

REVISTA MÉDICA DE LA EXTENSIÓN PORTUGUESA-ULA

CONTENIDO

Pág.

Artículos Originales

- Infección por *Chromobacterium violaceum*. Descripción de un caso
Chromobacterium violaceum infection: a case report
Andreina Gómez, Johemi Devies, Mariseg Rodríguez 30

Revisiones

- Manejo del trauma abdominal. Experiencia de 5 años
Abdominal trauma management: a 5-year experience
José L. Tapia-González, César Labastida, José L. Plata-Patiño,
Estrella Uzcátegui, Gabriela M. González, Marisabel Villasmil 35

- Artritis reumatoide: algunos aspectos inmunológicos
Rheumatoid arthritis: some immunological aspects
Librado Ortiz-Ortiz, María A. Arévalo, Disney Rosales-Borjas 41

Índice

- Año 2007 57
Año 2008 59
Año 2009 61
Año 2010 62

Infección por *Chromobacterium violaceum*. Descripción de un caso

Andreina Gómez¹, Johemi Devies², Mariseg Rodríguez¹

¹Laboratorio y ²Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá, Guanare, Edo. Portuguesa, Venezuela

Recibido Noviembre 15, 2010. Aceptado Noviembre 22, 2010

Chromobacterium violaceum infection: a case report

Resumen

La bacteria *Chromobacterium violaceum* es un habitante natural del suelo y agua en regiones tropicales y subtropicales; sin embargo, las infecciones en el humano son raras y cuando ocurren presentan una mortalidad elevada. En este reporte se describe el caso de un paciente de 68 años de procedencia urbana quien ingresa a la consulta por presentar aumento de volumen en la cara posterior de pierna izquierda, fiebre de 40°C, precedida de escalofríos. Se indica estudio bacteriológico de la secreción de la herida observándose en el cultivo colonias violáceas cuyas pruebas bioquímicas son compatibles con *C. violaceum*.

PALABRAS CLAVE. *Chromobacterium violaceum*, infección bacteriana,

Abstract

Chromobacterium violaceum bacteria can be found in the soil and water in tropical and subtropical regions; however infection in humans are rare and when they occur they showed a high mortality. A case of a 68 year-old patient of urbane residence that arrives to the medical office with an increase in volume of the posterior side of the left leg, with 40°C fever, preceded of shivers, is described. A bacteriologic study of the secretion wound was done, which showed violet colonies that by biochemical tests identified *C. violaceum*.

KEY WORDS: *Chromobacterium violaceum*, bacterial infection

Introducción

La infección por *Chromobacterium violaceum* es poco común, aunque en humanos puede ser potencialmente fatal (1). *C. violaceum* es un bacilo Gram negativo, móvil, anaerobio facultativo, ligeramente curvado, que crece como una colonia casi negra en agar sangre y de MacConkey (2), aunque algunas veces se pueden encontrar colonias sin pigmento (3). Ambos tipos de colonias tienen una patogenicidad similar (4). Estas bacterias se encuentran en el medio ambiente, particularmente en el agua y suelo en regiones tropicales y subtropicales, aunque en el humano no forman parte de su flora normal (5, 6).

El primer caso de infección por este germen se describió en 1927 en Malasia por Lesslar (citado en 7) en una septicemia fatal con absceso hepático, y once años más tarde Black y Shahan (8) reportan el primero en USA. Posteriormente se han descrito más de un centenar de casos (9). La infección por esta bacteria ocurre, por lo general, luego de la exposición de heridas al agua o suelos contaminados. Sin embargo, también hay reportes de casos diarreicos donde la vía de transmisión fue la ingestión de agua contaminada (10, 11). Además de septicemia y absceso hepático, el microorganismo puede causar abscesos en pulmón, lesiones en piel, infecciones dentales, y en el tracto urinario. La infección se asocia con un índice de mortalidad elevado (12). En este reporte se presenta un caso de infección de úlcera en

tercio distal de cara posterior de pierna izquierda. El estudio bacteriológico de la secreción ulcerosa permitió el aislamiento e identificación de una cepa pigmentada de *C. violaceum*.

Caso clínico

Paciente masculino de 68 años de edad, radicado en Guanare, Estado Portuguesa, Venezuela, con aparente salud anterior, que acude a la consulta por presentar inicio de enfermedad actual de 8 días de evolución, caracterizada por aumento de volumen en cara posterior de pierna izquierda, consecuente a herida por objeto punzante en un pantano, al estar practicando la caza, que evoluciona a úlcera, fiebre de 40°C, precedida de escalofríos de 5 días de evolución.

Al examen físico se obtuvo tensión arterial: 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca: 110 x min, frecuencia respiratoria: 19 x min, temperatura: 39,6°C, luce en regulares condiciones generales, febril, mucosa oral húmeda, normocefálico, cuello móvil sin adenopatías, ojos simétricos, pupilas isocóricas normorreactivas a la luz, orofaringe no congestiva, tórax simétrico normoexpansible, murmullo ventilatorio audible en ambos campos pulmonares sin agregados, apex en quinto espacio intercostal izquierdo con línea media clavicular izquierda, ruidos cardíacos rítmicos sin soplos, no tercer ni cuarto ruido cardíaco, abdomen blando, depresible, no doloroso, sin megalia ni masas palpables, ruidos hidroaéreos presentes. Extremidades: lesión ulcerativa en tercio distal de pierna izquierda aproximadamente de 5 cm de diámetro, fondo sucio con fibrina y secreción purulenta escasa, no fétida, con signos de flogosis; trayectos venosos visibles en ambos miembros inferiores. Consciente, orientado, sin déficit neurológico, ni sensitivo. Los exámenes de laboratorio al ingreso mostraron: hemoglobina 14,9 g/dl, leucocitos 22.300 mm³ (neutrófilos segmentados 74%, linfocitos 26%), plaquetas 211.000 mm³, velocidad de eritrosedimentación 45 mm/h, glicemia 166 mg/dl, urea 22 mg/dl, creatinina 0.9 mg/dl. La Rx de pierna izquierda anteroposterior y lateral sin lesiones óseas aparentes, buena congruencia articular. Calcificaciones en pared vascular. Se ingresó con diagnóstico de sepsis con punto de partida piel y tejidos blandos. Úlcera en tercio distal de cara posterior de pierna izquierda (Fig. 1 y 2).

Se tomó muestra para estudio bacteriológico. La secreción ulcerosa se extendió en láminas para su tinción con Gram, y además se inocularon placas de agar sangre (BBL), agar eosina azul de metileno de Levine (BBL), y caldo de tioglicolato (Himedia). Las placas se incubaron durante



Figura 1. Lesión en cara posterior de pierna izquierda.



Figura 2. Acercamiento de la lesión ulcerosa en cara posterior de pierna izquierda

18 h a 35°C, en microaerofilia. En las colonias aisladas se determinó el patrón de susceptibilidad mediante el método de difusión en disco por la técnica de Kirby-Bauer (13).

En los frotis teñidos con el colorante de Gram se observaron numerosos leucocitos polimorfonucleares y bacilos Gram negativos. Los cultivos en agar sangre y eosina azul de metileno mostraron el crecimiento de colonias de color violeta (Figs. 3 y 4), las cuales se estudiaron mediante pruebas bioquímicas, con los siguientes resultados: catalasa (+), oxidasa (+), lisina (-), movilidad (+), indol (-), glucosa (+), lactosa (-).

Las colonias aisladas mostraron una sensibilidad a amikacina, gentamicina, cefepima, imipenem, piperacilina/tazobactam, ciprofloxacina. Por otra parte, presentaron una resistencia a ampicilina/sulbactam, amoxicillin/ácido clavulánico, cefotaxime, ceftazidime.

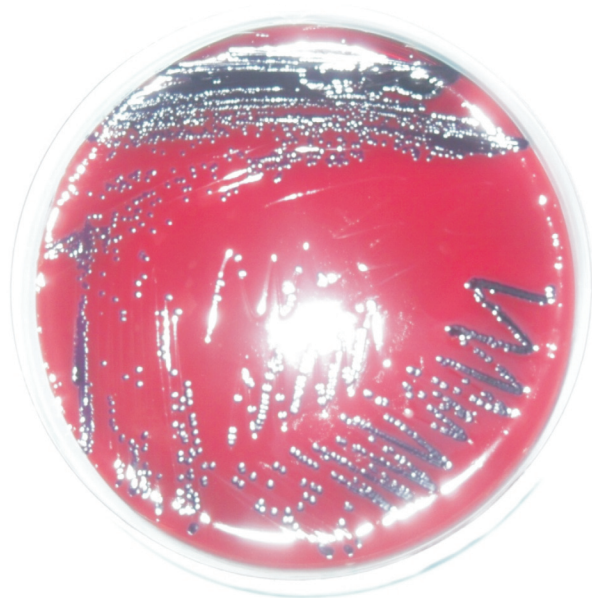


Figura 3. Cultivo de la secreción de la lesión ulcerosa en agar sangre, que muestra el aislamiento original.

Se instauró tratamiento con ciprofloxacina más amikacina. Una vez iniciada la medicación se observó mejoría en la parte febril y en la herida, dándosele de alta clínica después de 5 días de hospitalización.

Discusión

Las infecciones por *C. violaceum* en el humano no son frecuentes, aunque se han reportado

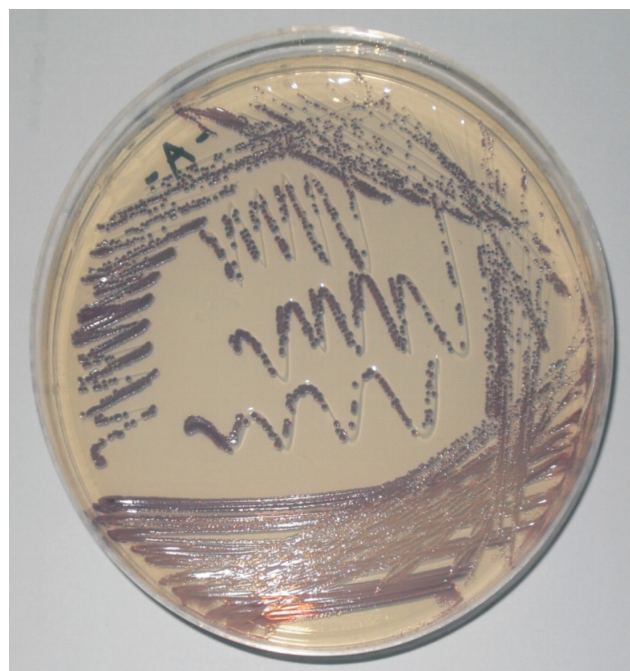


Figura 4. Aislamiento de colonias de *C. violaceum* del cultivo original.

alrededor del mundo (5, 14, 15). En Venezuela se han descrito 7 casos, de ellos 3 en neonatos, 1 en un niño de 6 meses, 1 en un niño indígena de 6 años, y 2 en adultos. La presentación clínica fue variable: sepsis en 3 pacientes (1 adulto, 1 neonato, 1 niño indígena); absceso hepático con antecedente reciente de celulitis con absceso en el sitio de una picadura de insecto en 1 adulto, y enfermedad diarreica en los restantes (16, 17).

El paciente presentó una historia de traumatismo o herida, la cual se contaminó con tierra y agua. Las características clínicas que mostró el paciente no fueron diferentes de otros casos de infección por este microorganismo que se han reportado en la literatura. La sintomatología en el paciente se presentó alrededor de 8 días post traumatismo. Johnson (12), en su revisión de infecciones en el humano describe que el periodo entre la aparición de la enfermedad y la muerte puede variar entre 5 días a 15 meses. Una historia de herida es la más común observada en los pacientes infectados, que puede progresar hacia un absceso, el cual puede no cicatrizar a pesar del tratamiento repetido. Repentinamente, el paciente puede volverse septicémico y su condición general empeora progresivamente, lo cual no se observó en este caso debido posiblemente al diagnóstico sin dilación y aplicación del tratamiento adecuado.

Se desconocen los factores o estados de inmunodeficiencia predisponentes asociados con la forma fatal de la infección. En una revisión llevada a cabo en individuos infectados en USA,

encuentran que de 12 infectados, 3 tenían una enfermedad granulomatosa crónica subyacente, sugiriendo que la alteración subyacente de los neutrófilos se encuentra en riesgo de desarrollar la forma fulminante de la infección (18). Sin embargo, no existen actualmente evidencias para apoyar un estado de inmunocompromiso como un factor de riesgo para la infección (19). En este paciente no se presentó una historia de enfermedad subyacente o inmunosupresión.

Es necesario mencionar que cepas no pigmentadas muestran una virulencia y patogenicidad similar, por lo que es muy importante el no utilizar como criterio único la pigmentación violeta para separar *C. violaceum* de otras bacterias Gram negativas, como *Aeromonas* spp y *Vibrio* spp, para evitar un mal diagnóstico y confusión (4).

La identificación de la bacteria, así como el tratamiento con el antibiótico adecuado y vigoroso temprano en la infección, puede salvar la vida del paciente. La cepa es frecuentemente sensible a aminoglucósidos, tetraciclina, cloranfenicol, piperacilina, amikacina y gentamicina, aunque es resistente a las cefalosporinas (20).

El conocimiento de la secuencia completa de una cepa de *C. violaceum* [ATCC 12472(T)] (21), ha permitido estudios detallados de la participación de los genes en la patogenicidad, virulencia y resistencia a drogas. Así, se han encontrado un gran número de marcos de lectura abiertos (*open reading frames*) asociados con varios mecanismos de resistencia a drogas. Se ha postulado que estos genes contribuyen a la capacidad de este germen a competir con otras bacterias en el ambiente y pueden también ayudar a explicar los fenotipos comunes de resistencia observados en las infecciones causadas por esta bacteria (22, 23). En consecuencia, es fácil entender porque el tratamiento de las infecciones por *C. violaceum*, puede ser complicado, ya que este microorganismo se caracteriza por presentar resistencia a muchos de los antimicrobianos de uso rutinario como penicilinas y cefalosporinas.

En el manejo del paciente infectado con *C. violaceum*, la sospecha clínica, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno son esenciales para garantizar la supervivencia del paciente. En el caso que se presenta, hubo un inicio de terapia adecuada que luego fue rotada por el clínico al recibir el antibiograma, lo que facilitó la evolución satisfactoria del paciente.

En conclusión, es necesario prestar un interés especial a los abscesos dérmicos y heridas expuestas, particularmente donde se reporta una exposición a aguas estancadas o tierra lodosa en áreas tropicales y subtropicales, donde debe ser considerado *C. violaceum* en el

diagnóstico diferencial, cuya evolución puede ser fatal. Por tanto, es necesario establecer una terapia antimicrobiana sistémica apropiada para detener la progresión de la infección, aun cuando la misma parezca estar localizada.

