



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
ETIOPATOGENIA Y ASPECTOS BUCODENTALES EN
PACIENTES CON LES

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

MÓNICA MERCADO ALMAZÁN

DIRECTORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA
ASESORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO

MÉXICO D. F.

2006

AGRADECIMIENTOS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis padres: Por haberme apoyado siempre en mis sueños, a tí mamá, por esos consejos, esas desveladas, los sacrificios tan grandes que tuviste que hacer por mí, gracias por creer en mí... ¡ Lo logramos!

A mi hija: Por ser la luz de mi vida, por ser paciente y por darme la fuerza para enfrentarme a todo.

A los abuelos de mi hija: Por apoyarme, aconsejarme y seguir a nuestro lado como familia.

A mi hermano: Tu siempre creíste en mí y no me dejaste caer, tengo mucha suerte de tener un hermano tan lindo como tú.

A Gaby: Porque en el trayecto más difícil de mi vida llegaste tú como mi ángel de la guarda y le diste un sentido distinto a mi vida.

A mi directora y asesora, que siempre estuvieron dispuestas para que éste trabajo se hiciera realidad y por la amistad tan linda que me brindaron.

A todos ustedes GRACIAS por ser una parte tan importante en mi vida.

ÍNDICE

Introducción	4
Aspectos históricos	5
CAPÍTULO 1 GENERALIDADES	
1.1 Sistema inmunitario	7
1.2 Definición de LES	48
1.3 Incidencia y prevalencia	48
(epidemiología)	
1.4 Clasificación	50
CAPÍTULO 2 ETIOPATOGENIA	
2.1 Factores genéticos	53
2.2 Factores hormonales	60
2.3 Factores ambientales	63
2.4 Factores víricos y bacterianos	69
2.5 Factores medicamentosos	72
CAPÍTULO 3 CUADRO CLÍNICO	
3.1 Síntomas	74
3.2 Signos bucales	74
3.3 Diagnóstico	76
3.4 Supervivencia y pronóstico	78
CAPÍTULO 4 TRATAMIENTO	
4.1 Tratamiento farmacológico	79
4.2 Aspectos bucodentales	81
CONCLUSIONES	83
BIBLIOGRAFÍA	85

INTRODUCCIÓN:

De las causas que originan el Lupus Eritematoso Sistémico y los factores que contribuyen a esta enfermedad inmunitaria, sabemos poco al respecto, algunos consideran su etiología como desconocida, lo cual no ha sido satisfactorio, así que existen investigadores buscando la respuesta que dará tal vez como resultado cuales son los factores genéticos que predisponen a su desarrollo.

En este trabajo se revisa hasta hoy que se ha encontrado sobre esta enfermedad, los factores predisponentes hereditarios, hormonales y ambientales que contribuyen a que se presente, las repercusiones bucodentales, los procesos que lo desencadena para así poder dar un manejo adecuado en el consultorio y así evitar el miedo a algo desconocido por el hecho de parecer poco común.

Se sabe que afecta principalmente a mujeres jóvenes en edad reproductiva, aunque se reportan casos de hombres y niños que también sufren de esta alteración.

En el caso de esta enfermedad hay mucho por investigar aún, todavía existen muchos enigmas que resolver y así descubrir más de este complicado sistema de inmunidad humana específica e inespecífica, con sus células actuando como soldados para protegernos, con un sistema de complemento de aliado, con substancias que activan y desactivan funciones, las enigmáticas “cerraduras” de las inmunoglobulinas esperando ser abiertas por un antígeno el cual tiene la “llave” , esperando alguna falla del código genético único para cada ser humano, del cual depende si sufriremos o no, un desequilibrio inmunológico que nos llevará a un proceso donde nuestro propio organismo nos desconoce, dando como resultado una enfermedad autoinmune, en este caso Lupus Eritematoso Sistémico.

ASPECTOS HISTÓRICOS:

El término “Lupus” no se sabe exactamente de dónde proviene, algunos autores creen que se utilizó a principios del siglo pasado del latín “lupus” lobo, “eritematoso” rojo, debido a que el eritema malar da una apariencia de mordiscos o arañazos de lobo.¹

Sin embargo existen otros informes de que ése era el nombre en francés de la máscara que utilizaban las mujeres para cubrir sus rostros.³

Pero el más aceptado es que se le atribuye al médico del siglo XX Rogerius.⁹

Cabe mencionar que el eritema malar aunque común, no es dato patognomónico de la enfermedad ya que otras enfermedades del sistema inmunitario la presentan como la artritis reumatoide.⁴

Pero hay información más antigua que data desde hace 400 años a.C. que menciona ya había sido descrita por Hipócrates.^{4,15}

El eritema malar se presenta en forma de alas de mariposa que se exhibe en la nariz y mejillas, simétricas, no cicatrizal, también afectando orejas, muslos, tronco superior y áreas extensoras de los brazos y sobre todo en áreas fotosensibles.²

Periodo Clásico:

Entre 1828-1833, el médico dermatólogo francés Biewtt Laurent describió por primera vez el LED, clasificándolo como un eritema “centrífugo”.

En 1851, Pierre Cazenabe describe y adjudica el término lupus a esta enfermedad.

En el mismo año Von Hebra describe el eritema malar en forma de alas de mariposa.⁵

En 1863, Neumann arroja datos sobre el aspecto microscópico de la enfermedad.^{4,15}

Periodo neoclásico:

En 1872 Moritz Kaposi divide al lupus en discoide y sistémico.

En el mismo año Hutchinson refiere la presencia de fotosensibilidad.¹⁵

En 1890, el Dr. William Osler (uno de los padres de la medicina) demostró que se podía encontrar la enfermedad pero sin lesiones de la piel y con deterioro de órganos internos.

En 1894, la quinina fue divulgada como terapia efectiva y cuatro años después se trató en conjunto con los salicilatos.³

En 1925, Louis Broca describió el LEC subagudo.¹⁵

En 1948, se descubre la célula LE que facilitó inicialmente el diagnóstico, que marca el principio de la era moderna donde se descubre factores antinucleares y anticuerpos para el DNA (ANA), siendo una prueba de mejor tecnología y de mejor utilidad de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

En 1979, William propone 3 tipos: LEC crónico, agudo y subagudo.⁴

En el pasado el LES fue considerado una enfermedad cutánea desfigurante más no mortal.¹⁵

MÉXICO:

En 1960 ha sido el país líder de Latinoamérica en el desarrollo y conocimiento de enfermedades reumáticas y por ende del lupus por el principal investigador Donato Alarcón Segovia y colaboradores establecieron programas en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, Centro Médico Nacional, Hospital La Raza y en el Instituto Nacional de Cardiología.

Las primeras publicaciones sobre lupus fueron por Robles Gil y Badui y col.³

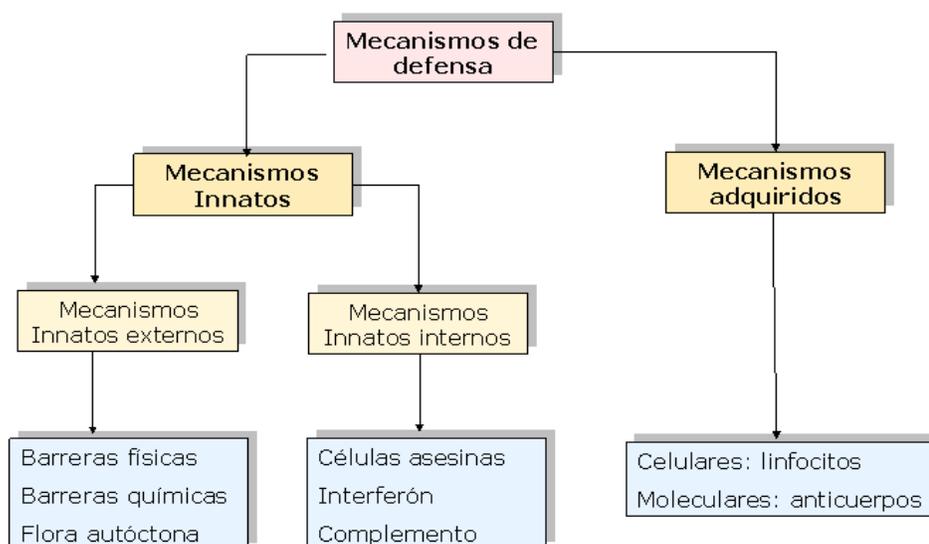
CAPÍTULO 1

GENERALIDADES

1.1 Sistema Inmunitario

Para conocer el Lupus Eritematoso Sistémico, es necesario entonces conocer como trabaja el sistema inmune.

El sistema inmunitario está organizado por dos vías, las cuales inician trabajando por separado y a lo largo de su acción se unen para proteger al organismo de microorganismos extraños (antígeno) que producen una respuesta inmune.



4

Los mecanismos de defensa se dividen en dos partes: innatos y adquiridos⁵⁸.

Vía de inmunidad inespecífica:

Tiene mecanismos que hacen función como primera línea de defensa a la infección:

- Mecánico: Por medio de la tos, el estornudo y movimiento de los cilios en pulmones e intestino.
- Secreciones: Contra bacterias el ácido clorhídrico, la cerilla y las enzimas (lágrimas).
- Sustancias circulantes: Conjunto de proteínas del sistema de complemento que funciona en defensa frente a los microorganismos patógenos, infecciones recurrentes por deficiencia hereditaria, implicado en procesos inflamatorios y lesiones de tipo inmunológico.
- Células: Mieloides, donde están incluidas los neutrófilos que conforman el 90% de las células, eosinófilos, basófilos, mastocitos, plaquetas y monocitos que posteriormente son los macrófagos.
- Originadas en la médula ósea (célula madre pluripotencial), se diferencian en plaquetas, eritrocitos, macrófagos (monocitos y macrófagos tisulares) y granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos).

Los macrófagos al inicio como fagocitos mononucleares se diferencian en sangre entre 8-24 horas y toman su nombre según su ubicación en tejidos:

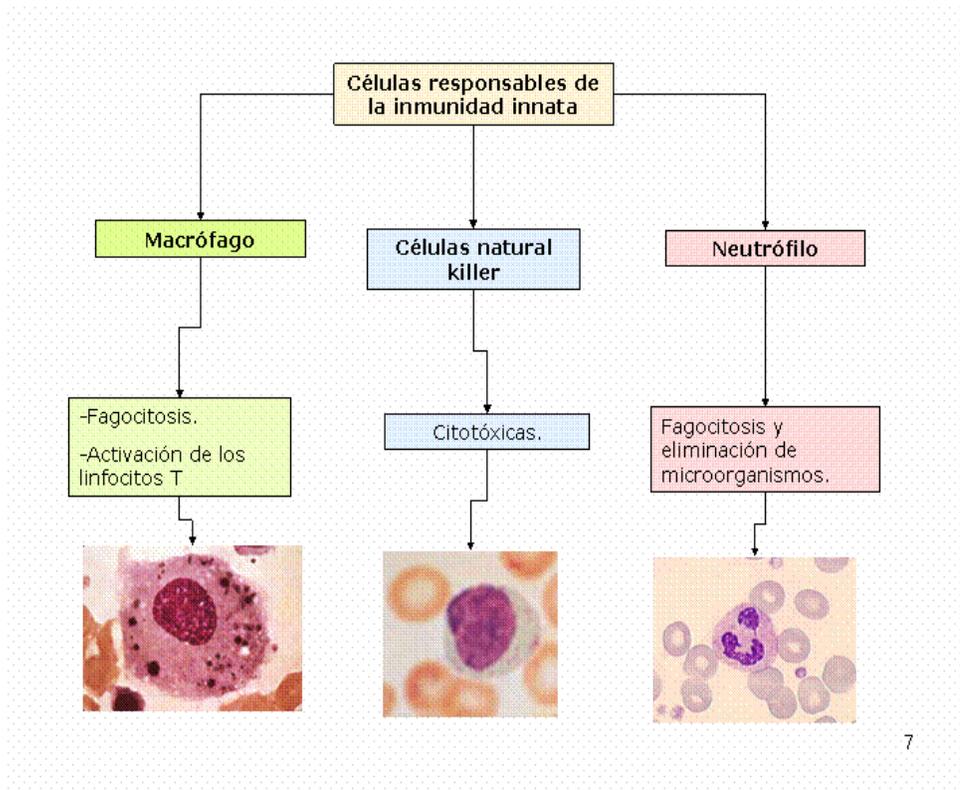
CÉLULAS FAGOCÍTICAS:

- Hígado	c. de Kupffer
-Tejido conectivo	histiocito
-Hueso	osteoclasto
-Bazo	c. dendríticas
-SNC	c. microglia
-Pulmón	macrófago alveolar ¹

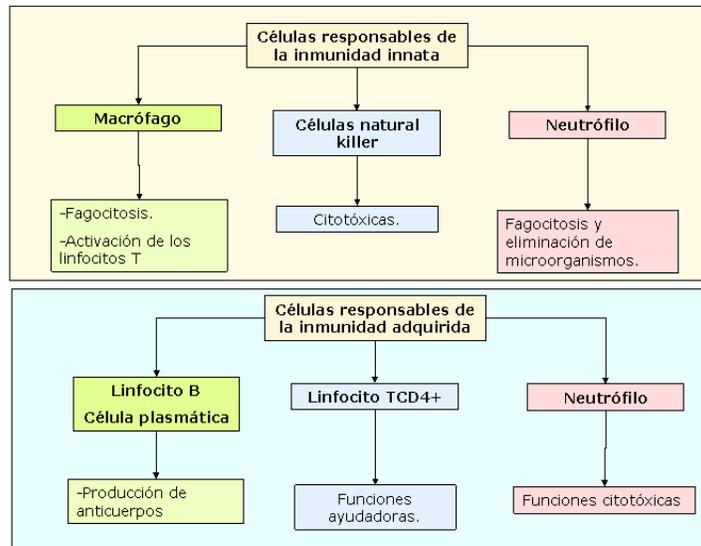
- ❖ Los PMN (neutrófilos): Tienen la función de fagocitosis y muerte de los microorganismos invasores, actuando contra bacterias, células muertas y trombos.
- ❖ Los eosinófilos: Tienen la función de poca fagocitosis y se sabe aumentan de número en la parasitosis y en algunas alergias.
- ❖ Las células mediadoras: Tienen la función de liberar sustancias químicas para aumentar la permeabilidad, contraer el músculo liso y aumentar la reacción inflamatoria.

En la circulación sanguínea:

- ❖ **Basófilos:** Liberan sustancias mediadoras como la histamina y la heparina. Se confunden con los mastocitos en función y en tejidos, la diferencia está en su ubicación.
- ❖ **Mastocitos:** Relacionados con los basófilos, ubicados en tejido cutáneo, pulmonar y aparato digestivo.
- ❖ **Plaquetas:** Intervienen en la coagulación y contribuyen a lesiones de hipersensibilidad al liberar histamina.
 - ✓ En la 1ª. exposición: intervienen los macrófagos y PMN.
 - ✓ En la 2ª. exposición: también intervienen los linfocitos en la reacción celular y humoral.



Funciones de las células responsables de la inmunidad innata.⁵⁸



Funciones de las células responsables de la inmunidad innata y adquirida ⁵⁷

Barreras físicas:

1ª. Línea de defensa la conforman:

La piel (capa córnea), que contiene ácidos grasos insaturados y el sudor (sal) que destruye bacterias.

En el estómago, el ácido clorhídrico previene la anemia perniciosa.

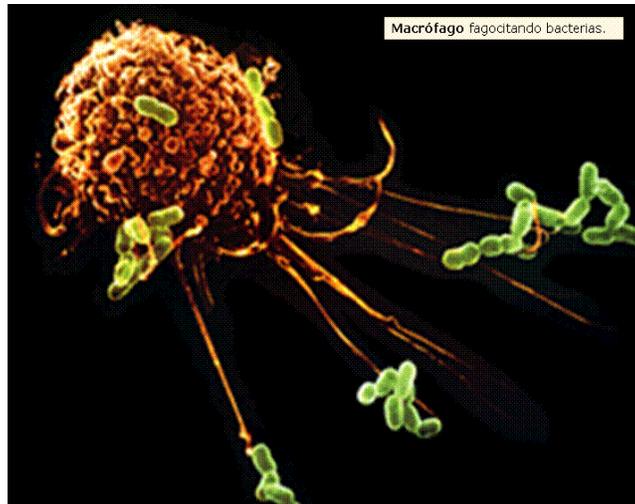
El epitelio ciliado, la orina y las lágrimas (lisozima) por medio de enzimas al igual que la saliva y el mucus intestinal, nasal y los PMN.

2ª. Línea de defensa:

Al traspasar el tejido se produce una respuesta inflamatoria y la quimiotaxis, en donde los PMN se unen al microorganismo fagocitándolo y segregando enzimas digestivas y ácido bactericida.

3ª. Línea de defensa: (sistema inespecífico)

Se encarga de defender contra infecciones repetidas al mismo microorganismo cuando las bacterias no son destruidas localmente “viajan” hacia los ganglios linfáticos regionales donde los macrófagos intentan destruirlos (peróxido de hidrógeno), se van al torrente sanguíneo, hígado y bazo donde intervienen células circulantes (monocitos y PMN), posteriormente macrófagos tisulares, al no ser destruidas circulan al hueso, cerebro y riñón dando lugar a una septicemia y por ende la muerte.²



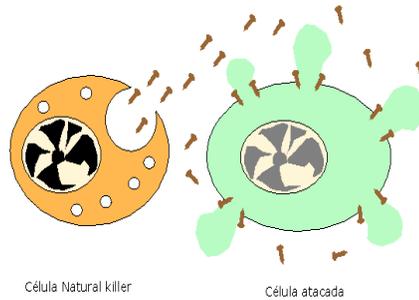
Macrófago ⁵⁸

Los factores séricos son sustancias solubles en sueros y tejidos contra microorganismos:

- Interferón: En los macrófagos, LT y LB, son familia de proteínas contra virus y transmiten hacia otras la información para su protección.
- Transferrina: Contienen hierro, compiten con las bacterias que también la requieren para multiplicarse.
- Complemento: Grupo de proteínas para destruir en la respuesta específica e inespecífica.

Las NK (natural killer): son células citotóxicas que son activadas por interferones (inespecíficas) unidas a células blanco para su destrucción (c. tumorales y c. infecciosas por virus).

Las natural killer son células citotóxicas que producen **perforina** una proteína que destruye sobre todo parásitos y células al insertarse en la membrana de estas y producir agujeros en ellas por las que se sale el contenido citoplasmático.



10 58

La opsonización es la fase de unión entre el fagocito, el complemento y anticuerpo específico al antígeno para potenciar la respuesta inmune.⁵⁸

Opsonización: La unión antígeno-anticuerpo no es suficiente. Para la eliminación del agente extraño contra el que luchamos se precisa la colaboración de otros elementos (complemento, células fagocitarias y células NK). Así, el conglomerado **antígeno-anticuerpo** puede ser fagocitado por las células del Sistema Reticulo Endotelial (S.R.E.) o por las Natural Killer. Las moléculas del Complemento pueden estimular, al unirse al complejo formado por antígenos y anticuerpos, la fagocitosis por parte de los macrófagos.



