

7
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

“PROBLEMAS ODONTOLOGICOS DE UN
PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO Y SU MANEJO”

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A :
ALVARADO COVARRUBIAS LUCILA

Revisada.

MEXICO, D. F.

1992



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

CAPITULO I

CONSIDERACIONES GENERALES

1.1.	Historia.	1
1.2.	Definición.	5
1.3.	Frecuencia y Etiología	6
1.4.	Patogénesis.	9
1.5.	Clasificación de los tipos de lupus:	33
1.5.1.	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES).	35
1.5.2.	LUPUS ERITEMATOSO CRONICO DISCOIDE (LED)	35
1.5.3.	LUPUS INDUCIDO POR DROGAS.	41
1.5.4.	LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO CRONICO HIPERTROFICO.	44
1.5.5.	LUPUS PANICULITIS.	47

CAPITULO II

MANIFESTACIONES CLINICAS EN LOS DIFERENTES SISTEMAS

2.1.	Sistema Músculo-Esquelético.	51
2.2.	Manifestaciones cutáneas.	56
2.3.	Manifestaciones renales.	58
2.4.	Sistema nervioso y manifestaciones psicológicas	64
2.5.	Manifestaciones pulmonares.	65

2.6.	Manifestaciones cardiovasculares.	67
2.7.	Otras manifestaciones y LES en el embarazo.	71
2.8.	Pruebas de laboratorio.	73
2.9.	Diagnóstico.	77
2.10.	Tratamiento.	83

CAPITULO III

MANIFESTACIONES ORALES

3.1.	Ulceras.	90
3.2.	Petequias.	92
3.3.	Hemorragias.	92
3.4.	Enfermedad perodental.	93
3.5.	Lesiones orales del Lupus Eritematoso Crónico Discoide y del Lupus Eritematoso Sistémico.	95
3.6.	Diferencias entre Lupus Eritematoso y Liquen Plano.	97
3.7.	Asociación del LES con el Síndrome de Sjögren o Sicca (Xerostomía).	101
3.8.	Otras manifestaciones.	105

CAPITULO IV

<u>MANEJO DENTAL</u>	107
<u>CONCLUSIONES</u>	115
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	119

INTRODUCCION

Aunque aún se desconoce el origen del Lupus Eritematoso, se han logrado muchos avances en el conocimiento del trastorno. De ser una enfermedad con gran mortalidad antes de la terapia esteroidea, en la actualidad el pronóstico ha mejorado considerablemente. Asimismo se comprende mejor gran parte de las alteraciones inmunitarias y los mecanismos de daño tisular, permitiendo esto una mejor terapia y ofreciendo al paciente un mejor estilo de vida.

Pareciera que el Lupus Eritematoso está incrementándose, aunque en parte esto se debe a mejoramiento en técnicas de diagnóstico, el hecho es, que hay más pacientes con el trastorno principalmente debido a la mayor sobrevivencia de los pacientes. Este grupo particular de individuos seguirá incrementándose paulatinamente, y todos ellos demandarán atención dental.

Este último aspecto es el que despierta mi interés, en virtud de que existe una variedad de lesiones que se presentan en la cavidad bucal, pero todavía más importante, el el Lupus Eritematoso es una verdadera enfermedad sistémica, ya que virtualmente no hay un tejido orgánico que no esté afectado en algún momento en la evolución de la enfermedad.

La afección a ciertos órganos y las repercusiones de la terapia, pueden representar un verdadero problema para el manejo odontológico del paciente. Baste mencionar como ejemplos: lesiones endocárdicas que predisponen a endocarditis, trombocitopenia a accidentes de sangrado, inmunosupresión, insuficiencia renal, desajuste del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal con la consecuente alteración en respuesta a "stress", etc.

En el ejercicio de mi servicio social por la clínica de admisión de esta Facultad, pude percatarme de que hubieron varios pacientes con Lupus Eritematoso que presentaban algunos de los problemas señalados con anterioridad.

Mi deseo de realizar este trabajo de investigación documental, es con el propósito de conocer ampliamente los problemas que involucran a los pacientes con Lupus Eritematoso para poder ofrecerles una verdadera atención profesional.

CAPITULO I

CONSIDERACIONES GENERALES

1.1.HISTORIA.

El término "LUPUS" es el nombre en latín para el lobo y deriva de la naturaleza erosiva de la enfermedad, que es compatible a los destrozos causados por un lobo hambriento. Este término se ha utilizado desde aproximadamente el año de 1230 para describir procesos cutáneos que se parecen al eritema mal de un lobo.

Se ha dado crédito a Bielt por la descripción del Lupus en forma discoide como "Eritema Centrifugo" en 1828. Hebra y Cazenave en las siguientes décadas, hicieron contribuciones significativas a la descripción de esta enfermedad. "Lupus Erithémateux" (Eritema centrifugo) es el título de la comunicación de Cazenave, que fue publicada en 1851. Excepto por una afirmación, la descripción clínica de cuatro pacientes sugiere que ellos estaban sufriendo de un tipo discoide. Se hace el comentario de que el reumatismo apareció en uno de

los pacientes que necesitó reposo en cama. Fotosensibilidad y predominancia en mujeres fue también notada.

Ehrlich, acuñó el término "horror autotóxico" para describir la horrible situación en la cual un individuo atendería destruirse a sí mismo.

Kaposi en 1872 discutió sobre el desarrollo de síntomas constitucionales severos en pacientes con lesiones cutáneas semejantes a las erisipelas, y mencionó la alta incidencia entre mujeres de síntomas articulares, fiebre, anemia, linfadenopatía, la asociación con tuberculosis y la terminación fatal. Mientras, todavía en Baltimore, Galer describía algunas complicaciones viscerales del "Eritema exudativo multiforme", y notaba el desarrollo de artritis, la incidencia de púrpura trombocitopénica y la aparición de manifestaciones viscerales sin lesiones cutáneas en algunos pacientes examinados por él. Tumulty y Harvey presentaron una brillante reevaluación de la contribución de Galer en el asunto. Debe hacerse referencia también a los excelentes resúmenes históricos de Cohen y Cadman, y de Ross y Wella y de otras contribuciones del Siglo XIX a esta enfermedad. Al principio de la Era actual Jadassohn reenfatizó la frecuencia de la participación de las articulaciones, de membranas mucosas y serosas, y riñones, así como la frecuencia de la fiebre y del malestar. Las observaciones de Libman y Sacks culminaron en la

descripción de dos casos de lupus con endocarditis no bacteriana, y por inferencia, la relación incierta entre la enfermedad cardiaca reumática, la endocarditis bacteriana subaguda y el Lupus Eritematoso Sistémico.

El reporte en 1935 de Baehr, Klemperer y Schiffrin, una de las comunicaciones magistrales contemporáneas concernientes a esta enfermedad, es un record del redescubrimiento del lupus sistémico y una extensión de las observaciones clínicas y patológicas. De los 23 casos reportados en esta comunicación, 22 fueron mujeres.

El reporte remarca la frecuencia de pericarditis, pleuritis y endocarditis verrugosa así como un inusual engrosamiento hialino de la membrana basal de los paquetes glomerulares del riñón. La designación "asa de alambre" fue aplicada al fenómeno que se observó microscópicamente. Las alteraciones morfológicas responsables de esta nominación descriptiva han servido como un hallazgo pertinente de identificación en la confirmación patológica del diagnóstico clínico. Inmediatamente siguiendo el reporte de Baehr y Asociados, Jarcho revisó el material patológico de un grupo de casos con esta discrasia en el Hospital Universitario John Hopkins y le llamaron la atención las lesiones "en piel de cebolla" de la colágena en las arteriolas esplénicas. Ginzler y Fox en 1940, describieron cuerpos que se teñían a

la hematoxilina de las válvulas cardiacas, nodos linfáticos, riñones y bazo. Klemperer, Pollak y Baehr usaron el término 'Enfermedad Difusa de la Colágena' en su sentido corriente, en una comunicación publicada en 1942. El primer caso en Dinamarca fue descrito en el mismo año.

En 1948, Hargraves y Asociados lograron el último y más importante avance en la confirmación experimental del diagnóstico clínico de esta enfermedad. El descubrimiento de la célula "LE", permitió por primera vez, la confirmación del diagnóstico antemortem. La importancia diagnóstica de la "célula LE" substanciada poco después por Haserick y Bortz, continúa gozando de alta estima. Durante las dos décadas anteriores a la observación de Hargraves, un buen número de investigadores lograron importantes contribuciones clínicas y patológicas en el asunto. Hemos incluido en este grupo a Banks, Christian, Friedeberg y Asociados, Gross, los Reinfenteins a Tremaine. Indudablemente otros modificarían o aumentarían la lista. Halsted R. Holman y Kunkel demostraron que el suero de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico contenía una globulina gamma con afinidad para los núcleos, y específicamente para las nucleoproteínas unidas al DNA en los cromosomas. En el suero de los pacientes hallaron varios anticuerpos capaces de reaccionar con el núcleo, y observaron que uno de ellos, un anticuerpo frente al complejo DNA-

proteína, era responsable del fenómeno de la célula LE. La observación de que la mayoría de los sueros de pacientes con LES contenían anticuerpos frente a los propios antígenos del paciente, hizo pensar que se trataba de una enfermedad autoinmunitaria. El reconocimiento clínico del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), ha cambiado mucho desde que Hargraves describió la prueba de la célula LE en 1948, y por el desarrollo de la prueba de factor antinuclear por inmunofluorescencia creado por Friou en 1957. El LES que en la antigüedad era considerado mortal, es ahora considerado como un proceso bastante común y compatible con una Larga Sobrevida.

1.2. DEFINICION.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria, sistémica, inflamatoria, crónica, de origen desconocido, que afecta el tejido conectivo. Es caracterizada por la presencia de una variedad de anticuerpos, que se unen a antígenos como el DNA, y que llevan a cabo la formación de depósitos de complejos inmunitarios que pueden lesionar los tejidos de casi cualquier organo; de modo que la enfermedad hace su aparición, con gravedad variable, como una combinación de síntomas que corresponden a muchos sistemas y aparatos a la vez. Las manifestaciones clínicas que con frecuencia se presentan son artralgiyas y artritis.

El LES es considerado como el prototipo de la enfermedad autoinmune.

1.3. FRECUENCIA Y ETIOLOGIA.

El LES no es un trastorno raro, la enfermedad ocurre más frecuentemente en personas de raza negra que en blancos, de cinco a diez veces más frecuentemente en mujeres que en hombres. La mayor parte de los enfermos se descubre que tienen LES cuando se hallan en la tercera o cuarta década de la vida. Muchos factores se acompañan de exacerbaciones de LES: las infecciones o las exposiciones a la luz solar o a los rayos ultravioleta y factores endócrinos.

Esencialmente . ~~se desconoce~~ la etiología habiéndose establecido únicamente algunos hechos. Existe una predisposición genética para sufrir la enfermedad, y en el proceso están implicadas anomalías del sistema inmunitario. Por otra parte, otros factores podrían estar relacionados con la enfermedad, entre ellos:

Factores exógenos: exposición al sol, luz ultravioleta, infecciones, ingestión de drogas, son actuantes en algunos pacientes. Una evidencia sugestiva en el LES humano incluye la presencia de anticuerpos de doble enlace RNA y títulos elevados de anticuerpos del sarampión.

Factores endócrinos: Diversas observaciones sugieren una posible relación con los estrógenos. Se han encontrado alteraciones metabólicas hormonales con aumento de los productos de hidroxilación de la estrona, tanto en mujeres como en hombres. El LES se da preferentemente en mujeres durante los años de actividad reproductora, cuando el nivel de estrógenos es máximo. Los anticonceptivos orales estrogénicos exacerbaban a veces la enfermedad; la enfermedad tiende a remitir durante los dos últimos trimestres del embarazo, la recaída viene durante el primero y nuevamente después del parto. Los hombres sufren raramente el LES, pero se observa con mayor frecuencia en aquéllos que padecen una alteración congénita conocida como Síndrome de Klinefelter. Tales pacientes poseen dos cromosomas X y un cromosoma Y; al mismo tiempo manifiestan un metabolismo de los estrógenos anormal.

La incidencia de LES está marcadamente aumentada en personas con ciertos tipos de histocompatibilidad. Si bien todas estas observaciones indican la existencia de una influencia genética en el LES, se desconoce por qué mecanismos actúan los factores genéticos en la enfermedad. La relación entre el factor genético y el LES podría depender de algún factor coadyuvante. Así un defecto en el sistema de complemento o en el sistema inmunitario podrían significar una predisposi-

ción hacia una infección vírica que a su vez sería la causa de la enfermedad. Una infección viral, en pacientes predispuestos genéticamente, puede alterar el delicado equilibrio entre inmunidad y tolerancia, y originar el desarrollo de anticuerpos para estructuras celulares alteradas por virus; estos anticuerpos pueden reaccionar en forma cruzada con la estructura celular normal. Los pacientes poseen diferentes tipos de anticuerpos con tendencia particular hacia la formación de complejos inmunitarios. Existe un subgrupo de anticuerpos anti-DNA capaces de formar complejos y determinar la destrucción tisular.

Los pacientes con LES muestran una deficiencia en la función supresora de las células T. La función supresora disminuye con la edad, en ratones que padecen un síndrome parecido al LES. La disminución está asociada a un incremento de la producción de anticuerpos anti-DNA y una forma virulenta de glomerulonefritis.

Una serie de análisis practicados en familias de pacientes con LES, muestra que hay pruebas claras sobre la existencia de factores genéticos y ambientales.

La sensibilidad a la luz solar que generalmente manifiestan los pacientes con LES, hace suponer que la radiación ultravioleta puede alterar las hebras de la doble hélice de DNA. Algunas de las estructuras anormales como los dímeros

de timina (Unión de dos bases de los nucleótidos constituyentes del DNA) actúan como determinantes antigénicos en animales de experimentación. La radiación ultravioleta podría incrementar la respuesta inmunitaria y alterar la tolerancia natural del DNA. Investigadores observaron un aumento de anticuerpos antilinfocitos en personas que convivían con pacientes de LES y que no eran familiares. Puede decirse sobre la causa del LES, que se trata probablemente de la interacción de factores genéticos y otros factores tales como drogas, hormonas y virus. Por lo tanto son varios factores involucrados en la patogénesis del LES:

- 1.- Predisposición genética.
- 2.- Reacción inmunitaria anormal del huésped.
- 3.- Factores endócrinos.
- 4.- Infecciones virales latentes y otros agentes ambientales.

1.4. PATOGENESIS.

Para poder entender la patogénesis del Lupus Eritematoso Sistémico, es necesario conocer la reacción antígeno-anticuerpo-complemento, así como las funciones de los linfocitos y se ~~expondrán~~ expondrán a continuación:

Los anticuerpos se califican a menudo como hemolíticos, aglutinantes, precipitantes o fijadores del complemento.

Las moléculas de los anticuerpos tienen múltiples sitios de fijación de antígenos (cuando menos 2/molécula), en tanto que muchas moléculas de los antígenos son suficientemente grandes como para poseer múltiples **determinantes antigénicos**. Por lo tanto, cuando se mezcla una solución de antígeno soluble con los anticuerpos elaborados contra dicho antígeno se presenta la oportunidad de que ocurra una amplia combinación cruzada del antígeno y el anticuerpo. El resultado final es la formación de una red tridimensional del antígeno combinado con el anticuerpo, produciéndose un precipitado en la solución. Cuando se tiene la proporción óptima del antígeno al anticuerpo, los enlaces cruzados son extensos, formándose grandes complejos insolubles. Cuando la proporción del antígeno y el anticuerpo es tal que se combina todo el antígeno con el anticuerpo en los complejos insolubles, apareciendo el precipitado en la solución, se dice que hay equivalencia entre el antígeno y el anticuerpo. En cambio, cuando la proporción del antígeno y el anticuerpo se altera de modo que hay exceso de uno o del otro (por exceso o defecto en relación con la equivalencia), la solución contiene por lo menos algunos complejos solubles, cuyas partículas son de tamaño suficientemente pequeño como para permitir que permanezcan en suspensión coloidal. Los casos en que hay exceso de antígeno son especialmente

propicios para la formación y conservación de los complejos solubles, por razones que no se comprenden plenamente. Los complejos solubles son pequeñas agrupaciones de antígeno y anticuerpo, cada una de las cuales contiene solamente unas cuantas moléculas; dichos complejos se forman cuando todos los sitios de fijación de antígenos en un anticuerpo están ocupados por moléculas individuales del antígeno (si hay exceso de antígeno) o, en caso contrario, cuando todos los determinantes antigénicos disponibles están fijados por moléculas individuales del anticuerpo (como ocurre al haber exceso de anticuerpo). En tales condiciones, no ocurre una combinación cruzada significativa. Por consiguiente, los complejos no resultan bastante grandes para formar un precipitado. Posteriormente se verá que los complejos solubles que se forman en la sangre circulante, son importantes en la patogenia de varios tipos de vasculitis que aparecen en algunas enfermedades humanas.

Casi todos los anticuerpos de los tipos IgG e IgM son capaces de activar un complejo sistema de globulinas *B* del suero, que recibe el nombre de complemento (abreviado C). El complemento desempeña un papel importante en varias clases de reacciones inmunitarias (hemólisis, citotoxicidad, inmovilización, opsonización y otras más). La reacción inicial antígeno-anticuerpo promueve una sucesión parecida de reacciones

propicios para la formación y conservación de los complejos solubles, por razones que no se comprenden plenamente. Los complejos solubles son pequeñas agrupaciones de antígeno y anticuerpo, cada una de las cuales contiene solamente unas cuantas moléculas; dichos complejos se forman cuando todos los sitios de fijación de antígenos en un anticuerpo están ocupados por moléculas individuales del antígeno (si hay exceso de antígeno) o, en caso contrario, cuando todos los determinantes antigénicos disponibles están fijados por moléculas individuales del anticuerpo (como ocurre al haber exceso de anticuerpo). En tales condiciones, no ocurre una combinación cruzada significativa. Por consiguiente, los complejos no resultan bastante grandes para formar un precipitado. Posteriormente se verá que los complejos solubles que se forman en la sangre circulante, son importantes en la patogenia de varios tipos de vasculitis que aparecen en algunas enfermedades humanas.

Casi todos los anticuerpos de los tipos IgG e IgM son capaces de activar un complejo sistema de globulinas *B* del suero, que recibe el nombre de complemento (abreviado C). El complemento desempeña un papel importante en varias clases de reacciones inmunitarias (hemólisis, citotoxicidad, inmovilización, opsonización y otras más). La reacción inicial antígeno-anticuerpo promueve una sucesión parecida de reacciones

bioquímicas que implican al sistema del complemento en todas ellas. Es posible considerar a ese sistema del complemento como un amplificador biológico de la acción de los anticuerpos. El complemento tiene numerosas funciones fisiológicas distintas y que en muchas de ellas influye la naturaleza del antígeno, así como la naturaleza del sistema experimental empleado para descubrir la acción del complemento. Por ejemplo, los anticuerpos para los antígenos de la membrana eritrocítica provocan habitualmente una reacción hemolítica, cuando se agregan a una suspensión de eritrocitos en presencia del complemento; los anticuerpos para los antígenos de la membrana de las células nucleadas de los mamíferos, en cambio, promueven generalmente una reacción citotóxica, en tanto que ocurre la muerte celular, pero casi nunca con citólisis al añadir anticuerpos y complemento a una suspensión de células. En ambas situaciones ocurre la misma sucesión de reacciones, implicando el sistema del complemento, cuyo resultado son lesiones similares en las membranas de las células afectadas. No obstante, parece que los eritrocitos están más propensos que las células nucleadas a sufrir lisis, después del daño o de la destrucción de su membrana; por consiguiente, la diferencia en el resultado observado en este caso, se debe casi completamente a la distinta estructura de las células afectadas.