Correspondencia: Lic. Andreina Gómez, e-mail: andreinalili@yahoo.es

Referencias

1. Anah, M.U., Udo, J.J., Ochigbo, S.L., Abia-Bassey, L.N. 2008. Neonatal septicaemia in Calabar, Nigeria. *Trop. Doct.* 38:126-128.
2. Ponte, R., Jenkins, S.G. 1992. Fatal *Chromobacterium violaceum* infections associated with exposure to stagnant waters. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 11:583-586.
3. Lee, J., Kim, J.S., Nahm, C.H., et al. 1999. Two cases of *Chromobacterium violaceum* infection after injury in a subtropical region. *J. Clin. Microbiol.* 37:2068-2070.
4. Sivendra, R. Tan, S.H. 1977. Pathogenicity of nonpigmented cultures of *Chromobacterium violaceum*. *J. Clin. Microbiol.* 5:514-516.
5. Teoh, A.Y., Hui, M., Ngo, K.Y., et al. 2006. Fatal septicaemia from *Chromobacterium violaceum* case reports and review of the literature. *Hong Kong Med. J.* 12:228-231.
6. Bosch, Badenhorst, Le Roux, Louw. 2008. Successful treatment of *Chromobacterium violaceum* sepsis in South Africa. *J. Med. Microbiol.* 57:1293-1295
7. Sneath, P.H., Whelan, J.P., Bhagwan Singh, R., Edwards, D. 1953. Fatal infection by *Chromobacterium violaceum*. *Lancet* 265:276-277.
8. Black, M.E., Shahan, J. 1938. *Bacillus violaceum* infection in a human being, *J. Am. Med. Assoc.* 110:1270-1271.
9. Ma, S.E., Chuang, S., Danny Cheung, T., et al. 2006. A fatal case of *Chromobacterium violaceum* septicaemia in Hong Kong. *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Health* 37:1179-1182.
10. Dromigny, J.A., Fall, A.L., Diouf, S., Perrier-Gros-Claude, J.D. 2002. *Chromobacterium violaceum*: a case of diarrhea in Senegal. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 21:573-574.
11. Ballal, M., Kini, P., Rajeshwari, D., Shivananda, P.G. 2000. *Chromobacterium violaceum* diarrhoea. *Indian J. Pediatr.* 67:388-389.
12. Johson, W.M., Steuer, R.R. 1971. Fatal *Chromobacterium violaceum* septicaemia. *Amer. J. Clin. Pathol.* 56:400-406.
13. Bauer, A.W., Kirby, W.M.M., Sherris, J.C., Turck, M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Amer. J. Clin. Pathol.* 45:493-496.
14. Petrillo, V.F., Severo, V., Santos, M.M., Edelweiss, E.L. 1984. Recurrent infection with *Chromobacterium violaceum*: first case report from South America. *J. Infect.* 9:167-169.
15. Kaufman, S.C., Ceraso, D., Schugurensky, A. 1986. First

- case report from Argentina of fatal septicaemia caused by *Chromobacterium violaceum*. J. Clin. Microbiol. 23:956-958.
16. Guevara, A., Salomón, M., Oliveros, M., et al. 2007. Sepsis por *Chromobacterium violaceum* pigmentado y no pigmentado. Rev. Chil. Infect. 24:402-406.
17. Darricarrere, R., Urrestarazu, M., Carvajal, Z., et al. 1986. Infecciones causadas por agentes oportunistas: *Corynebacterium JK* y *Chromobacterium violaceum*. Arch. Hosp. Vargas 28:151-154.
18. Macher, A.M., Casale, T.B., Fauci, A.S. 1982. Chronic granulomatous disease of childhood and *Chromobacterium violaceum* infections in the Southeastern United States. Ann. Intern. Med. 97:51-55.
19. Teoh, A.Y.B., Hui, M., Ngo, K.Y., et al. 2006. Fatal septicaemia from *Chromobacterium violaceum*: case reports and review of the literature. Hong Kong Med. J. 12:228-231.
20. Hassan, H., Suntharalingam, S., Dhillon, K.S. 1993. Fatal *Chromobacterium violaceum* septicaemia. Singapore Med. J. 34:456-458.
21. Brazilian National Genome Consortium. 2003. The complete genome sequence of *Chromobacterium violaceum* reveals remarkable and exploitable bacterial adaptability. Proc. Nat. Acad. Sci USA 100:11660-11665.
22. Fantinatti-Garboggini, F., Almeida, R., Portillo, A., et al. 2004. Drug resistance in *Chromobacterium violaceum*. Genet. Mol. Res. 3:134-147.
23. Hungria, M., Nicolas, M.F., Guimaraes, C.T., et al. 2004. Tolerance to stress and environmental adaptability of *Chromobacterium violaceum*. Genet. Mol. Res. 3:102:116.

Manejo del trauma abdominal. Experiencia de 5 años

José L. Tapia-González, César Labastida, José L. Plata-Patiño, Estrella Uzcátegui, Gabriela M. González, Marisabel Villasmil

Servicio de Cirugía General Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Recibido Septiembre 19, 2010. Aceptado Octubre 20, 2010

ABDOMINAL TRAUMA MANAGEMENT: A 5-YEAR EXPERIENCE

Resumen

En este reporte presentamos nuestra experiencia en trauma abdominal y su manejo durante un periodo de 5 años. El estudio observacional descriptivo se llevo a cabo en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela, con revisión de historias clínicas de los pacientes ingresados a la emergencia general con el diagnóstico de trauma abdominal. Se evaluaron 15 variables, aplicando análisis de correspondencia múltiple y prueba de X^2 . Un total de 283 pacientes fueron ingresados con el diagnóstico de traumatismo abdominal, el 62,9% con trauma penetrante, 95,5% masculinos, con promedio de edad en 28,5 años, el mecanismo de acción más común fueron las heridas por arma blanca (36,0%), siendo el dolor abdominal el síntoma más frecuente (80,9%), lesiones asociadas en el 47,7% de los casos. Se trataron quirúrgicamente 228 pacientes (80,6%), la lesión más frecuente fue la de asa delgada y el procedimiento quirúrgico más realizado fue la sutura primaria. El porcentaje de complicaciones fue de 13,8%, predominando en los pacientes con índice de trauma abdominal penetrante mayor de 25 puntos en un 60% de los casos. En resumen, el trauma abdominal se ha transformado en un problema de salud pública en nuestro medio, que incapacita a la población joven, además pone en evidencia nuestras carencias y limitaciones en prevención y manejo.

PALABRAS CLAVE: trauma abdominal, manejo quirúrgico, complicaciones quirúrgicas, P.A.T.I.

Abstract

We report our experience and management of abdominal trauma for a period of 5 years. The descriptive observational study was performed at the Service of General Surgery, Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. The review of medical records of patients admitted to the general emergency with a diagnosis of abdominal trauma was done. We evaluated 15 variables, using multiple correspondence analysis and X^2 test. A total of 283 patients were admitted with the diagnosis of abdominal trauma, 62.9% with penetrating trauma, 95.5% male, average age 28.5 years. The most frequent mechanism of injury was stab wounds (36.0%), and abdominal pain the most frequent symptom (80.9%), with associated lesions in 47.7% of cases; 228 patients were treated surgically (80.6%), the small bowel predominated and the main surgical procedure was the primary suture. The complication rate was 13.8%, mainly in patients with penetrating abdominal trauma with index greater than 25 points in 60% of cases. In brief, abdominal trauma has become a public health problem in our country, which incapacitates young population, and also reveals our shortcomings and limitations in prevention and management.

KEYWORDS: abdominal trauma, management, surgical complications, P.A.T.I.

Introducción

La incidencia de trauma abdominal se ha visto aumentada en las últimas décadas como consecuencia de los accidentes vehiculares y de la violencia que azota a nuestros países latinoamericanos y otras zonas del orbe (1). El traumatismo como enfermedad representa un problema de salud pública mayor, siendo la principal causa de muerte durante la primera mitad de la vida y la cuarta causa para todos los grupos de edad. En las personas menores de 34 años, es responsable de más muertes que todas las enfermedades juntas (2). Guerrini y Priolet (3) consideran que el trauma abdominal es directamente responsable del 10 al 30% de las muertes por trauma. Dueñas y col. (4) y Moncayo y col. (5) afirman que la mortalidad es más alta en aquellos que sufren trauma cerrado.

El traumatismo no solo produce lesiones abdominales sino también en las demás regiones del cuerpo, convirtiendo al paciente en un politraumatizado (6), lo cual transforma esta patología en una verdadera emergencia médico-quirúrgica (4), razón por la que su manejo debe involucrar a un equipo multidisciplinario entrenado, disponible y efectivo en las salas de emergencia (3).

El manejo del trauma abdominal ha cambiado en forma progresiva. Con el advenimiento de la era moderna, surgen en la población civil, la utilización de arma de fuego, así como también los medios de transporte de gran velocidad, lo que trajo la producción de lesiones múltiples, que fue obligando poco a poco a un cambio en las conductas frente a este tipo de pacientes (7). Sin embargo fueron los enfrentamientos bélicos del siglo pasado en los que se dio el mayor avance en el manejo quirúrgico del trauma abdominal, fundamentalmente del penetrante (8). En el año 1981 Moore y col. (9), publican un instrumento que permite determinar el riesgo de complicaciones infecciosas relacionadas con el trauma abdominal penetrante, al que denominan *Penetrating Abdominal Trauma Index* (P.A.T.I.), transformándose en una herramienta de fácil aplicación y gran utilidad.

Dado el incremento de este flagelo en nuestro medio, decidimos realizar el presente estudio con la finalidad de conocer con más certeza nuestra casuística, características epidemiológicas, clínicas y el manejo terapéutico, para poder crear herramientas eficientes que permitan reducir en forma eficaz la morbilidad y mortalidad asociada de estos pacientes.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo, realizado en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en el que se incluyeron todos los pacientes mayores de 15 años de ambos sexos, que ingresaron a la sala de emergencia con el diagnóstico de traumatismo abdominal. Se revisaron las historias clínicas del período comprendido entre enero del 2000 a diciembre del 2004. Evaluándose las variables: edad, género, procedencia, tipo de trauma (penetrante o no penetrante), mecanismo de acción, cuadro clínico, tiempo de evolución, lesiones asociadas, métodos de diagnóstico, tratamiento, hallazgos quirúrgicos, intervención quirúrgica, complicaciones, P.A.T.I. y días de hospitalización. Se realizó un análisis descriptivo para obtener las características más relevantes de manera univariada y posteriormente a nivel multivariado, aplicando la técnica de análisis de correspondencia múltiple y la prueba de X^2 para determinar el grado de confianza de la aplicación del P.A.T.I.

Resultados

Del total de 283 pacientes, el 90,5% (256 casos) fue del sexo masculino y 9,5% (27 casos) del sexo femenino. En 178 casos (62,9%) el mecanismo del trauma fue penetrante o abierto y en 105 (37,1%) cerrado (Tabla 1). El grupo de edad más afectado fue el de 21-30 años (42%) con un promedio de 28,5 años. El 50,5% procedían del medio urbano y 49,5% del medio rural.

	Frecuencia	Porcentaje
Penetrante	178	62,9
Cerrado	105	37,1
TOTAL	283	100,0

La causa más frecuente de trauma abdominal fueron las heridas por arma blanca en 102 casos, seguidas de las heridas por arma de fuego y la contusión por accidentes de tránsito (Tabla 2). En particular para el trauma abdominal cerrado la causa más frecuente fueron los accidentes de tránsito (61,9%).

Tabla 2. Causas de trauma abdominal

Tipo de trauma	Frecuencia	Porcentaje
Herida por arma blanca	102	36,0
Herida por arma de fuego	70	24,7
Accidentes de tránsito	65	22,9
Caídas de otras alturas	15	5,4
Arrollamiento	9	3,2
Otras	22	7,8
TOTAL	283	100,0

Al examen físico, el hallazgo más frecuente fue el dolor abdominal (80,9%), seguido por signos de irritación peritoneal (39,6%) y taquicardia (33,6%) (Tabla 3).

Tabla 3. Hallazgos clínicos en trauma abdominal

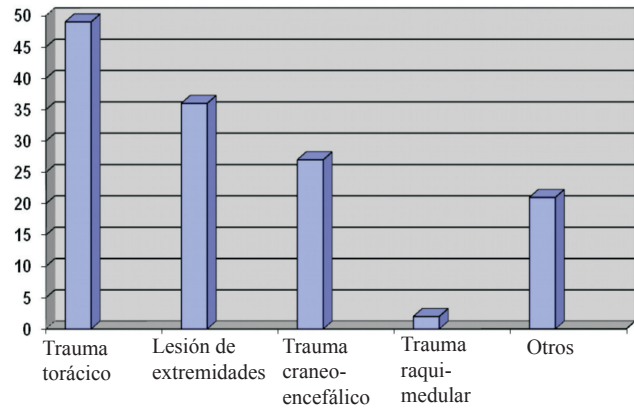
Hallazgo	Frecuencia	Porcentaje
Dolor abdominal	229	80,9
Irritación peritoneal	112	39,6
Taquicardia	95	33,6
Taquipnea	88	31,1
Evisceración	41	14,5
Hipotensión	38	13,4

El tiempo de evolución desde el momento en que ocurrió el trauma hasta la atención médica, solo fueron determinados en 250 de los 283 casos; de acuerdo al valor de la moda, el tiempo más frecuente fue de dos horas, y en base a la mediana podemos determinar que el 50% de los pacientes con trauma abdominal demoraron como máximo 4 horas en recibir la atención médica y en un 75% fue de 5 horas.

Las lesiones asociadas se presentaron en 135 casos (47,70%), siendo la más frecuente el trauma torácico, que constituyó el 36,3% (49 casos) de este grupo, seguido de lesiones en las extremidades en un 26,7% (36 casos), trauma craneoencefálico en 20,0% (27 casos), y por último trauma raquimedular con 1,5% (2 casos) (Fig. 1).

El método diagnóstico más utilizado fue la radiografía de tórax en 128 casos (45,2%), seguida de ultrasonido abdominal en 76 (26,9%). Al 84,2% de los pacientes con trauma abdominal cerrado se le practicó ultrasonido abdominal. La paracentesis se practicó en 57 pacientes, la mayoría (91,2%) con trauma cerrado.

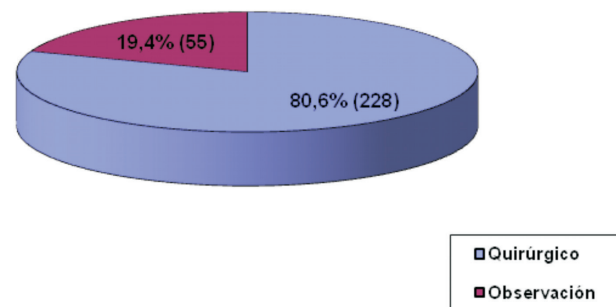
Figura 1. LESIONES ASOCIADAS EN TRAUMA ABDOMINAL



El ultrasonido abdominal mostró hallazgos patológicos en el 52,63% de los casos, siendo el líquido libre en cavidad lo más frecuente en el 50%, luego el líquido libre más lesión de víscera maciza en el 30% y finalmente la lesión de víscera maciza en el 20%. Con respecto a las paracentesis el porcentaje de positividad fue de 59,9%.

Un total de 228 pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, lo que corresponde al 80,6% (Fig. 2), de los cuales 168 (73,7%) ingresaron con diagnóstico de traumatismo abdominal penetrante y 60 (26,3%) como trauma abdominal cerrado. Los pacientes que se mantuvieron en observación clínica, en su mayoría ingresaron como traumatismos abdominales cerrados no complicados (81,81%).

Figura 2. TIPO DE TRATAMIENTO EN TRAUMA ABDOMINAL



El hallazgo quirúrgico más frecuente fue la lesión de asa delgada con 28,5%, seguida por lesión de colon con 22,8%, lesión hepática con 20,2%, lesión gástrica con 18,9% y finalmente lesión vascular y esplénica (Tabla 4).

Tabla 4. Hallazgos quirúrgicos en trauma abdominal

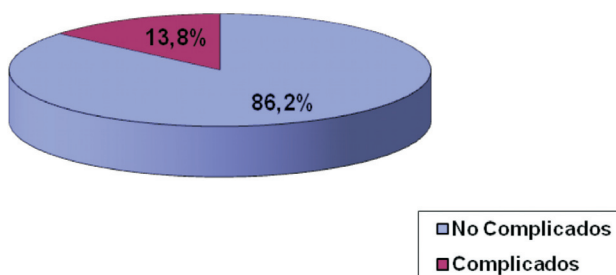
Hallazgo	Frecuencia	Porcentaje
Lesión de asa delgada	65	28,5
Lesión de colon	52	22,8
Lesión hepática	46	20,2
Lesión gástrica	43	18,9
Lesión vascular y esplénica	30	13,6

La sutura primaria del órgano afectado constituyó el principal procedimiento realizado, con una frecuencia de 51,9%, seguido de resección intestinal y anastomosis, esplenectomía y otros (Tabla 5). Hubo 27 casos de laparotomía no terapéutica que corresponde a un 9,5%. El 73,7% de las esplenectomías realizadas fueron en pacientes con trauma abdominal cerrado.