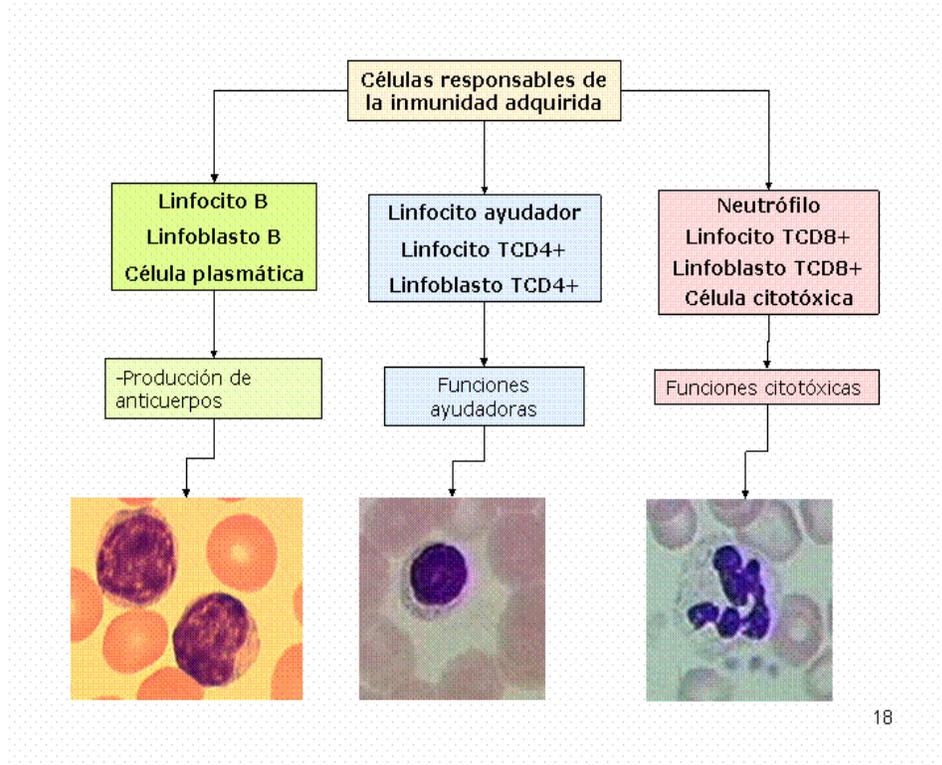
46

Defensas del organismo frente a la infección: Mecanismos innatos		
Nacemos con ellos. Actúan de manera no específica (contra cualquier patógeno).		
Mecanismos innatos externos: -Presentes en todos los organismos. -Tienden a evitar la entrada de los patógenos.	Barreras Físicas	- Piel , efecto barrera . La descamación evita que los microorganismos se asienten. Sólo los espirilos pueden atravesar las mucosas.
	Barreras Químicas	- Moco , engloba partículas extrañas, engaña a los virus. - Lágrimas y saliva , efecto de lavado, también contienen sustancias antimicrobianas.
	Flora autóctona	Las bacterias intestinales impiden que los patógenos se instalen.
Mecanismos innatos internos: - Actúan cuando los patógenos ya han entrado	Células asesinas naturales (natural Killer).	Destruyen a células extrañas y a células infectadas o tumorales produciendo agujeros en ellas mediante perforina .
	Interferón	Proteínas segregadas por células infectadas por virus que actúan sobre otras células haciéndolas producir sustancias que inhiben la replicación viral.
	Complemento	Complejos macromoleculares de proteínas que provocan la lisis de las células o atraen a los fagocitos.

Mecanismos innatos.⁵⁸

Vía de inmunidad específica:

Reconoce el material extraño (proteínas) como ajenas estimulando así el antígeno dando lugar a una respuesta inmunespecífica, destruyéndolo. Se da en la protección de segunda exposición.



Inmunidad Específica.⁵⁸

De la médula ósea se diferencia la serie linfoide en LT y LB

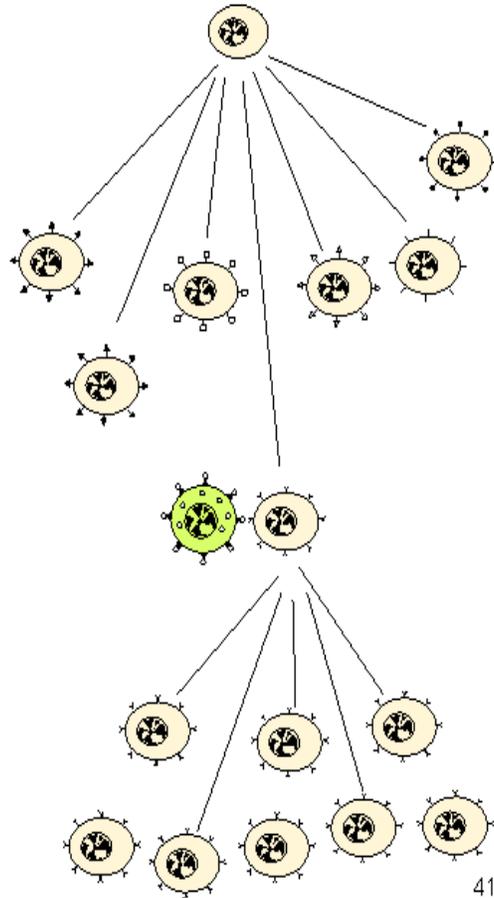
Los linfocitos *B* cuando existe una respuesta humoral, produce células plasmáticas y a su vez sintetiza y libera al sistema circulatorio inmunoglobulinas (proteínas circulantes), en contra de las bacterias, también parte de los interferones son liberados por estas células.

Especificidad antigénica: Teoría de la selección clonal.

El sistema inmunitario puede producir hasta 100 millones de anticuerpos distintos por parte de 100 millones de linfocitos B distintos. No obstante sólo tenemos unos 40 000 genes.

Esto se debe a que durante el desarrollo, cuando se generan los linfocitos B, se producen combinaciones y recombinaciones entre los genes que producen las unidades (protómeros) que forman los anticuerpos. De esta manera se generan hasta 100.000.000 de linfocitos B diferentes, cada uno con una combinación de genes capaz de producir un anticuerpo específico.

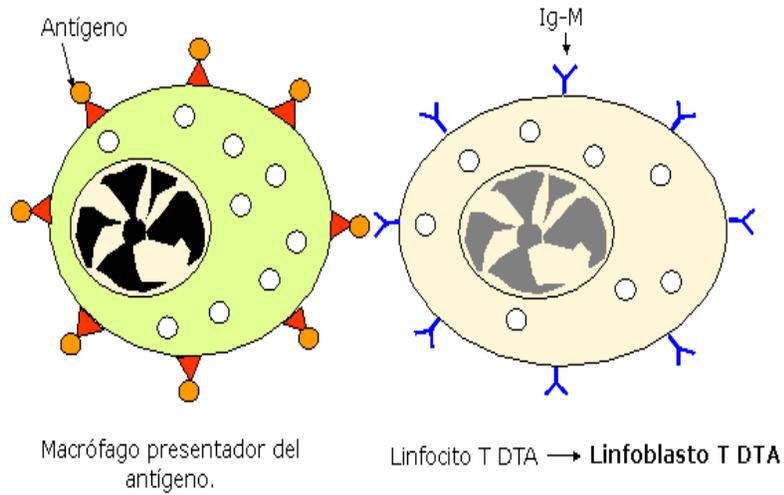
Posteriormente si un antígeno activa a uno de estos linfocitos B, este se divide activamente produciendo un clon de células (**teoría de la selección clonal**)



La clonación de anticuerpos es específica para cada antígeno.⁵⁸

LA RESPUESTA INMUNITARIA II (La respuesta celular)

1a) La respuesta celular presenta dos vías diferentes. La primera comienza, como la respuesta humoral, cuando un macrófago infectado exhibe fragmentos víricos u otro tipo de antígeno en su superficie que son reconocidos por los **linfocitos T DTA**. Esta interacción transforma a los linfocitos T DTA en **linfoblastos T DTA**.

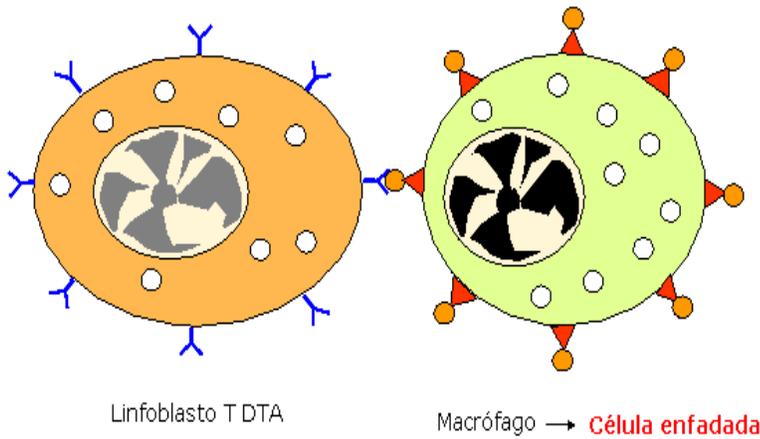


35

58

LA RESPUESTA INMUNITARIA II (La respuesta celular)

2a) Los linfoblastos T DTA actúan sobre los macrófagos activándolos y transformándolos en células enfadadas.

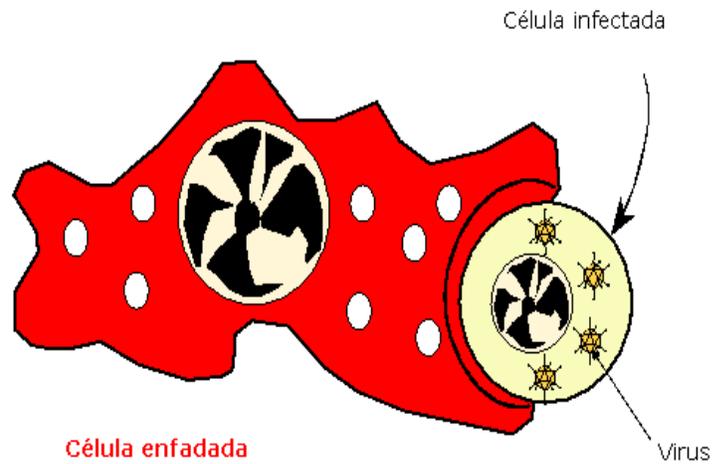


36

58

LA RESPUESTA INMUNITARIA II (La respuesta celular)

3a) Las células enfadadas tienen una gran capacidad fagocitaria. Fagocitan a las células infectadas y son refractaria al parásito intracelular no infectándose por el microorganismo.



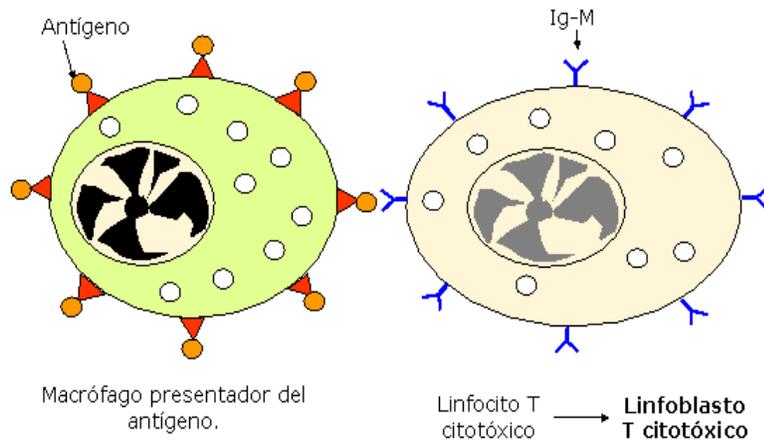
37

Las células *T* provocan una respuesta celular destruyendo el material antigénico y previene enfermedades víricas. Se dividen en:

- C. supresoras o citotóxicas
- C. auxiliares o activadoras³

LA RESPUESTA INMUNITARIA II (La respuesta celular)

1b). Una segunda vía celular parte de los **linfocitos T citotóxicos**. Estos, al interactuar con un macrófago que presente los antígenos unidos al CMH, se transforman en **linfoblastos T citotóxicos**



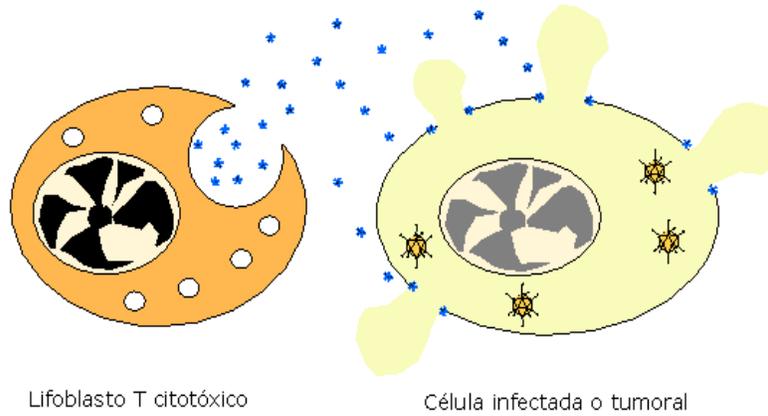
38

Respuesta celular.⁵⁸

LA RESPUESTA INMUNITARIA II (La respuesta celular)

2b) Los **linfoblastos T citotóxicos** son capaces de destruir a células infectadas por el virus y también células tumorales, mediante la producción de proteínas que se instalan en las membranas produciendo agujeros en ellas.

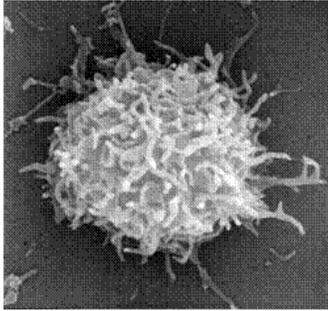
Después de haber destruído las células infectadas, las células citotóxicas desaparecen, pero algunas **células citotóxicas de memoria** permanecen durante más o menos tiempo para responder de inmediato a futuras entradas del microorganismo invasor (**memoria inmunológica**).



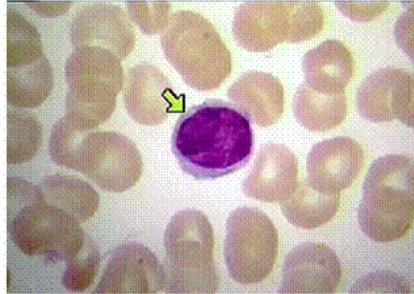
39

Respuesta celular.⁵⁸

LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO ADQUIRIDO



Linfocito T (microscopio de barrido)

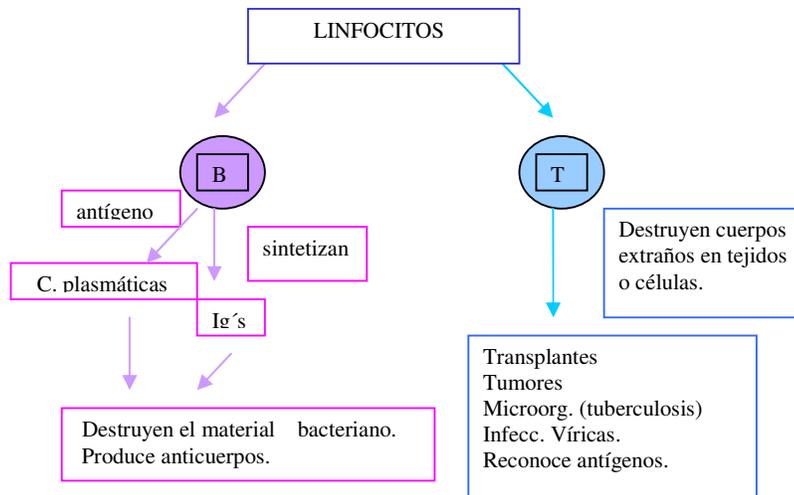


Linfocito T (microscopio óptico)

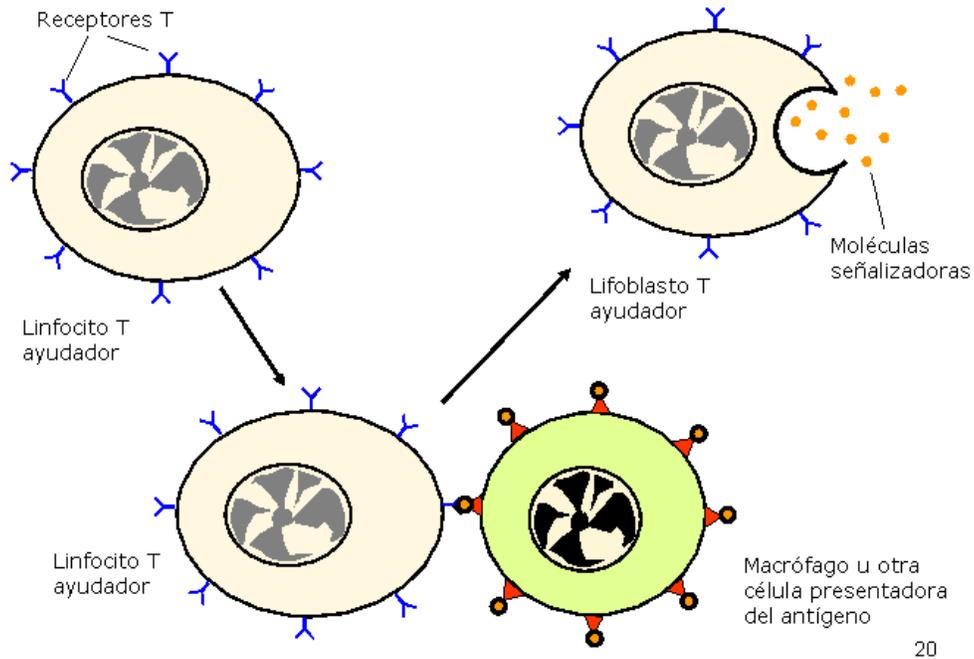
Llamados así por madurar en el **timo**. Existen varios tipos que llevan a cabo distintas funciones:

- **Linfocitos T ayudadores:** Al interactuar con macrófagos presentadores del antígeno producen moléculas señalizadoras que transforman los linfoblastos B en células productoras de anticuerpos.
- **Linfocitos T DTA:** Al interactuar con macrófagos infectados se transforman en células "enfadadas" con gran capacidad fagocitaria.
- **Linfocitos T citotóxicos:** Al interactuar con macrófagos infectados se transforman en linfoblastos T citotóxicos capaces de destruir a virus y a células tumorales

Sistema Inmunitario adquirido 58



Función de los linfocitos T ayudadores

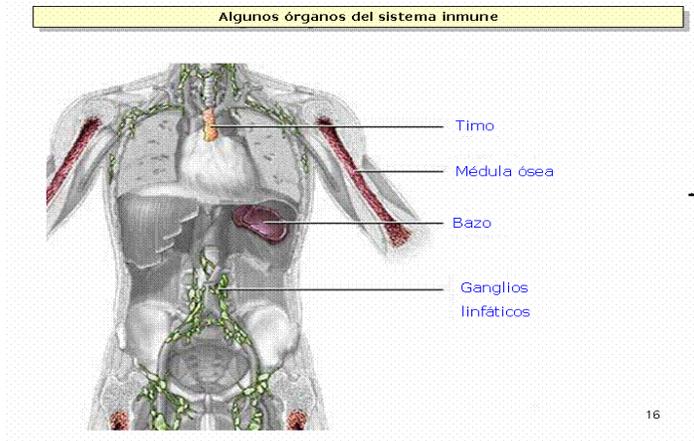


20

Linfocitos T.⁵⁸

Actividad celular y órganos del sistema linfático:

Componente central	Componente periférico
Diferenciación de célula madre	Respuesta antígeno
Linfocitos, respuesta antígeno	Diferencia antígeno dependiente
Sistema linfático central:	Sistema linfático periférico:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Médula ósea 	Ganglios linfáticos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Timo 	Bazo
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Células dendríticas foliculares 	Tejido linfático asociado al Intestino.



