



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INMUNOPATOGENIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

KAREN TINOCO FLORES

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ.



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.

Hay muchas satisfacciones en la vida, este logro sin duda es uno de ellos. Es el fruto de mucha dedicación, sacrificio, esfuerzo y tiempo, no solo por lo que implica realizar un trabajo final sino por el camino que hubo que recorrer para poder llegar aquí. Muchas veces la parte académica se va haciendo complicada por el entorno y el momento que vivimos, factores como el aspecto emocional, sentimental, laboral, económico, familiar pueden repercutir muchísimo en ello pero, que sería de la vida sin esos momentos en donde nos vemos forzados a aprender, madurar y crecer.

Primero agradezco a Dios y a la vida porque me han brindado todo lo que necesito; salud, bienestar, una familia, un hogar, una profesión, trabajo y la mayor satisfacción de todas la dicha de ser mamá.

Gracias pequeño Emi, por llegar a mi vida. Sé que ahora eres un bebé, pero cuando seas grande y puedas leer esto, quiero que sepas que te amo como jamás imagine hacerlo, eres mi motivación para seguir adelante, para levantarme día a día y luchar por ser una mejor persona, una mejor mamá.

Agradezco a mis padres Silvia y José Manuel, por todo su esfuerzo que han hecho para brindarnos lo mejor siempre y en cada circunstancia de la vida. Los admiro, los amo, son un ejemplo a seguir para mí. Gracias por su dedicación y cuidados, por darme un entorno familiar agradable, con valores, con principio, con amor. No hay palabras para describir lo agradecida que estoy con ustedes. Mejores padres no me pudieron tocar.

Oscar, sé que las cosas no han sido fáciles, y que hemos tenido momentos buenos y momentos malos, pero aun con sus altibajos, seguimos viendo

hacia el mismo lugar. Gracias por que cuando decidimos vivir juntos y compartir una vida me apoyaste y me motivaste a terminar de estudiar, porque a pesar de nuestros errores, de nuestro carácter, de nuestras actitudes, siempre has estado conmigo. Gracias por todo. Te amo.

En ocasiones no lo digo pero ustedes saben que son importantes en mi vida, llenan de alegría mis días con sus chistes y con sus ocurrencias. Siempre podrán contar conmigo cuando lo necesiten, así como yo cuento con ustedes. Los amo hermanos Julio, Carlos e Isabel.

Gracias abuelita Julia por ser una segunda mamá para mí, por tus cuidados, tu cariño y tu apoyo. Porque siempre has estado aquí, desde mi infancia y ahora que soy madre también estas para darnos cariño y cuidados a mí y al pequeño. Te quiero mucho.

Gracias tío Pepe por ser una inspiración y ejemplo a seguir profesionalmente, por alentarme a ser mejor cada día, no solo profesionalmente sino en todos los aspectos de la vida.

Gracias a mis tías, Lourdes, Laura y Julieta, porque a pesar que las labores cotidianas no permite vernos continuamente han estado en los momentos importantes de mi vida.

La licenciatura me dio grandes momentos, experiencias y conocimientos pero también me dejó grandes amigos. Gracias Karen, Hugo y Nelly por compartir desde los primeros años de la carrera. Gracias Wendy porque en ti encontré una gran amiga en nuestro último año, la sufrimos mucho, pero ahora estamos del otro lado y podemos disfrutar la satisfacción del “sí se pudo”.

Agradezco a mi Universidad, a mi Facultad, a mis profesores, por brindarme el conocimiento y la preparación necesaria para salir al mundo y decir orgullosamente “SOY DE LA UNAM”.

Agradezco al Dr. Armando Romero, gracias por confiar en mí y darme la oportunidad y la confianza de compartir la odontología, he crecido mucho en estos casi 3 años, gracias por enseñarme y compartir sus conocimientos y poder ver la odontología desde otra perspectiva.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a la Dra. Claudia Patricia Mejía, mil gracias porque en mis primeros dos años de carrera me dio las bases para entender y amar la patología, y ahora ha sido muy paciente y un gran apoyo para poder concluir esta etapa de mi vida.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVO.....	10
1. CONCEPTOS BÁSICOS DE INMUNIDAD.....	11
1.1. Tipos de inmunidad.....	11
1.1.1. Inmunidad innata.....	11
1.1.2. Inmunidad adquirida	12
1.2. Células y moléculas del sistema inmunitario	15
1.3. Tolerancia inmunológica.....	20
1.3.1. Tolerancia central.....	20
1.3.2. Tolerancia periférica.....	21
1.4. Autoinmunidad.....	21
1.4.1. Mecanismos de autoinmunidad.....	23
2. GENERALIDADES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	24
2.1. Definición.....	24
2.2. Epidemiología.....	26
2.3. Clasificación.....	27
2.4. Etiología.....	27
3. INMUNOPATOGENIA.....	30
4. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS	43
5. ASPECTOS CLÍNICOS	49
5.1. Manifestaciones clínicas.....	49

5.2. Formas clínicas	60
5.3. Diagnóstico	62
5.4. Pronóstico	64
5.5. Tratamiento	64
CONCLUSIONES	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70



INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario está constituido por células y moléculas cuya función principal es defender al cuerpo de los agentes o sustancias extrañas. Existen dos tipos de inmunidad: La inmunidad innata que es la primera en actuar ante un agente extraño, es inmediata, no específica, y no deja memoria al encuentro con él; y la inmunidad adquirida que sus características principales es que es específica, que tiene memoria y tolerancia, esta última característica se refiere a que el sistema inmune tiene la capacidad de reconocer lo “propio” de lo “ajeno”, respondiendo así ante antígenos externos y no contra el propio organismo.

Cuando la tolerancia se pierde se presenta una enfermedad autoinmunitaria, estas afectan del 3 al 8% de la población, los factores que contribuyen al desarrollo de estas pueden ser genéticos, ambientales, infecciones, entre otros. Los linfocitos T tienen un papel sumamente importante en la autoinmunidad ya que los linfocitos T cooperadores son reguladores clave en todas las respuestas inmunitarias frente a las proteínas y la mayoría de los antígenos propios implicados en las enfermedades autoinmunes son proteínas.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune del tejido conjuntivo, se caracteriza por afección de piel, articulaciones, riñón, sistema nervioso central, huesos entre otros; estos pacientes desarrollan síntomas generales como fatiga y alteraciones inmunológicas características de la enfermedad. Tiene una prevalencia de 1 por cada 2,500 individuos y afecta principalmente a las mujeres, con una relación femenino: masculino de 3:1 en la pubertad y de 9:1 después de esta, con predominio en la población hispana y afroamericana.



Los factores etiológicos implicados son de índole infecciosa, hormonal, ambiental, química y genética.

El defecto fundamental para la presencia de la enfermedad es un fracaso del mantenimiento de la autotolerancia, en consecuencia se producen numerosos anticuerpos capaces de lesionar los tejidos directamente mediante la formación de depósitos de inmunocomplejos. Los anticuerpos antinucleares (ANA) se presentan en un 98-99.5% de los pacientes y son de suma importancia para el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo también se encuentran presentes en otras enfermedades autoinmunes.

Él LES se caracteriza por la activación e hiperreactividad de Linfocitos B y formación de autoanticuerpos, mediados por la secreción de diversas citocinas producidas por linfocitos. Los principales indicadores de la enfermedad son los autoanticuerpos, complejos inmunes, factores del complemento y las células autorreactivas

Al principio la enfermedad suele dañar uno o varios órganos o sistemas, para cuando aparecen las manifestaciones clínicas, ya existe la mayor parte de los autoanticuerpos característicos de la enfermedad. Puede presentarse desde sus formas muy leves hasta muy grave y fulminante. La mayoría de los pacientes experimenta exacerbaciones que se alternan con periodos de remisión relativa, no obstante, es raro que remita completamente y permanentemente. La mayor parte del tiempo manifiestan síntomas generalizados como fatiga, mialgias y artralgias. En algunos casos se trata de una enfermedad diseminada grave que requiere la administración de corticoesteroides y que se acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso y anemia, además de otras manifestaciones específicas de los órganos afectados.



El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas características y los autoanticuerpos presentes, el paciente debe cumplir al menos cuatro de los once criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología.

El tratamiento consiste en evitar exponerse a los factores etiológicos controlables como son la exposición de luz ultravioleta y la ingesta de fármacos que inducen LES. Los medicamentos que se usan con mayor frecuencia son los antipalúdicos, glucocorticoides e inmunosupresores y el empleo de cada uno de ellos depende del tipo y la gravedad de la enfermedad.



OBJETIVO

La finalidad de este trabajo escrito es brindar información del aspecto inmunopatológico y las principales características y manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico dado que es de suma importancia que el Cirujano Dentista las conozca, porque algunas manifestaciones se presentan en cavidad oral, y así poder establecer un diagnóstico de presunción oportuno, dando la ventaja al paciente de tener un tratamiento adecuado y una mejor calidad de vida.



1. CONCEPTOS BÁSICOS DE INMUNIDAD

La inmunología es el estudio de los mecanismos fisiológicos que el ser humano y otros animales utilizan para defender su cuerpo contra la invasión, por otros organismos. ¹

Las células y moléculas responsables de la inmunidad constituyen al sistema inmunitario, y a su respuesta conjunta y coordinada a la introducción de sustancias extrañas se le conoce como respuesta inmunitaria. ²

La función fisiológica del sistema inmunitario es la respuesta a sustancias extrañas (antígenos), incluyendo microorganismos, como también proteínas, polisacáridos, macromoléculas, y sustancias químicas con consecuencias fisiológicas o patológicas. ^{1, 2}

1.1. Tipos de inmunidad

Existen dos tipos de inmunidad: la innata también llamada natural o nativa y la adquirida o específica. ³

1.1.1. Inmunidad innata

Es el conjunto de mecanismos que constitutivamente actúan contra todos los microorganismos patógenos desde el primer contacto con ellos. Esta acción es inmediata, no específica por lo que no diferencia la clase o especie de agresor y no deja memoria del encuentro con él. ³

La inmunidad innata tiene los siguientes componentes:

- Barreras físicas: Que son la primera línea de defensa del cuerpo (piel, mucosa, tejido glandular).



- Barreras químicas: Sustancias solubles especializadas que poseen actividad microbiana, así como pH ácido.
- Respuesta inflamatoria.
- Proteínas sanguíneas: por ejemplo, el sistema de complemento.
- Sistema fagocitario: Neutrófilos y macrófagos.
- Células natural killer (NK).
- Citocinas: activan y regulan una amplia variedad de células y tejidos. Funcionan como hormonas proteínicas del sistema inmunitario.
- Quimiocinas: son proteínas quimioatrayentes, reclutan células hacia los tejidos, así como dentro y fuera de los mismos. ^{1, 2}

1.1.2. Inmunidad adquirida

La respuesta inmune específica utiliza varios de los mecanismos efectores de la inmunidad innata y aumenta la actividad antimicrobiana de estos. Sus componentes son:

- Linfocitos B.
- Linfocitos T.
- Anticuerpos: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. ^{2, 3}

Presenta 6 características de gran importancia.

- Especificidad: Se refiere a que la respuesta es específica para distintos antígenos. Esto se logra mediante el reconocimiento de que una porción particular del antígeno (epítipo) por parte de un receptor de membrana específico para dicho epítipo en la superficie de un linfocito. ²
- Diversidad: El número total de linfocitos específicos para cada antígeno, llamado repertorio antigénico, es extremadamente enorme. Se ha estimado que un individuo puede discriminar entre 10⁷ y 10⁹ distintos determinantes antigénicos. Este gran número depende de la



variabilidad en la estructura de los sitios de unión de los receptores de los linfocitos. ²

- Memoria: Respuesta a subsecuentes exposiciones del mismo antígeno (respuesta secundaria). La memoria inmunológica se produce por expansión clonal de linfocitos específicos para un antígeno determinado. Esta respuesta secundaria es más rápida, más eficiente y de mayor magnitud que la respuesta primaria. ²
- Especialización: Se refiere al carácter especial y diferente de la respuesta inmune para cada antígeno. ²
- Autolimitación: Después de todas las respuestas inmunes normales, el sistema vuelve a su estado de reposo basal, también llamado homeostasis. Esto se logra eliminando el antígeno, que es el principal estímulo para la activación linfocitaria. Por otro lado, se estimulan mecanismos de regulación feedback negativo (o retroalimentación negativa) que inhiben la respuesta al antígeno. ²
- Tolerancia: Una de las propiedades más interesantes del sistema inmune. Corresponde a la capacidad de reconocer lo “propio” de lo “ajeno”, respondiendo contra los antígenos externos y no contra el propio organismo. Así, el organismo no se ataca a sí mismo. Esto resulta gracias a la eliminación o inactivación funcional de linfocitos autorreactivos (linfocitos que expresen receptores para autoantígenos). La pérdida de auto-tolerancia conduce a las llamadas enfermedades autoinmunes. ^{2, 4}

La inmunidad específica se divide en dos subtipos:

- Inmunidad humoral: mediada por anticuerpos (linfocitos B), orientada al control de microorganismos extracelulares y toxinas.
- Inmunidad celular: Mediada por linfocitos T, los cuales al sensibilizarse producen citotoxicidad por un lado y linfoquinas por el otro, induciendo



a un sistema macrofágico orientado al control de organismos intracelulares (virus).^{1, 2, 5}

En comparación con la inmunidad innata, la inmunidad específica se desarrolla cuando el cuerpo está expuesto a varios antígenos, construyendo un mecanismo de defensa, el cual es específico para cada antígeno, realizando una respuesta amplificada y más eficaz contra infecciones repetidas del mismo microorganismo (Tabla 1).²

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA INMUNIDAD INNATA Y ADQUIRIDA.		
	INNATA	ADQUIRIDA
CARACTERÍSTICAS		
Especificidad	Frente a moléculas compartidas por grupos de microbios y moléculas relacionadas producidas por células dañadas del anfitrión.	Frente a antígenos microbianos y no microbianos.
Diversidad	Limitada: codificada en línea germinal.	Muy grande: los receptores se producen por recombinación somática de segmentos genéticos.
Memoria	Ninguna.	Sí.
Falta de reactividad frente a lo propio	Sí.	Sí.
COMPONENTES		
Barreras celulares y químicas	Piel, epitelio de mucosas; moléculas antimicrobianas.	Linfocitos en epitelio; anticuerpos secretados en superficies epiteliales.
Proteínas sanguíneas	Complemento, otros.	Anticuerpos.
Células	Fagocitos (macrófagos, neutrófilos) linfocitos, citolíticos naturales, linfocíticas innatas.	Linfocitos.

