

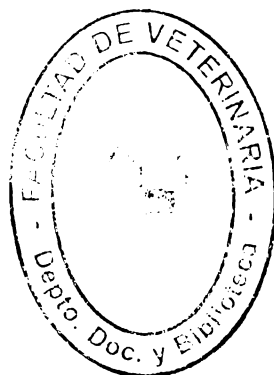
UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
EN CANINOS**

Por:

Silvio CUADRO



TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Revisión Bibliográfica

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2008**

115 TG
Lupus eritemato
Cuadro, Silvio

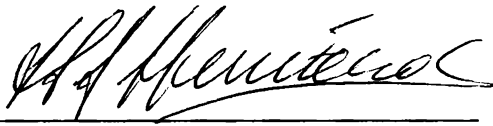


TESIS aprobada por:

Presidente de Mesa:

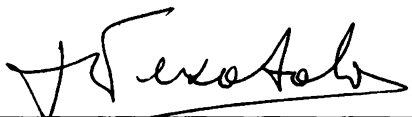
Prof. Adjunto del Dpto. del Servicio de
Análisis Clínicos.
Dr. Pedro Martino.

Segundo Miembro (Tutor):



Prof. Titular del Dpto. de Pequeños
Animales.
Dr. Álvaro Hernández.

Tercer Miembro:




Prof. Adjunto del Dpto. de Pequeños
Animales.
Dra. Teresa Sala.

Fecha:

23/12/08

Autor:



Br. Silvio Cuadro Castagnet.

AGRADECIMIENTOS.

A mi familia, especialmente a mi madre, por el persistente apoyo incondicional.

A mi novia, por su ayuda en la recopilación bibliográfica, traducciones y su apoyo moral.

A mis suegros por “bancarme” todos los fines de semana.

Al Dr. Álvaro Hernández, por la idea del tema, y el aporte de sus conocimientos.

A la Dra. Teresa Sala por sus aportes.

Al personal de biblioteca, por su dedicación, amabilidad y paciencia.

A mis amigos Adela, Gerardo y Federico por su colaboración en general.

A Carlos Monzalvo por cubrirme en el trabajo.

A todas aquellas demás personas que hicieron posible este trabajo.

4.2.4. Tolerancia inmunológica.....	34
4.3. HIPERSENSIBILIDAD Y AUTOINMUNIDAD.....	36
4.3.1. Tipos de hipersensibilidades.....	36
4.3.1.1. Hipersensibilidad de tipo I.....	36
4.3.1.2. Hipersensibilidad de tipo II.....	38
4.3.1.3. Hipersensibilidad de tipo III.....	39
4.3.1.4. Hipersensibilidad de tipo IV.....	40
4.3.2. Características de las enfermedades autoinmunes.....	41
5. <u>LUPUS ERITEMATOSO</u>	45
5.1. LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE.....	46
5.1.1. Características clínicas.....	46
5.1.2. Diagnóstico.....	47
5.1.3. Tratamiento.....	47
5.2. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.....	49
5.2.1. Etiología y patogenia.....	52
5.2.2. Características clínicas.....	56
5.2.3. Diagnóstico.....	58
5.2.3.1. Pruebas serológicas.....	62
5.2.3.2. Pruebas citológicas.....	64
5.2.3.3. Hemograma completo.....	64
5.2.3.4. Perfil bioquímico.....	65
5.2.3.5. Análisis de orina.....	65
5.2.3.6. Radiografía.....	65
5.2.3.7. Artrocentesis.....	65
5.2.3.8. Biopsia de piel.....	66
5.2.4. Diagnóstico diferencial.....	67
5.2.5. Tratamiento.....	67
5.2.6. Pronóstico.....	69
6. <u>DISCUSION</u>	70
7. <u>CONCLUSION</u>	71
8. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	72

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Casuística de LES en el Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria Montevideo Uruguay.....	50
Tabla 2. N° de casos y % de LES según rango de edades.....	51
Tabla 3. N° de casos con LES según edades.....	51
Tabla 4. N° de casos y % de LES según sexo.....	52
Tabla 5. Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.....	60
Tabla 6. Criterios propuestos para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en los perros y gatos.....	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Lesiones ulcerativas, exudativas y costrosas, en un paciente con diagnóstico presuntivo de LES.....	57
Figura 2. Lesiones ulcerativas multifocales con borden nítidos, en un paciente con diagnóstico presuntivo de LES.....	57

1. RESUMEN.

El Lupus Eritmatoso Sistémico (LES) es una enfermedad inmunomediada multisistémica de comienzo agudo o insidioso. Es una afección crónica que remite y recidiva, en la cual los anticuerpos se dirigen a una variedad de tejidos o componentes tisulares. Se caracteriza principalmente por afectar la piel, las articulaciones, los riñones, las membranas serosas, las plaquetas y los eritrocitos. En el presente trabajo se realizó una recopilación de los diferentes datos citados por los distintos autores, sobre el tema. Se establecieron pautas para: realizar el diagnóstico correcto de la enfermedad, exponer las diferentes conductas terapéuticas y la utilización de distintas drogas. Se dejó en evidencia que existen diferentes métodos de diagnósticos paraclínicos, que no son utilizados con mucha frecuencia en nuestro medio, debido a que son poco accesibles. Se obtuvo una casuística de LES de los casos registrados en el Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, discriminado por sexo y edad. Se concluyó que la frecuencia de los casos de LES en el Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria no coincide con la citada en la bibliografía. El concepto clásico de la patogénesis del LES ha cambiado; la nueva hipótesis es que esta enfermedad es más probable, sea el resultado de una desregulación inmunológica de los linfocitos T cooperadores. El diagnóstico definitivo requiere de diferentes técnicas inmunológicas y citológicas. Existen drogas alternativas para el tratamiento del LES. La enfermedad no tiene cura, lo que se trata de hacer es controlarla para darles la mejor calidad de vida posible a los pacientes.

1. SUMMARY

The Systemic Lupus Erythematosus is a immunologist multisystemic disease which has an acute or insidious beginning. It is chronicle affection that remits and relapses, in which the antibodies go to a variety of tissues and tissues components. It is mainly characterized for affecting the skin, the joints, the kidneys, the serous membranes, the platelets and the erythrocytes. In the present work, a collection from the different information mentioned by the different authors on the topic has been made. Guidelines were established to: make the correct diagnosis of the disease; expose the different therapeutic conducts and the use of different drugs. It was left in evidence that different methods of paraclinical diagnosis exist, that are nor regularly used in our place, due to the fact that they are slightly accessible. A casuistry of LES was obtained in the registered cases of Small Animals' Hospital from the Veterinary Faculty, discriminated by sex and age. It was concluded that the frequency of LES in

the Small Animals Hospital of Veterinary Faculty is not as cited in the bibliography. The classical concept of the pathogenesis in LES has changed, the new hypothesis is that this disease is more likely to be the result of a desregulation of the immunological T helper lymphocytes. A definitive diagnosis need different techniques immunological and cytological. There are alternative drugs for the treatment of LES. The disease doesn't has cure, the aim is control it, giving patients the best quality of life.

2. INTRODUCCION

La función fisiológica del sistema inmunitario es proteger a los individuos de los patógenos infecciosos. Los mecanismos responsables de esta protección se clasifican en dos categorías amplias. **La inmunidad innata** se refiere a los mecanismos de defensa que están presentes incluso antes de la infección y que han evolucionado para reconocer microbios y moléculas extrañas, además de proteger a los organismos multicelulares contra las infecciones. Los principales componentes de la inmunidad innata son las barreras epiteliales, las células fagocíticas, las células citolíticas naturales y varias proteínas plasmáticas, incluyendo las proteínas del sistema del complemento (Abbas, 2006).

La inmunidad adaptativa consiste en mecanismos que se estimulan (se adaptan) por los microbios y también son capaces de reconocer sustancias no microbianas. Consta de linfocitos y sus productos incluyendo anticuerpos. Ésta la podemos subdividir en **inmunidad humoral** que esta compuesta principalmente por linfocitos B y su producto final, las células plasmáticas las que secretan inmunoglobulinas (Ig), e **inmunidad celular** que incluye sobre todo a los linfocitos T, responsables por la producción de sustancias bioactivas (linfocinas) y generación de células T citotóxicas (Couto, 2005; Abbas, 2006).

Aunque es vital para la sobrevivencia, el sistema inmunitario es similar a la proverbial espada de dos filos. Por una parte los estados de inmunodeficiencia posibilitan que los animales sean presa de infecciones, y por otra parte un sistema inmunitario hiperactivo puede producir una enfermedad mortal. Todavía, en otro orden de trastorno, el sistema inmunitario puede perder su capacidad normal de distinguir lo propio de lo no propio, dando lugar a reacciones inmunitarias contra los tejidos y células donde reside (Abbas, 2006).

Tales condiciones se denominan en conjunto **disturbios inmunomediados (DIM)** pero algunos los designan como **procesos autoinmunes**. Los DIM se consideran más corrientes en caninos que en felinos (Couto, 2005).

Los trastornos causados por respuestas inmunitarias reciben el nombre de **enfermedades por hipersensibilidad**. Estas enfermedades se clasifican en 4 tipos diferentes, según el tipo de respuesta inmunitaria y el mecanismo efector responsable de la lesión celular e hística (Abbas y Lichtman 2004).

Una causa frecuente de enfermedad por hipersensibilidad es el fracaso de la autotolerancia, una propiedad del sistema inmunitario por la que los individuos no responden a los antígenos propios en condiciones normales. Las enfermedades secundarias al fracaso de la autotolerancia y las consiguientes respuestas inmunitarias contra los antígenos propios o autólogos, se denominan **enfermedades autoinmunitarias** (Abbas y Lichtman 2004).

Los mecanismos principales que contribuyen al desarrollo de autoinmunidad son: la susceptibilidad genética y los desencadenantes ambientales tales como las

infecciones. Las enfermedades autoinmunitarias pueden ser específicas de un órgano o tejido como por ejemplo la Diabetes mellitus tipo I o sistémicas como el **Lupus Eritematoso Sistémico** (Abbas y Lichtman, 2004).

El **Lupus Eritematoso** es un término que abarca un grupo de enfermedades que producen diferentes síndromes clínicos y comparten un proceso autoinmunitario subyacente similar. Dentro de este encontramos al **Lupus Eritematoso Discoide (LED)**, el cual es la segunda dermatitis inmunomediada canina, aunque es una enfermedad poco frecuente. Se describieron casos en gatos, pero parece ser muy raro en esta especie. El LED canino es un trastorno cutáneo relativamente benigno que no causa compromiso sistémico. No se ha informado relación con el Lupus Eritematoso Sistémico ni progresión a esta forma (Scott y col., 2002).

Por otro lado tenemos al **Lupus Eritematoso Sistémico (LES)**, se trata de una enfermedad multisistémica de mediación inmunitaria que es de muy poca frecuencia en perros y rara vez en gatos. Se estima que puede afectarse el 0,03 % de la población canina. Puesto que durante el curso de la enfermedad pueden afectarse múltiples sistemas y órganos, el LES puede simular diversas enfermedades y quizá resulte difícil reconocerlo clínicamente (Marks y Henry, 2001, Scott y col., 2002).

Existen diferentes opiniones con respecto a la predisposición de sexo, edad y razas entre los distintos autores. En la etiología del LES suelen involucrarse factores genéticos, ambientales y transmisibles, pero aun se desconoce la causa definitiva.

La patología subyacente del LES se relaciona con la presencia de valores altos de complejos de antígeno y anticuerpo circulantes (hipersensibilidad tipo III) o anticuerpos que se dirigen a autoantígenos en células como eritrocitos, plaquetas y leucocitos (hipersensibilidad tipo II). Cuando se inicia la actividad mediada por células a antiantígenos puede participar, aunque en menor grado la hipersensibilidad tipo IV (Marks y Henry, 2001).

La aparición de signo puede ser aguda o insidiosa. Los signos pueden sufrir altibajos durante un tiempo considerable antes de su presentación. La causa más común de consulta clínica es la alteración en la forma de andar. Otro motivo de consulta puede ser la existencia en el animal de lesiones cutáneas focales o difusas que pueden afectar virtualmente a cualquier parte del cuerpo (Marks y Henry, 2001; Thompson, 2002).

El diagnóstico del LES se alcanza luego de la evaluación cuidadosa de los hallazgos clínicos, hematológicos y bioquímicos así como también los resultados de los estudios inmunológicos (Couto, 2005).

El objetivo del tratamiento es disminuir la inflamación tisular. También es importante tratar la insuficiencia orgánica, evitar las infecciones bacterianas y tratar cualquier infección identificada específica y contundente (Thompson, 2002).

El pronóstico es reservado, debido a la afección sistémica que produce la patología. (Thompson, 2002).

3. OBJETIVOS.

- Globalizar los diferentes datos citados por los distintos autores, en los diversos trabajos de investigación acerca del tema.
- Debido a la confusión en el momento del diagnóstico de la enfermedad por ser esta multisistémica y conocida como “el gran imitador”, es necesario establecer pautas para obtener el diagnóstico correcto de la enfermedad.
- Exponer las diferentes conductas terapéuticas y la utilización de distintas drogas frente al LES.
- Dejar en evidencia que existen diferentes métodos de diagnósticos paraclínicos, que no son utilizados con mucha frecuencia debido a que son poco accesibles en nuestro medio.
- Obtener una casuística de LES de los casos registrados en el Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, discriminando por sexo y edad.

4. CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA INMUNITARIO.



El término inmunidad deriva de la voz latina *immunitas*, que se refiere a la protección frente a los procesos judiciales que se ofrecía a los senadores romanos durante el ejercicio de su cargo. Históricamente inmunidad significa protección contra las enfermedades. Las células y las moléculas responsables de la inmunidad forman el **sistema inmunitario** y la respuesta colectiva, y coordinada frente a sustancias extrañas se denomina **respuesta inmunitaria** (Abbas y Lichtman, 2004).

El cuerpo del animal vivo contiene todos los componentes necesarios para sustentar la vida. Por ello, sus tejidos resultan en un extremo atractivo para una amplia variedad de microorganismos. Por otra parte, los tejidos de animales vivos y sanos son resistentes a este tipo de invasiones gracias a una extensa variedad de mecanismos de defensa interrelacionados. De hecho, la supervivencia del animal depende del éxito que tengan las defensas del cuerpo para contrarrestar la invasión microbiana (Tizard, 2000).

Es decisivo que el cuerpo del animal excluya a los invasores, que tiene el potencial de causar enfermedad o de reducir la capacidad de aquel para sobrevivir. Dado que la resistencia a las infecciones es crítica, el cuerpo no puede depender de solo un mecanismo de defensa, por lo que dispone de varios sistemas distintos para este fin. Algunos de estos son eficaces para combatir una amplia gama de invasores, otros, son específicos para determinados agentes infecciosos; algunos más, actúan a nivel de la superficie para rechazar a los invasores, y, hay también otros que actúan muy al interior del cuerpo para destruir a los microorganismos que logran atravesar la defensa exterior. Algunos protegen al cuerpo contra bacterias, mientras que otros actúan contra virus que viven en el interior de las células, e incluso existen los que defienden el cuerpo de organismos invasores grandes, como helmintos e insectos (Tizard, 2000).

La función fisiológica del sistema inmunitario es la defensa contra microorganismos. Sin embargo, las sustancias extrañas no infecciosas también pueden desencadenar una respuesta inmunitaria. Es más, los mecanismos que defienden a las personas de las infecciones y que eliminan las sustancias extrañas son capaces, en algunas circunstancias, de causar lesión tisular y enfermedad. Por lo tanto una definición más completa de la inmunidad, es la de una reacción frente a sustancias extrañas, incluido los microorganismos y macromoléculas tales como proteínas y polisacáridos, con independencia de consecuencias fisiológicas o patológicas de dicha reacción (Abbas y Lichtman, 2004).

El sistema inmunitario se compone por dos grandes categorías. Una respuesta inmunitaria específica, como puede ser la producción de anticuerpo frente a un germen patógeno concreto, se conoce como **respuesta inmunitaria adaptativa**, ya que se produce a lo largo de la existencia de un individuo como adaptación a la

infección frente a ese germen patógeno. En muchos casos una respuesta inmunitaria adaptativa confiere inmunidad protectora frente a la reinfección por el mismo germen patógeno, que durara toda la vida. Ello distingue dichas respuestas de la **inmunidad innata**, esta respuesta está inmediatamente disponible para combatir una amplia gama de gérmenes patógenos sin necesidad de exposición previa a estos, y actúan de la misma forma en todos los individuos normales, por lo cual se considera innata. Los anticuerpos, por el contrario, se producen solo en respuesta a infecciones específicas (Janeway y col., 2000).

Tanto la inmunidad innata como la adaptativa dependen de la actividad de las células blancas de la sangre o **leucocitos**. La inmunidad innata emplea principalmente **granulocitos y macrófagos**. Los granulocitos también llamados leucocitos polimorfonucleares (PMN), son un conjunto heterogéneo de células blancas de la sangre, cuyos gránulos preeminentes les confieren su patrón característico; incluyen a los neutrófilos, eosinófilos, basófilos y mastocitos. Las respuestas adaptativas dependen de los **linfocitos**, que proporcionan inmunidad para el resto de la vida tras la exposición de una enfermedad o vacunación. Sin embargo todas las células que intervienen en la respuesta inmunitaria innata también participan en las adaptativas. La integración de los sistemas inmunitarios innato y adquirido constituye un sistema de defensa notablemente eficaz gracias al cual, si bien pasamos nuestra existencia continuamente rodeado de microorganismos potencialmente patógenos, experimentamos enfermedades infecciosas con una relativa baja frecuencia (Janeway y col., 2000; Bascones y González, 2003).

Los órganos y tejidos linfoides se dividen en **órganos linfoides primarios** que son aquellos donde los linfocitos se originan y maduran; serían hígado fetal, médula ósea y el timo. Los que maduran en la médula ósea son linfocitos B y los que lo hacen en el timo los linfocitos T. El **órgano linfoide secundario** es el bazo. Los **tejidos linfoides secundarios** son los nódulos linfáticos y el sistema linfoide mucoso (anillo de Waldeyer, Placas de Peyer, etc.) (Bascones y González, 2003).

La protección del cuerpo proviene de un complejo sistema de mecanismos que se superponen e interrelacionan de modo que puedan en conjunto destruir o controlar a casi cualquier invasor. El fracaso de estos mecanismos de defensa, ya sea por destrucción del sistema inmunitario (inmunodeficiencia) o porque los microorganismos superan o evaden las defensas, resulta en la muerte. El sistema inmunitario no solo es útil, es esencial para la vida misma (Tizard, 2000).

4.1. INMUNIDAD INNATA.

La inmunidad innata, comprende los mecanismos de defensa bioquímicas y celulares presentes incluso antes de que se produzca la infección y que están preparados para responder con rapidez ante ésta. Constituye la primera línea de defensa. Estos mecanismos reaccionan solo frente a microorganismos y no frente a sustancias no infecciosas y responden esencialmente de la misma manera ante infecciones repetidas (Abbas y Lichtman, 2004).

La inmunidad innata es la respuesta inicial a los microorganismos que evita la infección del huésped y que, en muchos casos puede eliminarlo. La inmunidad innata es muy importante en la defensa del huésped; inhibir o eliminar cualquiera de los diversos mecanismos de ésta inmunidad aumenta considerablemente la susceptibilidad a las infecciones, incluso cuando el sistema inmunitario adaptativo está intacto y funcional. Muchos microorganismos patógenos han adquirido estrategias para resistir a la inmunidad innata, de modo que estas estrategias son cruciales para su virulencia. Las respuestas inmunitarias adaptativas, al ser más especializadas y potentes, son fundamentales para eliminar los microorganismos capaces de resistir a los mecanismos de defensa de la inmunidad innata (Abbas y Lichtman, 2004).

Los mecanismos efectoros de la inmunidad innata se utilizan a menudo para eliminar a los microorganismos incluso en las respuestas inmunitarias adaptativas. Por ejemplo, en la inmunidad celular, los linfocitos T específicos de antígenos sintetizan citocinas que activan un mecanismo efector importante de la inmunidad innata, los fagocitos. En la inmunidad humoral, los linfocitos B producen anticuerpos que emplean dos mecanismos efectoros de la inmunidad innata, los fagocitos y el sistema del complemento para eliminar a los microorganismos (Abbas y Lichtman, 2004).

La inmunidad innata frente a microorganismos estimula respuestas inmunitarias adaptativas y puede influir en la naturaleza de éstas respuestas para optimizar su eficacia frente a diferentes tipos de microorganismos. Por consiguiente, la inmunidad innata no solo sirve para la defensa inicial tras la infección, sino que "avisa" de que una infección está presente y que hay que poner en marcha una respuesta inmunitaria adaptativa frente a ella. Además, diferentes componentes de la respuesta inmunitaria innata a menudo reaccionan de manera diferente frente a distintos microbios (p. ej. microorganismos intracelulares frente a extracelulares) y, por tanto, influye en el tipo de respuesta inmunitaria adaptativa que se produce (p. ej. celular frente a humoral, respectivamente) (Abbas y Lichtman, 2004).

4.1.1. Características del reconocimiento de la inmunidad innata.

La respuesta inmunitaria innata tiene una especificidad única por los productos microbianos que difiere de la especificidad del sistema inmunitario adaptativo en varios aspectos. Los componentes de la inmunidad innata reconocen estructuras características de los microorganismos patógenos que no están presentes en las células de los mamíferos, por lo tanto es incapaz de reconocer sustancias que no son microbianas, mientras que el sistema inmunitario adaptativo es capaz de identificar una amplia variedad de sustancias extrañas, sean o no productos microbianos. Diferentes respuestas inmunitarias innatas pueden ser específicas para estructuras compartidas por clases concretas de microorganismos. Los blancos microbianos de la inmunidad innata se han descrito como patrones moleculares, mientras que a los receptores que se unen a éstas estructuras conservadas se les llama receptores de reconocimiento de patrones. Las diferentes clases de microorganismos expresan distintos patrones moleculares que son reconocidos por diferentes receptores de reconocimiento de patrones en la célula y la circulación del huésped (Abbas y Lichtman, 2004).