También es posible que las diferencias en los antígenos de las células microbianas también produzcan diversas reacciones terminales que impliquen a los anticuerpos y al complemento. Por ejemplo, los anticuerpos para ciertos antígenos de la superficie celular de las bacterias gramnegativas provocan frecuentemente lisis de la bacteria en presencia del complemento; no ocurre lo mismo, habitualmente, con antígenos semejantes de bacterias grampositivas. Los anticuerpos para los antígenos superficiales del *Treponema* dan lugar, en cambio, a una pérdida de la movilidad de las espiroquetas en presencia del complemento; esta reacción se emplea a menudo para descubrir anticuerpos en el suero de los pacientes en quienes puede haber una infección luética (o sea, la prueba de inmovilización del *Treponema pallidum*). Finalmente, los anticuerpos para los antígenos capsulares de tipo específico, de *Diplococcus pneumoniae*, favorecen la fagocitosis de los microorganismos neumocócidos encapsulados, en presencia del complemento (opsonización). Todas las reacciones mencionadas activan de modo semejante al sistema del complemento (denominada la vía clásica de activación del complemento). Las diferencias en las reacciones finales visibles se deben, principal o enteramente, a diferencias en la estructura de la células "blanco" o de los organismos. Un segundo sendero de activación denominado la vía alterna o,

camino de la "properdina" puede ser independiente de los anticuerpos bajo ciertas circunstancias.

NATURALEZA DEL COMPLEMENTO:

El complemento es un complejo de once componentes proteicos distintos, que en su mayoría se asocian con la fracción β -globulina del plasma. Es posible que el complemento sea activado y fijado por los anticuerpos IgM y (sobre todo) por los anticuerpos IgG al reaccionar con el antígeno. La fijación del complemento representa una sucesión de reacciones enzimáticas, que siempre ocurren en un orden determinado, fijo. Algunas de estas reacciones reclaman la presencia de iones de calcio (Ca^{++}) y de magnesio (Mg^{++}); todas tienen lugar con una máxima eficacia a $37^{\circ}C$. Los componentes individuales del sistema del complemento se han designado como C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 y C9. C1 se ha identificado como un complejo de tres proteínas (llamadas C1q, C1r y C1s), que se mantienen unidas por calcio (Ca^{++}). Ciertos componentes del sistema del complemento son sumamente termolábiles; por ejemplo, C1, C2, C5, C8 y C9 se inactivan calentando el suero a $56^{\circ}C$ durante 30 minutos.

La sucesión en que se activa el sistema del complemento mediante la vía clásica y alterna de la properdina, es posible advertir que ciertas funciones del complemento (por

ejemplo, opsonización) no requiere que la sucesión de las reacciones proceda hasta su terminación mientras que otras, (por ejemplo, hemólisis) requieren la activación de todos los componentes. Se ha logrado purificar en la actualidad a la mayoría de los componentes del complemento y se han estudiado las reacciones, con la adición consecutiva de cada componente en el tubo de ensayo. Si se omite un componente intermedio, los componentes posteriores del sistema de complemento dejan de reaccionar.

Todavía no se comprenden plenamente los mecanismos de acción a nivel molecular del complemento. En un sistema hemolítico, no aparece algún sitio de daño en la membrana del eritrocito mientras no se fija el último componente del sistema (o sea C9). Inmediatamente después de completarse toda la secuencia de reacciones, se ha observado (con micrografías electrónicas) una zona de disolución focal de la membrana, en el sitio de la reacción.

LA VIA CLASICA

No todos los anticuerpos son capaces de fijar el complemento. Parece que la capacidad de activar el complemento mediante la vía clásica se limita a los anticuerpos IgM e IgG (es exclusiva de la subclase 4). La fijación del complemento es una función de la región Fc de la molécula del anticuerpo.

La sucesión se inicia con cambios en la conformación de esa región, después de la reacción de las regiones Fab de la molécula anticuerpo con el antígeno ("activación alostérica").

Cuando un anticuerpo fijador del complemento reacciona con un antígeno, las regiones del Fab sufren cambios de conformación. Los cambios alostéricos alteran la configuración de toda la molécula, incluyendo a la región Fc. Esos cambios de configuración que ocurren dentro de la región Fc permiten a la molécula del anticuerpo ligar C1. El C1 fijado adquiere actividad de esterasa, preparando el sitio de la reacción de antígeno-anticuerpo para la subsiguiente fijación de C4 y C2; a partir de entonces, la reacción puede proceder hasta su terminación o declinar, por medio de una sucesión abortiva.

LA VIA ALTERNA.

Se ha demostrado que muchas sustancias son activadoras eficaces de la vía alterna (vía de la properdina). Estas incluyen varios tipos de agregados inmunoglobulínicos, polisacáridos, tales como insulina, gelosa, endotoxina y las paredes de las células de las levaduras, al igual que otras sustancias como una proteína proveniente del veneno de la cobra común (Naja naja) y las enzimas tripsina y plasmina.

Dado que el sistema de complemento puede operar como un importante mecanismo de defensa y, en circunstancias diferentes, también como un poderoso mecanismo patogénico, es nece-

sario que en todo momento esté sometido a una regulación precisa. Así, el sistema puede activarse bajo circunstancias con las cuales pueda funcionar con su capacidad defensiva, pero es preciso que se desactive cuando tenga probabilidades de desempeñar un papel patogénico. Se cree que los múltiples pasos de la activación del complemento brindan la mejor oportunidad de que haya una regulación precisa de este sistema, especialmente cuando los complejos intermedios son de poca duración. La presencia de componentes intermedios efímeros permite que la sucesión de la activación se interrumpa siempre que el siguiente componente de dicha sucesión no quede activado y fijado en el término de un período muy breve.

El sistema del complemento está ampliamente distribuido entre los vertebrados.

PRUEBA DE FIJACION DEL COMPLEMENTO.

Las pruebas de fijación del complemento se emplean para determinar la presencia (o el título) de los anticuerpos fijadores del complemento: Dicha prueba depende del hecho de que los tipos adecuados de los anticuerpos, al combinarse con su antígeno, deben consumir el complemento. En esta forma, al agregar una cantidad conocida del complemento a una mezcla de antígeno con el suero que puede contener el anticuerpo correspondiente, es posible apreciar la existencia de una reacción mencionada. Esto se logra agregando eritrocitos

sensibilizados con hemolisina de oveja a la mezcla y dando tiempo para que ocurra la fijación del complemento en la reacción antígeno-anticuerpo que se estudia. Por consiguiente, se tiene la producción de una reacción entre un antígeno desconocido y un anticuerpo, por la cual se fija el complemento; después, la adición de los eritrocitos sensibilizados de oveja sirven como indicador de la actividad del complemento que ha quedado, una vez que ha reaccionado el sistema que se analiza.

El complemento es fijado en muchas reacciones de antígeno-anticuerpo en las que no desempeña un papel evidente. En efecto, en algunos casos es posible que el complemento oscurezca o inhiba una reacción determinada.

OPSONIZACION.

Es un término que significa condimento o aderezo. Las reacciones de opsonización se definen como reacciones inmunitarias que alteran las propiedades de las superficies de los microorganismos patógenos, de tal manera que los hacen susceptibles a la fagocitosis.

Las opsoninas específicas son anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la superficie de las bacterias, promoviendo la fagocitosis al cubrir a las células bacterianas. Ciertos componentes del complemento refuerzan notablemente la acción de las opsoninas específicas, aunque los anticuerpos adecuados son capaces, de ejercer una ligera actividad de

opsonización. No es necesario que se complete toda la sucesión de la activación del complemento para que se produzca in vitro la máxima actividad opsonificante, los componentes C1q, C1r, C1s, C4, C2 y C3 (en presencia de Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ y del anticuerpo específico) promueven la fagocitosis de las bacterias encapsuladas, tan eficaz como el sistema completo del complemento.

Las opsoninas representan un importante mecanismo de defensa contra las infecciones por neumococos encapsulados. Aunque los antígenos capsulares polisacáridos de estas bacterias no son de por sí tóxicos para el huésped, sí actúan como factores de virulencia, porque inhiben la fagocitosis de las bacterias cuya superficie cubren. Por lo tanto, los neumococos encapsulados no son devorados ni destruidos por la fagocitosis; en consecuencia, tienen la posibilidad de multiplicarse dentro de las zonas de infección hasta que el nivel de las opsoninas resulta suficiente para permitir que los fagocitos del huésped puedan envolver y destruir a los invasores microbianos.

FUNCIONES DIVERSAS DEL COMPLEMENTO.

Los componentes del sistema de complemento son capaces de:

a.- Estimular la producción de anafilotoxinas (sustancias que pueden producir un estado de choque anafiláctico

cuando circulan en el plasma, y que favorecen la liberación generalizada de histamina.

b.- Estimular la adhesión inmunitaria de ciertos microorganismos a las plaquetas y a diversas células ajenas a los fagocitos, y,

c.- Servir de estímulos quimiotácticos para los neutrófilos, haciéndolos emigrar hacia los focos de la actividad -- inmunitaria.

En muchas enfermedades humanas aparecen anticuerpos, linfocitos, o ambos, capaces de reaccionar contra sus propios componentes tisulares o citológicos del paciente. Esos autoanticuerpos o esos linfocitos autosensibilizados (auto-reactivos) son manifestaciones de la autoinmunidad; es decir, **REACCIONES INMUNITARIAS CONTRA "lo propio"**. - Frecuentemente se han llamado "enfermedades autoinmunitarias" a ciertos padecimientos humanos, en los cuales aparecen fácilmente autoanticuerpos o linfocitos autorreactivos, sin embargo, esta nomenclatura puede implicar que los autoanticuerpos tienen una gran importancia como agentes patógenos primarios. Nunca se ha probado que una reacción autoinmunitaria sea el evento patógeno iniciador primario en cualquier enfermedad de aparición espontánea, aunque los fenómenos autoinmunitarios probablemente representan mecanismos patógenos importantes. La aceptación simplificada

en exceso de la autoinmunidad como causa principal de muchas enfermedades humanas mal comprendidas, ha oscurecido indudablemente la verdadera etiología primordial de los múltiples padecimientos humanos en los que aparecen fenómenos autoinmunitarios.

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad que es siempre una alteración del sistema inmunitario. El LES se produce como consecuencia de la formación de complejos antígeno-anticuerpo que causan la lesión de los tejidos. Se desconoce si los antígenos son del propio paciente o extraños al mismo.

La función primaria del sistema inmunitario consiste en diferenciar lo propio de lo extraño y proteger el medio interno del organismo frente a infecciones y otras agresiones del medio ambiente. En el hombre el sistema consta de alrededor de un billón (10^{12}) de células denominadas linfocitos y de unas 10 moléculas de inmunoglobulinas o anticuerpos. Hay dos clases de linfocitos: las células B y las células T. La célula B está genéticamente programada para sintetizar un determinado tipo de anticuerpos, cuyos puntos de unión reconocen una región específica de la molécula del antígeno con el que interaccionan. En estado de reposo, un linfocito B presenta en su superficie, a modo de receptores, algunos de sus anticuerpos. El contacto de un receptor con su antígeno

especifico estimula la proliferación y diferenciación de la célula B. Esta forma un clon de células plasmáticas productoras de anticuerpos, que, sintetizarán millones de moléculas del mismo anticuerpo. De los cinco tipos principales de anticuerpos, dos son de primordial importancia en el LES y otras enfermedades reumáticas: las inmunoglobulinas gamma IgG e IgM. Anticuerpo y antígeno se combinan en la sangre o en los tejidos y forman un complejo inmunitario que pone en marcha varios procesos que pueden destruir las células portadoras del antígeno o dañar a espectadores inocentes "los propios tejidos del organismo". Son especialmente importantes los complejos antígeno-anticuerpo que fijan el complemento. Una porción del primer componente, C1q interacciona con el anticuerpo iniciando una serie de reacciones determinantes de una respuesta inflamatoria. Algunos factores formados por el complemento se unen a los neutrófilos (los glóbulos blancos más comunes) facilitando la fagocitosis y la liberación de enzimas que degradan proteínas. Algunos factores aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos al provocar la liberación de sustancias como la histamina, a partir de ciertas células inflamatorias y el depósito de complejos inmunitarios. Los linfocitos B son mediadores de la inmunidad humoral pues están implicados en mecanismos en los que intervienen anticuerpos solubles, los linfocitos T

median la inmunidad celular. Estos linfocitos poseen también receptores específicos en su superficie que reconocen regiones particulares de las moléculas de los antígenos. La interacción con un antígeno determina la liberación, a partir de las células T, de linfoquinas, sustancias químicas con múltiples efectos: producen lesiones celulares, inhiben la replicación de los virus y atraen células inflamatorias. En el LES las células T parecen ser importantes debido a que sus funciones reguladoras están alteradas, y no por el hecho de que dañen directamente a las células.

Tanto los anticuerpos como los complejos inmunitarios son ubicuos en el suero de los mamíferos. Su presencia no es la consecuencia de un accidente, sino que aparecen como -- componentes fisiológicos del sistema inmunitario y desarrollan un importante papel en el mantenimiento de la homeostasis, la estabilidad del medio interno.

Entre los anticuerpos más comunes en el hombre se encuentran los "factores reumatoides", grupo de anticuerpos dirigidos frente a las globulinas gamma. Los factores reumatoides están presentes en pequeñas concentraciones en personas normales y en concentraciones mucho mayores en pacientes de diversas enfermedades, particularmente en artritis reumatoide y en el - LES, donde pueden desempeñar un importante papel en el desarrollo de la enfermedad. Otros anticuerpos están

dirigidos contra los componentes del núcleo celular. Se encuentran en pequeña proporción en individuos normales, sobre todo en personas de edad avanzada y, como se indicará más adelante, en pacientes con LES. (Anticuerpos anti--nucleares).

Todas las pruebas de que disponemos en la actualidad sugieren que desempeñan un papel central en el mantenimiento de la homeostasis. Los fenómenos asociados al LES representan alteraciones funcionales de los mecanismos homeostáticos normales. Tales alteraciones se expresan clínicamente por un grupo de síntomas que constituyen el síndrome LES. Habitualmente no se detectan depósitos de anticuerpos antinucleares en los tejidos de los pacientes con LES, como sería de esperar si tales anticuerpos fueran responsables de la patología. Los anticuerpos circulantes se dirigen principalmente contra antígenos nucleares: DNA, tanto en su forma nativa de doble cadena como en la forma desnaturalizada de cadena única, y contra los complejos de DNA e histonas. Estudios posteriores han demostrado una sorprendente correlación entre las exacerbaciones de la enfermedad y la reducción del nivel sérico del complemento, que es fijado por los complejos antígeno-anticuerpo y depositado en los tejidos o eliminado por las células reticuloendoteliales.

Varias alteraciones congénitas, raras, de las proteínas del complemento parecen relacionadas con el LES. Genes que controlan la síntesis de ciertas proteínas del complemento están en el mismo cromosoma que otros que controlan la respuesta inmunitaria y la producción de antígenos de histocompatibilidad. La incidencia de LES está marcadamente aumentada en personas con ciertos tipos de histocompatibilidad. Si bien todas estas observaciones indican la existencia de una influencia genética en el LES, se desconoce por qué mecanismos actúan los factores genéticos en la enfermedad. La relación entre el factor genético y el LES podría depender de algún factor coadyuvante. Así, un defecto en el sistema de complemento o en el sistema inmunitario podrían significar una predisposición hacia una infección vírica que a su vez sería la causa de la enfermedad. Los pacientes poseen diferentes tipos de anticuerpos con una tendencia particular hacia la formación de complejos inmunitarios.

Existe un subgrupo de anticuerpos anti-DNA capaces de formar complejos que fijan el complemento y determinan la destrucción tisular.

Los pacientes con LES muestran una deficiencia en la función supresora de las células T. La función supresora disminuye con la edad en ratones que padecen un síndrome parecido al LES.

La disminución está asociada a un incremento de la producción de anticuerpos anti-DNA y a una forma virulenta de glomerulonefritis. En el hombre, el nivel de anticuerpos antinucleares aumenta con la edad, quizá como consecuencia de una reducción en la función celular supresora, no habiéndose atribuido síntomas a su incremento. Se ha sugerido que ciertos anticuerpos frente a las células T que se detectan en el hombre contribuyen a las anomalías observadas en las células supresoras. Los anticuerpos pueden jugar un papel en la remoción de las células rojas viejas y tejidos dañados. Los anticuerpos pueden ser las marcas por las cuales el sistema fagocítico elimina tejidos viejos o dañados.

CARACTERISTICAS INMUNOLOGICAS.

Los hallazgos inmunológicos en el LES son como sigue: Células de lupus eritomatoso (LE), anticuerpos antinucleares (ANA), complejos inmunes, depresión del nivel del complemento, anticoagulantes circulantes y otros anticuerpos.

Célula LE: El descubrimiento de la célula LE por Hargraves en 1948 permitió el uso de medios diagnósticos más exactos, estimuló estudios en patogénesis y condujo al descubrimiento del ANA y su papel en el diagnóstico y patogenia. La Célula LE se forma cuando los núcleos sensibilizados por anticuerpos a nucleoproteínas son fagocitados por leucocitos polimorfonucleares. La prueba de la célula LE es rara vez practicada.

Anticuerpos antinucleares: Cuando se practican por la técnica de inmunofluorescencia indirecta, la prueba para ANA, es altamente sensitiva pero no especifica para el diagnóstico de LES. Anticuerpos antinucleares se encuentran presentes en personas sanas, en pacientes con otras enfermedades reumáticas o no reumáticas en miembros de familias de pacientes con LES y en los ancianos. Los títulos altos están más a menudo asociados con LES y una prueba negativa es una fuerte evidencia en contra del diagnóstico del LES. Los distintos patrones por inmunofluorescencia tienen significado clinico.

1.- El patrón homogéneo (difuso o sólido) está asociado con anticuerpos de la desoxirribonucleoproteína. A títulos altos, está más fuertemente asociado con el LES que con otras enfermedades y se correlaciona con la actividad del LES.

2.- El patrón anular (periférico) está asociado con anticuerpos de doble unión DNA y tiene la más alta especificidad para el LES.