Tabla 1. Inmunidad Innata y Adquirida.



1.2. Células y moléculas del sistema inmunitario

Células. Están presentes en el sistema inmunitario innato y adaptativo en forma de células circulantes en la sangre y en la linfa, en forma de grupos definidos por criterios anatómicos en órganos linfáticos y en formas celulares dispersas en casi todos los tejidos. ²

De la célula madre o pluripotencial de la médula ósea, bajo el influjo de diferentes factores de maduración y transformación, se originan dos líneas especiales: la línea mieloide y la línea linfoide. ³ Figura 1.

Línea mieloide

Las principales células que componen este linaje son;

- **Basófilos:** liberan gránulos que tienen en su interior para defendernos principalmente de parásitos.
- **Neutrófilos:** Su función es la fagocitosis y la producción de citocinas para desencadenar una respuesta inflamatoria.
- **Eosinófilos:** Liberan gránulos, que tienen en su interior enzimas específicas, en respuesta a la presencia de parásitos. También tienen cierta capacidad fagocítica.
- **Macrófagos:** Su función es la fagocitosis y la producción de citocinas para desencadenar una respuesta inflamatoria y reclutar otras células inmunes.
- **Células dendríticas:** Su función es la captación de antígenos y su presentación a otras células de la inmunidad. Son las células presentadoras de antígeno por excelencia, ayudando a activar la respuesta inmunitaria adaptativa.
- **Células cebadas:** Liberan gránulos específicos con mediadores inflamatorios como la histamina. ^{6,7}

Línea linfoide

- Células T (linfocitos T): Reconocen el antígeno y ponen en marcha la respuesta inmunitaria adaptativa.
- Células B (linfocitos B): Producen principalmente anticuerpos. También pueden presentar antígenos a los linfocitos T.
- Natural Killer (NK): Son especialmente importantes en la detección y eliminación de células infectadas por virus y células tumorales. ^{6, 7}

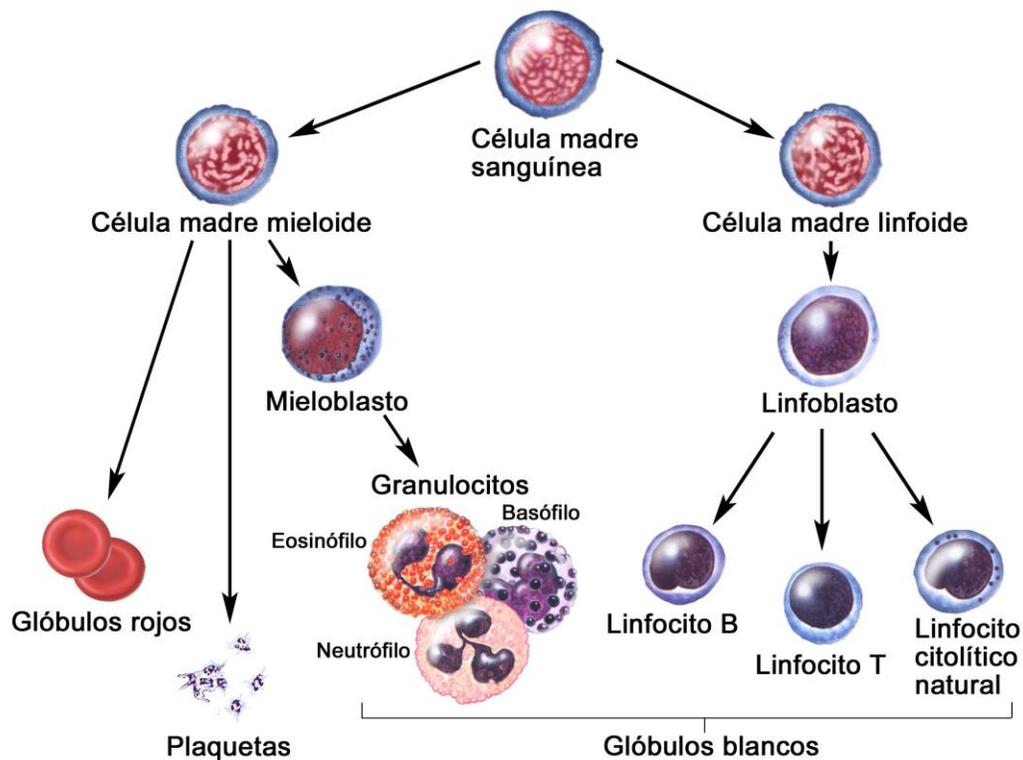


Fig. 1. Células originadas de la célula madre hematopoyética multipotencial ⁸

Moléculas. Aquellas que participan en el mecanismo de defensa inmune son las siguientes:

- PRR: (receptores de reconocimiento de patrones). Receptores presentes en la membrana de los fagocitos, neutrófilos, monocitos y en las células natural killer. Reconocen moléculas de los



microorganismos patógenos conocidas como PAMPs (patrón molecular asociado a patógenos).³

- Antígenos de histocompatibilidad: CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad). Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), también llamadas antígenos leucocitarios humanos (HLA), son el producto de un conjunto de genes responsables de que los linfocitos rechacen tejidos trasplantados y detecten elementos extraños. Estas moléculas participan, además, en la inducción de la respuesta inmune específica, a través de la presentación del antígeno a los linfocitos T. Estos marcadores moleculares, ubicados en la superficie celular, ayudan a exteriorizar el ambiente intracelular y le confieren al individuo una identidad tisular propia, reconocida por su sistema inmune. En condiciones normales, las moléculas del CMH llegan a la membrana celular unidas a elementos propios, por lo que, al presentarlos a los linfocitos T no los activan; cuando por infección o cambios patológicos de la célula, emergen, portando una molécula extraña en lugar de una propia, la célula T se activa y responde inmediatamente. En la respuesta de las células T influyen: la genética del individuo, la estructura y el origen del antígeno, la estirpe de la célula presentadora y de manera no menos importante, la región del organismo en donde se lleva a cabo.

1, 3, 9

Tipos de moléculas:

- Clase I (CMH-I). Presentan antígenos citoplasmáticos o endógenos a las células Tc-CD8, sintetizados intracelularmente, p. ej. los de origen viral o tumoral y procesados por el proteasoma (citotóxicas).⁹ Figura 2.

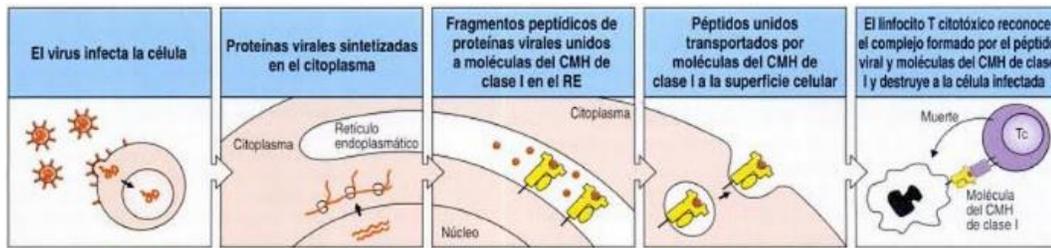


Fig. 2. Vía del CMH de Clase I. ¹

- Clase II (CMH-II). Presentan antígenos intravesiculares o exógenos a las células Th-CD4, sintetizados extracelularmente y procesados por los lisosomas (cooperadoras).⁹ Figura 3.

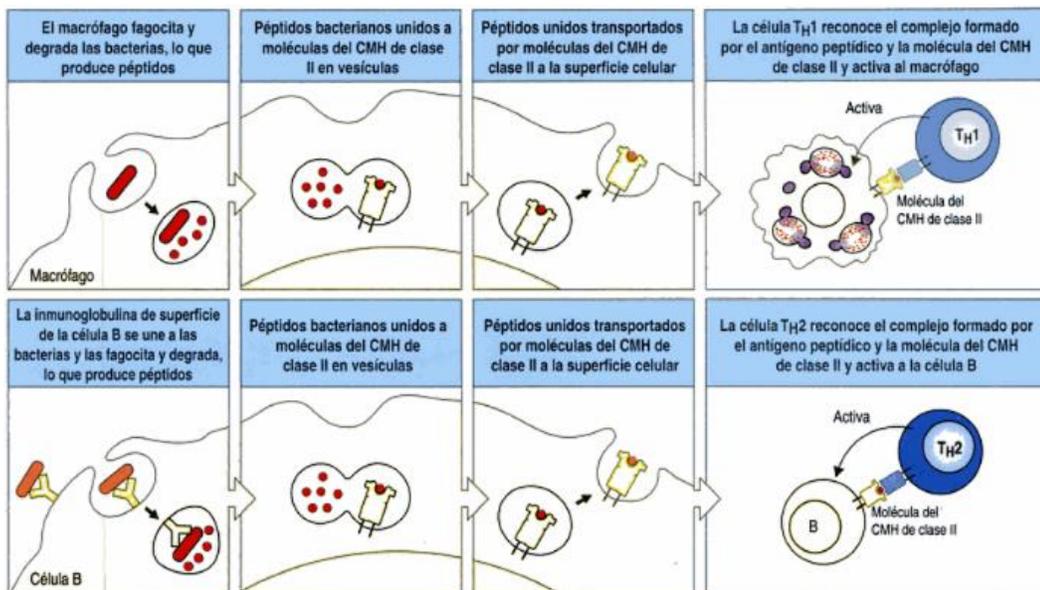


Fig. 3. Vía del CMH Clase II. ¹

Existe una región en el genoma denominada CMH-III, por su localización entre las regiones CMH I Y II, codifica para moléculas (FNT, factores del complemento: 2, 4 y B) que participan en la respuesta inmune, pero no comparten las funciones o características del CMH. ⁹

- **CDs:** (cúmulos de diferenciación) Moléculas que se ubican en la membrana de las células, que cumplen diferentes funciones y cuya identificación permite distinguir y caracterizar las sub-poblaciones celulares. En la membrana de las células del sistema inmune se han identificado más de 300 diferentes. Algunas tienen la capacidad de unirse a moléculas especiales presentes en la membrana de los microorganismos, otras reconocen moléculas producidas por las células del sistema inmune.³
- **Antígeno:** (Ag) Es toda molécula presente en microorganismos o células, que tiene la capacidad de inducir una respuesta inmune específica.³
- **Anticuerpos:** (Acs) Son proteínas llamadas inmunoglobulinas (IGS) que son producidas por células derivadas de los linfocitos B, llamadas células plasmáticas. Se generan como respuesta al contacto de estas células con un antígeno. El organismo produce un anticuerpo distinto para cada antígeno por lo que hace que la reacción antígeno-anticuerpo sea muy específica.³ Figura 4.

