

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen **48**
Volume

Suplemento **1**
Supplement

Septiembre-Octubre **2005**
September-October

Artículo:

Los caminos hacia la autoinmunidad.
Visión de un investigador clínico
(Discurso de ingreso a
El Colegio Nacional)

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



Los caminos hacia la autoinmunidad.

Visión de un investigador clínico

(Discurso de ingreso a El Colegio Nacional)*

Donato Alarcón Segovia

Preámbulo

Estoy seguro de que cada uno de los miembros de El Colegio Nacional han sentido una emoción y un orgullo semejantes a los míos en su ocasión afín a ésta. También es probable que cada uno haya sentido su circunstancia especialmente emocionante por alguna razón. La mía se basa en mi cercanía, desde mi niñez, a dos de los miembros de El Colegio: Ignacio Chávez y José Villagrán García, ambos amigos de mi padre y cuyas conversaciones presenciaba. Mi casa paterna misma era obra de Villagrán y de él adquirí gusto por la arquitectura, la pintura y la música. Solían él y Eric Fromm, también amigo de mi padre, obsequiarle libros de arte que yo leía con fruición mientras escuchaba los discos que también le regalaban. Mi padre amaba la poesía casi tanto como la medicina y de él tomé el gusto por ambas. Crecí en un ambiente de libros lo que, como dijo Alexander Pope, es un gran privilegio. A mi padre le gustaban los tejocotes pero a mí no, lo que él atribuía a que yo ya no había sido niño pobre.

En 1953 entré a la Escuela de Medicina en Santo Domingo y, después del primer año en que la anatomía me permitía apenas dormir, pude conocer la zona circundante y descubrir El Colegio Nacional. Recuerdo de entonces una conferencia de Diego Rivera en la que se burló de la Asunción. La combinación que implicaron mi admiración por su pintura y su propio encanto personal y desenfadado, con su sarcasmo sobre aquello en lo que yo aún creía, me causaron ambivalencias que a la postre me fueron importantes.

Introducción

En 1955 cursaba yo patología y mi maestro era Ruy Pérez Tamayo, ahora miembro de El Colegio Nacional. Recuerdo claramente la clase en que nos habló de las entonces llamadas enfermedades de la colágena, término acuñado por Klemperer a quien él admiraba y, a partir de entonces, yo también. Entre esas enfermedades había una que él nos describió con su gran capacidad didáctica y que captó mi imaginación: el lupus eritematoso.

Siete años antes, Hargraves, Richmond y Morton habían descrito unas células que aparecían cuando se incubaba la médula ósea o la sangre de los pacientes con lupus eritematoso, por lo que las llamaron células LE. Ese hallazgo tuvo importancia, tanto para el diagnóstico, como para el mejor conocimiento de la enfermedad, cuyas variantes se podían ahora distinguir. También influyó sobre los conceptos generales de mecanismos de enfermedad, puesto que pronto se descubrió que la célula LE se producía por la entrada de un anticuerpo al núcleo de un glóbulo blanco cuando éste moría, con la subsecuente ingestión de ese núcleo, modificado por el anticuerpo, por otro glóbulo blanco aún vivo. El anticuerpo entraba al núcleo porque estaba dirigido contra una nucleoproteína, es decir que se trataba de un anticuerpo. Una de las preguntas que vinieron a mi mente fue la de si esos autoanticuerpos contra elementos celulares podrían, en algunas circunstancias, entrar a las células vivas e *in vivo*. Habría de contestarla afirmativamente 23 años después.

La misma tarde de mi clase con Ruy Pérez Tamayo comenté a mi padre sobre las enfermedades de la colágena y el lupus y él, como en tardes remotas lo hiciera el padre de Aureliano Buenadía, me llevó a conocer el hielo lo que, en este caso, consistió en que fuimos a comprar dos libros sobre el tema: un americano de Talbott y Moleres Fernández y otro francés de Fred Siguier. Tal vez sea resultado de ello el que me encuentre aquí para esta noche y no ante el pelotón de fusilamiento, como mi predecesor en andanzas de conocimiento del hielo.