Tabla 5. Procedimiento quirúrgico

Procedimiento	Frecuencia	Porcentaje
Sutura primaria	147	51,9
Resección y anastomosis	30	10,6
No terapéutica	27	9,5
Esplenectomía	15	5,3
Colostomía	11	3,9

Las complicaciones postoperatorias se presentaron en el 13,8% de los casos (Fig. 3), siendo las más frecuentes el absceso de pared, la neumonía nosocomial y la dehiscencia de sutura (Tabla 6).

Figura 3. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN TRAUMA ABDOMINAL**Tabla 6. Tipo de complicaciones postoperatorias**

Complicación	Frecuencia	Porcentaje
Absceso de pared	20	51,3
Neumonía nosocomial	8	20,5
Dehiscencia de sutura	6	15,4
Atelectasia	3	7,7
Hemorragia	2	5,1
TOTAL	39	100,0

El P.A.T.I. fue determinado en los pacientes intervenidos quirúrgicamente por traumatismo abdominal penetrante, y después de aplicar la prueba de X^2 se concluyó que la utilización del mismo fue posible con un grado de confianza mayor del 90%. Fue menor de 25 puntos en 148 pacientes, de los cuales el 10,81% presentó complicaciones infecciosas. Fue mayor de 25 puntos en 20 pacientes, complicándose el 60% de los casos. (Tabla 7). El promedio de hospitalización postquirúrgicos fue de 8,5 días.

Tabla 7. Valor del P.A.T.I. y frecuencia de complicaciones postoperatorias

P.A.T.I.	Frecuencia	Porcentaje
< 25 puntos	148	10,8%
> 25 puntos	20	60,0%

Discusión

En nuestro estudio el tipo de trauma abdominal más frecuentemente observado fue el penetrante, con un 62,89%, cifra que es similar a las publicadas por Croce et al. (10) y Chelly et al. (11). Esto, justificado por el incremento continuo de la violencia en nuestro medio y las facilidades para adquirir armamento (7).

El género más afectado fue el masculino, en un 90,45% de los casos y el grupo de edad el de 21–30 años, lo que concuerda con lo afirmado en las series publicadas por Dueñas et al. (4), Moncayo et al. (5), Regalado et al. (12), Udobi et al. (13) e Ingeman et al. (14). La preponderancia masculina bien podría responder a las actividades y/o imprudencias propias del varón en sus actividades diarias (4); con respecto a la edad, las personas jóvenes son las más expuestas a accidentes y violencia, ocasionado seguramente por su movilidad, inmadurez y carácter (15).

Las heridas por arma blanca constituyeron

el mecanismo de trauma más frecuente para toda la serie, pero al esbozar esta variable de acuerdo al tipo de trauma, observamos que los accidentes de tránsito son la causa más común de trauma abdominal cerrado, estando en plena concordancia con la literatura internacional (16, 17, 18).

El tiempo transcurrido desde que ocurrió el hecho hasta que recibieron atención médica fue superior a lo estipulado en los protocolos de manejo para trauma abdominal, por lo que a pesar de los esfuerzos realizados en los últimos tiempos por mejorar los sistemas de atención inmediata en nuestro país, aún no se cumplen las metas necesarias, ya que un diagnóstico rápido es esencial para poder llevar al mínimo la morbilidad (19). En virtud de las múltiples lesiones posibles y presentaciones clínicas variadas, Ney et al. (20) afirman que el objetivo del examen abdominal es reconocer las lesiones quirúrgicas, más que diagnosticar las específicas. El error más grave estriba en demorar la intervención quirúrgica cuando es necesaria.

El 47,7% de los pacientes se presentaron con lesiones asociadas, esto incrementa la morbilidad y mortalidad, hecho confirmado por Dueñas et al. (4) y Mánjarrez y Baptista (6).

Con respecto a los métodos diagnósticos, el ultrasonido abdominal F.A.S.T. (*Focused Assessment with Sonography for Trauma*), se realizó en 76 casos, 84,2% por trauma abdominal cerrado. Según Ingeman et al. (14), tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 96%, convirtiéndose en una herramienta de diagnóstico complementaria que ayuda en la toma de decisiones.

Se realizó laparotomía exploradora a 228 pacientes, de los cuales 73,7% ingresaron con diagnóstico de trauma abdominal penetrante. Lo anterior indica que la laparotomía exploradora continúa siendo el método terapéutico de elección en nuestra institución. En trauma abdominal cerrado el porcentaje de laparotomías fue menor, tendencia marcada a nivel mundial por el avance en los métodos diagnósticos y cuidados del paciente. Panis et al. (22) proponen que debe estandarizarse para aquellos con inestabilidad hemodinámica o con evidencia de peritonitis por perforación intestinal.

González y Lobo (23), afirman que las lesiones de vísceras huecas son frecuentes en caso de lesiones penetrantes y más raras en traumatismos cerrados. Nuestros hallazgos mostraron que en general las vísceras huecas fueron las más afectadas, pero en contraposición con lo citado anteriormente, al desglosar la variable encontramos que en trauma abdominal

cerrado las vísceras huecas también fueron las más afectadas y no las macizas, como describen las series publicadas por Moncayo et al. (5), Regalado et al. (12) y Cox (17). Especulamos que este fenómeno podría estar relacionado con la altura de nuestra zona geográfica, ya que en el estudio realizado por Dueñas et al. (4) en Cusco, Perú, encontraron resultados similares a los nuestros, lo cual es explicado por Frisancho y Frisancho (24,25) que afirman se debe a las características propias del hombre de altura y su medio ambiente, la menor presión barométrica existente y el tipo de dieta, que se refleja en una distensión mayor de las asas delgadas y por ende disminución de su elasticidad.

La sutura primaria del órgano afectado fue el procedimiento quirúrgico más realizado, seguido de resección y anastomosis. Consideramos que esto se encuentra en concordancia con los hallazgos quirúrgicos ya mencionados.

El porcentaje de complicaciones en general es similar al reportado en otras series (4), siendo las de índole infeccioso las más frecuentes. Al aplicar el P.A.T.I a los pacientes intervenidos por trauma abdominal penetrante encontramos resultados similares a lo descrito por Moore et al. (9) en 1981, que fueron corroborados una década más tarde por Borlase y Moore (26). Lo anterior pone de manifiesto la utilidad de esta herramienta y su valor en la predicción de complicaciones infecciosas.

En conclusión, el trauma abdominal se ha transformado en un problema de salud pública en nuestro medio, que incapacita en forma desmesurada a nuestra población joven, poniendo en evidencia nuestras carencias y limitaciones en la prevención y manejo de estos pacientes.

Correspondencia: Dr. César Labastida. e-mail: labastidacesar@hotmail.com

Referencias

1. Patiño, José. 2003. Trauma Abdominal. Guías para el manejo de urgencias de la Federación Panamericana de Asociaciones de Facultades y Escuelas de Medicina 22:246-254.
2. Noda-Sardiñas, C., Hernández-Solar, A., Grass-Baldoquín, J., Arbona, F.L.V. 2002. Trauma colorrectal y su relación con los índices predictivos. Rev. Cubana Med. Milit. 31:157-163.
3. Guerrini, P., Priolet, B. 1997. Closed abdominal trauma: diagnostic and therapeutic orientations. Rev. Prat. 47:976-982.
4. Dueñas, J., Lizarbe, V., Muñiz, J. 2002. Lesiones en trauma de abdomen cerrado en Cusco. Anales de la Facultad

- de Medicina UNMSM 68:13-18.
5. Moncayo, F., Barrera, J., Mendez, H., Tenorio, W. 2002. Trauma cerrado de abdomen, estudio de lesiones viscerales en 163 casos. *Revista del Colegio de Médicos de Guayas* 2:28-33.
 6. Manjarrez, T., Baptista, R.C. 1994. Traumatismo abdominal cerrado. *Rev. Sanid. Mil.* 48:62-65.
 7. Tisminetzky, G., Babio, G. 2002. Control de daño. *Rev. Arg. Med. Cir. Trauma* 3:144-153.
 8. Panis, Y., Charbit, L., Valleur, P. 1997. Role of surgery in closed abdominal trauma. *Rev. Prat.* 9:988-993.
 9. Moore, E.E., Dunn, E.L., Moore, J.B., Thompson, J.S. 1981. Penetrating abdominal trauma index. *J. Trauma* 21:439-445.
 10. Croce, M., Fabian, T.C., Stewart, R.M., et al. 1992. Correlation of abdominal trauma index and injury severity score with abdominal septic complications in penetrating and blunt trauma. *J. Trauma* 32:380-387.
 11. Chelly, M.R., Major, K., Spivak, J., et al. 2003. The value of laparoscopy in management of abdominal trauma. *Am. Surg.* 69:957-960.
 12. Regalado, E., Fleites, Reguera, M.M., Wouding, A. 1990. Trauma cerrado de abdomen. Estudio de 33 pacientes operados. *Rev. Cubana Cir.* 29:314-322.
 13. Udobi, K.F., Rodríguez, A., Chiu, W.C., Scalea, T.M. 2001. Role of ultrasonography in penetrating abdominal trauma: a prospective clinical study. *J. Trauma* 50:475-479.
 14. Ingeman, J.E., Plewa, M.C., Okasinski, R.E. et al. 1996. Emergency physician use of ultrasonography in blunt abdominal trauma. *Acad. Emerg. Med.* 3:931-937.
 15. Brooke, A.J., Rowlands, B.J. 1999. Blunt abdominal injuries. *Br. Med. Bull.* 55: 844-855.
 16. Lombardi, J., Carvajal, C. 1990. Traumatismo abdominal cerrado. *Rev. Chil. Cir.* 42:62-64.
 17. Cox, E.F., 1984. Blunt abdominal trauma. A 5-year analysis of 870 patients requiring celiotomy. *Ann. Surg.* 199:467-474.
 18. Gupta, S., Talwar, S., Shrama, R.K., et al. 1996. Blunt trauma abdomen: a study of 63 cases. *Indian J. Med. Sci.* 50:272-276.
 19. Timothy, C. 2000. Traumas abdominales con indicación para celiotomía. *En, Trauma.* K.L. Mattox, D.V. Feliciano, E.E. Moore, eds. McGraw-Hill Interamericana, México. pp. 633-644.
 20. Ney, A., Hollerman, J., Andersen, R. 1997. Trauma Abdominal. *En, Medicina de Urgencias.* American College of Emergency Physicians. McGraw-Hill Interamericana. México. pp. 1448-1457.
 21. Rao Rodríguez, V.T., Montero Ferrer, S., García Lebon, R., Reyes Martínez, M. 2004. Manejo laparoscópico del trauma abdominal. *Rev. Cubana Med. Milit.* 33(2).
 22. Panis, Y., Charbit, L., Velleur, P. 1997. Role of surgery in closed abdominal trauma. *Rev. Prat.* 47:988-993.
 23. González, J., Lobo, E. 2005. Traumatismos abdominales. *En, Manual de la Asociación Española de Cirujanos.* P. Parrilla, E. Jurrieta, M. Moreno, eds. Editorial Médica Panamericana. Madrid. pp. 891-903.
 24. Frisancho, D., Frisancho, O. 1992. Fisiología y patología digestiva en la altura. *Rev. Gastroenterol. Perú* 12:155-158.
 25. Frisancho, D., Frisancho, O. 1983. Vólvulo de intestino delgado en la altura. *Rev. Gastroenterol. Perú* 3:13-21.
 26. Borlase, B., Moore, E.E, Moore, F.A. 1990. The abdominal trauma index. A critical reassessment and validation. *J. Trauma* 30:1340-1344.

ARTRITIS REUMATOIDE: ALGUNOS ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

Librado Ortiz-Ortiz^{1,2}, María A. Arévalo-Rosales², Disney M. Rosales-Borjas²

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, México, y ²Facultad de Medicina, Extensión Portuguesa-ULA, Guanare, Portuguesa, Venezuela

Recibido Agosto 15, 2010. Aceptado Noviembre 13, 2010

RHEUMATOID ARTHRITIS: SOME IMMUNOLOGICAL ASPECTS

Resumen

En esta revisión se discute acerca de los aspectos inmunológicos que participan en la etiopatogenia de la artritis reumatoide (AR), con particular énfasis en el papel que las células T y B, así como sus productos, juegan en la patogenia de la enfermedad. En el último aspecto, se examina la participación de las citocinas y quimiocinas, moléculas cruciales durante la respuesta inflamatoria que caracteriza a la AR. En este sentido, se analiza su potencial como dianas de la inmunoterapia.

PALABRAS CLAVE: artritis reumatoide, células T, células B, citocinas, quimiocinas, diagnóstico

Abstract

In this review we discuss some of the immunological aspects that participate in the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis (RA), with particular emphasis in the role that T and B cell as well as their products play in the pathogenesis of the disease. In regard to the latter, we argue about the participation of cytokines and chemokines, crucial molecules during the inflammatory response that characterize RA. In this sense, we examine their potential as targets for immunotherapy.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, T cells, B cells, cytokines, chemokines, diagnosis

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad multisistémica crónica que involucra primariamente las articulaciones. Se caracteriza por una sinovitis inflamatoria, destrucción de las articulaciones, atrofia muscular y devastación ósea. Otras áreas del cuerpo que pueden ser afectadas, incluyen los pulmones, ojos, vasos sanguíneos, y piel, por lo que se le clasifica generalmente como una enfermedad autoinmune inespecífica, de un órgano en particular. La prevalencia de la AR es de aproximadamente uno por ciento de la población general, con una preponderancia tres veces mayor en la mujer. Aunque puede presentarse a cualquier edad, la aparición de la AR es típica entre los 25 y 50 años de edad (1, 2).

Patofisiología

Se desconoce la etiología del padecimiento. No obstante, se han identificado factores endocrinos,

ambientales y genéticos involucrados en el desarrollo de la misma, los cuales varían de una población a otra (3). En 1928 Gibson (4), en un artículo clásico, describió dos grupos principales de teorías sobre las causas de la AR, específicamente: los de carácter infeccioso y los no infecciosos.

Teorías infecciosas

Estas teorías asumen que microorganismos que llegan a una articulación inician una serie de cambios que resultan en la producción de la enfermedad. La capacidad de agentes infecciosos, particularmente bacterias, para inducir respuestas autoinmunes se ha demostrado en modelos animales, y el mimetismo molecular ha sido un mecanismo implicado en varias enfermedades autoinmunes. La hipótesis del mimetismo molecular establece que los microbios contienen

péptidos que comparten en cierto grado una similitud con proteínas propias del humano, ocasionando así a una respuesta inmunitaria (RI) promiscua de tipo humoral y celular, que una vez desarrollada es capaz de reconocer tanto los epítomos microbianos como los del humano. Esta reactividad cruzada no es de sorprender dada las secuencias conservadas de enzimas mitocondriales a través de todas las especies, desde eubacterias hasta mamíferos (5).

En este contexto, patógenos virales y bacterianos han sido investigados, entre ellos parvovirus, Epstein Barr (EBV), citomegalovirus, retrovirus, micoplasma, y micobacterias (6). En pacientes con AR se han encontrado niveles elevados de células B infectadas y títulos elevados de anticuerpos anti-EBV, cuando se comparan con la población general. Además, el EBV presenta una capacidad para activar a las células B y producir factor reumatoide (FR), lo cual ha generado interés en este virus como un potencial iniciador del padecimiento (7). No obstante, las investigaciones no han podido identificar de manera definitiva un microorganismo en el tejido sinovial de pacientes con AR.

Teorías no infecciosas

Factores ambientales

El papel de factores ambientales sobre la incidencia de AR es difícil de demostrar debido a la dificultad en la obtención de un buen número de pacientes, los controles adecuados y la definición de exposición. Los factores ambientales que han sido implicados en la AR son: (i) clima, en particular los cambios barométricos que producen más rigidez y dolor; (ii) estilo de vida, donde el fumar ha sido asociado con el desarrollo de AR más severa, y la ingestión de cafeína con la iniciación de AR, y (iii) estrés y trauma que pueden incidir sobre la AR (8-12).