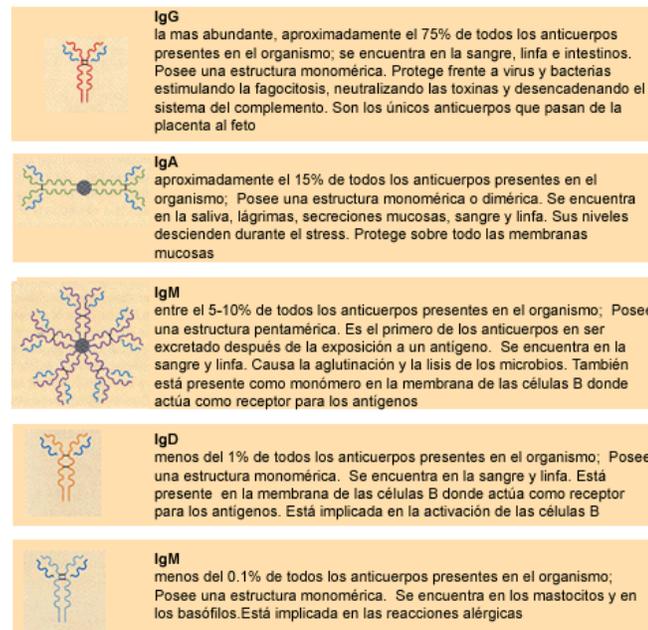


Fig. 4. Tipos de Inmunoglobulinas. ¹⁰



- Citocinas: son moléculas proteicas secretadas por diversas células y actúan como reguladoras del funcionamiento de otras. Varias son producidas por células del sistema inmune y actúan sobre otras células del mismo sistema por lo cual conocen como interleucinas (ILs)³
- Quimiocinas: son responsables de atraer a las diferentes células del sistema inmune al lugar requerido para asegurar una adecuada respuesta de defensa.³
- Moléculas de adherencia: Tienen la función de facilitar la unión de los diferentes leucocitos a las células del endotelio vascular y a la matriz extracelular para facilitar su migración de la sangre al lugar de una agresión por un patógeno.³

1.3. Tolerancia inmunológica

Se define como tolerancia a la incapacidad del sistema inmune para reaccionar frente a un antígeno específico (cuando un antígeno induce tolerancia se le denomina tolerógeno). La tolerancia puede desarrollarse para todos los epítopes de un antígeno o sólo para algunos de ellos.^{4,5}

1.3.1. Tolerancia central

Se refiere a la eliminación de los clones de linfocitos T y B durante su maduración en los órganos linfoides centrales; el timo para las células T y la médula ósea para las células B.^{4,5}

El proceso de eliminación se denomina Delección clonal. Las células mueren por apoptosis (muerte celular programada).⁴



1.3.2. Tolerancia periférica

Es el conjunto de mecanismos que silencian a las células B y T que se escapan al control de la tolerancia central. Estos mecanismos operan en los tejidos periféricos.

- Delección clonal: Es la inducción de la muerte celular por apoptosis.
- Anergia clonal: Es la inactivación funcional prolongada o irreversible de los linfocitos. Es inducida por el encuentro con antígenos en ciertas condiciones. La activación normal de las células T requiere dos señales:
 - Reconocimiento del antígeno peptídico asociado al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (que está en la superficie de las células presentadoras de antígeno; CPA).
 - Reconocimiento de moléculas coestimuladoras como B7 (que también son presentadas por las CPA) mediante el receptor CD28 de las células T. ^{4, 5}

Si el antígeno es presentado por células que no expresan coestimuladores se genera una señal negativa y el linfocito T se convierte en una célula anérgica.

- Supresión periférica por células T. Las células T supresoras tienen la capacidad de regular negativamente las respuestas inmunitarias por procesos moleculares poco caracterizados. ^{4, 5}

1.4. Autoinmunidad

A principios del siglo XX Paul Ehrlich se percató que el sistema inmunitario podría fallar, en lugar de reaccionar solo contra antígenos extraños podría centrar su ataque contra el huésped. A este estado se le denominó “horror autotoxicus”.⁵



Se estima que la enfermedad autoinmunitaria afecta entre 3 y 8% en la población mundial, lo cual la hace un problema creciente en términos de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. ⁵

Los factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad son la propensión genética y los desencadenantes ambientales, como las infecciones y la enfermedad tisular local. ²

Los genes predisponentes pueden romper los mecanismos de tolerancia frente a lo propio, y la infección o necrosis de los tejidos promueven la llegada de linfocitos autorreactivos y la activación de estas células, lo que provoca la lesión tisular. ²

Las infecciones y la lesión tisular también pueden alterar la forma en que los antígenos propios se muestran al sistema inmunitario, lo que lleva al fracaso de la tolerancia frente a lo propio y a la activación de linfocitos autorreactivos. ²

Las enfermedades autoinmunes tienen varias características generales que a continuación se describen:

- Las enfermedades autoinmunitarias pueden ser sistémicas o específicas de órganos dependiendo de la distribución de los autógenos que se reconozcan.
- Varios mecanismos efectores son responsables de la lesión tisular en diferentes enfermedades autoinmunes. Estos mecanismos son los inmunocomplejos, los autoanticuerpos circulantes y los linfocitos T autorreactivos. Las características clínicas y patológicas de las enfermedades las determina habitualmente la naturaleza de la respuesta inmunitaria dominante.
- Las enfermedades autoinmunes tienden a ser crónicas, progresivas y a perpetuarse a sí mismas. ²



1.4.1. Mecanismos de autoinmunidad

La autoinmunidad se debe a algunas combinaciones de tres aberraciones inmunitarias principales:

1. Tolerancia o regulación defectuosa. El fallo de los mecanismos de autotolerancia en los linfocitos T o B, que conduce a un desequilibrio entre la activación y el control del linfocito, es la causa subyacente de todas las enfermedades autoinmunes.
2. Presentación anómala de antígenos propios.
3. La inflamación o una respuesta inmunitaria innata inicial. ^{2, 11}

Los linfocitos T tienen un papel sumamente importante en la autoinmunidad ya que los linfocitos T cooperadores son los reguladores clave de todas las respuestas inmunitarias frente a las proteínas y la mayoría de los antígenos propios implicados en las enfermedades autoinmunes son proteínas. ^{2, 11}

Varias de las enfermedades autoinmunes están ligadas genéticamente al Complejo Mayor de Histocompatibilidad, y la función de las moléculas del CMH es presentar antígenos peptídicos a los linfocitos T. ^{2, 11}

La mayoría de las enfermedades autoinmunes son rasgos poligénicos complejos, en los que los sujetos afectados heredan múltiples polimorfismos genéticos que contribuyen a la propensión de la enfermedad, y estos genes actúan junto con los factores ambientales para provocar la enfermedad. ²



2. GENERALIDADES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

2.1. Definición

Él LES es conocido desde hace más de cinco siglos, pero su denominación ha sufrido diversas variaciones a lo largo de los años. En las primeras descripciones de los siglos XV y XVI se utilizaba el término “lupus” (lesión parecida a la mordedura de lobo) para referirse a unas ulceraciones faciales que se extendían de forma progresiva y destructiva. En el año 1833, Bielt individualizó estas lesiones cutáneas de otras parecidas (lupus tuberculoso) e introdujo el término “eritema centrífugo”, que corresponde a la forma discoide de la enfermedad. Veinte años después, Hebra y Cazenave adoptaron por primera vez la denominación “lupus eritematoso” y señalaron el predominio de la enfermedad en el sexo femenino, así como la afección articular. Posteriormente, en 1872, Kaposi describió las lesiones faciales “en vespertilio” (murciélago), características de la enfermedad, así como la posibilidad de afectación sistémica grave. Entre 1895 y 1904, Jadassohn en Viena y Osler en Baltimore describieron diversas complicaciones viscerales de la enfermedad y su carácter crónico.^{12, 13}

A partir de 1941, la atención de diversos investigadores se centra de forma especial sobre las manifestaciones sistémicas del LES y surge el concepto de “enfermedad del colágeno” al considerar que el trastorno fundamental de estas afecciones asentaba en el tejido conectivo.^{12, 13}

Así se llega a 1948, año en el que tuvo lugar un avance de singular importancia: Hargraves describe la célula LE o célula del lupus, como una célula fagocítica del sistema inmune que ha fagocitado el material nuclear desnaturalizado de algún otro tipo de célula. Por lo general esta célula fagocítica es un macrófago o un neutrófilo y dicha célula representa uno de



los elementos de mayor importancia en el diagnóstico de la enfermedad. ^{12, 13, 14}

A partir de los años 60 se empezaron a identificar los anticuerpos dirigidos contra el DNA en pacientes con afección renal o con actividad clínica y en los años 70 se reconocieron diversos anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo (anti-ENA). La descripción en los años 80 de los anticuerpos antifosfolipídicos ha aumentado el abanico de autoanticuerpos con interés clínico y patogénico que aparecen en esta enfermedad. ^{12, 13}

Gran parte de las investigaciones sobre él LES en estos últimos años han estado catalizadas por las observaciones y experiencias efectuadas en el laboratorio con modelos animales, especialmente marinos. Asimismo, se han llevado a cabo largos estudios epidemiológicos que han conducido al reconocimiento de la amplia variabilidad clínica y pronóstica de la enfermedad. ^{12, 13}

Es una enfermedad autoinmune del tejido conjuntivo que se caracteriza por afección de la piel, articulaciones, riñón, sistema nervioso central, vasos, y huesos, entre otros; estos pacientes desarrollan síntomas generales como fatiga y alteraciones inmunológicas características, además de autoanticuerpos circulantes con diferente especificidad, y la actividad inflamatoria es secundaria a la formación de complejos inmunes circulantes. ¹³ Figura 5.



Fig. 5. Características del lupus eritematoso sistémico. ¹⁵



Se caracteriza por la producción de una gran variedad de autoanticuerpos, principalmente contra ADN de doble cadena (anti-dsADN), activación del complemento, depósito de complejos inmunes y daño a múltiples órganos y sistemas. ¹⁶

2.2. Epidemiología

Con la introducción de los criterios clasificatorios, son muy abundantes los centros que publican series de 100 o más pacientes con LES, por lo que en la actualidad esta enfermedad no sólo ha dejado de ser una rareza clínica, sino que se trata de una afección de diagnóstico relativamente frecuente en el medio hospitalario. Incluso, en determinados países de Extremo Oriente, como China o el sudeste asiático, es una enfermedad muy común, por lo que se ha convertido en la enfermedad autoinmune sistémica más diagnosticada.

12

La frecuencia del LES está en aumento, fundamentalmente porque se detectan cada vez más casos de formas leves. Las tasas de incidencia y prevalencia difieren dependiendo de las zonas estudiadas. ¹²

Es el prototipo de las enfermedades autoinmunes, se presenta con una prevalencia de un caso por cada 2,500 individuos y afecta principalmente a las mujeres, con una relación femenino: masculino de 3:1 antes de la pubertad y de 9:1 después de esta. Se estima que el 15-17% de todos los casos inician en la edad pediátrica (LESp) y se ha sugerido que en población hispana y afroamericana esta proporción es mayor. ¹⁶

Los sujetos pertenecientes a estos grupos raciales suelen manifestar una enfermedad de curso más grave, fenómeno que ha sido atribuido por algunos expertos a factores socioeconómicos y ambientales. Cerca del 80% de los casos corresponde al grupo de mujeres en edad fértil, de tal manera



que se estima que 1 de cada 1.000 mujeres jóvenes se ve afectada por la enfermedad. ¹⁶

Las diferencias en incidencias y prevalencias entre los diversos estudios pueden ser debidas a varios motivos: 1) los criterios de inclusión utilizados, 2) morbi-mortalidad diferente por causas socioeconómicas y 3) diferencias reales por razones genéticas o medioambientales. ¹²

2.3. Clasificación

Existen diferentes clasificaciones que emplean criterios tales como: etiología, compromiso sistémico, afección orgánica por mencionar algunos.

La enfermedad se clasifica en una forma puramente cutánea en:

- lupus eritematoso discoide (LED).
- lupus neonatal (LN).
- lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE). ¹³

2.4. Etiología

Los factores etiológicos implicados son de índole infecciosa, hormonal, ambiental, química y genética. ^{14, 16}

La participación del agente infeccioso, concretamente de un virus, se debe a causa de diversas observaciones clínico biológicas. ¹⁴

En un 20% de los enfermos comienzan con un cuadro linfadenopático sugestivo de mononucleosis infecciosa, con serología IgM positiva contra antígenos del virus de Epstein-Barr, pero con PCR negativa. ¹⁴

La influencia hormonal se deduce por la clara prevalencia en mujeres, así como por su mayor frecuencia entre individuos con síndrome de Klinefelter.