Órganos del sistema inmune⁵⁸

Componente central:

- ❖ El *timo* es el órgano linfático central del que dependen otros órganos y degenera en la edad adulta. Su función es estimular la diferenciación y proliferación de células linfáticas primitivas por una hormona en áreas paracorticales para madurar los linfocitos T.

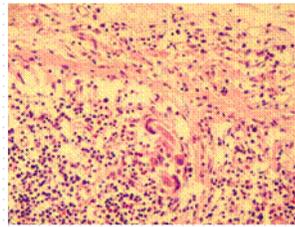
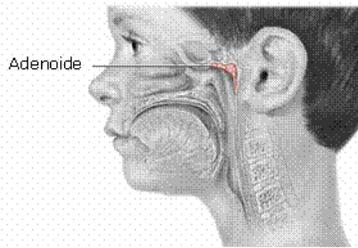
Componente periférico:

- ❖ Los *ganglios linfáticos* y *bazo* pasan material extraño de la linfa y sangre para contacto con macrófagos y linfocitos. Su función es la fagocitosis y la respuesta inmunespecífica humoral y celular. Es el complejo de macrófagos, linfocitos y c. plasmáticas.
- ❖ Los *ganglios linfáticos* se encargan de la linfa que es el líquido que fluye a las extremidades y tejidos hacia el torrente sanguíneo al canal linfático mayor (conducto torácico).
- ❖ El *bazo* es el único que filtra la sangre.

Se conforma de:

- ✓ Zona central (linfocitos T).
- ✓ Zona marginal (linfocitos B y células plasmáticas).
- ✓ Pulpa roja (macrófagos).
- ✓ Pulpa blanca (zona central).

Algunos órganos del sistema inmune

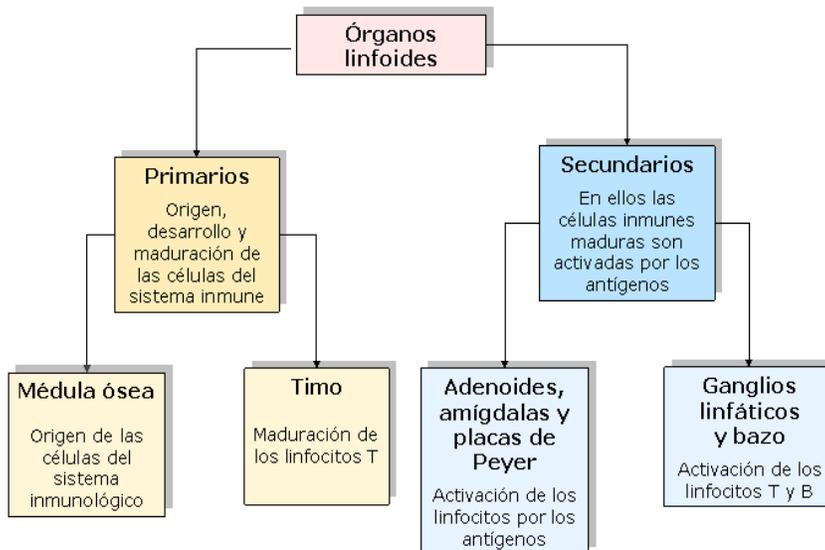


Amígdalas

Ganglio linfático

15

58



17

Factores de antigenicidad:

Tolerancia a lo propio y tolerancia alterada (enfermedades inmunes).

LA REACCIÓN ANTÍGENO ANTICUERPO

Las zonas del antígeno que se unen específicamente con el anticuerpo o con el receptor de un linfocito, se denominan **determinantes antigénicos**. Cada antígeno puede presentar varios determinantes antigénicos diferentes que estimulan la producción de anticuerpos y la respuesta de los linfocitos T. Estas estructuras químicas, los **determinantes antigénicos**, son los responsables de la especificidad de la respuesta inmunitaria.

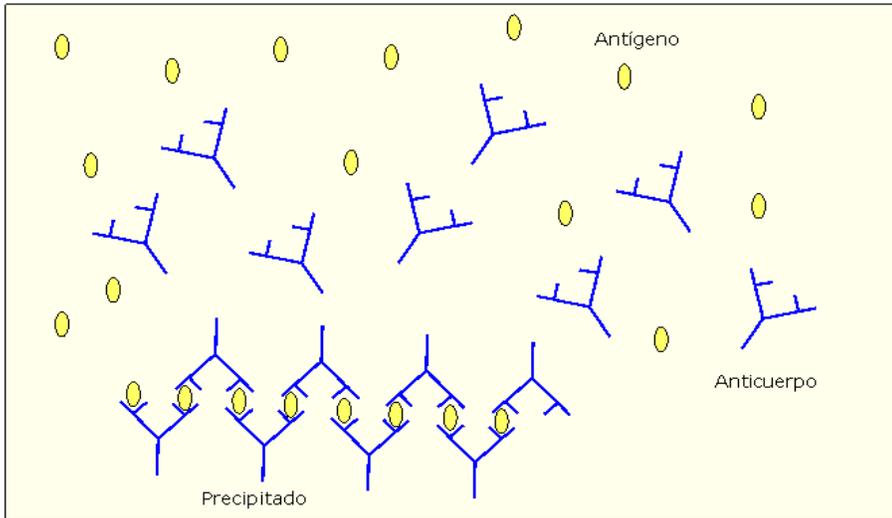
Al entrar en contacto antígeno y anticuerpo se unen mediante enlaces no covalentes (F. Van der Waals, Uniones hidrofóbicas, E. hidrógeno) y se desencadenan una serie de procesos capaces de neutralizarlo y eliminarlo. La unión entre ellos es reversible, depende de sus concentraciones y también de la afinidad, cuanto mayor sea ésta, más proporción de moléculas estarán unidas. Las reacciones más importantes entre antígeno y un anticuerpo son las siguientes:

1- Precipitación: Al unirse antígenos y anticuerpos solubles forman agregados insolubles que precipitan, lo que inactiva a los antígenos.

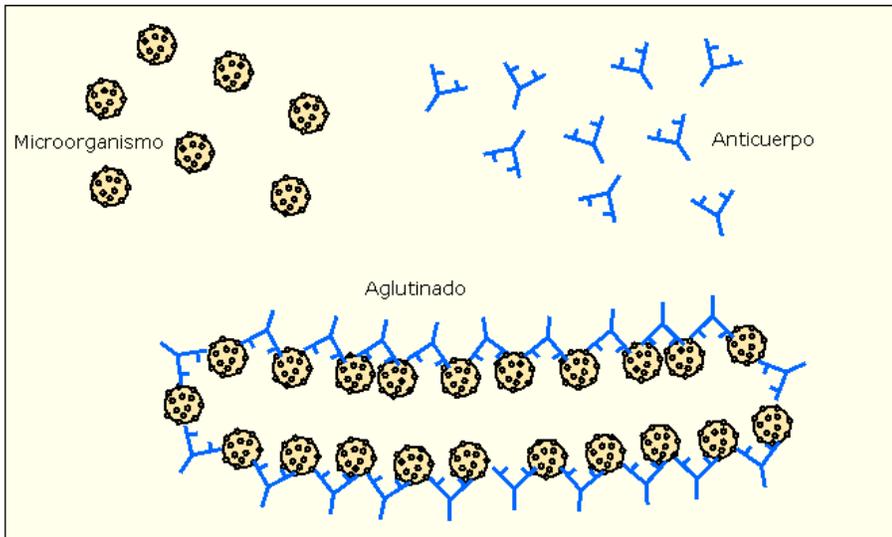
2- Aglutinación: Los anticuerpos se unen a antígenos situados en la superficie de una célula. Como los anticuerpos tienen dos puntos de unión, los microorganismos forman agregados y ya no pueden infectar otras células.

3- Neutralización: Anticuerpos situados en la membrana plasmática bloquean la acción de los antígenos contra la célula. Así, los antígenos no se pueden unir a las células y matarlas.

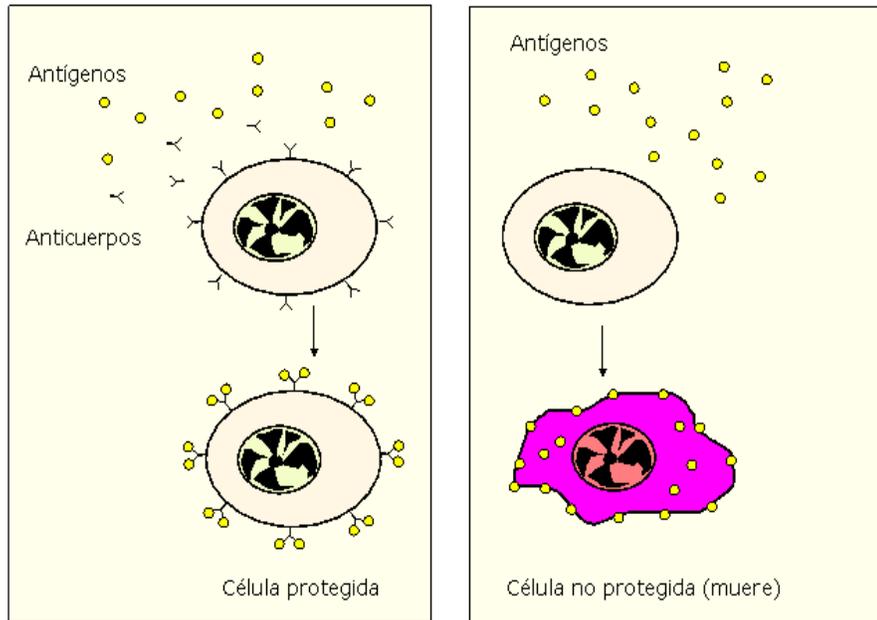
1- Precipitación: Al unirse antígenos y anticuerpos solubles forman agregados insolubles que precipitan, lo que inactiva a los antígenos.



2- Aglutinación: Los anticuerpos se une a antígenos situados en la superficie de una célula. Como los anticuerpos tienen dos puntos de unión, los microorganismos forman agregados y ya no pueden infectar otras las células.



3-Neutralización: Anticuerpos situados en la membrana plasmática bloquean la acción de los antígenos contra la célula. Así, los antígenos no se pueden unir a las células y matarlas.



Antígeno:

Es toda sustancia que provoca una respuesta inmune.

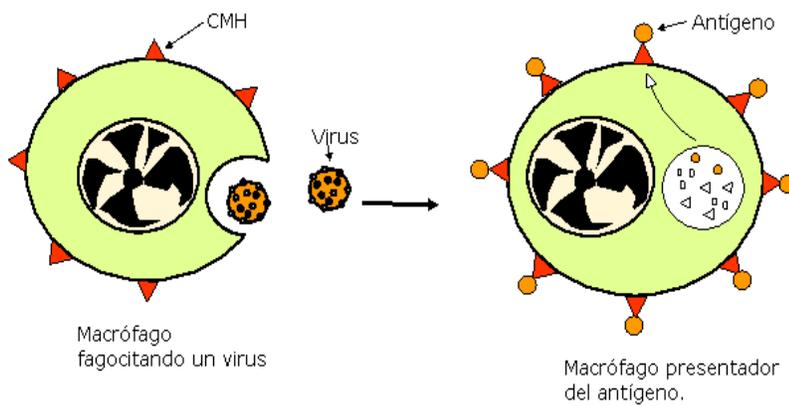
- ✓ Estimula anticuerpos e inicia la respuesta inmune.
- ✓ Tiene reacción específica con anticuerpos o linfocitos T.
- ✓ Reacciona con proteínas o polisacáridos potentes.

Respuesta primaria: Al primer contacto con linfocitos B que brindan memoria inmunológica específica para cada antígeno por epítomos.

Respuesta secundaria: La respuesta es más rápida e intensa.¹

LA RESPUESTA INMUNITARIA I (La respuesta humoral)

1) La respuesta humoral comienza cuando un **macrófago** o una célula emparentada fagocita a un microorganismo y lo degrada, presentando partículas del microorganismo o antígenos (Ag) en la superficie de su membrana unidos al CMH (complejo mayor de histocompatibilidad). Esto hace que el macrófago produzca unas sustancias químicas llamadas **interleucinas**.

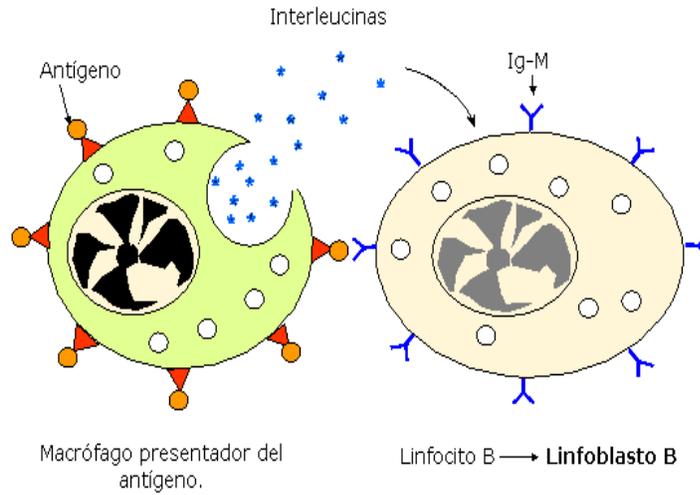


27

58

LA RESPUESTA INMUNITARIA I (La respuesta humoral)

2) Si un **linfocito B** que lleve en su membrana un anticuerpo (Ig-M) que se pueda acoplar al antígeno del macrófago establece contacto con este, las **interleucinas** lo transformarán en **linfoblasto B**. Este se divide activamente y en poco tiempo se multiplica alcanzando un elevado número.

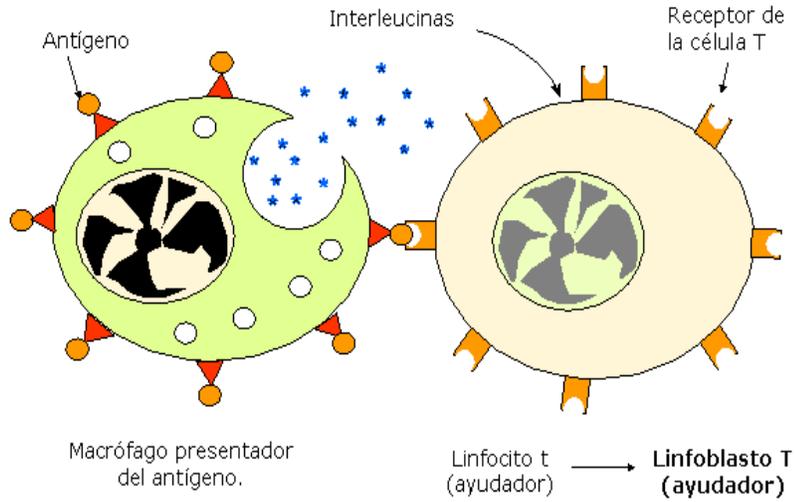


28

58

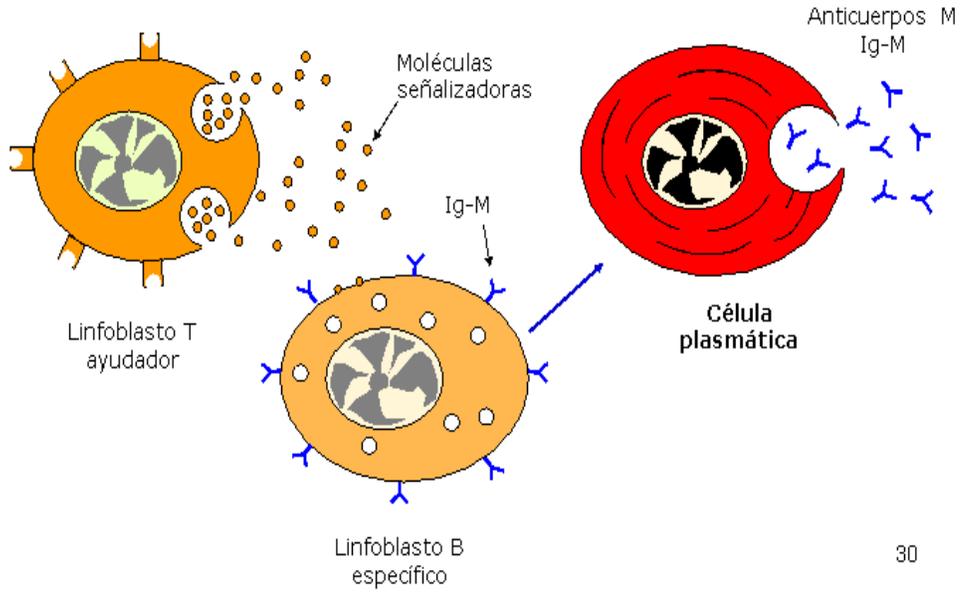
LA RESPUESTA INMUNITARIA I (La respuesta humoral)

3) Lo mismo sucede con los **linfocitos T ayudadores**. En contacto con el macrófago y por acción de las interleucinas se transforman en **linfoblastos T ayudadores** que se dividen también activamente y producen **moléculas señalizadoras**.