Es de hacer notar que, numerosos factores ambientales que participan en la aparición de autoinmunidad conllevan a la apoptosis, y durante este proceso muchos autoantígenos son modificados, provocando en las proteínas la exposición de epítomos ocultos o bien formando epítomos nuevos que rompen la tolerancia inmune del organismo, provocando una respuesta autoinmune en individuos susceptibles. Una de estas modificaciones que crea nuevos epítomos puede ser la citrulinación de un autoantígeno no definido y hasta ahora no identificado y que es específico en la AR. La

citrulinación, ya sea por medio de la apoptosis o por algún otro mecanismo, es un fenómeno natural; estos neoantígenos deben ocurrir en individuos con el fondo genético multifactorial apropiado, que modulan la apoptosis, rompen la tolerancia inmune, inducen la RI específica e influyen sobre la expresión del padecimiento (13, 14).

Factores genéticos

En relación a los factores genéticos, en los individuos afectados existe una predisposición genética y los alelos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA)-DR1 y -DR4, localizados en el cromosoma 6, son los que se asocian con mayor frecuencia en la patogénesis de la enfermedad (15). La forma en que se hereda la AR ha sido objeto de intensas investigaciones en la última década. Una de ellas, propone la hipótesis del epítomo compartido, donde los fragmentos procesados del antígeno son presentados a la célula T sobre la superficie de la célula presentadora del antígeno (CPA) en asociación con una molécula Ia. Casi todos los alelos asociados con AR tienen una secuencia que las distingue, compuesta por 5 aminoácidos, QKRAA (Gln-Lis-Arg-Ala-Ala), cerca de la región de la cadena DR β que enlaza al péptido; esta es la secuencia que se conoce como epítomo compartido. La posesión de dos copias de este epítomo, una heredada de cada progenitor, se asocia con un riesgo alto de enfermedad severa. Esta estructura puede interactuar con el receptor de la célula T (TCR) y resultar en la activación de esta célula. Esta hipótesis está basada en la premisa de que las diferencias estructurales entre diferentes alelos Ia pueden influir en estas interacciones moleculares y así regular la RI a determinados antígenos (16).

Otros genes involucrados en la AR son: (i) el PTPN22 que codifica a la proteína intracelular tirosin fosfatasa, presente en el cromosoma 1p13, fuera de la región HLA (17). Esta asociación entre AR y un polimorfismo funcional localizado en dicha región, se llevó a cabo en estudios realizados en varios ciudadanos Canadienses (18) y de Nueva Zelanda (19), que además aportó la información, en la población Canadiense, de que los individuos homocigotos para la variante estudiada duplican el riesgo de padecer la enfermedad (20); (ii) el locus TRAF1/C5 (TRAF1, factor de necrosis tumoral-receptor asociado al factor 1; C5, componente del complemento 5) en el cromosoma 9 (21), y (iii) el gen TP53 localizado en el cromosoma 17p13. La mutación del gen TP53 puede perpetuar la AR. Este defecto no se hereda pero puede ocurrir con el tiempo, a medida que el

padecimiento progresa. En condiciones normales el TP53 es conocido como un gen supresor de tumores y que causa apoptosis. Sin embargo, cuando el gen TP53 es defectuoso, las células no mueren pero continúan reproduciéndose (22). Las acciones del gen TP53 defectuoso podrían ayudar a explicar varios procesos asociados con la AR, como el pannus (crecimiento compuesto de tejido sinovial engrosado), la destrucción progresiva del cartílago y hueso, que ocurre aún después de que la inflamación ha sido tratada (23). Sin embargo, los mecanismos moleculares implicados en la mutación de TP53 en AR se desconocen. En un reporte reciente se indica que en tejidos inflamados, las células no linfoides expresan ectópicamente el gen de la citidin deaminasa inductora de la activación (AID) que induce hipermutación somática en las regiones que codifican el TP53. La transcripción de la AID en AR y en la hiperplasia de sinoviocitos de tipo fibroblastos (FLS) es aumentada por el factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Además, la AR-FLS AID positiva presenta una mayor frecuencia de mutación somática en TP53. Los estudios citológicos e inmunoquímicos demostraron claramente la expresión ectópica de AID en los FLS en la sinovia de la AR, ocasionando la adquisición de propiedades de tipo tumoral (24).

Factores inmunológicos

Las evidencias principales implican a los mecanismos humorales en la patofisiología de la enfermedad. Las lesiones primarias ocurren en la sinovia y se caracterizan por estimulación inmunológica e inflamación crónica. Las células B y las células plasmáticas excitadas secretan anticuerpos, entre ellos FR y anticólagena. Estos anticuerpos dan lugar a la formación de complejos inmunitarios y la activación de la cascada inflamatoria. Existen demostraciones de que las células B secretoras de FR actúan como CPAs de los complejos inmunitarios a las células T, ocasionando la perpetuación de la respuesta inflamatoria (25).

Autoantígenos involucrados

A pesar de las investigaciones realizadas en las últimas décadas, las dianas autoantigénicas y las bases moleculares de la AR no son del todo conocidas. Se ha reportado que los sueros de pacientes con AR reaccionan con filagrina de la epidermis humana, así como con la isoforma neutra/acídica de esta proteína (26). La

filagrina es una proteína epidérmica que agrega los filamentos intermedios de la queratina y promueve la formación de puentes disulfuro entre los filamentos, durante las fases terminales de diferenciación de las células epiteliales de los mamíferos, y es sintetizada como un precursor proteico, la profilagrina, que contiene entre 10 y 12 moléculas de filagrina (27). La filagrina sufre un cambio postransduccional (CPT), con formación de residuos de citrulina por desiminación de la arginina. Estudios posteriores demostraron que la formación de anticuerpos contra la filagrina es totalmente dependiente de la citrulinación de la proteína. Otras investigaciones han revelado que en la AR los antígenos citrulinados, como vimentina y fibrina, son también dianas candidatos en la AR. Estos CPT son llevados a cabo por la enzima peptidilarginina-deiminasa (PAD) en presencia de calcio (Fig. 1), lo cual parece ser controlada hormonalmente (28). El efecto principal de este proceso es que la arginina, que es una molécula cargada positivamente, es neutralizada, aunque conserva su polaridad, lo cual puede ocasionar en la molécula una desestabilización o aún pérdida de interacciones inter o intramoleculares. En la vimentina, la citrulinación puede inducir una casi completa despolimerización, alterando la red del citoesqueleto (29, 30), lo que favorece que la proteína pueda desdoblarse y volverse más susceptible a la degradación proteolítica por otras enzimas. Además, pueden tener lugar otras interacciones intermoleculares (31).

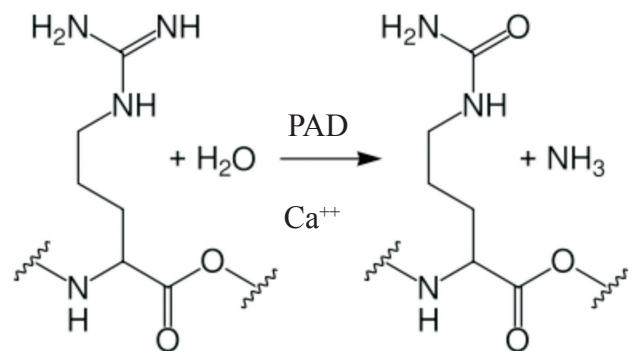


Figura 1. Cambio postransduccional de una proteína por conversión enzimática de arginina (izquierda) a citrulina (derecha) por medio de PAD, en presencia de calcio.

En el humano se han identificado cinco isoformas de la PAD, cuyo perfil de expresión es tejido específico (32). La actividad de PAD parece ser influenciada marcadamente por una variedad de compuestos estrogénicos (33). Es

de hacer notar que durante la apoptosis algunas proteínas celulares son citrulinadas, en particular la citrulinación apoptótica de vimentina (34).

PAD-2 y PAD-4 son los únicos isotipos que se expresan en el tejido sinovial de pacientes con AR y otras artritis. Las células inflamatorias son la fuente principal, aunque la PAD-4 también se presenta en los sinoviocitos hiperplásicos (35). En la membrana sinovial PAD-2 y PAD-4 actúan sobre las proteínas de la membrana sinovial, como la fibrina y la vimentina, que al citrulinarse se convierten en inmunógeno, generando una respuesta autoinmune mediada por linfocitos B, la cual puede amplificarse en individuos susceptibles, o en presencia de factores ambientales, o neuroendocrinos. Asimismo, existe la posibilidad de una respuesta de linfocitos T contra péptidos citrulinados, insinuando que la membrana sinovial constituye un órgano blanco de la respuesta autoinmune. Lo anterior sugiere que la citrulinación de proteínas genera alteraciones cuali o cuantitativas que participan en la pérdida de la tolerancia inmunológica y en el desarrollo de enfermedad autoinmune (36).

No es difícil aceptar que el proceso de citrulinación juegue un papel importante en la autoinmunidad. En apoyo de esta hipótesis podemos señalar que otras modificaciones postraduccionales han sido implicadas en otras enfermedades autoinmunes: la descarboxilasa del ácido glutámico ha sido asociada con la diabetes mellitus de tipo I (37); la mieloperoxidasa en la vasculitis (38); la gliadina de trigo modificada en la enfermedad celíaca (39), y la piruvato deshidrogenasa en la cirrosis biliar primaria (40).

La vimentina, un candidato interesante como autoantígeno en la AR, es una proteína fibrosa que forma los filamentos intermedios del citoesqueleto intracelular, en particular de células embrionarias, células endoteliales, y células sanguíneas, que se expresa ampliamente, y que puede estar involucrada principalmente en procesos estructurales, como la cicatrización de heridas. Los macrófagos activados secretan vimentina en el espacio extracelular. La citocina proinflamatoria TNF- α puede disparar la secreción de vimentina (41).

Otra proteína involucrada en la etiología de la AR es la proteína primaria del cartílago: el colágeno de tipo II (CII), que es crucial en la salud y funcionamiento de la articulación. La participación de CII en el proceso de inflamación de la articulación ha sido difícil de demostrar. Se han realizado investigaciones con CII pura y con CII modificada, que incluye formas oxidantes

que se encuentran presentes en la articulación, específicamente, radicales hidroxilo, ácido hipocloroso, peroxinitrito y ribosa. Los sueros de pacientes con AR no reaccionan en su mayoría con la forma natural de CII, indicando que esta es un espectador inocente en el proceso autoinmune. No obstante, casi la mitad de las muestras estudiadas reaccionaron con la CII modificada, donde la tratada con ácido hipocloroso mostró la máxima reactividad. Estos hallazgos apoyan la posibilidad de que modificaciones químicas de autoantígenos, particularmente en AR y en general en procesos inflamatorios, son la causa de la formación de nuevos epítomos (42). En este contexto, en un modelo experimental en ratas, se ha demostrado que la CII citrulinada induce artritis con mayor incidencia y aparición más temprana que la proteína nativa; a medida que la enfermedad progresa a una forma más severa y crónica, los productos de la citrulinación aparecen específicamente en las articulaciones. Este estudio pone de manifiesto el potencial de la citrulinación en la ruptura de la tolerancia inmunitaria contra los antígenos propios (43).

Otras proteínas de cartílago involucradas en la AR son la que presentan actividad inhibitoria del melanoma (MIA) y la glicoproteína gp-39 del cartílago humano. En la articulación inflamada estas proteínas son presentadas activamente por el HLA-DR de una manera restringida, aunque se desconoce si esto ocasiona la activación de células T autorreactivas que puedan tener un papel relevante en la inmunopatología o inmunomodulación de la AR (44).

Autoanticuerpos implicados

En la mayoría de los pacientes se presentan en el suero y las articulaciones autoanticuerpos dirigidos contra el fragmento Fc de las IgG (factores reumatoides, FRs). Las manifestaciones extraarticulares se asocian frecuentemente con signos histológicos y vasculitis, niveles elevados de FRs, complejos inmunitarios circulantes y signos de activación del complemento sérico (45).

En el suero de pacientes con AR se han encontrado anticuerpos de una naturaleza más específica, descritos por primera vez por Nienhuis y Mandema (46) y que reaccionan con el factor perinuclear, un componente de numerosos gránulos denominados queratohialinos que rodean al núcleo y que por inmunofluorescencia se detectan utilizando células de la mucosa bucal. Los anticuerpos, que se conocen como anticuerpos antifactor perinuclear (APF), se forman en el 49-91%

de los pacientes con AR con una especificidad entre el 75 y 99% (47).

Otra clase de anticuerpos que se presentan de manera específica en pacientes con AR, son los anticuerpos antiqueratina (AKA) (48), los cuales reaccionan con células del estrato corneo del epitelio del esófago de la rata. Los AKA muestran una sensibilidad del 36-59%, con una especificidad entre 88 y 99%. Se ha demostrado que APF y un anticuerpo monoclonal específico para la (pro)filagrina humana producen un patrón de tinción idéntico por inmunofluorescencia (49). Además, los autoanticuerpos AKA y APF reconocen el mismo antígeno, es decir a la profilagrina, la cual se expresa en diferentes sustratos (50). Actualmente, estos anticuerpos se denominan anticuerpos antifilagrina o antiprofilagrina (51).

En pacientes con AR también se encuentran anticuerpos anti-Sa (52), cuyo antígeno Sa se piensa es idéntico a la vimentina citrulinada, donde la vimentina es el acarreador y la citrulina el hapteno (13, 53), y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) de gran sensibilidad (80%) y especificidad (98%), los cuales se forman en etapas tempranas de la enfermedad (54).

Respuesta autoinmune

Papel de la célula B

La célula plasmática madura que secreta FR es otro componente celular prominente de la sinovia reumatoide. El estímulo para la maduración de la célula B a célula plasmática productora de inmunoglobulina se ha adscrito clásicamente a las células T CD4+, no obstante, como ya se mencionó, las células T CD4+ no están activas en la fase crónica de la AR. Sin embargo, la interleucina (IL)-6 es un estimulador potente para la maduración de la célula B a célula plasmática. En este contexto, los fibroblastos sinoviales seguramente proporcionan el estímulo, independiente de células T, para activar continuamente a la célula plasmática y producir FR. La IL-6 a su vez suprime la síntesis de albúmina por el hígado y estimula la elaboración de proteínas de fase aguda, contribuyendo a la elevación significativa de la velocidad de sedimentación globular (55).

Las células B CD5 son linfocitos que coexpresan una glicoproteína de superficie de 67 kDa designada CD5, que también se expresa en linfocitos T y antígenos de superficie restringidos a la línea de linfocitos B (56). La población de

células B CD5+ es prominente en la vida temprana y produce anticuerpos de baja avidéz y por tanto polirreactivos. Estos linfocitos son receptivos a citocinas, y la IL-10 parece influir en la regulación de estas células B CD5+ (57).

Los linfocitos B CD5 producen autoanticuerpos IgM en individuos con enfermedades autoinmunes, y en pacientes con AR se presentan niveles elevados de estas células B CD5 o células B CD5 activadas (56). En un estudio realizado en pacientes con AR, los autores detectan una IgM de bajo peso molecular (monómero, 2×10^5 Da), y en los pacientes seropositivos los niveles son significativamente más elevados (58). Una reducción de esta subpoblación de células B se ha asociado con una mejoría clínica; esta característica sugiere una relación entre las células B CD5+ y la actividad de la enfermedad autoinmune (59, 60).

En los pacientes con AR las células B se encuentran extremadamente activadas. En este contexto, se ha reportado que las células B CD5+CD22- están aumentadas de manera significativa, sugiriendo que CD22 juega un papel importante como regulador de la respuesta de las células B. La disminución de células B CD22+ y el aumento en células B CD5+CD22- juegan un papel crítico en la patogénesis de la AR mediada por la activación de células B (61).

Papel de las células T

Se han propuesto dos teorías acerca de la patogénesis de la AR. La primera sostiene que las células T, a través de la interacción con un antígeno hasta ahora no identificado, es la célula responsable de iniciar la enfermedad, así como de dirigir los procesos de la inflamación crónica involucrados. Esta teoría se apoya en la asociación conocida de la AR con los antígenos de clase II del sistema principal de histocompatibilidad (MHC), el gran número de células T CD4+ y el uso del gen del receptor de la célula T en la sinovia de la AR. La segunda establece que mientras las células T pueden ser importantes en iniciar el padecimiento, la inflamación crónica es perpetuada asimismo por macrófagos y fibroblastos de una manera independiente de la célula T (62).