En animales de experimentación la enfermedad se modifica con estímulos estrogénicos. ¹⁴

Por otra parte, la existencia del componente genético se fundamenta principalmente en la agregación familiar 10-20% y la alta concordancia en gemelos monocigotos 24-58%, la cual es aproximadamente 10 veces mayor que en gemelos dicigotos 2-5%, datos que han permitido estimar que la fracción de la enfermedad que puede ser atribuible a los genes (heredabilidad) es aproximadamente del 66% y que el riesgo de los hermanos de padecer la enfermedad es relativamente más alto que para otras entidades autoinmunes. ¹⁶

De hecho, se estima que la prevalencia en los familiares de primer grado es 66 veces mayor que en la población general (2.64 vs 0.04 por 100 afectados con LES e individuos sanos, respectivamente), y se ha documentado que esta incrementa cuando existe un familiar de primer grado con otra enfermedad autoinmune 4.1%, especialmente si hay más de un afectado en la familia 11.3%. ¹⁶

Otros posibles factores implicados son las radiaciones ultravioleta, como desencadenante de ciertas lesiones cutáneas, y determinadas dietas ricas en grasas, con capacidad para modificar la respuesta inmunológica. ¹⁴

Fármacos como hidralazina, procainamida, metildopa, quinidina, clorpromacina, isoniazida y minociclina se consideran inductores de lupus y justifican la participación de un elemento externo como agente etiológico. ¹⁴

La etiopatogenia más aceptada es la que considera uno o varios estímulos etiológicos que actúan sobre una serie de variables de un huésped



genéticamente susceptible, como la inmunidad celular, la humoral y el sistema mononuclear fagocítico o del complemento.¹⁴

Su interacción origina la aparición de anticuerpos, la formación de inmunocomplejos circulantes, anticuerpos citotóxicos, células citotóxicas y mediadores químicos que son los responsables de las distintas manifestaciones.^{14, 16}



3. INMUNOPATOGENIA

Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos y puede ser una enfermedad órgano específica o sistémica, lo que puede afectar a uno o varios órganos, generando varias manifestaciones clínicas debido a la ubicuidad de estos autoantígenos. ¹⁷

El defecto fundamental para la presencia de la enfermedad es un fracaso del mantenimiento de la autotolerancia, en consecuencia se producen numerosos anticuerpos capaces de lesionar los tejidos directamente mediante la formación y depósito de inmunocomplejos. ¹⁸

La presencia de numerosos autoanticuerpos en especial ANA sugiere una rotura en el mecanismo de seguimiento inmunitario y pérdida de tolerancia. Algunas manifestaciones resultan de la lesión hística, debido a la vasculitis causada por complejos inmunitarios. ¹⁹

Otras manifestaciones clínicas, por ejemplo, trombocitopenia o el síndrome de antifosfolípido secundario, son causadas por anticuerpos contra los componentes séricos o moléculas de la membrana celular. ¹⁹

La inmunidad celular trastornada también parece desarrollar un papel en esta enfermedad. Todos los datos llevan a pensar que hay muchos factores que predisponen el desarrollo de la enfermedad (Fig. 6). ¹⁹

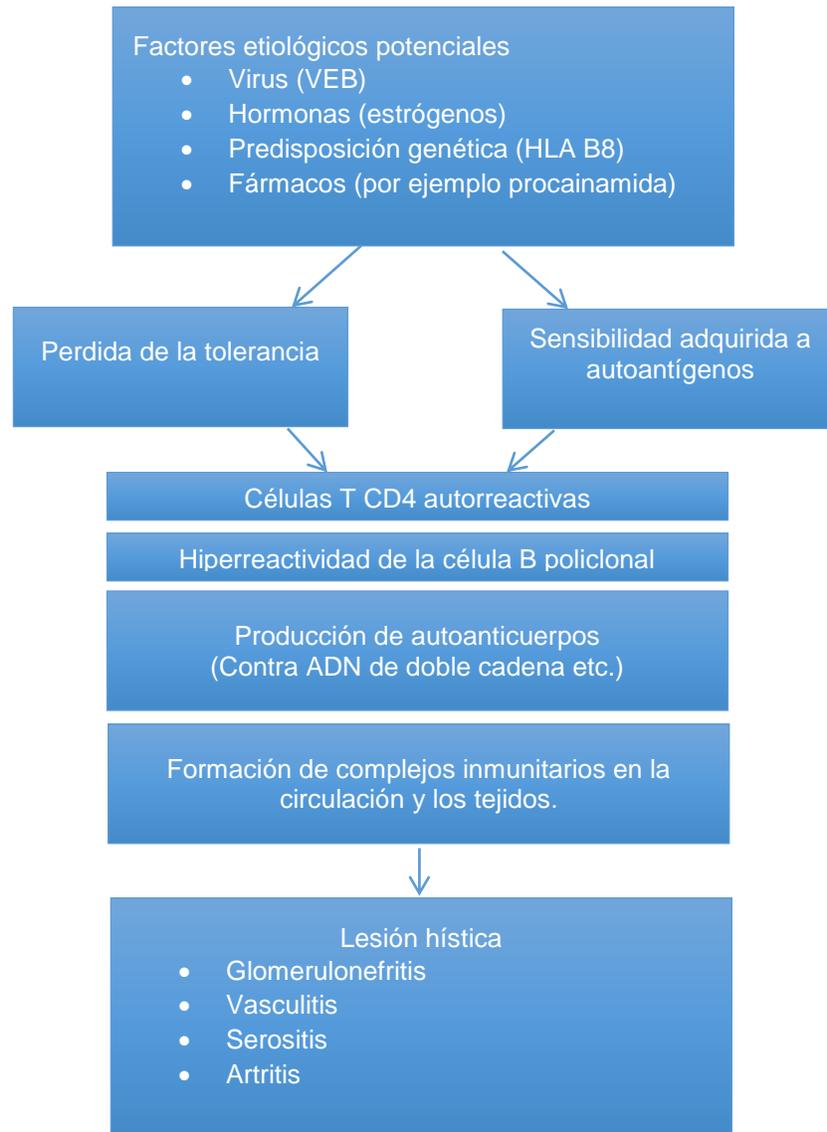


Fig. 6. Patogénesis de LES.

La producción de autoanticuerpos contra muchos antígenos es característica de la enfermedad, pero los mecanismos precisos que explican la hiperreactividad de la célula B se desconoce. Se han presentado dos hipótesis generales; la primera atribuye a la enfermedad a la activación de la



célula B policlonal, inespecífica, aunque la naturaleza del estímulo es especulativa; la segunda hipótesis, supone que los anticuerpos formados representan una respuesta a una estimulación antigénica inespecífica. El sustento de esta última teoría procede de la observación de que con el tiempo los anticuerpos formados muestran reordenamiento genético y mutaciones que son típicas de una respuesta dirigida por antígenos. Más aún, un paciente presenta con frecuencia anticuerpos contra más de un epítipo del mismo antígeno, lo que sugiere adicionalmente el papel principal de un proceso dirigido por antígenos. Aunque los antígenos incitantes no se han identificado, varios factores vuelven a los constituyentes corporales normales más inmunógenos, como una infección, la exposición a luz ultravioleta, y otros agentes ambientales que dañan las células. Los antígenos extraños pueden causar mimetismo molecular aunque no se encuentra con pruebas directas de ello. ¹⁹

Se han identificado autoanticuerpos contra muchos componentes nucleares y citoplasmáticos de la célula que no son específicos de órgano ni de especie.

¹⁸

Otro grupo de anticuerpos se dirigen contra antígenos de la superficie celular de elementos sanguíneos, mientras que otros lo hacen contra complejos de proteínas y fosfolípidos. ¹⁸

Los anticuerpos antinucleares (ANA), se dirigen contra varios antígenos nucleares y pueden agruparse en cuatro categorías:

- Anticuerpos contra ADN.
- Anticuerpos contra las histaminas.
- Anticuerpos contra proteínas no histónicas unidas al ARN.
- Anticuerpos contra antígenos nucleolares. ¹⁸



Muchos pacientes presentan anticuerpos contra las células sanguíneas como eritrocitos, plaquetas y linfocitos. ¹⁸

Entre el 40% y el 50% de los pacientes tienen anticuerpos antifosfolípidicos, que reaccionan contra una amplia variedad de proteínas unidas a fosfolípidos formando complejos. ¹⁸

Se pueden detectar alteraciones de la inmunidad humoral y celular. Existe una hiperactividad de los linfocitos B junto a una inhibición de algunas funciones reguladoras de los linfocitos T y de los macrófagos. La imposibilidad de modular esta respuesta policlonal exagerada conduce a una producción de autoanticuerpos. ¹⁴

Algunos tienen una acción directa específica del antígeno, como los antihematíes, los antiplaquetas o los antifosfolípidos, otros como los antilinfocitos participan en el propio trastorno de inmunorregulación. ¹⁴

La formación de inmunocomplejos (IC) y su depósito hístico se sigue de una respuesta inflamatoria. ¹⁴

Su capacidad para fijar complemento, el tipo de inmunoglobulina, su afinidad y las propiedades fisicoquímicas son características de los anticuerpos que contribuyen a explicar sus diferentes posibilidades patogénicas. ¹⁴

En él LES se han encontrado anticuerpos contra muchos autoantígenos (nucleares, de membrana celular, proteínas plasmáticas y de la matriz extracelular), pero la mayoría se unen a antígenos nucleares. ³

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se presentan en un 98-99.5% de los pacientes, el 0.5% que no los presentan se denominan seronegativos. Los

anticuerpos son un factor característico, pero no sólo se presentan en esta patología, inclusive se encuentra presente en títulos bajos en un 5% de la población en general aumentando su prevalencia con la edad.¹⁷ Figura. 7.

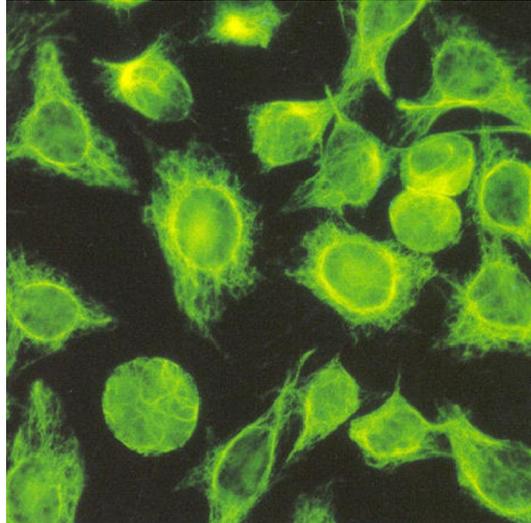


Fig. 7. Anticuerpos antinucleares encontrados en lupus eritematoso sistémico.²⁰

Se pueden encontrar 3 tipos de ANA, el primer tipo se conoce como ANA naturales y son los encontrados en títulos bajos en el organismo, el segundo se produce como el resultado de procesos infecciosos y sus títulos bajan cuando se resuelve el proceso de infección que les dio origen, y el tercer tipo de ANA son los autoinmunes, los cuales reflejan la pérdida de tolerancia a lo propio y su origen es multifactorial. ^{3, 12, 17}

El estudio de los ANA se inició con la identificación de células LE en pacientes con LES, descrito por Hargraves en 1948, a partir de su descubrimiento estas células fueron utilizadas para confirmar el diagnóstico de LES. Sin embargo años después se demostró su baja especificidad al encontrarlas presentes en Artritis Reumatoide con 25%, síndrome de Sjögren 15–20%, cirrosis pancreática (33%), hepatitis crónica activa 50–70% y en otras enfermedades 1–2% como miastenia gravis y púrpura trombocitopenia



idiopática. En 1959 Holman demostró que las células LE se debían a la presencia de anticuerpos que reconocían antígenos nucleares. ^{12, 17}

A la fecha se conocen más de 100 antígenos específicos de LES, sin embargo los más estudiados y con mayor especificidad son: DNA de cadena doble (dsDNA), DNA de cadena simple (ssDNA), antígenos nucleares extractables (ENA) como (Sm RNP, Ro y La), histonas y cromatina. ^{12, 17}

Los anticuerpo anti-sdDNA nativos o de doble cadena son muy importantes ya que son los principales para diagnóstico y análisis de la enfermedad, se observa que están presentes en el 40-60% de los pacientes, y es muy específica, en comparación con los anticuerpos anti-ssDNA que a pesar de que se halla en un 90% de los pacientes con lupus, es menos específico ya que se encuentra en otras enfermedades autoinmunes. ^{12, 17}

Los antígenos DNA son los principales promotores en el daño renal, se encuentran ubicados en el colágeno de la membrana basal del riñón y la piel, donde los anticuerpos anti-DNA se unirán a ellos, desencadenando una respuesta inflamatoria donde interviene los múltiples mediadores inflamatorios. ^{12, 17}

Los anti-nucleosomas son conjuntos de residuos nucleares ricos en histonas. Se encuentran entre el 60 y 90% de los pacientes y en el 100% en el casos inducido por fármacos. ³

Los anti-Ro son complejos ribonucleoproteicos, estos se presentan en el 40% de los casos, pasan la placenta y son responsables de trastornos de conducción cardíaca en el feto y neonato. ³ Tabla 2.