El sistema inmunitario innato ha evolucionado para reconocer productos microbianos que a menudo son esenciales para la supervivencia de los microorganismos. Ésta adaptación del huésped es importante por que asegura que los microorganismos no puedan deshacerse de los blancos de la inmunidad innata con el fin de intentar evitar ser reconocidos por el huésped. Por otro lado, los microorganismos pueden mutar o perder muchos de los antígenos que reconoce el sistema inmunitario adaptativo, lo que les capacita para evadir la defensa del huésped sin comprometer su propia supervivencia (Abbas y Lichtman, 2004).

Los receptores del sistema inmunitario innato se codifican en la línea germinal. Por otro lado, los Linfocitos T y B, los componentes principales de la inmunidad adaptativa, utilizan las recombinaciones de genes somáticos para generar sus propios receptores de antígeno. Debido a que pueden codificarse muchos menos receptores en la línea germinal de los que pueden generarse a través del reordenamiento génicos, el sistema inmunitario innato presenta un repertorio limitado de especificidad. Además, mientras que el sistema inmunitario adaptativo puede distinguir entre antígenos de diferentes microbios de la misma clase e incluso entre antígenos diferentes de un microbio, la inmunidad innata sólo puede distinguir clases de microorganismos (Abbas y Lichtman, 2004).

Una función importante de la respuesta inmunitaria innata es reclutar más células fagocíticas y moléculas efectoras al foco de infección mediante la liberación de multitud de citocinas y otros mediadores de la inflamación que ejercen profundos efectos en los acontecimientos posteriores. Los efectos locales combinados de estos mediadores resultan en una **respuesta inflamatoria**, que suele ser una de las

reacciones locales inmediata a la infección. La respuesta inflamatoria se caracteriza por dolor, rubor, calor y tumefacción. Sirve para establecer una barrera física contra la propagación de la infección, y para promover la recuperación de algún tejido dañado siguiendo la “aclaración” de los patógenos. La inflamación también puede dañar tejidos normales (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004; Sistema Inmunitario Innato, Wikipedia, 2008).

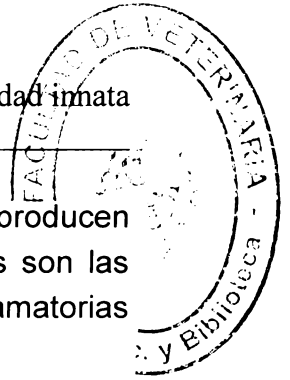
4.1.2 Componentes del sistema inmunitario.

El sistema inmunitario innato consta de barreras epiteliales, elementos solubles como proteínas, complemento, citoquinas e interferones. En el campo celular tenemos los mononucleares (monocitos-macrófagos), polimorfonucleares con capacidad fagocítica así como las células asesinas naturales (células NK, Natural Killers). Estas células atacan los microorganismos que han roto las barreras epiteliales y penetrado en los tejidos o la circulación. Cada uno de estos tipos celulares interviene de manera diferente en la respuesta frente a microorganismos. Cuando los agentes infecciosos llegan a la circulación, combaten con varias proteínas plasmáticas. Las principales proteínas circulantes de la inmunidad innata son las del sistema del complemento y otras proteínas plasmáticas que reconocen estructuras microbianas (Jeneway y col., 2000; Bascones y González, 2003; Abbas y Lichtman, 2004).

4.1.2.1. Barreras epiteliales.

La forma más simple de evitar la infección es impedir el acceso de los microorganismos al cuerpo de un individuo. La principal línea de defensa es la piel, que es impermeable a la mayoría de los agentes infecciosos cuando esta intacta, si hay pérdida cutánea por ejemplo en las quemaduras, la infección representa un problema importante. Además, la mayoría de las bacterias no sobrevive durante mucho tiempo sobre la piel, debido a los efectos inhibitorios directos del ácido láctico, los ácidos grasos del sudor, las secreciones sebáceas y el bajo pH que crean (Roitt, 2005).

El moco que es secretado por las membranas que revisten las superficies internas del organismo actúa como una barrera protectora, que bloquea la adherencia de las bacterias a las células epiteliales. Las partículas microbianas y de otro tipo, extrañas al organismo, atrapadas en el moco adhesivo, son eliminadas mediante artimañas mecánicas, como el movimiento ciliar, la tos y el estornudo. Entre otros factores mecánico que contribuyen a proteger las superficies epiteliales se incluyen, la saliva, las lagrimas y la orina. Muchos de los líquidos orgánicos secretados contienen sustancias bactericidas, como ser es ácido estomacal y las



enzimas digestivas del tracto gastrointestinal. Además los epitelios producen péptidos que tiene una función antibiótica natural, los mejores conocidos son las defencinas. Estas defencinas aumentan en respuesta a citocinas inflamatorias (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004; Roitt, 2005).

Un mecanismo totalmente diferente es el antagonismo microbiano asociado con la flora microbiana normal del organismo, que suprime el crecimiento superficial de muchas bacterias y hongos con potencial patógeno al competir por nutrientes esenciales o al producir sustancias inhibitorias (Roitt, 2005).

Si los microbios ingresan al organismo, comienzan a actuar dos operaciones defensivas importantes: el efecto destructor de factores químicos solubles, como las enzimas bactericidas, y el mecanismo de fagocitosis (Roitt, 2005).

4.1.2.2. Fagocitos: neutrófilos y macrófagos.

Los fagocitos, tales como neutrófilos y macrófagos, son células cuya función principal consiste en identificar, ingerir y destruir microorganismos. Los neutrófilos, también denominados leucocitos polimorfonucleares, abundan en la sangre pero están ausentes en los tejidos normales, intervienen en la primera fase de la respuesta inflamatoria. Los neutrófilos pueden migrar a la zona de infección en pocas horas tras la entrada de los microorganismos. Si un neutrófilo circulante no se atrae hacia una zona de inflamación en este periodo, sufre una muerte programada y suele ser fagocitado por macrófagos residentes en el hígado o el bazo. (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Los monocitos (en sangre) y macrófagos (en tejidos), interactúan en los procesos de la inmunidad Innata y adaptativa tales como iniciación, regulación y funciones efectoras. Los macrófagos pueden responder a los microorganismos tan rápido como los neutrófilos, pero persisten mucho más tiempo en los lugares de inflamación. Los macrófagos viven más que los neutrófilos, y a diferencia de ellos, no se encuentran en un estado de diferenciación terminal, sino que pueden dividirse en una zona de inflamación (Abbas y Lichtman, 2004; Zhang y col., 2008).

Las respuestas funcionales de los fagocitos en la defensa del huésped consta de pasos secuenciales: atracción activa de las células hacia la zona de inflamación, reconocimiento de los microorganismos, fagocitosis y destrucción de los microbios ingeridos. Además los macrófagos sintetizan citocinas que ejercen funciones importantes en las respuestas inmunitarias adaptativa e innata (Abbas y Lichtman, 2004).

4.1.2.2.1. Atracción de leucocitos.

Los neutrófilos y monocitos, son atraídos desde la sangre hacia las zonas de infección mediante su unión a moléculas de adhesión situadas en las células endoteliales y por la acción de sustancias quimiotácticas producidas en respuesta a la infección. Los macrófagos residentes en los tejidos que reconocen a los microorganismos secretan las citocinas TNF (*Factor de necrosis tisular*), IL-1 (*Interleucina-1*) y quimiocinas. Los TNF e IL-1 actúan sobre las células endoteliales de las vénulas poscapilares adyacentes a la infección e inducen la expresión de varias moléculas de adhesión. Los fagocitos se adhieren al endotelio por una unión muy débil que se rompe con el flujo sanguíneo, como resultado los leucocitos se desprenden y se vuelven a unir al endotelio de manera que comienzan a rodar por la superficie del endotelio. Debido a la acción de la quimiocina las adhesiones se hacen más fuertes, los leucocitos dejan de rodar, se unen firmemente al endotelio en la zona de infección, su citoesqueleto se organiza y se extiende sobre la superficie endotelial. Bajo la acción de la quimiocina los leucocitos adheridos son estimulados a la migración a través de los espacios interendoteliales (diapédesis) siguiendo un gradiente de concentración química. El resultado neto de este proceso es que los leucocitos, primero los neutrófilos y después los monocitos, se acumulan con rapidez alrededor de los microorganismos infecciosos. Esta reacción es el componente central de la inflamación y es desencadenada característicamente por los microorganismos, aunque también por diversos estímulos no infecciosos. En los tejidos los neutrófilos y macrófagos reconocen a los microorganismos y erradican la infección (Abbas y Lichtman, 2004).

4.1.2.2.2. Reconocimiento de los microorganismos por los neutrófilos y macrófagos.

Los neutrófilos y macrófagos expresan receptores de superficie que reconocen a los microorganismos en la sangre y los tejidos, y estimulan su fagocitosis y lisis. Los mecanismos microbicidas de los fagocitos se limitan en gran medida a las vesículas intracelulares (lisosomas y fagolisosomas) para proteger a las propias células de la lesión, por lo tanto la ingestión de los microorganismos en éstas vesículas es un requisito para su destrucción. El primer paso para la ingestión consiste en el reconocimiento de los microorganismos mediante diversos receptores de la superficie celular. Los neutrófilos y macrófagos, también expresan algunos receptores que activan a las células para sintetizar citocinas y sustancias microbicidas, así como receptores que estimulan la migración de las células a la zona de inflamación. Existen varios receptores de fagocitos que se unen a los microorganismos y median su interiorización. Entre ellos están los receptores de

manosa de los macrófagos, estos azúcares forman parte de las paredes de los microorganismos, mientras que las paredes celulares de los mamíferos contienen ácido siálico entre otros. Por lo tanto el receptor de manosa de los macrófagos reconoce microorganismos y no células del huésped. También están los receptores de opsoninas que favorecen la fagocitosis de microorganismos recubiertos de diferentes proteínas. El proceso de recubrir un microbio para convertirlo en objetivo de su fagocitosis se denomina **opsonización** y las sustancias que recubren a los microorganismos se llaman opsoninas. Estas sustancias incluyen anticuerpos, proteínas del complemento y lectinas. Otro de los receptores que expresan los fagocitos son los receptores para las citocinas que sintetizan en la reacción a los microorganismos. Una de las más importantes es el interferón gamma (IFN γ), que secretan los linfocitos NK durante la respuesta inmunitaria innata y los linfocitos T activados por antígeno durante la respuesta inmunitaria adaptativa. El IFN γ es la principal citocina activadora de los macrófagos. Dentro de los receptores también se incluyen los receptores de tipo Toll (RTT) que activan a los fagocitos frente a diferentes tipos de componentes de microorganismos. Finalmente, los receptores de los macrófagos desempeñan un papel importante en la captura y procesamiento del antígeno, y las señales transmitidas por dichos receptores parecen ser responsables de inducir la expresión de moléculas coestimuladoras que permiten al macrófago actuar como una célula presentadora de antígeno profesional (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

4.1.2.2.3. Fagocitosis de los microorganismos.

Los neutrófilos y macrófagos ingieren a los microorganismos a los que se unen y los introducen en vesículas, donde se destruyen. La fagocitosis es un proceso donde se interiorizan (endocitosis) partículas grandes que dependen del citoesqueleto. Los fagocitos una vez que detectan y se unen a los microorganismos, extienden proyecciones membranosas en forma de copa a su alrededor. Cuando la copa membranosas que sobresale se extiende más allá del diámetro de la partícula, la parte más alta de la copa se cierra por encima y forma una vesícula intracelular "dentro-fuera". Ésta vesícula, denominada fagosoma, contiene la partícula extraña ingerida y se separa de la membrana plasmática. Los receptores de superficie además de unir al microorganismo, producen señales activadoras que participan en la ingestión y en las actividades microbicidas de los fagocitos (Abbas y Lichtman, 2004).

4.1.2.2.4. Destrucción de los microorganismos fagocitados.

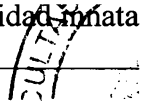
Los microorganismos fagocitados son destruidos por los neutrófilos y macrófagos activados mediante la síntesis de moléculas microbicidas en las fagolisosomas. La fusión de las vacuolas fagocíticas (fagosomas) con lisosomas origina los fagolisosomas donde se concentran los mecanismos microbicidas. Entre las sustancias microbicidas encontramos a intermediarios reactivos del oxígeno (IRO) que son sustancias oxidantes. El proceso por el cual se producen los IRO se llama "estallido respiratorio". Además, los macrófagos también sintetizan intermediarios reactivos del nitrógeno, sobre todo óxido nítrico. Los fagocitos activados también producen enzimas proteolíticas en los fagolisosomas que destruyen a los microbios (Abbas y Lichtman, 2004).

Cuando los neutrófilos y macrófagos están muy activos, pueden lesionar los tejidos del huésped por la liberación de IRO, óxido nítrico y enzimas lisosómicas. Estos productos microbicidas no distinguen entre los microorganismos y los tejidos del huésped, si alcanzan el medio extracelular son capaces de lesionar los tejidos (Abbas y Lichtman, 2004).

Otras de las funciones de los macrófagos activados son sintetizar IL-2, que estimula a los linfocitos NK y T para que produzcan IFN γ , y también producen factores de crecimiento para los fibroblastos y las células endoteliales que participan en la remodelación de los tejidos tras las infecciones y la lesión (Abbas y Lichtman, 2004).

4.1.2.3 Linfocitos NK.

Las células NK son una tercera población de linfocitos, diferentes a los linfocitos B y linfocitos T. Proviene de la médula ósea y se encuentran en la sangre y tejidos linfáticos, especialmente el bazo. Las NK destruyen células infectadas y células que ya no expresan moléculas del Complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC I), además de secretar citocinas, en especial IFN γ . La principal función de las NK es la defensa frente a infecciones producidas por virus, células tumorales y algunos otros microorganismos intracelulares, lo que les confiere un amplio papel defensivo, frente a enfermedades infecciosas y neoplásicas. Aunque carece de receptores específicos de antígeno, el reconocimiento de las células afectadas por los linfocitos NK, está regulada por un equilibrio entre las señales generadas por los receptores, activadores e inhibidores. Los receptores inhibidores de los linfocitos NK se unen a las moléculas del MHC I que se expresan en la mayoría de las células normales. Cuando ambos receptores, activadores e inhibidores, están ocupados por su ligando, domina la influencia de los inhibidores y el linfocito NK no se activa. Este mecanismo evita la destrucción de células normales del huésped. La infección de



las células normales del huésped, especialmente por algunos virus, provoca a menudo una inhibición o alteración de la expresión del MHC I y por tanto la pérdida de los ligandos de los receptores de los linfocitos NK. El resultado es que los linfocitos NK salen de su estado normal de inhibición y destruyen a las células infectadas (Jeneway y col., 2000; Sepúlveda y Puente, 2000; Abbas y Lichtman, 2004; Roitt, 2005).

Las citocinas pro-inflamatorias tales como la IL-12 que producen las células presentadoras de antígenos (CPA) son primordiales para que las NK realicen sus funciones efectoras de citotoxicidad y secreción de IFN γ , que activa a los macrófagos para que eliminen los microorganismos fagocitados. Así pues, las interacciones entre las células accesorias y las células NK proporcionan un mecanismo coordinado que está involucrado no sólo en la regulación de la inmunidad innata, si no que también en la respuesta adaptativa (Abbas y Lichtman, 2004; Bastos y col., 2008).

La activación de los linfocitos NK inicia la polarización de sus gránulos ubicados entre el núcleo y el blanco en pocos minutos, y la liberación de su contenido hacia el espacio intercelular produce la muerte de la célula blanco. Uno de los componentes más importantes de los gránulos es una perforina, ésta forma un poro en la membrana de la célula blanco. Además los gránulos contienen una familia de proteasas llamadas granzinas que actúan como un factor citotóxico e induce la muerte celular programada (apoptosis) de la célula blanco (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004; Roitt, 2005).

4.1.2.4. Eosinófilos.

Los eosinófilos son granulocitos procedentes de la médula ósea, que son abundantes en infiltrados inflamatorios de las reacciones tardías y que contribuyen a mucho de los procesos patológicos de las enfermedades alérgicas. En condiciones normales se encuentran en tejidos periféricos, sobre todo en las mucosas de los aparatos respiratorio, digestivo y urinario. Los eosinófilos son importantes para la defensa contra los parásitos extracelulares, entre ellos los helmintos. Las proteínas liberadas de los gránulos de los eosinófilos son tóxicas para los microorganismos parasitarios y pueden dañar los tejidos normales (Abbas y Lichtman, 2004).

4.1.2.5. Mastocitos y Basófilos.

Los mastocitos son las principales células efectoras de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Todos estos proceden de la médula ósea. En condiciones normales no existen mastocitos circulantes. Éstas células maduras se

distribuyen por todo el organismo, aunque predominan en los tejidos conectivos vascularizados justo por debajo de las superficies epiteliales del cuerpo, incluidos los tejidos de la submucosa de los tractos gastrointestinal, respiratorio y la dermis que se encuentra justo por debajo de las capas epidérmicas de la piel. Los mastocitos presentan formas variables, con núcleos redondeados y citoplasmas ricos en gránulos rodeados de membrana y cuerpo lipídico, los gránulos son ricos en mediadores químicos entre ellos la histamina (Janeway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Éstas células se unen de manera estable a anticuerpo IgE monomérico a través de un receptor de alta afinidad; el entrecruzamiento por antígenos de las moléculas de IgE unidas dispara la rápida degranulación, así libera los mediadores inflamatorios al tejido circundante. Estos mediadores provocan inflamación local, que recluta hacia los focos de infección células y proteínas requeridas para la defensa del huésped (Janeway y col., 2000).

La activación de ésta clase de granulocito origina tres tipos de respuestas biológicas: secreción del contenido preformado de los gránulos mediante un proceso regulado de exocitosis, síntesis y secreción de mediadores lipídicos, y síntesis y secreción de citocinas (Abbas y Lichtman, 2004).

Los basófilos son granulocitos sanguíneos con semejanzas estructurales y funcionales a los mastocitos. Derivan de la médula ósea, de una estirpe distinta a la de los mastocitos, maduran en ella y circulan en la sangre, representan menos del 1% del total de leucocitos. Aunque en condiciones normales no se encuentran en los tejidos, pueden acudir a los focos inflamatorios, habitualmente junto con eosinófilos. Contienen gránulos que se tiñen con colorantes básicos y pueden sintetizar muchos de los mediadores que también se observan en los mastocitos. Como éstos últimos, los basófilos expresan receptores, captan IgE y pueden activarse por la unión de un antígeno a IgE. Por lo tanto, los basófilos que migran a los tejidos donde está presente el antígeno pueden contribuir a las reacciones de hipersensibilidad inmediata (Abbas y Lichtman, 2004).

4.1.2.6. El sistema del complemento.

El sistema del complemento consta de varias proteínas plasmáticas que son activadas por los microorganismos y que favorecen su destrucción y la inflamación. Este sistema se caracteriza por producir una respuesta rápida y muy amplificada frente a un estímulo desencadenante mediado por un fenómeno en cascada, en el cual el producto final de una reacción es el catalizador enzimático de la próxima (Abbas y Lichtman, 2004; Roitt, 2005).

Hay tres vías principales de activación del complemento: la vía clásica, que se activa por ciertos isotipos de anticuerpos unidos a antígenos; la vía alternativa, que

se activa sobre la superficie de las células microbianas en ausencia de anticuerpos (aunque no todas las superficies microbianas permiten la activación de la vía alternativa) y la vía de la lectina, que se activa por una lectina plasmática que se une a residuos de manosa sobre los microorganismos. Aunque las vías de activación del complemento difieren en como se inicia, todas desencadenan la generación de complejos enzimáticos que son capaces de escindir la proteína más abundante del complemento, la C3. Las vías alternativa y de la lectina son mecanismos efectores de la inmunidad innata, mientras que la vía clásica es un mecanismo de la inmunidad humoral. El acontecimiento central de la activación del complemento es la proteólisis de la proteína C3 para crear productos biológicamente activos y la posterior unión covalente de un producto de C3, denominado C3b, a la superficie de las células microbianas o a los anticuerpos unidos a antígenos. Los pasos iniciales de la activación del complemento generan dos productos proteolíticos de C3, denominados C3a y C3b. Los pasos iniciales estimulan la inflamación y producen la opsonización de los microorganismos. El C3b se une covalentemente a la superficie de las células microbianas o a las moléculas de anticuerpo donde se activa el complemento, y aquí se fija a otras proteínas que inician los pasos finales de la activación del complemento (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Las vías del complemento difieren en como se sintetiza el C3b, es decir, en los pasos iniciales, pero comparten los mismos pasos finales (Abbas y Lichtman, 2004).

Las C5 convertasas generadas por las tres vías inician la activación de los componentes finales del sistema del complemento, que culmina con la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) capaz de destruir células. La formación de CAM completamente activo se alcanza tras la unión de C9, el componente final de la cascada del complemento, el cual forma poros en las membranas plasmáticas de los microorganismos. Estos poros permiten la entrada de agua e iones que dan lugar a una hinchazón osmótica y rotura de la célula en cuya superficie se ha depositado un CAM, también puede inducir la apoptosis de las células (Abbas y Lichtman, 2004).

La activación del complemento se inhibe mediante proteínas reguladoras que están presentes en las células normales del huésped y ausente en los microorganismos, estas proteínas son una adaptación de las células normales que reducen al mínimo el daño mediado por el complemento a las células del huésped. Los microorganismos carecen de estas proteínas reguladoras, lo que permite la activación del complemento en las superficies microbianas (Abbas y Lichtman, 2004).

Recientes estudios también sugieren que el sistema del complemento es importante en la activación de las células T (Guo y col., 2008).