LA RESPUESTA INMUNITARIA I (La respuesta humoral)

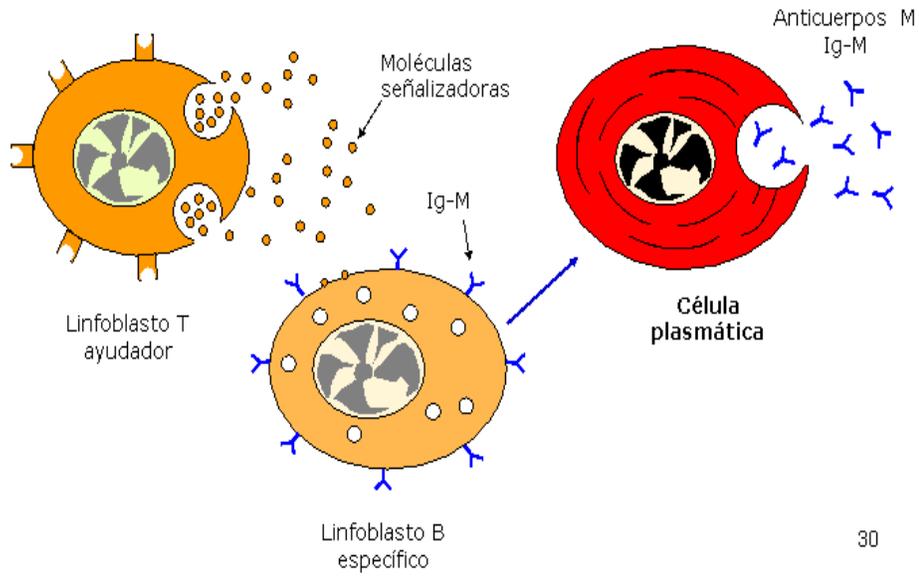
4) Estas moléculas transforman los **lifoblastos B** en **células plasmáticas**, mucho mayores y con gran cantidad de retículo endoplasmático granular. En un primer momento estas células producen anticuerpos M (Ig-M).



30

LA RESPUESTA INMUNITARIA I (La respuesta humoral)

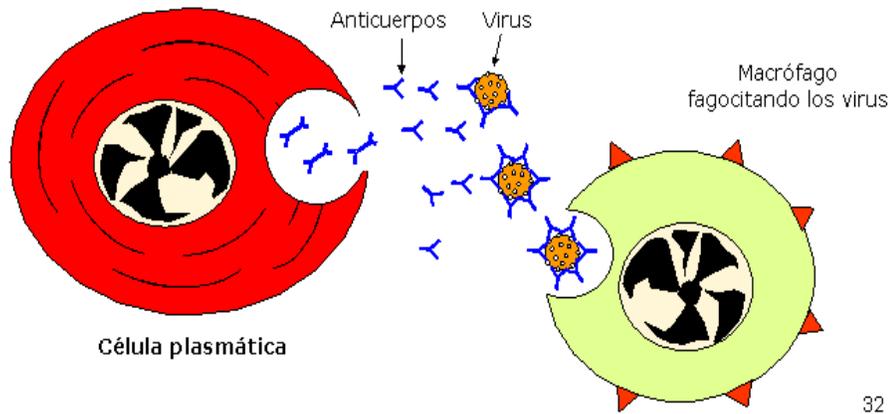
4) Estas moléculas transforman los **linfoblastos B** en **células plasmáticas**, mucho mayores y con gran cantidad de retículo endoplasmático granular. En un primer momento estas células producen anticuerpos M (Ig-M).



LA RESPUESTA INMUNITARIA I (La respuesta humoral)

6) Estos anticuerpos se fijan al agente extraño (un virus, en este caso) de manera específica y lo marcan para que pueda ser localizado, identificado y fagocitado por los macrófagos y otras células fagocitarias.

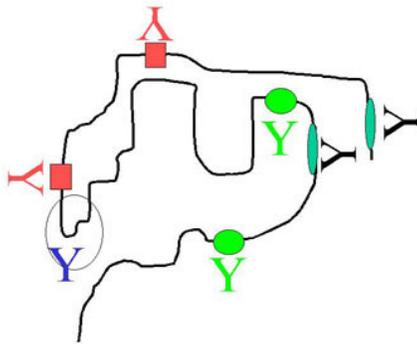
Después de haber destruido al microorganismo los linfoblastos T ayudadores y las células plasmáticas desaparecen, pero algunas células, **células B de memoria** y **linfoblastos T de memoria**, permanecen durante largo tiempo para responder de inmediato a futuras entradas del agente invasor (**memoria inmunológica**).



32

58

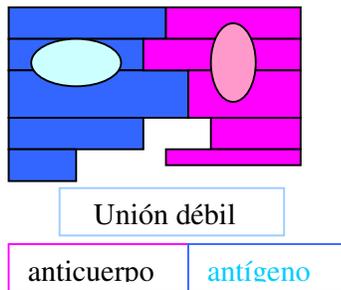
DETERMINANTES ANTIGÉNICOS (EPÍTOPES):



Y, Y, Y epítopos secuenciales, Y epítipo conformacional

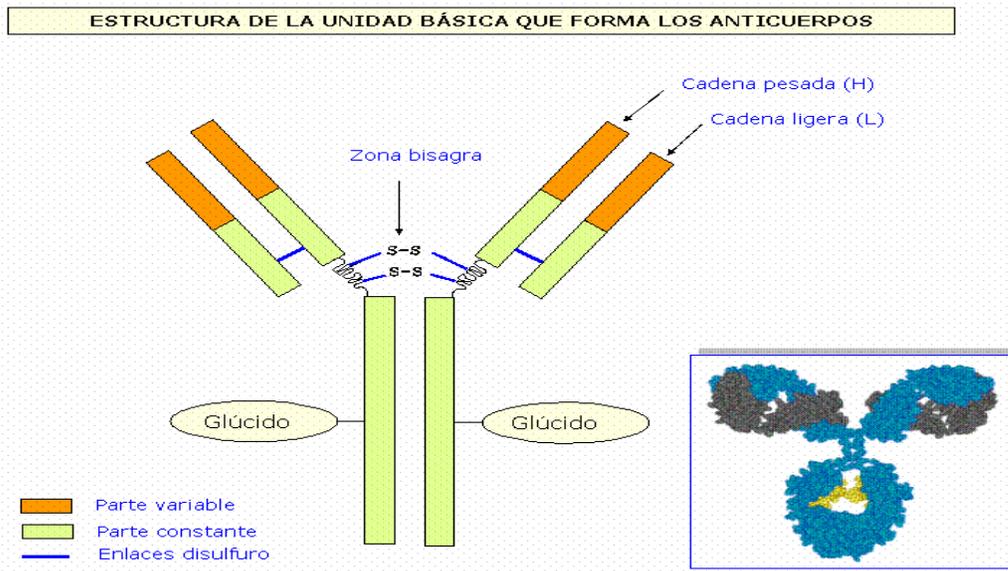
Epítipo ⁵²

- Antígenos de tamaño molecular grande que contienen epítopos, que son pequeñas partes que se unen al anticuerpo.
- Para estimular la producción de los anticuerpos, debe tenerse por lo menos dos epítopos iguales en contacto con dos antígenos diferentes para provocar una respuesta inmune.²



Antígenos del propio huésped son desconocidos por uniones anteriores con antígenos de virus o bacterias que habían provocado lesión y ahora una parte de ellos son reconocidas como aquél virus y tienden a la autodestrucción. A esto se le llama unión débil.

INMUNOGLOBULINAS



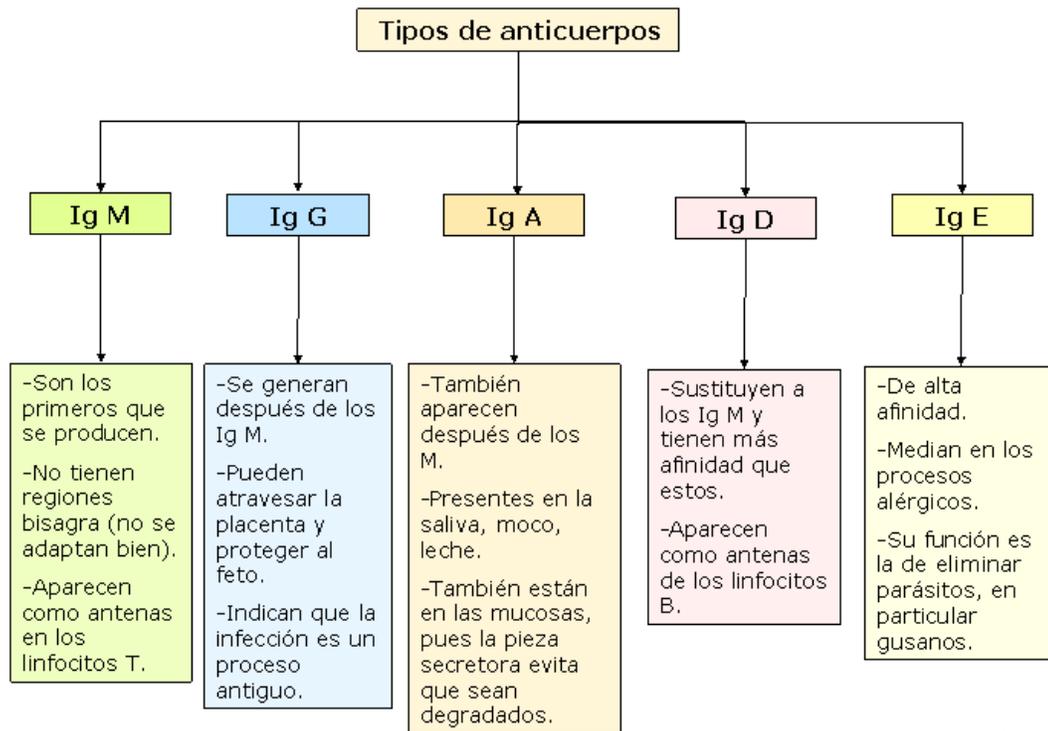
58

Está conformada por:

- Cadenas ligeras (2): Kappa o lambda.
- Cadenas pesadas (2): Gamma, alpha, mu, delta y epsilon. Estas son las que varían dependiendo del factor genético y compuestos aminoácidos.
- Región FAB: Son regiones variables por aminoácidos que forman la “cerradura” y se activa con la ruptura de papaína.
- Fragmento FC: Determina su dirección de cruce del anticuerpo ya sea hacia la placenta o no y la fijación de complemento, éste al degradarse químicamente se convierte entonces en el fragmento FC.¹

}

Clasificación de las inmunoglobulinas:



23

Dinámica de producción de anticuerpos:

58

- ✓ Latencia: No se detectan anticuerpos en días a la exposición al antígeno.
- ✓ Respuesta primaria: Aumenta rápidamente la cantidad de anticuerpos del suero al máximo y disminuye en varias semanas.
- ✓ Memoria inmunológica: Respuesta secundaria potenciada cuando se administra el antígeno, dura años o toda la vida.

HLA: Son antígenos que producen anticuerpos en bacterias o virus, receptor de virus o una hormona, es toda sustancia que produce una respuesta inmune.

HLA-D: Se asocia con problemas inmunitarios con tendencia al locus DR3 en la superficie celular.

En general HLA podría afectar la susceptibilidad de una célula a la fijación o infección viral dando como resultado autoinmunidad contra componentes de superficie asociados.

HLA-II : ⁵⁰

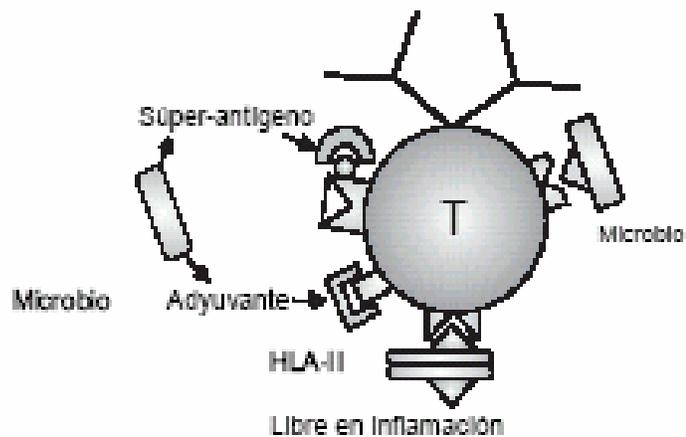
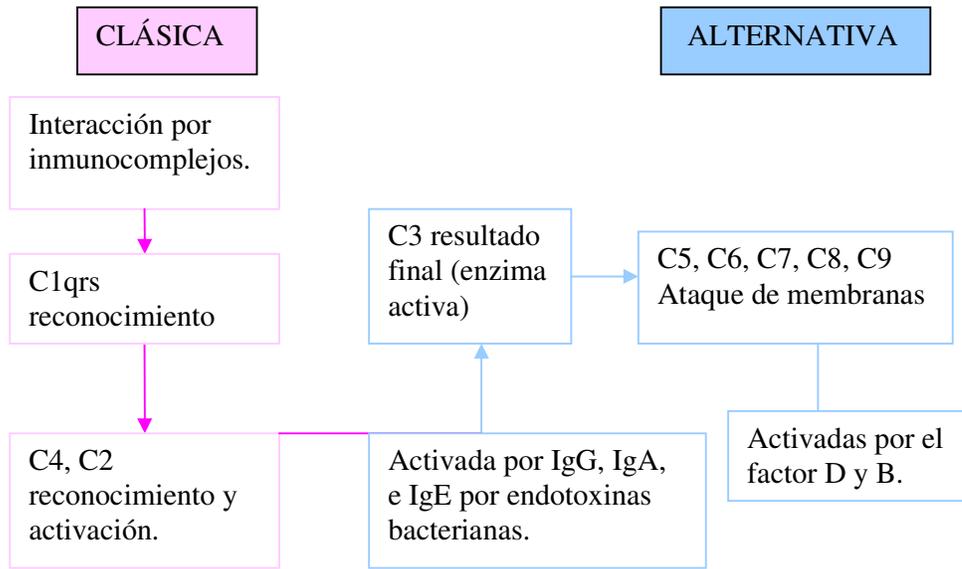


Figura 1. Presencia de célula T con capacidad de reconocer HLA-II propio, proliferan por estímulos ambientales.

Sistema de complemento:



Es un sistema enzimático compuesto por una serie de proteínas que interactúan en cascada.

Su función es de defensa frente al organismo, contra las infecciones recurrentes por deficiencia hereditaria, está implicado en procesos inflamatorios y en lesiones de tipo inmunológico.

Su función está dada por dos vías que convergen en C3 y son las siguientes:

Vía clásica (3 fases):

- ✓ Unidad de reconocimiento (C1q, C1r, C1s).
- ✓ Unidad de reconocimiento y activación (C4, C2, C3).
- ✓ Unidad de ataque de membranas (C5, C6, C7, C8, C9).
- ✓ La secuencia de activación es C1, C4, C2, C3.
- ✓ Se encarga la primera vía en activar a IgM e IgG.

Vía alternativa:

- ✓ Se activa el factor D y factor B.
- ✓ El resultado final es una enzima que activa C3.
- ✓ Activada por IgG, IgA e IgE por endotoxinas bacterianas.
- ✓ Puede tener lugar antes de los anticuerpos específicos.¹

Dinámica:

Se lleva a cabo por ruptura enzimática en dos fragmentos del cual el mayor se une a un activado generando una nueva actividad enzimática, rompiendo al siguiente y así sucesivamente dejando los fragmentos pequeños para propiedades inflamatorias.

Se regula por inestabilidad natural, la vida activa de los componentes es corta y ésta inhibe a C1 y desactiva C3b y C6 por anafilatoxina.

La importancia de C2 es que atribuye una mayor permeabilidad vascular, contracción de las células musculares lisas.

C3 y C5, son anafilotoxinas que desgranulan mastocitos y basófilos liberando histamina para la vasodilatación, heparina anticoagulante y factores quimiotácticos que atraen neutrófilos y eosinófilos.

El resultado es:

- Lisis celular que daña la membrana de algunas bacterias por ruptura y liberan su contenido.
- Estimulan la fagocitosis por:
 1. Oponización: Las C3 unen al microorganismo.
C3b se une a PMN y macrófagos.
Fagocitan los microorganismos recubiertos.
 2. Inflamación: Quimiotaxis movimiento celular de fagocitos hacia el microorganismo aumentando la permeabilidad vascular dando como resultado la inflamación aguda y liberación de pequeños compuestos de complemento.

Autoinmunidad de complemento:

Daña las células propias por interacción de DNA/ antiDNA activando el complemento y producción de factores de inflamación (anafilotoxinas) en glomérulos renales y paredes de vasos sanguíneos dando como resultado la lesión inmunológica, además que no distingue hematíes y los destruye por igual.¹

Hipersensibilidad:

Existen dos tipos de hipersensibilidad, una es la inmediata por anticuerpos y la otra es retardada por células y está clasificada en cuatro tipos según Coombs:

Tipo I: Anticuerpo inmediata, anafilaxia o por IgE.

Tipo II: Anticuerpo por hipersensibilidad citotóxica.

Tipo III: Anticuerpo por complejos inmunes.

Tipo IV: Células para hipersensibilidad retardada.

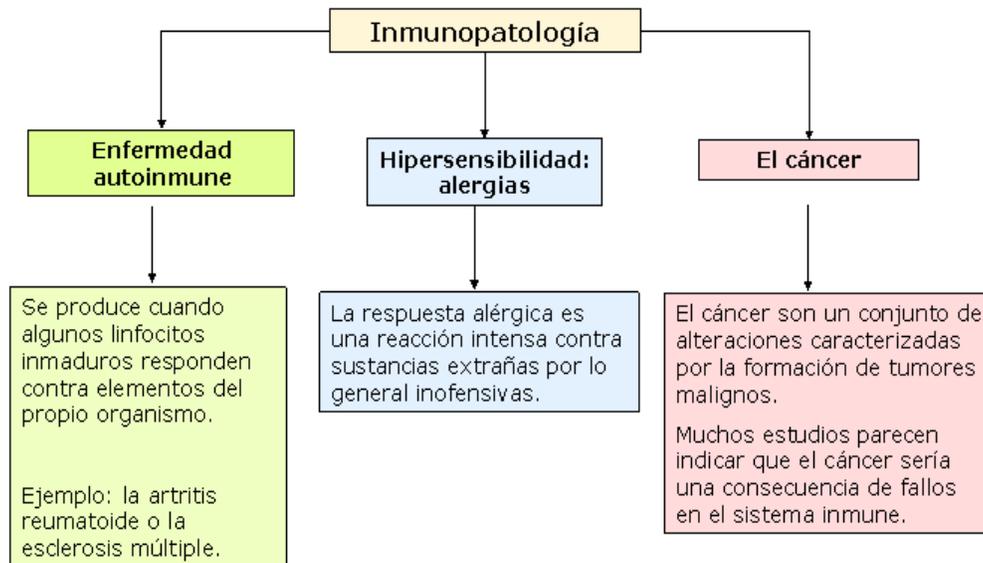
La tipo III consiste en una eliminación normal de los complejos, pero que en caso de no eliminarse implican vasos sanguíneos, articulaciones y riñón, por la mala función de la respuesta inmunitaria que puede causar un amplio espectro de enfermedad que afectará a cualquier órgano del cuerpo sensibilizando a un individuo frente un antígeno durante una exposición anterior donde signos y síntomas aparecen siendo una reactividad perjudicial al mismo huésped .