TABLA 2. AUTOANTICUERPOS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

ANTICUERPO	PREVALENCIA %	ANTÍGENO RECONOCIDO	UTILIDAD CLÍNICA
Anticuerpos antinucleares	98	Nucleares múltiples	Es el mejor estudio de detección; los resultados negativos reducen la posibilidad de LES.
Anti-dsDNA	70	DNA (doble hebra)	La concentración alta específica de LES y en algunos pacientes se correlaciona con la actividad de la enfermedad, la nefritis y la vasculitis.
Anti- Sm	25	Proteína formando un complejo con 6 especies de U1 RNA nuclear	Específica para LES, no tiene una correlación clínica definida; la mayoría de los paciente poseen también anti-RNP; más común en estadounidenses de ascendencia africana y asiáticos que en caucásicos.
Anti-RNP	40	Proteína formando un complejo con el U1 RNA γ	No es específico de LES; su concentración alta se correlaciona con cierto síndromes que tienen características similares a los síndromes reumáticos, más frecuente en estadounidenses de ascendencia africana que en caucásicos.
Anti-Ro (SS-A)	30	Proteína formando un complejo con el hY RNA principalmente de 60 a 52 kDa	No es específico para LES; correlación con síndrome de Sjögren, lupus cutáneo subagudo y lupus neonatal con bloque



			cardiaco congénito; menor riesgo de padecer nefritis
Anti- LA (SS-B)	10	Proteína de 47 kDa formando un complejo de hY RNA	Casi siempre conlleva anti-Ro; menor riesgo de padecer nefritis
Antihistona	70	Histonas vinculadas a DNA (en el nucleosoma, cromatina)	Más frecuente en el lupus medicamentoso que en LES
Antifosfolípido	50	Fosfolípidos, cofactor $\beta 2$ glucoproteína 1, protrombina	Existen 3 pruebas: dos de tipo ELISA para cardiolipina y $\beta 2$ G1, tiempo sensible de protrombina (DRVVT); predispone a hipercogulación, abortos, trombocitopenia.
Antieritrocito	60	Membrana eritrocítica	Se mide como prueba de Coombs directa; una pequeña proporción desarrolla hemólisis manifiesta
Antiplaquetario	30	Antígenos citoplasmáticos alterados y de superficie plaquetaria	Conlleva trombocitopenia pero su sensibilidad y especificidad no son suficientes; no constituye una prueba clínica útil
Antineuronal (incluye el anticuerpo antirreceptor de glutamato)	60	Antígenos de superficies neuronales y linfocitos	En algunas series el resultado positivo en el LCR se correlaciona con lupus activo del SNC
Antirribosómico P	20	Proteína de ribosomas	En algunas series el resultado positivo se correlaciona con depresión o psicosis por lupus del SNC

Tabla 2. Autoanticuerpos detectados en lupus y correlación clínica.¹¹



La primera asociación genética descrita para LES fue con la región del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) en el cromosoma 6p21.3, que contiene más de 200 genes, muchos con roles inmunológicos. La región HLA se subdivide en clase I y clase II, contienen genes que codifican para glicoproteínas que procesan y presentan péptidos para el reconocimiento por las células T, y la región clase III que contiene otros genes inmunes importantes como TNF, C2, C4A, C4B y CFB. ¹⁷

Otros genes identificados en el mapeo de la enfermedad son los siguientes:

- IRF5: Factor 5 de regulación de producción de IFN, que controla la producción de IFNs de tipo 1.
- ITGAM: Regulador de la adhesión de los leucocitos en el endotelio vascular. Este gen codifica para integrina Mac-1 y es uno de los de mayor correlación con la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad.
- STAT5: Modula la producción de citocinas por parte de macrófagos y natural killer y participa en todos los procesos inflamatorios a nivel de diferentes órganos.
- STAT4 y PTPN22 que controla la activación de los linfocitos T.
- BANK1: Participa en la señalización a partir del BCR
- TNFSF4: activa los LsCD4. ³

Las hormonas juegan un papel importante, ya que se ha observado su mayor incidencia en mujeres de edad reproductiva, donde se observa una agresión mayor durante los ciclos menstruales, en los periodos post-parto y en la gestación. Los estrógenos causan la pérdida de la tolerancia y facilitan la sobrevida de los linfocitos B autorreactivos a través del aumento en la expresión génica y de los linfocitos T CD40. Estas hormonas in vitro, actúan en la reducción de apoptosis, de células mononucleares de sangre periférica, reducción de niveles de TNF- α , activan las células dendríticas (DC) y reducen el número de colonias de granulocitos y macrófagos. Otra hormona



es la prolactina (PRL), donde ciertos estudios demuestran su papel como una verdadera citocina, y su expresión parece estar asociada a la clínica de la enfermedad, y al igual que los estrógenos, estimula la expresión de linfocitos T CD40 y el rescate de linfocitos B autorreactivos. ¹⁷

Él LES se caracteriza por la activación e hiperreactividad de Linfocitos B y formación de autoanticuerpos, mediados por la secreción de diversas citocinas producidas por linfocitos. Los principales indicadores de la enfermedad son los autoanticuerpos, complejos inmunes, factores del complemento y las células autorreactivas. Incluye además inflamación e incremento de muerte celular por apoptosis, donde se presenta una deficiencia en la eliminación de restos celulares o cuerpos apoptóticos por los fagocitos, cuyos restos se transportan en vesículas para ser liberados, obteniendo una generación constante de autoantígenos modificados, que en un individuo sano el sistema fagocítico los degrada antes de su liberación, exponiéndolos al sistema inmune. ¹⁷

Lo anterior lleva a la generación de autoanticuerpos que están dirigidos a antígenos propios. Los autoanticuerpos se unen a los antígenos propios (RNA, DNA, restos apoptóticos, etc.) que entran al torrente sanguíneo. A estas uniones se le denomina complejos inmunes (antígeno-anticuerpo) los cuales se pueden depositar en las membranas basales llevando a la activación del complemento, lo que provoca la aparición del proceso inflamatorio y en consecuencia manifestaciones clínicas dependiendo del órgano blanco un ejemplo son aquellos complejos inmunes formados por anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-sdDNA) que participan en el daño renal y cutáneo. ¹⁷

Otros complejos inmunes se unen al receptor FcγRIIIa de las células dendríticas plasmocitoides (DCp) o al receptor de antígeno del Linfocito B específico. Ya acoplados al receptor, serán internalizados y se unirán a uno de los receptores de la membrana endosómica Toll like receptor (TLR) que



son parte del sistema inmunitario innato. Se han descubierto 13 TLRs distintos localizados en membrana celular o en vesículas endosómicas y tienen gran especificidad por su ligando respectivo. El TLR-7 reconoce específicamente RNA de cadena simple y el TLR-9 a DNA (ambos en membrana endosómica), ya unidos éstos complejos antígeno-anticuerpo con los receptores TLRs activan una cascada de cinasas que conllevan a la síntesis masiva de interferón alfa (INF- α), llamado interferón tipo 1.¹⁷

También se han identificado estímulos endógenos capaces de inducir interferón tipo 1 por vías independientes a los TLRs. Además de la estimulación de INF α , se producen las citocinas IL-2, IFN γ , IL-4, IL-6, IL-10 y factor del crecimiento transformante beta (TGF-9), BAFF (BLyS) y APRIL, estas dos últimas promotoras de la supervivencia y diferenciación de LB. En la figura se muestra la producción y efecto de citocinas IL-4, IL-6 e IL-10.¹⁷

Después de la síntesis del interferón tipo 1, se estimula la activación de los linfocitos T (células autorreactivas que escaparon a la tolerancia central), los cuales interaccionan con los linfocitos B, donde ocurre la unión de receptores de los linfocitos T (TCR) con el péptido antigénico a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), produciéndose el acoplamiento entre las moléculas CD40 de LB como célula presentadora de antígenos y su enlace CD40L de los LT.¹⁷

Este acoplamiento de los LT, induce la producción de citocinas, las cuales al actuar sobre los LB estimulan la producción de anticuerpos, llevando a una mayor formación de complejos inmunes y la activación de LT citotóxicos (LTc), liberan ácidos nucleicos y proteínas por mecanismos de citotoxicidad dependientes de granzimas, que entregan autoantígenos y continúan el círculo patogénico (Fig. 8).¹⁷

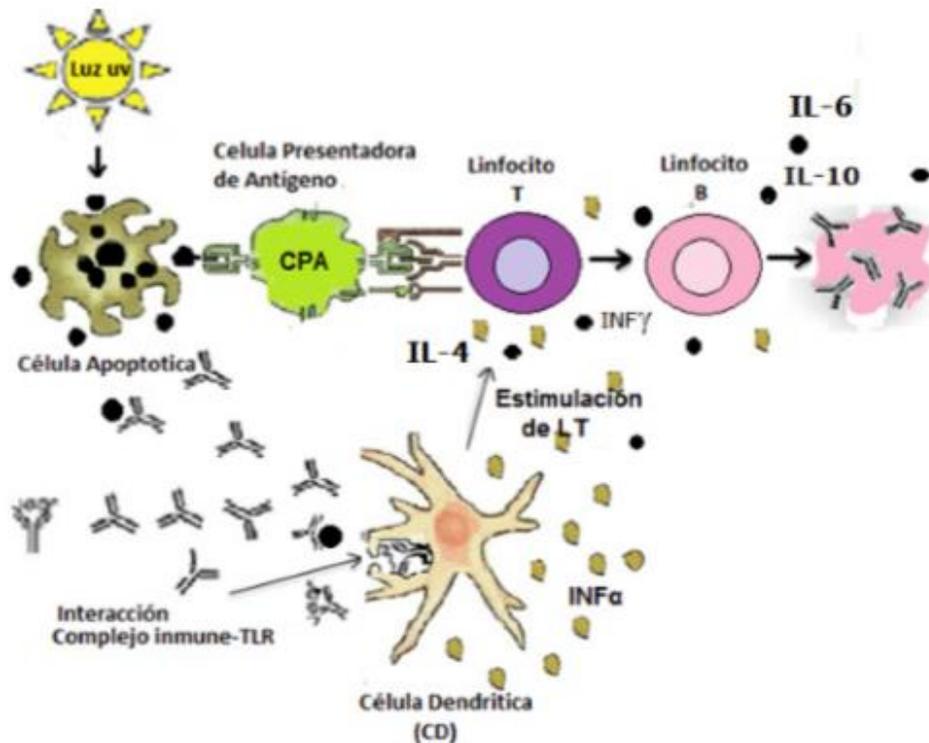


Fig. 8. Esquema general de la inmunopatogenia de LES.

Una de las citocinas más importantes en la patogenia, es el interferón tipo 1, el cual, actúa como una molécula de estrés en el sistema inmune, señalando peligro en la patogenicidad y sus efectos influyen sobre la mayoría de los procesos de regulación, es decir, actúa como un factor inmunomodulador en varias células blanco, como células dendríticas (CD), CDp, LTc, células natural killer (NK), LT cooperadores (Th), LB, etc.¹⁷

Las IL-4, IL-6, e IL-10, ayudan al desequilibrio de las Th1 y Th2, favoreciendo la respuesta Th2, las cuales tiene una participación con $INF\gamma$ al inicio de la enfermedad, favoreciendo Th1 y Th2 en fases tardías y finalmente estas interleucinas participan también con $TGF-\beta$ coestimulando las células T nativas, activándolas para diferenciarse a células Th1 o TH2.¹⁷



Para la activación constante de LB, encontramos el factor activador de LB (BAFF), el cual es regulado por $INF\gamma$ IL-10 e IL-6. El $INF\gamma$ también participa en el desequilibrio de la tolerancia hacia autoantígenos, aumentando la expresión de MHC de clase II. Otra citocina descrita en LES, es el $TNF\alpha$, que junto con $IFN\gamma$ e IL-10 están relacionadas con nefritis lúpica y la IL-6 con lupus discoide cutáneo. ¹⁷

Hay buenas razones para creer que parte significativa de la lesión en el lupus se debe al depósito de complejos inmunitarios circulantes contra antígenos propios, en particular contra el ADN: la existencia de complejos inmunitarios circulantes que contienen antígeno nuclear; la presencia de tales complejos inmunitarios en los tejidos dañados, como lo identifica la inmunofluorescencia, y la observación de que los complejos inmunitarios pueden extraerse de tejidos que contienen antígenos nucleares. ¹⁷

Pruebas adicionales sugieren que bajo ciertas condiciones la formación de complejos inmunitarios también se produce in situ. Los ejemplos incluyen anticuerpos contra componentes del tejido conjuntivo y tal vez la forma membranosa de la glomerulonefritis lúpica. ¹⁷

Asimismo la hipersensibilidad de tipo II están implicadas, ya que también se han descritos anticuerpos citotóxicos contra leucocitos, eritrocitos y plaquetas. ²¹



4. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Los vasos de pequeño calibre, las arteriolas y los capilares pueden presentar una vasculitis necrosante con depósitos de un material fibrinoide que contiene inmunoglobulinas, fibrinas y complemento.¹⁴

Un signo particular de la enfermedad es el cuerpo hematoxilínico, que consiste en una forma peculiar de necrosis basófila que se puede observar en cualquier tejido del organismo y se considera un equivalente histológico de la célula LE.¹⁴

Desde el punto de vista histológico, prácticamente todos los pacientes tienen alteraciones renales, ya sea por inmunofluorescencia o microscopia electrónica.¹⁴ Figura 9.

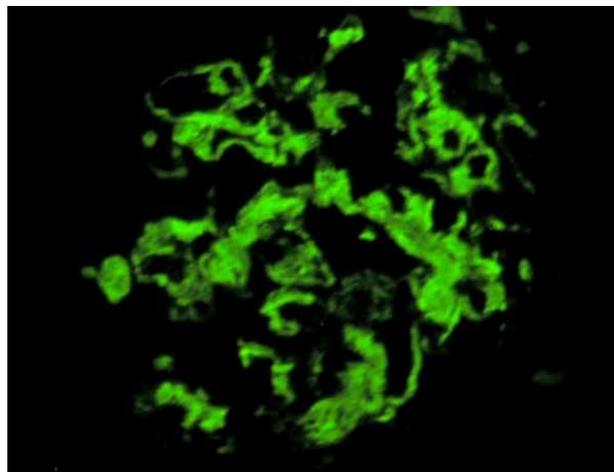


Fig. 9. Inmunoglobulinas presentes en la nefritis lúpica por inmunofluorescencia.²²

A continuación, se menciona la clasificación de la nefritis lúpica. (International Society of Nephrology y Renal Pathology Society)¹¹



- Clase I. Nefritis lúpica con afección mínima del mesangio: Glomérulos normales en el examen con microscopio de luz, pero depósitos inmunitarios en el mesangio en el examen con inmunofluorescencia.
- Clase II. Nefritis lúpica con proliferación del mesangio: Hiper celularidad únicamente del mesangio de cualquier grado o expansión de la matriz del mesangio en el examen con microscopio de luz. Algunos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados son visibles mediante inmunofluorescencia o con microscopio electrónico, pero no en el examen con microscopía de luz.
- Clase III. Nefritis lúpica focal: Glomerulonefritis focal, segmentaria o global endocapilar o extracapilar, activa o inactiva, que afecta <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios circunscritos en el subendotelio, con o sin alteraciones del mesangio.
 - Lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa focal.
 - Lesiones activas y crónicas, proliferación focal y nefritis lúpica esclerosante
 - Lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares, nefritis lúpica esclerosante circunscrita.
- Clase IV. Nefritis lúpica difusa: Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar activa o inactiva, difusa, segmentaria o global, que afecta al 50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios difusos en el subendotelio, con o sin alteraciones en el mesangio. Esta clase se divide en nefritis lúpica segmentaria difusa cuando el 50% de los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias, y nefritis lúpica difusa global cuando 50% de los glomérulos afectados tienen lesiones globales. Segmentario se define como una lesión glomerular que afecta menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asa de alambre pero con proliferación glomerular escasa o nula
 - Lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa.



- Lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa global difusa.
- Lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa.
- Lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa global difusa y esclerosante.
- Lesiones inactivas crónicas con cicatrices, nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa.
- Lesiones crónicas inactivas con cicatrices, nefritis lúpica esclerosante global.
- Clase V. Nefritis lúpica membranosa: depósitos inmunitarios subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas en el examen con microscopio de luz o en el examen de inmunofluorescencia o con microscopio electrónico, con o sin alteraciones en el mesangio. Puede presentarse en combinación con la clase III o IV, en cuyo caso ambas deben de ser diagnosticadas. Esta mostrara esclerosis avanzada.
- Clase VI. Nefritis lúpica esclerosante avanzada: >90% de los glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual. ^{11,18}

Los datos histológicos en la piel cuando se presenta la enfermedad en su forma aguda son bastante característicos, aunque no patognomónicos, y consisten en una degeneración vacuolar de las células basales de la epidermis.^{11, 14}

Cuando se trata de la forma discoide o lupus cutáneo crónico se observa hiperqueratosis, tapones foliculares, degeneración de la capa basal y un infiltrado mononuclear en la unión dermoepidérmica, perivascular y alrededor de los apéndices.^{11, 14} Figura 10.

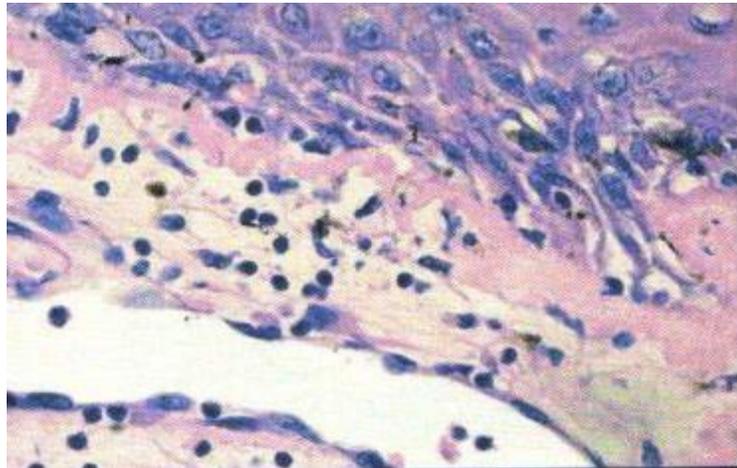


Fig. 10. Lupus Discoide. Membrana basal engrosada y vasos dilatados. ²³

En el lupus cutáneo subagudo, las lesiones se asemejan al del tipo discoide, pero el engrosamiento de la membrana basal, que aparece en las formas crónicas es mínimo o está ausente.¹⁴ Figura 11.

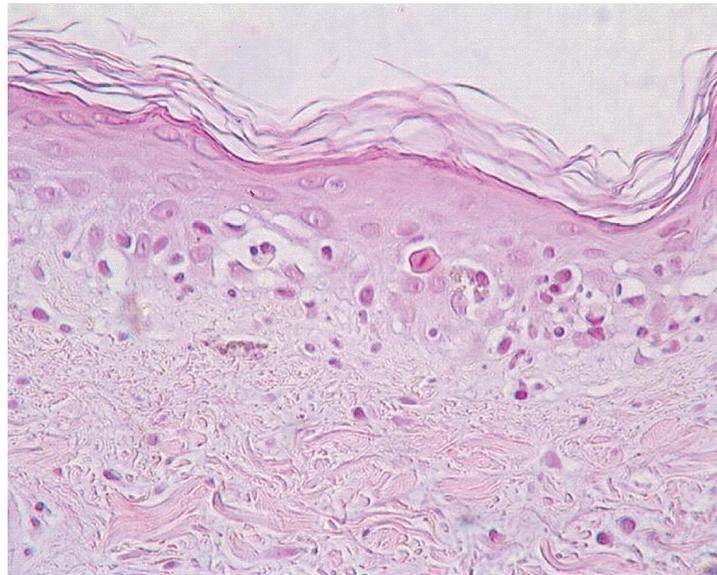


Fig. 11. Lupus cutáneo subagudo. Degeneración vacuolar de la membrana basal, queratinocitos necróticos y atrofia de la epidermis. ²⁴

Los estudios con inmunofluorescencia han demostrado depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica, tanto en la



piel lesionada como en la sana, en momentos de actividad, no obstante, su presencia no debe considerarse específica de la enfermedad.¹⁴

Los ganglios linfáticos presentan hiperplasia folicular e infiltración de células plasmáticas y macrófagos junto a áreas de necrobiosis.¹⁴

En el bazo se puede distinguir un hallazgo singular que consiste en la presencia de varias capas circulares de colágeno periarteriolar (lesiones en “piel de cebolla”).¹⁴

Tanto el pericardio como el miocardio pueden presentar grados variables de infiltración inflamatoria. Es característica la endocarditis verrugosa de Libman-Sacks, aunque pueden observarse otros tipos de lesiones en forma de engrosamiento vascular.¹⁴

En el sistema nervioso se aprecian pequeños infartos cerebrales, relacionados casi siempre con alteraciones vasculares.¹⁴

Los cuerpos citoides que pueden aparecer en el examen del fondo de ojo corresponden a microinfartos y edema perinfarto de la capa superficial nerviosa de la retina.¹⁴ Figura 12.

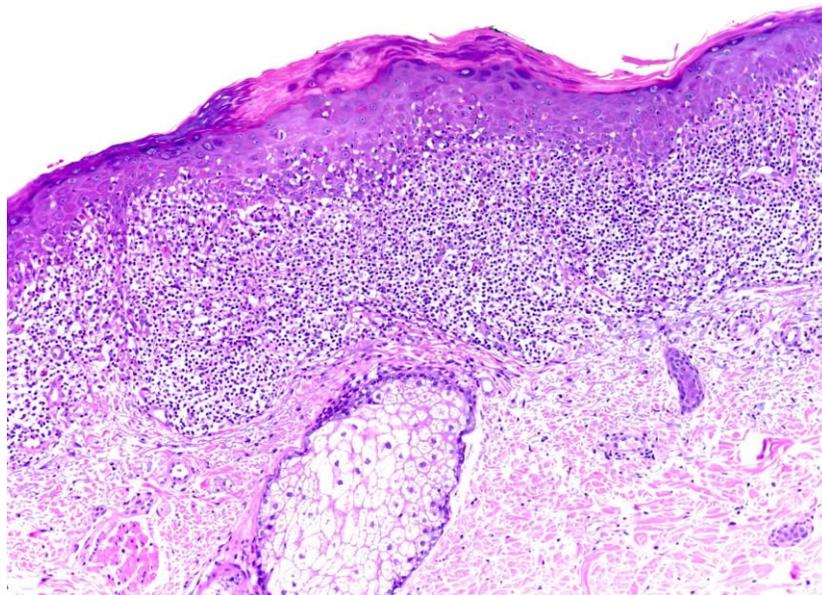


Fig. 12. Cuerpos citoides.²⁵

En el músculo además del comportamiento inflamatorio se ha descrito una peculiar miopatía vacuolar.¹⁴ Figura 13.

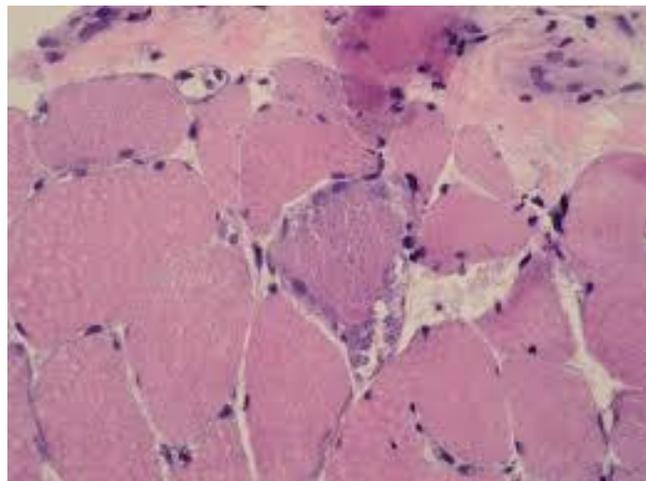


Fig. 13. Miopatía Vacuolar.²⁶



5. ASPECTOS CLÍNICOS

Al principio la enfermedad suele dañar uno o varios órganos o sistemas, para cuando aparecen las manifestaciones clínicas, ya existe la mayor parte de los autoanticuerpos característicos de la enfermedad. ¹¹

Puede presentarse desde sus formas muy leves hasta muy grave y fulminante. La mayoría de los pacientes experimenta exacerbaciones que se alternan con periodos de remisión relativa, no obstante, es raro que remita completamente y permanentemente. ¹¹

5.1. Manifestaciones clínicas

La mayor parte del tiempo manifiestan síntomas generalizados como fatiga, mialgias y artralgias. En algunos casos se trata de una enfermedad diseminada grave que requiere la administración de corticoesteroides y que se acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso y anemia, además de otras manifestaciones específicas de los órganos afectados (Tabla 3). ¹¹

➤ *Manifestaciones musculoesqueléticas*

La mayoría de los individuos con LES padece poliartritis intermitente, leve o discapacitante, caracterizada por edema de tejidos blandos e hipersensibilidad articular, casi siempre de las manos, muñecas y rodillas (Fig. 14). ²⁷



Fig. 14. Artropatía. Deformación en cuello de cisne.

Solo el 10% presenta deformidades articulares principalmente en manos y pies. Es raro observar erosiones en las radiografías, pero al presentarse se sugiere una artropatía inflamatoria. ^{11, 27}

Si el dolor es persistente en una sola articulación como la rodilla, el hombro o cadera, se debe considerar la posibilidad de una necrosis ósea isquémica, esta se presenta sobre todo en pacientes que han recibido tratamiento con glucocorticoides por vía diseminada. ^{11, 27}

Algunas veces se presenta miositis con debilidad muscular clínica, elevación de creatincinasa, datos positivos en la resonancia magnética y datos de necrosis e inflamación muscular en biopsia, pero en la mayoría de los casos existen mialgias sin miositis franca. ^{11, 27}

Los glucocorticoides y los antipalúdicos pueden provocar debilidad muscular, estos efectos adversos deben distinguirse de la enfermedad activa. ^{11, 27}



➤ *Manifestaciones cutáneas*

La dermatitis por lupus se clasifica en lupus eritematoso discoide, eritema generalizado, lupus eritematoso cutáneo subagudo y “otros”.^{11, 27}

Las lesiones discoides son circulares, con bordes eritematosos, hiperpigmentados, escamosos y ligeramente elevados con centros atróficos y despigmentados donde existe destrucción permanente de los apéndices dérmicos.^{11, 27} Figura 15.



Fig. 15. Lesiones de Lupus cutáneo discoide.²⁸

Las lesiones llegan a causar desfiguración, en particular en la cara y el cuero cabelludo.²⁷

Solo el 5% de las personas con lupus discoide padecen lupus eritematoso generalizado, no obstante, hasta el 20% de los individuos con lupus eritematoso generalizado presentan la forma discoide.^{11, 27}

El eritema más común es un exantema fotosensible poco elevado, en ocasiones escamoso, en la cara principalmente en las mejillas y la nariz conocido como exantema en mariposa, pabellones auriculares, mentón, región en “V” del cuello, tercio superior de la espalda y superficies extensoras de los brazos (Fig. 16).²⁷



Figura 16. Eritema Malar “en alas de mariposa”.

El lupus eritematoso cutáneo subagudo consta de placas escamosas y rojizas similares a las de la psoriasis o crisis de lesiones circulares, con bordes rojos.^{11, 27} Figura 17.