4.2. INMUNIDAD ADAPTATIVA.

La inmunidad adaptativa (también denominada inmunidad adquirida o específica) consiste en mecanismos que se estimulan (se adaptan) por los microbios y también son capaces de reconocer sustancias no microbianas. Además tiene una especificidad precisa por distintas moléculas y una capacidad de “recordar” y responder con más intensidad a la exposición repetida a un mismo microorganismo (Bascones y González, 2003; Abbas y Lichtman, 2004; Abbas, 2006).

Los componentes de la inmunidad adaptativa son los linfocitos y sus productos. Las sustancias extrañas que son capaces de unirse específicamente a una molécula de anticuerpo o a un receptor de linfocito T se denominan **antígenos**. Las moléculas que estimulan respuestas inmunológicas se denominan **inmunógenos** (todos los inmunógenos son antígenos, pero no todos los antígenos son inmunógenos). La inmunidad adaptativa se dispara cuando una infección elude los mecanismos innatos de defensa y genera una dosis umbral de antígeno. Este antígeno inicia una respuesta inmunitaria adaptativa que se vuelve eficaz tras varios días, el tiempo necesario para que los **linfocitos T y B** específicos de antígeno proliferen y se diferencien a células efectoras. Entretanto el agente patógeno continúa creciendo en el huésped, mantenido en observación principalmente por mecanismos innatos (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

4.2.1. Características principales de las respuestas inmunitarias adaptativas.

Todas las respuestas inmunitarias humorales y celulares frente a antígenos extraños poseen ciertas características fundamentales que reflejan las propiedades de los linfocitos que median estas respuestas. Estas características son:

- a) **Especificidad**: garantiza que los distintos antígenos desencadenen respuestas específicas.
 - b) **Diversidad**: capacita al sistema inmunitario para responder a una amplia variedad de antígenos.
 - c) **Memoria**: conduce a una amplificación de las respuestas ante la exposición repetida al mismo antígeno.
 - d) **Especialización**: genera respuestas que son adecuadas para defenderse contra distintos tipos de microorganismos.
 - e) **Autolimitación**: Todas las respuestas inmunitarias normales disminuyen con el tiempo después de la estimulación antigénica, de modo que el sistema inmunitario recupera su estado basal, un proceso llamado homeostasis.
-

f) **No respuesta contra si mismo:** Una de las características más notables de todo sistema inmunológico normal es su capacidad para reconocer, responder y eliminar antígenos extraños (no propios) de modo que no reacciona de forma dañina frente a las propias sustancias antigénicas del individuo. Esta ausencia de respuesta inmunológica se denomina también **tolerancia**. Las anomalías en la aparición o el mantenimiento de la autotolerancia desencadenan respuestas inmunitarias contra los antígenos propios, que originan con cierta frecuencia trastornos denominados enfermedades autoinmunitarias (Abbas y Lichtman, 2004).

Estas características son necesarias para que el sistema inmunitario adaptativo realice su función de defensa del huésped. La especificidad y la memoria capacitan al sistema inmunitario para aumentar las respuestas a la estimulación persistente y recurrente por el mismo antígeno y, por consiguiente la capacidad de combatir las infecciones prolongadas o las que reproducen de forma repetida. La diversidad es esencial para que el sistema inmunitario defienda a las personas frente a numerosos microorganismos patógenos potenciales presentes en el medio ambiente. La especialización hace posible que el huésped presente “respuestas a medida” para combatir mejor muchos tipos diferentes de microorganismos. La autolimitación permite al sistema inmune recuperar su estado de reposo, una vez que ha eliminado todos los antígenos extraños, así como a estar preparado para responder a otros antígenos. La autotolerancia es imprescindible para evitar reacciones contra las propias células y tejidos, al tiempo que mantiene un repertorio amplio de linfocitos específicos para antígenos extraños (Abbas y Lichtman, 2004).

4.2.2. Tipos de respuestas inmunitarias adaptativas.

Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas, denominadas inmunidad humoral e inmunidad celular, que están mediadas por diferentes componentes del sistema inmunitario y cuya función es eliminar distintos tipos de microorganismos. La **inmunidad humoral** está mediada por moléculas de la sangre y las secreciones mucosas, denominadas **anticuerpos**, que son producidas por células llamadas linfocitos B. Los anticuerpos reconocen los antígenos microbianos, neutralizan la capacidad infecciosa de los microorganismos y los eliminan mediante diversos mecanismos efectoros. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa frente a microorganismos extracelulares y sus toxinas. Los anticuerpos están especializados, de modo que los distintos tipos pueden activar diferentes mecanismos efectoros. La **inmunidad celular** está mediada por linfocitos T. Los microorganismos intracelulares, como virus y algunas bacterias, sobreviven y proliferan en el interior de los fagocitos y otras células del huésped, donde son inaccesibles a los anticuerpos circulantes. La defensa frente a dichas infecciones es función de la inmunidad celular, la cual favorece la destrucción de los

microorganismos que residen en los fagocitos o en las células infectadas con el fin de eliminar los reservorios de la infección (Bascones y González, 2003; Abbas y Lichtman, 2004).

La inmunidad protectora frente a un microorganismo puede producirse por la respuesta del huésped frente a un microbio o por la transferencia de anticuerpos o linfocitos específicos para dicho microorganismo. El tipo de inmunidad inducida frente a la exposición a un antígeno se denomina **inmunidad activa** por que el animal inmunizado desempeña una función activa en la respuesta al antígeno. Los animales y los linfocitos que no han estado en contacto con un antígeno determinado se los llama “vírgenes”. Los animales en los cuales se ha producido una respuesta frente a un antígeno microbiano y que están protegidos frente a exposiciones posteriores a ese microorganismo se dice que son **inmunes** (Abbas y Lichtman, 2004).

La inmunidad puede adquirirse también mediante la transferencia de suero o linfocitos procedentes de un animal con inmunidad específica; un proceso conocido en condiciones experimentales como transferencia adoptiva. El receptor de esta transferencia se inmuniza frente a dicho antígeno sin haber estado nunca expuesto o haber experimentado una respuesta contra al mismo. Por esta razón, este tipo de inmunidad recibe el nombre de **inmunidad pasiva**. Ésta es un método útil de proporcionar resistencia de una forma rápida sin tener que esperar que se desencadene una respuesta inmunitaria activa. Un ejemplo, es la transferencia de anticuerpos de la madre al hijo. La inmunización pasiva frente a toxinas bacterianas mediante la administración de anticuerpos procedentes de animales inmunizados es un procedimiento que puede salvar vidas ante infecciones potencialmente mortales como el tétanos (Abbas y Lichtman, 2004).

4.2.2.1. Inmunidad celular.

Una vez completado su desarrollo en el timo, las células T entran en el torrente sanguíneo, desde el que migran a los órganos linfoides periféricos, y vuelven a la sangre para recircular entre los tejidos linfoides periféricos hasta que encuentren el antígeno. Para participar en una respuesta inmunitaria adaptativa, éstas células T “naïve” (vírgenes) deben proliferar y diferenciarse a células capaces de contribuir a la eliminación de agentes patógenos, así se convierten en células T efectoras armadas. Esto sucede cuando las células T naïve encuentran su antígeno específico en forma de complejo péptido:MHC en la superficie de una CPA. Estas células especializadas se distinguen por las moléculas de superficie que sinergizan con el antígeno específico en la activación de las células T naïve. Las CPAs también pueden activar directamente a las células B (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004; Zhang y col., 2008).

Las CPA se concentran en las zonas T de los órganos linfoides periféricos, a los que migran después de haber atrapado el antígeno en la periferia y presentan fragmentos peptídicos de proteínas antigénicas a las células T recirculantes. Las CPA más importantes son las **células dendríticas**, los macrófagos y en ciertas circunstancias las células B (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Las células T efectoras se dividen en tres clases funcionales que detectan antígenos peptídicos derivados de distintos tipos de agentes patógenos. Los péptidos derivados de patógenos que se multiplican en el citoplasma de las células se transportan a la superficie celular por moléculas de MHC de clase I y son presentadas a **células T CD8**, así se diferencian a células T citotóxicas que matan a las células blanco infectadas. Los péptidos antigénicos derivados de agentes patógenos que se multiplican en vesículas intracelulares y los derivados de toxinas y bacterias extracelulares ingeridas, se transportan a la superficie celular por moléculas de MHC de clase II y son presentados a **células T CD4** que pueden diferenciarse en dos tipos de células efectoras. Los patógenos que se acumulan en números elevados dentro de las vesículas en los macrófagos tienden a estimular la diferenciación de células T_{H1} (H de *helper* o cooperador), mientras que los antígenos extracelulares tienden a estimular la producción de células T_{H2}. Las células T_{H1} activan las propiedades microbicidas de los macrófagos e inducen a las células B a la producción de anticuerpo IgG, que son muy efectivos opsonizando patógenos extracelulares capturados por las células fagocíticas. Las células T_{H2} inician la respuesta inmunitaria humoral, provocando la activación de las células B específicas de antígenos para que produzcan anticuerpos IgM y estos a su vez pueden estimular la producción de los diferentes isotipos, incluidos IgA e IgE, así como subtipos de IgG neutralizantes o ligeramente opsonizantes (Jeneway y col., 2000; Roitt, 2005; Guo y col., 2008)

El primer encuentro de las células T naïve con un antígeno en una CPA resulta en una respuesta inmunitaria primaria y al mismo tiempo genera la memoria inmunitaria que proporciona protección para desafíos posteriores por parte del mismo agente patógeno (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Las células T efectoras armadas se diferencian de sus precursores naïve en varios aspectos. Cuando encuentran el antígeno específico en las células blanco, evidencian cambios que las equipan para responder rápida y eficazmente (Jeneway y col., 2000).

4.2.2.1.1. Interacción de los linfocitos T.

La respuesta inmunitaria adaptativa se inicia en los tejidos linfoides periféricos organizados como ser nódulos linfáticos, bazo, amígdalas, placas de Peyer, etc. Todos estos órganos linfoides contienen CPA inmaduras que capturan antígenos microbianos y migran hacia los tejidos linfáticos secundarios. Durante este procesos las CPA maduran para ser eficientes en la activación de células T naïve (Jeneway y col., 2000; Zhang y col., 2008).

Las células T naïve circulan desde el torrente sanguíneo a los órganos linfoides, de este modo establecen contacto con muchos miles de CPA en los tejidos linfoides cada día (Jeneway y col., 2000).

La **migración** de células T naïve a través de los nódulos linfáticos implica la unión no específica de antígeno a otras células. Interacciones similares guían eventualmente a las células efectoras a tejidos periféricos. La unión de linfocitos T a otras células esta controlada por un conjunto de moléculas de adhesión en la superficie de los linfocitos T (Jeneway y col., 2000).

Las células T naïve mientras migran por la región cortical del nódulo, unen transitoriamente CPA que encuentran, se unen eficazmente a través de moléculas de adhesión. Esta unión transitoria es crucial para proporcionar tiempo a las células T para probar gran número de moléculas de MHC en la superficie de cada CPA en busca del antígeno específico. Las células T que no encuentran su antígeno específico eventualmente alcanzan la medula del nódulo linfático de donde son transportadas por los eferentes linfáticos de vuelta a la sangre para continuar recirculando por otros órganos linfoides. Cuando las células T naïve encuentran su antígeno específico en la superficie de las CPA, las moléculas de adhesión sufren cambios y hacen la unión mas fuerte, la asociación puede persistir varios días durante los cuales las células T naïve proliferan y su progenie, que también se adhiere a la CPA se diferencia a células T efectoras armadas, que son capaces de sintetizar toda las proteínas que se requieren para realizar sus funciones especializadas como células T cooperadoras o citotóxicas. Estas células efectoras abandonan el nódulo y regresan a la circulación sanguínea para poder migrar, bajo los efectos de citocinas quimiotácticas a los sitios de infección (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004; Roitt, 2005).

Los tres tipos de CPA (células dendríticas, macrófagos y células B) a parte de presentar los antígenos son las únicas células que expresan las moléculas coestimuladoras especializadas necesarias para activar células T naïve. La combinación de antígeno y coestimulación induce a las célula T naïve a expresar IL-2 y su receptor. Además los macrófagos y células B expresan moléculas coestimuladoras sólo cuando han sido adecuadamente activados por una infección.

Las células dendríticas son más eficaces en la activación de linfocitos T vírgenes que los macrófagos y células B (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Dado que cada linfocito naïve posee una especificidad de unión al antígeno distinta, el número de linfocitos capaces de unirse y responder a un antígeno dado es muy reducido. Para generar suficientes linfocitos específicos efectores que puedan combatir una infección, un linfocito activado debe proliferar antes de que su progenie se diferencie finalmente a células efectoras. Este proceso denominado **expansión clonal**, esta bajo la influencia de IL-2 y es característico de todas las respuestas inmunitarias adaptativas (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Las células efectoras poseen una vida limitada, y una vez eliminado el antígeno, la mayoría de las células antígeno-específicas generadas por la expansión clonal experimentan apoptosis. Sin embargo algunas persisten tras la eliminación del antígeno, este es el fundamento de la **memoria inmunológica**, que garantiza una respuesta más rápida y efectiva en el segundo encuentro con el agente patógeno, sin necesidad de una coestimulación, y por tanto facilita una inmunidad protectora de larga duración (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

4.2.2.1.2. Linfocitos T CD4.

La diferenciación de los linfocitos T CD4 en células TH1 o TH2 determina la predominancia de la inmunidad humoral o mediada por células (Jeneway y col., 2000).

Las células naïve T CD4, tras activación pueden diferenciarse a células TH1 o TH2, que se distinguen por la citocina que producen después de la activación y, por tanto en su función. La decisión de qué destino seguirá la célula T CD4 naïve se toma durante su primer encuentro con el antígeno (Jeneway y col., 2000).

Los estímulos más importantes que inducen la diferenciación de linfocitos T CD4 en células TH1 o TH2 son las citocinas, siendo la IL-12 la inductora principal de los linfocitos TH1 e IL-4 de los linfocitos TH2. Las CPAs también influyen en el balance de los tipos inmunitarios TH1 y TH2 (Abbas y Lichtman, 2004; Roitt, 2005; Zhang y col., 2008).

Los factores que determinan que una célula T CD4 naïve se diferencie a una célula TH1 o TH2 aun no se conoce completamente. En la decisión pueden intervenir las citocinas producidas como respuesta al agente infeccioso (sobre todo, las IL-12 e IL-4), los coestimuladores utilizados para conducir la respuesta y la naturaleza de los ligandos péptido: MHC (Jeneway y col., 2000).

Las consecuencias de inducir células TH1 frente a TH2 son profundas. La producción selectiva de células TH1 lleva a la inmunidad mediada por células,

mientras que la producción predominante de T_H2 proporciona inmunidad humoral (Jeneway y col., 2000).

Las células T_H1 reconocen fragmentos de antígenos degradados dentro de vesículas intracelulares presentados en la superficie celular por moléculas de MHC de clase II. Las T_H1 son importantes en la respuesta inmune en la resolución de infecciones tales como tuberculosis y babesiosis. La secreción de INF es un componente central en la respuesta. Una vez activadas las células T_H1 activan macrófagos, facilitándoles de este modo, destruir microorganismos intracelulares con mayor eficacia; también pueden activar células B para que produzcan anticuerpos de determinadas subclases de IgG con mayor capacidad opsonizante. Las células T_H1 secretan INF γ así como otras moléculas efectoras, además algunas células T_H1 pueden inducir apoptosis en las células diana. El INF γ secretado por estas células estimula una mayor diferenciación de T_H1 e inhibe la proliferación de las células T_H2 . Éstas reconocen antígenos extracelulares, una vez activadas, provocan que los linfocitos B se diferencien y produzcan todos los tipos de inmunoglobulinas. También son, responsables de la iniciación de la respuesta B en la medida que activan células B naïve para que proliferen y secreten IgM. La función efectora más importante de los linfocitos T_H2 se observa en las reacciones inmunitarias mediadas por IgE y por eosinófilos/mastocitos. Las T_H2 secretan los factores de crecimiento de las células B, las IL-4 e IL-5. Además la IL-4 producida por las células T_H2 estimula la diferenciación de T_H2 y la IL-10 también sintetizada por las mismas células, inhibe la activación de células T_H1 . Así cada subpoblación se amplifica a sí misma y regula de forma cruzada a la otra subpoblación (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004; Roitt, 2005; Bastos y col., 2008).

4.2.2.1.3. Linfocitos T CD8.

Las células T CD8 naïve que emergen del timo ya están predestinadas a ser células citotóxicas. Se diferencian a células citotóxicas y, quizá por que la acción de estas células es tan destructiva, las células T CD8 naïve requieren más actividad coestimuladora para ser conducidas a células efectoras armadas que las células T CD4 naïve. En la coestimulación intervienen las CPA y las células T CD4 (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Las células T CD8 matan células dianas que presentan fragmentos antigénicos de agentes patógenos citosólicos, entre ellos virus, bacterias intra citoplasmáticas y algunos protozoos e incluso células tumorales, unidos a moléculas de MHC de clase I en la superficie celular. Estas células T CD8 liberan moléculas efectoras tales como perforinas, granzinas e INF γ que llevan a la muerte de las células diana, además pueden inducir apoptosis en estas mismas células (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

4.2.2.2. Inmunidad humoral.

La respuesta inmunitaria humoral produce la destrucción de microorganismos extracelulares y previene la propagación de las infecciones intracelulares. Ello se lleva a cabo por los anticuerpos secretados por los linfocitos B (Jeneway y col., 2000).

Existen tres formas principales en que los anticuerpos contribuyen a la inmunidad. Los virus y bacterias intracelulares, que necesitan penetrar en las células para crecer, se propagan de célula a célula. Los anticuerpos que se unen a los agentes patógenos y pueden impedir esto, se dice que **neutralizan** a los mismos, evitando que estos se adhieran. La neutralización por anticuerpos también es importante en la protección contra toxinas bacterianas. Otros tipos de bacterias se multiplican fuera de las células. Los anticuerpos protegen contra estos agentes patógenos, principalmente facilitando la captura del agente patógeno por las células fagocíticas, que están especializadas en destruir bacterias previamente ingeridas por medio de dos maneras. En una, los anticuerpos unidos que cubren al agente patógeno aumentan la fagocitosis por medio de las células fagocíticas; este mecanismo se denomina **opsonización**. En la otra, la unión de anticuerpos a la superficie del agente patógeno puede activar las proteínas del **sistema del complemento**. Las proteínas del sistema del complemento unidas entonces al agente patógeno, también lo opsonizan. Otros componentes del complemento reclutan células fagocíticas al sitio de infección, y los componentes finales del complemento lisan ciertos microorganismos directamente formando poros en sus membranas (Jeneway y col., 2000).

Además de las tres formas principales mencionadas anteriormente, encontramos la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, mediante la cual los anticuerpos se dirigen a los microbios para que se produzca su lisis por células del sistema inmunitario innato y, la hipersensibilidad inmediata, en la que los anticuerpos desencadenan la activación de los mastocitos (Abbas y Lichtman, 2004).

La activación de las células B y su diferenciación a células plasmáticas secretoras de anticuerpos es inducida por el antígeno y requiere la ayuda de célula T cooperadoras (T CD4) (Jeneway y col., 2000).

4.2.2.2.1. Producción de anticuerpos por linfocitos B.

Las inmunoglobulinas (Ig) de superficie que actúan como receptores de antígenos de los linfocitos B tienen dos papeles en su activación. Primero como el receptor de antígeno de las células T. Segundo a través de la endocitosis mediada

por el receptor, liberan el antígeno en sitios intracelulares donde es degradado y vuelve a la superficie celular en forma de péptidos unidos a moléculas de MHC de clase II (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Las respuestas de anticuerpos contra proteínas antigénicas requiere la cooperación de células T específicas de antígeno. Las células B se vuelven blancos efectivos para las células T cooperadoras armadas, cuando presentan el complejo péptido:MHC de clase II en su superficie. Llegado este punto las células T cooperadoras que reconocen el complejo péptido:MHC de clase II emiten señales de activación para las células B. Así, las proteínas antigénicas que se unen a las células B proporcionan una señal específica para la célula B y un foco para la cooperación de células T específicas de antígeno. Estos antígenos son incapaces de inducir respuesta de anticuerpos en animales en los que el timo no puede desarrollarse y generar células T específicas de péptidos. Por tanto, se conocen como antígenos **timo-dependientes** o TD (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Las células T cooperadoras que intervienen en estas respuestas deben responder al mismo antígeno que las células B, esto se denomina **reconocimiento encadenado** (Jeneway y col., 2000).

Muchos constituyentes de microbios, como polisacáridos bacterianos, pueden inducir la producción de anticuerpos por células B en ausencia de células T. Estos antígenos microbianos se conocen como **timo-independientes** o antígenos TI por que inducen respuestas con anticuerpos en animales que carecen de timo. La segunda señal necesaria para activar la producción de anticuerpos contra antígenos TI la proporciona o bien el reconocimiento de un constituyente microbiano común o una célula accesoria no derivada del timo. Los antígenos TI poseen epítomos multivalentes que producen un entrecruzamiento de las Ig de superficie de los linfocitos B específicos, lo que produce su activación sin la necesidad de la presencia de linfocitos T cooperadores (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004; Roitt, 2005).

En general los antígenos TI dan origen a respuestas de IgM en las que predomina los de baja afinidad y relativamente poca memoria (Roitt, 2005).

Los anticuerpos producidos en respuesta a antígenos TI son menos variables y menos versátiles funcionalmente que aquellos inducidos por células T cooperadoras (Jeneway y col., 2000).