Teoría de la interacción de la célula T con antígeno

En el hospedero inmunogenéticamente susceptible, la activación de las células T por antígenos hasta ahora desconocidos, es el evento que probablemente inicia el proceso reumatoide.

Esta activación conlleva a múltiples efectos, entre ellos la activación y proliferación de células que cubren la sinovia y endotelio, reclutamiento y activación de células proinflamatorias adicionales de la médula ósea y circulación, secreción de citocinas y proteasas por macrófagos y células sinoviales de tipo fibroblastos, y producción de autoanticuerpos (63).

El argumento en favor de la participación de las células T en la AR es la fuerte asociación de la enfermedad con los haplotipos del HLA de clase II, que ha sido plasmada en la hipótesis del epítipo compartido, y el hecho de que, en modelos animales de experimentación, como la artritis por adyuvante, la enfermedad puede ser transferida con líneas de células T (16, 63). Aunque la activación de las células T en el sitio de la inflamación no es excesiva, existen evidencias tangibles de la síntesis focal de IL-2 e interferón (IFN)- γ en la membrana sinovial de la AR, considerando que una activación limitada, pero específica, puede ser suficiente para inducir o perpetuar el proceso inmune. A menos que se cuente con el antígeno apropiado que permita clonar las células T relevantes, es difícil probar de manera directa la naturaleza dependiente de la célula T en la AR (64).

La inmunogenética de la AR sugiere un papel fundamental para vías aberrantes de activación de las células T en la iniciación o perpetuación de la AR. En el proceso de activación, las células T CD4⁺ son comprometidas por fragmentos peptídicos antigénicos formando un complejo con moléculas de clase II del HLA, además de la intervención de moléculas coestimuladoras, como CD80/CD86 expresadas sobre la superficie de las CPAs profesionales (65). La evidencia más fuerte que apoya el papel de las células T CD4⁺ en la patogénesis de la enfermedad, es la asociación entre AR y HLA-DRB1; aunque el papel funcional de esta asociación tiene aún que ser definido. Asimismo, existen evidencias que apoyan la participación de células T de ayuda (Th), Th17, y células T reguladoras (Treg) CD4⁺CD25^(hi) en la patogénesis de la AR. En este aspecto, en ensayos clínicos, la modulación terapéutica de la función de T se ha asociado con un mejor manejo de la enfermedad (62). En este tenor, se ha desarrollado una proteína de fusión denominada abatacept, que será descrita posteriormente, que modula la señal coestimuladora de la célula T, que es mediada a través de la vía CD28-CD80/86, y que regula disminuyendo la RI, controlando los síntomas en pacientes con AR activa (66, 67). Además, abatacept mejora la calidad de vida del paciente, aliviando tanto la carga física como emocional

que impone la AR, mejorando la actividad día a día y reduciendo los problemas de sueño y fatiga, particularmente en aquellos pacientes que no responden a las drogas antirreumáticas y a los antagonistas del TNF (68).

Es necesario hacer énfasis en que, aunque las células T CD4⁺ persisten en la sinovia a través del curso de la enfermedad, ellas parecen estar inactivas en la fase crónica de la misma. En apoyo de lo anterior, se observa que la expresión de antígenos de superficie, como los receptores de IL-2 y transferrina, y la secreción de citocinas como IL-2, IL-4 e IFN- γ , que se asocian con células T en estado activo, son muy bajas (69).

Teoría de los macrófagos y fibroblastos

Los macrófagos sinoviales y fibroblastos pueden liberar citocinas como consecuencia de traumas menores, infecciones, respuestas alérgicas, vacunación o deposición de complejos inmunitarios localizados (70). En el tejido conectivo los macrófagos y fibroblastos producen citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]), que se expresan en gran cantidad en la sinovia y el fluido sinovial de pacientes con AR. Estas dos células parecen ser principalmente responsables para crear un estado de inflamación crónica perpetua, en donde la participación de la célula T puede no ser crítica (71). Además, estas citocinas pueden iniciar la diferenciación de células dendríticas residentes a CPA potentes, las cuales pueden presentar selectivamente antígenos propios para la inducción de respuestas de células T específicas. Asimismo, la presencia de epítopos compartidos puede disminuir el umbral para la transformación de una sinovitis reactiva suave a una reacción sinovial rápida y destructiva, al aumentar la presentación de autoantígenos por las células dendríticas. La siguiente fase se caracteriza por la migración de células inflamatorias e inmunes de la sangre hacia los espacios sinoviales y tejidos, donde los macrófagos estimulados por medio de la IL-1 y el TNF- α , además de la IL-8 y el GM-CSF, favorecen la expresión de moléculas de adhesión sobre las células endoteliales en las vénulas postcapilares sinoviales (72). Las células nucleadas de la sangre se atan a estas células endoteliales activadas y, bajo la influencia de quimiocinas, particularmente de la IL-8, migran hacia la sinovia (73). En la sinovia reumatoide, las quimiocinas atraen neutrófilos, monocitos y células T, donde son estimuladas por otras citocinas. En estas condiciones, los macrófagos

activados secretan continuamente IL-1 y TNF- α que mantienen al fibroblasto sinovial en un estado activo. Este último, a su vez, secreta grandes cantidades de IL-6, IL-8, GM-CSF, prostaglandinas, y proteasas. La GM-CSF retroalimenta promoviendo la maduración de monocitos, reclutados recientemente, a macrófagos. Las IL-8 e IL-6 contribuyen al reclutamiento y/o activación de otras poblaciones celulares, mientras que las prostaglandinas y las proteasas actúan directamente para erosionar y destruir el tejido conectivo cercano, como el hueso y cartílago. Además la IL-1 y el TNF- α tienen efectos sistémicos notables. Las diversas citocinas producidas actúan a nivel celular promoviendo la regulación de moléculas de adhesión, coestimulando a las células T, induciendo la síntesis de prostanooides y de citocinas como IL-6, IL-8, y GM-CSF. Asimismo, a nivel sistémico pueden causar fiebre, disminución del apetito, y desgaste muscular (74, 75).

Citocinas

Las citocinas son proteínas pequeñas, solubles, involucradas, durante la RI, en la comunicación entre células que afectan división celular, diferenciación y quimiotaxia. Sus acciones por tanto regulan respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias. Los estudios en tejido sinovial han llevado a la identificación de células que producen estas moléculas. Cuando se estudiaron las citocinas en las articulaciones de pacientes con AR, uno de los hallazgos más relevantes fue encontrar que los niveles producidos por las células T eran sorprendentemente bajos, ya que se pensaba que las células T eran las responsables del padecimiento (76). En efecto, las citocinas derivadas de los linfocitos T (IL-2, IL-4, IL-17, e IFN- γ) son difíciles de demostrar; sin embargo, citocinas secretadas por macrófagos activados y fibroblastos de tipo A son abundantes. Algunas de ellas, como el TNF, o la IL-1 están aumentadas, lo que llevo al concepto de que una red de citocinas participaba en la AR (77, 78).

No obstante, considerando que las células T constituyen un componente consistente de los infiltrados tisulares, se han usado técnicas más sensibles para determinar concentraciones reducidas de citocinas en tejidos de pacientes con AR. Los resultados obtenidos en la sinovia reumatoide crónica indican que, en la AR considerada como una enfermedad con predominio de células Th1, se encuentran tres diferentes patrones de citocinas que se correlacionan con diferentes cuadros histológicos, específicamente:

la sinovitis difusa presenta un patrón de citocinas Th0 (IFN- γ , IL-4, IL-1 β , y TNF- α); la sinovitis folicular muestra características de Th1 (IFN- γ , IL-10, pero no exhibe IL-4), y la sinovitis granulomatosa muestra un modelo mixto de Th1/Th2 (IFN- γ , IL-4, IL-1 β y TNF- α). Esta heterogeneidad debilita el paradigma de Th1 como predominio maligno, y el de Th2, como benéfico (79).

Aunque los factores incitadores tienen aún que ser identificados, la presencia y actividad de un número de citocinas, entre ellas las quimiotácticas, conocidas como quimiocinas con propiedades proinflamatorias, han establecido un papel importante en la patogénesis de la enfermedad. La activación e infiltración de células T y macrófagos en la sinovia resulta en la producción de IL-1, -6, -8, -10, -17, TNF- α , factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento tipo insulina (IGF), y factor de crecimiento transformante (TGF)- β (80-82).

En la sinovia inflamada, las quimiocinas juegan un papel relevante en la infiltración, localización, retención de leucocitos que se han infiltrado, y generación de centros germinales ectópicos. Recientemente se han mostrado resultados que sugieren la identificación de inhibidores dirigidos directamente a quimiocinas o sus receptores, que pueden proporcionar una estrategia terapéutica novedosa en la AR (83).

Los fibroblastos y los monocitos/macrófagos activados de la sinovia son los principales productores de quimiocinas, específicamente: IL-8 (CXCL8), proteína 78 activadora epitelial-neutrófilo (ENA-78 o CXCL5), proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1 o CCL2), proteína regulada por activación, expresada y secretada, quimiotáctica para células T normales, (RANTES o CCCL5), proteína 1 α inflamatoria de macrófago (MIP-1 α o CCL3); estas quimiocinas se encuentran elevadas en el tejido sinovial y en el fluido sinovial de individuos con AR (84). Asimismo, la expresión de receptores para estas quimiocinas, específicamente, CXCR3, CXCR6 y CCR5 se encuentra incrementada sobre las células T CD4⁺ de memoria, que representan el infiltrado predominante en la sinovia inflamada (85, 86). Estos receptores de quimiocinas inflamatorias se expresan prominentemente sobre linfocitos T efectores (Th1) que participan en la inflamación mediada por Th1, como sucede en la AR. Actualmente se realizan investigaciones tendientes a abolir el efecto de estas quimiocinas angiogénicas que puedan ser de utilidad en la terapia de la AR (87).

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio para monitorear al paciente con AR incluyen la biometría hemática con velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, la determinación del FR y anticuerpos antinucleares (ANA). Hasta hace algunos años, la determinación del FR era la única prueba utilizada para el estudio de esta patología, y su presencia todavía se considera como un criterio de clasificación de la enfermedad (1). Sin embargo, el FR no es altamente sensible (66%) ni específico (87%), y puede encontrarse en otras enfermedades autoinmunes, neoplásicas, infecciones crónicas y aún en personas sanas, particularmente en aquellas de edad avanzada (88, 89). La presencia de ANA indica un sistema inmunitario (SI) inusualmente activo; cerca del 40% de individuos con AR presenta una prueba positiva de ANA, aunque al inicio del padecimiento generalmente es negativa, y en algunos de ellos se mantiene en esta forma (90).

En estudios clínicos de artritis temprana, se han encontrado anticuerpos contra péptidos citrulinados, de gran especificidad, por lo que pueden constituir un criterio para el diagnóstico de la AR (45). Estos anticuerpos son producidos localmente por las células plasmáticas en la sinovia, y es posible que hubieran sido disparados por el sustrato citrulinado que se encuentra en la sinovia de la AR. Es interesante mencionar que las cadenas alfa y beta de la fibrina son proteínas citrulinadas relevantes en el tejido sinovial inflamado, elevando su importancia en la etiología de este padecimiento (91, 92).

Entre los autoanticuerpos dirigidos frente a proteínas citrulinadas encontramos: APF (45), AKA (47), anticuerpos antifilagrina (26), previamente mencionados, los cuales reconocen epítomos que contienen el aminoácido no esencial citrulina. Además de su especificidad, los anti-CCP pueden ser detectados en los estadios tempranos del padecimiento y predecir el resultado de la enfermedad clínica (93, 94). En el líquido sinovial de pacientes con AR se han encontrado anticuerpos y células plasmáticas formadoras de anti-CCP (91, 92, 95).

Especificidad y sensibilidad de los anticuerpos frente a antígenos citrulinados

Los autoanticuerpos antiproteína citrulinada muestran una sensibilidad razonable y una especificidad diagnóstica elevada. Estos autoanticuerpos pueden estar presentes al inicio del padecimiento y predicen la artritis

erosiva. En consecuencia la incorporación de anticuerpos antiproteína citrulinada como un criterio adicional puede mejorar la certeza de los criterios de la *American College of Rheumatology*, generalmente usada para la clasificación del padecimiento. El ensayo recientemente desarrollado para determinar anticuerpos frente a la vimentina citrulinada mutada (anti-MCV) tiene un comportamiento diagnóstico similar que el de anti-CCP2 (segunda generación), y además puede mejorar el diagnóstico de laboratorio de la AR (96).

Cuando se compara la eficiencia diagnóstica de la determinación de anti-CCP y anti-MCV en pacientes con AR se encontró que eran similares. Sin embargo, un grupo de pacientes con AR que eran negativos para el FR y los anticuerpos anti-CCP, dieron resultados positivos para anti-MCV (97). Considerando que los anticuerpos anti-citrulina (anti-CCP y anti-MCV) son muy específicos para AR, podemos especular que estos pueden aportar información acerca de la etiología de este padecimiento, particularmente respecto a la citrulinación de proteínas y de las enzimas que participan en la conversión de la peptidilarginina a peptidilcitrulina.

Se ha reportado la identificación de dianas epiteliales por varios autoanticuerpos asociados específicamente con la AR, como variantes de la (pro) filagrina. Estos dianas corresponden a proteínas desaminadas ("citrulinadas"), de las cuales sus residuos arginil han sido transformados postraduccionalmente en residuos citrulina por una PAD. Estos residuos citrulinil son reconocidos por los autoanticuerpos de manera específica. Los autoanticuerpos frente a las proteínas citrulinadas (ACPA) son secretados por células plasmáticas del tejido sinovial y su diana principal corresponde a formas citrulinadas de las cadenas alfa y beta de la fibrina abundantes en el tejido. La síntesis de estos ACPA en el tejido sinovial reumatoide y la existencia en ese sitio de la diana antigénica específica constituye un fuerte argumento para la implicación de este conflicto inmunológico específico en la patofisiología de la AR (98, 99).

Tratamiento inmunobiológico

Se han reportado diversas estrategias terapéuticas para controlar los estadios preliminares del padecimiento, entre ellos: (i) evitar la presentación del antígeno por DR4 por medio de anticuerpos dirigidos hacia la región que enlaza el péptido y/o el motivo compartido del DR4 presente en el 90% de los pacientes. Estos anticuerpos posiblemente

bloquean, por impedimento estérico, la presentación del antígeno a las células T del hospedero (100, 101), y (ii) bloquear la activación de la célula T, por medio de péptidos basados en la cadena beta del TCR humano de las células T encontradas en los infiltrados de tejido sinovial de pacientes con AR. Otro procedimiento terapéutico usa un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD4, que reduce el número de células T CD4+ circulantes, pero que no induce una respuesta clínica significativa en pacientes con AR (102-104).

Otros métodos se han dirigido hacia los estadios de propagación de la enfermedad, específicamente: inhibición de la expresión de moléculas de adhesión por la administración de anticuerpos frente a: moléculas de adhesión intercelular (ICAM), moléculas de adhesión de leucocitos endoteliales (ELAM), moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM), e integrinas (VLA), con el propósito de limitar la infiltración de la sinovia y cavidad sinovial por células inflamatorias; inhibición de la angiogénesis para limitar la hiperplasia sinovial (105, 106); inhibición de la proliferación celular utilizando anticuerpos frente al PDGF (107) o anti-factor de crecimiento de fibroblastos (anti-FGF) (108), o agentes que promueven la apoptosis (109), como el placlitax, e inhibición de TNF- α y/o IL-1, por medio de anticuerpo monoclonal, antagonistas, o receptores solubles, para reducir en la articulación reumatoide la producción de proteasas, prostanoides, citocinas como IL-6, IL-8 y GM-CSF, y la inflamación. La respuesta clínica más relevante se ha logrado usando inhibidores del TNF, como el receptor soluble y anticuerpos monoclonales humanizados frente a TNF (110-113).

El advenimiento de la terapia génica ha venido a revolucionar el tratamiento de la AR. Por este procedimiento, a nivel local se puede proporcionar alivio sintomático en la AR. La artritis es un buen blanco para la terapia génica ya que la articulación constituye un espacio cerrado en el cual uno puede inyectar genes.