- ✓ Complejos inmunes solubles son de mayor proporción antígeno que anticuerpo penetran en vasos sanguíneos y se alojan en la membrana basal. Los complejos insolubles se eliminan por PMN y macrófagos.
- ✓ En la membrana basal se activa la cascada de complemento.
- ✓ Las sustancias quimiotácticas atraen neutrófilos a la zona.
- ✓ En la membrana basal los PMN liberan enzimas lisosómicas dañando vasos sanguíneos (vasculitis). A nivel local en piel se da la reacción de Arthus y la enfermedad del suero, en caso de lupus el desarrollo de anticuerpos contra el DNA del paciente (DNA-anti-DNA).

La tipo IV o retardada por células de linfocitos T, tardan días en cesar la reacción y se da por alergia a fármacos, dermatitis por contacto y algunas enfermedades inmunes.

En las enfermedades autoinmunes se produce una reactividad débil cruzada de respuesta inmune contra un microorganismo o antígeno donde intervienen las

células T supresoras disminuyendo la tolerancia inmunológica y dando lugar a una enfermedad inmune cuando deberían “desconectar” la respuesta para un antígeno.²



50

Inmunopatología 58

Linfocinas:

Son liberadas por las células T en contacto con el antígeno provocando una hipersensibilidad retardada y las células T citotóxicas atacan directo al antígeno.

Las linfocinas afectan a otros linfocitos como interferones, IL-2, factores de crecimiento, diferenciación de células B y factores auxiliares así como supresores. También afectan a macrófagos en su papel como quimiotáctico, inhibición de la migración y de activación.

Interleucinas:

Son polipéptidos de bajo peso molecular producidos por linfocitos y monocitos estimuladas por un antígeno y que son identificadas algunas por números.

Interaccionan con receptores específicos de cada citosina o un grupo en la membrana de las células.

Tienen un sistema de interconexiones en cascada actuando con otras por ser secretadas por una misma célula frente un estímulo induciendo a la síntesis de otras, modulando el número y afinidad de receptores, su acción puede potenciar, cooperar o interferir la acción de otras por el mecanismo anterior.

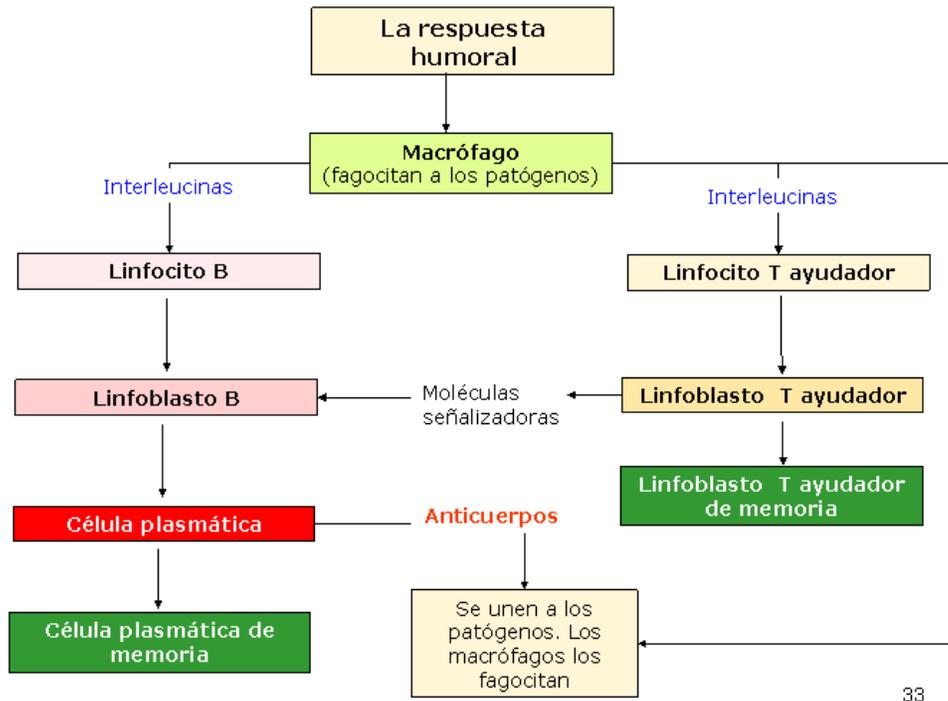
Son pleiotópicas actuando sobre varias para producir distintos efectos a veces contradictorios y su acción depende de la concentración y tiempo de exposición.

Se relacionan con trastornos de respuesta inmune e inflamatoria (autoinmunes, infecciosos, alérgicos, inmunodeficiencias y neoplasias).⁴⁷

Activación de las citocinas:

- ✓ Mediadores de la inflamación local y sistémica.
- ✓ Activación linfocitaria.
- ✓ Efectos sobre la hematopoyesis, promueven la maduración de progenitores mieloides al estímulo (IL-1 e IL-6).

TIPOS DE INTERLEUCINAS:⁵⁸



58

- ❖ -IL-1, TNF alfa e IL-6: Tienen la función de señales accesorias para la proliferación de linfocitos T citotóxicos a partir de timocitos y linfocitos T.
- ❖ -TNF alfa y beta: Inducen la proliferación de linfocitos B y la IL-6 promueve la diferenciación de linfocitos B activado como factor de crecimiento autócrino.
- ❖ -IL-2: Factor de crecimiento de linfocitos T por estimulación de un antígeno. Es producida por linfocitos T CD4 colaboradores para producción de anticuerpos por linfocitos B. Actúa en la diferenciación y proliferación de linfocitos B y en NK proliferando y activando.
- ❖ -IL-2R: Su receptor de citocinas está conformado por dos cadenas (p-50 y p75).
- ❖ -IL-4: Afecta a linfocitos T y B para mayor actividad tumorigénica promoviendo la fusión para células gigantes o de Langhans dando por resultado granulomas inmunes. Es la única que cambia Ig's producidas por linfocitos B por el CMH II activando la hipersensibilidad retardada, ésta es inhibida por IFN gamma.

Th1: Produce IL-2, IFN gamma y TNF beta.

Th2: Produce IL-4, IL-5 e IL-6.

- ❖ -IL-7 : En el estroma de la médula ósea en linfocitos B en la proliferación de precursores inmaduros y de timocitos más inmaduros CD4 y CD8 así como de linfocitos T inmaduros.
- ❖ -IL-10: Resultado de la activación de linfocitos T y linfomas de células B, es una citosina clonada.
- ❖ -IFN: Es un polipéptido estimulado por diversas células y sustancias.
- ❖ -IFN alfa y beta: Tipo 1 por leucocitos y fibroblastos estimuladas por virus.
- ❖ -IFN gamma: Tipo II o inmune por linfocitos T es liberado y estimulado por un antígeno.

Acción: Inhibe la proliferación celular.

Modula y regula funciones de las células del sistema inmune.

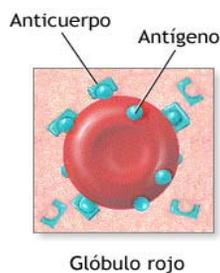
Antivírico por degradación de DNA.

- ❖ -IFN gamma: Activa los macrófagos (hipersensibilidad retardada), aumentando la fagocitosis, poder tumoricida, aumenta el poder bactericida, activa NK que a su vez producen IFN alfa y así aumenta IL-2 potencializando a NK aumentando la producción de anticuerpos.

Los linfocitos B tienen el control celular regulando la producción de anticuerpos.

Las células T auxiliares al contacto con una molécula de antígeno ayudan a linfocitos B a producir anticuerpos.

Las células T supresoras desconectan a los linfocitos B para la cooperación de linfocitos T ya no cooperadores, siendo los responsables de la formación de autoanticuerpos y regulan las actividades de otras células T.



Los anticuerpos son proteínas que el sistema inmunológico produce en respuesta a la presencia de un antígeno

Las células asesinas naturales (NK): Destruyen inespecíficamente células tumorales o células infectadas por un virus.

Las células asesinas (CK): Pertenecen al sistema inmune específico que actúa sobre las células blanco recubiertas de un anticuerpo reconociendo así a Fc y no el sitio de unión del anticuerpo. Llamadas también células citotóxicas dependientes del anticuerpo (cells-ADCC).

Los macrófagos destruyen las células blanco por fagocitosis y por citotoxicidad en células blanco recubiertas de anticuerpo como las C.K.⁴³

Complejo Mayor de Histocompatibilidad;

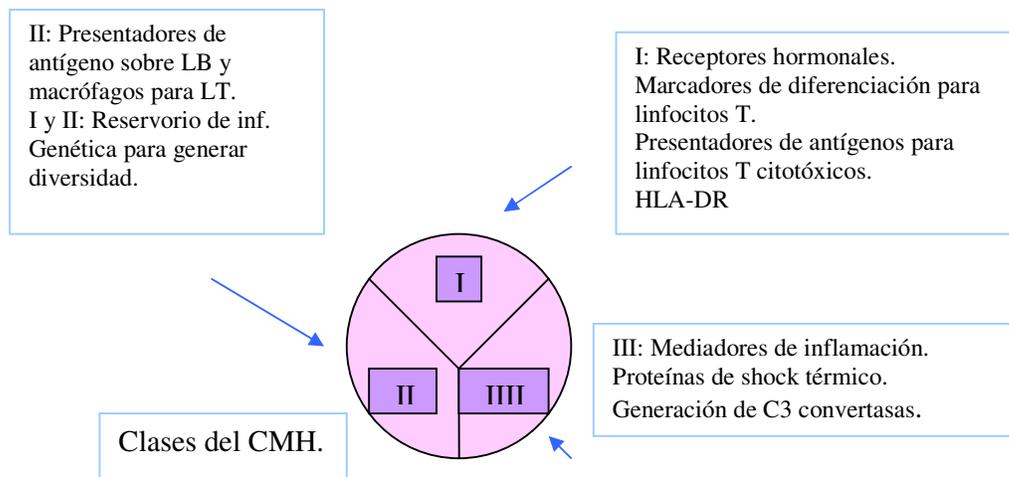
Sus funciones son como:

- ✓ Marcadores de superficie celular para señalar los linfocitos T auxiliares y citotóxicos.
- ✓ Genes en la generación de polimorfismos.
- ✓ Moléculas que codifican y están involucradas en el proceso de diferenciación en el embrión y la placenta.

Ambas son homólogas al plegamiento de Ig, con variables a un fragmento Fab (similar) de Ig.

HLA: Desequilibra el enlace que afecta la susceptibilidad de las células a la fijación o infección viral dando como resultado la autoinmunidad.

CMH (clases):



Clase I: Péptidos transmembrana, señala al antígeno por un virus para señalar LT citotóxicos. La clase I contiene los HLA-DR.

TCR1: Es un receptor de cadena alfa y zigma.

TCR2: Es un receptor de cadena alfa y beta.

Clase II: Heterodímeros transmembrana que asocian LB y macrófagos que pueden ser inducidos por células del endotelio capilar y células epiteliales por acción del interferón delta. Son moléculas asociadas con linfocitos B, células presentadoras de antígenos y macrófagos.

Son activadas por agentes como el interferón gamma, el endotelio capilar y muchas células epiteliales se tiñen para detectar la clase II en la superficie y un aumento de la expresión de la clase I.

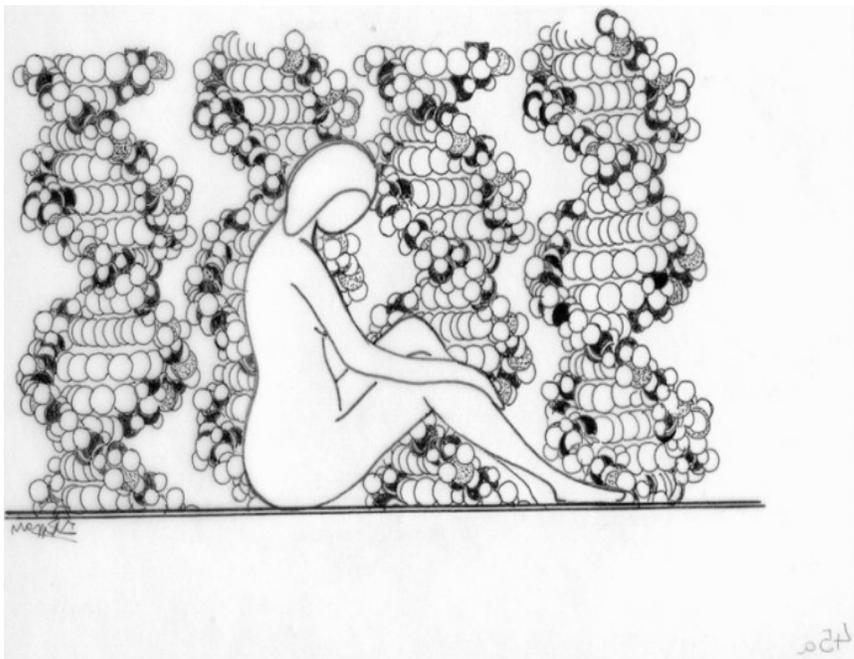
CD4: Son células inductoras supresoras de linfocitos T auxiliares efectoras de la inmunidad humoral clase II CMH.

Clase III: Codificador del complemento con formación de C3 convertasas que señalan a los LT auxiliares para los LB y macrófagos.³

1.2 Definición de LES:

Enfermedad autoinmune multisistémica que dentro de su patogenia se caracteriza por la formación de autoanticuerpos, principalmente ANA (anticuerpos antinucleares) e inflamación, con la formación y depósito de complejos inmunes, mediada por complejos antígeno-anticuerpo, de gran heterogenicidad y variabilidad con etiología multifactorial.^{4,5.}

1.3 Incidencias y prevalencia (epidemiología)



ADN humano ⁴⁸

En nuestro país no contamos con estadísticas oficiales acerca de la incidencia o prevalencia de la enfermedad, pero los datos aportados por la consulta de lupus en el Instituto de Biomedicina nos aproximan a un número cercano de entre 800-1000 pacientes atendidos al año, lo cual es una cifra considerable para una consulta especializada y que requiere de un equipo médico multidisciplinario de Inmunólogos, Dermatólogos, Internistas, Microbiólogos y Dentistas, el último considerando que debe conservar el paciente una salud bucodental óptima, debido

a su complejidad del espectro de su patología y considerando las limitaciones económicas especiales y temporales que determinan las particularidades de esta especial consulta.

Es de distribución mundial, afecta a todas las razas, con gran predominio en raza negra, sin embargo también se presenta en la raza latina.¹⁵

Se presenta en un alto índice en mujeres en edad reproductiva (20-40 años), esto implica desde la menarca, antes, durante y después del parto, ya para la menopausia esta posibilidad disminuye, ya que la relación inicial es de 9-1 con relación a los varones y en la menopausia disminuye 1-1.^{5,10,15}

También puede presentarse aunque con menor frecuencia en niños y adolescentes.¹⁵

Oscila entre 300-400 pacientes por cada 100,000 habitantes.

Los índices de morbilidad y mortalidad varían según los avances de las técnicas diagnósticas y de los sistemas de monitorización.

Esto ha mejorado los índices de supervivencia y mantenimiento de la enfermedad hasta un 95% de los casos severos en los 5 años desde el momento del diagnóstico.^{7,9,12}

En países desarrollados la supervivencia es de 10 años en el 95% de los casos.

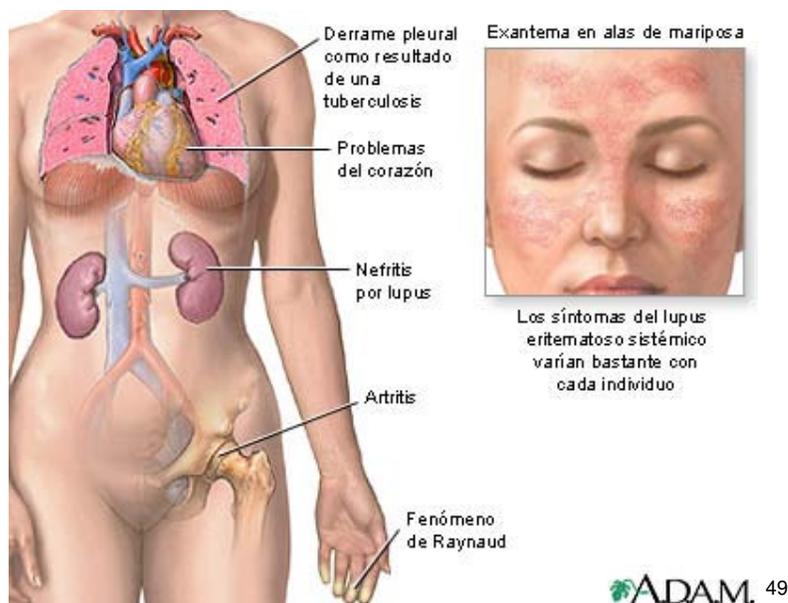
La gente con parientes con LES, artritis reumatoide o púrpura trombocitopénica es más elevado en un 10% en desarrollarlo en comparación con la población general.

Sólo el 5% de los niños con padres con lupus la desarrollará.⁹

1.4 Clasificación:

LES: Enfermedad autoinmune no órganoespecífica (puede dañar múltiples órganos), la piel es uno de los más afectados. En las formas benignas, puede estar limitada a las manifestaciones cutáneas; las formas severas se pueden presentar con o sin manifestaciones cutáneas y predomina la afectación sistémica. Se presenta en la edad fértil en mujeres principalmente.

Es una afectación severa que cursa con periodos de remisión (pocos o ningún síntoma), épocas de gran actividad (exacerbación) y en algunos casos la enfermedad puede desaparecer en forma espontánea.¹⁵



LEC: Entidad subclínica, enfermedad inflamatoria crónica, recidivante, de naturaleza autoinmune con potencialidad de afectación cutánea que presenta eritema malar.

LED: Rara vez es un problema serio o se convierte en LES. Se presenta en mucosas, respetando generalmente otros órganos y víceras y se agrava con exposición al sol.

Es localizado en cabeza y cuello, se presenta alrededor de los 30 años de edad en mujeres principalmente.

Se presentan placas eritematosas con halo decreciente en cuero cabelludo, cara o cuello, ocasionalmente en tórax y brazos. Pueden inicialmente ser

pigmentadas y posteriormente despigmentarse, muchas de ellas sin afectación sistémica.

Afecta la piel, se caracteriza también por manchas rojas como brotes, aparecen en ambas mejillas y puente de la nariz (eritema malar). Las lesiones más severas dejan cicatrices y cambia la pigmentación de la piel. Pueden aparecer en otras partes del cuerpo (más fotosensibles).

Se llega a presentar pérdida irregular del cabello que a veces puede ser reversible.⁵



lupus discoide en el rostro de un niño.⁵¹

La erupción cutánea de forma redondeada o en disco (discoide) producida por el lupus genera placas elevadas, rojas y descamativas, en las cuales los poros (folículos pilosos) pueden estar taponados; además, las lesiones más antiguas sufren cicatrización. La mayoría de los individuos que padecen lupus discoide (el 90%) presenta solamente trastornos cutáneos, en comparación con quienes sufren lupus eritematoso sistémico, el cual afecta otras áreas en general.