Las células T cooperadoras activan a las células B naïve para establecer focos primarios de expansión clonal antes de que pueden diferenciarse a células efectoras. La progenie de células B, que han sido activadas por células T cooperadoras en la zona T de los tejidos linfoides, pueden seguir dos destinos. Algunas células B migran a los cordones medulares y se diferencian a células plasmáticas de vida corta productoras de IgM o IgG, proporcionando así una fuente

temprana de anticuerpos circulantes. Sin embargo, otras migran con las células T que las activaron a las áreas B del tejido linfoide y entran en los **folículos primarios**, donde siguen proliferando para formar **centros germinales**. Estos centros germinales son sitios de intensa proliferación de células B, y se forman aproximadamente una semana después de la estimulación con el antígeno. Las células B en los centros germinales se dividen rápidamente. Las células grandes se llaman **centroblastos**, estos dan lugar a **centrocitos** (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

La rápida proliferación celular en el centro germinal aumenta en gran medida el número de células B específicas del agente patógeno que inició la respuesta (Jeneway y col., 2000).

El aumento gradual de la afinidad de los anticuerpos por el antígeno inductor, que se observa en el curso de una respuesta de anticuerpos, necesita las características especializadas del tejido linfoide. Este fenómeno que se conoce como **maduración de la afinidad**, es la consecuencia de la hipermutación somática de los genes de las Ig seguido de la supervivencia selectiva de los linfocitos B que producen anticuerpos con la afinidad más alta (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

La hipermutación somática se produce en los centroblastos en división, cuyos genes de las regiones variables reordenadas acumulan mutaciones generando variabilidad en los receptores de las células B. Los receptores mutantes resultantes se expresan en la progenie de los centroblastos en división, o sea, los centrocitos (Jeneway y col., 2000).

Los centrocitos están programados para morir en un periodo fijo de tiempo a menos que la inmunoglobulina de su superficie este unida a un antígeno y que estos contacten después con una célula T cooperadora. Los que no puedan contactar con algún antígeno morirán, en cambio, los centrocitos que reconocen antígenos presentados por las células dendríticas foliculares son seleccionados y sobreviven. Se acoplan con células T cooperadoras en una interacción específica de antígeno. El intercambio de señales induce proliferación de las células T y B participantes y diferenciación de las células B a células B memoria, o a células plasmáticas secretoras de anticuerpos (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Las células plasmáticas a diferencia de las células B en reposo, presentan concentraciones muy bajas o nulas de inmunoglobulina de superficie y MHC de clase II, de forma que las células plasmáticas ya no pueden interaccionar con el antígeno o con células T cooperadoras y la secreción de anticuerpo se hace independiente de la regulación por antígeno o por célula T. Las células plasmáticas tiene un tiempo de vida diferente, algunas viven nada mas que cuatro semanas, otras son muy longevas (Jeneway y col., 2000).

El destino alternativo de las células B que abandonan los centros germinales es convertirse en células memorias, que no secretan anticuerpos en las respuestas primarias pero que pueden ser rápidamente activadas en los siguientes enfrentamientos con el mismo antígeno (Jeneway y col., 2000).

Existe un mecanismo de retroalimentación por anticuerpos para la regulación de la respuesta inmunitaria humoral una vez que la cantidad de anticuerpos sintetizada es suficiente. Los anticuerpos secretados inhiben la activación continua de los linfocitos B mediante la formación de complejos antígeno-anticuerpo que se unen simultáneamente a los receptores antigénicos presente en los linfocitos B específicos de antígeno (Abbas y Lichtman, 2004).

4.2.2.2.2. Anticuerpos.

Los anticuerpos son productos de las células B diferenciadas específicos para los antígenos. La producción de anticuerpos en respuesta a una infección es la principal contribución de las células B en la inmunidad adaptativa. La molécula de anticuerpo tiene aproximadamente forma de Y, consiste en tres segmentos de igual tamaño conectados por una bisagra flexible. Está compuesto por dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas. Colectivamente, los anticuerpos constituyen una familia de proteínas plasmáticas conocidas como inmunoglobulinas también llamadas gammaglobulinas (Jeneway y col., 2000; Bascones y González, 2003; Abbas y Lichtman, 2004).

La molécula de anticuerpo desempeña dos funciones diferentes: a) unirse específicamente a las moléculas del patógeno que desencadenó la respuesta inmunitaria y b) reclutar diversas células y moléculas para destruir al patógeno una vez que el anticuerpo se ha unido a él. Estas funciones están estructuralmente separadas en la molécula del anticuerpo, una región reconoce de forma específica el antígeno y la otra acopla los mecanismos efectoras que se desprenderán de él. La región que une el antígeno varía ampliamente entre moléculas de anticuerpos y se conoce como región variable o región V. La variabilidad de las moléculas de anticuerpos permite a cada molécula reconocer un antígeno particular. La región de la molécula de anticuerpo que aglutina las funciones efectoras del sistema inmunitario no varía tanto, y se conoce como región constante o región C (Jeneway y col., 2000).

Todos los anticuerpos están construidos de la misma manera, a partir de cadenas pesadas y ligeras emparejadas. Presentan cinco formas o isotipos atendiendo a las diferencias en las regiones C de las cadenas pesadas; estas diferentes clases están especializadas para activar diferentes mecanismos inmunitarios efectoras. Estas son: IgM, IgD, IgG, IgA e IgE (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

El cambio de isotipos de las Ig está inducido por las señales emitidas por los linfocitos T cooperadores, tales como el ligando CD40 y varias citocinas (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Todos los linfocitos B naïve expresan IgM e IgD en su superficie, el isotipo más abundante en el plasma es IgG. Los primeros estadios de la respuesta por anticuerpos están dominados por anticuerpo IgM y posteriormente los isotipos predominantes son IgG e IgA. La contribución por IgE es pequeña, pero biológicamente es una parte fundamental de la respuesta por anticuerpos. Un único clon de linfocito B puede sintetizar anticuerpos con diferentes isotipos, pero aún con dominios V idénticos, y por tanto, con idéntica especificidad antigénica (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

Las IgM se sintetizan temprano en una respuesta inmunitaria humoral y se encuentran principalmente en la sangre. Son una defensa de primera línea efectiva contra la bacteriemia. Están especializadas en la eficiente activación del complemento tras la unión al antígeno (ver sistema del complemento punto 4.1.2.6.). Las IgG se sintetizan más tarde; son generalmente de mayor afinidad y se encuentran en la sangre y en el fluido extracelular, donde pueden neutralizar toxinas, virus y bacterias, opsonizándolos para su fagocitosis y activar el sistema del complemento. Las IgA son el isotipo predominante en secreciones, además son de suma importancia las del epitelio mucoso de los tractos intestinal y respiratorio funcionando sobre todo, como un anticuerpo neutralizante. Las IgE están presentes en niveles muy bajos en sangre y fluido extracelular, pero son unidas con avidéz por receptores en los mastocitos que se encuentran por debajo de la piel y la mucosa, y a lo largo de los vasos sanguíneos en tejido conectivo. La unión de antígenos a IgE hace que los mastocitos liberen mediadores químicos potentes que inducen reacciones como tos, estornudos o vómitos, que pueden expulsar a agentes infecciosos. Por otro lado cumple una importante función en la protección frente a helmintos; las IgE recubren a estos parásitos y los convierten en objetivo de los eosinófilos. Otro papel importante de la IgE es la protección de sitios anatómicos susceptibles a sufrir traumatismos y contra el ingreso de patógenos mediante el reclutamiento local de factores plasmáticos y células efectoras al desencadenar una reacción inflamatoria aguda (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004; Roitt, 2005).

Por tanto cada uno de estos isotipos ocupa un sitio particular en el cuerpo y tiene un papel determinado en la defensa del cuerpo contra agentes patógenos extracelulares y sus tóxicos (Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004; Roitt, 2005).

4.2.3. Complejo Mayor de Histocompatibilidad. (MHC).

Todos los mamíferos estudiados hasta el momento poseen un grupo de genes llamado Complejo Mayor de Histocompatibilidad, cuyos productos se asocian con el reconocimiento intercelular y la discriminación de lo propio / no propio. El MHC juega un papel fundamental en el desarrollo de la respuesta inmune (Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005).

El MHC fue identificado por el papel que juega en el rechazo de los trasplantes. Cuando se injertan tejidos de un individuo a otro de la misma especie la presencia de alelos idénticos o distintos en los productos codificados por el MHC, determinan la sobrevida del injerto (Satz, 1996; Rioboo Crespo y col., 2005).

Los receptores linfocíticos pueden reconocer prácticamente cualquier tipo de estructura, sin embargo el número de moléculas de MHC está limitado y por lo tanto, condiciona la respuesta inmune en un individuo determinado (Celada y col., 1996).

Los genes del MHC presentan una gran variabilidad en sus secuencias, constituyendo el sistema genético más polimórfico que se conoce. Este polimorfismo ejerce un profundo efecto sobre el reconocimiento antigénico por células T, y la combinación de poligenia y polimorfismo amplía en gran medida el abanico de péptidos que pueden presentarse a las células T en cada individuo (Klein, 1980; Satz, 1996; Satz y Fainboim, 1996; Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004; Rioboo Crespo y col., 2005).

Sus distintos alelos presentan variación en la capacidad para unir y presentar el antígeno, influyendo así sobre la respuesta inmune generada y por lo tanto están asociados a la resistencia o susceptibilidad a las enfermedades (Kelly, 2002).

4.2.3.1. Clases de MHC.

En la mayoría de las diferentes especies se puede apreciar tres grandes zonas, que determinan tres tipos de moléculas:

1. MHC de clase I: Esta molécula está compuesta por dos cadenas: una glicoproteína polimórfica denominada cadena α , codificada por genes del MHC y otra molécula invariable mucho más pequeña denominada microglobulina β_2 , no codificada por genes del MHC. Solamente la cadena α es transmembrana. La asociación de ambas cadenas es imprescindible para que las moléculas de clase I se expresen en la superficie de la membrana celular. Los dos dominios extracelulares más externos forman una grieta alargada en la que un péptido dado queda atrapado durante la síntesis y ensamblaje del MHC dentro de la célula. La molécula de clase I se ancla en la membrana plasmática

mediante un segmento hidrofóbico transmembrana y el tallo hidrofílico citoplasmático. Los MHC de clase I determinan glicoproteínas de membrana que aparecen en casi todas las células nucleadas y sirven para presentar antígenos peptídicos de células propias alteradas a los linfocitos T citotóxicos. (T CD8) (Satz, 1996; Jeneway y col., 2000; Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005; Rioboo Crespo y col., 2005).

2. MHC de clase II: Las moléculas de clase II también son glicoproteínas de superficie, con dominios externos con una grieta o hendidura. Están compuestas por dos cadenas polipeptídicas diferentes denominadas α y β ambas transmembranas y codificadas por genes del MHC. Los MHC de clase II determinan glicoproteínas de membrana que sólo se expresan en células presentadoras de antígeno y sirven para presentar antígenos peptídicos a linfocitos T cooperadores (T CD4) (Satz, 1996; Jeneway y col., 2000; Abbas y Lichtman, 2004; Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005).

La ranura a la cual se une el antígeno presente en ambas moléculas de MHC para ser presentado a los linfocitos T, esta codificada por una secuencia de genes que tiene un gran polimorfismo y determina la capacidad del MHC a un amplio rango de péptidos (Sharif y col., 1999).

Las diferencias fundamentales entre ambos tipos de moléculas radican en los extremos de la hendidura de unión al péptido (más abiertos en la molécula de clase II) así los extremos de un péptido unido a la molécula de clase I se hallan más "enterrados" dentro de dicha molécula (Rioboo Crespo y col., 2005).

3. MHC de clase III: Las moléculas de clase III codifican proteínas que están relacionadas con sistema inmune, como las del complemento o el factor de necrosis tumoral α y β , así como otras no relacionadas con el sistema inmune. A diferencia de las moléculas de clase I y II, éstas no son proteínas de membrana y no juegan ningún papel en la presentación de antígeno. Se especula que la asociación genética de algunos alelos del MHC con ciertas enfermedades puede, en algunos casos, reflejar desórdenes en la regulación de la región de clase III (Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005).

4.2.3.2. MHC y presentación de antígeno.

Para que una proteína extraña sea reconocida por un linfocito T debe ser degradada en péptidos pequeños que luego tienen que formar complejos con moléculas de MHC de clase I y/o II. Esta transformación de las proteínas en péptidos asociados al MHC es denominada "procesamiento antigénico", mientras que el acto de desplegar el péptido en la superficie celular por moléculas de MHC se denomina "presentación de antígeno" (Jeneway y col., 2000; Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005).

El que un antígeno sea procesado y presentado junto a una molécula de clase I o una molécula de clase II está determinado por la ruta por la que el antígeno penetra en la célula, por lo tanto podemos distinguir entre **antígeno endógeno** y **antígeno exógeno** (Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005).

La unión de un péptido a la hendidura de una molécula de MHC carece de la especificidad de la unión antígeno-anticuerpo. Una molécula dada del MHC puede unirse selectivamente a una variedad de péptidos diferentes, pero con estructuras similares (Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005).

Como otras proteínas, las moléculas de MHC se sintetizan en polisomas asociados al retículo endoplasmático rugoso (RER). Las moléculas de clase I se unen a los péptidos antigénicos en el RER mientras que las de clase II no (Satz, 1996; Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005).

El antígeno endógeno es producido dentro de la célula del hospedador. Las células expresan continuamente péptidos propios unidos al MHC de clase I, pero los linfocitos T no reaccionan frente a estos péptidos debido a los fenómenos de tolerancia. Sin embargo, las células alteradas expresan antígenos diferentes, las proteínas víricas en una célula infectada por un virus, o las proteínas sintetizadas por una célula tumoral. Estos antígenos endógenos se degradan en péptidos que se unen a moléculas de MHC de clase I dentro del retículo endoplásmico, siendo el complejo transportado a la superficie celular, donde serán presentados a los linfocitos T. Los linfocitos T CD8 reconocen antígenos asociados a moléculas de MHC de clase I y por este motivo se refiere a ellos como restringidos a MHC de clase I (Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005; Rioboo Crespo y col., 2005).

El antígeno exógeno penetra en la célula mediante pinocitosis y fagocitosis. Las CPA procesan este antígeno exógeno en péptidos, a través de la ruta de procesamiento endosómico. Los péptidos producidos se unen a la hendidura de las moléculas de clase II. El conjunto MHCII-péptido es exportado a la superficie celular. Como la expresión de los MHC de clase II está limitada a las CPA, la expresión de estos complejos está limitada a este tipo de células. Los linfocitos T

CD4 reconocen antígenos asociados a moléculas de clase II y por este motivo se refiere a ellos como restringidos a MHC de clase II (Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005; Rioboo Crespo y col., 2005).

Puesto que las CPAs expresan tanto moléculas de clase I como de clase II, existe un mecanismo que impide que las moléculas de clase II se unan al mismo grupo de péptidos que las de clase I. Para ello, al sintetizarse las moléculas de clase II en el RER, se asocian con otra molécula denominada cadena invariante (Ii) que interacciona con la hendidura de unión al antígeno de la molécula de clase II, y por lo tanto impide la unión de péptidos endógenos. La cadena Ii es escindida por proteasas, de modo que la molécula de MHC II queda unida a un fragmento llamado CLIP, que sigue cubriendo su surco. En algún momento de este proceso la vesícula ascendente que contiene CLIP-MHC II se fusiona con una vesícula descendente que contiene péptidos procedentes de endocitosis/fagocitosis de antígenos exógenos. Posteriormente se produce el desplazamiento del CLIP y la estabilización de la molécula (Jeneway y col., 2000; Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005; Roitt, 2005).

4.2.3.3. MHC y Enfermedades.

Ciertas enfermedades se asocian con determinados alelos del MHC. Entre ellas se incluyen numerosos procesos autoinmunes, susceptibilidad a virus, alteraciones neurológicas y del sistema del complemento y algunos tipos de alergias. No obstante, en casi todos los casos están implicados otros genes no situados en el MHC, además de factores ambientales (Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005; Rioboo Crespo y col., 2005).

La importancia adaptativa del polimorfismo del MHC en una población radica en que tiende a proteger a la especie frente a agentes infecciosos, ya que amplía la variedad de antígenos que se pueden reconocer. Cuando, por alguna circunstancia, disminuye el grado de polimorfismo del MHC, aumentan los riesgos de enfermedades infecciosas en las poblaciones (Dpto. de Sanidad Animal, Universidad Complutense de Madrid, 2005).

4.2.4. Tolerancia Inmunológica.

El sistema inmunológico es un sistema de defensa extraordinariamente versátil. Es capaz de reconocer invasores y reaccionar contra ellos, además de generar memoria, de manera de responder con mayor rapidez y eficacia cuando se exponga al mismo invasor por segunda vez. Sin embargo, esto conlleva un peligro, el riesgo de dañar componentes normales del organismo. El sistema inmunitario debe realizar un esfuerzo considerable para garantizar que solo ataque componentes ajenos o anormales y sea tolerante con los sanos y normales. Varios mecanismos distintos aseguran el establecimiento de la tolerancia (Tizard, 2000).

Se llama tolerancia a la falta de inmunoreactividad específica de un individuo contra cualquier antígeno dado. Desde el punto de vista fisiológico, esta autotolerancia va dirigida contra los autoantígenos de tejidos normales (Tizard, 2000).

Cuando los linfocitos se encuentran con el antígeno para el cual son específicos, pueden activarse, lo que origina una respuesta inmunitaria, o pueden inactivarse o eliminarse, lo que da lugar a la tolerancia. Los antígenos que inducen tolerancia se conocen como antígenos tolerógenos, para distinguirlos de los inmunógenos, o capaces de generar inmunidad. La tolerancia ante los antígenos propios, es una propiedad fundamental del sistema inmunitario normal (Abbas y Lichtman, 2004).

La autotolerancia puede inducirse en los órganos linfáticos primarios como consecuencia del reconocimiento de antígenos propios por parte de linfocitos autorreactivos inmaduros, lo que se conoce como **tolerancia central**, o en los tejidos periféricos como resultado del encuentro de los mismos antígenos por parte de linfocitos autorreactivos ya maduros en unas condiciones determinadas, lo que se denomina **tolerancia periférica** (Abbas y Lichtman, 2004).

La tolerancia central se produce porque durante su maduración en los órganos linfáticos primarios, es decir el timo para los linfocitos T y la médula ósea para los linfocitos B, todos los linfocitos pasan por un estadio en el que el encuentro con un antígeno provoca tolerancia en lugar de activación. Los únicos antígenos presentes habitualmente en los órganos linfáticos primarios en concentraciones elevadas son autoantígenos, ya que los antígenos extraños provenientes del exterior son capturados y transportados a los órganos linfáticos periféricos, tales como los nódulos linfáticos, el bazo y los tejidos linfáticos asociados a mucosas. Los linfocitos que reconocen a los autoantígenos con alta afinidad son eliminados por apoptosis, éste proceso se conoce como selección negativa. Los dos factores principales que determinan si un autoantígeno concreto inducirá una selección negativa de linfocitos autorreactivos son: la concentración de antígeno en los órganos linfáticos primarios y la afinidad de los receptores de linfocitos por el antígeno. La tolerancia central elimina la mayoría de los linfocitos potencialmente perjudiciales. Es posible que

algunos linfocitos T específicos que no sean eliminados y se diferencien en linfocitos T reguladores, abandonen el timo e inhiban las respuestas contra antígenos propios en la periferia. Los linfocitos B de la médula ósea que se encuentran con autoantígenos pueden responder reactivando un grupo de genes y expresando una nueva cadena ligera de Ig, con lo que adquieren una nueva especificidad. Este proceso se conoce como edición del receptor y es un posible mecanismo por el que los linfocitos B autorreactivos pierdan esta reactividad y puedan sobrevivir (Jeneway 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

La tolerancia periférica se produce cuando los linfocitos maduros reconocen antígenos en ausencia de una concentración de coestimuladores adecuada para su activación, los linfocitos sobreviven, pero son incapaces de responder al antígeno, incluso, cuando este sea presentado posteriormente con una presencia adecuada de coestimulación. También se produce, como resultado de una estimulación persistente y repetida por los autoantígenos presentes en los tejidos periféricos, produciendo la muerte inducida por activación. La tolerancia periférica se consigue mediante anergia, eliminación o supresión de linfocitos. Esta tolerancia es muy importante para mantener la no respuesta frente a los antígenos propios presentes en los tejidos periféricos y no en los órganos linfáticos primarios (Jeneway 2000; Abbas y Lichtman, 2004).

4.3. Hipersensibilidad y Autoinmunidad.

La inmunidad adaptativa tiene la importante misión de defender al huésped frente a las infecciones microbianas, pero las respuestas inmunitarias también pueden producir lesiones hísticas y enfermedades. Los trastornos causados por respuestas inmunitarias reciben el nombre de **enfermedades por hipersensibilidad**. Estas enfermedades se clasifican en 4 tipos diferentes, según el tipo de respuesta inmunitaria y el mecanismo efector responsable de la lesión celular e hística. Las causas de las enfermedades por hipersensibilidad pueden ser, el fracaso a la autotolerancia o también a una respuesta inmune excesiva o no controlada frente a antígenos extraños, tanto microbianos como ambientales no infecciosos (Abbas y Lichtman 2004).

Las enfermedades secundarias al fracaso de la autotolerancia y las consiguientes respuestas inmunitarias frente a antígenos propios o autólogos, se denominan **enfermedades autoinmunitarias** (Abbas y Lichtman 2004).

4.3.1. Tipos de Hipersensibilidades.

La división de hipersensibilidades es en cuatro grupos tradicionales, en la práctica clínica, sin embargo, rara vez se encuentra un único tipo de manifestación de la hipersensibilidad (Barta, 2005).

Las reacciones de hipersensibilidad se originan por células inflamatorias y sus productos en los vasos sanguíneos y tejidos circundantes, variando la proporción y clase de células inflamatorias con el tipo de hipersensibilidad (Barta, 2005).