La administración de antagonistas, como el del receptor de la IL-1 (IL-1Ra), requiere de su administración repetida, y con regularidad. En consecuencia, es deseable desarrollar terapia génica que proporcione una entrega estable y efectiva por períodos prolongados. El trasplante de células genéticamente modificadas en la articulación inflamada ha sido una forma de abordar la terapia de la AR (114).

Terapia con anticuerpos

La disponibilidad reciente de agentes biológicos que depletan in vivo a las células B o que bloquean su función, ha sido posible usarlos con fines terapéuticos. De esta manera, el uso de un anticuerpo monoclonal quimérico disponible (rituximab) que elimina a las células B al unirse con el antígeno CD20 presente en su superficie, resulta eficaz en el tratamiento de la AR y otros síndromes autoinmunes (115, 116). De igual manera, se ha iniciado el uso de un anticuerpo monoclonal humanizado y específico para CD19 que actúa sobre células pre-B o B inmaduras para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (117). A continuación se describen los tratamientos de la AR con productos biológicos novedosos que han mostrado eficacia.

Infliximab: anticuerpo monoclonal IgG1 contra el TNF- α , constituido por 75% de origen humano y un 25% de origen murino, obtenido por tecnología de ADN recombinante. Une la región Fc humana con la región variable murina de la IgG1. Produce un antagonismo del TNF tanto de la forma soluble como de la transmembrana (118). Este anticuerpo ha mostrado ser eficaz cuando se combina con el metotrexato en pacientes con AR activa que no responden al fármaco (119).

Etanercept: constituido por dos moléculas de la proteína recombinante humana p75 del receptor soluble del TNF (TNF-R); cada molécula se une a la región Fc de la IgG1 humana para aumentar su vida media. Su acción la ejerce al unirse al TNF- α como al - β libre, impidiendo su unión al receptor celular del TNF; asimismo, se enlaza al TNF transmembrana. El tratamiento disminuye los niveles sérico de IL-6, VCAM-1 e IL-10. En pacientes con AR activa temprana, el etanercept por vía subcutánea actúa más rápidamente, disminuyendo los síntomas y el daño a las articulaciones (120, 121).

Adalimumab: anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humanizado frente al TNF- α , que impide su unión a los receptores p55 y p75 en la superficie celular. Se obtiene por tecnología del ADN recombinante. Su acción modula la respuesta inflamatoria a través de las moléculas de adhesión que favorecen la migración leucocitaria, específicamente: VCAM-1, ELAM-1, e ICAM-1. Este anticuerpo se usa para disminuir el dolor, tumefacción y demorar la evolución de la AR; su efecto es potenciado cuando se administra en combinación con metotrexato. Adalimumab controla los signos y síntomas de la AR y tiene un efecto positivo sobre el padecimiento (122, 123).

Anakinra: se trata de un antagonista del receptor humano tipo I para la IL-1 α y la IL-1 β producida por células de *Escherichia coli* por tecnología del ADN recombinante. El anakinra ha mostrado ser inocuo y bien tolerado después de 3 años de tratamiento en pacientes con AR (124). Se usa en combinación con el metotrexato, particularmente en los pacientes que no responden al último. La IL-1 aumenta el estrés nitrooxidativo, y la anakinra inhibe los efectos de esta citocina, mejorando la función vascular y del ventrículo izquierdo; esta acción se asocia con una reducción del estrés nitrooxidativo y de endotelina-1 (125).

Rituximab: es un anticuerpo quimérico que se produce por ingeniería genética, formado por una región constante de la IgG1 y la región kappa humana, con una región variable mística contra la proteína de la membrana celular del linfocito B CD20 (126). Este anticuerpo antagoniza la fosfoproteína de superficie transmembrana no glicosilada CD20 de linfocitos B maduros, ocasionando una depleción de estas células (127). El tratamiento de pacientes con rituximab induce una casi completa eliminación de todas las células B periféricas sanguíneas, que usualmente se mantiene por 6 a 9 meses. La repoblación ocurre principalmente por células B inocuas, mientras que las células B de memoria pueden permanecer deprimidas por más de dos años (128). No obstante, esta reducción de células B de memoria no previene el regreso de la formación de autoanticuerpos (129).

Abatacept: consiste de una proteína de fusión recombinante soluble formada por un dominio intracelular del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) unido a un fragmento Fc modificado de la IgG1 humana. Se obtiene por tecnología del ADN recombinante (130). El ligando de este antígeno es CD80/86 al que se une hasta 100 veces más fuerte que su receptor CD28, consecuentemente, bloquea la señal coestimuladora mediada por la vía CD28-CD80/86, que se requiere para la activación de la célula T, ocasionando la supresión de la respuesta celular y humoral (131).

Terapia génica

La terapia génica en modelos animales ha demostrado que es eficaz en el tratamiento de diversas patologías autoinmunes. Los productos génicos pueden ser liberados localmente en el área afectada, mediante inyección intraarticular y transfección de células sinoviales, disminuyendo los efectos adversos, aumentando la selectividad, como consecuencia del transporte órgano-

específico. Los procedimientos pueden llevarse a cabo ex vivo e in vivo. El primero implica la separación de células del receptor potencial, modificación genética en el laboratorio y posterior inoculación en el receptor. El segundo involucra la transducción directa del gen en las células del receptor. Los sistemas biológicos utilizan vectores virales, como el retrovirus. Las células diana de ataques autoinmunes, como los sinoviocitos, pueden ser modificadas genéticamente para que expresen citocinas inmunoreguladoras que las protejan de la autodestrucción masiva. En la AR la IL-1 estimula los sinoviocitos para producir enzimas degradantes del cartílago, como colagenasa y estromelina, igualmente citocinas quimiotácticas como la IL-8 y otros mediadores inflamatorios como el óxido nítrico; asimismo, en los condrocitos provoca la liberación de enzimas degradantes del cartílago. En consecuencia, su bloqueo puede reducir tanto la degradación de cartílago como la inflamación. Otro factor proinflamatorio es el TNF- α (132, 133).

La terapia génica se ha utilizado con cierto éxito en pacientes con AR grave, a los cuales se les extirpó tejido de las articulaciones de los nudillos, y se les inyectó un virus benigno, que se usó como vector para transportar hasta la articulación el gen que inhibe la acción de la IL-1. Las células obtenidas después del cultivo por algunas semanas, se inyectaron en las articulaciones dañadas. Los dos pacientes inoculados mejoraron respecto al dolor el cual se redujo en más de un 70% (134).

En un estudio clínico de fase I de terapia génica para tratar AR, se encontró que los genes terapéuticos pueden ser transferidos y ser expresados en las articulaciones reumatoides, sin contratiempos (135). En un estudio similar, dos sujetos con AR que recibieron ex vivo, una entrega intraarticular de un ADN complementario del antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra) humana, experimentaron un alivio sintomático, con disminución tanto del dolor como la hinchazón después de la transferencia génica, sin mostrar efectos adversos; los transgenes persistieron en la articulación por al menos un mes. Para llevarlo a cabo, se obtuvieron de la sinovia, fibroblastos de cada uno de los pacientes, los cuales fueron transducidos con un retrovirus que portaba como transgen al IL-1Ra. Las articulaciones metacarpofalangeas se inyectaron con las células transducidas, y las articulaciones se evaluaron clínicamente con base a dolor e hinchazón. Los dos pacientes tratados experimentaron alivio sintomático después del tratamiento (136). En un estudio reciente de Fase I/II con un número importante de pacientes, se inocularon por vía

intraarticular con un vector recombinante adenoasociado que contenía el gen del receptor del TNF acoplado al receptor Fc de la IgG1 (TNFR:Fc). El estudio mostró una eficacia importante del tratamiento (137).

La terapia génica en la AR se encuentra apenas en desarrollo. Los estudios en animales de experimentación indican que es eficaz e inocua, y los realizados en un escaso número de pacientes es prometedor. Sin embargo, es necesario obtener datos sobre la seguridad de los vectores virales a utilizar en los pacientes con AR.

Conclusiones

La AR es una condición dolorosa en la cual el SI daña las articulaciones y tejidos conectivos. Es decir, en la AR el SI produce células especializadas y moléculas que son liberadas en la circulación y empiezan a dañar los tejidos del cuerpo. Esta RI anormal causa la inflamación y engrosamiento de la sinovia, membrana que cubre las articulaciones, que caracteriza a la artritis inflamatoria. Los mecanismos responsables de la AR se desconocen. Un gran número de factores ambientales, infecciosos y hormonales han sido propuestos como contribuyentes a la susceptibilidad en la AR. Dentro de los posibles autoantígenos, se ha mencionado la importancia de los cambios postraduccionales que sufren ciertas moléculas, entre los que destaca la citrulinación de proteínas. En apoyo de este hallazgo, el diagnóstico de la enfermedad ha mejorado notablemente, gracias a la identificación de antígenos citrulinados que presentan una mayor sensibilidad y especificidad. Actualmente no existe curación para este padecimiento, no obstante, las opciones de tratamiento se han expandido en la última década, gracias en parte, a los avances que han ocurrido en las áreas de inmunología, biología molecular e ingeniería genética. Las citocinas juegan un papel dominante en la patofisiología de la inflamación articular y destrucción en la AR, y los resultados de estudios recientes sugieren que la interferencia del funcionamiento de las citocinas, particularmente del TNF- α y la IL-1, ha mostrado ser efectivo como terapia en la AR, tanto en modelos animales como en el humano. En este sentido, el uso de anticuerpos monoclonales ha sido importante, ya que ha permitido definir el papel de varios mediadores de la inflamación y moléculas enlazadas a células en la patogénesis de la AR. Su uso en la clínica como una terapia rutinaria para la AR permitirá evaluar su utilidad. El tratamiento ideal debe ser inocuo, económico, con un efecto de remisión sostenido, y que

detenga el daño radiológico. No hay que pasar por alto el hecho de que estos anticuerpos inhiben de manera prolongada a los linfocitos y las citocinas, dando lugar a inmunosupresión y favoreciendo la incidencia de tumores, particularmente de leucemias y linfomas. En consecuencia, el tratamiento ideal con estos agentes biológicos será aquel que muestre efectividad a dosis mínimas, lo cual parece lograrse cuando se administran conjuntamente con drogas antirreumáticas que modifican el padecimiento. La terapia génica en la AR se encuentra apenas en desarrollo. Los estudios en animales de experimentación y los preliminares en pacientes indican que es eficaz e inocua. Sin embargo, es necesario obtener datos sobre la bioseguridad de los vectores virales a utilizar en los individuos con AR.

Correspondencia: Dr. Librado Ortiz-Ortiz, correo electrónico: orlizfl@hotmail.com

Referencias

1. Arnett, F.C. Edworthy, S.M., Bloch, D.A., et al. 1988. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31:315-324.
2. Williams, R.O. 2007. Pathogenesis and therapy of rheumatoid arthritis. *En, Tissue-Specific Estrogen Action.* K.S. Korach, T. Wintermantel, editores. Springer. pp. 107-130.
3. Anaya, J.M. 1999. Genes y artritis reumatoidea. *Rev. Colomb. Reumatol.* 6:240-250.
4. Gibson, A. 1928. The etiology of rheumatoid arthritis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 19:747-756.
5. Prakken, B.J., Carson, D.A., Albani, S. 2001. T cell repertoire formation and molecular mimicry in rheumatoid arthritis. *En, Rheumatoid Arthritis.* J.J. Goronzy, C.M. Weyand, editores. Karger, Basel, pp 51-63.
6. Morales-Zambrano, R.A. 2007. Enfermedades de la colágena. *En, Inmunología Básica y Clínica.* S.A. Zambrano-Villa, editor. Mc Graw Hill, México. pp. 280-295.
7. Depper, J.M., Zvaifler, N.J. 1981. Epstein-Barr virus. Its relationship to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 24:755-761.
8. Miller, F.W., Hess, E.V., Clauw, D.J., et al. 2000. Approaches for identifying and defining environmentally associated rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 43:243-248.
9. Kaufman, L.D., Varga, J., (editores.) 1999. *Rheumatic Diseases and the Environment.* Arnold Publishers, London.
10. Mikuls, T.R., Cerhan, J.R., Criswell, L.A., et al. 2002. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa women's health study. *Arthritis Rheum.* 46:83-91.
11. Hazes, J.M., Dijkmans, B.A., Vandenbroucke, J.P.,

- et al. 1990. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann. Rheum. Dis.* 49:980-982.
12. Pedersen, M., Jacobsen, S., Klarlund, M., et al. 2006. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res. Ther.* 8:R133.
13. Ménard, H.A., Lapointe, E., Rochdi, M.D., Zhou, Z.J. 2000. Insights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system. *Arthritis Res. Ther.* 2:429-432.
14. Asaga, H., Yamada, M., Senshu, T. 1998. Selective deimination of vimentin in calcium ionophore-induced apoptosis of mouse peritoneal macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 243:641-646.
15. Raychaudhuri, S. 2010. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 22:109-118.
16. Gregersen, P.K., Silver, J., Winchester, R.J. 1987. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 30: 1205-1213.
17. Begovich, A.B., Carlton, V.E., Honigberg, L.A., et al. 2004. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am. J. Hum. Genet.* 75:330-337.
18. Van Oene, M., Wintle, R.F., Liu, X., et al. 2005. Association of the lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant with rheumatoid arthritis, but not Crohn's disease, in Canadian population. *Arthritis Rheum.* 52:1993-1998.
19. Simkins, H.M., Merriman, M.E., Highton, J., et al. 2005. Association of the PTPN22 locus with rheumatoid arthritis in a New Zealand Caucasian cohort. *Arthritis Rheum.* 52:2222-2225.
20. Gregersen, P.K., Batliwalla. 2005. PTPN22 and rheumatoid arthritis: Gratifying replication. *Arthritis Rheum.* 52:1952-1955.
21. Plengue, R.M., Seielstad, M., Padyukov, L., et al. 2007. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis - a genome wide study. *N. Engl. J. Med.* 357:1199-1209.
22. Müller-Ladner, U., Nishioka, K. 2000. P53 in rheumatoid arthritis: friend or foe? *Arthritis Res.* 2:175-178.
23. Atkinson, K., Reginato, A.M. The Synovium. 2003. *En, The Adult Knee.* J.J. Callaghan, A.G. Rosenberg, H.E. Rubash, P.T. Simonian, T.L. Wickiewicz, editores. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. pp. 203-212.
24. Igarashi, H., Hashimoto, J., Tomita, T., et al. 2010. TP53 mutations coincide with the ectopic expression of activation-induced cytidine deiminase in the fibroblast-like synoviocytes derived from a fraction of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 161:71-80.
25. de Clerck, L.S. 1995. B lymphocytes and humoral immune response in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 14, Supl. 2:14-18.
26. Simon, M., Girbal, E., Sebbag, M., et al. 1993. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies", autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* 92:1387-1393.
27. Girbal, E., Sebbag, M., Gomesdaudrix, V., et al. 1993. Characterization of the rat esophagus epithelium antigens defined by the so called antikeratin antibodies, specific in recent-onset arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 52:749-757.
28. van Venrooij, J., Pruijn, G.J.M. 2000. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2:249-251.
29. Inagaki, M., Takahara, H., Nishi, Y., et al. 1989. Ca²⁺ dependent deimination-induced disassembly of intermediate filaments involves specific modifications of the amino-terminal head domain. *J. Biol. Chem.* 254:18119-18127.
30. Tarcsa, E., Marekov, L.N., Mei, G., et al. 1996. Protein unfolding by peptidylarginine deiminase. *J. Biol. Chem.* 271:30709-30716.
31. Hueber, W., Kidd, B.A., Tomooka, B.H., et al. 2005. Antigenic microarray profiling of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 52:2645-2655.
32. Vossenaar, E.R., Zendman, A.J., van Venrooij, W.J., Pruijn, G.J. 2003. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *Bioessays* 25:1106-1118.
33. Takahara, H., Kusubata, M., Tsuchida, M., et al. 1992. Expression of peptidylarginine deiminase in the epithelial cells of mouse uterine is dependent on estrogen. *J. Biol. Chem.* 267:520-525.
34. Asaga, H., Yamada, M., Senshu, T. 1998. Selective deimination of vimentin in calcium ionophore-induced apoptosis of mouse peritoneal macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 243:641-646.
35. Foulquier, C., Sebbag, M., Clavel, C., et al. 2007. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum.* 56:3541-3553.
36. Vossenaar, E.R., Zendman, A.J., Van Venrooij, W.J. 2004. Citrullination, a possible functional link between susceptibility genes and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 6:1-5.
37. Serrano Ríos, M. 2009. Etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo I. *En, La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica,* F.J. Tébar Massó, F. Escobar Jiménez, editores. Médica Panamericana, Madrid. pp. 31-44.
38. Hamano, Y., Tsukamoto, K., Abe, M., et al. 2006. Genetic dissection of vasculitis, myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasm autoantibody production, and related traits in spontaneous crescentic glomerulonephritis-forming/Kinjoh mice. *J. Immunol.* 176:3662-3673.
39. Toscano, V., F.G. Conti, Anastasi, E., et al. 2004. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Amer. J. Gastroenterol.* 95:1742-1748.
40. Selmi, C., Mackay, I.R., Gershwin, O. D. 2011. The autoimmunity of primary biliary cirrhosis and the clonal