Fig. 17. Lupus cutáneo subagudo.²⁹

Los pacientes con manifestaciones son muy fotosensibles, la mayoría poseen anticuerpos contra Ro, característicos de esta enfermedad de tejido



conjuntivo y que son de suma importancia para establecer el diagnóstico. ¹¹,
27

Otros eritemas son la urticaria recurrente, una dermatitis similar al liquen plano, bulas y panículas presentes en el “lupus profundo”.¹¹

Con frecuencia se observan pequeñas úlceras dolorosas en la mucosa bucal, que simulan úlceras aftosas. ¹¹

Las manifestaciones cutáneas van desde leves hasta pronunciadas y en ocasiones constituyen una de las principales manifestaciones de la enfermedad.¹¹

➤ *Manifestaciones renales*

La nefritis suele ser la manifestación más grave, puesto que esta y las infecciones constituyen las principales causas de mortalidad durante los primeros 10 años de evolución. ¹¹

La nefritis suele ser asintomática en casi todos los pacientes, por lo que es importante realizar exámenes de orina frecuentes. Su clasificación es básicamente histológica. La biopsia es útil para establecer un plan de tratamiento. ¹¹

Los pacientes con daño glomerular proliferativo y peligroso generalmente presentan hematuria y proteinuria, casi el 50% desarrollan síndrome nefrótico y la mayoría padecen hipertensión. ¹¹



Si la glomerulonefritis proliferativa difusa no se corrige, el 20% de los pacientes muere o tienden a desarrollar nefropatía en etapa terminal en los primeros 10 años.^{11, 27}

➤ *Manifestaciones del sistema nervioso central*

Las manifestaciones más frecuentes es la disfunción cognoscitiva, en particular problemas de memoria y razonamiento. También son frecuentes las cefalalgias, cuando son muy intensas indican exacerbación de la enfermedad, y cuando son leves es difícil distinguir de la migraña y cefalalgia tensional. Se pueden presentar convulsiones de cualquier tipo.^{11, 27}

Algunas veces la manifestación dominante es una psicosis, y es importante distinguirla de la causada por corticoesteroides, ya que esta por lo regular aparece en la primera semana de la administración de los fármacos, utilizando 40 mg o más de prednisona o su equivalente.^{11, 27}

La mielopatía es frecuente y a menudo invalidante.¹¹

➤ *Manifestaciones vasculares*

La crisis de isquemia transitoria, apoplejía e infarto del miocardio, son manifestaciones abundantes, pero no exclusivas.¹¹

La presencia de anticuerpo antifosfolípido se asocia a hipercoagulabilidad y complicaciones trombóticas agudas, en tanto a la enfermedad crónica se acompaña de aterosclerosis acelerada.¹¹

La isquemia cerebral es causada por obstrucción focal, ya sea inflamatoria o por vasculitis, o por embolias provenientes de una placa en la carótida o de



vegetaciones fibrinosas en la endocarditis de Libman-Sack. Los infartos a miocardio suelen ser manifestaciones de un aterosclerosis acelerada.^{11, 27}

El riesgo de complicaciones vasculares es mayor en mujeres mayores a 45 años.¹¹

➤ *Manifestaciones pulmonares*

La más común es la pleuritis con y sin derrame pleural, otro dato constituyen los infiltrados pulmonares, que suelen ser difíciles de distinguir de una infección en estudios imagenológicos.^{11, 27}

Las manifestaciones pulmonares potencialmente fatales incluyen inflamación intersticial que ocasiona fibrosis, síndrome de pulmón retráctil y hemorragia intraalveolar (Fig. 18).²⁷



Fig. 18. Derrame pleural leve en seno costodiafragmático derecho.



➤ *Manifestaciones cardiacas*

La manifestación más frecuente es la pericarditis, y los problemas más graves son la miocarditis y la endocarditis fibrinosa de Libman-Sacks. El trastorno endocárdico origina insuficiencia vascular, casi siempre de la mitral o aórtica, o bien incidentes embólicos. ^{11, 27}

➤ *Manifestaciones hematológicas*

La anemia es la más recurrente, por lo general normocítica normocrómica, lo que refleja la presencia de una enfermedad crónica. ¹¹

En algunos casos la hemólisis comienza pronto y es muy intensa. También es común observar leucopenia, que suele consistir en linfopenia, no en granulocitopenia, y rara vez predispone a padecer infecciones. ^{11, 27}

➤ *Manifestaciones gastrointestinales*

Nauseas, a veces con vómito y diarrea y generalmente son la manifestación de la exacerbación de la enfermedad, lo mismo que el dolor abdominal difuso causado por peritonitis autoinmunitaria o vasculitis intestinal, o ambos problemas a la vez. ^{11, 27}

La vasculitis intestinal puede ser muy peligrosa, algunas de sus complicaciones son perforaciones, isquemia, hemorragia y sepsis. ¹¹

➤ *Manifestaciones oculares*

Se acompaña frecuentemente se síndrome de Sjögren y conjuntivitis inespecífica, pero estos rara vez ponen en peligro la vista. ¹¹



Por el contrario, la vasculitis retiniana y la neuritis óptica son manifestaciones graves, pueden provocar ceguera en un lapso de días o semanas.¹¹

Dos complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son las cataratas y el glaucoma.^{11, 27}

TABLA 3. MANIFESTACIONES Y PREVALENCIA DURANTE SU EVOLUCION	
MANIFESTACIONES	PREVALENCIA %
DISEMINADAS:	95
Fatiga, malestar general, fiebre, anorexia, pérdida de peso.	
MUSCULOESQUELETICAS:	95
Artralgias y mialgias	95
Poliartritis no erosiva	60
Deformidades de las manos	10
Miopía y miositis	25-5
Necrosis isquémica del hueso	15
CUTANEAS:	80
Fotosensibilidad	70
Eritema malar	50
Úlceras orales	40
Alopecia	40
Eritema discoide	20
Eritema por vasculitis	20
Otras (por ej. Urticaria, lupus cutáneo subagudo)	15
HEMATOLOGICAS:	85
Anemia (de enfermedades crónicas)	70
Leucopenia (<4 000 ul)	65
Linfopenia (<1 500 ul)	50
Trombocitopenia (<100 000 ul)	15
Linfadenopatía	15
Esplenomegalia	15
Anemia hemolítica	10
NEUROLOGICAS:	60
Trastornos cognositivos	50
Alteraciones emocionales	40
Cefalalgia	25
Convulsiones	20
Mononeuropatía y polineuropatía	15
Apoplejía, isquemia transitoria	10
Confusión aguda o trastornos del movimiento	2-5



Meningitis aséptica, mielopatía	<1
CARDIOPULMONARES:	60
Pleuritis, pericarditis, derrames	30-50
Miocarditis, endocarditis	10
Neumonitis por lupus	10
Arteriopatía coronaria	10
Fibrosis intersticial	5
Hipertensión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), hemorragia	<5
Síndrome de encogimiento pulmonar	<5
RENALES:	30-50
Proteinuria, cilindros celulares	30-50
Síndrome nefrótico	25
Nefropatía terminal	5-10
DIGESTIVAS:	40
Inespecíficas (nauseas, dolor leve, diarrea)	30
Enzimas hepáticas anormales	40
Vasculitis	5
TROMBOSIS:	15
Venosa	10
Arterial	5
OCULARES:	15
Síndrome de Sjögren	15
Conjuntivitis, epiescleritis	10
Vasculitis	5

Tabla 3. Manifestaciones y prevalencia.

➤ *Manifestaciones bucodentales*

La frecuencia de afectación de la mucosa bucal por esta enfermedad se ubica hasta en el 50% de los pacientes con LES.³⁰

Las lesiones bucales suelen ser asintomáticas, razón por la que generalmente pasan desapercibidas, de aquí la importancia del examen clínico bucal sistematizado y de rutina para estos pacientes. Cuando refieren sintomatología dolorosa generalmente está asociada a trauma por el cepillado.³¹

Cuando están presentes las lesiones bucales, independientemente del tipo de la enfermedad, éstas tienen características similares desde el punto de vista clínico. Se pueden presentar como una erosión de la mucosa, placas de superficie descamativa o fisuras con tendencia hemorrágica, ulceraciones, ulceraciones o erosión dentro de placas o estrías blancas irradiadas (llamadas comúnmente lesiones discoideas) y máculas eritematosas extensas que pueden o no estar acompañadas de áreas ulcerativas o erosionadas y en un mismo paciente podríamos encontrar expresión de todas ellas o combinaciones (Fig. 19, 20, 21).³¹



Fig. 19. Placas descamativas en labios.



Fig. 20. Lesión ulcerativa.



Fig. 21. Lesión erosiva en paladar.

5.2. Formas clínicas

➤ *Lupus eritematoso discoide (LED)*

El LED se presenta en todas las razas. A diferencia del LES, es más común en mujeres mayores de 40 años de edad y tiene una evolución crónica e insidiosa. El LED constituye una lesión crónica, consistente en placas eritematosas con descamación, que se localizan en piel cabelluda, orejas, cara y cuello. Los pacientes con LES y lesiones discoides habitualmente tienen baja incidencia de complicaciones renales. Los exámenes de laboratorio generalmente son negativos.¹³

Sin embargo, algunas formas diseminadas pueden cursar con anemia hemolítica y/o trombocitopenias discretas, aun cuando también se pueden presentar leucopenia y/o linfopenia, hipergammaglobulinemia, y crioglobulinas y anticuerpos anti-nucleares a títulos bajos.¹³

Los depósitos inmunes a nivel de unión dermo-epidérmica (“banda lúpica”), solamente se observan en biopsias de piel enferma. Dado que la exposición a la fracción ultravioleta (UV) de la luz solar incrementa las lesiones, es



indispensable usar filtros o protectores solares y evitar los medicamentos y/o sustancias fotosensibilizantes. ¹³

➤ *Lupus neonatal (LN)*

El síndrome de LN es una enfermedad rara debida al paso transplacentario de anticuerpos antinucleares de una madre con lupus al producto; de tal forma que el infante neonatal presenta lesiones cutáneas transitorias de lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE) y en ocasiones también presenta bloqueo cardíaco congénito (BCC). ¹³

La incidencia de esta patología es de 1 en 20,000 recién nacidos vivos. La mitad de los casos de LN exhibe lesiones cutáneas, la otra mitad presenta BCC y sólo en un 10% se presentan ambas. En relación al BCC, se presenta durante la vida intrauterina y puede ser detectado desde la 16^a y 24^a semana, pero con frecuencia es irreversible (Fig. 22) ³²



Fig. 22. Lupus Neonatal. Eritema periorbitario en antifaz o mapache.

Histológicamente se presenta una fibrosis del sistema de conducción y en ocasiones el nodo aurículo-ventricular se calcifica. La fibrosis ocasiona un bloqueo que por lo general es permanente, la mitad de los recién nacidos



con BCC se compensa y no requiere de tratamiento, la otra mitad necesita un implante de un marcapaso. Aún con este recurso, el 10% de los recién nacidos afectados no responde al tratamiento y muere de insuficiencia cardíaca. ^{13, 32}

➤ *Lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE)*

Recientemente algunas formas de lupus denominadas seronegativas, han despertado gran interés clínico por su asociación con los anticuerpos anti-Ro. Tal es el caso de una variante fotosensible que fue descrita por Sontheimer y Gilliam. ¹³

Las lesiones clínicas están constituidas por lesiones policíclicas, eritematoescamosas no cicatriciales con características e histología similar a la del LES. ¹³

La distribución de éstas ocurre principalmente en áreas expuestas al sol, especialmente en la parte superior del tórax, dorso de brazos, antebrazos, cuello y, en ocasiones, existen lesiones en la cara, piel cabelluda y extremidades inferiores. La característica serológica del SCLE es la presencia de anticuerpos anti-Ro en un 60% y en un 36% anti-La. El dato clínico más relevante es la fotosensibilidad, cuyas lesiones inclusive pueden ser inducidas por exposición a la radiación ultravioleta. ¹³

5.3. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas características y los autoanticuerpos. ¹¹



Se establece cuando el paciente cumple al menos con cuatro de los 11 criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología. (Tabla 4).

16

TABLA 4. CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.	
1) Eritema malar	
2) Erupción discoide	
3) Fotosensibilidad	
4) Úlceras orales	
5) Artritis	
6) Serositis:	a) Pleuritis, dolor o derrame pleural b) Pericarditis
7) Alteraciones renales:	a) Proteinuria más de 0.5 g/24 h b) Cilindros celulares: hemoglobina
8) Afectación neurológica:	a) Convulsiones b) Psicosis
9) Alteraciones hematológicas:	a) Anemia hemolítica b) Leucopenia c) Linfopenia d) Trombocitopenia
10) Alteraciones inmunológicas:	a) Anticuerpos anti-ADN elevados b) Anticuerpos anti-Smith c) Anticuerpos APL
11) Anticuerpos	a) ANA en valores elevados

Tabla 4. Criterios para la clasificación del lupus eritematoso sistémico.