4.3.1.1. Hipersensibilidad de tipo I.

La reacción de tipo I también llamada alergia se inicia por la unión de alérgenos a anticuerpos IgE sobre la superficie de los mastocitos, esta puede desencadenarse también por los factores del complemento C5a y C3a. La degranulación de los mastocitos a continuación del desencadenamiento de la reacción se asocia con una liberación de mediadores de la inflamación preformados (histamina, serotonina, etc.) y producción de leucotrienos y prostaglandinas. Todos estos acontecimientos mencionados inician una reacción inflamatoria en la zona cercana a los mastocitos. Debido a que los mediadores se almacenan en mastocitos sensibilizados (cubiertos por IgE), sólo se tarda unos minutos en su liberación y comienzo de la reacción. Por lo tanto, la reacción tipo I aparece rápidamente y por ello se denomina "hipersensibilidad inmediata". Hay una tendencia genética para el desencadenamiento de reacciones de tipo I (Barta, 2005).

La hipersensibilidad de tipo I puede transferirse de forma pasiva por suero que contenga anticuerpos de clase IgE (Barta, 2005).

La **sensibilización** para la hipersensibilidad de tipo I puede producirse durante un periodo desde días hasta años. Esta duración depende del tipo de alérgeno, su cantidad y la constitución inmune hereditaria del animal. La lista de alérgenos conocidos es larga, pueden ser ambientales (polen), medicamentosos (antibióticos), químicos (yodo), proteínas alimentarias (pescado) entre otros (Barta, 2005).

Una reacción de tipo I puede aparecer cuando la saturación de mastocitos con anticuerpos IgE específicos alcanza un punto crítico de suficiente cantidad y cuando el animal es reexpuesto a una dosis elevada del alérgeno, en un proceso que se denomina **desafío**. Con regularidad solo pasan de 15 a 30 minutos entre la exposición al alérgeno y el pico de signos clínicos (Barta, 2005).

La liberación de aminas vasoactivas por parte de los mastocitos lleva a la constricción de grandes vasos y bronquios, tumefacción y enrojecimiento de la piel y liberación de líquidos de las membranas mucosas. La degranulación de los mastocitos provoca que los eosinófilos se acumulen en grandes cantidades y se activen, su presencia continuada es característica de una inflamación alérgica crónica, y se cree que son los factores que más contribuyen al daño tisular producido. Los basófilos también están presentes en el lugar de reacción (Jeneway y col., 2000; Barta, 2005).

Los animales afectados presentan signos dependiendo de la dosis y la vía de entrada del alérgeno. Así, encontramos estornudos, lagrimeo, exudados cutáneos, prurito y diarrea. Los productos del metabolismo del ácido araquidónico (leucotrienos y prostaglandinas) son responsables de las reacciones posteriores, también llamadas reacciones de fase tardía que pueden llevar a la presencia de síntomas clínicos desde varias horas a incluso días (Jeneway y col., 2000; Barta, 2005).

Ejemplos típicos de hipersensibilidad de tipo I son urticaria, enfermedades cutáneas atópicas y alergias alimentarias (Barta, 2005).

La prevención de la reexposición es la medida más efectiva para evitar que aparezca esta reacción (Barta, 2005).

El **choque anafiláctico** es una reacción sistémica grave originada por una liberación brusca de mediadores de la inflamación, sobre todo histamina o serotonina. Es predominantemente una reacción de tipo I. La mayoría de los choques anafilácticos son inducidos durante un tratamiento farmacológico de un paciente debido a hipersensibilidad a fármacos, también en la segunda inyección de una antitoxina producida en otra especie en un animal sensibilizado, o tras la picadura de un insecto en animales alérgicos al veneno de dicho insecto (Jeneway y col., 2000; Barta, 2005).

El choque es originado por una vasodilatación brusca generalizada de las arteriolas e incremento de la permeabilidad vascular con trasudación rápida de plasma a través de las vénulas poscapilares. Esto produce un shock hipovolémico con edema cutáneo y de vísceras. El retorno cardíaco está disminuido y la perfusión arterial coronaria es inadecuada. Eventualmente, la estimulación de los receptores H1 de la arteria coronaria puede llevar a su espasmo e infarto miocárdico. La hipoxia del sistema nervioso central puede ocasionar la pérdida de la conciencia. Ocurre constricción de las vías aéreas e hinchazón de la epiglotis, que puede producir asfixia. Los músculos de los sistemas gastrointestinal y genitourinario llegan al espasmo. La piel puede presentar prurito, eritema, urticaria y angioedema. Un shock prolongado lleva a fallos en órganos, de modo particular en riñón y sistema nervioso central (Jeneway y col., 2000; Barta, 2005).

4.3.1.2. Hipersensibilidad de tipo II

La reacción de tipo II también llamada citotóxica es típica de enfermedades autoinmunes y eliminación de mediadores inmunes de células o tejidos transfundidos o trasplantados. La actividad citotóxica en la reacción de tipo II se inicia por anticuerpos IgM e IgG unidos a célula blanco. Este complejo activa el sistema del complemento originando una estimulación de la fagocitosis por las células polimorfonucleares. La destrucción por células NK y linfocitos T citotóxicos pueden también producirse sin actuación del complemento. La citotoxicidad por macrófagos también se inicia por la unión de las inmunoglobulinas a las células diana (Barta, 2005).

Una categoría especial de hipersensibilidad de tipo II involucra los anticuerpos IgG contra los receptores de superficie celular, que provoca la disrupción de las funciones normales del receptor, tanto al causar una activación incontrolada como por bloquear la función del receptor (Jeneway y col., 2000).

Los antígenos sensibilizantes para la reacción de tipo II son células autólogas (en el caso de enfermedades autoinmunes) o aquellas recibidas por transfusión o trasplante. A menudo una única transfusión o trasplante produce tanto sensibilización como una reacción. La sensibilización con antígenos autólogos es gradual y se desarrolla sobre todo (pero no exclusivamente) en animales maduros y gerontes que pierden su tolerancia hacia ciertas células propias. Diferentes hipótesis explican las posibles razones de la pérdida de la tolerancia. Las alteraciones celulares por infecciones víricas y daños químicos son las causas más sugeridas (Barta, 2005).

El desafío en reacciones postransfusionales o postrasplante es la propia realización de una transfusión o trasplante, mientras que el desafío en una enfermedad autoinmune es gradual y constante. La enfermedad clínica

autoinmune aparece siempre que una cantidad crítica de tejido es dañada por una reacción citotóxica crónica. La imagen clínica final de una enfermedad autoinmune refleja la pérdida de las funciones normales de las células o tejidos afectados (Barta, 2005).

Ejemplos de las reacciones de tipo II son los trastornos autoinmunes tales como Anemia Hemolítica Autoinmune, Enfermedad de Graves, las reacciones a transfusiones y trasplantes de donantes sólo parcialmente compatibles (Jeneway 2000; Barta, 2005).

4.3.1.3. Hipersensibilidad de tipo III.

La hipersensibilidad de tipo III también llamada reacción mediada por complejos inmunes incluye anticuerpos IgM e IgG que forman complejos inmunes con los antígenos. Los complejos inmunitarios se generan en todas las respuestas de anticuerpos, pero su potencial patogénico es determinado en parte por su tamaño. Los agregados más grandes fijan el complemento y son eliminados rápidamente de la circulación por el sistema mononuclear fagocítico. Los complejos pequeños, que se forman por exceso de antígeno, tienden sin embargo a depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos. Estos complejos activan al sistema del complemento, lo que origina productos con actividad similar a la quinina; actividades quimiotácticas, o pueden causar la degranulación de los mastocitos que lleva a una reacción inflamatoria. Debido a que el desarrollo de signos clínicos necesita diferentes etapas, se requieren varias horas para desarrollar una reacción visible después que se haya producido el desafío. La reacción de tipo III puede progresar a la necrosis al cabo de varios días. La necrosis se origina por el cese del aporte sanguíneo debido a los coágulos sanguíneos o precipitados de complejos inmunes que bloquean el paso de sangre en capilares y vénulas poscapilares (Jeneway y col., 2000; Barta, 2005).

Los anticuerpos sensibilizantes para la inmunidad de tipo III pueden transferirse de forma pasiva por suero o plasma (Barta, 2005).

Los antígenos que inducen anticuerpos precipitantes son los inductores más potentes de las reacciones tipo III. Los agentes infecciosos son la causa más común de enfermedades por complejos inmunes y la sensibilización dura desde días hasta varias semanas. La bacteriemia o viremia en el pico de infección es el desafío en las enfermedades agudas. Las infecciones agudas producen complejos inmunes durante un corto periodo de tiempo al principio de la recuperación, aproximadamente 10 a 14 días posinfección, en este momento se puede desarrollar una glomerulonefritis por complejos inmunes (típica después de la infección estreptocócica) (Barta, 2005).

Los complejos inmunes se pueden formar también durante las enfermedades autoinmunes. Además los animales pueden ser sensibilizados durante el tratamiento con suero hiperinmune heterólogo originando la denominada “enfermedad del suero”. Una inyección parenteral del antígeno bacteriano sensibiliza a los animales para el fenómeno de Arthur (Barta, 2005).

Los signos clínicos de la reacción de tipo III varían con la enfermedad. Las lesiones se localizan más comúnmente en riñón, originando glomerulonefritis y en articulaciones originando poliartritis. En situaciones más crónicas, los complejos inmunes pueden aparecer en pequeños capilares, por lo general en piel o mucosa, donde pueden originar inflamación local (vasculitis, enteritis) u obstrucción del flujo sanguíneo llevando a necrosis (Barta, 2005).

Ejemplos de reacciones de tipo III son el LES, púrpura hemorrágica después de una infección estreptocócica, glomerulonefritis en una piómetra causado por *Escherichia coli*, dermatitis estafilocócica o enfermedad del suero (Barta, 2005).

4.3.1.4. Hipersensibilidad de tipo IV.

La hipersensibilidad de tipo IV o retardada es un proceso inflamatorio originado primariamente por la acción de células inmunocompetentes y citocinas. Los linfocitos T juegan el papel principal en este tipo de reacción y por ello se necesita sangre completa o células sanguíneas para la transferencia pasiva de este tipo de hipersensibilidad. No incluyen la participación de anticuerpos y/o complemento (Barta, 2005).

Microorganismos intracelulares como *Micobacterium*, *Listeria* o *Brucella* que son fuertes inductores de la inmunidad celular, son a su vez los típicos inductores de las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV. Sustancias químicas que se unen a las proteínas del organismo en la piel pueden originar nuevos antígenos y desencadenar una sensibilización para una reacción de hipersensibilidad de tipo IV conocida bajo la denominación de “dermatitis por contacto” (Barta, 2005).

El termino retardado se aplico a este tipo de hipersensibilidad porque la reacción máxima aparece en la prueba cutánea intradérmica después de 24-48 horas. Cuando el mismo antígeno se introduce en grandes dosis vía parenteral, sin embargo, puede originar una reacción sistémica similar a la del choque anafiláctico en sólo unos minutos (Barta, 2005).

Enfermedades típicas con reacción de hipersensibilidad de tipo IV son aquellas asociadas con la formación de granulomas y dermatitis por contacto (Barta, 2005).

4.3.2. Características de las Enfermedades Autoinmunes.

La enfermedad autoinmunitaria se produce cuando una respuesta inmunitaria adaptativa específica se activa contra antígenos propios. En condiciones normales, los mecanismos de tolerancia a lo propio protegen al animal de estas células potencialmente autorreactivas. La consecuencia normal de una respuesta inmunitaria adaptativa frente a un antígeno extraño es la eliminación del antígeno del cuerpo. Sin embargo, cuando una respuesta inmunitaria adaptativa se desarrolla contra un antígeno propio, normalmente es imposible para los mecanismos efectores eliminar el antígeno completamente, y por tanto, la reacción es continuada (Jeneway y col., 2000).

La consecuencia es que las vías efectoras de la inmunidad causan daños inflamatorios crónicos a los tejidos, lo cual puede ser letal (Jeneway y col., 2000).

Para que una enfermedad se defina como autoinmunitaria es necesario demostrar que el daño tisular esté causado por una respuesta inmunitaria adaptativa contra antígenos propios. Se deben cumplir estos requisitos: a) la presencia de una reacción autoinmune, b) la evidencia de que tal reacción no es secundaria a daños del tejido, por ejemplo como resultado de una infección, sino que tiene significado patogénico primario, y c) la ausencia de otra causa bien definida de la enfermedad (Jeneway y col., 2000; Abbas, 2006).

Debe tenerse en cuenta que los animales pueden reaccionar contra sus propios tejidos, células o sus productos de forma fisiológica con el objetivo de preservar la integridad de su organismo. Esto sucede por ejemplo durante la eliminación de células tumorales, viejas o alteradas, en la eliminación de anticuerpos obsoletos, o en el incremento de la efectividad de las reacciones autoinmunes (Barta, 2005; Abbas, 2006).

No se conoce qué dispara la autoinmunidad; se cree que es multifactorial, pero factores ambientales como infecciones, que favorecen la activación de los linfocitos autorreactivos y genéticos, sobre todo el genotipo de MHC, son claramente significativos (Riera y col., 1996; Jeneway y col., 2000, Abbas, 2006).

La asociación del genotipo de MHC con la enfermedad autoinmunitaria no es sorprendente, por que las respuestas autoinmunitarias están relacionadas con las células T, y la capacidad de las células T para responder a un antígeno determinado depende del genotipo de MHC. De esta manera las asociaciones pueden explicarse por un modelo simple, en el cual la susceptibilidad a una enfermedad autoinmunitaria esta determinada por las diferencias en la capacidad de distintas variantes alélicas de molécula de MHC para presentar péptidos autoantigénicos a células T autorreactivas (Jeneway y col., 2000).

Factores genéticos distintos al MHC afectan a la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes. En humanos y ratones, las anomalías en los genes que codifican proteínas involucradas en la regulación de la apoptosis de linfocitos, están fuertemente asociadas con el desarrollo de LES (Jeneway y col., 2000).

Un factor adicional muy importante en la susceptibilidad a la enfermedad autoinmune es el estado hormonal del paciente. Muchas enfermedades inmunitarias muestran una fuerte inclinación sexual (Jeneway y col., 2000).

El conocimiento riguroso de cómo contribuyen estos factores genéticos y hormonales a la susceptibilidad a la enfermedad puede permitirnos prevenir la respuesta autoinmunitaria (Jeneway y col., 2000).

Los cofactores ambientales pueden influir en la expresión de la enfermedad autoinmunitaria (Jeneway y col., 2000).

Existen además varias teorías: **a) Mimetismo molecular:** muchos virus y bacterias tienen estructura similares a los epítomos de las células corporales. En consecuencia los anticuerpos producidos contra esos antígenos no propios pueden reaccionar de forma cruzada con epítomos sobre antígenos propios.

b) Anticuerpos antiidiotipos con reactividad cruzada: puede darse el caso de que virus y bacterias utilicen como sitio de unión los mismos receptores que utilizan las hormonas, por lo tanto los epítomos de esa hormona y microbios deberían ser similares; en consecuencia, los anticuerpos frente a tal bacteria o virus tienen su lugar de unión al antígeno similar al lugar de unión del receptor celular. Así un anticuerpo antiidiotipo frente a este anticuerpo tendrá una configuración similar al de una hormona, y este podrá reaccionar con el receptor celular. La unión de anticuerpos a los receptores sobre las células del hospedador puede llevar a su bloqueo o a la excitación del receptor. Esta teoría explicaría la presencia de antianticuerpos antireceptores en enfermedades como la Miastenia Gravis o Enfermedad de Graves.

c) Modificación de los antígenos propios por agentes infecciosos o no infecciosos: se sabe que los procesos autoinmunes se desarrollan a menudo en pacientes con enfermedades crónicas. Para explicar este hecho se ha sugerido que los antígenos de los agentes infecciosos se unen a epítomos sobre las células propias, modificándolas de tal forma que se originan anticuerpos contra dichas estructuras modificadas, siendo capaces de reaccionar con los epítomos originales propios no modificados (Riera y col., 1996; Abbas y Lichtman, 2004; Barta, 2005).

d) Insuficiencia o pérdida de tolerancia o falla del circuito supresor: La pérdida de la autotolerancia puede ser consecuencia de una selección o regulación anómalas de los linfocitos autorreactivos o de alteraciones en la presentación de autoantígenos al sistema inmunitario. Existe la posibilidad que clones de células autorreactivas, que deberían haber sido eliminadas en el timo

durante la vida fetal, no lo hayan sido realmente. En consecuencia, el animal será susceptible de desarrollar enfermedad autoinmune (Abbas, 2006).

Una vez que se induce una enfermedad autoinmunitaria, ésta tiende a ser progresiva a veces con recidivas y remisiones esporádicas, y el daño se hace inexorable. Un mecanismo importante para la persistencia y evolución de la enfermedad autoinmunitaria es el fenómeno de diseminación del epítipo. Las infecciones, e incluso la respuesta autoinmunitaria inicial, pueden liberar y dañar los autoantígenos y exponer los epítipos de los antígenos que normalmente quedan escondidos al sistema inmunitario. El resultado es la estimulación continua de nuevos linfocitos que reconocen estos epítipos previamente crípticos, dado que estos epítipos no se expresan normalmente, los linfocitos no se hacen tolerantes a ellos. Así pues, independientemente del desencadenante inicial de la respuesta autoinmunitaria, la progresión y cronicidad de ésta pueden mantenerse por reclutamiento continuado de células T autorreactivas que reconocen normalmente determinantes propios crípticos (Abbas, 2006).

La detección de pequeñas cantidades de autoanticuerpos en animales normales es común, incrementándose su concentración con la edad. La diferencia entre salud y enfermedad se encuentra en la clase de Ig implicada (en animales enfermos la mayoría de Ig son IgG) y su concentración. En ocasiones, un problema autoinmune es secundario a otro problema de salud; por lo tanto; resulta siempre aconsejable la búsqueda de esa probable causa primaria (Barta, 2005; Abbas, 2006).

Las enfermedades inmunomediadas se diferencian de las respuestas de hipersensibilidad en que las respuesta de tipo I mediadas por IgE no parecen tener un papel importante. No obstante, la autoinmunidad causante de daño tisular por mecanismos análogos a mecanismos de la hipersensibilidad de tipo II es bastante común. En esta forma de autoinmunidad las respuestas de IgE o IgM a autoantígenos localizados en la superficie de las células o en la matriz extracelular causan el daño tisular. En otros casos el daño tisular puede deberse a respuestas de hipersensibilidad de tipo III que involucran a inmunocomplejos que contienen autoanticuerpos contra antígenos solubles. Además, en un número de enfermedades autoinmunitarias órganos-específicas, las respuestas de células T están directamente involucradas en el daño tisular causado (Jeneway y col., 2000).

Los trastornos autoinmunes forman un espectro, en un extremo del cual hay situaciones en las que la respuesta inmunitaria está dirigida contra un órgano o tejido determinado, dando lugar a una enfermedad específica de un órgano, ejemplo Anemia Hemolítica Autoinmune, y en el otro extremo hay enfermedades en las cuales las reacciones autoinmunitarias son contra antígenos diseminados,

dando lugar a enfermedades generalizadas o sistémicas, como por ejemplo el LES (Abbas y Lichtman, 2004; Abbas 2006).

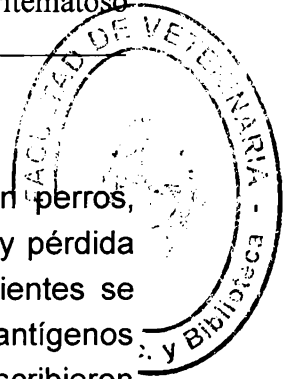
Cada enfermedad autoinmune tiene una característica inmunopatogénica que involucra uno o más mecanismos de daño tisular. La expresión patológica y clínica de la enfermedad esta determinada por el antígeno o el grupo de antígenos contra los que esta dirigida la respuesta inmune y el mecanismo por el cual el tejido que presenta dicho antígeno es dañado (Riera y col., 1996; Jeneway y col., 2000).

5. LUPUS ERITEMATOSO.

El Lupus Eritematoso es un trastorno autoinmunitario infrecuente en perros, gatos y seres humanos, caracterizado por activación inmunitaria anormal y pérdida de la autotolerancia. La etiología exacta se desconoce, pero en los pacientes se caracteriza por una variedad de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares, depósitos de complejos inmunitarios o ambos. Se describieron asociaciones genéticas en humanos y caninos. Otros factores precipitantes son: infecciones virales, fármacos, hormonas y exposición a agentes químicos (Olmos, 2001; Scott y col., 2002).

Este término abarca un grupo de enfermedades que producen diferentes síndromes clínicos y comparten un proceso autoinmunitario subyacente similar. La terminología y la clasificación apropiada de los síndromes y casos con estos trastornos generaron diferentes opiniones y controversias, y esto continúa ocurriendo. La terminología y un sistema de clasificación utilizado en humanos, descrito por Sontheimer se están comenzando a emplear en medicina veterinaria (Scott y col., 2002).

La existencia de Lupus Eritematoso, sistémico o cutáneo, se fundamenta en el sistema de Sontheimer. La forma sistémica se puede asociar con cualquiera de las dermatosis relacionadas con Lupus o con numerosas lesiones cutáneas inespecíficas. La dermatosis relacionada con Lupus Eritematoso podría ser inespecífica o representar una de las formas de Lupus Eritematoso Cutáneo, que son síndromes cutáneos específicos caracterizados por ciertos hallazgos clínicos e histopatológicos. Las diferentes formas de Lupus Eritematoso cutáneo tienen asociación variable con enfermedad sistémica. Las características del Lupus Eritematoso Cutáneo incluyen: fotosensibilidad, daño de los queratinocitos, infiltrado linfocitocitario, producción de autoanticuerpos y depósito de complejos inmunitarios (Scott y col., 2002).