3.- El patrón moteado descubre los numerosos antígenos que son fácilmente extraídos del núcleo con soluciones salinas buffer y han sido clasificados como antígenos nucleares extraíbles (ENA). Los siguientes 4 ENA pueden todos ser detectados por pruebas inmunológicas, las cuales pueden ser ordenadas cuando una prueba inmunofluorescente moteada sea positiva:

a) El antígeno Smith (Sm): este antígeno nuclear es sensible al periodato (sal de ácido periódico) pero resistente a la ribonucleasa y a la desoxirribonucleasa. Anticuerpos de este antígeno son muy específicos para el diagnóstico del LES.

b) El antígeno de la proteína ribonuclear (nRNP): este antígeno es sensible tanto a la ribonucleasa como a la tripsina. La presencia de este anticuerpo está asociada con el diagnóstico de la enfermedad vascular colágena indiferenciada (Enfermedad Tisular conectiva mixta) y Esclerodermia.

c) El antígeno de Robert (Ro) soluble a la sustancia A (SSA): anticuerpos a este antígeno están asociados con el LES de la piel y con los síndromes neonatales del LES. Anticuerpos a antígenos Ro son detectados en sustratos de tejidos de cultivo tales como Wil2 hy Hep2.

d) El antígeno de Lane (La) soluble a la sustancia B (SS-B): anticuerpos a este antígeno están asociados con LES y con los síndromes 1°. y 2°. de Sjögren. Su presencia con el antígeno SS-A en el LES indica enfermedad benigna. Cuando se presenta como anticuerpo único, está asociado con el síndrome 1°. de Sjögren.

4.- Anticuerpos a (SS) DNA y DS-DNA de cadena única: títulos elevados de anticuerpos a DS-DNA, se ven solamente en el LES. Detección de anticuerpos a SS-DNA, los cuales son

encontrados en todas las otras enfermedades reumáticas y en muchos pacientes con procesos inflamatorios crónicos; no es específico del LES, pero es un indicador sensible por su detección en casi todos los pacientes con LES.

La dificultad para preparar DS-DNA pura, libre de SS-DNA ha inducido a muchos laboratorios a utilizar una prueba inmunofluorescente con *Crithidia luciliae* como sustrato. La *Crithidia luciliae* es un tripanosoma que contiene DS-DNA circular dentro de su kinetoplasto y tiene la ventaja de la especificidad, pero la desventaja de ser pobremente cuantificable. El título del anticuerpo al DS-DNA, efectuado con la técnica de Farr se ha usado frecuentemente como medida de la actividad de la enfermedad.

Complejos inmunes.- La lesión tisular en el LES, por este medio del complemento es iniciada por deposición de complejos inmunes en varios sitios. Son útiles para asegurar la actividad de la enfermedad y como guía en la terapia.

La prueba de células Raji para complejos inmunes es más a menudo positivo en LES que en otras pruebas, pero está relacionado a la presencia de anticuerpos antilinfocitos en el suero de lupus más que la presencia de complejos inmunes. Por consiguiente, no debe ser utilizado como un indicador de actividad en el LES.

Nivel de depresión del Complemento. Baja de los niveles en la actividad del complemento hemolítico total en el LES puede ser debida a producción disminuida de los componentes del complemento, un aumento en la utilización de los complejos inmunes, o una combinación de ambos. Una depresión del nivel no es específica para el diagnóstico del LES, pero es muy útil en el manejo de los pacientes. Pacientes con niveles disminuidos son un riesgo para complicaciones renales y del sistema nervioso central. (SNC). La depresión en el nivel C3 es el menos sensible y la depresión en el nivel C4 es el indicador más sensible de actividad en la enfermedad.

Depresión tisular de Inmunoglobulinas y Complemento.- El depósito de inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal glomerular y en la unión dermoepidérmica puede ser detectada por inmunofluorescencia directa y microscopía electrónica:

1.- La detección de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la membrana basal glomerular es evidencia de depósito de complejo inmune. No es específico para el LES.

2.- La especificidad de la prueba de la banda de lupus para el LES, aumenta con el número de inmunoglobulinas y componentes del complemento detectado por inmunofluorescencia en la unión dermoepidérmica.

Anticoagulantes circulantes.- La presencia de este anticuerpo está indicada por la presencia de tiempos prolongados de protrombina y parcial de tromboplastina. Pacientes que presentan este anticuerpo y una prueba falsa positiva para la sífilis y anticuerpos DS-DNA están en peligro de frecuentes abortos, trombosis venosa y eventos vasculíticos.

Otros anticuerpos.- Incluyen los siguientes:

1.- Anticuerpos a las células rojas presentando en anemia hemolítica y pueden ser detectados por la prueba de Coombs.

2.- Anticuerpos a neutrófilos resultando en leucopenia.

3.- Anticuerpos a las plaquetas resultan en trombocitopenia.

4.- Anticuerpos a linfocitos: hay varios anticuerpos pero el anticuerpo reactivo en frío es específico para el LES y su nivel se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Altos niveles se relacionan con linfocitopenia. Estos anticuerpos pueden alterar la función inmunológica de los linfocitos normales en forma tal, que semeja las anormalidades descubiertas características de la disfunción linfocítica en pacientes con LES.

5.- Anticuerpos a órganos.- El LES se caracteriza por la producción de anticuerpos a casi cualquier órgano o tejido del cuerpo.

Muchas de las manifestaciones del LES resultan del depósito de complejos de antígeno-anticuerpo en los tejidos, en pacientes con LES, especialmente los que tienen anticuerpos anti-DNA, una caída de las concentraciones del complemento se acompaña del desarrollo de nefritis. Como los complejos inmunes del riñón contienen componentes del complemento, atraen a los leucocitos polimorfonucleares, cuyas enzimas lisosómicas sirven para iniciar la reacción inflamatoria aguda. Es frecuente el "depósito fibrinoide": se trata de un material amorfo eosinófilo que se deposita a lo largo de las fibras tisulares en los vasos sanguíneos. En el fibrinoide se ha demostrado fibrina y proteínas séricas, incluyendo inmunoglobulinas, complemento y DNA; posiblemente representen depósitos de complejos inmunes. Las membranas serosas incluyendo pleura, pericardio y sinovial pueden estar edematosas y contener depósitos de fibrinoide. La vasculitis puede afectar vénulas, capilares, arteriolas y, a veces, arterias.

El bazo es el asiento de lesiones de "piel de cebolla" caracterizadas por fibrosis perivascular concéntrica alrededor de arterias centrales. La endocarditis verrugosa no bacteriana de Libman-Sacks consiste en vegetaciones que se observan en válvulas cardíacas o cuerdas tendinosas. Hay depósito fibrinoide en el tejido conectivo superficial, con infiltración de neutrófilos, linfocitos e histocitos. El

miocardio puede estar afectado por vasculitis. Las lesiones renales son muy variables y van de leves a graves. La forma más leve de la lesión renal consiste en un depósito de inmunoglobulina (principalmente γ G) y complemento (sobre todo C3) en el mesangio y a lo largo de la membrana basal glomerular. La lesión renal más frecuente es la glomerulitis focal con aumento mínimo de celularidad, engrosamiento focal de la membrana basal capilar y cambio fibrinoide. El engrosamiento de la membrana basal cuando se acompaña de cambios fibrinosos origina las llamadas lesiones de "asa de alambre".

Durante los ataques agudos del LES en la piel, el examen histológico de la piel muestra hiperqueratosis de la epidermis y taponamiento folicular. En los casos más crónicos se incluye hipertrofia de la periferia de la lesión y fibrosis central. El tñido inmunofluorescente es demostrado en la unión dermoepidérmica (Prueba de la Banda de Lupus).

1.5. CLASIFICACION DE LOS TIPOS DE LUPUS

1.5.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

Con el diagnóstico oportuno y tratamiento cuidadoso, la mayoría de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico pueden suponer que su estado seguirá siendo satisfactorio durante unos 10 años después de elaborado el diagnóstico. Es

factible que varias partes corporales estén afectadas cuando llegan a la consulta inicial con síntomas de gravedad variable. Las lesiones en el LES son más susceptibles a desarrollarse en forma amplia y diseminada en algunos individuos. Aproximadamente el 5% de los pacientes con Lupus Eritematoso Discoide finalmente desarrollan LES. En el LES se presentan diversas alteraciones dermatológicas, incluyen el clásico eritema malar en "alas de mariposa" en 50% de los pacientes. Puede presentarse edema periorbital con eritema, así como eritema periungueal y en ocasiones con telangiectasia, ambas condiciones semejan la dermatomiositis. Pueden presentar alopecia, púrpura y petequias urticarianas recurrentes, gangrena digital y úlceras en las piernas. La causa del LES es desconocida pero la luz solar y los traumas físicos locales pueden precipitar la lesión. Las mujeres son más afectadas que los hombres en relación de 2:1 para todos los casos de lupus y de 9:1 para el LES, y de 3:1 de negros sobre blancos.

En las pruebas de laboratorio con los pacientes con LES presentan anomalías incluyendo pruebas serológicas falsas positivas para la sífilis, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide positivo, sedimentación globular elevada, seroglobulinas anormales pruebas de anticuerpos anti-DNA- y deficiencias en el complemento.

El tratamiento de las lesiones en la piel consiste en evitar las causas precipitantes (calor, luz, frío trauma físico, stress emocional). Administración tópica e intraleSIONAL de corticoesteroides, cloroquina oral, quinacrina o hidroxicloroquina es habitualmente efectivo. La terapéutica con estos agentes debe ser ejecutada con las debidas precauciones por los efectos colaterales potenciales en área ocular y otras.

Las ulceraciones orales ocurren en un 7% a 25% de los pacientes con LES y ocurren a medida que la enfermedad empeora. Aproximadamente el 90% de las lesiones aparecen en el paladar duro. Más de la mitad de estas lesiones son indoloras. Ocasionalmente los pacientes pueden presentar dolor asociado a la lesión o isquemia ocasionada por vasculitis. Los pacientes con LES parecen presentar más sangrado y púrpura que aquellos con Lupus Eritematoso Discoide. Los pacientes con LES confirmado deben estar bajo supervisión médica. Los intervalos entre los exámenes pueden ser desde semanales hasta semestrales.

1.5.2. LUPUS ERITEMATOSO CRONICO DISCOIDE (LES)

El Lupus Eritematoso Crónico Discoide (LED) es una erupción cutánea persistente con morfología y patología típica. - Es dos veces más común en mujeres comparada con la

predominación femenina de 9 veces vista en el LEG. Las lesiones tempranas comúnmente están confinadas a la cabeza y cuello, y pueden aparecer como pápulas eritematosas, edematosas, o escamosas. Entre las otras consideraciones diagnósticas están: erupción lumínica polimórfica; infección fúngica, lues, agresión de artrópodos; y una variedad de enfermedades caracterizadas por infiltrados dérmicos linfocíticos o granulomatosos. Típicamente las pápulas del LES diseminan centrifugamente y coalescen en grandes placas. La remoción de la escama superficial demuestra una apariencia característica de "tachuela de alfombra", correspondiendo a orificios foliculares abiertos y tapados. Inflamación continua y cicatrización resultan en hiperpigmentación, hipopigmentación, atrofia, eritema y telangiectasia. La involucreción del cuero cabelludo comúnmente produce una alopecia cicatrizante. Cuando estos clásicos cambios pigmentarios, vasculares y foliculares están presentes, hay poca dificultad diagnóstica. Comúnmente se encuentra en áreas expuestas a radiación ultravioleta, 50% de las lesiones del LED se encuentran en áreas del cuero cabelludo cubiertas de pelo presumiblemente protegidas al sol. Algunas lesiones aumentan con la radiación ultravioleta repetida; otras no. El oído externo y el canal están afectados. Las lesiones discoides son ampliamente diseminadas. Esta no es sólo más desfigurante, sino que también está asociada con

progresión a LES. Telangiectasia periungueal, esclerodactilia y Fenómeno de Raynaud son otros hallazgos cutáneos que predicen progresión de la enfermedad. Aproximadamente del 55 al 15% de pacientes con LED tiene involucración variable sintomática de membranas mucosas. Morfológicamente estas lesiones pueden ser altamente dolorosas o placas discoides típicas con cambios pigmentarios, atrofia, telangiectasia y cicatrización. El LED intraoral es fácilmente confundido, clínica e histológicamente con liquen plano. La involucración de las palmas y plantas a menudo es un problema particularmente difícil de manejar. Los pacientes afectados se quejan de dolor y deterioro de la movilidad articular. Estas lesiones frecuentemente llegan a ser erosivas conduciendo a mayor cicatrización e infección. También se reportan en las extremidades, placas, algunas veces discoides, lesiones que son exacerbadas por exposición al frío; esto se ha llamado LE sabañón. Pacientes con deficiencia hereditaria del complemento, especialmente C2, a menudo exhiben cambios discoides. La historia familiar es más usual para enfermedades del tejido conectivo y las lesiones tienden a ser diseminadas. El LED y el liquen plano pueden ser liquenoides o atróficos indistinguibles por histología o inmunopatología. El LED también se ha reportado que ocurre en asociación con porfiria. Esta asociación llega a ser clínicamente relevante cuando

drogas antimaláricas son usadas para tratar el LED sin reconocer su potencia de toxicidad hepática. El carcinoma de células escamosas se ha reportado que ocurre dentro de lesiones cutáneas de LED crónico, ya que éste puede metastasizar, una biopsia confirmacional y tratamiento local agresivo son recomendados para cualquier lesión sospechosa.

Las alteraciones histológicas producidas en el LED son algo dependiente de su edad y el sitio anatómico de biopsia. A menudo es encontrado un infiltrado profundo, especialmente alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos y estructuras anexas. El característico engrosamiento de la zona de membrana basal. La apariencia histológica de lesiones viejas corresponde a su apariencia clínica. Atrofia, incontinenencia pigmentaria y telangiectasia son fácilmente reconocibles. La capa de células granulares es prominente y el engrosamiento de la lámina basal de los vasos sanguíneos son observados típicamente. El grado de hiperqueratosis, profundidad del infiltrado inflamatorio, engrosamiento de la membrana basal son de ayuda para distinguir las lesiones del LED de aquellas vistas en el LE agudo.

TRATAMIENTO: Los casos leves del LED sin complicaciones, suelen ser comprobables con la aplicación tópica intermitente de una crema de corticoesteroides. A falta de tratamiento, las lesiones suelen causar despigmentación y depre-

siones, con la formación de cicatrices. El Lupus Eritematoso Discoide generalmente es una enfermedad benigna con pronóstico excelente. En la mayoría de los pacientes, las lesiones desaparecen por completo durante años y si bien algunas veces surgen de nuevo, se tratan en forma conservadora y vuelven a desaparecer. En ciertos pacientes el eritema suele persistir hasta el punto de causar cicatrices incluso si se trata con antimaláricos.

MANIFESTACIONES ORALES: Estas manifestaciones son aparentes en aproximadamente el 25% de los pacientes. La mucosa bucal, la encía, la mucosa labial y el rojo de los labios en sus bordes son sitios comunes de localización. Las lesiones labiales son inicialmente de tipo eritematoso, pero gradualmente se van haciendo queratósicas y escamosas y finalmente se transforma en un área ulcerada atrófica, rodeada de un borde queratósico. La lesión del LED en la mucosa oral, aparece como un área central roja atrófica, ligeramente deprimida de una zona de queratinización ligeramente elevada de 2 a 4 mm. de ancho. A menudo se observa una zona queratósica circundándola. A diferencia de las lesiones de piel, la formación de escamas ocurre raramente en las lesiones de la mucosa oral. El área central puede ulcerarse y hacerse dolorosa, especialmente al comer alimentos muy condimentados y calientes o durante el cepilla-

do de los dientes. En la mayoría de los casos permanecen asintomáticas. La lengua en el lupus discolde se caracteriza por atrofia de las pápilas y ocasionalmente grietas profundas. El paladar y encías son comúnmente afectados. Las zonas ulceradas curan por cicatrización. El Líquen Plano es clínica e histológicamente semejante al LED y a menudo es difícil la diferenciación entre ambos especialmente con lesiones en etapa inicial. Las diferencias más significativas son la configuración dentada de las lesiones en el líquen plano y la hiperplasia pseudoepiteliomatosa alternando con la atrofia que se ve en el LED.

MANEJO DENTAL: Si las lesiones orales son dolorosas pueden ser tratadas con esteroides tópicos y curación oclusiva. Aplicación profunda de esteroides en la lesión o aplicación sistémica de los mismos puede ser también benéfica. Criocirugía y cirugía convencional pueden ser utilizadas cuando las lesiones están bien demarcadas. Pacientes con lesiones crónicas en los labios, deberán evitar la exposición directa al sol y usar filtros solares. Deberán ser examinados por lo menos una vez al año, porque el principio de ulceración de estas lesiones pueden ayudar a predecir el desarrollo de LES.

1.5.3. LUPUS INDUCIDO POR DROGAS.

Muchas drogas son capaces de desencadenar exacerbaciones del LES. Otras son capaces de inducir la formación de anticuerpos antinucleares, incluyendo las células LE. Las más importantes son la Procainamida (administrada para tratar la arritmia cardiaca), y la hidralazina (utilizada para el tratamiento de la hipertensión). La procainamida, es la causa más importante en la producción de enfermedades del tejido conectivo inducidas por el uso de drogas. Tres cuartas partes de los pacientes que reciben la droga desarrollan anticuerpos antinucleares y células LE, un porcentaje menor desarrolla el síndrome clínico. Es característico de la enfermedad del tejido conectivo por el uso de drogas, que su frecuencia es mayor en hombres y en gente de edad; no produce complicaciones renales ni del Sistema Nervioso Central, el complemento del suero es normal.

Estos fármacos inducen la formación de anticuerpos contra el DNA de una sola cadena. Las manifestaciones más frecuentes son: artralgias, fiebres, y derrame pleural y pericárdico. Los síntomas habitualmente desaparecen cuando la droga se suspende, pero los anticuerpos antinucleares pueden persistir durante algunos meses y aún varios años.

Otras drogas tales como la Isoniazida y pastillas anticonceptivas, inducen ANA sérico sin síntomas. La mayor evidencia de que otras drogas tales como el ácido aminosalicílico, anticonvulsivantes, la penicilamina, tetraciclina, estreptomicina, griseofulvina, fenilbutazona, metiltiouracilo, y metildopa son capaces de inducir al LES.

Existen factores definidos que intervienen en el desarrollo de lupus inducido que son: dosis acumulada de la droga, el fenotipo acetilador del individuo, la naturaleza bioquímica de la droga y la carga genética, que puede ser un factor determinante en el desarrollo del Síndrome Lupoide.

MANIFESTACIONES CLINICAS: A diferencia del LES espontáneo, el Síndrome Lupoide no es más frecuente en la población negra. La edad de ocurrencia refleja la población de riesgo en que la droga es usada. La fiebre y los síntomas generales son frecuentes en el Síndrome Lupoide; las artralgias, mialgias y poliartritis son manifestaciones comunes y no diferentes de los pacientes con LES espontáneo. Algunos pacientes sólo desarrollan artritis y ANA positivo, el eritema facial, las úlceras orales y la alopecia son menos comunes en el Síndrome lupoide que en el LES espontáneo. Las lesiones pulmonares con pleuropéricarditis e infiltrado pulmonar son comunes en el lupus inducido por Procaïnamina; el derrame pericárdico es inducido por Hidralazina.

El compromiso renal es más frecuente en el Síndrome Lupoide por Hidralazina. Frecuentemente hay eritema maculopapular y poco frecuente la hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y la pancreatitis aguda. Las lesiones del Sistema Nervioso Central son raras. La instalación de los síntomas pueden ocurrir varios meses después de que se ha administrado la droga, algunas veces los síntomas son tempranos; éstos pueden persistir después de que la droga se ha interrumpido. La muerte es rara en el Síndrome Lupoide. Las anomalías serológicas particularmente los anticuerpos antinucleares pueden persistir durante meses. Las concentraciones séricas de anticuerpos anti-DNA y del complemento tienden a ser normales. El Lupus inducido por Fármacos da origen a anticuerpos dirigidos no contra el DNA sino contra la histona.