La suerte estaba echada, había yo de dedicarme al estudio del lupus eritematoso y enfermedades afines. Una vez que me recibí con una tesis sobre las "Manifestaciones viscerales del lupus eritematoso generalizado", "pensé que pensar debía asentar la cabeza", como el Don Guido de Machado, y decide a qué rama de la medicina dedicarme. Me gustaba la medicina interna y, dado que las manifestaciones más frecuentes del lupus eritematoso eran las reumáticas, después de mi residencia en medicina interna, decidí estudiar reumatología, que es, de paso, la especialidad en la que tal vez más ampliamente se practique toda la medicina interna por ser las articulaciones espejo del organismo. Pronto me percaté de que, dado que los mecanismos de daño en estas enfermedades ocurrían a través del sistema inmune, debía también prepararme en inmunología, si es que quería incidir en su conocimiento y poder llevar los problemas de mis enfermos al laboratorio.

* Se publica con la autorización de El Colegio Nacional

Cuando he pensado en cómo quisiera ser considerado en el sitio que estoy por ocupar en El Colegio Nacional, si como internista, como reumatólogo o como inmunólogo, he llegado a la conclusión que lo que mejor me define es el ser investigador clínico, porque no puedo soslayar que, si bien amo ver pacientes, no podría hacerlo sin intentar contestar, incluso en el laboratorio, las mil y una interrogantes que se presentan día con día al verlos.

La investigación clínica ocupa un lugar peculiar en la investigación científica. Como los que la practicamos solemos ser médicos que, al atender pacientes generamos tanto las preguntas como las ideas para intentar contestarlas, nuestro entrenamiento suele diferir de las convencionales maestrías y doctorados de los investigadores básicos para ser sustituido por residencias y especializaciones. La práctica clínica a menudo nos confronta con verdaderos “experimentos de la naturaleza” como los llamó Robert Good cuando compaginó deficiencia inmunológica con alteraciones orgánicas del timo observados por él en un paciente con lo que descubrió el papel inmunológico de este órgano.

Así, en ocasiones un solo paciente nos puede permitir abrir una ventana al conocimiento de forma tal como rara vez ocurre en la investigación básica. Otras veces requerimos de grupos grandes de enfermos para contestar una interrogante. En otras se podrán requerir caminos peculiares en busca de una respuesta. Les interesará este ejemplo: la artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune muy aparente cuando evoluciona hacia la deformación articular, lo que ocurre a menudo de no emplearse y a veces, aun pese a ellos. No obstante lo obvio de esta enfermedad, su descripción la hizo Landré-Beauvais hasta 1800. Ha surgido por tanto la pregunta de si podría ser que la artritis reumatoide fuera una enfermedad de aparición reciente como lo es, por ejemplo, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. De ser así, se podría pensar en un agente infeccioso o en una mutación somática. Si los textos médicos no mencionan a esta enfermedad ¿podríamos encontrar en la historia o en el arte datos de su existencia previa? La búsqueda reveló en los escritos de Michael Psellus, confidente y médico del emperador de Bizancio Constantino IX Monomacchus, muerto en 1055, que éste sufrió una enfermedad cuya descripción es muy sugerente de artritis reumatoide. Asimismo, las cartas de Madame de Sevigné, quien murió en 1696, describen sus tribulaciones reumáticas también afines a esta enfermedad articular.

El realismo de los pintores flamencos permitió a Dequeker de la Universidad de Lovaina encontrar ejemplos de artritis reumatoide en diversas obras como la de Jacobo Jordanes con su familia en la que aparece una sirvienta quien sostiene una cesta con una mano con claros rasgos de artritis. “Las tentaciones de San Antonio” de autor flamenco anónimo que se encuentra en el museo del Escorial revela otro personaje con artritis evidente y lo mismo ocurre con un grabado de Durero descubierto por Jorge Morales, reumatólogo de

León, Guanajuato. El “Retrato de un hombre joven” de Botticelli muestra deformaciones en huso de los dedos y, en cambio, el “San Agustín en su estudio”, muestra una clara osteoartritis que nos permite atestiguar lo fidedigno de la otra representación.