5.1. Lupus Eritematoso Discoide (LED).

El LED (también llamado Lupus Eritematoso Cutáneo) es la segunda dermatitis inmunomediada canina, aunque es una enfermedad poco frecuente. Se describieron casos en gatos pero parece ser muy raro en esta especie (Scott y col., 2002; Schrauwen y col., 2004).

El LED canino es un trastorno cutáneo relativamente benigno que no causa compromiso sistémico. No se ha informado relación con LES ni progresión a esta forma. La exposición a la luz solar agrava la condición, lo cual sugiere que la fotosensibilidad participa en la patogenia. Las células T supresoras prevalecen en infiltrados linfocitarios de lesiones cutáneas del LES en humanos, mientras que en el LED predominan las células T colaboradoras. A diferencia de los pacientes humanos, en los perros abundan las células plasmáticas, lo cual sugiere tanto la importancia de los linfocitos B como una patogenia diferente (Scott y col., 2002).

5.1.1. Características Clínicas.

En caninos el LED no parece tener predilección por un sexo. Tampoco se halló predisposición asociada a la edad. Sin embargo, las razas Collie, Pastor alsaciano, Pastor de Shetland, Husky Siberiano, Spaniel Británico y Kurzhaar parecen tener predisposición (Scott y col., 2002).

Los signos clínicos iniciales del LED comprenden despigmentación, eritema y descamación de la nariz, las regiones negras del plano nasal y márgenes labiales se vuelven grises o pardas. Las lesiones con frecuencia siguen el patrón de erupción en mariposa, desarrollándose sobre y alrededor del plano nasal y piel periocular, con despigmentación de los bordes palpebrales. Un cambio inicial que contribuye al diagnóstico es la conversión de la arquitectura normal rugosa en empedrado del plano nasal en una superficie lisa. Las lesiones tardías suelen consistir en erosión, ulceración y encostramiento. Al comienzo, tienden a ubicarse en la región dorsal de la unión entre el plano nasal y la piel pilosa, o a lo largo de las caras ventrales o medial de los pliegues alares. Con menor frecuencia, las lesiones asientan en el área periocular, los pabellones auriculares, la región distal de los miembros y los genitales. En los labios también se pueden hallar pequeñas úlceras puntiformes, éstas en la cavidad oral suelen comprometer la lengua o el paladar. Algunos perros presentan sólo lesiones en los pabellones auriculares o hiperqueratosis nasodigital. El prurito y el dolor tienen intensidad variable. El habitual hallar cicatrización y cierto grado de leucodermia permanente (Alexander, 2000; Scott y col., 2002, Jackson y col., 2004; Wiemelt y col., 2004; Bryden y col., 2005).

La exposición a la luz ultravioleta suele exacerbar o precipitar el LED canino. Por lo tanto, la enfermedad suele ser más grave en el verano y en regiones con clima

cálido. Rara vez se desarrolla carcinoma de células escamosas sobre lesiones cutáneas crónicas de LED, esta evolución no habitual podría deberse a causa multifactoriales (Jackson y Olivry, 2001; Scott y col., 2002).

5.1.2. Diagnóstico.

Los diagnósticos diferenciales más comunes comprenden: dermatitis solar nasal, piodermia mucocutánea, enfermedad de tipo Vitiligo, Pénfigo eritematoso o foliáceo, despigmentación nasal y LES (Alexander, 2000).

El diagnóstico definitivo se fundamenta en los antecedentes, el examen físico y la biopsia cutánea. Los estudios inmunopatológicos pueden contribuir en el diagnóstico, pero no se consideran necesarios en los perros. Las pruebas para detectar ANA y células LE casi siempre son negativas; si son positivas el título de ANA es bajo (Scott y col., 2002).

La biopsia debe ser recolectada de las áreas de despigmentación activa, ésta revela dermatitis de interfase. Las características importantes del LED comprenden: degeneración hidrópica focal de las células basales epidérmicas, incontinencia pigmentaria, engrosamiento focal de la zona de la membrana basal, queratinocitos apoptóticos y acumulaciones marcadas de células mononucleares y plasmáticas alrededor de los vasos y apéndices dérmicos. La mucinosis dérmica de grados variables es otra característica común (Alexander, 2000; Scott y col., 2002).

5.1.3. Tratamiento.

El pronóstico del LED suele ser bueno. Pero, el tratamiento puede ser necesario durante toda la vida y la despigmentación marcada predispone a las quemaduras solares (Scott y col., 2002; Schrauwen y col., 2004).

A menudo es una enfermedad cosmética, de modo que rara vez se justifica la terapia inmunosupresora agresiva. Por ello, se implementa una progresión escalonada en el tratamiento. El LED es una enfermedad fotoagravada, la restricción de la actividad en el exterior durante las horas de luz solar más intensas y el uso de filtros solares impermeables puede reducir bastante la magnitud de la condición. La vitamina E y los suplementos de ácidos grasos esenciales pueden ser de utilidad. En los cuadros moderados se emplean corticoides tópicos cada 12 hs sobre el plano nasal. Los ungüentos a base de acetona de fluocinolona o dipropionato de betametasona son excelentes opciones. Cuando los signos son amortiguados, la aplicación cada 24 horas a menudo es adecuada para mantener la remisión (Alexander, 2000).

Los cuadros graves, en especial aquellos con pérdida de sustancia y hemorragias, pueden necesitar terapia sistémica. La corticoterapia sistémica deberá evitarse, si es posible. Un régimen relativamente nuevo y más seguro consiste en la

combinación de tetraciclina y niacinamida (nicotinamida), a dosis de 250 mg de cada una, cada 8 horas v.o en perros menores de 10 kg y 500 mg de cada una, cada 8 horas v.o en perros mayores de 10 kg; reducir cada 12 horas para mantenimiento. Estas drogas operan en forma sinérgica controlando los signos inflamatorios del LED (Alexander, 2000).

Los pacientes graves en extremo pueden necesitar corticoterapia oral pero solo inicialmente para inducir la remisión. Se utiliza prednisona/prednisolona en dosis alta pero con rapidez se la reduce hasta día por medio dentro de los 14 a 21 días. Luego se puede hacer mantenimiento con una dosis baja (0,5 mg/kg) 2 veces por semana. Los casos refractarios se pueden beneficiar con drogas inmunosupresoras adicionales, como la azatioprina, clorambucilo o ciclosporina A. Estas medidas agresivas rara vez son requeridas y deben evitarse a menos que el resto de las terapias fracasen. Los pacientes medicados con inmunosupresores deben estar supervisados (Alexander, 2000; Schrauwen y col., 2004; Font y col., 2006).

5.2. Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

El nombre de LES procede del aspecto alobado que adquieren los pacientes humanos que sufren las manifestaciones dermatológicas de esta enfermedad (Werner y Halliwell, 1986).

El LES es una enfermedad inmunomediada multisistémica, de comienzo agudo o insidioso. Es una enfermedad crónica que remite y recidiva, en la cual, los anticuerpos se dirigen a una variedad de tejidos o componente tisulares. Caracterizada principalmente por afectar la piel, las articulaciones, los riñones, las membranas serosas, las plaquetas y los eritrocitos. Sin embargo, prácticamente, cualquier otro órgano del cuerpo también puede ser afectado (Olmos, 2001; Miller, 2004; Couto, 2005; Abbas, 2006; Snider, 2007).

Puesto que, durante el curso de la enfermedad pueden afectarse múltiples sistemas y órganos, el LES puede simular diversas enfermedades y quizás resulte difícil reconocerlo clínicamente (Marks y Henry, 2001).

El LES es de muy poca frecuencia en perros y rara vez se diagnostica en gatos. Se estima que puede afectarse el 0,03 % de la población canina (Marks y Henry, 2001, Scott y col., 2002).

Existen diferentes opiniones con respecto a la predisposición de sexo, edad y razas entre los distintos autores:

- No muestra predilección por sexo en animales de compañía (Marks y Henry, 2001; Miller, 2004; Snider, 2007; Stone, 2007; Thompson, 2007).
- Los machos son más afectados que las hembras (Tizard, 2000; Scott y col., 2002)
- Afecta más a animales jóvenes o de mediana edad (Miller, 2004).
- No tiene predisposición por edad (promedio 5 o 6 años) (Scott y col., 2002; Snider, 2007; Thompson, 2007).
- El LES afecta a perros adultos (entre 2 y 12 años) (Tizard, 2000).

Aunque el LES no presenta predisposición racial consistente, hay muchos mas casos en alguna razas como por ejemplo en Pastor de Shetland, Viejo Pastor Ingles, Sabueso Afgano, Collie, Beagle, Pastor Alemán, Setter Irlandés y Poodle (Tizard, 2000; Bonagura, 2001; Morgan y col., 2004; Snider, 2007).

Debido a las distintas opiniones con respecto a la edad y el sexo predominante que afecta, realizamos una casuística de LES con los casos registrados en el Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, discriminando por sexo y edad (Tablas 1, 2, 3 y 4).

La frecuencia fue de 0,076 % en perros, los datos fueron tomados en los pacientes atendidos entre 1992 y 2004, en un total de 31415 pacientes, 24

presentaban LES. La frecuencia obtenida fue del doble de la descrita en la bibliografía (tabla 1).

Con respecto al rango de edades, apareció con mayor frecuencia en animales adultos jóvenes entre 2 y 7 años de edad, con un promedio de 5,2 años ($\pm 4,11$), (tablas 2 y 3).

En cuanto al sexo, afectó en una proporción macho- hembra de 1,4:1(tabla 4).

Hay que tener en cuenta que los datos obtenidos fueron de diagnósticos en base a examen clínico (diagnostico presuntivo), ya que no existe medios para realizar diagnóstico definitivo en dicha institución.

Tabla 1. Casuística de LES en el Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria Montevideo Uruguay.

Año	Total de casos atendidos	Casos con LES
1992	1918	1
1993	1498	1
1994	1817	0
1995	1631	2
1996	2105	3
1997	2060	0
1998	2201	1
1999	2995	4
2000	2713	1
2001	3013	5
2002	2771	1
2003	3615	4
2004	3078	1
Total	31415	24

Frecuencia de LES en % = 0,076.

Hay que tener en cuenta que los diagnósticos que se hicieron fueron en base a examen clínico (diagnóstico presuntivo).

Fuente: Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria Montevideo Uruguay.

Tabla 2. Número de casos y porcentaje de LES según rango de edades.

Edades en años	Nº de casos con LES	% de casos de LES
0-2	4	16,66
> 2 a 7	13	54,16
> 7	7	29,16
Total	24	100

Afecta con mayor frecuencia a animales adultos jóvenes, entre 2 y 7 años.

Fuente: Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria Montevideo Uruguay.

Tabla 3. Número de casos con LES según edades.

Edades en años	Nº de casos con LES
<1	2
1	2
2	2
3	5
4	3
5	0
6	3
7	1
8	2
9	0
10	0
11	0
12	2
13	1
14	1

El promedio de edad que afecta es de 5,2 años ($\pm 4,11$).

Fuente: Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria Montevideo Uruguay.

Tabla 4. Número de casos y porcentaje de LES según sexo.

Sexo	Nº de casos con LES	% de casos con LES
Hembra	10	41,67
Machos	14	58,33
Total	24	100

Afecta con una proporción macho hembra 1,4:1.

Fuente: Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria Montevideo Uruguay.

5.2.1. Etiología y Patogenia.

La etiología del LES parece ser multifactorial, pero aun se desconoce la causa definitiva. Al parecer, en animales de compañía al igual que en humanos los fenómenos subyacentes que se vinculan al desarrollo del LES son la activación inmunitaria anormal y la pérdida de la autotolerancia. La activación inmunitaria puede desencadenarse por factores endógenos como ser: factores genéticos, hormonales y metabólicos, o exógenos como ser: fármacos, luz ultravioleta, alimentos y agentes infecciosos como virus, bacterias y parásitos (Tizard, 2000; Marks y Henry, 2001; Scott y col., 2002; Miller, 2004; Abbas, 2006).

Se tienen pruebas de que en humanos, perros y ratones hay una predisposición genética, existen componentes genéticos complejos, como los genes del MHC y múltiples genes no-MHC. La mayoría de los genes se asocian al MHC, que codifican las citocinas, los coreceptores antigénicos, la cascada de transmisión de señales por citocinas o antígenos, las moléculas coestimuladoras, las moléculas implicadas en las vías que facilitan o inhiben la apoptosis y la moléculas que eliminan los antígenos o complejo antígeno-anticuerpo. Por ejemplo: una consecuencia de la herencia de receptores Fc que se unen de forma débil a las Ig puede ser una alteración de la capacidad de eliminar los complejos inmunes, lo que predispone al individuo a sufrir las secuelas por su presencia en la circulación. Los perros con deficiencia de las proteínas de la vía clásica del complemento sobretodo C2, C4 o C1q pueden estar más predispuestos. Estas deficiencias pueden causar una

eliminación defectuosa de los inmunocomplejos por los fagocitos mononucleares, favoreciendo así el depósito de estos en los tejidos. Estudios realizados en ratones indican que las proteínas del complemento pueden intervenir asimismo en la aparición de los autoantígenos y en el mantenimiento de la autotolerancia de los linfocitos B. Existen genes protectores que evitan el desarrollo de LES, aunque se heredan múltiples genes de sensibilidad. Se han encontrado investigaciones en las que plantean una asociación con el alelo DLA-A7 del MHC canino a la susceptibilidad al LES en esta especie. El LES es claramente hereditario en los perros y se han generado colonias de perros con esta enfermedad (Abbas, 2006; Snider, 2007; Stone, 2007).

La frecuencia inferior a la esperada en la concordancia de LES entre gemelos humano idénticos indica la existencia de un factor desencadenante ambiental. La exposición a la radiación ultravioleta (UV) exacerba la enfermedad. Estos pacientes, se presentan con lesiones dermatológicas localizadas en áreas de exposición a la luz UV como la cara, y la región dorsal, o en áreas que carecen de suficiente manto piloso, como las axilas. Como actúa la luz UV no está enteramente claro, pero se sospecha que modula la respuesta inmunitaria. Como ejemplo, digamos que induce a los queratinocitos a producir IL-1, un factor que se sabe influye en la respuesta inmunitaria. Además los rayos UV pueden inducir apoptosis en la células y alterar el ADN de manera que se haga inmunógeno (Abbas, 2006; Snider, 2007; Stone, 2007).

Numerosos fármacos pueden precipitar o exacerbar el LES en humanos (Scott y col., 2002).

Determinados medicamentos (hidralazina, procainamida, y el D- penicilamina) pueden provocar un proceso parecido al LES en humanos. Las manifestaciones de LES inducido por fármacos desaparecen en la mayoría de los casos a las pocas semanas de interrumpir el tratamiento responsable y no reaparecen salvo que el individuo vuelva a exponerse al mismo (Abbas, 2006; Snider, 2007; Stone, 2007).

No se han reconocido agentes infecciosos responsables del LES. Sin embargo, es probable que microorganismos y/o sus productos antigénicos puedan empeorar el LES en los enfermos con unos genes predisponentes. Los antígenos microbianos pueden originar autorreactividad mediante mimetismo molecular, activación policlonal o liberación de antígenos secuestrados previamente. La capacidad inmunógena de los autoantígenos puede aumentar por la inflamación del órgano blanco, lo que explica los brotes de la enfermedades inmunitaria tras una vacuna o una infección (Stone, 2007).

Con todos los hallazgos inmunológicos en los pacientes con LES, queda poca duda que en la patogenia del LES está implicado un trastorno del sistema inmunitario. Aunque se ha detectado una diversidad de anomalías inmunológicas que afectan a las células T y a las células B en pacientes con LES, ha sido difícil

relacionar a cualquiera de ellas con la causa de esta enfermedad. Durante años se pensaba que la hiperactividad intrínseca de las células B era fundamental en la patogénesis del LES. Puede demostrarse fácilmente la activación policlonal de las células B en pacientes con LES. Sin embargo, el análisis molecular de los anticuerpos sugiere fuertemente que los autoanticuerpos patogénicos no derivan de las células B activadas policlonalmente. En vez de ello parece que la producción de anticuerpos que dañan los tejidos deriva de autoantígenos y es el resultado de una respuesta de células B dependientes de células T cooperadoras específicas del antígeno, con muchas características de respuesta a antígenos extraños. Esta observación es consistente con nuestro entendimiento de autoinmunidad y la hipótesis concurrente es que esta enfermedad, es más probable que sea el resultado de una desregulación inmunológica de los linfocitos T cooperadores (Abbas, 2006; Snider, 2007).

Otros factores contribuyentes incluyen la eliminación deficiente de células apoptóticas y la desregulación de las citocinas, notablemente los INF. Sin embargo el LES es una enfermedad heterogénea y la producción de diferentes anticuerpos está regulada por distintos factores genéticos. De aquí que pueda haber distintas alteraciones inmunorreguladoras en pacientes con antecedentes genéticos y perfil de autoanticuerpos diferentes (Abbas, 2006).

La patología subyacente del LES se relaciona con la presencia de valores altos de complejos de antígenos-anticuerpos circulantes (hipersensibilidad de tipo III) estos complejos inmunes se forman por exceso de antígenos ligeros; solubles y no se fagocitan con rapidez; o, anticuerpos que se dirigen a autoantígenos en células como eritrocitos, plaquetas y leucocitos (hipersensibilidad de tipo II). Cuando se inicia la actividad mediada por células contra autoantígenos puede participar, aunque en menor grado, la hipersensibilidad de tipo IV. Las lesiones inflamatorias a causa de complejos de antígeno y anticuerpos circulantes no son específicas de órganos o sistemas pero pueden originar trastornos como vasculitis, glomerulonefritis, poliartritis y dermatitis. Se difunden complejos inmunitarios solubles al interior del endotelio vascular e inician inflamación perivascular mediada por complemento. Los mediadores inflamatorios generan quimiotaxia y aumentan la permeabilidad vascular que puede promover vasculitis necrosante aguda, depósito fibrinoide y esclerosis. El depósito de complejos inmunitarios en los riñones origina glomerulonefritis membranosa. Cuando se difunden complejos inmunitarios adentro de la sinovia se presenta poliartritis (Tizard, 2000; Marks y Henry, 2001; Scott y col., 2002; Miller, 2004; Abbas, 2006; Snider, 2007; Stone, 2007).

Los anticuerpos también se unen a los núcleos de las células en degeneración, estas pierden su patrón cromático y se hacen homogéneas, esto provoca la aparición de estructuras redondas u ovals llamadas cuerpos hematoxilínicos; se encuentran en piel, riñón, nódulo linfático, bazo y corazón. En la médula ósea estos

núcleos "opsonizados" a veces son fagocitados, dando lugar a las estructuras llamadas células de lupus eritematoso o célula LE. Las células LE son cualquier leucocito fagocítico (neutrófilo o macrófago) que ha ingerido el núcleo desnaturalizado de la célula lesionada. La demostración de células LE in vitro se utilizó en el pasado como prueba de LES. Sin embargo con las nuevas técnicas para la detección de ANA (*antinuclear antibodies*-anticuerpos antinucleares) muchos laboratorios han dejado de utilizarla (Tizard, 2000; Abbas, 2006; Snider, 2007).

En el LES se generan abundantes anticuerpos contra muchos constituyentes corporales. Los mejores estudiados son los ANA que están presentes en 97 a 100% de perros con LES, en 16 a 20 % de los animales con enfermedades infecciosas, y hasta 10 % en animales normales. El estudio de estos anticuerpos reveló que se dirigen contra numerosos componentes nucleares. Los perros difieren de las personas en que desarrollan anticuerpo no contra ADN bicatenario nativo, sino contra determinadas proteínas nucleares, incluyendo histonas y los antígenos nucleares extraíbles (ENAs). Estos últimos podrían ser más importantes en los perros e incluyen un grupo de proteínas ribonucleares (RNP), los pequeños complejos nucleares RNP (snRNP) y los RNP nucleares heterogéneos (hnRNP). Dentro de los hnRNP se encuentran los hnRNP G los cuales se detectaron en el 20 % de los perros con LES. Aunque el hnRNP G no es un marcador sensible para los caninos con LES, es considerado de alta especificidad para esta enfermedad y, por tanto, aparece como uno de los principales marcadores de LES canino. Además existen 2 anticuerpos anti-ENAs que parecen ser específicos para el LES. Estos son anti-Sm (antígeno Smith, en honor al nombre del primer paciente en el que se describió el antígeno) y el anti-T1 (Jones, 1993; Tizard, 2000; Olmos, 2001; Scott y col., 2002; Abbas, 2006; Lin y col., 2006; Snider, 2007).

Otros de los anticuerpos que se producen son: los que atacan a los eritrocitos (test de Coombs positivo), inducen Anemia Hemolítica, los que atacan a plaquetas inducen trombocitopenia. Podría formarse anticuerpos antilinfocitos e interferir en la regulación inmunitaria. Alrededor del 20% de los perros con Lupus producen anticuerpos contra IgG (factor reumatoide positivo). Los anticuerpos antimusculares podrían provocar miositis, y los antimiocárdicos, miocarditis o endocarditis. Los que atacan a la membrana basal de la piel causan dermatitis. En años recientes ha habido mucho interés en los denominados anticuerpos antifosfolípidos; están presentes en el 40 a 50 % de los pacientes con Lupus. Aunque inicialmente se creía que estaban dirigidos contra fosfolípidos aniónicos, realmente están dirigidos contra epítomos de las proteínas plasmáticas que se ponen de manifiesto cuando las proteínas forman complejos con los fosfolípidos (Tizard, 2000; Snider, 2007).

Los estudios realizados en caninos con LES demostraron que la fase activa se asocia con linfopenia marcada que, si bien afecta a las células T CD4 y T CD8, produce compromiso más grave en las segundas. Esto determina un incremento en

la relación CD4/CD8 (valor medio normal de 2,3, y de 6 con la enfermedad). La reducción de los linfocitos T CD8 tiene relación directa con la gravedad de la enfermedad y el aumento de estas células indica buena respuesta terapéutica. Además, el porcentaje de células T en fase activa se eleva con la terapia eficaz (Tizard, 2000; Scott y col., 2002).