- selection theory. *Immunol. Cell Biol.* 89:70-80.
41. Mor-Vaknin, N., Punturieri, A., Sitwala, K., Markovitz, D.M. 2003. Vimentin is secreted by activated macrophages. *Nat. Cell Biol.* 5:59-63.
 42. Nissim, A., Winyard, P.G., Corrigan, V., et al. 2005. Generation of neoantigenic epitopes after posttranslational modification of type II collagen by factors present within the inflamed joint. *Arthritis Rheum.* 52:3829-3838.
 43. Lundberg, K., Nijenhuis, S., Vossenaar, E.R., et al. 2005. Citrullinated proteins have increased immunogenicity and arthritogenicity and their presence in arthritic joints correlated with disease severity. *Arthritis Res. Ther.* 7:R458-R467.
 44. van Lierop, M.J., den Hoed, L., Houbiers, J., et al. 2007. Endogenous HLA-DR-restricted presentation of the cartilage antigens human cartilage gp-39 and melanoma inhibitory activity in the inflamed rheumatoid joint. *Arthritis Rheum.* 56:2150-2159.
 45. Firestein, G. S. 2003. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 423:356-361.
 46. Nienhaus, R.L.F., Mandema, E., Smids, C. 1964. New serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor. *Ann. Rheum. Dis.* 23:302-305.
 47. Hoet, R.M., Van Venrooij, W.J. 1992. The antiperinuclear factor and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *En, Rheumatoid Arthritis.* J. Smolen, J. Kalden, R.N. Maini, editores. Springer-Verlag, Berlin. pp. 299-318.
 48. Young, B.J.J., Mallya, R.K., Leslie, R.D.G., et al. 1979. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Brit. Med. J.* 2:97-99.
 49. Hoet, R.M., Boerbooms, A.M.Th., Arends, D.J., et al. 1991. Antiperinuclear factor, a marker autoantibody for rheumatoid arthritis: colocalization of the perinuclear factor and profilaggrin. *Ann. Rheum. Dis.* 50:611-618.
 50. Sebbag, M., Simon, M., Vincent, C., et al. 1995. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J. Clin. Invest.* 95:2672-2679.
 51. Vincent, C., de Keyser, F., Masson-Bessiere, C., et al. 1999. Anti-perinuclear factor compared with the so-called antikeratin antibodies and antibodies to human epidermis filaggrin, in the diagnosis of arthritides. *Ann. Rheum. Dis.* 58:42-48.
 52. Despres, N., Boire, G., López-Longo, F.J., Menard, H.-A. 1994. The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 21:1027-1033.
 53. Vossenaar, E.R., Despres, N., Lapointe, E., et al. 2004. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res. Ther.* 6:R142-R150.
 54. Schellekens, G.A., de Jong, B.A.W., van den Hoogen, F.H.J., et al. 1998. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J. Clin. Invest.* 101:273-281.
 55. Kishimoto T. 2005. Interlukin-6: from basic science to medicine--40 years in immunology. *Annu. Rev. Immunol.* 23:1-21.
 56. Xu, H.J., Roberts-Thompson, P.J., Ahern, M.J., Zola, H. 1992. Comparative evaluation of CD5 B cells in patients with rheumatoid arthritis and essential mixed cryoimmunoglobulinemia using FACS analyzer and FACSCAN flow cytometer. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 651:594-598.
 57. Pers, J.O., Jamin, C., Predine-Hug, F., et al. 1999. The role of CD5-expressing B cells in health and disease. *Int. J. Mol. Med.* 3:239-245.
 58. Xu, H. Geddes, R., Robert-Thomson, P.J. 1994. Low molecular weight IgM and CD5B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 53:383-390.
 59. Smith, H.R., Olson, R.R. 1990. CD5+ B lymphocytes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 17:833-835.
 60. Becker, H., Weber, C., Storch, S., Federlin, K. 1990. Relationship between CD5+ B lymphocytes and the activity of systemic autoimmunity. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 56:219-225.
 61. Nakiri, Y., Minowa, K., Suzuki, J., et al. 2007. Expression of CD22 on peripheral B cells in patients with rheumatoid arthritis: relation to CD5-positive B cells. *Clin. Rheumatol.* 26: 1721-1723.
 62. Cope, A.P., Schulze-Koops, H., Aringer, M. 2007. The central role of T cells in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 25:S4-11.
 63. Fox, D. A. 1997. The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis - a new perspective. *Arthritis Rheum.* 40:598-609.
 64. De Keyser, F., Elewaut, D., Vermeersch, J., et al. 1995. The role of T cells in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 14, suppl. 2:5-9.
 65. Liu, M.F., Kohsaka, H., Sakurai, H., et al. 1996. The presence of costimulatory molecules CD86 and CD28 in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum.* 39:110-114.
 66. Nogid, A., Pham, D.Q. 2006. Role of abatacept in the management of rheumatoid arthritis. *Clin. Ther.* 28:1764-1778.
 67. Massarotti, E.M. 2008. Clinical and patient-reported outcomes in clinical trials of abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Ther.* 30:429-442.
 68. Shergy, W.J. 2009. Selective costimulation modulation with abatacept: a look at quality-of-life outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 38:434-443.
 69. Smeets, T.J., Dolhain, R.J.E.M., Miltenburg, A.M., et al. 1998. Poor expression of T-cell derived cytokines and activation and proliferation markers in early rheumatoid synovial tissues. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 88:84-90.
 70. Thomas, R., Lipsky, P.E. 1997. Could endogenous self-peptides presented by dendritic cells initiate rheumatoid arthritis? *Immunol. Today* 17:559-564.
 71. Firestein, G.S. 2003. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 423:356-361.

72. Mojcik, C.F., Shevach, E.M. 1997. Adhesion molecules: a rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum.* 40:991-1004.
73. Kunkel, S.L., Lukacs, N., Kasama, T. Strieter, R.M. 1996. The role of chemokines in inflammatory joint disease. *J. Leukoc. Biol.* 59:6-12.
74. Firestein, G.S., Alvaro-Gracia, J.M., Maki, R. 1990. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J. Immunol.* 144:3347-3353.
75. Ridderstad, A., Abedi-Valugerdi, M., Möller, E. 1991. Cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Med.* 23:219-223.
76. Chen, E., Keystone, E.C., Fish, E.N. 1993. Restricted cytokine expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 36:901-910.
77. Feldmann, M., Brennan, F.M., Maini, R. 1998. Cytokines in autoimmune disorders. *Int. Rev. Immunol.* 17:217-228.
78. Arend, W.P. 2001. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 45:101-106.
79. Klimiuk, P.A., Goronzy, J.J., Björnsson, J., et al. 1997. Tissue cytokine patterns distinguish variants of rheumatoid synovitis. *Amer. J. Pathol.* 151:1311-1319.
80. Feldmann, M., Brennan, F.M., Maini, R.N. 1996. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu. Rev. Immunol.* 14:397-440.
81. Kirkham, B.W., Lassere, M.N., Edmonds, J.P., et al. 2006. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum.* 54:1122-1131.
82. Fossiez, F., Djossou, O., Chomarat, P., et al. 1996. T-cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J. Exp. Med.* 183:2593-2603.
83. Chen, X., Oppenheim, J.J., Zack Howard, O.M. 2004. Chemokines and chemokine receptors as novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis (RA): inhibitory effects of traditional Chinese medicinal components. *Cell. Mol. Immunol.* 1:336-342.
84. Szekanecz, Z., Koch, A.E. 2001. Update on synovitis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 3:53-63.
85. Qin, S., Rottman, J.B., Myers, P., et al. 1998. The chemokine receptors CXCR3 and CCR5 mark subsets of T cells associated with certain inflammatory reactions. *J. Clin. Invest.* 101:746-754.
86. Kim, C.H., Kunkel, E.J., Boisvert, J., et al. 2001. Bonzo/CXCR6 expression defines type 1-polarized T-cell subsets with extra lymphoid tissue homing potential. *J. Clin. Invest.* 107:595-601.
87. Koch A. 2000. Chemokines in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 1 (suppl. 1):S23
88. Lisse, J.R. 1993. Does rheumatoid factor always mean arthritis? *Postgrad. Med.* 94:133-134.
89. van Venrooij, W.J., Hazes, J.M., Visser, H. 2002. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth. J. Med.* 60:383-388.
90. Blazek-O'Neill, B.W. 1999. Nonimaging diagnostic studies. En, *Orthopaedic Surgery. The Essentials.* M.E. Baratz, A.D. Watson, J.E. Imbriglia, editores. Thieme, New York. pp. 101-106.
91. Masson-Bessière, C., Sebbag, M., Durieux, J.J., et al. 2000. In the rheumatoid pannus, anti-flaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum. *Clin. Exp. Immunol.* 119:544-552.
92. Masson-Bessière, C., Sebbag, M., Girbal-Neuhausser, E., et al. 1999. Synovial target antigens of antiflaggrin autoantibodies are deiminated forms of fibrin alpha and beta chains (abstract). *Rev. Rheum.* 66:754.
93. Visser, H., le Cessie, S., Vos, K., et al. 2002. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 46:357-365.
94. Meyer, O., Labarre, C., Dougados, M., et al. 2003. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann. Rheum. Dis.* 62:120-126.
95. Reparon-Schuijt, C.C., van Esch, W.J., van Kooten, C., et al. 2001. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 44:41-47.
96. Bas, S. 2005. Usefulness of anti-citrullinated protein antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rev. Med. Suisse* 1:674-678.
97. Soós, L., Szekanecz, Z., Fekete, A., et al. 2007. Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentine by ELISA in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 34:1658-1663.
98. Sebbag, M., Chapuy-Regaud, S., Auger, I., et al. 2004. Clinical and pathophysiological significance of the autoimmune response to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 71:493-502.
99. Nogueira, V.C., Clavel, C., Sebbag, M., Serre, G. 2005. Autoantibodies to citrullinated proteins: ACPA. *Autoimmunity* 38:17-24.
100. Vanderlugt, C.L., Miller, S.D. 2002. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nature Rev. Immunol.* 2:85-95.
101. Chiochia, G., Boissier, M.-C., Fournier, C. 2005. Therapy against murine collagen-induced arthritis with T cell receptor V β -specific antibodies. *Eur. J. Immunol.* 21:2899-2905.
102. Mathieson P.W., Cobbald, S.P., Hale, G., et al. 1990. Monoclonal antibody therapy in systemic vasculitis. *New Engl. J. Med.* 323:250-254.
103. Moreland, L.W., Bucy, R.P., Tilden, A., et al. 1993. Use of a chimeric monoclonal anti-CD4 antibody in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 36:307-318.
104. Isaacs, J.D., Burrows, N., Wing, M., et al. 1997. Humanized anti-CD4 monoclonal antibody therapy of autoimmune and inflammatory disease. *Clin. Exp. Immunol.* 110:158-166.
105. Haringman, J.J., Oostendorp, R.L., Tak, P.P. 2005.

- Targeting cellular adhesion molecules, chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis. *Expert. Opin. Emerg. Drugs.* 10:299-310.
106. Szekanecz, Z., Koch, A.E. 2004. Therapeutic inhibition of leukocyte recruitment in inflammatory diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* 4:423-428.
107. Sandler, C., Joutsiniemi, S., Lindstedt, K.A., et al. 2006. Imatinib mesylate inhibits platelet derived growth factor stimulated proliferation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 347:31-35.
108. Nakano, K., Okada, Y., Saito K., Tanaka, Y. 2004. Induction of RANKL expression and osteoclast maturation by the binding of fibroblast growth factor 2 to heparan sulfate proteoglycan on rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 50:2450-2458.
109. Fan, K., Dai, J., Wang, H., et al. 2008. Treatment of collagen-induced arthritis with an anti-osteopontin monoclonal antibody through promotion of apoptosis of both murine and human activated T cells. *Arthritis Rheum.* 58:2041-2052.
110. Piguet, P.F., Grau, G.E., Vesin, C., et al. 1992. Evolution of collagen arthritis in mice is arrested by treatment with anti-tumor necrosis factor (TNF) antibody or a recombinant soluble TNF receptor. *Immunology* 77:510-514.
111. Williams, R.O., Feldmann, M., Maini, R.N. 1992. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:9784-9788.
112. Arend, W.P., Dayer, J.-M. 1995. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2:151-160.
113. Arend, W.P. 1997. The pathophysiology and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 40:595-597.
114. Mountz, J.D., Chen, J., Hsu, H.-C. 2005. Safe and sound. *Gene Therapy* 12:1542-1543.
115. Elsenberg, R., Albert, D. 2006. B-cell targeted therapies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2:20-27.
116. Roll, P., Tony, H.P. 2009. B-cell targeted therapy in the treatment of autoimmune diseases. *Z. Rheumatol.* 68:255-259.
117. Tedder, T.F. 2009. CD19: a promising B cell target for rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 5:572-577.
118. Elliot, M.J., Maini, R.M., Feldmann, M., et al. 2008. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 58: S92-S101.
119. Maini, R., St. Clair, E.W., Breedveld, F., et al. 1999. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 354:1932-1939.
120. Bathon, J.M., Martin, R.W., Fleischmann, R.M., et al. 2000. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 343:1586-1593.
121. Molta, Ch.T. 2007. Etanercept. *En, Biologics in General Medicine.* W.-H. Boehncke, H.H. Radeke, editores. Springer, New York. pp. 32-41.
122. Salfeld, J., Kaymakcalan, Z., Tracey, D., et al. 1998. Generation of fully human anti-TNF antibody D2E7 (abstract). *Arthritis Rheum.* 41, suppl. 9:S57.
123. Barrera, P., van der Maas, A, van Ede, A.E., et al. 2002. Drug survival, efficacy and toxicity of immunotherapy with a fully human anti-tumor necrosis factor- α antibody compared with methotrexate in long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 41:430-439.
124. Fleischmann, R.M., Schechtman, J. Bennett, R., et al. 2003. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuiL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 48:927-934.
125. Ikonomidis, I., Lekakis, J.P., Nikolaou, M., et al. 2008. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 117:2662-2669.
126. Reff, M.E., Carner, K., Chambers, K.S., et al. 1994. Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 83:435-445.
127. Edwards, J.C., Cambridge, G. 2005. Prospects for B-cell-targeted therapy in autoimmune diseases. *Rheumatology* 44:151-156.
128. Roll, P., Palanichamy, A., Kneitz, C., et al. 2006. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 54:2377-2386.
129. Rehnberg, M., Amu, S., Tarkowski, A., et al. 2009. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 11:R123.
130. Whiting, C.C., Ramanujan, S., Young, D.L., et al. 2007. Mechanism of action of abatement: insights from predictive biosimulation studies. *J. Immunol.* 178:S146
131. Arlene, H., Sharpe, A.H., Abbas, A.K. 2006. T-cell costimulation-biology, therapeutic potential, and challenges. *N. Engl. J. Med.* 355:973-975.
132. Makarov, S.S., Olsen, J.C., Johnston, W.N., et al. 1996. Suppression of experimental arthritis by gene transfer of interleukin 1 receptor antagonist cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:402-406.
133. Müller-Ladner, U., Roberts, C.R., Franklin, B.N., et al. 1997. Human IL-1Ra gene transfer into human synovial fibroblasts is chondroprotective. *J. Immunol.* 158:3492-3498.
134. Gabay, C. 2000. IL-1 inhibitors: novel agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Exp. Opin. Investig. Drugs* 9:113-127.
135. Evans, C.H., Robbins, P.D., Ghivizzani, S.C., et al. 2005. Gene transfer to human joints: Progress toward a gene

therapy of arthritis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8698-8703.