La neumonitis lúpica activa, la neumonitis intersticial difusa y la fibrosis pulmonar se observan con menor frecuencia. La enfermedad parenquimatosa parece estar más asociada con el LES inducido por fármacos y tiende a ocurrir en pacientes mayores de 50 años de edad.

TRATAMIENTO: El aspecto más importante del tratamiento, es suspender la droga que induce el síndrome lupoide. Los síntomas iniciales de mialgias y artralgias pueden desaparecer con salicilatos y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos.

Estas manifestaciones pueden permanecer durante días o semanas después de suspendida la droga. Para pacientes con manifestaciones sistémicas como pleuropericarditis se pueden lograr remisiones clínicas, con pequeñas dosis de esteroides, la dosis requerida es empírica y depende de la severidad clínica.

En el verdadero Lupus Inducido por Drogas, después de la remisión de los síntomas con el tratamiento de esteroides, éstos pueden ser gradualmente suspendidos.

No es necesario suspender un tratamiento en un paciente que sólo manifiesta ANA ya que la mayoría de ellos nunca desarrollan síntomas clínicos de LES.

1.5.4. LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO CRONICO HIPERTROFICO.

Primero descrito por Behcet como nódulos hiperqueratóticos con márgenes indurados y centros atróficos, esta variante de LE cutáneo es observado en aproximadamente 2% de pacientes. Las lesiones son a menudo encontradas sobre sitios de trauma, especialmente en dorso de manos, espalda y cara. También están presentes lesiones típicas de LED, ayudando al diagnóstico. Las lesiones tempranas hipertróficas pueden ser clínica e histológicamente idénticas a las lesiones del liquen plano hipertrófico. Las lesiones viejas son más nodulares y recordatorias de verrugas, nódulos de prurito, quera-

toacantomas, y aún carcinomas de células escamosas. Los carcinomas verdaderos de células escamosas se ha reportado que surgen en conjunción con LE cutáneo crónico hipertrófico.

Los pacientes con LE cutáneo crónico hipertrófico no parecen tener un gran riesgo de desarrollar LES. Las lesiones hipertróficas de LE exhiben prominentemente hiperqueratosis y capa de células granulares, papilomatosis, acantosis irregular, y un infiltrado difuso liquenoide de células mononucleares. Lesiones hipertróficas que clínicamente simulan queratoacantomas también así histológicamente, exhibiendo una depresión llena de queratina en forma de copa, acantosis, e infiltrados de células mononucleares. El sistema de anticuerpo anti-Ro (SSA), se ha implicado fuertemente en la producción de enfermedad en LE cutáneo subagudo fotosensible, pacientes deficientes de C2 y C4, así como también en bebés afectados de LE neonatal. La producción de antígeno Ro epidérmico puede ser inducido por radiación ultravioleta. El anticuerpo anti-Ro es capaz de participar en tal reacción, quizá con células T, actuando como las células efectoras.

El papel de la radiación ultravioleta ha sido revisado extensamente; la longitud de onda ultravioleta B y alguna ultravioleta A experimentalmente producen lesiones cutáneas en pacientes de LE cutáneo crónico fotosensible. La radia-

ción ultravioleta puede producir antígenos altamente sensibilizantes tales como dímeros de timina o puede modificar o redistribuir los antígenos existentes, como con el Ro de la célula epidérmica. La radiación ultravioleta puede inducir anormalidades inmunorregulatorias o aumentar la respuesta inflamatoria mediadora.

El LE cutáneo crónico es una enfermedad diversa, caracterizada por enfermedad cutánea predominantemente con pocas complicaciones sistémicas. Las lesiones discoides son muy comúnmente observadas, pero no son específicas para el LE cutáneo crónico. Esos cambios cicatrizales y desfigurantes también están presentes en el LE neonatal, LES, y LE con deficiencia de complemento. Todos los pacientes inicialmente deben ser evaluados para enfermedad sistémica. Un pequeño porcentaje de pacientes con LE cutáneo crónico desarrollarán LES, y por lo tanto, los pacientes deberán ser evaluados periódicamente.

El tratamiento de LE cutáneo crónico es prolongadamente sintomático e inespecífico, enfocándose a la reducción de la inflamación. El mayor conocimiento de la patogénesis, con esperanza, proporcionará una terapia inmunológica específica.

1.5.5. LUPUS PANICULITIS.

El Lupus Paniculitis, también conocido como Lupus Profundus es un proceso cutáneo único que, en algunos casos, es considerado una variante de LE cutáneo crónico. Ocurre más comúnmente en conjunción con LES y aproximadamente el 2% de esos pacientes desarrollarán paniculitis. Las lesiones de LED pueden preceder la aparición de lupus paniculitis, o pueden ocurrir simultáneamente. El primer caso fue probablemente descrito en 1882 por Kaposi, pero el término Lupus Eritematoso Profundus fue introducido hasta 1940. La definición adicional apareció cuando fue descrita la variabilidad sintomática, nódulos subcutáneos característicos que ocurren en piel clínicamente normal. El lupus paniculitis ocurre tres a cuatro veces más en mujeres.

Los característicos nódulos subcutáneos móviles se encuentran comúnmente en los brazos, frente, carrillos, mentón, espalda, asentadera, muslos, cuero cabelludo, senos, párpados, y tórax. La piel suprayacente usualmente es normal pero puede haber alteraciones discoides o poiquilodermatosis (hipopigmentación, telangiectasia, y atrofia). Estas lesiones rara vez ulceran. Debido a que muchos pacientes desarrollarán enfermedad sistémica, todos deben ser estrechamente evaluados.

El Lupus Paniculitis está caracterizado por un infiltrado dérmico profundo de células mononucleares en la dermis y la grasa. Las paredes de los vasos están engrosadas con células endoteliales hiperplásicas y ocasionalmente están presentes depósitos de calcio en las paredes de los vasos. Puede ser vista hialinización difusa de los lóbulos grasos. Inconstantemente, la necrosis grasa está acompañada por un infiltrado neutrofilico y depósito de fibrina. Aún piel clínicamente normal puede demostrar cambios epidérmicos microscópicos consistentes con LE.

TRATAMIENTO: Cualquier paciente con lesiones de LED, LE hipertrófico, LE paniculitis debe ser evaluado para enfermedad sistémica. Inicialmente, esto incluye una historia y examinación física y de laboratorio completas. Incluido en el último está:

- 1.- Un conteo sanguíneo completo;
 - 2.- Cantidad de sedimentación;
 - 3.- Electrolitos;
 - 4.- Tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina;
 - 5.- Exámenes de función renal y hepática;
 - 6.- Urianálisis;
 - 7.- Nivel de complemento (especialmente en aquellos sospechosos de deficiencia hereditaria);
- Y,

8.- Un tamizado de anticuerpo antinuclear (ANA).

Si el ANA es positivo, la evaluación inmunológica es seguida. La examinación para anti-Ro (SSA) es especialmente útil en la evaluación de bebés con lesiones de LED. Las preparaciones tópicas de esteroides son útiles en enfermedad leve o moderada, presumiblemente por sus efectos antiinflamatorios. Si se es cuidadoso de los efectos colaterales de los esteroides, la inyección intralesional es selectivamente útil.

Hidroxicloroquina 200 a 400 mg. por día son bien tolerados en la mayor parte de los individuos y parecen ser especialmente efectivos en LED y Lupus Paniculitis. La cloroquina puede ser usada inicialmente o subsecuentemente en caso de que falle la hidroxicloroquina. Ambas drogas antimálicas requieren estrecha evaluación oftalmológica inicialmente y aproximadamente en intervalos de 6 meses, así como también exámenes de laboratorio periódicos. Dermoabrasión, aplicación tópica de 5-fluorouracil tretinoin tópico, e isotretinoin oral y oro oral se han ensayado con resultados variables.

CAPITULO II

MANIFESTACIONES CLINICAS EN LOS DIFERENTES SISTEMAS.

Las manifestaciones clínicas en el LES son notablemente variables y diversas. Varios síntomas constitucionales, tales como: fiebre, fatiga, malestar general (el no sentirse muy bien), anorexia y pérdida de peso son manifestaciones comunes en el Lupus Eritematoso Sistémico, hallazgos físicos tales como esplenomegalia, linfadenopatía, crecimiento de la glándula parótida, neumonitis intersticial y manifestaciones de vasculitis que pueden ocurrir en LES; pero carecen de valor diferencial entre el LES y otras enfermedades. Otras pruebas de laboratorio pueden ser útiles en el diagnóstico, tales como el anticoagulante en el lupus y las pruebas de banda de lupus.

Hematológica	100%
Artritis	90%
Piel	85%
Fiebre	83%
Fatiga	81%
Pérdida de peso	63%

Renales	50%
Pleuresía	40%
Mialgias	33%
Pericarditis	25%
Gastrointestinales	21%
Fenómeno de Raynaud	20%
Sistema Nervioso Central	20%
Oculares	15%
Neuropatía periférica	14%
Neumonitis	11%
Crecimiento de glándula parótida	8%
Enfermedad hepática	2%

2.1. SISTEMA MUSCULOESQUELETICO.

La mayoría de los pacientes tienen involucradas las articulaciones en algún momento durante la enfermedad. Pueden presentar solamente poliartralgias o artritis verdaderas con signos objetivos de crecimiento e inflamación.

Las articulaciones pequeñas de los dedos, manos y puños son las más frecuentemente afectadas, pero las rodillas, los tobillos y los codos también son afectados. Hay deformaciones menores tales como los dedos "en cuello de cisne", esto parece ser ocasionado por la laxitud de los tejidos blandos. Radiográficamente no se aprecian las erosiones óseas.

La necrosis vascular de hueso se desarrolla en un porcentaje pequeño de pacientes, especialmente aquellos que han recibido dosis prolongadas y altas de corticoesteroides, principalmente la cabeza femoral.

El dolor muscular es frecuente, acompañado a veces de atrofia muscular proximal, también hay debilidad muscular y estos dos sugieren miositis concomitante.

Las manifestaciones articulares son el primer síntoma de la enfermedad en el 45% al 50% de los casos y hasta un 89% las presentan en alguna época durante la evolución del padecimiento.

En los estudios radiográficos se valoran los cambios de partes blandas pararticulares, la densidad ósea (osteoporosis), el espacio articular y la presencia de erosiones y luxaciones. En un estudio realizado en 80 pacientes con LES los resultados fueron:

- Los tejidos pararticulares (partes blandas) fueron normales en 67 pacientes, dudoso engrosamiento en 6 pacientes, inflamación mínima en 3 y marcada en 1 paciente.
- El espacio articular fue normal en 33 pacientes; dudosamente disminuido en 25; mínimamente en 17 y moderadamente en 4. Disminución marcada en 1 paciente.
- Anguilosis o cuerpos libres intrarticulares no se encontraron.

- Erosiones óseas no hubo en 69 pacientes; dudosa en 4; mínima en 5; moderada en 1 y marcada en 1 paciente.
- Luxaciones no hubo en 63 pacientes; dudosa en 8; mínimas en 5; moderada en 3 y marcada en 1 paciente.

En orden decreciente de frecuencia, las articulaciones más afectadas fueron las metacarpofalángicas del quinto, primero, tercero y cuarto dedos.

De los 80 pacientes, 58 (72.5%) iniciaron su enfermedad con manifestaciones articulares artralgiás 16.2% y artritis 56.25%; 20% las presentaron solamente durante la evolución de su padecimiento; 18 pacientes nunca tuvieron artralgiás o artritis en la manos; 12 tuvieron manifestaciones en otras articulaciones y 6 nunca presentaron manifestaciones articulares. Las artralgiás o la artritis se encuentran presentes en la actualidad en la mitad de los casos.

Las manifestaciones articulares por lo general, fueron de localización múltiple, en orden decreciente se localizaron en: manos, rodillas, tobillos, pies y codos. La mayoría fue de localización cambiante y de duración limitada.

Las manifestaciones articulares (artralgia o artritis) son los datos clínicos más frecuentes en el LES. La predilección por pequeñas articulaciones, la presencia de rigidez y los datos inflamatorios hacen que en algunas ocasiones se confunda con la artritis reumatoide.

Hay ciertos rasgos distintivos de valor diferencial relativo, entre el ataque articular de ambas enfermedades:

- En el LES los episodios de artritis son de naturaleza transitoria y sólo en pocos casos, persistentes, progresivos e incapacitantes, pueden ser asimétricos, desaparecen sin dejar deformidad residual y cuando existen (DEDOS EN CUELLO DE CISNE), lo habitual es que sean secundarios a laxitud de tejidos blandos.

- En la Artritis Reumatoide el ataque articular, es simétrico, persistente, progresivo, invalidante y deformante.

Cruickshank y Nesgorova, describieron la imagen histopatológica de la sinovitis en lupus, que consiste en degeneración fibrinoide de fibras colágenas y vasos, celularidad disminuida y las células muestran lisis de cromatina y picnosis nuclear, algunas con desintegración del mismo y formación de cuerpos hematxilínicos.

Lobowitz y Schumacher demuestran inflamación perivascular, con infiltrados mononucleares, obliteración de vasos por células endoteliales aumentadas de tamaño y células inflamatorias. El estudio de microscopía electrónica ha demostrado inclusiones endoteliales microtubulares semejantes a los descritos en piel o riñón de pacientes con LES.

- El líquido sinovial tiene viscosidad normal o discretamente disminuida; buen coágulo de mucina, celularidad

moderadamente aumentada con cifras no mayores de un 10% de neutrófilos; el factor C3 del complemento está bajo y en ocasiones se puede demostrar la formación In Vitro de células LE.

La graduación de osteoporosis es con mucho la lectura más difícil sobre todo en los grados de normalidad y dudosa. Su frecuencia es elevada. Es posible que estos cambios sean debido al cuadro inflamatorio subclínico, con hiperemia local, reabsorción ósea yuxtarticular, y en parte, secundarios al uso de corticoesteroides.

- El espacio articular se encontró disminuido.

No hay anquilosis o cuerpos libres intrarticulares; esta observación está de acuerdo con la naturaleza poco destructiva y proliferativa de la sinovitis, estableciéndose así una notable diferencia con la Artritis Reumatoide, en la cual la destrucción del cartilago por el panus es la regla, con disminución del espacio articular y gran tendencia a la anquilosis ósea; la misma explicación es válida para la rareza de cambios erosivos a nivel del carpo o metacarpofalángicas, y cuando éstos aparecen son idénticos a los de la Artritis Reumatoide.

- Luxaciones; observadas frecuentemente en el LES. La deformidad está dada por la debilidad, desgaste muscular y laxitud de tendones y ligamentos, por lo que desarparecen con

movimiento voluntario, a diferencia de la luxación estructurada de la Artritis Reumatoide.

Puede haber o no haber necrosis aséptica de carpo u otras localizaciones.

Los cambios observados con mayor frecuencia fueron la osteoporosis y la disminución del espacio articular y con menor frecuencia el edema de partes blandas, erosiones y luxaciones. No se encontró en ningún caso anquilosis o cuerpos libres intrarticulares.

Existen algunos hallazgos diferenciales entre el LES y la Artritis Reumatoide, como la falta de correlación clínico-radiológica de las deformaciones articulares, la rareza de inflamación de tejidos blandos, la baja frecuencia de erosiones y luxaciones y la correlación al movimiento voluntario de las deformidades.

2.2. MANIFESTACIONES CUTANEAS.

Entre el 75% y 85% de los pacientes presentan signos y síntomas involucrados con la piel, membranas mucosas o el pelo. La clásica erupción en "Alas de Mariposa" sobre la mejillas y el dorso nasal, es en un 50%, y fluctúa desde un débil enrojecimiento malar, a un más extenso brote eritematoso maculopapular y escamioso. Una tercera parte de los pacientes presentan fotosensibilidad, y el brote eruptivo sola-

mente apareciendo después de la exposición al sol. Los brotes eruptivos son más comunes en la cara, cuello y partes altas del pecho, pero pueden aparecer en cualquier parte, especialmente en áreas expuestas al sol, tales como las extremidades y la piel cabelluda.

Lesiones vasculíticas en las palmas de las manos y las yemas de los dedos. El fenómeno de Raynaud se presenta en aproximadamente el 30% de los pacientes. La telangiectasia, lividez reticular, eritema periungueal, petequias, púrpuras, flictemas y urticaria han sido descritas. Hiperpigmentación y vitiligo son bastante comunes.

La alopecia es un signo diagnóstico importante pero, frecuentemente descuidado. La caída del pelo puede ser difusa o en mechones. El paciente se da cuenta del adelgazamiento del pelo o del abundante pelo que se queda en el peine.

La alopecia a menudo señala o marca un recrudecimiento de la enfermedad y es reversible.

Los estudios realizados en biopsias cutáneas por inmunofluorescencia, por citar un ejemplo, muestran que alrededor de la mitad de los pacientes de LES poseen depósitos de complejos inmunitarios en la piel, justo por debajo de la capa más externa (la epidermis) pero los depósitos no producen siempre inflamación.

La incidencia de tales depósitos en la piel normal aumentaba en pacientes con enfermedad renal, los cuales, a menudo, mostraban mayores cantidades de complejos inmunitarios circulantes. Los depósitos pueden hallarse también en el Lupus Eritematoso Discoide, en el que los cambios cutáneos son el sintoma principal.

Existen múltiples cuestiones sin resolver sobre tales lesiones y los depósitos asociados.

Hasta ahora se han discutido los posible mecanismos implicados en las lesiones tisulares del LES. Decir que esta enfermedad está ligada a la formación de complejos inmunitarios no significa identificar la causa o causas que la producen.

2.3 MANIFESTACIONES RENALES.

Suele ocurrir en plazo de 2 años desde que se iniciaron los síntomas y más del 50 de los pacientes tienen evidencias de alteración renal. En muchos de los pacientes el riñón es el primero de los órganos afectados. La nefritis luposa puede ser la única manifestación durante todo el curso de la enfermedad.

Los cambios patológicos están presentes primariamente en el glomérulo, ocasionalmente sólo una nefritis intersticial está presente. La complicación renal puede aparecer aún en

la ausencia de anomalías urinarias o de la función renal. La enfermedad activa está asociada a hiper celularidad glomerular, necrosis fibrinoide, pequeñas masas celulares en "luna llena", trombos hialinos y vasculitis. Los cambios crónicos incluyen atrofia tubular, fibrosis intersticial y esclerosis glomerular. El pronóstico y la terapéutica estarán determinados por la presencia de estas lesiones ya sea que sean activas o crónicas. La mayoría de los pacientes con lupus tiene depósitos con complemento e inmunoglobulinas. Con el microscopio de fluorescencia pueden observarse bien, preparaciones tratadas con un anticuerpo marcado con un colorante fluorescente, depósitos de complejos inmunitarios en el mesangio, región del glomérulo que elimina macromoléculas de la sangre. Estos depósitos aparecen en la mayoría de los pacientes con LES. El depósito continuado de dichos complejos determina engrosamiento de las paredes capilares. La observación de tal engrosamiento en los glomérulos renales de pacientes con LES condujo a Klemperer, en 1935, a relacionar el LES con las lesiones de la enfermedad del suero que se apreciaban en los riñones de caballos que habían recibido -- inyecciones repetidas de toxoide diftérico para preparar antisuero. Germuth y et-al, mostraron que la administración a largo plazo, de antígenos protéicos a conejos, desencadenaba una enfermedad crónica similar a la enfermedad del suero

en animales y provocaba lesiones glomerulares parecidas a las observadas en los riñones de los pacientes con LES. Cuando los conejos se inmunizaban con una dosis constante de una proteína (albumina de suero bovino), la gravedad de la glomerulonefritis dependía de la respuesta de anticuerpos característica de cada conejo.