5.2.2. Características Clínicas.

Debido a la gran variedad de tejido que puede afectar, el LES puede imitar una serie de condiciones inflamatorias crónicas, infecciosas y neoplásicas; por ello, la denominación de "el gran imitador" (Scott y col., 2002; Couto, 2005).

En caninos los signos clínicos pueden dividirse en mayores (de máxima significación diagnóstica) y signos menores (menos frecuentes o de inferior especificidad con respecto a la enfermedad) (tabla 5) (Werner y Halliwell, 1986; Marks y Henry, 2001).

La aparición de signos puede ser aguda o insidiosa. Los signos pueden sufrir altibajos durante un tiempo considerable antes de su presentación. La causa más común de consulta clínica es la anormalidad en la marcha, manifestada por claudicación cambiante de extremidad. Esta alteración puede ser resultado de una poliartritis no erosiva no deformante o una polimiositis. Las articulaciones pueden estar distendidas o dolorosas a la palpación y también hay mialgia con desgaste muscular o sin él. Las articulaciones que más se afectan son las intervertebrales, carpo, tarso, codo y temporomandibular. En las fases agudas de la artritis existe un exudado de neutrófilos y fibrina en la sinovia y un infiltrado perivascular de mononucleares en el tejido subsinovial. El análisis del líquido sinovial muestra inflamación por neutrófilos con más de 10.000 células/mm³. Aproximadamente el 75% de los perros desarrollan poliartritis en algún momento de la enfermedad (Tizard, 2000; Marks y Henry, 2001; Scott y col., 2002; Thompson, 2002; Miller, 2004; Couto, 2005; Abbas, 2006; Smee y col., 2007; Snider, 2007; Stone, 2007; Whitley, 2007).

Otro motivo de consulta puede ser la existencia en el animal de lesiones tegumentarias focales o difusas, que pueden afectar virtualmente a cualquier parte del cuerpo. Las aéreas más afectadas incluyen cara (sobretudo nariz, labios y pabellones auriculares), miembros (en especial dedos y la cara craneal de los miembros torácicos), orejas y uniones mucocutáneas. Estas lesiones pueden ser eritema, trastornos vesicoampollares o ulcerativos cutáneos, costras, descamación, despigmentación, seborrea, úlceras en las almohadillas plantares e hiperqueratosis, dermatitis exfoliativa, lesiones exudativas o alopecias. Las uniones mucocutáneas y la mucosa de la cavidad oral pueden desarrollar ulceraciones. Las lesiones que afectan la región anal son muy dolorosas y pueden llevar a la disquécia. Las

lesiones erosivas son obvias en regiones de piel delgada como axilas, ingle, abdomen ventral y piel periorcular, y se pueden agravar por la luz solar (figuras 1 y 2). El prurito es variable y la cicatrización es común. Además puede apreciarse petequias y equimosis causada por trombocitopenia o vasculitis, membranas mucosas ictericas resultante de la hemólisis inmunomediada y edema o ascitis causadas por hipoalbuminemia (secundaria a glomerulonefritis por complejos inmunes) Tizard 2000; Marks y Henry, 2001; Scott y col., 2002; Thompson, 2002; Miller, 2004; Schrauwen y col., 2004; Couto, 2005; Abbas, 2006; Snider, 2007; Stone, 2007; Whitley, 2007).



Figura 1. Lesiones ulcerativas, exudativas y costrosas, en un paciente con diagnóstico presuntivo de LES.

Fuente: Archivo fotográfico del Dr. Álvaro Hernández.



Figura 2. Lesiones ulcerativas multifocales con bordes nítidos, en un paciente con diagnóstico presuntivo de LES.

Fuente: Archivo fotográfico del Dr. Álvaro Hernández.

Otra característica del LES es la glomerulonefritis por complejos inmunes, estos inmunocomplejos se depositan en los glomérulos, membranas basales, capilares tubulares y peritubulares, y grandes vasos sanguíneos. La resultante glomerulonefritis es variable en apariencia desde alteraciones mesangiales a lesiones proliferativas difusas. Las lesiones renales tienen una patogénia en común la cual es el resultado de la deposición de inmunocomplejos y la activación del complemento (Abbas, 2006; Snider, 2007).

Otros signos asociados con el LES son: pericarditis, miocarditis, neumonitis, pleuritis y trastornos neurológicos. Asimismo, los perros con LES manifiestan otras alteraciones inespecíficas como fiebre (constante o cíclica irregular), debilidad, malestar, anorexia, pérdida de peso, linfadenopatía, esplenomegalia o gammapatía policlonal, o una combinación de estas alteraciones (Tizard 2000; Marks y Henry, 2001; Scott y col., 2002; Thompson, 2002; Miller, 2004; Couto, 2005; Abbas, 2006; Smee y col., 2007; Snider, 2007; Stone, 2007).

El hemograma completo por lo usual revela anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia y/o hiperproteïnemia. Si hay glomerulonefritis pronunciada, la nefropatía perdedora de proteínas puede conducir a una hipoproteïnemia. Los cambios en el perfil de la bioquímica sérica son variables e incluyen hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia, azotemia y aumento de las actividades enzimáticas hepáticas. El análisis de orina puede revelar proteinuria (> 0,5 g/dl) con o sin bilirrubinuria (Scott y col., 2002; Couto, 2005; Snider, 2007).

5.2.3. Diagnóstico.

El diagnóstico definitivo de LES es una tarea difícil. La gran variabilidad de cuadros clinicopatológicos impide formular una categorización diagnóstica dogmática. Las anomalías clinicopatológicas observadas dependen de los sistemas corporales comprometidos (Scott y col., 2002).

Se han desarrollado criterios diagnósticos en las personas por la Asociación Americana de Reumatismo y estos criterios se pueden modificar para aplicación en veterinaria (tabla 6). Sería útil llegar a un consenso en veterinaria para poder comparar estudios futuros (Zinder, 2007; Stone, 2007).

Los perros con LES muestran por lo menos dos signos mayores además de un resultado positivo de ANA, o un signo mayor y dos signos menores acompañados de un resultado de ANA positivo. Los animales con probable LES tienen un signo mayor con ANA positivo, dos signos mayores con ANA negativo o poliartritis con ANA positivo (tabla 5). Los pacientes con tres o más de los criterios modificados para veterinaria de la Asociación Americana de Reumatismo según Stone (2007) y con 4 o más criterios según Snider (2007), también se pueden considerar enfermos de

LES, incluso en ausencia de ANA detectable (tabla 6) (Marks y Henry, 2001; Thompson, 2002; Smee y col., 2007; Snider, 2007; Stone, 2007; Whitley, 2007).

En los perros, el síndrome que más se reconoce una poliartritis de mecanismo inmunitario asociada a lesiones cutáneas, glomerulonefritis, anemia hemolítica y trombocitopenia de mecanismo inmunitario. En los gatos son mas frecuentes los signos neurológicos (Stone, 2007).

Las pruebas diagnósticas en los pacientes con sospecha de LES deben incluir estudios hematológicos, bioquímica, análisis de orina, radiología, análisis del líquido sinovial, estudio histológico de la piel, el riñón o ambos y determinación de ANA en el suero. La determinación de células LE puede ser positiva en el 60% de los pacientes, pero sus resultados varia cada día, es lábil ante los esteroides y carece de sensibilidad y especificidad, muchos laboratorios importantes han dejado de utilizarla. Hay que excluir procesos infecciosos y neoplásicos mediante pruebas radiológicas, cultivo de orina, sangre o liquido sinovial y ensayos terapéuticos con antibióticos (Couto, 2005; Smee y col., 2007; Stone, 2007; Whitley, 2007).

Los estudios de diagnóstico inmunológicos comprenden la prueba de Coombs, los anticuerpos frente a las plaquetas, el factor reumatoide, los estudios de coagulación para detectar anticuerpos antifosfolipídicos, las inmunoglobulinas séricas, el complemento, la concentración de inmunocomplejos circulantes y los autoanticuerpos endocrinos (tiroglobulina). Los estudios inmunohistológicos comprenden la tinción con inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa y la microscopia electrónica (Stone, 2007).

Los resultados de la biopsia pueden apoyar el diagnostico de LES, aunque no suelen ser diagnósticos por si mismo. Cuando se realiza la biopsia de piel, se deben evitar las úlceras o erosiones y lesiones edematosas, porque es necesario una epidermis intacta para llegar al diagnóstico. Las biopsias de la mucosa oral no suelen resultar beneficiosas porque en ésta localización son frecuentes las úlceras, que no son diagnosticadas. En el caso que el paciente este en tratamiento se recomienda suspender la administración de corticoides y agentes inmunomoduladores 3 semanas antes de la biopsia, si es posible. Los mejores resultados se obtienen biopsiando las zonas eritematosas adyacentes a las úlceras de lesiones mayores a un mes (Scott, 2002; Stone, 2007).

Tabla 5. Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

Signos mayores	Signos menores	Serología
Lesiones de la piel	Fiebre de origen desconocido	Anticuerpos antinucleares (ANA)
Poliartritis	Signos de sistema nervioso central	Preparación de células de lupus eritematoso (LE)
Anemia hemolítica	convulsiones	
Glomerulonefritis	Ulceración bucal	
Polimiositis	Linfadenopatía	
Leucopenia	Pericarditis	
Trombocitopenia	Pleuritis	

Fuente: Marks y Henry, 2001.

Tabla 6. Criterios propuestos para el diagnóstico de lupus eritematoso* sistémico en los perros y gatos

Criterio	Definición
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Alteración de la concentración de ANA en ausencia de fármacos, infecciones o neoplasias que se asocien a alteraciones de la misma
Lesiones cutáneas	Despigmentación, eritema, erosiones, ulceraciones, costras o descamación, con hallazgos de la biopsia compatibles con lupus eritematoso sistémico
Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, en general indoloras
Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas
Trastornos renales	Glomerulonefritis o proteinuria persistentes en ausencia de infecciones urinarias
Anemia, trombocitopenia o ambas	Anemia hemolítica o trombocitopenia en ausencia de fármacos responsables
Leucopenia	Recuento total de leucocitos bajos
Polimiositis o miocarditis	Enfermedad inflamatoria del músculo esquelético o cardíaco
Serositis	Presencia de un derrame inflamatorio aséptico de cavidades (abdominal, pleura o pericárdio)
Trastornos neurológicos	Convulsiones o psicosis en ausencia de enfermedades conocidas
Antifosfolipídicos	Prolongación del tiempo parcial de tromboplastina, que no se corrige con una mezcla 1:1 de plasma del paciente y normal en ausencia de heparina o de productos de degradación de la fibrina

*Se establece el diagnóstico de LES si el paciente cumple tres o más criterios de forma simultánea o en un período cualquiera de tiempo.

Fuente: Stone, 2007.

5.2.3.1. Pruebas Serológicas.

Anticuerpos antinucleares (ANA).

Los ANA son una población heterogénea de anticuerpos frente a distintos antígenos nucleares. Este procedimiento es bastante sensible pero no muy específico, los perros con otras enfermedades como inflamaciones crónicas o neoplasias pueden ser ANA positivo. Los perros y gatos medicados con ciertas drogas e incluso animales normales pueden tener resultados positivos. Sin embargo los ANA son la prueba más sensible y fiable, y es positiva en el 60-100% de los perros con LES (Tizard, 2000; Miller, 2004; Stone 2007; Whitley, 2007).

Por lo general, los ANA son detectados por Inmunofluorescencia, sobre todo indirecta. También pueden ser detectados por inmunoblotting y ELISA. Como fuente de antígenos se utilizan células cultivadas o cortes congelados de hígado de rata o ratón, colocadas en un portaobjeto. A estos preparados se les aplican diluciones seriadas del suero del paciente, y el material se incuba y después se lava. Los anticuerpos que se unen al núcleo de las células se detectan mediante el uso de un anticuerpo secundario, el cual es un anti-IgG específico de especie conjugada con un compuesto fluorescente y los portaobjetos se observan bajo un microscopio con una fuente de luz UV (microscopio de fluorescencia). Se deben analizar las siguientes muestras: 1) suero del paciente; 2) un suero positivo de la misma especie con un grado de tinción conocido y 3) un control negativo (suero de animal recién nacido de la misma especie). El resultado se mide en título y en patrón de tinción nuclear. El tipo y grado de la tinción nuclear refleja la actividad clínica de la enfermedad, si bien los patrones varían con el tipo de enfermedad autoinmune. Se ha descrito diferentes patrones de tinción nuclear en humanos, y se han analizado sus correlaciones clínicas. En animales, los patrones de tinción se han investigado menos, y en la actualidad no están claros. Sin embargo, los datos sugieren que un patrón de tinción homogéneo o la tinción del borde del núcleo (aro nuclear) es de gran significado diagnóstico, no así la fluorescencia nucleolar. Los perros cuyo suero muestra un patrón de fluorescencia moteado tienden a presentar enfermedades autoinmunes diferentes al Lupus. Los diferentes patrones están dados por la heterogenicidad de los ANA y la variedad de componentes nucleares a los que se unen. El suero de un paciente (en una dilución de 1:40 o mayor) que da una tinción fluorescente más fuerte que la del control negativo sugiere que es positivo a ANA. Debe tenerse en cuenta que el suero de animales gerontes puede teñir el núcleo en diluciones de 1:10 y 1:20 sin que existan síntomas clínicos en el animal. Sin embargo existen laboratorios que consideran a los títulos de más de 1:10 positivos en los perros (Tizard, 2000; Barta, 2005; Couto, 2005; Stone, 2007; Whitley, 2007).

Todavía no se ha determinado el sustrato más apropiado, el conjugado ni la metodología para la detección de ANA y los resultados de cada laboratorio se deben interpretar de forma individual. Se han descrito casos de LES con ANA negativo, y una prueba de ANA positiva no es suficiente para realizar el diagnóstico de LES de forma aislada (Stone, 2007).

Actualmente, los intentos en la medicina veterinaria para obtener el diagnóstico y pronóstico, información de la presencia de anticuerpos específicos, o patrones de tinción no han tenido éxito. Sin embargo, existe una buena correlación entre los títulos de ANA y la gravedad de la enfermedad, Una serie de ANA es útil para el seguimiento de la respuesta a la terapia (Whitley, 2007).

Antígenos nucleares extraíbles (ENAs).

Los ENAs son moléculas extraídas de la fracción soluble de los núcleos de las células (el ADN y las proteínas de tipo histona son insolubles y quedan excluidos). Se han identificado más de 20 antígenos extraíbles con suero salino. La unión de los anticuerpos séricos a los extractos titulares comercializados es la base de las pruebas serológicas. Es importante que los ENAs incluyan antígenos Sm, Ro y La. En medicina veterinaria, los anticuerpos frente a ENAs carecen de la significación diagnóstica y pronóstica que tiene en las personas (Stone, 2007).

Anticuerpos Frente a Histonas.

Los anticuerpos frente a las histonas son característicos del LES inducidos por fármacos en las personas. Un grupo de investigadores encontraron anticuerpo de éste tipo en un 61%-72% de los perros con LES. Los anticuerpos frente a las histonas se han detectados en los sueros caninos por otros autores; sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en la concentración entre los sueros positivos y negativos con ANA y se encuentran anticuerpos frente a las histonas en enfermedades distintas a las del LES canino. El uso de estos indicadores en LES inducidos por fármacos no se ha descrito en los pacientes veterinarios (Stone, 2007).

Anticuerpos Antifosfolipídicos.

Los anticuerpos antifosfolipídicos se unen a los fosfolípidos presentes en muchas células. Estos anticuerpos interfieren en la función de los fosfolípidos procoagulantes en las pruebas de coagulación in Vitro. Los pacientes con anticoagulante lúpico pueden tener una prolongación del tiempo de tromboplastina que no se corrige con

una mezcla 1:1 de plasma del paciente y plasma normal. En las personas estos anticuerpos se asocian a trombocitopenia, trombosis, y abortos (Stone, 2007).

5.2.3.2. Pruebas Citológicas.

Preparación de células de lupus eritematoso (LE).

Para detectar células LE se debe machacar sangre coagulada para liberar los núcleos. Los anticuerpos circulantes frente a las nucleoproteínas se unen y opsonizan al complejo nuclear. Una célula LE se reconoce como un neutrófilo que contiene restos nucleares fagocitados. Es positiva en el 60-80% de los perros con LES. Su presencia puede detectarse en la medula ósea y a veces en la capa leucocitaria de sangre centrifugada de animales con Lupus. Sin embargo, normalmente es necesario producirla in vitro. Para ello se deja coagular la sangre de un animal afectado y después se incuba a 37° C durante 2 horas. En este lapso los PMN normales fagocitan los núcleos de cualquier célula moribunda o dañada. Entonces se comprime el coagulo contra una malla fina para romperlo, y la solución resultante se centrifuga y se prepara un frotis de la capa leucocitaria, que se tiñe y se examina. La interpretación depende de la experiencia y diligencia del técnico. Debido a que resulta una metodología larga y con un amplio grado de subjetividad en su evaluación, la prueba de las células LE se ha visto sustituida por la determinación de ANA, que es más sensible. Se pueden ver células LE en raras ocasiones en los frotis del liquido pericárdico, pleural, ascítico, articular, cefalorraquídeo o de las lesiones ampollosas, pero su presencia es muy sugestiva de LES. Las células LE no son una prueba diagnóstica confiable del LES en animales domésticos, porque existe una alta incidencia de resultados falsos positivos y falsos negativos (Tizard, 2000; Miller, 2004; Barta, 2005; Stone, 2007).

5.2.3.3. Hemograma Completo.

No existen datos específicos en la cuenta sanguínea completa que sean patognomónicos de LES. El hemograma puede mostrar signos evidentes de anemia, trombocitopenia o leucopenia inmunitaria, si existe de forma simultanea hipersensibilidad de tipo II hacia estas células. Si hay anemia regenerativa en ausencia de hemorragia detectable o autoaglutinación, se debe realizar una prueba de Coombs directa y valorarse portaobjetos para esferocitos. Una prueba de Coombs positiva identifica complemento o anticuerpos en los eritrocitos, compatible con la inmunopatología de LES, aunque este hallazgo no es específico de la enfermedad. El hematocrito puede ser inferior al 20 % (Marks y Henry, 2001; Thompson, 2002).

Si hay una anemia arregenerativa, trombocitopenia o leucopenia se debe valorar la medula ósea y títulos de rickettsiales para excluir una afección medular primaria o enfermedades como Ehrlichiosis (Marks y Henry, 2001; Thompson, 2002).

5.2.3.4. Perfil Bioquímico.

Los resultados no son específicos para LES, sin embargo, la valoración de la albúmina sérica, la globulina, el nitrógeno ureico, la creatinina y la concentración de proteínas musculares es importante (Marks y Henry, 2001; Thompson, 2002).

Si hay hipoalbuminemia, azoemia o creatininemia, se debe valorar un análisis de orina. Si la actividad de la aspartato-aminotransferasa (AST) sérica está aumentada por encima de la actividad de la alamina-aminotransferasa (ALT), se debe sospechar inflamación muscular, determinar la actividad de la creatina-fosfocinasa sérica (CPK) y realizar una biopsia muscular, sobre todo si hay dolor o atrofia muscular. Si los niveles séricos de globulina están elevados de forma significativa, se debe realizar una electroforesis para documentar gammapatia policlonal compatible con lupus eritematoso (Marks y Henry, 2001; Thompson, 2002).

5.2.3.5. Análisis de Orina.

El análisis de orina puede demostrar proteinuria con o sin cilindros. Hasta en el 50% de los casos existe evidencia de glomerulonefritis detectada por la presencia de proteinuria. La proteinuria puede cuantificarse en orina de 24 horas o valorarse como la relación de la concentración de proteínas en orina con la concentración de creatinina en orina (Thompson, 2002; Miller, 2004).

5.2.3.6. Radiografía.

Se debe hacer una radiografía de las articulaciones afectadas para demostrar o descartar una artropatía no erosiva (Marks y Henry, 2001; Thompson, 2002).

5.2.3.7. Artrocentesis.

Se debe realizar artrocentesis en el animal que muestre inflamación articular o cojera potencialmente relacionadas con artritis. El análisis citológico debe mostrar un incremento del recuento celular compuesto fundamentalmente de neutrófilos no degenerados y algunas células mononucleares, y caracterizado por el descenso de la viscosidad del liquido sinovial, la ausencia de bacterias (Marks y Henry, 2001; Thompson, 2002).

5.2.3.8. Biopsia de Piel.

La piel esta implicada en la mayoría de los pacientes. Los cambios dermohistopatológicos del LES varían de acuerdo con el tipo de lesión microscópica presente y no siempre son diagnósticos. La modificación más característica es la dermatitis de interfase (hidrópica, liquenoide o ambas) que pueden comprometer las vainas radicales externas del folículo piloso. Puede haber apoptosis de las células basales y suprabasales, y en algunas ocasiones estas células apoptóticas se asocian con satelitis linfocítica. En la dermis hay edema e infiltrados mononucleares perivascuales variables. Puede ser prominente la vasculitis con necrosis fibrinoide de los vasos. Otros hallazgos comunes comprenden alteración vacuolar subepidérmica (burbujas subepidérmicas) por separación dermoepidérmica, engrosamiento focal de la zona de la membrana basal y mucinosis dérmica. Los hallazgos menos frecuentes comprenden vesículas intrabasales a subepidérmicas, vasculitis leucocitoclástica y paniculitis del lupus eritematoso. Las pruebas con inmunofluorescencia directa o inmunohistoquímica revelan depósitos de inmunoglobulina, complemento o ambas a lo largo de la unión dermoepidérmica. Esos depósitos forman lo que se denomina la banda del Lupus o banda lúpica, y se observan en muchos otros trastornos cutáneos inmunomediados además del Lupus. En los perros, el C3 es el inmunorreactante detectado con mayor frecuencia, así como las inmunoglobulinas Iga e IgM. (Tizard, 2000; Olmos, 2001; Scott y col., 2002; Carare y col., 2005; Abbas, 2006; Papadogiannakis, 2006).