136. Wheling, P., Reinecke, J., Baltzer, A.A., et al. 2009. Clinical responses to gene therapy in joints of two subjects with rheumatoid arthritis. Hum. Gene Ther. 20:97-101.

137. Mease, P.J., Wei, N., Fudman, E.J., et al. 2010. Safety, tolerability, and clinical outcomes after intraarticular injection of a recombinant adeno-associated vector containing a TNF antagonist gene: results of a phase 1/2 study. J. Rheumatol. 37:692-704.

REVISTA MÉDICA DE LA EXTENSIÓN PORTUGUESA-ULA

ÍNDICE VOLUMENES 1-4

Pág

VOLUMEN 1 / No. 1 / ABRIL, 2007

Editorial

Carlos Gómez Urquiola

3

Artículos Originales

Relación de la infección por VIH en pacientes con lesiones preinvasoras de cérvix asociadas a VPH

Relationship of HIV infection in patients with preinvasive cervical lesions associated with HPV

Luis E. Téllez, G., Silvana A. Vielma, Saberio A. Pérez, José A. Mendoza, Noraida del C. Mosqueda, Paulina C. Castillo, Maria E. Noguera, Maritza D. de Muñoz

5

Obtención de macrófagos a partir de células mononucleares de sangre periférica

Macrophages obtained from mononuclear cells present in peripheral blood

César I. Pérez-Maldonado

13

Parasitosis más frecuentes en pacientes con urticaria crónica

Most frequent parasites found in patients with chronic urticaria

Thanya L. Maurera R., José A. Cova, Lisbeth Paredes

19

Casos Clínicos

Hepatocarcinoma fibrolamelar: A propósito de un caso y revisión de la literatura

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a case presentation and literatura review

José Luis Valderrama Landaeta, Agustín Güemez Meza, Oliver Albores Zúñiga, Juan Manuel Ruiz Molina

24

Revisiones

Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection

Siham Salmen, Lisbeth Berrueta, Henry Montes

29

Amibiasis: Aspectos relevantes de la respuesta inmunitaria y del diagnóstico de laboratorio

Amebiasis: Relevant aspects of the immune response and laboratory diagnosis

Librado Ortiz-Ortiz, Disney M. Rosales-Borjas

45

Notas

El niño índigo

The indigo child

Carlos Gómez Urquiola

55

VOLUMEN 1 / No. 2 / AGOSTO, 2007

Artículos Originales

Anticuerpos monoclonales frente a *Actinomadura madurae*

Monoclonal antibodies to Actinomadura madurae

Antonio S. Velásquez-Mejía, Antonio Ramírez-Bárceñas, Beatriz Nieves Blanco, J. Antonio Serrano, J. Francisco Muñoz, Librado Ortiz-Ortiz

57

Casos Clínicos

Íleo biliar: Reporte de un caso

Biliary ileum: Case report

Gabriela González-Paredes, Estrella Celeste Uzcátegui-Paz, José Luis Valderrama-Landaeta

64

Revisiones

CEACAMI: Una molécula multifuncional

CEACAMI: A multifunctional molecule

Benibelks Albarrán-Somoza, Adrián Daneri Navarro

67

Respuesta inmunitaria frente a virus

Immune response to viruses

Lisbeth Berrueta, Siham Salmen, Henry Montes

73

Diagnóstico inmunológico de las enfermedades parasitarias

Immunological diagnosis of parasitic diseases

Haydeé Urdaneta R.

91

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

Diagnosis of Helicobacter pylori infection

María A. Arévalo-Rosales, Disney Rosales-Borjas, Librado Ortiz-Ortiz

99

VOLUMEN 1 / No. 3 / DICIEMBRE, 2007

Artículos Originales

Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos en el Hospital Universitario

Dr. Miguel Oraá de Guanare, Estado Portuguesa, Venezuela

Resistance mechanisms to antimicrobial drugs in the Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá at Guanare, Estado Portuguesa, Venezuela

Andreina L. Gómez-Gamboa, Thanya L. Maurera-Ramírez, Disney M. Rosales-Borjas

107

Casos Clínicos

Síndrome miomatoso eritrocitario. Reporte de un caso

Myomatous erythrocytosis syndrome. A case report

César Labastida, José Tapia, Estrella Uzcátegui, José Plata, María Rocha, Dina Gil

116

Meningitis, por *Mycoplasma pneumoniae* en niños. Caso clínico

Meningitis caused by Mycoplasma pneumoniae in a child. A case report

Ramón A. Espinoza, Vigdaly K. Herrera, Andrea T. Bruzual, María J. González, Leunam

G Freitez, Alexander Peraza

119

Revisiones

Cirugía preservadora en tumores escapulares. Estado actual de las escapulectomías

Conservative surgery in scapular tumors. State of the art on the scapeulectomies

José Luis Valderrama-Landaeta, Alejandro Padilla-Rosciano, Mario Cuellar, Antonio

Alfeizan-Ruiz

126

Virus y cáncer: el ejemplo de los papilomavirus humanos

Virus and cancer: the example of human papillomaviruses

José Andrés Mendoza, Maritza Muñoz, Luis E. Téllez, Silvana Vielma, Noraida Mosquera,

Saberio Pérez, Beatriz Quintero

133

Notas

Detección de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) en individuos que asisten a consultas odontológicas

Detection of the hepatitis B virus surface antigen (HbsAg) in individuals that attend odontologist consultations

César I. Pérez-Maldonado, Raieda Ilbi, Marlen Rivera, Reinaldo López

145

VOLUMEN 2 / No. 1 / JUNIO, 2008

Artículos Originales

Detección y cuantificación del genoma del virus de la hepatitis B mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

Detection and quantitation of the hepatitis B virus genome by means of real-time PCR

Carlos Lugo, Melisa Colmenares, Luisa Barboza, Henry Montes, Siham Salmen, Lisbet Berrueta

1

Sarcomas retroperitoneales. Experiencia de 12 casos en el Hospital Universitario de Los Andes

Retroperitoneal sarcomas. Experience from 12 cases at the Hospital Universitario de Los Andes

César A. Labastida, Antonio Olivares, Maria Silva, Blanca Gordillo, Estrella Uzcátegui, Gustavo León

6

Casos Clínicos

Tumor desmoplástico de células redondas pequeñas. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Desmoplastic small round cell tumor. A case report in a 13-year-old girl

Frances Stock, Eduardo Zambrano, Francisco Cammarata-Scalisi, Melisse Milano, Pierina Petrosino, Asmiria Arenas, José Luis Valderrama-Landaeta

11

Mioepitelioma: una neoplasia infrecuente en las glándulas salivales

Myoepithelioma: an infrequent neoplasia of the salivary glands

José L. Tapia González, Dina Gil, Pierina Pietrosino, Patricia G. Walczuch, Kristy M. Sánchez, Ethel J. Valero

17

Abordaje quirúrgico swing mandibular para la resección de tumores de orofaringe. Reporte de un caso

Swing mandibular approach for the resection of oropharyngeal tumors: case report

José Luis Valderrama-Landaeta, Manuel Eduardo Hernández-Valecillos, Frances Stock, Joselin del Valle Jaimes-Fernández, Manuel Alejandro Rodríguez, Pedro Javier Fernández Rodríguez

22

Revisiones

Varicocele en varones adolescentes y adultos

Varicocele in adolescent boys and adult men

Jesús Alfonso Osuna C.

28

Inmunodeficiencias primarias: una breve revisión

Primary immunodeficiencies: a brief revision

Librado Ortiz-Ortiz

33

VOLUMEN 2 / No. 2 / AGOSTO, 2008

Artículos Originales

Niveles de RANTES antes y después de 3 años de TAAE y expresión de CCR5 en niños infectados por VIH-1

RANTES levels in pre-and-post 3 years of HAART and CCR5 expression in HIV-1 infected children

César Pérez-Maldonado, Manuel Hernández, Isabel Caragol, Josep María Bertrán, Teresa

Español	53
Casos Clínicos	
Carcinoma de células de Merkel <i>Merkel cell carcinoma. Report of a case and review of the literature</i> Camilo E. González-Henriquez, José Luis Valderrama-Landaeta, Francisco López. Frances Stock, José Luis Plata Patiño	63
Determinación de los receptores hormonales en el carcinoma de mama <i>Determination of hormone receptors in breast cancer</i> Francisco Cammarata-Scalisi, Pierina Petrosino, Maribel Balza, Asmiria Arenas de Sotolongo, Melisse Milano, Frances Stock, José Luis Valderrama-Landaeta	70
Revisiones	
Hormonas y la susceptibilidad a las infecciones parasitarias <i>Hormones and susceptibility to parasitic infections</i> Claudia Cervantes Rebolledo, Julio César Carrero Sánchez	77
Infecciones parasitarias: mecanismos de evasión de la respuesta inmune <i>Parasitic infections: evasion mechanisms of the immune response</i> Disney Rosales-Borjas, Librado Ortiz-Ortiz	89
Fe de erratas	
Inmunodeficiencias primarias: una breve revisión <i>Primary immunodeficiencies: a brief revision</i> Librado Ortiz-Ortiz	99

VOL 2 / No. 3 / DICIEMBRE, 2008

Artículos Originales	
Estudio anatómico del ligamento lateral izquierdo de la articulación del tobillo <i>Anatomical study of the external lateral ligament of the ankle-joint</i> Henry Ramírez, Juan Peñaloza, Horacio Ríos, Ada Chavarria, Irama Parra, Irwin Araujo	101
Casos Clínicos	
Herida fortuita por proyectil de arma de fuego en una niña. Reporte de un caso <i>Fortuitous gunshot wound into a girl. A case report</i> Alexander J. Bahsas, Adriana C. Barroeta, Héctor E. Quiñones	109
Trauma abdominal cerrado: lesión hepática y biliar. A propósito de un caso <i>Closed abdominal trauma: hepatic and biliary lesions. A clinical case</i> Nina Prato, Ana Rendón, Adriana Barroeta, Aníbal Farías, José León Tapia-González	112
Revisiones	
Respuesta inmune a parásitos <i>Immune response to parasites</i> Disney Rosales-Borjas, María A. Arévalo-Rosales, Librado Ortiz-Ortiz	115
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : un problema hospitalario <i>Pseudomonas aeruginosa: a nosocomial problem</i> Disney Rosales-Borjas, María A. Arévalo-Rosales	128

VOLUMEN 3 / No. 1 / 2009

Artículos Originales

Diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* por medio de la determinación de anticuerpos IgA secretores en saliva
Diagnostic of Helicobacter pylori infection by determination of specific secretory IgA antibodies in saliva
María A. Arévalo-Rosales, María de los Angeles Zenón-Ramírez, Sandra Zerpa, Disney Rosales-Borjas, Librado Ortiz-Ortiz 1

Diagnóstico molecular de la infección por el virus de la hepatitis B mediante PCR en tiempo real
Molecular diagnostic of hepatitis C virus infection by real time-PCR
Celis Gandica-Vargas, Javier Hernández-Peñaloza, Leidith Berrueta-Carrillo, Melisa Colmenares, Luisa Barboza, Henry Montes, Siham Salmen, Lisbeth Berrueta 8

Revisiones

Respuesta inmune a algunos parásitos extracelulares
Immune response to some extracellular parasites
Disney Rosales-Borjas, María A. Arévalo-Rosales, Librado Ortiz-Ortiz 13

Origen botánico y propiedades medicinales del polen apícola
Botanical origin and medicinal properties of bee pollen
Patricia Vit 27

Notas

Medio de Keister modificado para el cultivo de *Giardia lamblia* in vitro
Modified Keister medium for the in vitro culture of Giardia lamblia
Disney Rosales-Borjas, Juan Díaz-Rivadeneira, Antonio Doña-Leyva, Carmen Mascaró, Antonio Osuna, Librado Ortiz-Ortiz 35

Punto de vista para el manejo de las infecciones por *Helicobacter pylori* en zonas endémicas de cáncer gástrico
Standpoint for the management of Helicobacter pylori infections in endemic zones for gastric cancer
Henry Montes 38

VOLUMEN 3 / No. 2 / 2009

Casos Clínicos

Absceso hepático ascaridiano en niños: presentación de un caso
Ascaris liver abscess; a case report
Jesús M. González 41

Enfermedad de Castleman: una enfermedad ganglionar gigante inusual
Castleman's disease an infrequent giant ganglionic disease
Pierina Petrosino, Asmiria Arenas, Gabriela Vera Prada, Cindy Dugarte Floresy, Rómulo Alvarado 44

Pseudoquiste pancreático: a propósito de un caso
Pancreatic pseudocyst. A case report
José León Tapia-González, Miguel Carrillo, Walter Chirinos 48

Trauma perineal severo: presentación de un caso
Severe perineal trauma: a case report

César Labastida, José Tapia-González, Paul Bogucki, José Luis Guzmán,
Anny Sánchez 53

Revisiones

Aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos del trauma abdominal cerrado
Epidemiological, clinical, and therapeutic issues in blunt abdominal trauma
Rossy Silva, Ignacio Barazarte, José Plata-Patiño, José Tapia-González,
Maria Rocha, César Labastida 57

Inmunización frente a infecciones
Immunization against infection
Librado Ortiz-Ortiz 63

VOLUMEN 3 / No. 3 / 2009

Casos Clínicos

Apendicitis aguda en lactante. Presentación de un caso
Acute appendicitis in a baby. A case report
Jesús M. González Peña, Yaritza Marcano 88

Revisiones

Muerte celular programada: I. Activación y mecanismos de regulación
Programmed cell death: I. Activation and mechanisms of regulation
Masyelly Rojas, Siham Salmen, Lisbeth Berrueta 91

Los elementos traza
Trace elements
Oscar Marino Alarcón-Corredor 106

Notas

Artritis reumatoide: importancia de los antígenos citrulinados en el diagnóstico del
padecimiento
*Rheumatoid arthritis: importance of the citrullinated antigens in the diagnosis
of the disease*
Disney M. Rosales-Borjas, María Alejandra Arévalo, Librado Ortiz-Ortiz 124

VOLUMEN 4 / No. 1 / 2010

Artículos Originales

Papel de la asociación de Nef.VIH-1 con p22-phox
Role of Nef-VIH-1 and p22-phox association
Siham Salmen, Melisa Colmenares, Darrel L. Peterson, Lisbeth Berrueta 1

Revisiones

Muerte celular programada: II. Papel en el desarrollo y función de las células linfoides del
sistema inmune
*Programmed cell death: II. Role in the development and function of lymphoid cells in the
immune system*
Masyelly Rojas, Siham Salmen, Lisbeth Berrueta 6

Enfermedad tiroidea autoinmune
Autoimmune thyroid disease
Librado Ortiz-Ortiz 17

VOLUMEN 4 / No. 2 / 2010

Artículos Originales

- Infección por *Chromobacterium violaceum*. Descripción de un caso
Chromobacterium violaceum infection: a case report
Andreina Gómez¹, Johemi Devies², Mariseg Rodríguez¹ 30

Revisiones

- Manejo del trauma abdominal. Experiencia de 5 años
Abdominal trauma management: a 5-year experience
José L. Tapia-González, César Labastida, José L. Plata-Patiño, Estrella Uzcátegui, Gabriela M. González, Marisabel Villasmil 35

- Artritis reumatoide: algunos aspectos inmunológicos
Rheumatoid arthritis: some immunological aspects
Librado Ortiz-Ortiz, María A. Arévalo, Disney Rosales-Borjas 41