Se realizaron experimentos donde había algo más de antígeno que de anticuerpo en los complejos. Estos complejos eran esencialmente aptos para provocar una glomerulonefritis membranosa crónica. El comienzo de la nefritis coincidía con un marcado incremento de depósitos en el riñón, lo que sugería que la lesión inicial facilitaba el incremento de los depósitos y que un posible factor coadyuvante era la saturación del sistema reticuloendotelial. En definitiva, los complejos inmunitarios varían en cuanto a su potencial tóxico y ello explica en parte el amplio margen de síntomas clínicos. El lugar del depósito y la iniciación de la respuesta inflamatoria dependen del tamaño del complejo, del número de sitios de unión de los antígenos con los anticuerpos, el número de anticuerpos distintos y de su afinidad por los antígenos.

En algunos pacientes con LES con síntomas renales, la enfermedad se limita a una glomerulonefritis focal en la que sólo algunos glomerulos tienen complejos inmunitarios y - sufren lesiones.

El complejo anticuerpo-DNA fue el primer agente específico productor de lesión tisular identificado en la glomerulonefritis humana. En la glomerulonefritis los anticuerpos de alta afinidad se depositan en el riñón preferencialmente en forma de complejos.

Pacientes con LES renal en los que la principal inmunoglobulina es la IgG. El factor reumatoide IgM es también el principal componente de las crioglobulinas circulantes en el LES. Estos hechos indican que los complejos de globulinas gamma y anticuerpos frente a ellas contribuyen a las lesiones renales al menos en un grupo de pacientes.

La Organización Mundial de la Salud considera 5 clases en la biopsia renal de pacientes con Lupus:

- Clase I: biopsia total normal;
- Clase II: lesiones mínimas con ligero aumento de la estructura vascular media.
- Clase III: glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria.
- Clase IV: glomerulonefritis difusa.
- Clase V: glomerulonefritis membranosa.

La típica "asa en alambre" (pared capilar glomerular) de apariencia eosinofílica es vista en asociación con lesiones proliferativas, esclerosis focal segmental o global pueden ser vistas en las clases IV y V. Nefritis intersticial puede también ser vista en las clases II a la IV.

Materiales complejos inicialmente se van depositando en la mesoarteria capilar y posteriormente se extiende en las áreas subendoteliales de la pared capilar glomerular. En las formas membranosas, complejos inmunes son depositados en el aspecto subepitelial de la membrana basal.

Las manifestaciones clinicas varian desde ligeras anomalias urinarias asintomaticas, hasta el sindrome nefrotico y rapidamente progresivo a glomerulonefritis. Los pacientes con cambios proliferativos difusos y depositos subendoteliales tienen un peor pronostico. Tienen proteinuria y hematuria y la insuficiencia renal se desarrolla rapidamente. Pacientes con nefritis membranosa muestran los sintomas clinicos de un sindrome nefrotico. La funcion renal se deteriora lentamente. Varias anomalias inmunologicas, tales como baja concentracion de complemento en el suero y la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA, complejos inmunes circulando, crioglobulinas y factores reumatoides pueden ser descubiertos en el suero.

La glomerulonefritis lúpica aguda ocurre menos frecuentemente y se acompaña de grados variables de piuria, hematuria, proteinuria, o ambas, retención de liquido, edema, hipertensión y hiperazoemia. El síndrome nefrótico se acompaña de proteinuria variable con retención de liquido, y, muchas veces, con valores normales de colesterol en el suero.

La mayor parte de los pacientes se recupera bien de la crisis de nefritis aguda, con la desaparición del edema y de la hiperazoemia, pero generalmente existiendo cierta proteinuria y una disminución de la intensidad de filtración glomerular. Los pacientes presentan residivas y algunos desarrollan glomerulonefritis crónica con hipertensión y proteinuria.

Los pacientes con lesiones histológicas mínimas pueden ser tratados con pequeñas dosis de esteroides (prednisona 0.5 mg por Kg. por día). La morbilidad seria y el aumento de mortalidad asociada a altas dosis de prednisona o drogas citotóxicas debe ser sopesada contra el peligro inherente de la lesión. Si no hay mejoría o si se desarrolla toxicidad, la dosis del esteroide debe ser disminuida lentamente. Las sugerencias en el manejo de la nefritis membranosa con síndrome nefrótico varían desde ninguna terapéutica a 6 semanas de ensayo con prednisona (1 mg. por Kg. por día) seguido de una dosis menor. Regímenes consistiendo en la administración oral de ciclofosfamida (2 a 2.5 mg./Kg./día) y altas dosis de prednisona (1 mg./Kg./día), sólo o, en combinación ha sido sugerido. Regímenes de corto tiempo de esteroide intravenoso (metilprednisona, 1 gm/día en 3 días) seguido de bajas dosis de esteroides también se usan. Pulsos de ciclofosfamida en dosis hasta de 1 gm/m² por vía intravenosa cada 3 meses con bajas dosis de prednisona fue encontrado como el más efectivo

y menos tóxico en un estudio. El daño renal fibrótico crónico recientemente ha sido prevenido por combinaciones de prednisona, azatioprina más ciclofosfamida o prednisona con aplicaciones intermitentes de ciclofosfamida por vía intravenosa.

2.4. SISTEMA NERVIOSO Y MANIFESTACIONES PSICOLOGICAS.

Se sabe muy poco del mecanismo de los síntomas neurológicos del LES, que se manifiestan únicamente al cabo de los años del comienzo de la enfermedad y que son cada vez más frecuentes a medida que se alarga la vida media de los pacientes. Hay escasos datos que establezcan relación entre los depósitos y lesiones cerebrales.

Los miedos y ansiedades naturales de una enfermedad crónica muchas veces se complican por trastornos neurológicos de tipo orgánico. Estos últimos se manifiestan como trastornos de la conducta incluyendo hiperirritabilidad, confusión, alucinaciones, reacciones obsesivas y paranoides, y psicosis orgánica franca. La psicosis del LES a veces resulta difícil de distinguir de una psicosis provocada por esteroides; otros síntomas y signos del LES activo suelen acompañar a la enfermedad orgánica. La lesión cerebral orgánica suele manifestarse por convulsiones. También han sido vistos el coma, hemiparesias, corea, parálisis de los nervios craneales, afasia, neuropatías periféricas, ptosis, diplopia y nistagmo.

La depresión y ansiedad son comunes. Los cuerpos citoides son exudados blancos algodonosos; se observan en las fibras nerviosas de la retina. Suelen acompañarse de cierto trastorno visual, coincide con otros signos del LES activo; generalmente son reversibles.

Las lesiones de los nervios periféricos son relativamente escasas. La neuropatía difusa puede ocurrir por una oclusión vascular de los VASA-NERVORUM, una mononeuritis múltiple.

Se han detectado varios anticuerpos en el suero de pacientes con LES, que reaccionan con antígenos del sistema nervioso, pero no se ha relacionado con la enfermedad neurológica.

2.5. MANIFESTACIONES PULMONARES.

Pueden tomar la forma de enfermedad pleural, atelectasia, neumonitis aguda y enfermedad crónica *intersticial*. El dolor pleural es un síntoma frecuente y muchas veces el primer dato que hará sospechar el diagnóstico del LES. Suele acompañarse de roce de fricción y un grado variable de acumulación de líquido, pero los derrames muchas veces son indolores. Atelectasias transitorias, consistiendo comunmente en pequeñas zonas que afectan las bases pulmonares y éstas se encuentran a menudo. La neumonitis aguda en el lupus es poco

común y se caracteriza por fiebre, disnea, tos e infiltrados difusos. Tomando en cuenta que los pacientes con LES son susceptibles a neumonitis infecciosas por la enfermedad misma y el tratamiento con corticoesteroides o agentes inmunosupresivos, el diagnóstico de neumonitis aguda luposa debe ser considerado sólomente después de que la infección ha sido cuidadosamente excluida.

Las anomalías crónicas intersticiales que se ven en el LES incluyen neumonitis intersticial y fibrosis, reacción intersticial linfocítica, hemosiderosis y vasculitis de pequeños vasos.

La enfermedad intersticial clínicamente aparente y más común es la fibrosis que ocurre en aproximadamente un 10% de los casos con LES.

Las radiografías muestran infiltraciones bilaterales en placas, que pueden desviarse de un lóbulo a otro. La participación puede evolucionar desde atelectasia hasta la insuficiencia pulmonar intensa con cianosis.

Serositis: Es común la pleuresía o derrames pleurales indoloros. También común pericarditis con o sin derrame.

2.6. MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES.

Pericardio, miocardio y endocardio pueden estar afectados en la mitad, aproximadamente, de los enfermos de LES. Debe sospecharse miocarditis cuando la taquicardia no es proporcional a la fiebre. Es rara la cardiomegalia neta con insuficiencia congestiva. El dolor torácico precordial puede depender de pleuresia o pericarditis. El taponamiento o la pericarditis constrictiva es rara.

La endocarditis verrugosa no bacteriana de Libman/Sacks suele ocurrir en la válvula mitral; se reconoce por soplos que no se pueden atribuir a la fiebre ni a la anemia; pero, en general, éste es un diagnóstico de necropsia. La endocarditis bacteriana puede desarrollarse en una válvula ya lesionada, especialmente en pacientes que toman corticoesteroides.

La tromboflebitis puede ser la primera manifestación del LES.

El daño endotelial a válvulas cardiacas, similar a aquel observado con enfermedad cardiaca reumática, ocurre en 50% de todos los pacientes con LES. La endocarditis bacteriana es una consecuencia en 2% a 4% de estos pacientes. La cantidad es mayor que la incidencia después de la enfermedad cardiaca reumática. No es posible exactamente delinear la subpoblación de pacientes con LES que están en riesgo para esta en-

fermedad; por lo tanto, se ha recomendado que la profilaxis antibiótica sea considerada para todos los pacientes con LES que sufren padecimientos dentales asociados con bacteremias transitorias. Complejos inmunes circulantes producidos por pacientes con LES pueden causar daño endotelial a válvulas cardiacas. Tales bacteremias transitorias son comunes a una variedad de manipulaciones dentales, particularmente aquellas asociadas con membranas mucosas.

Se conoce que el LES causa un número de complicaciones cardiacas incluyendo pericarditis fibrinosa, insuficiencia aórtica y mitral, infarto miocárdico, miocarditis aguda y endocarditis verrugosa o endocarditis de Libman/Sacks. La endocarditis de Libman/Sacks resulta cuando anticuerpos para antígenos nucleares (ANA) se cambian con antígenos tisulares específicos para formar complejos antígeno-anticuerpo. Estos complejos inmunes circulantes son preferentemente depositados dentro de los plexos capilares y filtrados en barreras próximas a membranas basales.

Los complejos circulantes depositados dentro de la válvula cardiaca, dañan la superficie endotelial e inician el depósito de fibrina - plaquetas en el sitio del daño. Estos depósitos de fibrina - plaquetas en el endotelio valvular alterado son llamados Endocarditis Trombótica no bacteriana (ETNB). Las vegetaciones de ETNB pueden ocurrir en cualquier

superficie de cualquier válvula y frecuentemente afectan más de una válvula. La válvula mitral es más comúnmente afectada, y las superficies endoteliales ausentes de la circulación mayor, son más frecuentemente colonizadas a causa del flujo turbulento creado aquí, secundario a la disfunción valvular, para que ocurra colonización microbiana, estas superficies endoteliales primero deben ser alteradas por la formación de depósitos microscópicos de ETNB que actúa como un nido durante bactereremias transitorias. La incidencia de lesiones valvulares de ETNB en pacientes con LES se ha reportado que es de 50% en autopsia. Estas lesiones varían en tamaño desde 1 a 0 mm de diámetro y son a menudo clínicamente indetectables, permaneciendo no diagnosticadas hasta la inspección postmortem.

Se hipotetizó que la terapia corticoesteroides fue responsable para la curación de las lesiones, directa o indirectamente y por prolongación de la vida del paciente y de este modo proporcionando tiempo para que ocurriera curación natural, esto es en endocarditis de Libman - Sacks. El tratamiento a largo plazo con glucocorticoides en grandes dosis, aumenta la susceptibilidad del paciente a infección. Organismos orales han sido implicados como patógenos de endocarditis infecciosa en pacientes con LES.

Se reportó el desarrollo terminal de endocarditis aguda, en pacientes con LES cada uno con *Estafilococo aureus*, con un *Streptococo hemolítico indiferenciado* y con *Streptococo viridans*. Otros 2 pacientes con las complicaciones de endocarditis bacteriana, uno con *Streptococo beta hemolítico* infectó la válvula aórtica y el otro tuvo endocarditis tricúspideas con una bacteriología no reportada. La complicación se desarrolló en 2 pacientes secundaria a tratamiento dental. Lesiones valvulares (Endocarditis de Libman-Sacks) son característicamente vistas en autopsias en 50% de los pacientes con LES. Estas lesiones pueden actuar como nidos para colonización bacteriana durante una bacteremia, en el momento actual no es posible diagnosticar con exactitud la presencia de lesiones valvulares en pacientes con LES. La endocarditis dental-inducida es que el organismo responsable para la endocarditis es también un habitante oral. El riesgo de un paciente con LES en peligro de desarrollar Endocarditis infecciosa es mayor que el del paciente con enfermedad cardíaca reumática y comparable a aquel del paciente con válvula cardíaca protésica.

La profilaxis antibiótica es recomendada antes de todos los procedimientos dentales que probablemente causen sangrado en cada una de las enfermedades antes mencionada.

2.7. OTRAS MANIFESTACIONES Y LES EN EL EMBARAZO.

Los ganglios linfáticos pueden estar crecidos pero no son dolorosos. Esplenomegalia puede ocurrir del 10% al 15%. El hígado es normal en tamaño. El dolor abdominal puede ser secundario.

Peritonitis estéril ocurre ocasionalmente, pancreatitis, linfadenopatía mesentérica o arteritis mesentérica. Exudados cotonosos y otros cambios pueden ser observados en la retina.

La reacción de anticuerpos con antígenos de la superficie de los glóbulos rojos pueden provocar anemia hemolítica, los eritrocitos están alterados y el nivel de hemoglobina se reduce.

Con excepción de los anticuerpos responsables de la anemia hemolítica, no se ha demostrado claramente la existencia de autoanticuerpos productores de las lesiones tisulares del LES.

El médico que atiende a una paciente embarazada con LES debe considerar que éste afecta a la madre como al feto y el efecto del embarazo sobre la actividad de la enfermedad.

Los índices de fertilidad son normales, excepto cuando existe insuficiencia renal. La mayoría de los autores están de acuerdo en que los abortos espontáneos a media gestación y

los partos prematuros son comunes en pacientes con LES. La vasculitis decidual y los anticuerpos antilinfocitotóxicos reactivos a la trofoblasto sugieren un mecanismo inmunológico subyacente a esta pérdida fetal.

Las complicaciones neonatales de LES se relacionan con la actividad de la enfermedad durante el embarazo y con la terapéutica.

El tratamiento materno con corticoesteroides puede resultar con retraso en el crecimiento, paladar hendido e insuficiencia adrenal neonatal, éstas son poco comunes y no deben impedir su uso cuando estén indicados. Los efectos adversos de agentes tales como azatioprina y ciclofosfamida no han sido demostrados y deben evitarse si tienen indicación en el manejo de LES materno.

El bloqueo cardiaco congénito, la actividad transitoria de la enfermedad tal como anticuerpos antinucleares (ANA) positivo, exantema y trombocitopenia, que se atribuyen al paso transplacentario de anticuerpos maternos, aparecen más comúnmente durante los recrudescimientos de la enfermedad materna.

Un caso de vasculitis placentaria y exantema facial transitorio en cada uno de los neonatos puede presentarse.

Informes anteriores sugerían que el embarazo aumentaba el riesgo de brotes de LES. Datos recientes indican un

excelente pronóstico materno en pacientes con función renal normal o estable y deben utilizarse o no esteroides profilácticos peripartum.

Se debe llevar una estrecha vigilancia de la actividad del padecimiento y el embarazo. El embarazo debe permitirse sólo en un periodo de remisión, aunque la probabilidad de pérdida fetal es alta.

2.8. PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL LES.

Cuando se sospecha la presencia de LES algunas pruebas de laboratorio son útiles para su diagnóstico. Se caracteriza por concentraciones altas de ANA (95% a 100% de los pacientes), presencia de anticuerpos anti-DNA (70%), concentraciones séricas bajas del complemento, resultados falsamente positivos para la prueba de sífilis (20%), prueba positiva de la célula LE (70% a 80%), anticuerpos al antígeno Sm nuclear (30%), factor reumatoide (20%), gammaglobulina aumentada y cuenta leucocitaria baja. Es factible que se presente proteinuria y anemia usuales con enfermedades crónicas o anemia hemolítica. Las más útiles son las pruebas de anticuerpos antinucleares fluorescentes, análisis de orina y un perfil hemático que incluye hemoglobina, hematocrito y cuenta leucocitaria, eritrocítica y plaquetaria. Los resultados positivos de ANA son indicativos de LES. Los ANA son

son relativamente inespecíficos pero los resultados negativos excluyen en gran parte el diagnóstico de LES.

La prueba positiva de células LE ha sido substituida por una prueba de mayor sensibilidad, de menor tiempo de realización que es la prueba fluorescente para el ANA (FANA). La prueba positiva de FANA es encontrada en todos los casos, por lo tanto, una prueba negativa pesa mucho para el diagnóstico de LES. Una prueba positiva no es diagnóstica ya que ocurre en Artritis Reumatoide y en otras enfermedades del Tejido Conectivo. Son cuatro los patrones de teñido reconocidos:

- 1.- Homogéneo o difuso.
- 2.- Periférico o en rueda.
- 3.- Jaspeado.
- 4.- Nuclear.

El patrón difuso es producido por anticuerpos ligándose a nucleoproteína (el factor LE). El patrón periférico resulta de los anticuerpos ligándose al DNA y es más específico especialmente en un título alto.

La elevación del título de los anticuerpos anti-DNA y disminución de los niveles de complemento del suero son indicadores de actividad aguda y altamente sugestivos de nefritis lúpica. La inmunofluorescencia periférica específica del LES, indica la presencia de anti-DNA.

Las concentraciones séricas del complemento y de anticuerpos anti-DNA son útiles para el diagnóstico de LES. El complemento del suero puede estar profundamente deprimido con LES ACTIVO. Cuando se forman los complejos inmunitarios quizá por reacción del anti-DNA con el DNA, se activa el complemento y disminuyen sus concentraciones séricas. Algunos pacientes tienen deficiencias congénitas de componentes específicos del complemento como C2 y C4. En ausencia de tal deficiencia, C4 es el más sensible para el diagnóstico del LES, mientras que las concentraciones bajas de C3 resultan útiles para pacientes con nefropatías, pleuritis y pericarditis relacionada con el LES.

Las pruebas séricas para la sífilis arrojan resultados falsamente positivos en aproximadamente un 20%.

