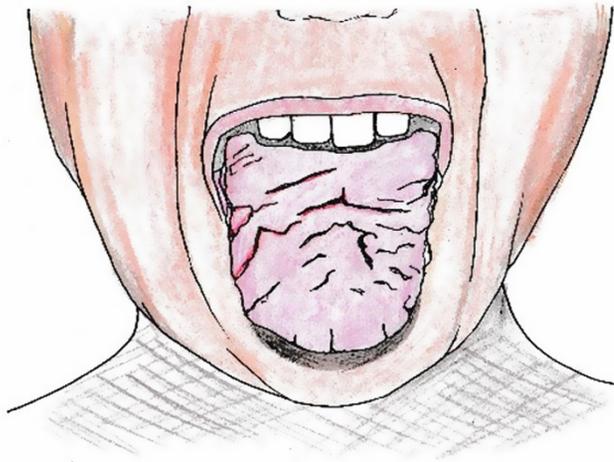
Manifestaciones clínicas

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.²⁸⁻²⁹⁻³²

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.²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³²

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.²⁹ Las infecciones respiratorias a repetición son frecuentes.²⁸

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.²⁸⁻²⁹⁻³²

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.²⁹

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.²⁹

Aparato cardiovascular: pericarditis y bloqueo auriculo-ventricular congénito.²⁹

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

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.²⁹ La neuropatía del trigémino también se ha demostrado.

Generales: Astenia, fiebre y adenopatías. ²⁸

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. ²⁸

Exámenes diagnósticos

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

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. ³⁰

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 ≥ 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 ≥ 1 foco/4mm² (c) 3
- Ac. Anti SSA/Ro positivo 3
- Puntuación de tinción ocular ≥ 5 (o Score de Bijsterveld ≥ 4) en al menos un ojo (d) (e) 1
- Test de Schirmer < 5mm/5 minutos en al menos un ojo 1

- Flujo de saliva total no estimulada ≤ 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.³⁰
- Biometría hemática: Citopenias (anemia, trombocito-

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

- Bioquímica sanguínea: Hipokalemia, acidosis hiperclorémica.³⁰
- Especiales: C4 disminuido.³⁰

Específicos

- FR: Este es un anticuerpo que se une a la porción Fc de la IgG, con títulos de al menos 1:320.³⁰
- ANA: se detectan en las células Hep-2, con títulos de al menos 1:320.³⁰
- 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.³⁰

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.³²

Tratamiento

Está encaminado principalmente a contrarrestar los síntomas locales propios de la sequedad de mucosas.²⁸

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.²⁸⁻³¹

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.³¹

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.³⁴

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.³⁴

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 β 2-glycoproteína 1 (B2GPI) IgG e IgM fueron positivos en 26.5%, 16% y 12% respectivamente.³⁴

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.³⁴

- 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.³⁴
- 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.³⁴

- 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.³⁴

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.³⁵

- 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.³⁵

- 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.³⁵

- 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.³⁵

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.³⁶

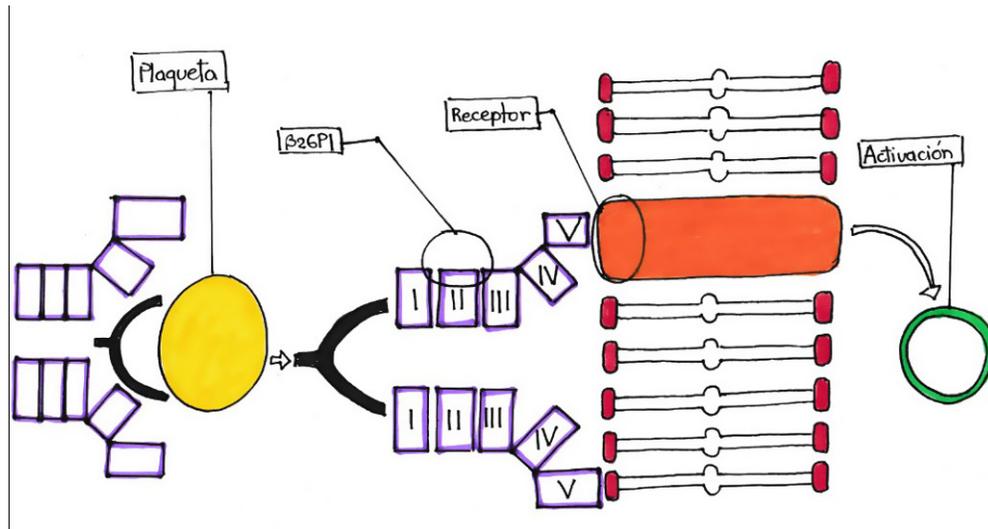
La regulación de la hemostasia es compleja y ocurre en dis-