Las lesiones cutáneas LES y LED pueden ser idénticas, esto se determina con una anamnesis y una exploración clínica para descartar la manifestación cutánea inicial de LES. Las pruebas diagnósticas incluyen biopsia del borde activo de la lesión, recuento de células sanguíneas, pruebas de ANA y estudios de la función renal. La anamnesis nos ayuda a descartar otras patologías. Los anticuerpos anti- ADN de cadena doble están siempre ausentes en LED.

LECC (lupus eritematoso cutáneo crónico): En su fase inicial es cutáneo, se presentan pápulas o máculo-placas eritematosas recubiertas en su superficie por escamas adherentes, bordes bien definidos, proceso repetitivo y persistente de inflamación con curación, deja cicatrices con hiperpigmentación que puede producir gran deformidad cutánea.^{4,15,16}

CAPÍTULO 2

ETIOPATOGENIA

Antes el lupus eritematoso sistémico era considerado de etiología desconocida, sin embargo ahora en base de investigación, se ha descubierto que existe una mutación multifactorial de varios genes aunados con otros factores predisponentes que modifican la susceptibilidad desencadenando esta enfermedad autoinmune.³⁶

2.1 Factores genéticos

Cromosomas que dan origen a LES:

Los factores genéticos determinan el camino individual frente a una infección viral o ante el consumo de una droga (medicamento) dependiendo de la capacidad de acetilación hepática de las múltiples drogas que modifican los genes.

- Cromosoma 1:

Una región del cromosoma 1 (1q41'42) predispone a los portadores a la producción de anticuerpos en la cromatina al desarrollo de LES.^{5,33}

Confiere la pérdida de tolerancia de las células B a antígenos subnucleosomales (loci Sle1a,b y c que causa la producción independiente de los ANA. El Sle1c disminuye la expresión de c. B y muta el codón 54.^{6,35}

En el ser humano, la región citogénica afectada es la 1q21-23 del cromosoma 1, la región localizada en LES es el Fc GRs IIA que se asocia a la nefritis, ya que IIA contiene arginina que disminuye la capacidad de IgG.

IIA y IIB: Inhiben antígenos específicos de células B una base de tirosina y la inhibe modificando el trayecto intracitoplasmático inhibiendo la actividad celular.⁴⁷

- Cromosoma 4:

Confiere IgM elevada e hiperactividad de las células B.

- Cromosoma 7:

Provoca la elevación de IgM e IgG y baja incidencia de glomérulonefritis. CMH (complejo mayor de histocompatibilidad).

TNF alfa (factor de necrosis tumoral alfa).

Cascada de complemento por deficiencia de algunos genes (afecta la estabilidad de complejos inmunes).³³

Principalmente la deficiencia de C1q (93%), C1r (57%) C4 (75%) C3 (23%) C2 (10%) se relaciona con la génesis de LES.²⁷

C1q, C2 y factor B combinadas contribuyen a la deficiencia renal con proteinuria y aumentan la deposición de IgG, PMN y células apoptóticas en el glomérulo.

También al exponerse a los rayos UV, los queratinocitos modifican la fisiología antiinflamatoria de C3 y C4 combinados al existir una deficiencia aumenta la severidad de ANA.

En caso de C3 solo, desarrolla en el feto anticuerpos en su contra provocando resorción fetal y la muerte.³⁵

Interleuquina 10 por polimorfismo siendo una promotora de la activación de linfocitos B, estimulando la expresión anti Ro.⁶

Óxido Nítrico que es una sustancia vasodilatadora que promueve la apoptosis y eventos pro inflamatorios, potente inductor de la acumulación de linfocitos T CD4+ y CD8+ y acumulación de la proteína p53 (efecto apoptótico).²⁷

La disminución de la producción de células B junto con IL-2 se da como el evento primario de la etiopatogenia, dando como resultado una disfunción de células T y activación de células B.³³

Otras vías:

- ❖ Defectos de señales que inhiben la actividad de los linfocitos.
- ❖ Defectos en la apoptosis.
- ❖ Actividad celular incrementada.
- ❖ Presentación incrementada de autoantígenos.
- ❖ Asociado al complejo HLA clase II complejo DR-2 y DR-3.^{5,33} Existen varios artículos que mencionan cómo afecta DR2, DR3 y HLA junto con el complejo mayor de histocompatibilidad clase II, atribuyendo una mayor susceptibilidad para las manifestaciones clínicas ya que una región de genes los inhibe.
 - ✓ HLA clase II: Contribuye y se asocia a la producción de anticuerpos normalmente inmunes en la membrana celular.²¹ Se asocia con anti-Sm (genes antígenos) y anti-Ro (anticuerpos).³⁶
 - ✓ HLA clase III: Asociados a las deficiencias de C1q, C1r/s y C2.

DR2: Influye en la mortalidad por glomérulonefritis y severa proteinuria así como en el aumento de producción de autoanticuerpos anti DNA y antihistona DNA.⁵

- Alelos del receptor FcGR IIA que participan en la enfermedad viral o bacterial.
- Déficit del complemento C1r, C1s, C1, C4, C2, C5 y C8, produciendo la pérdida de tolerancia, aumento de factores antigénicos, exeso de c. T auxiliares y siendo las responsables de la hiperactividad y producción de anticuerpos patogénicos las fases Th1 y Th2.³⁶
- Fas (TNF receptor) junto con el interferón lambda, tiene la capacidad de activar las caspasas e induce la apoptosis por la exposición de los queratinocitos a los rayos UV y activa el sistema de complemento y C3b se opsoniza con éstas células y fagocitos receptores de B2 e IL-1 inhibe la activación y Fas-Ig se une al antiFas del antígeno disminuyendo la apoptosis.^{33,38}

En conclusión Fas acelera la apoptosis de monocitos y dá como resultado la muerte celular hasta que IL-1 la inhibe.^{22,26} Éste caso solo se manifiesta en familiares recesivos de LES.³³

- Genes que participan en la farmacocinética.

Todos éstos en conjunto dan como resultado inflamación, vasculitis, deposición de complejos inmunes y vasculopatías, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica inmune, tiroiditis, entre otras.³⁶

Para producirse la enfermedad se necesita verse afectados varios genes y en México se asocia comúnmente con el cromosoma 1 y con el cromosoma 6 donde se contienen varios genes alterados, aunque también se puede asociar al primer gen⁶.

Ya sea por aleatoria o bien por herencia, se desencadena esta enfermedad junto con aquellos factores predisponentes que se mencionarán más adelante.

También se ha encontrado en personas con psoriasis y artritis reumatoide, debido a que comparte mutaciones en el mismo gen.

Los candidatos más comunes a presentar la enfermedad son:

- ❖ En familiares de pacientes con LES u otra enfermedad del tejido conjuntivo.
- ❖ En gemelos homocigotos (60%) que en heterocigotos (6%).
- ❖ Asociados con antígenos HLA clase II tanto de raza blanca como negra.

- ❖ Deficiencia parcial de C2 en gemelos heterocigotos de un 6% mayor que en el resto de los gemelos sin esta alteración.^{4,10}
- ❖ Personas que codifican por IL-10 para el antígeno Ro el cual se ubica en el brazo largo del cromosoma 1, en el locus 1q31.⁶

En México se hacen estudios al respecto a los riesgos relacionados a desarrollar el lupus eritematoso sistémico, en los cuales se han encontrado que se requiere:

- Tener antecedentes familiares de pacientes con LES o enfermedades del tejido conjuntivo.
- El uso de anticonceptivos orales por más de un año¹¹ o dos⁵⁶ y puede contribuir también a la exacerbación.
- Faringoamigdalitis de repetición.
- El uso prolongado de fármacos, de los cuales los de mayor riesgo son isoniacida (antibiótico), alfametildopa (antihipertensivo) y carbamazepina (anticonvulsionante).
- Cohabitación con perros por un periodo mayor al 50% de vida.
- Pacientes con artritis reumatoide, esclerodermia y polimiositis.
- Las hormonas sexuales femeninas durante la edad reproductiva.
- Terapia de hormona de reemplazo existe mayor riesgo de exacerbación.^{11,56}
- Los cambios rápidos hormonales antes del parto, posterior al parto, estímulo para la fertilización y administración de estrógenos, así como la segunda mitad del ciclo menstrual pueden aumentar ese riesgo que disminuye con la menopausia.⁵⁶

Se desencadena una hipersensibilidad del tipo III, dando lugar a la producción de anticuerpos que actúan contra los componentes nucleares de las propias células.²⁷

Junto con el ligando CD40 potencializan la actividad mutacional de células B³⁸ y posteriormente IL-10 disminuye la producción de Ig's, en México es por el cromosoma 1q31.³³

- ❖ IL-12: Inhibe la activación de células B, macrófagos y células dendríticas.

La alteración central según Lipsky, es la producción de IgG anti-ADN bacteriano^{20,38} con potencial patogénico, ya que muchos de los genes que codifican estos anticuerpos están mutados.

Concluye que el papel de las células B consiste en la regulación de la reactividad inmunitaria, se diferencia en células productoras de Ig's y por lo tanto el aumento de la reactividad de células B define la fisiopatogenia de LES.³⁸

Se menciona otro aspecto relacionado con la inhibición de la proteína 21 que es una cinasa que inhibe las fases del ciclo celular G1 y S junto con la proliferación celular del antígeno que inhibe el DNA de replicación que da como resultado una respuesta de apoptosis por medio de p53.

IFN lambda modifica la expresión de p21 dando como resultado el desarrollo de LES alterando la regulación de la señal de transducción de los receptores de células B por delección de genes.

Induce la muerte celular por defecto del Fas o Fas ligando aumentando la apoptosis.

Cuando existe la deficiencia de p21 se une a IgG y produce una hipergamaglobulinemia, con el aumento de número de anticuerpos se da una hipermutación somática de células B y puede producir una anemia hemolítica, aunque a niveles elevados puede inhibir la apoptosis.^{31,33}

El 60% de los casos esta deficiencia es mortal por el depósito de IgG, inflamación y proteinuria.^{20,27}

La diversificación inmune responsable por péptidos específicos (epítopes) es otro factor que influye en el desarrollo de la enfermedad siendo las "cerraduras" de reconocimiento de antígenos, de los cuales se han estudiado Sm-B y Sm-D que interactúan con distintas proteínas, pero la principal en un 78% de afinidad es la D1 por las células T.

Cabe mencionar que comparte un segmento idéntico con la afinidad de la tuberculosis, siendo el micobacterium quien pudiera iniciar la autoinmunidad.

Las células T dependiente junto con SmAg limita el número de epítopes para las células T, restringiendo los péptidos y así perdiendo la tolerancia a nivel de las criptas de los epítopes.

Sm-B restringe péptidos de los 19 que intervienen para ser reconocidos en el mapa de epítopes.¹⁷

Uno de los péptidos que se clasificó es A6, pero éste es el responsable de lupus like (simula al lupus y es reversible) unido al complejo Ro (autoantígeno) que contiene arginina siendo afín a la proteína D1.

Es un péptido que le falta la habilidad para estimular la respuesta inmune que procesa al complejo de ribonucleoproteínas nucleares (snRNPs) dando lugar a una leucopenia, trombocitopenia y aumenta los niveles de creatinina en suero.

El A6 está localizado en epítopes en la superficie del complejo de autoantígenos dando lugar a una alteración para desarrollar las manifestaciones clínicas en el proceso inmune.³⁹

Por otro lado la disfunción de células B es responsabilidad en parte de las citoquinas produciendo alteraciones inmunes en los marcadores.³³

Los marcadores más comunes que encontramos son los anti-DNA de doble cadena (82%), anti-Sm/ RNP (46%) y anti-Ro (30%), éstos no se asocian a la actividad de la enfermedad o daño renal, pero el incremento brusco de los anti-DNA de doble cadena van seguidos por la actividad clínica en sólo unas semanas, lo cual ayuda al diagnóstico.^{4,40}

En el caso de anti-Ro citoplasmático de anticuerpos en LECC los ANA son negativos, es causa del lupus neonatal.⁴

En niños el desarrollo es distinto, en un principio no se conocía la función de IgD, pero ahora se sabe que contribuyen en dos tipos de mutación en la maduración de células B alterándolas:

Una es de alta afinidad donde el Ag interviene con las células T en inducir CD30 ligando, secreta citocinas IL-4 e IL-10 para la supervivencia y proliferación.

La otra es de baja afinidad donde con la activación del Ag, las células mueren por apoptosis debido a que no reciben ayuda de células T auxiliares.

La IgD, confiere un nuevo curso de memoria de células B reduciendo su capacidad en un 90%.

Los daños de riñón son independientes a los linfocitos B.

En los niños se caracteriza por:

- Es más frecuente en niños de menor edad por la ingesta de medicamentos.
- Muta una cadena pesada de IgM (mu), bajando el nivel de mutación somática para reconocimiento.
- IgD inicia el proceso de mutación.

- Mutan en un 50% la IgM, IgD y CD38+ que son el eslabón entre Bm1 y Bm2 que sirve para la actividad linfoide en sitios de recirculación en sangre.
- Faltan células marcadoras disminuyendo la expresión CD27 para la memoria celular.
- Sufren de profunda linfopenia y disminuye la maduración de células B sin importar la terapia, ya que reduce células B precursoras en hueso medular, dando una corta duración y vida así como la aceleración de maduración.
- La etiopatogenia parece ser el crecimiento de CD38+B que es regulada por IFN- alfa, el resultado es la inhibición de células T y B en la médula ósea e induce a la autoinmunidad.¹⁹

2.2 Factores hormonales:

- Predomina en mujeres con un inicio en periodos cercanos a la menarca.
- Durante el embarazo y post parto.
- En el consumo de anticonceptivo orales con estrógenos debido a que aumentan la producción de anticuerpos y son capaces de ocasionar depresión de la inmunidad celular.^{4,10}

Tanto en hombres como en mujeres con LES se tiene una conversión de estrógenos y el estradiol por un metabolito de actividad estrogénica mantenida.

Los estrógenos estimulan los timocitos de linfocitos T CD4+ y CD8+, células B, macrófagos, la liberación de ciertas citoquinas IL-1, la expresión de moléculas HLA, los niveles séricos de DHEA pueden estar bajos, hiperprolactinemia y anomalías del eje hipotalámico de hipófisis suprarrenal.

Aceleran la producción de anticuerpos anti-DNA.^{10,33}

El hiperestrogenismo puede ser secundario a citocinas pro inflamatorias (IL-6, IL-1, TNF alfa) aumentando la conversión de andrógenos a estrógenos.²⁷

El aumento de andrógenos disminuye la enfermedad.

Cuando aumenta la testosterona disminuye la producción de Ig's.

El aumento de estrógeno en hombres y mujeres, inhibe las células T responsables en la proliferación y producción de IL-2 y aumenta el calcio afectando las superficies de expresión de CD40 ligando de las células T, que son estrógeno sensitivas, prolongando la supervivencia de células autoinmunes, disminuye la fase Th2 de células T auxiliares que no maduran correctamente, inhibe a Th1 por lo cual no existe un enlace de expresión de CD40 ligando por DHEA que la inhibe y provoca la hiperactividad de células B por Th2.⁵⁶

Sin embargo, los estrógenos tomados no son la razón que desencadena el lupus eritematoso sistémico como se menciona en el artículo *A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus*, en donde se hizo un estudio con 162 mujeres mexicanas divididas en 3 grupos las cuales tomaron: anticonceptivo oral combinado, anticonceptivo con progesterona y otro grupo con dispositivo intrauterino (DIU) con el fin de comprobar si se relacionaba con la actividad global de la enfermedad, la incidencia de brotes, el tiempo transcurrido hasta el primer brote y la incidencia de acontecimientos adversos.

Se concluyó que en ningún grupo de estas pacientes se encontró alguna influencia, por lo cual se determinó que el desarrollo o complicación de la

enfermedad es independiente a la toma de anticonceptivos orales. Y así se concluye que el efecto de los estrógenos es de los producidos en el cuerpo de manera natural ligado al cromosoma X y no de los que se toman en forma de anticonceptivos.²⁴

Un ejemplo de estas hormonas son el beta-estradiol (E2), que induce a la producción de anti-DNA, en células B, la pérdida de tolerancia, alteración de la distribución, alteración del desarrollo afectando su supervivencia, expansión, actividad en la zona marginal que está implicada en la zona de autoinmunidad.

También induce al depósito glomerular de IgG, alteración de la maduración de sus precursores para la actividad y autoreactividad de la zona marginal contribuyendo a la patogenia.

Activa células B con alta afinidad por DNA para la mutación ligera de genes, altera la selección de células B existentes en la médula ósea y dirección de actividad,^{18,27} afecta la etapa Th1 en la médula ósea para que sea una célula precursora, produce falta de delección en la etapa Th2 (maduración), altera la señal de la zona marginal fenotípica y activa las células T independientes con CD4 para la autoinmunidad depositando en las células dendríticas complejos antígeno-anticuerpo.¹⁸

Por otro lado el efecto de la prolactina para el desarrollo de LES es debido a una alteración de la hipófisis anterior que se ve comprometida por la liberación anormal de prolactina que se eleva en los niveles séricos por encima de los 20 ng/ml. Debido a diversas causas como es la suspensión de la bromocriptina, el embarazo, el hipotiroidismo, la insuficiencia renal, los prolactinomas, que son estimulados por las citocinas o defectos en los mecanismos de control de la prolactina, o bien que los linfocitos en pacientes con LES activo secreten prolactina en cantidades suficientes como para incrementar los valores séricos.

En caso de pacientes con prolactinomas (mayor a 200ng/ml) puede evolucionar a LES al suspender la bromocriptina

La razón por la cual se trata a los pacientes con LES con bromocriptina es porque la prolactina al actuar como citocina pro-inflamatoria e inmunoestimuladora, se asocia con la actividad y con los órganos afectados, la bromocriptina restaura la inmunocompetencia, la tolerancia inmune y mejora la sobrevida alterada por la prolactina^{27,37} debido a que disminuye la IL-2.^{33,36}

La prolactina en conjunto con la IL-6 en la glomerulonefritis es respuesta de una comunicación anormal del sistema neuroendócrino.³⁷

La prolactina participa en la expresión clínica y patogenia de LES.

Las citocinas estimulan y amplifican la respuesta inmune inflamatoria, Una especie de prolactina es la 60-kDa responsable del desarrollo de LES porque presenta hiperprolactinemia y aumento de IgG formador primario de anticuerpos.³³

El aumento de glucocorticoides previene la autoreactividad.

El hipotálamo con corticotropina junto con IL-1 activa la respuesta inmune severa³⁶ participando en la formación de autoanticuerpos y en la ruptura de la tolerancia inmune.