La prueba para células lúpidas que fue la primera en sustentar la patogénesis inmunitaria del LES, ha sido sustituida en gran manera por las pruebas séricas más sensibles que ya se mencionaron. Continúa siendo útil dicho estudio, en algunas circunstancias.

No todos los pacientes de nefritis activa relacionada con LES presentan sedimentos urinarios anormales, indicando así el análisis histopatológico renal.

Las crioglobulinas indican la presencia de complejos inmunes circulando.

El perfil hemático debe estar atento a la anemia que suele acompañar a la enfermedad crónica. La anemia hemolítica es específica del LES y la prueba para ésta es la Prueba de Coombs. La cuenta de hemoglobina y el hematócrito son bajas en el LES. La cuenta plaquetaria: a veces hay disminución moderada, en algunos pacientes es grave, o sea, menos de 50 000/m³. Anemia normocrónica de discreta a moderada es común. La leucopenia ocurre en 50% de los pacientes con linfopenia significativa.

Un anticoagulante circulante puede estar presente y es descubierto por un tiempo prolongado de tromboplastina parcial. La sedimentación eritrocítica es rápida.

Con participación renal, la orina puede mostrarse con proteínas, células rojas y cilindros renales.

El factor anticoagulante circulante es asociado con aumento en la frecuencia de trombosis venosa y arterial y el anticuerpo anticardiolipina aparece asociado con un aumento de la frecuencia del aborto espontáneo y la muerte intrauterina fetal.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio:

No hay alteraciones características de las pruebas de laboratorio. El diagnóstico puede ser demostrado con certeza por la remisión de las alteraciones clínicas.

2.9. DIAGNOSTICO.

Un diagnóstico precoz de la enfermedad, junto a la clasificación de los mecanismos determinantes de las lesiones tisulares y la mayor facilidad para detectar los períodos activos de la enfermedad mediante análisis de sangre, han mejorado el tratamiento sintomático del LES y particularmente las manifestaciones renales.

Puede usarse el diagnóstico de presunción de LES para iniciar con prontitud el tratamiento de casos graves o instituir el tratamiento paleativo en los muy leves. Se debe confirmar el diagnóstico del LES antes de iniciar el tratamiento o canalizar al paciente. El diagnóstico puede esperarse por lo menos hasta que se tengan los resultados de las pruebas de laboratorio.

Se puede establecer el diagnóstico con relativa facilidad con la ayuda de los criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana del Reumatismo en 1982 para el diagnóstico del LES. Un paciente con 4 o más criterios del cuadro, que se presentan en forma seriada o simultáneamente durante un intervalo, puede decirse que tiene LES. El diagnóstico es mucho más difícil con sólo una o dos manifestaciones clínicas, especialmente si éstas no son específicas para el LES.

CUADRO DE CRITERIOS REVISADOS EN 1982 PARA LA
CLASIFICACION DEL LES.

- 1.- Erupción malar.- Eritema fijo, plano o realzado, sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues naso-labiales.
- 2.- Erupción discoide.- Placas eritematosas levantadas con descamación queratósica adherente y obstrucción folicular; cicatrización atrófica puede presentarse en lesiones antiguas.
- 3.- Fotosensibilidad.- Erupción cutánea resultante de exposición poco usual a la luz solar, ésta se conoce por informe del paciente u observación personal.
- 4.- Ulceras orales.- Ulceraciones orales o nasofaríngeas, habitualmente observadas por el médico.
- 5.- Artritis.- Artritis no erosivas que afectan 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por sensibilidad, inflamación o derrame.
- 6.- Serositis.-
 - a) Pleuritis.- Historia convincente de dolor pleurítico o frote oído por el médico o evidencia de derrame pleural.
 - b) Pericarditis.- Documentada por electrocardiograma, frote o derrame pericárdico.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 7.- Trastorno Renal.
- a) Proteinuria persistente.- Mayor de 0.5 g/d ó mayor de 3 gr. si la cuantificación no ha sido --
efectuada.
 - b) cilindros celulares.- (granulosos) pueden ser de glóbulos --
rojos, hemoglobulina, granulares o mixtos.
8. Trastornos Neurológicos.
- a) Ataques (crisis) en ausencia de drogas causales o alteraciones metabólicas conocidas: uremia, cetoacidosis, desequilibrio electrolítico o,
 - b) Psicosis.- En ausencia de drogas actuantes o alteraciones metabólicas conocidas. Ej.: uremia, --
o desequilibrio electrolítico.
- 9.- Trastornos Hematológicos.
- a) Anemia hemolítica con reticulocitos.
 - b) Leucopenia.- Menos de $14.0 \times 10^9/L$, 4000 mm^3 en total en una o más ocasiones.
 - c) Linfopenia.- Menos de $1.5 \times 10^9/L$ (1500 mm^3) en dos o más ocasiones.

- d) Trombocitopenia.- Menos de 100 x 109/L (x 103 mm³) en ausencia de drogas actuantes ofensivas.
- 10.- Trastornos Inmunológicos.
- a) Preparación de las células positivas al LES.
- b) Anticuerpo anti-DNA en título anormal.
- c) Anti antígeno Smith.- Presencia de anticuerpos al antígeno Sm nuclear.
- d) Pruebas serológicas falso positivas para la sífilis, sabido que son positivas por lo menos 6 meses y confirmarlas por inmovilización negativa al Treponema pallidum o prueba de la absorción del anticuerpo fluorescente del Treponema.
11. Anticuerpos antinucleares (ANA).- Un título anormal del ANA por inmunofluorescencia o una determinación equivalente, en cualquier punto, a tiempo y en ausencia de drogas inductoras del síndrome lúpico.

Diagnóstico Diferencial.

Las pruebas clinicas como las de laboratorio pueden ser necesarias para diferenciar el LES de otros trastornos como Artritis Reumatoide y Enfermedad de Still en el adulto, los lupus discoides o inducidos por fármacos y otras enfermedades de tejido conectivo. Los hallazgos que diferencian el LES de la Artritis Reumatoide y de la Enfermedad de Still son: eritema facial, ulceración del paladar, alopecia, signos de afección renal, disminución de concentraciones séricas del complemento y resultados positivos de la prueba anticuerpo anti-DNA.

La artralgia se representa en las tres enfermedades aunque en LES puede no dar síntomas de la enfermedad (hinchazón y cambios radiográficos).

Los tres trastornos se caracterizan por aumento de la velocidad de eritrosedimentación y quizá algún tipo de anemia. El factor reumatoide es positivo en algunos casos de LES.

- El eritema facial.- Fotosensibilidad, ulceración del paladar y alopecia no surgen en Artritis Reumatoide si lo es en la Enfermedad de Still.

- La fiebre que no es usual en la Artritis Reumatoide si lo es en la Enfermedad de Still y en el LES.

- Las concentraciones séricas del complemento están reducidas en el LES pero no en la Artritis Reumatoide o en la Enfermedad de Still.

- Las concentraciones altas de anticuerpos ANA son del LES y pocas veces se presentan en la Enfermedad de Still y en la Artritis Reumatoide.

- Los anticuerpos anti-DNA son positivos en el LES y negativos en la Artritis Reumatoide y en la Enfermedad de Still.

- El análisis de orina suele revelar signos de afección renal en el LES y no en la Artritis Reumatoide y en la Enfermedad de Still.

- El análisis de orina suele revelar signos de afección renal en el LES y no en la Artritis Reumatoide y en la Enfermedad de Still.

Suele confundirse al LES con otras enfermedades del tejido conectivo como: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Escleroderma, Poliomiositis y la Dermatomiositis. Los ANA suelen estar elevados en pacientes con síndrome de Raynaud y Sjögren, Escleroderma y Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo.

El diagnóstico puede esperar hasta que se tengan los resultados de las pruebas de laboratorio. Vigile al paciente prestando atención especial a la orina por la posibilidad de afección renal, y las plaquetas, por riesgo de hemorragia.

Es importante que el paciente comprenda los aspectos en los que hay incertidumbre. Cerciórese de que sepa que el progreso del lupus sistémico es variable e imprevisible, muchos pacientes entran en remisiones prolongadas que se interrumpen sólo con exacerbaciones periódicas, mientras que en otros, la enfermedad empeora a lo largo de varios años y produce complicaciones graves.

Actualmente más del 90% de los pacientes con LES sobreviven 5 años después del diagnóstico de la enfermedad, mientras hace 25 años sólo sobrevivían entre el 50% y 60%. Al aumentar las posibilidades para un mejor diagnóstico se ha puesto de manifiesto una incidencia de la enfermedad mayor de la esperada.

2.10. TRATAMIENTO.

El tratamiento moderno actual ha logrado una disminución en la morbilidad y en la mortalidad, en forma tal, que el 90% de los pacientes actualmente sobreviven por lo menos 10 años. Muchos pacientes evolucionan favorablemente con simples medidas de sostén. Deben evitar exposiciones al sol, precauciones contra infecciones, evitar drogas tales como sulfonamidas y anticonceptivos orales, que a menudo precipitan exacerbaciones del LES y evitar sobre todo la fatiga.

Los corticoesteroides son la base del tratamiento del LES, aunque el ácido acetil salicílico u otro antiinflamatorio no esteroideo puede bastar si los síntomas se limitan a fiebre y artralgia leve. La hidroxiclороquina, droga antimalárica, es efectiva para controlar lesiones de piel y artritis pero deben hacerse evaluaciones oftalmológicas periódicas cada 6 meses porque por la droga antimalárica puede haber daño retiniano. También si se utiliza el ácido acetilsalicílico los pacientes deben ser monitoriados para investigar toxicidad hepática o renal. Estas dos drogas pueden ser utilizadas en síntomas leves además de que no haya anemia ni concentraciones bajas del componente C3 del complemento.

Administre Prednisona en la medida necesaria, reduciendo sus dosis durante las remisiones y aumentándolas en la exacerbaciones.

El trastorno más grave es en jóvenes y negros. El carácter imprevisible del LES y el hecho de que afecta sistemas y aparatos múltiples puede causar ataques de manera repentina, de modo que el manejo debe incluir el control de cada manifestación conforme aparezca.

La afección renal propia de este padecimiento puede ser asintomática y es preciso evaluar de manera frecuente tal posibilidad. Síntomas como los de fiebre, artritis, pleuritis, pericarditis e incluso anemia, anuncian su presencia de

manera más evidente y son de vigilancia y control más sencillos.

Se podría usar de 4 a 5 mg. de prednisona contra síntomas leves y dosis altas cuando la enfermedad sea grave. La dosis usual en casos graves es de 40 a 60 mg/día de prednisona dividida en tres tomas, hasta un máximo de 100 mg/día a quienes sufren afección renal o del Sistema Nervioso Central. La fatiga y la artralgia deben desaparecer en un período breve.

De 100 a 300 mg./día en psicóticos o pacientes con vasculitis o nefropatías graves. El tratamiento de sostén a largo plazo con prednisona, en dosis de 40 a 60 mg./día durante 4 a 6 semanas, con disminución gradual de la misma para una duración total de tratamiento de 6 o más meses puede salvar la vida de pacientes. El dolor abdominal puede indicar aparición de úlceras debidas a los esteroides. Cuando el paciente mejore reduzca lentamente la dosis de prednisona.

La terapéutica corticoesteroide sistémica está indicada cuando hay alteraciones renales o del sistema nervioso, pericarditis, enfermedad pulmonar y complicaciones hematológicas como anemia hemolítica o trombocitopenia. Pacientes con pleuritis o pericarditis, responden a menudo a la Indometacina. Altas dosis de corticoesteroides son habitualmente requeridos para lupus agudo fulminante. La "Terapia de

Pulsos" consiste en la aplicación intravenosa de 1 gm. de metilprednisolona . diariamente durante 3 días o dosis orales diarias de 1 a 2 mg./kg. que son usadas a menudo para la enfermedad renal aguda, u otras manifestaciones serias de actividad del lupus que no han respondido a la administración oral de prednisona.

Drogas inmunosupresivas como la azatioprina o ciclofosfamida cada tres semanas a tres meses son a menudo usadas además de los corticoesteroides en el manejo de nefritis lúpica. Otras drogas citotóxicas empleadas son el metrotexate y clorambucil. Cuando la ciclofosfamida es administrada en "pulsos" es efectiva y disminuye la toxicidad de la droga. Aunque las indicaciones para su uso y su eficiencia terapéutica permanece controversial, muchos médicos consideran que estos agentes en conjunción con los corticoesteroides pueden ser más efectivos que sólo, y pueden también permitir una más rápida disminución de los corticoesteroides.

La cuenta plaquetaria baja usualmente no precisa tratamiento específico a menos que sea menor de 50 000/mm³.

Se recomiendan corticoesteroides tópicos para las lesiones cutáneas. El tratamiento de la alopecia no resulta aconsejable ya que consiste en dosis altas y peligrosas de esteroides. Se recomienda usar pelucas porque a la larga crecerá el cabello.

Los síntomas neurológicos o neuropsiquiátricos pueden representar un manejo difícil ya que el tratamiento normal de la enfermedad puede ser causa importante de su aparición. El efecto psicológico que se tiene en una mujer joven que se caracteriza por fatiga, quizás eritema y caída del cabello, a la que se trata con un fármaco que hace que aumente de 27 a 36 Kg. en su peso y que induce a la "cara de luna", con la aparición de vello en la barbilla, la depresión es casi inevitable. Es factible que surja psicosis por esteroides. Puede haber agitación e hiperexcitación, seguidas repentinamente de manías o paranoias agudas.

En casos graves en los que no responden a los esteroides, o en los de LES con lesiones cutáneas, es útil la administración de cloroquina por vía oral en dosis de 400 mg/día en una o dos tomas al principio, con reducción a dosis de sostén de 200 mg./día dos veces por semana y vigilancia semestral.

ATENCIÓN A LARGO PLAZO.

Vigilar la remisión del LES, atención a datos clínicos y de laboratorio es importante. El aumento en la concentración sérica del complemento por lo común indica mejoría. La velocidad de eritrosedimentación y la concentración de anticuerpos antinucleares quizá no revistan importancia. Este trastorno no es razón para evitar el embarazo.

La vigilancia de las concentraciones séricas del complemento indica si la enfermedad está progresando ya que el complemento se consume cuando se fija el complejo antígeno-anticuerpo de este trastorno inmunitario. El aumento de las concentraciones séricas del complemento corresponde a una mejoría del estado del paciente.

Se debe seguir particularmente de cerca cualquier dato indicativo de alteración de la función renal, que es la secuela más sombría del LES. Tener valoraciones continuas en busca de proteinuria y cilindros urinarios, las exacerbaciones pueden pasar inadvertidas y sin tratamiento, al tiempo que las lesiones renales se vuelven irreversibles.

No olvide vigilar de cerca la tensión arterial: la hipertensión suele ser indicativa de glomerulonefritis lúpica. La disminución de las concentraciones séricas del complemento y el aumento en sus similares de anticuerpos anti-DNA, se acompañan de incremento de riesgo de nefritis. Vigile el cuadro clínico del paciente y los cambios en la composición química de la sangre, los resultados del análisis de orina y las concentraciones séricas del complemento y de anticuerpos anti-DNA.

La luz ultravioleta quizás exacerbe el LES y por lo tanto, debe evitarse. Mujeres con LES activo no pueden llevar el embarazo a término, además de que es frecuente que

las embarazadas afectadas de esta enfermedad sufran proteinuria, disminución de la concentración sérica del complemento, cierta hipertensión y trombocitopenia sin otros datos indicativos de exacerbación del lupus, como serían la fatiga, fiebre, artritis, eritemas, pericarditis o pleuritis.

El LES no es razón para evitar el embarazo. Si el estado de la paciente es satisfactorio y no hay hipertensión, nefropatía, ni insuficiencia cardiaca congestiva, lo usual es que sea posible llevar el embarazo a término satisfactoriamente. Cabe mencionar que el producto estará en riesgo levemente mayor de padecer LES a la larga.

Varones afectados de lupus sistémico no es forzoso que eviten la procreación, aunque su descendencia tendrá el mismo riesgo levemente mayor de padecer la enfermedad que los hijos de madres afectadas por el padecimiento.

CAPITULO III

MANIFESTACIONES ORALES.

El propósito de este estudio es describir los signos y síntomas prevalentes en el Lupus Eritematoso Sistémico. los resultados fueron: úlceras, petequias, hemorragias, enfermedad periodontal, xerostomía, quemazón o dolor en la boca, etc. La alta prevalencia de problemas orales indica la necesidad de realizar exámenes orales más completos, así como de reconocer y prevenir estas manifestaciones orales prevalentes en pacientes dentales con Lupus Eritematoso Sistémico.

3.1. ULCERAS.

Las lesiones en la mucosa suelen aparecer después de las cutáneas. Son múltiples placas blancas con márgenes rojo oscuro púrpura. Presentan hiperemia y edema marcados con mayor tendencia a hemorragias, petequias y ulceraciones superficiales. La manifestación que más se toma en cuenta es el de las ulceraciones.

Afectan lengua, paladar duro y blando, mucosa de los carrillos y labios. Es raro el Lupus Eritematoso Sistémico en las encías. Las ulceraciones de la mucosa ocurren en aproximadamente 40% de los pacientes.

Como estas úlceras son frecuentemente indoloras deben ser buscadas cuidadosamente durante la historia y el examen. Estas se presentan y aumentan su número más frecuentemente en pacientes con lesiones cutáneas activas o durante las crisis de reactivación o exacerbación del Lupus Eritematoso Sistémico.

El foco de la lesión es la mucosa que se encuentra roja, atrófica, sensible a los traumatismos. Las lesiones bien instaladas comprenden grandes úlceras superficiales, con numerosas zonas periféricas blancuzcas del tamaño de la cabeza de un alfiler. En los bordes hay muchos vasos sanguíneos pequeños, dilatados y dispuestos radialmente. Suelen presentar las lesiones puntos sangrantes.

Los márgenes de las lesiones antiguas se vuelven sobre elevados y forman un halo periférico blanco de epitelio adelgazado. Las lesiones curan en su centro y van rompiéndose en su periferia, expandiéndose de esta manera. Las lesiones son susceptibles a infecciones secundarias y pueden raramente transformarse en carcinomas. En la variedad difusa de la enfermedad se pueden encontrar, en la mucosa, lesiones de

tipo púrpura que también puede ser éste el color de la lesión.

Ya curadas estas úlceras son substituídas por tejido cicatrizal delgado y blando. Si no hay lesiones cutáneas el diagnóstico del LES es casi imposible. Las lesiones se parecen a leucoplasias o liquen plano de tipo erosivo y se requiere biopsia para el diagnóstico.

Las úlceras pueden también involucrar la mucosa nasal y pueden conducir hasta la perforación septal.

Con infección local las lesiones se agravan y se hacen refractarias al tratamiento..

3.2. PETEQUIAS.

Estas se incluyen dentro de otras manifestaciones, especialmente evidentes en el paladar duro junto con pequeñas ulceraciones superficiales rodeadas de un halo rojizo.

La petequias pueden ser atribuidas a la trombocitopenia asociada con la enfermedad.

3.3. HEMORRAGIAS.

En el Lupus Eritematoso Sistémico se producen proteínas séricas anormales. Es frecuente encontrar hemorragias por boca y nariz (hasta 80 en 100 de los casos de macroglobulinemia), constituyen la primera manifestacion patológica.