Los ANA son positivos >98% de los pacientes, las pruebas negativas repetidas nos dicen que el diagnóstico no es LES.¹⁴

Los antígenos IgG en títulos elevados contra ADN de doble tira y los autoanticuerpos contra antígeno Sm son específicos para LES, por lo tanto su presencia favorecen en el diagnóstico de la enfermedad y la presentación de manifestaciones clínicas compatibles.¹⁴



Al encontrar en un individuo múltiples anticuerpos sin la presencia de síntomas clínicos no debe considerarse el diagnóstico de LES, aunque tales personas corren un riesgo elevado de presentar la enfermedad, ya que en el cuadro clínico comienza la mayoría de las veces años después de que aparecen los anticuerpos.¹⁴

5.4. Pronóstico

Tiene una evolución generalmente crónica y cursa en brotes de forma espontánea o al reducir el tratamiento.¹⁴

Se han detectado diversas causas que desencadenan su comienzo o exacerbación, como las infecciones, las intervenciones quirúrgicas, la exposición solar, el embarazo, la toma de anticonceptivos estrogénicos o el aborto.¹⁴

Desde el punto de vista clínico, la actividad se expresa por las nuevas manifestaciones o empeoramiento de la sintomatología ya conocida.¹⁴

El diagnóstico prematuro de la enfermedad permite medidas terapéuticas más eficaces. Un factor que influye en el pronóstico y la mortalidad es el grado de afección renal y la afección del sistema nervioso central.¹⁴

Las causas de muertes más frecuentes son infecciones, nefropatía y lesiones neurológicas.¹⁴

5.5. Tratamiento

Se recomienda evitar la exposición a los rayos ultravioleta en los pacientes fotosensibles.²⁷



Los anticonceptivos orales están contraindicados en pacientes mujeres, ya que aumenta el riesgo de trombosis.²⁷

También se debe presentar una adecuada atención a las situaciones susceptibles de reactivar la enfermedad, como embarazo, infección, aborto o intervenciones quirúrgicas.¹⁴

Los medicamentos que actualmente se usan con mayor frecuencia son los antipalúdicos, glucocorticoides e inmunodepresores. El empleo de cada uno de ellos depende del tipo y la gravedad de las manifestaciones clínicas.^{14, 27}

➤ *Antipalúdicos*

Desde el punto de vista de la relación eficacia/toxicidad, los antipalúdicos (cloroquina y, de elección la hidroxiclороquina) pueden considerarse fármacos de elección para la mayoría de los pacientes con LES. Clásicamente, han sido fármacos utilizados para tratar manifestaciones menores de la enfermedad, como astenia, artritis, pleuritis y eritema. Sin embargo, existen datos clínicos y observacionales en su mayoría que confirman un papel central de los antipalúdicos en el tratamiento de fondo del LES. Tienen un importante efecto sobre la actividad de la enfermedad, previniendo el daño irreversible y con un efecto muy consistente sobre la mortalidad.^{14, 27}

La tendencia actual es recomendar el tratamiento con hidroxiclороquina desde el inicio de la enfermedad en la inmensa mayoría de pacientes y mantenerlo de forma prolongada, incluso en presencia de actividad visceral grave y en situaciones de remisión prolongada, pese a tratamiento concomitante con glucocorticoides o inmunosupresores.^{12, 19.}



Si bien la dosis óptima de hidroxycloroquina no está bien definida, 200 mg/día suelen ser suficientes en la mayoría de los enfermos y 400 mg/día podrían ser utilizados durante los primeros 1-2 meses al inicio de tratamiento y en situaciones concretas de empeoramiento clínico. Algunos expertos sugieren que se podría disminuir la dosis a 400-600 mg a la semana, después de varios años de tratamiento, en casos leves, presencia de IR o personas mayores, pero no hay evidencia demostrada. ^{14, 27}

Desde el punto de vista de la toxicidad, son medicamentos bien tolerados con efectos adversos en su mayoría leves, destacando el depósito en retina. ²⁷

Pueden administrarse durante el embarazo y la lactancia sin problemas cloroquina y quinacrina quedarían relegadas para pacientes con intolerancia a hidroxycloroquina o formas cutáneas refractarias. ^{14, 27}

➤ *AINES*

Son de utilidad en las manifestaciones articulares y serositis, pero siempre se debe valorar los efectos adversos digestivos, elevación tensional y evitar en caso de afectación renal, así como un uso prolongado. ²⁷

➤ *Glucocorticoides*

Los glucocorticoides han sido durante años la base del tratamiento del LES. Hay que dejar clara su extrema utilidad en el tratamiento de situaciones agudas, en las que puede salvar muchas vidas. ^{14, 27}

El empleo de medicación adyuvante, como los antipalúdicos, los inmunodepresores o los pulsos intravenosos de metil-prednisolona, puede permitir que la dosis de ataque de prednisona pueda ser más baja, lejos de la



dosis ya clásica, aunque no avalada por ensayos clínicos, de 1 mg/kg/día. ^{14, 27}

En tratamientos a largo plazo, su toxicidad es inaceptable, y los glucocorticoides orales son un predictor independiente y consistente de daño irreversible en LES, por lo que, siempre que sea posible, se deberán suprimir. ^{14, 27}

Estudios recientes en artritis reumatoide muestran que la mayoría de los efectos tóxicos a largo plazo son infrecuentes con dosis de prednisona inferiores a 5/7.5 mg/día, pero en LES la opinión más generalizada es usar la dosis mínima eficaz, siendo 0 mg. lo ideal. ^{14, 27}

Recomendación en LES: no sobrepasar los 5 mg/día en terapias de mantenimiento, y suspender los glucocorticoides si la enfermedad lo permite. Valorar asociar inmunosupresores como “ahorradores” de glucocorticoides, según manifestaciones clínicas. ^{14, 27}

➤ *Inmunodepresores y terapias biológicas*

Numerosos fármacos pueden ser utilizados en pacientes con lupus. ²⁷

Se deben reservar para tratamiento de formas graves y/o refractarias de la enfermedad, como por ejemplo la nefropatía lúpica. ²⁷

Sin embargo, pueden ser de gran utilidad como ahorradores de glucocorticoides en pacientes que, para su control clínico, precisen dosis de prednisona superiores a 5 mg/día de forma continuada. ^{14, 27}



El perfil de toxicidad de cada uno de estos fármacos puede variar, siendo más frecuentes los efectos secundarios hematológicos, infecciones y afectación hepática. ^{14, 27}

Las indicaciones también varían, si bien la respuesta individual puede ser muy variable, destacando como generalidades:

- La ciclofosfamida en forma de pulsos iv. quincenales o mensuales se reserva para situaciones de afección orgánica grave (nefropatía proliferativa, psicosis, hemorragia alveolar.)
- El micofenolato (mofetilo o sódico), es una alternativa a la ciclofosfamida en determinados casos de nefropatía lúpica, y también se ha usado en formas graves o refractarias de la enfermedad.
- El metotrexate está particularmente indicado en pacientes con clínica cutánea y articular
- La azatioprina es un buen ahorrador de glucocorticoides y una alternativa a metotrexato. Asimismo, es el fármaco habitual en terapias de mantenimiento tras tratamientos con ciclofosfamida.
- Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) son poco utilizados en el LES, pero pueden ser de utilidad en nefropatías proteinúricas refractarias. ^{14, 27}



CONCLUSIONES

Él LES es una enfermedad autoinmune, con etiología desconocida, su patogenia es reconocida por la pérdida de la tolerancia, donde la autoagresión es generada por los autoanticuerpos ya que reconocen varios antígenos celulares.

Debido a la complejidad de esta enfermedad, se han generado diversos estudios, tratando de entender la etiología y su desarrollo, pero hasta el día de hoy a queda mucho por saber y entender de ella.

Esta patología se presenta más en mujeres que en hombres. Hay factores que condicionan el desarrollo de la enfermedad como son los infecciosos, hormonales, ambientales, genéticos y químicos.

Presenta características clínicas visibles, sin embargo no son propias de la enfermedad, por lo que en ocasiones puede ser un problema para poder establecer un diagnóstico correcto.

Las manifestaciones más características son las lesiones en piel, mucosas y afección renal. Dado que la cavidad oral está recubierta con mucosas para nosotros como Cirujanos Dentistas es de suma importancia saberlas identificar ya que en muchas ocasiones el paciente no sabe que presenta la enfermedad y podemos ser pieza clave para que pueda ser diagnosticado oportunamente.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parham P. El sistema inmune. 3ª.ed. Madrid. España: Editorial Manual Moderno, 2011. Pp.1-27, 145-155.
2. Abul K, Andrew H, Shiv P. Inmunología Celular y Molecular. 8ª.ed. Madrid. España: Editorial Elsevier, 2015. Pp. 1-33, 315-337.
3. Rojas W, Anaya J. M, Aristizábal B, Cano L. E, Gómez L. M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 15ª.ed. Medellín. Colombia: Editorial CIB, 2010. Pp. 1-13, 307-320, 362-377.
4. Barboza L. La tolerancia Inmunitaria. Avances en Medicina 2013; 2: 40-42.
5. Owen J. A, Punt J, Stranford S. A. Kuby Inmunología. 7ª. ed. Philadelphia: Editorial Mc Graw Hill, 2014. Pp. 19-61, 517-531.
6. Guevara M, Castellanos R, Robinson R. J. Vázquez L. El sistema Inmunitario en los Estados de Salud Enfermedad. Medisan 2002; 6: 60-68.
7. Murphy K, Travers P, Walport M. Inmunología de Janeway. 7ª.ed. Washington: Editorial Mc Graw Hill, 2009. Pp. 1-38, 507-511.
8. National Cancer Institute. Leucemia linfocítica crónica: Tratamiento. PDQ. Hallado en:
<https://www.meb.uni-bonn.de/Cancernet/CDR0000256788.html>
9. Vega G. B. Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Rev. Fac. Med. UNAM, 2009; 52: 86-89.
10. Curso de Fisiología. Sistema Inmunitario. Hallado en:
<http://www.iqb.es/cbasicas/fisio/cap21/images/inmunoglobulinas.gif>
11. Fauci A; Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Principios de Medicina Interna Harrison. 17ª.ed. Madrid. España: Editorial Mc Graw Hill, 2008. Pp. 2071-2083.
12. Gómez J. A, Cervera R. Lupus Eritematoso Sistémico. Editora Médica Colombiana S. A., 2008; 68: 211-223.



13. Sánchez S. H, Barajas G. E, Ramírez E. D, Moreno A, Barbosa O. Y. Lupus eritematoso: Enfermedad autoinmune sistémica órgano específica. Rev. Biomed, 2004; 15: 173-178.
14. Domarus A, Farreras P, Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna. 17ª.ed. Madrid. España: Editorial Elsevier, 2012. Pp. 1016-1022.
15. Pérez L. Lupus eritematoso sistémico. Medicina enfermedad cura específica. Hallado en:
<http://medicinaenfermedades.blogspot.mx/2015/04/lupus-eritamitoso-sistemico.html>
16. Velázquez R, Jiménez S, Ramírez J, Aguilar I, Salas G, Baca V, Orozco L. Lupus eritematoso sistémico (LES): genómica de la enfermedad. Gaceta Médica de México, 2012; 148: 371-380.
17. Martínez M. P, Gutiérrez E. O, Zapata M, Sánchez S. H. Lupus eritematoso generalizado: características generales, inmunopatogenia y antígenos de relevancia. iMedPub Journals, 2012; 8: 1-7. Hallado en:
<http://www.imedpub.com>
18. Kumar V, Cotran R. S, Robbins S. Patología Humana. 7ª.ed. Madrid. España: Editorial Elsevier, 2004. Pp. 130-136.
19. Rubin R, Strayer D. S. Patología: Fundamentos clinicopatológicos en medicina. 6ª.ed. Filadelfia. Pennsylvania: Editorial Wolters Kluwer, 2012. Pp. 114-145.
20. Cabiedes J, Núñez C. A. Anticuerpos Antinucleares. Reumatol clin, 2010; 6:224-230.
21. Leyba E. R, Gaitán L. A. Patología General e inmunología. 1ª. ed. Cd. México: Editorial Trillas, 2008. Pp. 494-497.
22. Nefritis lúpica y compromiso renal en otras enfermedades reumatológicas. Hallado en: http://kidneypathology.com/Nefritis_lupica.html
23. Andrade P. R. Lupus eritematoso. Hallado en: <http://bot34.es.tl/Lupus-eritematoso.htm>



24. Chavarría E, Bueno C, Lázaro P, Marañón G. Lupus eritematoso sistémico de presentación cutánea subaguda. Presentación de dos casos clínicos. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 248-251.
25. Saeb M. Caso Histológico para Diagnostico. *Piel Latinoamericana*. Hallado en: <http://piel-l.org/blog/42355/comment-page-1>
26. Ramos J, De la Torre N. Motor incapability in patien with arthritis. *Med Clin (BArc)* 2006; 126: 712-716.
27. Jiménez J. A. Lupus Eritematoso Sistémico. *Guías de EAS de la SEMI*, 2011; 1: 1-70.
28. Rey M. Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA). *Enfermedades crónicas*. Hallado en: <http://enfermedadescronicasseminario5.blogspot.mx/2013/11/lupus-eritematoso-cutaneo-subagudo-lecsa.html>
29. . Lupus cutáneo subagudo. *Dermatology information system*. Hallado en: <http://www.dermis.net/dermisroot/es/53039/image.htm>
30. Morín O, López S M, Martínez A. J, Rodríguez O. E. Manifestaciones bucales y conocimiento sobre cuidados orales en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Mexicana de Estomatología* 2016; 3: 49-57.
31. López L. J, Moret Y, Villorreal M, Henning M. Manifestaciones bucales del lupus eritematoso sistémico. Revisión de la literatura. *Acta odontol. Venez.* 2007; 45: 316-320.
32. Peñate Y, Luján D, Rodríguez J, Hernández B, Montenegro T, Afonso J. L, Borrego L. Lupus eritematoso neonatal: 4 casos y revisión clínica. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 690-696.