En pacientes con autoanticuerpos anti PRL puede ser análogo al síndrome autoinmune a la insulina, éstos incrementan la prolactinemia y atenúan la actividad biológica de la prolactina.³⁴

Los alimentos como carne y leche están tratados con hormonas que pueden exacerbar el LES.³⁶

Daño directo al DNA	Aumentado.	Menor
Producción de radicales libres.	Menor.	Aumentada
Efecto epidérmico	Adelgaza el estrato córneo	Apoptosis
Células Langerhans	Inactivación y migración	Menor
Absorción por moléculas	DNA. Melanina, aa.	Melanina

2.3 Factores ambientales:

1. Exposición a los rayos UV (inicio y exacerbación de LES).¹³

En el caso de la exposición a las radiaciones ultravioleta (UV) se relacionan estrechamente con la presentación de las manifestaciones clínicas a nivel cutáneo, en la piel esto se evidencia con lesiones de fotosensibilidad en más del 75% de los pacientes con LES y en la casi totalidad de los pacientes con lupus confinado a la piel. Las características y efectos biológicos de las radiaciones ultravioleta a nivel cutáneo son bien conocidos y se relacionan directamente con su longitud de onda.

La formación de dímeros de timidina y la liberación de autoantígenos, se relacionan con la iniciación de fenómenos de apoptosis. Las radiaciones ultravioletas tipo B (UVB) inducen la producción de anticuerpos contra los componentes nucleares, dando un patrón de respuesta Th2, donde la activación de receptores de membrana (Fas y Fas ligando), la liberación de TNF- α , y su unión con el receptor *p53*, además de la activación de la vía de las caspasas ante el daño al DNA, generan una respuesta de autoinmunidad que tiende a permanecer en el tiempo (cronicidad), más aún si persiste el daño por una continua exposición a las radiaciones solares sin protección adecuada. Las radiaciones ultravioleta tipo A (UVA) se relacionan con una respuesta tipo Th1; donde los fenómenos de apoptosis cobran especial importancia, en la presentación más favorable que se observa en ciertos tipos de lupus cutáneo.¹³

La acción de las radiaciones ultravioleta sobre las células cutáneas se presenta en el cuadro siguiente:

células	UVB	UVA
Queratinocitos	IL-1, TNF alfa, IL-6, IL.8, IL-10.	IL-8, IL-10, IL-12.
Mastocitos	TNF α e histamina.	
Célula endotelial	TNF	
Célula Langerhans		IL-12

Estas respuestas son influenciadas por la diferente longitud de onda y la penetración que tienen estas radiaciones a nivel de las diferentes capas de la piel (UVB penetran hasta epidermis y UVA hasta dermis). El mecanismo de expresión de antígenos nucleares y traslocación de los antígenos citoplasmáticos (Ro por ejemplo), en los queratinocitos, genera la respuesta de anticuerpos específicos (anticuerpos anti Ro), los cuales se correlacionan con la actividad de la enfermedad y la presencia de las lesiones cutáneas.

A continuación se presenta un diagrama resumen de la acción de las radiaciones ultravioleta:

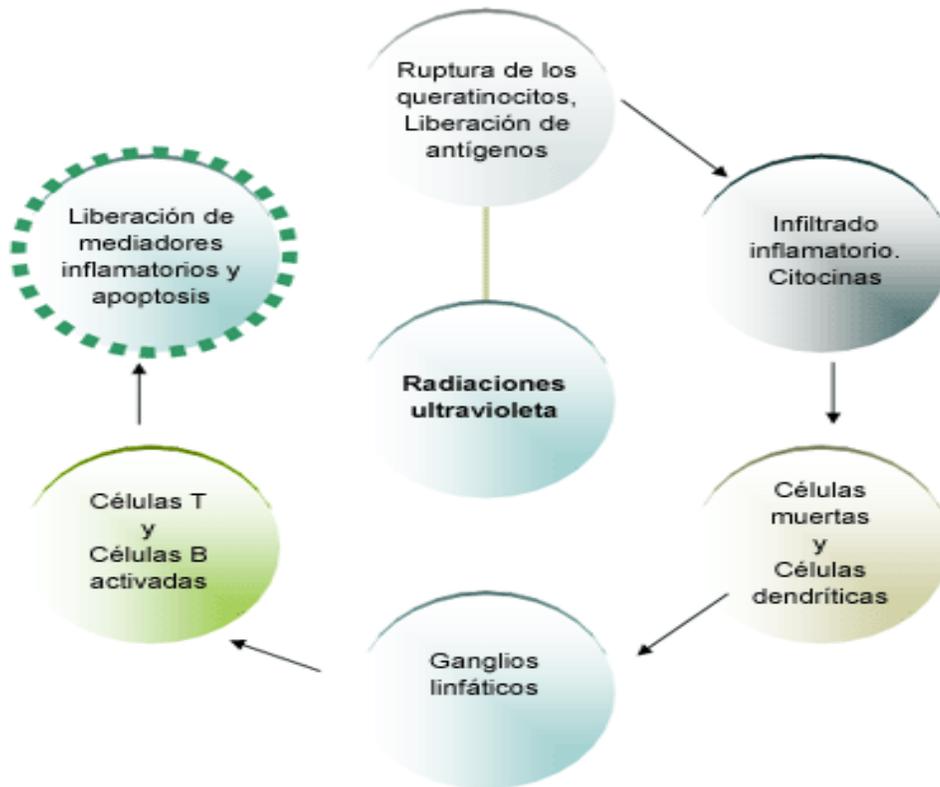


Diagrama 1. Efecto de las radiaciones ultravioleta sobre los queratinocitos y sus consecuencias.¹³

Tabaquismo:

En la década de los años noventa se han hecho estudios importantes donde se respalda que el consumo elevado superior a 20 paquetes al año se asocia con las manifestaciones de la enfermedad lúpica.

Son bien conocidos los efectos del tabaco sobre las células de la mucosa respiratoria a nivel funcional y su elevado potencial oncogénico, su acción inhibitoria sobre la producción del factor de crecimiento epitelial, su efecto nocivo a niveles de la IgA, contribuyendo a las infecciones, cambios y daños en la mucosas y asocia indirecta y directamente con la presencia de enfermedades, entre ellas el lupus.

En el caso de LES, es dado por la cantidad de compuestos nocivos del humo (compuestos bencénicos y monóxido de carbono), que se asocian con mutaciones del DNA, activación de oncogenes y aumento en la mitogénesis de linfocitos T y B, aumento en la expresión del factor tisular, alteración en la irrigación sanguínea por la vasoconstricción (fenómeno de Raynaud).

Ya que estas sustancias son acumulativas a nivel celular, se requiere de un período mayor a los diez años de suspensión del hábito para lograr una eliminación de la mayor parte de sus toxinas^{23,27}.

Estrés:

Uno de los factores que ha cobrado más importancia en estos tiempos en cuanto a la etiología de las enfermedades es éste. Su efecto como inmunosupresor ha sido muy discutido y comprobado en la psiconeuroinmunología, siendo actualmente uno de los blancos de la psicoterapia para pacientes con enfermedades crónicas que exacerban las manifestaciones cutáneas.

Si la angustia persiste, aumenta la actividad de la enfermedad favoreciendo el daño a órganos blanco. La generación del dolor constante, entorpece la capacidad para llevar a cabo las actividades cotidianas, aunado a esto es el ascenso de la morbilidad por causa de la inmunopatía.

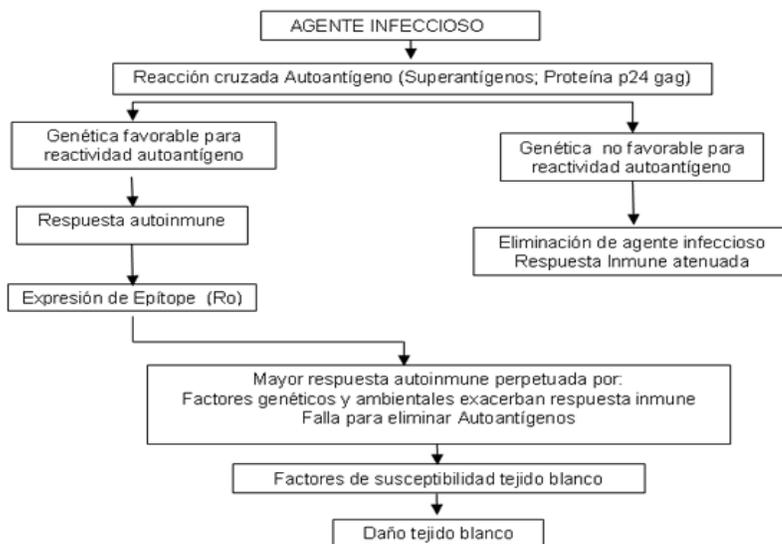
La depresión puede condicionar el aumento de la actividad de la enfermedad, por lo cual, a éstos pacientes con el fin de mejorar su situación, les es medicado antidepresivos y se les ofrece intervención familiar y personal.^{23,27}

La exposición ocupacional a metales pesados es otra razón que predispone a LES, un ejemplo de ellos es el cadmio, mercurio y el oro que producen anticuerpos antinucleares al igual que el sílice, pesticidas y el ponivinilo.^{4,5}

2.4 Factores víricos y bacterianos (exacerbación del LES):

Las infecciones son factores que modifican el curso de la enfermedad lúpica, siendo las más estudiadas las causadas por virus, no siendo menospreciables las debidas a bacterias, ya que en la actualidad ellas son foco de grandes estudios. Entre los virus que con mayor frecuencia se relacionan con exacerbaciones de las manifestaciones cutáneas del lupus tenemos los herpes virus (*Varicella zoster*, *Epstein Barr* y *Citomegalovirus*), virus de la hepatitis C, parvovirus B19 y virus de la rubéola. El mecanismo propuesto para la acción inmunológica de los agentes infecciosos como exacerbantes del lupus, se cree que es debido a una reacción cruzada por la similitud entre el antígeno Sm (Ag Sm) y la proteína p24 gag de los virus, y el antígeno Ro (Ag Ro) con proteínas de nucleocápside viral, y es por ello que los fenómenos de autoinmunidad se manifiestan en infecciones que tienden a la cronicidad.

A continuación se presenta un diagrama resumen de estos mecanismos: .²⁷



27

Las infecciones crónicas tienden a asociarse con una respuesta inmunológica de tipo Th2, donde la persistencia de los agentes causales se podría relacionar a un estímulo nocivo permanente a nivel cutáneo, condicionando efectos más

deletéreos de los que se observan en la historia natural de la patología lúpica. En lo concerniente a las infecciones agudas virales o bacterianas, éstas estimulan fenómenos de actividad de la enfermedad lúpica subyacente, los cuales revierten en su mayoría al erradicarse la infección. En las infecciones parasitarias la respuesta inmunológica ante la cronicidad no afecta mayormente las manifestaciones del lupus cutáneo, con la excepción de los pacientes que presentan un conocido terreno atópico y responden exacerbando sus manifestaciones cutáneas en respuesta a eosinofilia y aumento de inmunoglobulina E (IgE), ameritando control sintomático y terapéutica patógeno-específica.

En la actualidad el centro del estudio de los fenómenos de autoinmunidad en el lupus en relación a las infecciones y su diferente grado de agresividad y exacerbación de la respuesta inmunológica se centra en el papel de ciertos determinantes de patogenicidad principalmente a nivel bacteriano, conocidos como superantígenos, siendo muy bien estudiados y caracterizados en los bacilos entéricos gramnegativos y especialmente entre los microorganismos grampositivos en uno de los principales patógenos humanos, *Staphylococcus aureus*, cuyo péptidoglicano, toxinas de shock tóxico y enterotoxinas tienen la capacidad de activar a los macrófagos y linfocitos de forma directa (sin requerir células presentadoras de antígenos, ni moléculas de activación celular), lo cual genera la producción de citocinas y activación de las cascadas del complemento y la coagulación con grandes incrementos de interleucinas (IL) 1,2 y de TNF- α . Todo lo anterior se expresa como fenómenos pirogénicos, inflamatorios y caquetizantes que se verifican en los períodos de actividad del lupus, asociados a infecciones.²⁷

También el uso de productos químicos como conservadores, así como los tintes de cabello que son un riesgo al ser empleados por períodos mayores a los 6 años y con una sustancia llamada parafinilendiamina. Esto claro, depende de la idiosincrasia del paciente, por lo cual, cuando son candidatos a LES, se les sugiere la abstención de estos productos durante períodos prolongados.

En el caso de las prótesis mamarias de silicón se relacionan con enfermedades del tejido conectivo, pero en los últimos estudios no existe relación significativa de éstos.

En la consulta diaria se les aconseja a las pacientes abstenerse de la colocación de cualquier tipo de dispositivo protésico, por prevención se les pide evitar la lipoescultura por las complicaciones que presentan durante la cicatrización y el post-operatorio.

En el caso de los alimentos y sus aditivos como enlatados, embutidos, refrescos de cola y ahumados, pueden ser que exacerben fenómenos alérgicos y así condicionar al empeoramiento de la enfermedad.²⁷

2.5 Factores medicamentosos.

Estos agentes se han asociado como inductores de respuestas inmunológicas y productores de fenómenos que simulan autoinmunidad.

Existen diferentes clases de medicamentos, los grupos más comunes son:

- Antihipertensivos.
- Antimicóticos.
- Antimicrobianos.
- Anticonvulsivantes.
- Antineoplásicos.

Los medicamentos se relacionan con la aparición secundaria de lupus tanto sistémicos como cutáneo, los más frecuentes son:

- ❖ Hidroclorotiazida.
- ❖ Griseofulvina.
- ❖ Terbinafina.
- ❖ Minociclina.
- ❖ Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- ❖ Bloqueadores de canales Ca+.
- ❖ Atenolol.
- ❖ Fenitoína.
- ❖ Isoniazida.
- ❖ D-Penicilamina.
- ❖ Procainamida.
- ❖ Cocaína.
- ❖ Clorpromazina.
- ❖ Etarnecept.
- ❖ Docetaxel.
- ❖ Fenitoína.

- ❖ Hidralazina.
- ❖ Interferón.

La procainamida induce la producción de anticuerpos antinucleares (ANA) en meses en el 50-75% de los pacientes

La hidralazina lo presenta en un 25-30% de los casos.^{4,27,33,36}

En el caso medicamentoso se caracteriza por artralgias, poliartritis y pleuropericarditis, raras afecciones renales o neurológicas. Los anticuerpos anti-dsDNA son muy raros.

Cesa en semanas de suspender el medicamento. Si no cesa en los casos con signos severos se utilizan los corticoides de 2 a 10 semanas. La presencia de los ANA pueden persistir durante años.¹²

En caso de los implantes de silicona y desnutrición proteico-calórica puede estar relacionada con la aparición de LES.

En el caso de lupus like (simula al lupus de origen medicamentoso también) se presentan reacciones mediadas por IgE por liberación exagerada de histamina y es de los pilares de la terapéutica emplear inhibidores de la liberación de histamina, antagonistas de los receptores de histamina tipo 1 y 2, además de utilizarse en casos graves los corticoesteroides como medidas extremas por los episodios de angioedema.

La diferencia de la inducción de lupus por medicamentos y el lupus like, es que en éste último no compromete al riñón y los anticuerpos son antiDNA de una hebra, por lo cual es reversible.²⁷

CAPÍTULO 3

CUADRO CLÍNICO

3.1 Síntomas:

- Erupción en forma de alas de mariposa sobre las mejillas y cerca del puente nasal (no siempre se presenta y no es exclusivo de LES).
- Sensibilidad a la luz del sol.
- Úlceras de la boca (xerostomía).
- Dolor, rigidez en las articulaciones y músculos.
- Inflamación alrededor del corazón, pulmones o abdomen.
- Dificultad para respirar.
- Dolores en la cara, cuello, pecho.
- Problemas del sistema nervioso y riñones.
- Fatiga extrema.
- Fiebres inexplicables.
- Pérdida inusual de pelo.
- Pérdida de peso.²⁵

3.2 Signos bucales:

Inicialmente son pápulas eritematosas, redondeadas, descamativas y con atrofia central de 5-10 mm. de diámetro con taponamiento folicular.⁴

En LES: Las lesiones en el labio son en la zona bermellón, eritematosa y que no deja cicatriz, con queratosis y ulceración.²⁹

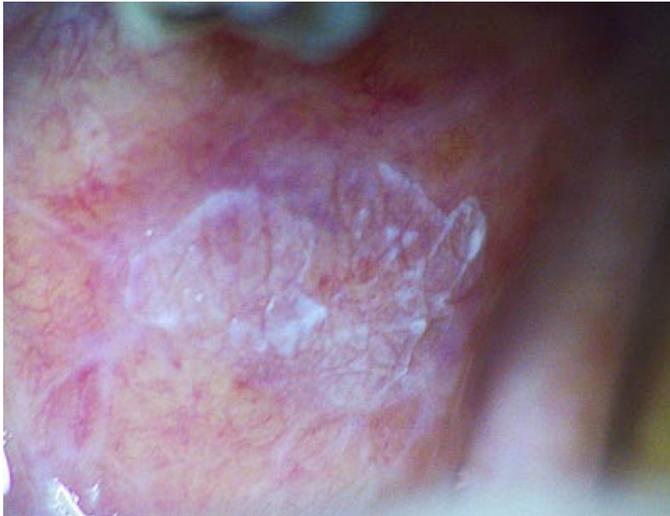
El lupus discoide: Las lesiones del labio son placas eritematosas en forma de disco con bordes hiperpigmentados que en la periferia van cicatrizando, es de color blanquecina con estrías queratósicas.²⁹

Ambas principalmente aparecen en el labio inferior por estar más expuesto al sol.⁴

El lupus tiene 3 distintas lesiones:

Reticular: La mucosa oral tiene un patrón único y bien diferenciado que consiste en líneas elevadas y finas (estrías de Wickham) conectadas, formando un enrejado o encaje, sobre un fondo eritematoso.

Se observa con mayor frecuencia en la mucosa del vestíbulo bucal, seguido de la lengua y las encías. Suele presentarse bilateralmente y rara vez es asintomático



Lesiones de tipo reticular.²⁸

El lupus erosivo aparece como una mezcla de área pseudomembranosa eritematosa y blanquecina.

Se observa con mayor frecuencia en las mucosas de la cara interior de las mejillas y del vestíbulo bucal. Ante un roce suelen sangrar y doler fácilmente por lo que obligan a cambios en la dieta (blanda, sin condimentos y no calientes.)



Lesiones erosivas.²⁸

El lupus en placas son precisamente placas blanquecinas más o menos extensas, aplanadas o ligeramente solventadas parecidas a una leucoplasia localizada.

Se observan con mayor frecuencia en la cara dorsal de la lengua, mezclada con zonas erosivas o lisas que facilitan el diagnóstico.^{16,28}

3.3 Diagnóstico:

Es de difícil diagnóstico por la diversidad de síntomas, su diagnosis se basa en la historia médica, examen físico y pruebas médicas.