El sangrado se presenta como hemorragia franca o como equimosis en la mucosa bucal. El sangrado bucal aparece debido a la formación de complejos entre los factores de la coagulación y las inmunoglobulinas M (macroglobulinas).

En el LES las proteínas séricas anormales rara vez dan lugar a sangrado bucal, pero cuando llega a presentarse, parece obedecer también al mecanismo basado en las proteínas séricas anormales.

3.4. ENFERMEDAD PARODONTAL.

La enfermedad parodontal inflamatoria surge como una respuesta a la placa bacteriana. Esta respuesta puede ser modificada por factores sistémicos tales como la deficiencia nutricional, desequilibrio hormonal o enfermedad sistémica severa; una de estas enfermedades es el LES.

Se menciona como el único caso en la literatura dental el descrito por Vogel, que es el de una mujer negra de 17 años con gingivitis severa y sangrado gingival espontáneo asociado con LES y trombocitopenia amegacariocítica. En la examinación física reveló pequeñas áreas de alopesia, sangre seca en ambas narinas y sangrado gingival activo, equimosis en ambos brazos y piernas; y petequias en el tórax anterior; en la examinación abdominal hubo esplenomegalia ligera. La evaluación hematológica inicial indicó una hemoglobina de 9.1

gr./ 100 ^{ca}3. Las plaquetas fueron de 5000/mm³, el examen de anticuerpos antinucleares (ANA) y el anti-DNA fueron positivos; hubo una drástica reducción en el número de megacariocitos. Se le elaboró a la paciente su diagnóstico de LES. Se pensó que la paciente había desarrollado anticuerpos anti-megacariocitos y entonces le fue colocado vincristina, que es un antimetabolito, además de su tratamiento con prednisona. Se le encontró a la paciente una lesión eritematosa, edematosa, erosiva, no indurada y hemorragia en la encía libre bucal que clínicamente simuló uno de los tipos de lesiones orales asociados con LES.

La terapia parodontal consistió de instrucciones de higiene oral y detartraje. A las tres semanas de iniciada la terapia parodontal el eritema y el edema casi se habían resuelto completamente; además durante todo el tiempo de la terapia se controló el conteo plaquetario.

El sangrado gingival espontáneo observado en este paciente, probablemente se debió a una combinación de la inflamación severa causada por irritantes locales actuando en un huésped con resistencia disminuida, y la trombocitopenia. Una vez que los irritantes locales fueron removidos por detartraje higiene oral efectiva, la inflamación disminuyó y la integridad gingival fue restaurada hasta un punto en el cual los niveles de plaquetas, aunque mucho más bajos que los niveles

normales, no fue lo suficientemente bajo para inducir sangrado espontáneo.

Las lesiones gingivales oscilan desde áreas altamente eritematosas, edematosas con erosiones superficiales, hasta grandes úlceras. Gran porcentaje de pacientes con LES demuestra evidencia de trombocitólisis compensada, producción aumentada y destrucción periférica aumentada de trombocitos con cuentas plaquetarias normales. Aproximadamente 20% de los pacientes con LES demuestran trombocitopenia, aunque raramente púrpura.

3.5. LESIONES ORALES DEL LUPUS ERITEMATOSO CRONICO DISCOIDE Y DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

Las afecciones orales en el Lupus Eritematoso crónico Discoide (LECD) son de 10% A 5% en lesiones orales y labiales. En el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) los pacientes son más propensos a las lesiones orales en 35% a 50%.

Lesiones orales: pápulas eritematosas o placas y ulceraciones recubiertas de membranas blancas inespecíficas.

a) Lupus Eritematoso Discoide.- Las lesiones manifiestan una zona central roja, atrófica, rodeada de un borde queratósico blanco parecido al de las lesiones cutáneas. Están frecuentemente presentes en el bermellón del labio o de la mucosa oral. Las lesiones labiales son propensas a la

formación de escamas, las cuales en la mucosa oral no se presentan. Las lesiones linguales están asociadas con atrofia de las papilas. El paladar óseo y encías también pueden estar afectados. En estos pacientes con tipo discoide puede haber mayor tendencia a desarrollar "Carcinoma de células del labio inferior".

b) Lupus Eritematoso Sistémico.- Las lesiones orales son más extensas, hemorrágicas y edematosas y más propensas de cambiar de aspecto clínico que las del tipo discoide. Las lesiones son crónicas y presentan escasos síntomas.

Examen microscópico.- Revela un proceso inflamatorio agudo, subagudo o crónico tanto en las lesiones del Lupus Eritematoso Sistémico como en las del Lupus Eritematoso Crónico Discoide.

En el Lupus Eritematoso crónico Discoide hay hiperqueratosis, grados variables de atrofia epitelial, degeneración licuefactiva de la capa basal y un infiltrado linfocitario perivascular alrededor de las faneras.

En la forma aguda o subaguda.- Edema pronunciado, observándose por lo general, infiltrado linfocítico difuso. Raro ver ampollas.

Fase aguda.- Las paredes de los vasos y zona subpapilar revelan una degeneración fibrinoide del tejido conectivo que tiene una coloración densamente eosinófila con la hematoxi-

lina y eosina siendo Acido Peryódico de Shiff+. A veces hay extravasación de glóbulos rojos.

La lesiones de la mucosa oral presentan todas estas características exceptuando la ausencia de taponamiento folicular.

3.6. DIFERENCIAS ENTRE LUPUS ERITEMATOSO Y LIQUEN PLANO.

Un análisis estadístico hecho por Karjalainen, et-al, mostró que existen significativas diferencias histopatológicas en ambas enfermedades.

Se ha intentado establecer un criterio histológico que pudiera distinguir el lupus oral del liquen plano, pues comparten datos comunes tanto clínica como histológicamente.

Clínicamente las lesiones de la mucosa en el LES afectan más comúnmente la mucosa bucal y el paladar. La apariencia clásica de las lesiones es la de un eritema central con manchas redondeadas, rodeadas por un borde blanco de estrias radiantes o telangiectasias. Especialmente el LES, presenta ulceraciones que pueden ser asintomáticas y que pueden desarrollarse intraoralmente.

Hay diferencias significativas histológicas entre el LE oral y el Liquen Plano oral. Las lesiones orales del lupus se caracterizan por lo siguiente:

1.- Vacuolización de queratinocitos.- La presencia de células epiteliales vacuolizadas no ha sido reportada previamente en el LES. Eversole y et-al describieron la presencia de esos llamados koilocitos en la leucoplasia vellosa y afirmaron que no son específicos para esta entidad pero que son también vistos en otras lesiones blancas, incluyendo leucoplasias benignas y lesiones fúngicas. El significado de este hallazgo queda para ser aclarado.

2.- Depósitos subepiteliales parchados PAS-positivo.- Una diferencia notoria fue vista en la zona de la membrana basal entre LES y líquen plano cuando éstos fueron estudiados con el tinte PAS. En el caso de LE se observaron gruesos depósitos parchados en este renglón, con extensiones reticulares dirigiéndose hacia el tejido conectivo inflamado subyacente. En los casos de líquen plano, la zona de la membrana basal estaba bien delineada, delgada y continua de un color rojo magenta muy vivo. Estos depósitos podrían representar histoquímicamente y ultraestructuralmente multiplicación de la lámina densa, precipitación fibrinoide como resultado de extravasaciones de proteínas del suero y en los casos de LE, depósitos de inmunoglobulinas.

3.- Edema en la lámina propia superior.- El edema es más prevalente en el LE y la razón puede ser doble. En el líquen plano, el infiltrado inflamatorio subepitelial, denso

y bien demarcado puede enmascarar la presencia de edema, el cual, cuantitativamente puede ser tan extenso como en el LE. Por otro lado, la respuesta inflamatoria en el LE aparece más marcada, como indica el denso y ampliamente distribuido infiltrado. Las alteraciones vasculares acompañantes ("necrosis fibrinoide") pueden conducir a un aumento de la permeabilidad con el consiguiente edema intersticial.

4.- Engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos PAS-positivos.- Este fenómeno está probablemente relacionado con el intenso infiltrado perivascular inflamatorio subyacente.

5.- Infiltrado inflamatorio perivascular profundo o seroso.- El carácter y la morfología del infiltrado inflamatorio, que está invariabilmente en el LE, ha sido un asunto de interés en numerosas investigaciones. Algunos científicos afirman que el infiltrado es invariabilmente perivascular, mientras que otros, mantienen que está más difusamente distribuido, y la localización y extensión son características. En el material actual, el 60% de los casos de LE mostraron un claro arreglo yuxtavascular del infiltrado, mientras que esto fue visto sólomente en el 6% de los casos de líquen plano. Es muy importante hacer notar, que todos los casos de LE mostraron un gran número de células inflamatorias diseminadas en las porciones profundas del tejido conectivo, en contraste

con el líquen plano. Además una gran mayoría de los casos de LE mostraron un denso agregado de células subepitelialmente en forma moderada, pero esto no fue bien demarcado y en formas de bandas como en el líquen plano, sino más bien era difusa y pobremente definida en su margen profundo.

Además de las importantes alteraciones antes mencionadas que caracterizan el LE oral, unos cuantos datos aunque menos significativos pero dignos de mencionar, fueron observados. El epitelio se encuentra generalmente atrófico, y el espesor de las crestas papilares mostraban reducción alternando con hiperplasia. En el líquen plano, las crestas papilares eran prominentemente atróficas. Sorpresivamente, otras de las crestas papilares mostraban la característica configuración "en dientes de sierra" más común en las muestras de lupus. Formación fácilmente reconocible de tapones de queratina ha sido vista en más de la mitad de casos de LE y sólo se encuentra en un pequeño porcentaje de líquen plano. Hay también, otros signos de alteración de la maduración epitelial tanto en el LE como en el líquen plano. Asimismo, la "mucinosiis" es observada igualmente prevalente en el LE como en el líquen plano.

Depósitos dérmicos de mucina son un fenómeno característico tanto en el LES como en el LED. En un significativo número de casos de LE se han visto pequeños islotes de epitelio en el tejido conectivo.

Por lo tanto, la histopatología oral del lupus es suficientemente característica para sostener un diagnóstico definitivo a nivel de microscopio de luz. Otros medios diagnósticos, incluyendo la inmunofluorescencia, la microscopía electrónica, y estudios hematológicos, pueden ser usados en caso de duda. Se encontró la atrofia de las crestas papilares como más características del líquen plano oral.

3.7. ASOCIACION DEL LES CON EL SINDROME DE SJÖGREN O SICCA (XEROSTOMIA).

El LES presenta a veces los mismos síntomas que el Síndrome de Sjögren, ésta es también una enfermedad autoinmunitaria crónica, degenerativa y compleja, que se caracteriza por xerostomía, queratoconjuntivitis seca, y en una forma secundaria, una enfermedad del tejido conectivo (generalmente artritis reumatoide). A lo igual que el Síndrome de Sjögren, el LES produce deterioro de las glándulas salivales y lacrimales. La xerostomía viene producida por una inflamación crónica de las glándulas salivales que produce oclusión y atrofia de los conductos. Los pacientes presentan glándulas salivales dolorosas e inflamadas y con alteración de la secreción normal.

Los pacientes con Síndrome de Sicca presentan una notable reducción en los valores del flujo salival y un aumento

en las concentraciones de sodio, proteínas y carbohidratos comparados con personas sanas.

El Síndrome de Sicca está caracterizado por la destrucción de glándulas exócrinas, especialmente el tejido secretorio de las glándulas salivales y las lacrimales. Los problemas clínicos encontrados en pacientes con esta enfermedad son sequedad en los ojos (queratoconjuntivitis Sicca) y boca seca (xerostomía). El Síndrome de Sicca puede existir como una entidad separada, pero más a menudo el síndrome está asociado con otras enfermedades autoinmunes. La presencia del Síndrome de Sicca en personas con LES ha sido también reconocido. Varios métodos han sido utilizados para diagnosticar la participación de las glándulas salivales en el Síndrome de Sicca y las técnicas más frecuentemente usadas son sialografía, scintigrafía, medida de la producción salival y biopsias de las glándulas salivales labiales para estimar la infiltración linfoide.

Determinación clínica del Síndrome de Sicca:

Para la xeroftalmia se investiga a los pacientes acerca de los síntomas de sequedad, enrojecimiento, y sensación arenosa en los ojos.

Para la xerostomía, se interroga a los pacientes acerca de la sequedad en la boca, dificultad en la deglución y cambios en los sentidos de sabor y olor. Puede ser registrada

la historia de la inflamación parotídea intermitente o prolongada y los pacientes deber ser examinados en busca de crecimientos palpables de las glándulas parótidas.

Los hallazgos clínicos que indican Síndrome de Sicca son xerostomía constante o intermitente que es má común que la xeroftalmia.

En los pacientes con LES que presentan además Síndrome de Sicca, la concentración de proteínas, sodio, calcio y carbohidratos está aumentada en la saliva parotídea y el fosfato está disminuido. La única prueba de laboratorio para el Síndrome de Sicca que tiene significación positiva más a menudo con pacientes con xerostomía es la concentración de carbohidratos.

La concentración de calcio aumentada es encontrada solamente en pacientes que están tomando corticoesteroides.

Una gran proporción de pacientes con LES sufren de xerostomía, aunque en general los síntomas son débiles o intermitentes. Varias pruebas son utilizadas para verificar el Síndrome de Sicca, incluyendo la medida del flujo salival, análisis químico de la saliva parotídea y biopsia palatina en busca de infiltrados inflamatorios. Estas pruebas son a menudo positivas en pacientes con LES, indicando participación de las glándulas salivales.

Los infiltrados inflamatorios que pueden ser encontrados en las glándulas salivales menores son considerados como signos de enfermedad de Sicca y están incluidos entre los datos de criterio para el diagnóstico.

Sin embargo, tales infiltrados pueden ser encontrados en personas sin otros signos o síntomas de enfermedad de Sicca. La frecuencia de estos signos en personas normales es de 6%. Entre los pacientes que tienen lupus eritematoso diseminado sin xerostomía está entre 50% y 86%.

Los infiltrados inflamatorios ciertamente indican participación de las glándulas salivales menores, pero la función de las glándulas puede ser todavía normal.

Casi la mitad de los pacientes con lupus eritematoso diseminado tienen reducido el flujo salival como resultado de un impedimento en la función de las glándulas salivales mayores. En algunos de estos casos, sin embargo, los pacientes no sufrieron de xerostomía, y aún más notable, algunos pacientes con flujo salival normal sí se quejaban de boca seca. Esto indica que la sensación de boca seca puede ser inducida por otros mecanismos además de la falta de saliva. Ninguno de los métodos establecidos que se han usado son de valor definitivo para asegurar la significativa participación de las glándulas salivales en el LES.

Los carbohidratos pueden contribuir a la cantidad de saliva, posiblemente por aumento de su viscosidad, de esta manera, causando la sensación de boca seca. No parecería probable que este hallazgo sea relevante sólo para personas con LES. Posteriores estudios deberían ser llevados a cabo en pacientes con xerostomía como un síntoma aislado y en combinación con la enfermedad de la colágena conocida.

3.8. OTRAS MANIFESTACIONES.

Hay otras manifestaciones orales en el LES que producen aflojamiento dentario (hipermovilidad), lengua depapilada, cubierta por un epitelio queratósico y sensación de quemazón en la lengua.

Hay prevalencia de los síntomas subjetivos: boca seca, quemazón o dolor en la boca, grietas en los labios, caries dental, dificultades en la masticación, deglución o ingesta y alteración del gusto.

Hay también disfunción de la articulación temporomandibular con aplanamiento y erosión de los cóndilos que también ha sido asociada con LES.

La prevalencia de Xerostomía es el factor que más contribuye a las lesiones y manifestaciones anteriormente mencionadas.

Las lesiones orales en el LES son muy frecuentes, variadas y graves y hay que diagnosticarlas y tratarlas cuanto antes.

El tratamiento es con cloroquina y esteroides corticosteroides, pero no es curativo.

CAPITULO IV

MANEJO DENTAL.

Se deben tomar en cuenta las complicaciones sistémicas asociadas al proceso patológico y los problemas atribuibles a la terapia esteroidea. Las pruebas de laboratorio básicas pueden ayudar al Cirujano Dentista para informarse de la severidad del proceso patológico que se atiende. Estas pruebas incluyen: una cuenta sanguínea completa con estudio diferencial para determinar la extensión de la anemia hemolítica, la leucopenia, una cuenta de plaquetas para determinar la posibilidad de una trombocitopenia y una determinación de urea y creatinina para evaluar la función renal.

La leucopenia, la disminuida capacidad fagocítica de los leucocitos, la acción inmunosupresiva de altas dosis de terapia esteroidea, ocasionan que los pacientes con LES sean más susceptibles a cualquier tipo de infección; y es ventajoso administrar profilácticamente antibióticos antes de un tratamiento quirúrgico oral. Algunos recomiendan esta administración de antibióticos para cualquier tratamiento dental que

podría inducir bacteremia en vista de la alta incidencia de lesiones valvulares (Endocarditis de Libman-Sacks) en estos pacientes. La Endocarditis bacteriana es una consecuencia en 2% a 4% de estos pacientes. La endocarditis dental-inducida es que el organismo responsable para la endocarditis es también un habitante oral. El riesgo de un paciente con LES en peligro de desarrollar endocarditis bacteriana es mayor que el del paciente con enfermedad cardíaca reumática y comparable a aquel del paciente con válvula cardíaca protésica. Por eso la Profilaxis antibiótica es recomendada por la ADA antes de todos los procesos dentales que probablemente causen sangrado.

En Odontología el uso de los corticoesteroides se limita a la aplicación local del tratamiento de ulceraciones de la boca. Hay preparaciones usadas para acelerar la cicatrización de las ulceraciones orales, incluyen carbenoxolona sódica y salicilato de colina.

El tratamiento prolongado con esteroides puede conducir a la supresión de la glándula suprarrenal propia de los pacientes. en un estado de emergencia, o cuando el cuerpo tiene que responder a stress súbito, la glándula suprarrenal en estas condiciones puede no ser capaz de responder de manera normal.

Sin los medios apropiados para responder a una condición de stress se puede presentar un colapso fatal del paciente.

Cuando menos un 1% de la población se somete de alguna forma a terapia con corticoides. En consecuencia, conviene que el Dentista investigue si el paciente está sometido a estos fármacos, antes de proceder a cualquier procedimiento operatorio.

En circunstancias normales, la dosis de corticoides debe ser aumentada por el médico del paciente en el momento del stress y reducida nuevamente una vez que ha terminado el episodio. Normalmente se requiere doblar la dosis diaria.

La necesidad de cubrir en un período de stress depende de los intervalos de tiempo y de la dosis previamente administrada al paciente. Si el tratamiento terminó más de 18 meses antes, por lo general se presenta una respuesta normal al stress. En caso de duda, usualmente conviene administrar hidrocortisona (100 a 200 mg) intramuscularmente, para cubrir el procedimiento en esa condición.

Los problemas de sangrado habitualmente están relacionados con la trombocitopenia. Si hay más de 50 000 plaquetas por mm³, los procedimientos dentales de rutina e incluso extracciones pueden llevarse a cabo con seguridad.

Otros problemas con la hemostasis, en el LES, pueden resultar de una función anormal de las plaquetas, enfermedad

de Von Willebrand adquirida y la presencia de anticuerpos del factor protéico de la coagulación.