La variabilidad de resultados positivos refleja la diferencia entre técnicas de laboratorio, la selección de la lesión (edad y actividad de la lesión), corticoterapia previa o actual y tal vez otros factores (Scott y col., 2002).

Si bien no hay pruebas específicas para el diagnóstico de LES, las más recomendadas son la detección de ANA y de células LE. Para llegar al diagnóstico definitivo se debe asociar los resultados de estas pruebas a los signos clínicos encontrados en el paciente (ver tabla 5 y punto 4.2.2.).

5.2.4. Diagnostico Diferencial.

Debido a que el LES es una enfermedad multisistémica, puede imitar a otros trastornos patológicos. Las infecciones bacterianas sistémicas como la bacteriemia, la endocarditis bacteriana, la sepsis y la artritis séptica pueden parecerse al LES. Las infecciones micóticas sistémicas suelen ser crónicas y pueden inducir la producción de inmunocomplejos, los que producen poliartritis, glomerulonefritis y anemia. Los antígenos neoplásicos también pueden formar complejos inmunes y dar lugar a signos parecidos (Miller, 2004).

El listado de diagnóstico diferencial de LES cutáneo es extenso, debido a sus manifestaciones variables y cambiantes. Incluye LED, Dermatitis seborreica, Dermatofitosis, Foliculitis bacteriana, Demodicosis generalizada, Hipersensibilidad alimentaria, Sarna, Pénfigo vulgar, Penfigoide ampollar, Epidermólisis ampollar adquirida, Eritema multiforme, Leishmaniasis, Eritema migratorio necrótico, Necrólisis epidérmica tóxica, Candidiasis y Linfoma epiteliotrópico (Scott y col., 2002).

Otras patologías que entran en el diferencial de LES son: Artritis reumatoidea, Anemia hemolítica y Trombocitopenia de mediación inmunitaria, la Ehrlichiosis canina y el Mieloma múltiple (Couto, 2005).

5.2.5. Tratamiento.

El objetivo del tratamiento es disminuir la inflamación tisular. También es importante, tratar la insuficiencia orgánica asociada, evitar las infecciones bacterianas y tratar cualquier afección identificada de forma específica y contundente (Thompson, 2002).

Se debe evitar la exposición a la luz solar. Los pacientes con una claudicación leve pueden necesitar tratamiento intermitente con antiinflamatorio no esteroideo. Se puede utilizar en los perros Carprofeno 4,4 mg/kg/día vía oral (v.o), Etodolac 15 mg/kg/día v.o, o Meloxicam 0,1 mg/kg/día v.o (Botana y col., 2002; Blumb, 2006; Stone, 2007; Sumano y Ocampo, 2007).

La base del tratamiento son Prednisona/Prednisolona 0.5-3 mg/kg/ v.o 2 veces al día. Se deben utilizar dosis completas hasta que la enfermedad muestre una remisión completa; ésta se define como la resolución de los signos clínicos, las alteraciones de laboratorio y radiológicas presentes inicialmente. Tras conseguir la remisión, se reduce la dosis de forma gradual a la cantidad menor posible que logre el control clínico de la enfermedad (generalmente a la mitad) en cada disminución. Después se procederá a evaluar de nuevo al animal, y si no existen signos de enfermedad (en la exploración física y los estudios de laboratorio), se volverá a reducir la dosis a la mitad. Este ajuste de dosis se repite una vez al mes hasta que el

animal sufre una recaída o interrumpe la medicación. La duración mínima recomendada del tratamiento es de 6 meses. Si se produce una recaída durante el ajuste, se volverá a incrementar la dosis hasta la dosis eficaz más reciente, y mantenerla durante unos meses. Si las necesidades de mantenimiento resultan inaceptables por los efectos secundarios, se deberá añadir otros inmunosupresores (Marks y Henry, 2001; Scott y col., Thompson, 2002; Miller, 2004; Stone, 2007).

Si no hay mejoría en 7-10 días, se puede emplear tratamiento adicional. Además, el tratamiento inmunodepresor combinado resulta muy útil porque el fármaco adicional permite utilizar dosis menores de corticoides. El fármaco más utilizado en perros es la Azatioprina, la dosis es de 2.2 mg/kg/día por vía oral hasta conseguir la remisión después se administra la misma dosis en días alternos. Se debe realizar un hemograma completo a los 7 días y posteriormente cada 2 semanas mientras el paciente reciba tratamiento diario. La aparición de trombocitopenia o neutropenia obliga a interrumpir el fármaco hasta que la médula se recupere. Cuando el animal reciba tratamiento en días alternos, se deberá valorar un hemograma completo cada 3 meses, aunque la supresión medular es infrecuente con esta dosis (Marks y Henry, 2001; Blumb, 2006; Stone, 2007; Sumano y Ocampo, 2007).

La combinación de Prednisona y Azatioprina se utiliza con frecuencia. Los fármacos se administran juntos una vez al día y se van reduciendo hasta conseguir la remisión. El método de reducción de la dosis es algo arbitrario. Si aparecen signos de intolerancia a la Prednisona, se procede a reducirla en primer lugar, si se encuentra una alteración en la médula ósea, se deberá reducir o interrumpir antes la Azatioprina. Si resulta difícil conseguir la remisión de la enfermedad, solo se deberá reducir un fármaco cada vez, mientras que si la enfermedad entra en remisión, se podrá reducir ambos de forma simultánea. Esta reducción se realiza cada 4 semanas y la duración mínima del tratamiento es de 6 meses (Stone, 2007).

Las opciones terapéuticas novedosas comprenden Prednisona 1-2 mg/kg/día vía oral combinada con Levamisol 2-5 mg/kg hasta una dosis máxima de 150 mg por vía oral cada 48 horas. La Prednisona se ajusta e interrumpe pasados 2 meses, mientras que el Levamisol se utiliza de forma continua durante 4 meses, para interrumpirlo posteriormente. Si se produce una recaída, se vuelve a utilizar Levamisol durante 4 meses más. Se ha descrito que aproximadamente un 75% de los perros tratados con este régimen consiguen la remisión durante meses o años. Los efectos secundarios comprenden agranulocitosis, comportamiento excitado y agresividad (Scott y col., 2002; Stone, 2007).

Otros fármacos que se pueden utilizar asociados o no, a la Prednisona son: la Ciclofosfamida 2 mg/kg/día v.o durante 4 días/semana (sobretudo para cuadros agudos de Anemia Hemolítica, y es más efectiva que la prednisona para prevenir la insuficiencia renal), Ciclosporina 10 mg/kg una vez al día, Clorambucilo 0,2

mg/kg/día v.o y luego cada 48 horas, la Vincristina a dosis de 0,01-0,025 mg/kg endovenosa una vez por semana, puede ser eficaz en pacientes con trombocitopenia grave (Boumpas y col., 1992; Botana y col., 2002; Scott y col., 2002; Thompson, 2002; Miller, 2004; Houssiau, 2007; Sumano y Ocampo, 2007).

Además se puede utilizar Ácido Acetil Salicílico 10-25 mg/kg cada 8 horas, para proporcionar alivio analgésico, antipirético y antiinflamatorio adicional, y Pentoxifilina para alterar el flujo sanguíneo microvascular y tratar la vasculitis a una dosis de 10 mg/kg tres veces al día (Marks y Henry, 2001; Thompson, 2002).

5.2.6. Pronóstico.

El pronóstico a largo plazo es reservado, ya que la enfermedad puede ser resistente al tratamiento y cada vez más difícil de controlar. Aproximadamente el 40 % de los pacientes fallecen al año del diagnóstico (Marks y Henry, 2001; Scott y col., 2002; Thompson, 2002; Miller, 2004).

Al parecer los pacientes con enfermedad articular, cutánea o muscular responden de manera más confiable a la medicación y se mantienen en remisión clínica en periodos relativamente prolongados. Por otra parte, aquellos con Anemia Hemolítica, Trombocitopenia o ambas, por lo general no tienen buena respuesta a la corticoterapia sistémica y requieren otros agentes inmunomoduladores, esplenectomía o ambas estrategias. Los animales con glomerulonefritis tienen mal pronóstico por que suelen desarrollar falla renal a pesar de la terapia (Scott y col., 2002).

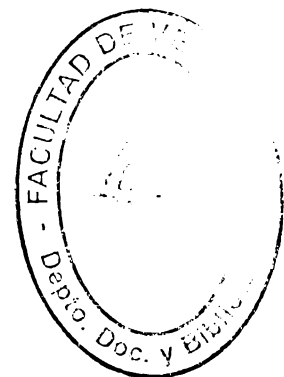
Sin embargo, los pacientes pueden controlarse bien y es posible reducir la dosis de los fármacos, aunque cabe esperar recaídas. La evaluación habitual incluye pruebas hematológicas, bioquímicas, análisis de orina y determinación de ANA cada 1-3 meses. Las concentraciones de ANA pueden correlacionarse con la gravedad clínica y pueden disminuir con la mejoría, aunque el anticuerpo puede persistir en concentraciones bajas durante las remisiones. Se ha sugerido que el tratamiento deberá ser más agresivo cuando el cuadro clínico incluya afección renal. La presencia de infecciones importantes garantiza un pronóstico grave. El animal muere con frecuencia de bronconeumonía, septicemia y/o pancreatitis inducida por esteroides (Thompson, 2002; Stone, 2007).

6. DISCUSION.

De los resultados obtenidos de los datos del Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, no todos coinciden con lo citado en las diferentes referencias bibliográficas consultadas.

La frecuencia para LES en 31415 pacientes atendidos entre 1992 y 2004 en nuestra casa de estudio, fue de 0,076 %, lo que significa un caso de LES cada 1309 casos atendidos aproximadamente. Distintos autores citan una frecuencia de 0,03 %, o sea que la frecuencia obtenida fue más del doble que la citada. Esto posiblemente se debe a que los casos de LES diagnosticados en el Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria son en base a examen clínico (diagnóstico presuntivo), ya que en ésta casa de estudio, si bien se cuenta con los recursos humanos, no se cuenta con los recursos materiales necesarios para realizar el diagnóstico definitivo de LES. Sería interesante que en un futuro se pueda contar con dichos medios y así poder realizar un diagnóstico definitivo de los casos, asegurar un tratamiento más preciso a los pacientes afectados, establecer un pronóstico más formal, y poder brindar una frecuencia más exacta de la enfermedad.

Con respecto a la predisposición de sexo y edad, había distintas opiniones entre los diferentes autores. Los resultados obtenidos coinciden con alguna de ellas; obtuvimos que los más afectados son los animales adultos jóvenes entre 2 y 7 años de edad, con un promedio de 5,2 años ($\pm 4,11$). En cuanto al sexo, hay una proporción macho:hembra de 1,4:1.



7. CONCLUSION.

La frecuencia de los casos de LES en el Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria no coincide con la citada en la bibliografía.

El concepto clásico que se tuvo durante años, que la hiperactividad intrínseca de las células B era fundamental en la patogénesis del LES ha cambiado. La nueva hipótesis es que esta enfermedad, es más probable sea el resultado de una desregulación inmunológica de los linfocitos T cooperadores.

El diagnóstico definitivo requiere de diferentes técnicas inmunológicas y citológicas. En este momento nuestra casa de estudio no cuenta con material para llevar a cabo dichas técnicas.

Existen drogas alternativas para el tratamiento del LES, como ser: Azatioprina, Ciclofosfamida, Levamisol, Ciclosporina, Clorambucilo, Vincristina. cuyo principal inconveniente en su utilización, es el costo.

La enfermedad no tiene cura, lo que se trata de hacer es controlarla, para darles la mejor calidad de vida posible a los pacientes.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Abbas, A; Lichtman, A. (2004). Inmunología celular y molecular. 5ª. ed. Madrid, Elsevier. 563 p.
2. Abbas, A. (2006). Enfermedades de la inmunidad. En: Kumar, V; Abbas, A; Fausto, N. Robbins; Cotran. Patología estructural y funcional. 7ª. ed. Madrid, Elsevier. pp. 197-271.
3. Alexander, W. (2000). Dermatitis autoinmunes: LED & PF. Selec. Vet. 8:60-70.
4. Barta, O; Blanco, J. (2005). Enfermedades inmunes de los animales domésticos. Bs As, Intermédica. 286 p.
5. Bascones, A; González, M. (2003). Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Av. Periodon. 15:121-128.
6. Bastos, R; Johnson, W; Mwangi, W; Brown, W; Goff. (2008). Bovine NK cells acquire cytotoxic activity and produce IFN γ after stimulation by Mycobacterium bovin BCG – or Babesia bovis – exposed dendritic cells. Vet. Immunol. Immunopath. 124:302-312.
7. Blumb, D. (2006). Manual de farmacología veterinaria. 5ª. ed. Bs Aires, Intermédica. 870 p.
8. Botana, L; Candoni, F; Jimenez, M. (2002). Farmacología y terapéutica veterinaria. Madrid, McGraw Hill. 734 p.
9. Boumpas, D; Austin, H; Vaughn, E; Klippel, J; Steinberg, A; Yarboro, C; Balow, J. (1992). Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 340:741-745.
10. Bryden, S; White, S; Dunston, S; Burrons, A; Olivry, T. (2005). Clinical, histopathological and immunological characteristics of exfoliative cutaneous lupus erythematosus in 25 german short-haired pointer. Vet. Derm. 16:239-252.

-
11. Carare, M.; Timofte, D; Solcan, G; Solcan, C; Pavel, G; Vulpe, V.; Rebegea, C. (2005). Autoimmune diseases in dogs / Boli autoimune diagnosticate la caine. *Rev. Romana Med. Vet.* 15: 83-96.
 12. Celada, A; McKercher, S; Maki, R. (1996). Identification of the transcription factors NF-YA and NF-YB as factors A and B that bound to the promoter of the major histocompatibility complex class II gene I-A beta. *Biochem J.* 317:771-777.
 13. Couto, R. (2005). Enfermedades Inmunomediadas: Generalidades y Diagnostico. En; Nelson, R; Couto, G. *Medicina interna de animales pequeños.* 3ª. ed. Bs. As, Intermédica. 1290-1293 pp.
 14. Dacksw, H. (2004). Eleven cases of vesicular cutaneous lupus erythematosus in shetland sheepdog and rough collie: clinical management and prognosis. *Vet. Derm.* 5:37-41.
 15. Font, A; Bardogi, M; Marcort, J; Fondevila, D.(2006). Treatment with oral cyclosporin A of a case of vesicular cutaneous lupus erythematosus in a rough collie. *Vet. Derm.* 17:440-442.
 16. Gershwin, L. (2007). Veterinary autoimmunity: autoimmune diseases in domestic animals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1109:109-16.
 17. Guo, X; Rosa, A; Chen, D; Wang, X. (2008). Molecular mechanisms of primary and secondary mucosal immunity using avian infectious bronchitis virus as a model System. *Vet. Immunol. Immunopath.* 121:332-343.
 18. Houssiau, F. (2007). Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence. *Lupus* 16:212-6.
 19. Jackson, H; Olivry, T. (2001). Ulcerative dermatosis of the shetland sheepdog and rough collie dog may represent a novel vesicular variant of cutaneous lupus erythematosus. *Vet. Derm.* 12:19-27.
 20. Jackson, H; Olivry, T; Berget, F; Dunston, S; Bonnefont, C; Chabanne, L. (2004). Immunopathology of vesicular cutaneous lupus erythematosus in the rough collie and shetland sheepdog: a canine homologue of subacute cutaneous lupus erythematosus in humans. *Vet. Derm.* 15:230-239.
 21. Jeneway, C; Travers, J; Walpart, M; Shlomchik, M. (2000). *Inmunobiología: El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad.* Barcelona, Masson. 644 p.
 22. Jones, D. (2003). Canine systemic lupus erythematosus: new insights and their implications. *J. Comp. Pathol.* 108:215-28.
-

-
23. Klein, J. (1980). Generation of diversity at Mhc loci: implications for T-cell-receptor repertoires. *Immunology* 80:239–253.
 24. Kunkle. (1992). Canine dermatomyositis. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 14:866-871.
 25. Kelly, L. (2002). Complejo mayor de histocompatibilidad y resistencia genética a enfermedades. Curso Posgrado Veterinaria/ PEDECIBA. Montevideo, Uruguay. pp 64-69.
 26. Lin, T. Y.; Chan, L. C.; Fan, Y. H.; Lin, C. H.; Chow, K. C.; Lin, S. L.; Lan, J. L.; Lin, F. J.; Chiou, S. H. Use of recombinant protein containing major epitopes of hnRNP G to detect anti- hnRNP G antibodies in dog with systemic lupus erythematosus. *Vet. Sci.* 81:335-339.
 27. Margni, R. (1996). *Inmunología e Inmunoquímica, Fundamentos.* 5ª. ed. Bs. As. Panamericana. 976 p.
 28. Marks, S; Henry, C. (2001). Actualización TV: diagnóstico y tratamiento del lupus eritematoso sistémico. En: Bonagura, J. Kirk terapéutica veterinaria de pequeños animales. 13ª. ed. Madrid, McGraw Hill Interamericana. pp. 546-548.
 29. Morgan, R; Bright, R; Swartout, M. (2004). *Clinica de pequeños animales.* 4ª. ed. Madrid, Elsevier. 1355 p.
 30. Olmos, L. (2001). Lupus eritematoso. Disponible en <http://www.dermocosmos.com/espanol/articulos/lupus.htm>. Fecha de consulta: 08/11/2008.
 31. Papadogiannakis, E. (2006). Contemporary aspects of the immunopathogenesis of autoimmune diseases of the epidermal basement membrane in the dog. *Eur. J. Comp. Anim. Pract.* 16:199-202.
 32. Rioboo Crespo, M; Bascones, A; Riobbo Garcia, R. (2005). El HLA y su implicación en Odontología. *Av Odontoestomatol.* 21:95-107.
 33. Roitt, I; Delves, P. (2005). *Inmunología, fundamentos.* 10ª. ed. Buenos Aires, Panamericana. 559 p.
 34. Schrauer, E; Junius, G; Swinnen, C; Maenhou, T. (2004). Dyschezia in dogs with discrete erosive anal disease and histological lesions suggestive of mucocutaneous lupus erythematosus. *Vet. Rec.* 154:752-754.
-

-
35. Scott, D. (2002). Transtornos Inmunomediados: En Scott, D; William, M; Graige, G. Muller y Kirks: Dermatología en pequeños animals. 6ª. ed. Buenos Aires, Intermedica. pp. 703-815.
 36. Sepúlveda, C; Puente, J. (2000). Células natural killer y el sistema inmune innato en la patología infecciosa. Méd. Chile. 128:1361-1370.
 37. Sharif, S; Mallard, B; Wilkie, B; Sargeant, J; Scott, H; Dekkers, J; Leslie K. (1999). Associations of the bovine major histocompatibility complex DRB3 (BoLA-DRB3) with production traits in Canadian dairy cattle. Anim Genet. 2:157-60.
 38. Sistema inmunitario innato. (2008). Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_inmunitario_innato. Fecha de consulta: 19/09/2008.
 39. Smee, N; Harkin, K; Willerson, M. (2007). Measurement of serum antinuclear antibody titer in dogs with and without systemic lupus erythematosus: 120 cases (1997-2005). J. Amer. Vet. Med. Assoc. 130: 1180-1183.
 40. Snider, P. (2007). Diseases of inmunity. En: McGavin, D; Zachary, J. Pathologic basis of veterinary disease. 4ª. ed. Missouri. Mosby, Elsevier. pp. 193-251.
 41. Stone, M. (2007). Lupus eritematoso sistémico. En: Ettinger, S; Feldman, E. Tratado de medicina interna veterinaria. 6ª. ed. Madrid, Elsevier. pp. 1952-1957.
 42. Sumano H, Ocampo L. (2007). Farmacología veterinaria. 3ª. ed. México D.F; McGraw Hill. 1082 p.
 43. Thompson, J. (2002). Enfermedades sistémicas de origen inmunológico. En: Birchard, S. Manual clínico de procedimientos en pequeñas especies. 2ª. ed. Madrid, McGraw Hill Interamericana. pp. 213-221.
 44. Tizard. (2000) Inmunología veterinaria. 6ª. ed. México D.F, McGraw Hill. 517 p.
 45. Universidad Complutense de Madrid Dpto. de Sanidad Animal. (2005). Inmunología curso 2005-06. Disponible en: <http://www.ucm.es/info/saniani>. Fecha de consulta: 01/10/08.
 46. Weiss, D. (2005). Bone marrownecrosis in dogs: 34 cases (1996-2004). J. Amer. Vet. Med. Assoc. 227:263-267.
-

47. Werner, A. (2000). Dermatitis autoinmune: LED y PF. *Sel Vet.* 8:60-70.
48. Werner, L; Halliwell, R. (1986). Enfermedades relacionadas con autoinmunidad. En: Chadler A, Sutton J. *Medicina y terapeutica canina.* 2ª. ed. Zaragoza. Acribia. pp. 283-310.
49. Whitley, N. (2007). Assessment of immune-mediated disease in dogs and cats. *In Pract.* 29:320-327.
50. Wiemelt, S; Goldschmidt, M; Greek, J; Jeffers, J; Wiemelt, S; Muldin, E. (2004). A retrospective study comparing the histopathological features and response to treatment in two canine nasal dermatoses, DLE and MCP. *Vet. Derm.* 15:341-348.
51. Zhang, W; Wen, K; Azevedo, M; Gonzalez, A; Saif, L; Li, G; Yousef, A; Yuan, L. (2008). Lactic acid bacterial colonization and human rotavirus infection influence distribution and frequencies of monocytes/macrophages and dendritic cells in neonatal gnotobiotic pigs. *Vet immunol immunopath.* 121:222-231.