Estudios de laboratorio:

- Análisis de sangre de ANA para detectar anticuerpos antinucleares.
- Análisis de orina.
- Radiografías.
- Análisis de sangre auxiliares.²⁵

En caso de la prueba positiva de ANA (98% de los casos) se realizan pruebas más específicas como:

- Anticuerpos anti-DNA de doble cadena, importante para el diagnóstico y seguimiento de sus periodos de actividad, aunque éstos anticuerpos persisten aún sin actividad.^{4,42}
- Técnica de ELISA: Aunque no diferencia antígenos de doble cadena patógenos y no patógenos, detecta anticuerpos anticardiolipina.
- Inmunofluorescencia indirecta: Detecta 100% anticuerpos antinucleares.⁴²
- Inmunofluorescencia directa: Para definir depósitos de IgG e IgM en la membrana basal de la piel.¹⁶

Los anticuerpos anti-DNA se pueden dirigir en contra del DNA, RNA y proteínas asociadas al citoplasma y actividad de complemento asociadas con RNA.^{5,36}

En general solo en LES aumenta la patogenicidad por DNA específico para epítopes en el DNA y reactividad cruzada dado al aumento de IL-10.³⁶

En el 5-10% de los casos se producen respuestas positivas falsas en las pruebas serológicas de la sífilis pero se hace una prueba de tromboplastina parcial prolongada por más de 5 segundos.^{5,8}

Los datos que se encuentran en las pruebas son:

- ❖ Niveles de complemento sérico menor en la nefritis activa.
- ❖ Los niveles de proteína C son muy bajos.
- ❖ Leucopenia y linfopenia.
- ❖ Trombocitopenia inmune grave.
- ❖ A veces es indistinguible LES de la púrpura trombocitopénica idiopática.

- ❖ Anemia normocítica normocrómica.
- ❖ Presencia de la célula LE en sangre heparinizada identifica IgG que reacciona por el ADN dañado del leucocito.
- ❖ Factores reumatoides positivos a la fijación de látex.

La Asociación Americana de Reumatismo estableció que si se cumplían más de 4 criterios para el diagnóstico indicaba muy probablemente la presencia de lupus.¹⁶

Una nueva opción es la prueba de diagnóstico de citometría de flujo que identifica anticuerpos anti-DNA de doble cadena que es un novedoso avance en su detección, pero aún es difícil su manejo ya que falta mayor capacitación para su manejo.⁴²

3.4 Supervivencia y pronóstico:

En los años 50's, el promedio de vida era de tan sólo 5 años, pero gracias al avance en la investigación, éste ha aumentado en un 90% de los pacientes a un promedio de vida de 10 años relativamente asintomáticos, inclusive si los síntomas persisten aún después de los 60 años de edad, la enfermedad toma un curso más benigno⁹

La razón principal por la cual ha mejorado la calidad y cantidad de vida del paciente, es debido al control de la fase aguda inicial.

El peor pronóstico es para hombres y niños.

El caso común de la muerte es debido a una infección por inmunosupresión de medicamentos que se utilizan para controlar la enfermedad.⁷

CAPÍTULO 4

TRATAMIENTO

4.1 Tratamiento farmacológico:

El tratamiento es sintomático con el fin de ayudar al paciente a vivir una vida de cantidad y calidad.

Se da un tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que ayudan a controlar el dolor, la inflamación y disminuye la fiebre.

Los corticoides como la prednisona ayuda a reducir la inflamación de articulaciones, riñones y otro órganos.

Se debe tomar en cuenta un caso que se reportó en España de un paciente con hepatitis que era medicado con naproxeno y una quinolona, el cual presentó una intensa hipoplasia medular.⁴¹

Los antipalúdicos son útiles para reducir el dolor y la inflamación en piel, boca y por sensibilidad al sol, por ésta última se utiliza loción protectora contra los rayos UV.

El metrotexato a la larga produce destrucción del sistema inmune como las anteriores, por esta razón éstos pacientes son supervisados periódicamente de cerca.²⁵

Se deben administrar los inmunosupresores en caso de neuropatía, afectación del SNC y citopenia grave.¹²

La ciclofosfamida a dosis altas junto con trasplante autólogo de células progenitoras es otra opción sugerida, porque se ha encontrado mejores resultados para los pacientes.^{31,32}

Otros autores comentan que el abordaje terapéutico está determinado por la actividad de la enfermedad y las características del órgano u órganos afectados.⁸

Y algunos otros consideran útil los AINES como la aspirina en caso de una tendencia trombótica asociada.⁷

Por otro lado, el ejercicio puede ayudar a mejorar el humor, disminuye el dolor, aumenta la flexibilidad, a mejorar el flujo de sangre y mantener un peso apropiado para promover una buena salud.

La terapia física ayuda a las articulaciones a restaurar su fuerza.

Se ha establecido que el consumo de alfalfa con la aparición de las lesiones cutáneas es también debido a la presencia del aminoácido L-canavalina, por lo cual se recomienda omitir el consumo en quienes tienen un diagnóstico de enfermedad lúpica.²⁷

Una dieta personalizada, sin carnes rojas, azúcar, incrementando la fruta y verdura cruda, evitando la alfalfa, el fumar, el estrés, puede mejorar la cantidad y calidad de vida del paciente con lupus eritematoso sistémico.³⁰

4.2 Aspectos bucodentales:

Se aconseja consultar con el médico del paciente antes del tratamiento en caso de:

Leucopenia: Si se administran corticoesteroides o fármacos citotóxicos el riesgo de infección es mayor.

En este caso hay que considerar el uso de antibióticos profilácticos para procedimientos quirúrgicos, periodontales y orales.

Trombocitopenia: La hemorragia anómala se detecta por medio de estudios de laboratorio:

Recuento de plaquetas: No menor a 100,000 mm³.

Tiempo de hemorragia: No mayor a 7 minutos.

Tiempo de tromboplastina parcial: En caso de ser elevado hay que considerar el anticoagulante lúpico que no es un factor de riesgo de hemorragia.

Alteraciones valvulares: Se presenta hasta un 50% de los casos, lo cual es un riesgo potencial de endocarditis bacteriana de origen dental.

Se recomienda la profilaxis antibiótica antes de un tratamiento dental que pueda producir hemorragia gingival.

Esta consiste en Amoxicilina, Ampicilina o Estearato de eritromicina una hora antes del tratamiento y 6 horas después de éste.⁵⁸

Alteración renal: Menos de 1/3 de los pacientes con esta alteración son graves.

Se debe considerar la alteración del metabolismo de los fármacos, alteraciones hematológicas e infecciones, de la última puede darse por corticoesteroides y fármacos citotóxicos .

Artritis: Se presenta en un 76% de los pacientes, se puede observar en una ortopantomografía y lateral de cráneo, erosiones condilares marcadas con

afección de ligamentos de los músculos masticadores, limitación de apertura máxima y laterotrusión, que se agrava cuando abre el paciente por largos periodos como en el caso de un tratamiento dental, dolor en el área de la ATM, crepitaciones, dolor auricular por la inflamación de la cápsula y compresión retrodiscal , así como cambios oclusales por la erosión de la ATM.⁵⁷

También presenta xerostomía y ulceraciones, por esto y por lo anterior mencionado se recomienda al paciente su visita al dentista cada 4 meses.

Conclusiones

El LES es una enfermedad autoinmune multisistémica que se caracteriza por la formación de autoanticuerpos, principalmente ANA e inflamación, con la formación y depósito de complejos inmunes, mediada por complejos Ag-Ig de gran heterogenicidad y variabilidad con etiología multifactorial.

En nuestro país no contamos con estadísticas oficiales, pero el Instituto de Biomedicina nos aproxima a un número cercano entre 800 y 1000 pacientes atendidos al año.

Afecta principalmente a la raza negra, pero también está incluida la raza llatina aunque con un menor índice, predominando el sexo femenino en edad reproductiva (20-40 años), disminuyendo el riesgo posterior a la menopausia, donde la relación con hombres que de inicio era 9-1, se empata 1-1.

Se puede presentar en niños y adolescentes, pero con menor frecuencia.

La supervivencia en el 90% de los pacientes actualmente es de 10 años debido a su control en esta etapa.

La etiología de la enfermedad está condicionada por cromosomas implicados como son el 1, 4, 6 y 7, de los cuales se han reportado que el 1 y el 6 se presentan en México.

Esto da como resultado la alteración de la función del sistema inmune, pero para que se desarrolle la enfermedad deben intervenir no uno, sino, varios factores como son los hormonales, como los estrógenos, la prolactina y el estradiol; ambientales como los rayos UV, fumar y el estrés; los farmacológicos de medicamentos que se utilizan a largo plazo e infecciones víricas o bacterianas que puedan provocar una reacción autoinmune lo cual puede iniciar o exacerbar la enfermedad.

Los estudios de laboratorio ayudan a corroborar la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y otros marcadores que confirman el diagnóstico.

El tratamiento es sintomático, por lo cual se utilizan los AINES y fármacos auxiliares según el perfil de la enfermedad.

En boca encontramos que los pacientes padecen de xerostomía, por consiguiente ulceraciones, lesiones por inmunodepresión que son dolorosas, así como dolor articular y muscular.

Para el cuidado de estos pacientes en el consultorio, se debe considerar la xerostomía y lesiones de estos pacientes en el uso de prótesis, no se puede tener al paciente con la boca abierta por tiempo prolongado, debe existir un respaldo de estudios de laboratorio para descartar complicaciones como hemorragia o infección, por lo cual se debe considerar la profilaxis antibiótica y por último considerar la capacidad de acetilación renal para el uso del medicamento según su estado actual.

Es como se concluye que se tiene muchas interrogantes, por lo tanto queda abierta a la investigación para conocer más sobre su etiología y así tomar en cuenta en el futuro mejores formas de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1- Bach J, *Inmunología* 1ª. Edición, editorial Limusa, 1984 pp. 23-105, 125-257 y 594-632.
- 2- Kirkwood E, *Inmunología médica básica* 2ª. Edición, editorial Mc Graw-Hill Interamericana España S.A, 1990 pp. 6-99 y 106.
- 3- Roitt I, *Inmunología fundamentos* 10ª. Edición, Buenos Aires Argentina, editorial Médica Panamericana, 2003 pp. 28-30,57,62-64,163-199,367-398.
- 4- Correa JA, *Relación entre Lupus Eritematoso Sistémico y discoide*. Alejocorrea 2001@ Hotmail. Com
- 5- Massardo L, *Lupus Eritematoso Generalizado*, Pontificia Universidad Católica de Chile. www. PUC de Chile. Com
- 6- Ramírez J, *Patogénesis de lupus eritematoso sistémico*, Departamento de Medicina Interna Clínica I.S.S. Cúcuta Colombia. www.MedIntCúcuta.com
- 7- Goudemar J, *La fisioterapia en LES* Universidad Alfonso X “El Sabio”
- 8- Fundación Santa Fé de Bogotá, *Lupus Eritematoso Sistémico*. www.odontologia-online.com
- 9- Actual panorama médico 2001, *Lupus Eritematoso* www eswikipedia.
- 10- Sociedad Dermatológica de Nueva Zelanda, *Lupus Eritematoso Sistémico*. www.eswikipedia,
- 11- Zonana A, Rodríguez LM, Jiménez FC, Camargo A, Escobedo J, Fraga A, *Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana*, Salud pública de México, vol. 44 no. 3 mayo-junio del 2002.
- 12- Equipo de redacción IQB, Reumatología. *Enfermedades del aparato locomotor*. www.odontologia.online.com
- 13- Facultad de Ciencias Médicas “Cmdte. Manuel Fajardo” *Lupus Eritematoso Sistémico* www.insp.mx/salud/index.html
- 14- EMSA 2003 Salud hoy ILADIBA, *Lupus Eritematoso Sistémico* www.iladiba.com

- 15-Fundación Santa Fé Bogotá, *Factores genéticos de LES* www.odontología-online.com
- 16-Sosa LM, *Lupus Eritematoso Sistémico*, Revisión de literatura Universidad Central Hospital General Victorino Santaef, Venezuela www.odontología-online.com drluciososa@hotmail.com
- 17-TalkenB, Schäfermeyer K, Bailey CW, Lee D, Hoffman R, *T Cell Epítope Mapping or the Smith Antigen Reveals That Highly Conserved Smith Antigen Motifs Are the Dominant Target or T Cell Inmunity in Systemic Lupus Erythematosus*. Journal Inmunology 2001 vol:167 no.1-2 Julio 1 pp.562-568.
- 18-Grimaldi C, Michael D, Diamond B, *Cutting Edge: Expansion and Activation or A Population of Autoreactive Marginal Zone B Cells in a Model of Estrogen-Induced Lupus* Journal of Inmunology 2001 vol:167 no.3-4 Agosto 1 pp.1886-1890.
- 19-Arce E, Jackson D, Gill M, Bennett L, Banchereau J, Pascual V, *Increased Frequency of Pre-germinal Center B Cells and Plasma Cell Precursors in the Blood of Children with Systemic Lupus Erythematosus*, Journal of Inmunology 2001 vol:167 no. 3-4 agosto 15 pp. 2361-2369.
- 20-Santiago ML, Lawson B, Dummer W, Barnhouse M, Koundouris S, Wilson C, Kona DH; Theofilopoulos AN, *Roles of Cyclin Kinase_Inhibitor p21 in Systemic Autoimmunity,* Journal of Inmunology 2001 vol:167 no. 7-8 Octubre 1 pp: 4067-4073.
- 21-Paisansinsup T, Vallejo A, Luthra H, David C, *HLA- DR Modulates Autoantibody Repertoire, But Not Mortality, in a Humanized Mouse Model of Systemic Lupus Erythematosus* Journal of Inmunology 2001 vol:167 no. 78 Octubre 1 pp. 4083-4089.
- 22-Shoshan Y, Shapira I, Toubi E, Frolkis I, Yaron M, Mevorach D, *Accelerated Fas-Mediated Apoptosis or Monocytes and Maturing Macrophages from Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Relevance In Vitro Impairment or Interaction with iC3b-Opsonized Apoptotic Cells* Journal of Inmunology 2001 vol:167 no. 9-10 Noviembre 15 pp:5963-5969.

- 23-Sociedad Española de Nutrición Ortomolecular, *Cómo tratar ortomolecularmente el Lupus Eritematoso Sistémico* www.2006DSALUD.com
- 24-Sánchez G, Uribe G, Jiménez S, Mestanza PM, Lara RP, Seuc HA, Braviota M, *A Trial of Contraceptive Methods in Women with Systemic Lupus Erythematosus* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán www.jsanchez@innsz.mx
- 25-Departamento de Salud Pública de Illinois, *Latido de Salud* www.nih.gov/niams
- 26-Contenidos e Información de Salud, S.L, *Lupus Eritematoso_Sistémico*, www.Copyrightc2005websalud.com
- 27-Wallace D, *Factores asociados con la respuesta inmunológica en el Lupus cutáneo* Lupus Erythematosus 6^a. Ed. Lippincott Williams and Wilkins Publisher 2004 pp.551-571.
- 28-Vargas DA, Pontificia Universidad Católica de Chile, *Patología Quirúrgica Benigna de la Mucosa Aerodigestiva Superior*, American Journal of Medicine 2001 pp: 464-468.
- 29-Lesiones en boca www.zonabucal.com
- 30-Revista de Reumatología del Instituto Nacional de Nutrición, *Lupus Eritematoso Generalizado en Latinoamérica*. No. 54, octubre 2006.
- 31-Iladiba, *Datos Nuevos de LES* www.iladiba.com
- 32-Contenidos e Información de Salud, SL, *Los inmunosupresores, fármacos de elección para tratar el lupus* www.webSalud.com
- 33-Lahita GR, *Systemic Lupus Erythematosus* 4^a. Ed. San Diego, California, editorial ELSEVIER 2004 pp: 93-101.
- 34-Leaños ML, Bustos LH, Fraga MA, Blanco FF, Pascoe LD, *Autoanticuerpos dirigidos contra prolactina en pacientes con lupus eritematoso sistémico e hiperprolactinemia*, Hospital Siglo XXI Gineco y Obstetricia vol:66 Mayo 2001.
- 35-Molina H, *Update on complementin the patogénesis of systemic lupus erythematosus*, *Reumatología* no.14 2002 pp: 492-497.

- 36-Mok CC, Lau CS, *Pathogenesis of systemic lupus erythematosus*, Department of Medicine and Geriatrics Hong Kong 12 de Febrero 2003 no. 56 pp: 481-490.
- 37-Jara QL, Alcalá MM, Vera LO, Álvarez NJ, Miranda LJ, *Prolactina, autoinmunidad y LES*. Revista Mexicana de Reumatología 2004 no. 19(2) pp: 173-183.
- 38-Paredes C, *Lupus eritematoso sistémico: enfermedad autoinmunitaria mediada por la hiperactividad de células B*, Dermatología Rev. Mex. Vol:46, no. 3 Mayo-Junio, 2002 pp: 144.
- 39-McClain M, Lutz C, Kaufman K, Faig O, Gross T, James J, *Structural availability influences the capacity of autoantigenic epitopes to induce a widespread lupus-like autoimmune response*, PNAS vol: 101 no. 10 Marzo 9, 2004 pp:3551-3553.
- 40-Kokuina E, Isla R, Estevez M, Caballero J, Fariñas H, *Marcadores Autoinmunes en el LES*, centro de Investigación Médica, Habana Cuba, 2003.
- 41-Rodríguez J, Valverde J, Clavaguera T, *Lupus Eritematoso* Reumatología Clínica España 2005 pp:134-136.
- 42-Ferrero P, Drenkard C, Pollino C, Cabral M, Gramron S, Barberis G, Onetti CM, Menso de Ezcurra E, *Función de la citometría de flujo en el dopaje de anticuerpos anti-DNA de doble cadena en el lupus eritematoso sistémico*, Revista Alergia México, 2005 no. 52 pp:7-17.
- 43-Rodés JT, *El Manual de Medicina* Ed. Científica y Técnica, S.A. 1993 España pp: 2818-2824.
- 44-Teixidor JR, *El Manual de Medicina*, Ed. Científica y Técnica, S.A.2004 España 234-256.
- 45-Little J, *Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico*, 5ª.edición, Editorial Harcourt España s/año pp:367-369.
- 46-Abbas K, *Inmunología celular y molecular* 4ª. Edición, editorial McGraw-Hill México, 2001 27-32,56-75,234-345.

- 47-VITAE, Academia Biomédica Digital *"Factores asociados con la respuesta inmunológica en el Lupus Cutáneo"* 2004 pp:622-629.
- 48-www.MedlinePlus. Enciclopedia
- 49-www.adam.com
- 50-www.antígeno/atlasdemedicina.
- 51-www.lesionesbucalcopyringhtMedicinaOral
- 52-www.epítopes/atlasdemedicina.com
- 53-www.atlasdeinmunología.com
- 54-www.GordonJL.A.D.A.M.MedicallustratioTeam.
- 55-www.LehrerM,UniversityofPennsyklvaniaMedicalCenter.
- 56-Helenius M, Dorrit H, Meurman J, Könönen M, Leirisalo-Repo M, Universidad de Helsinki Hospital, *Clinical and radiographic findings of the temporomandibular joint in patients with various rheumatic diseases. A case-control study*, 2005 Marzo22.
- 57-El paciente con LE en la consulta dental www.virtual.una/edu.
- 58-www.indexweb.educastur.com