Otro problema importante es cuando el paciente presenta alguna lesión renal. En estos casos. se tendrá sumo cuidado en los fármacos a prescribir, ya que algunos pueden causar o agravar el estado renal del paciente. Estos fármacos son principalmente:

Agentes antimicrobianos AMINOGLUCOSIDOS.

Analgésicos tipo aspirina.

Diuréticos.

Los antibióticos aminoglucósidos son: gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina, estreptomina y neomicina. La seria toxicidad es una limitación importante de la utilidad de los aminoglucósidos, y el mismo espectro de toxicidad es común a todos los miembros del grupo. La más notable es la ototoxicidad, que puede comprometer las funciones auditivas y vestibulares del octavo par craneal. La Nefrotoxicidad es también un problema importante.

NEFROTOXICIDAD.- Concentraciones muy altas de antibióticos aminoglucósidos se acumulan en la corteza renal y en la orina, y esto tiene correlación con el potencial de estas drogas para causar nefrotoxicidad. La verdadera frecuencia de esta última, causada por los aminoglucósidos es muy difícil de determinar. Parece variar según el compuesto y lo

mismo que la ototoxicidad, depende de otros factores. La neomicina es el aminoglucósido más nefrotóxico y ya no se administra sistémicamente por esta razón. Cuando se administra por vía oral a los pacientes con enfermedad renal, la neomicina puede acumularse en el plasma en concentraciones que causan nefrotoxicidad.

La gentamicina parece ser la más nefrotóxica de las drogas comúnmente usadas. La frecuencia de toxicidad renal en el hombre es de 2% al 10%. Las cifras correspondientes para los otros aminoglucósidos son: amikacina y kanamicina, 3% a 8%; tobramicina, 1%; estreptomina, menos del 1%. El tratamiento prolongado y las concentraciones plasmáticas mínimas excesivamente elevadas de las drogas parecen tener correlación con la frecuencia y severidad del daño renal. La nefrotoxicidad no tiene una correlación tan buena con la concentración plasmática máxima de la droga ni con la dosis diaria total. La determinación periódica de la concentración mínima de los aminoglucósidos, es en realidad, un indicador más sensible de la función renal que la concentración de creatinina. La acumulación gradual de la droga se produce cuando hay una ligera reducción de la filtración glomerular, mientras que la concentración plasmática de creatinina puede no aumentar apreciablemente hasta que la depuración metabólica de creatinina se hace menor de 40 ml. por minuto.

Los pacientes ancianos son más susceptibles a los efectos nefrotóxicos de estas drogas, lo mismo que los enfermos con shock, deshidratación, enfermedad renal preexistente u oliguria. Otras drogas nefrotóxicas (polimixina B, anfotericina, y vancomicina) potencian la toxicidad de los aminoglucósidos. La terapéutica simultánea con cefalotina puede también potenciar el efecto nefrotóxico de la gentamicina, aunque esta observación no ha sido constante.

La nefrotoxicidad de los aminoglucósidos es esencialmente una forma de necrosis tubular aguda y se manifiesta inicialmente por la incapacidad para concentrar la orina. Este daño no se produce generalmente antes de 5 a 7 días de tratamiento, por lo menos; progresa al continuar la administración de la droga. La orina contiene entonces característicamente proteínas y cilindros celulares tubulares. Una reducción del índice de filtración glomerular es el próximo paso, asociado a elevación de las concentraciones del aminoglucósido, la creatinina y la urea en el plasma. Los rasgos histológicos son los daños tubulares agudos, con lesiones intersticiales secundarias. Estos cambios son generalmente -- reversibles y hay regeneración de las células renales si se suspende la droga. El tratamiento con un aminoglucósido no debe reanudarse pronto, porque estas drogas pueden detectarse en la médula renal y la orina hasta 25 días después de suspender su administración.

La estreptomocina produce menos nefrotoxicidad que los demás aminoglucósidos, pero, puede provocar albuminuria, cilindruria y menor producción de orina. La disfunción renal es común cuando se administran dosis diaras de 3 a 4 gm.

Muchas drogas tipo aspirina pueden afectar la función renal, debido quizás en parte a que las prostaglandinas tienen una función en el control de la circulación renal. Las personas que toman grandes dosis diarias de estos analgésicos durante años, especialmente si se trata de mezclas analgésicas de venta libre, pueden presentar NEFROPATIA POR ABUSO DE ANALGESICOS. La lesión primaria parece ser la necrosis papilar, con nefritis intersticial crónica secundaria. La injuria tiene a menudo una iniciación insidiosa, suele manifestarse inicialmente por reducción de la función tubular y la capacidad de concentración, y puede llegar a la insuficiencia renal irreversible si continúa el uso indebido de los analgésicos. La lesión se ve a menudo, junto con otros síntomas de toxicidad crónica por drogas tipo aspirina. Las mujeres están afectadas con mayor frecuencia que los hombres, y son comunes los antecedentes de infección recurrente del tracto urinario. Se han hecho análisis en los cuales se ha comprobado que la fenacetina es el componente nefrotóxico y por esto se le ha reemplazado con mezclas analgésicas de otros agentes. Sin embargo, es prematuro señalar un ingre-

diente en particular como factor causante. En realidad, existen pruebas de que la sustitución de la fenacetina por el acetaminofeno en estas mezclas no reduce la incidencia de los daños renales. Es posible que el abuso crónico de cualquier analgésico-antipirético o mezcla analgésica cause injuria renal en el individuo susceptible.

Entre los diuréticos que más daño renal producen están: Las Benzotiadiazidas.- La insuficiencia "bordeline" renal y/o hepática puede agravarse imprevistamente con la tiazidas. En los pacientes con enfermedad hipertensiva y menor reserva renal, las manifestaciones de insuficiencia renal pueden agravarse después de tratamientos intensivos o prolongados con tiazida que provocan excesiva depleción de líquidos y electrolitos.

Diuréticos de techo alto.- Este y las tiazidas se han citado como causas de nefritis intersticial alérgica con insuficiencia renal reversible.

CONCLUSIONES

Por medio de este trabajo se ha podido llegar a las siguientes conclusiones:

1.- La más importante para nosotros como Cirujanos Dentistas es la de saber reconocer las lesiones orales de esta enfermedad y hacer un correcto interrogatorio para estar completamente seguros de que el paciente tiene Lupus Eritematoso Sistémico y así poder llevar a cabo un correcto diagnóstico y tratamiento.

2.- El Cirujano Dentista tiene que estar siempre en directo contacto con el Médico (Reumatólogo) del paciente, para conocer qué tipo de lesiones tiene este paciente, los medicamentos que podemos emplear y la reacción que éstos puedan tener sobre el paciente, además sería recomendable consultar con el Médico el tratamiento que le vamos a realizar al paciente para que él nos oriente y dé su aprobación de que no habrá ninguna complicación, como por ejemplo, cuando se requiera hacer algún tipo de extracción o cirugía, porque como sabemos por la trombocitopenia que presenta el paciente puede haber una fuerte hemorragia. Por lo tanto es sumamente

importante conocer el estado general de salud de nuestro paciente para llevar con éxito nuestro tratamiento.

3.- Es importante que el paciente que tiene LES nos indique el tipo de lesiones que tiene en el organismo para que nosotros tomemos las precauciones convenientes.

Como en el caso en que el paciente tenga una lesión valvular para prevenir una Endocarditis infecciosa, saber que en este caso hay necesidad de aplicar una profilaxis antimicrobiana pues estos pacientes están inmunodeprimidos y están expuestos a cualquier tipo de infección cuando el procedimiento dental a efectuar cause sangrado.

4.- Es también importante saber la cantidad de esteroides o dosis que el paciente ingiere por la afección que este tipo de fármaco tiene sobre la glándula suprarrenal, sabiendo que con dosis altas de esteroides el funcionamiento de la glándula es anormal y provoca en el paciente que un estado de stress pudiera llegar a consecuencias fatales, por lo tanto, el paciente deberá traer consigo una placa colgada en el cuello, o un brazalete, en el cual especifique que tiene LES y la cantidad de cortisona que toma.

5.- Cuando el Lupus es inducido por drogas, hay que evitar el uso de los medicamentos que producen este tipo de lupus porque ya sea que agravemos al paciente ya con lupus llevándolo hacia un LES, o que el paciente que supuestamente

"no tenía", le desencadenemos la enfermedad. Por lo tanto, hay que evitar los siguientes medicamentos, principalmente: Procainamida (usado para tratar arritmia cardiaca), la Hidralazina (para el tratamiento de la hipertensión), así como la Isoniacida, la penicilina y las pastillas anticonceptivas. Esta supresión se hará cuando el paciente tenga Lupus o sospechemos, mediante su historia clínica que puede padecer esta enfermedad.

6.- Conociendo la etiología de la enfermedad, hay que prevenir al paciente de los cuidados que debe tener en evitar los factores que exacerban su enfermedad como son: la exposición a los rayos solares, a infecciones, a ingestión de drogas, etc. Aunque estos factores no está comprobado que sean los que incian el LES, el paciente debe tomar sus debidas precauciones. Si el LES es genético, el paciente también debe cuidarse de los factores que antes mencionamos para evitar el agravamiento de su enfermedad.

7.- Es importante también mencionar el LES en el embarazo. Las pacientes con LES que están embarazadas pueden llevar un embarazo normal a término, los problemas y complicaciones vienen post-partum. Así como no puede desarrollar la paciente ninguna alteración, puede llegar también a manifestar lesiones que no tenía y puede llegar a provocar hasta la muerte. La más frecuente y más grave es la insuficiencia

renal. Es también muy probable que el producto nazca con lupus. Conociendo todo esto es decisión y riesgo de la paciente el querer embarazarse o no. El médico tiene la obligación de informar a la paciente los riesgos y complicaciones a que la podrían llevar un embarazo.

Para finalizar, es importante mencionar que por todos los estudios realizados y gracias al avance de la ciencia, esta enfermedad antes mortal, en la actualidad, da una larga sobrevida a los pacientes, siempre y cuando éstos estén sometidos al tratamiento adecuado y que ellos participen y cooperen para mantener su salud.

BIBLIOGRAFIA

1. Aibas s, Yoshie o, Tomita y Tagami H: CROSS-REACTIVITY OF MURINE MONOCLONAL ANTI-DNA ANTIBODIES WITH HUMAN AND MURINE SKIN: A POSSIBLE PATHOGENETIC ROLE IN SKIN LESIONS OF LUPUS, J-Invest-Dermatol, 93:6-1989, p.739-745.
2. Alexander E l, McNicholl J. Watson R M, et-al: THE IMMUNOGENETIC RELATIONSHIP BETWEEN ANTI-RO(SS-A)/LA (SS-B) ANTIBODY POSITIVE SJÖGREN'S/LUPUS ERYTHEMATOSUS OVERLAP SYNDROME AND THE NEONATAL LUPUS SYNDROME, J-Invest Dermatol, 93:6-1990, p. 107-112.
3. Baer A N, Green F a: ESTROGEN METABOLISM IN THE (NEW ZELAND BLACK X NEW ZELAND WHITE) F1 MURINE MODEL OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, Arthritis Rheum, 33:1-1990, p. 107-112.
4. Buerge S M.Frith P A, Juniper R P, et-al: MUCOSAL INVOLVEMENT IN SYSTEMIC AND CHRONIC CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS, Br-J-Dermatol. 121:6-1989, p. 727-741.
5. Buerge S M. Frith P A, Billard P R, et-al: THE LUPUS BAND TEST IN ORAL MUCOSAL, CONJUNTIVA AND SKIN, Br-J-Dermatol, 121:6-1989, p. 743-752.
6. Burket W L: MEDICINA BUCAL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO, México, D.F. Interamericana, 1973 p. 107.
7. Cecil-Loeb, Benson B P: TRATADO DE MEDICINA INTERNA, Tomo I, México, D.F. Interamericana, 1971, p. 854-860.
8. Codemi J J: THE AUTOINMUNE DISEASES, The Amer-Acad-Allerg-Immunol 258:20-1990, p. 2929-2923.

9. Dubois E L: LUPUS ERYTEMATOSUS, Los Angeles, E.U. Press 1976.
10. Font J, Cervera R, López-Soto A, et-al: ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE DISEASES: ISOTYPE DISTRIBUTION AND CLINICAL ASSOCIATIONS, Clin-Rheumatol, 8:4-1989, p. 475-483.
11. Fraga M A, Farrera H, Mintz S G, et-al: LES ENCUESTA RADIOGRAFICA EN LAS MANOS DE 80 PACIENTES, Rev. Med. IMSS 11:4-1972, p. 236-240.
12. Goodman G A: LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA, México, D.F., Panamericana, 1981, p. 679, 888 a 895, 1140 a 1154.
13. Gorlin J R, Goldman M H: PATOLOGIA ORAL, Barcelona, España, Salvat, 1977, p. 759-760,
14. Gray R E, Jenkins E A, Harl M A, et-al: RECURRENT ACUTE PROPTOSIS IN ATYPICAL SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS, Clin-Rheumatol 8:4-1989, p. 528-532.
15. Green B H: ABNORMAL INVOLUNTARY MOVEMENTS E CLINICAL CONFERENCE, Br-J-Psychatry, 155-1989, p. 707-711.
16. Haber Cohen A, Burket J E: SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS CIRCULATING ANTICOAGULANT; REPORT OF A CASE, J. Oral macillofac. Surg. 46: 1988, p. 688-689.
17. Harvey M: TRATADO DE MEDICINA INTERNA, México, D.F. Interamericana, 1984.
18. Hymes S R, Jordon R E: CHRONIC CUTANEOUS LUPUS ERYTEMATOSUS, Med. Clin North Am. 73: 1989, p. 1055-1071.

19. Jonsson R, Rayhall D, Nyberg G: HISTOLOGIC AND SIALOCHEMICAL FINDINGS, INDICATING SICCA SYNDROME IN -- PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS, Oral Surg. 54:6-1982, p. 635-639.
20. Karjalainen K T, Tomich E C: A HISTOPATHOLOGIC STUDY OF ORAL MUCOSAL LUPUS ERYTEMATOSUS. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol, 67: 5-1989 p. 547-554.
21. Katayama I, Assi T, Nishioka K, Nishiyama S: ANNULAR ERYTHEMA ASSOCIATED WITH PRIMARY SJÖGREN SYNDROME: -- ANALYSIS OF T CELL SUBSETS IN CUTANEOUS INFILTRATES, J-AM-Acad.Dermatol, 21: 6-1989, p. 1218-1221.
22. Kelley N W: MEDICINA INTERNA I, Buenos Aires, Argentina, Panamericana, 1991.
23. Koffler D: LUPUS ERYTEMATOSUS SYSTEMIC, Investigación y Ciencia, 40-1989, p. 23.
24. Levinson J D, l F Osnaugh J: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ACTUALIZACION Y LES EN EL EMBARAZO, Rheum-Clin IV: -1985, p. 5-7.
25. Lockshin D M, Rotheffel F N: UN MEJOR PRONOSTICO PARA EL LUPUS, Atención Méd. Mex./ Julio 1988.
26. Martín A L: INTRODUCCION A LA MEDICINA INTERNA, México, D.F., Méndez Cervantes, 1989.
27. Martínez C S: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INDUCIDO POR DROGAS, Rev. Méd. IMSS 19:209-1981, P. 209
28. Maury C P: MONITORING THE ACUTE PHASE RESPONSE: - COMPARISON OF TUMOUR NECROSIS FACTOR (CACHECTIN) AND C-REACTIVE PROTEINE RESPONSES IN INFLAMATORY AND - INFECTIONS DISEASES, J-Clin-Pathol, 42:10-1989, -- p. 1078-1082.

29. Molad Y, Rachmilewitz B, Sidi Y, et-al: SERUM COBALAMIN AND TRANSCOBALAMIN LEVELS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, Am-J-Med. 88:2-1990, p. 141-144.
30. Pennington W G: FARMACOLOGIA DENTAL, México, D.F. - Limusa, 1980, p. 200.
31. Reveille J D, Bartolucci A, Alarcon G S: PROGNOSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, NEGATIVE IMPACT OF INCREASING AGE, AT ONSET BLACK RACE AND THROMBOCYTOPENIA, AS WELL AS CAUSES OF DEATH, Arthritis-Rheum, 33:1-1990, p. 37-48.
32. Rhodus N L: XEROSTOMIA AND GLOSSODYNIA IN PATIENTS WITH AUTOINMUNE DISORDERS, Ear-Nose-Throat-J, 68:10-1989, p. 791-4.
33. Rhodus N: L., Johnson K D: PREVALENCIA DE LAS MANIFESTACIONES ORALES DEL LUPUS ERYTEMATOSO SISTEMICO, Quintessence 4:3-1991.
34. Rich A M, et-al: UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE, Oral Surg. 58: 1984, p. 408-412.
35. Rose T L, Kaye D: INTERNAL MEDICINE FOR A DENTISTRY, Missouri, E.U. Mosby, 990, p. 47-50.
36. Rosenstein E D, Sobeiman J, Kramer N: INSOLATED PUPIL-SPARING THIRD NERVE PALSY AS INICIAL MANIFESTATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS, J-Clin-Neuro-Ophtalmol, - 9:4-1989, p. 285-288.
37. Rysset M K, et-al: SYSTEMIC LUPUS ERYTEMATOSUS: A - CONSIDERATION FOR ANTIMICROBIAL PROPHILAXIS, Oral Surg Oral Med. Oral Pahol, 64: 1987, p. 30-34.

38. Silvestrini B, Guglielmotti A, Sasol, et-al: DEVELOPMENT OF AN ENZYME-LINKED IMMUNO SORBENT ASSAY WITH -- MONOCLONAL ANTIBODY PREPARED AGAINST ALPHA 1-ANTI-TRYPsin FOR DIAGNOSTIC SCREENING OF INFLAMMATORY DISORDERS, Clin-Chem; 36:2-1990, p. 277-282.
39. Skopouli F, Sicuna H, Dimon S G: HISTOLOGIC LESION IN LABIAL SALIVARY GLANDS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol 72: 2-1991, p. 208-211.
40. Sontheimer R D: SUBACUTE CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS A DECADE'S PERSPECTIVE, Clin. Med. North. Am. 73: 1989, p. 1073-1090.
41. Talbott H J, Moleres F R: COLLAGEN DISEASES, New York E.U. Gruns & Stratton, 1956, p. 18-26.
42. Taylor R P, Wright E L, Pocanic F: QUANTITATIVE ANALYSIS OF C3b CAPTURE AND IMMUNE ADHERENCE OF IgM ANTI-BODY/ds DNA IMMUNE COMPLEXES, J-Immunol, 143:11-1989, p. 3626-3631.
43. Van Venrooij W J, Sillekens P T: SMALL NUCLEAR RNA ASSOCIATED PROTEINS: AUTOANTIGENS IN CONNECTIVE - TISSUE DISEASES, Clin-Exp-Rheumatol, 7:6-1989, -- p. 635-645.
44. Van Weelden H, Velthojs P J, Baartdela F H: LIGHT - INDUCE SKIN LESIONS IN LUPUS ERYTHEMATOSUS PHOTO BIOLOGICAL STUDIES, Arch-Dermatol-Res. 281:7-1989, p. 470-472.
45. Vogel R I: PERIODONTAL DISEASE ASSOCIATED WITH AMEGACARDIOCYTIC THROMBOCYTOPENIA IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, J. Periodontal 52: 1981, p. 20-23.