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.³⁴

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 epítope ubicado sobre la proteína cofactor. También existe la posibilidad de que la interacción fosfolípidoproteína cofactor habilite epítopes crípticos sobre las últimas.³⁴

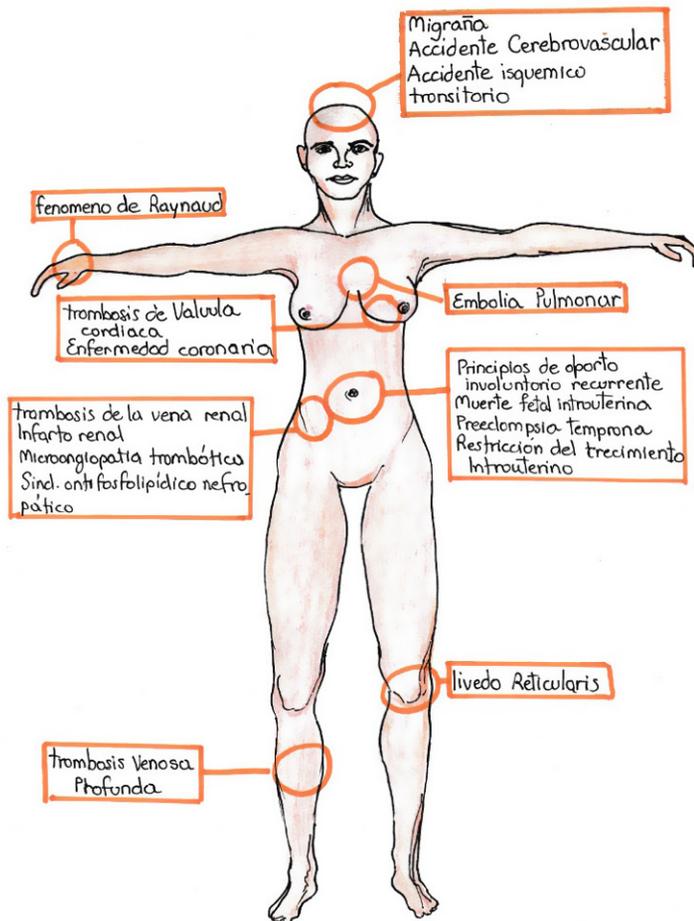
Manifestaciones clínicas

• 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 verrugosa³⁴

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.³⁷

Criterios clínicos

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

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.³⁷

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.³⁷

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.³⁷

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.³⁷

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/m².³⁴

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.³⁸

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.³⁹

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.⁴⁰

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

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).³⁸

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

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.

⁴¹

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.³⁸
- Al inicio no hay afección renal, un 20% de los pacientes desarrollan nefropatía³⁸

Diagnóstico

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

- 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 I), anticuerpos antifosfolípidos y anticuerpos anti-células endotelial, sugestivos de hipertensión pulmonar.³⁹

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

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

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).⁴⁰

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.³⁹

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.³⁹

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).³⁹

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.⁴⁰

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).³⁹

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.³⁸

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.³⁹

• 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.³⁸

• 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.³⁹

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.³⁸
- 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 esta 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.³⁸

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 creatinfosfokinasa (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.³⁹

- 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.³⁹

- 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.³⁹

- 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.³⁹

- 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. .

Temas selectos en la inmunología actual

Edición digital 2017 - 2018.

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 / www.utmachala.edu.ec

ISBN: 978-9942-24-121-4