Cuando Juan Ramón de la Fuente y yo revisamos las principales colecciones arqueológicas de México en busca de ejemplos tanto de artritis reumatoide como de otras enfermedades, encontramos una pieza en el Museo Nacional de Antropología que nos pareció representar artritis reumatoide juvenil por el hundimiento del mentón, la posición de las manos y la contractura de flexión de las rodillas. Estudios en entierros precolombinos de nuestro altiplano mostraron datos sugerentes de artritis reumatoide en algunas osamentas pero, más notables todavía fueron los hallazgos en entierros en Ohio, Alabama y Kentucky con una alta frecuencia de cambios de artritis reumatoide en unos, mas no en otros, lo que permitió definir un posible núcleo epidémico. Esto sugirió a los investigadores que la artritis reumatoide emergió en forma epidémica en América y sólo ocurría en forma esporádica en Europa antes de 1492. En la actualidad las aparentes diferencias en el curso de la artritis reumatoide entre mestizos americanos y blancos europeos podría indicar distintas etapas demográficas de su evolución en ambos continentes. Si así fuera, la mayor benignidad de la artritis en América indígena podría indicar un adelanto en su curso con tendencia a su involución.

Conócete a ti mismo: La autoinmunidad

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune, es decir que se debe a reactividad de las células del sistema inmune o de sus productos, los anticuerpos, con elementos propios. El que pudiera ocurrir autoinmunidad era anatema a principios de este siglo, pero los conocimientos han evolucionado de tal forma que ahora se considera que la función primaria del sistema inmune no es tanto la de desconocer a lo extraño para excluirlo, sino el conocer lo propio para así mejor preservarlo y defenderlo. De hecho, la autoinmunidad puede ser fisiológica, como lo propuso Grabar, y haber autoanticuerpos naturales cuyas funciones sean, entre otras, la de eliminar desechos celulares o destruir, sistemáticamente, a las células conforme envejecen. Esa función, como muchas otras, puede desvirtuarse o exagerarse lo que, de ocurrir, tiene tan gran potencial de producir daño como lo tiene el sistema inmune para deshacerse de invasores.

En 1967 describí con Eugenie Fishbein una alta frecuencia de anticuerpos antinucleares afines a los del lupus eritematoso en el suero de individuos normales y propusimos que podrían ser anticuerpos naturales.

Años más tarde Avrameas, del Instituto Pasteur, hizo notar que gran parte de la gammaglobulina total del suero de un sujeto normal está dada por anticuerpos naturales. La noción

se amplió hasta la que se tiene ahora de que tales anticuerpos están codificados por genes *ad hoc* que requieren de mutaciones somáticas para que se produzcan autoanticuerpos capaces de causar enfermedad. Es tan sólo recientemente que se ha venido a describir enfermedad causada por un anticuerpo natural sin mutaciones aparentes.

El lupus eritematoso como modelo de enfermedad autoinmune

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune compleja que ocurre particularmente en mujeres jóvenes y que se manifiesta por lesiones en la piel, afección cerebral, daño renal y/o manifestaciones generales como fiebre, fatiga y pérdida de peso. El nombre de lupus eritematoso proviene de sus lesiones en la piel de la cara a las que erróneamente se les creyó una variante de tuberculosis a la que en siglo pasado se le conocía como "lupus vulgar", porque se decía que semejaba la mordedura de un lobo. Antes de describirse las células LE sólo se diagnosticaba el lupus en pacientes con daño a la piel y se le consideraba tanto raro como uniformemente grave. Desafortunadamente no es raro pero, afortunadamente, tampoco es siempre grave. Sucedió que solamente se diagnosticaba la punta del iceberg. De hecho, con excepción de algunos pacientes con formas graves al inicio, en la actualidad, gracias al mejor conocimiento de la enfermedad que permite su diagnóstico más oportuno y su tratamiento más eficaz, el pronóstico general de los pacientes con lupus es bueno.

Una teoría de Troikas

Los mecanismos por los que esta enfermedad autoinmune ocurre son también complejos por lo que, para su mejor comprensión lo he dividido en tres etapas.

En su inicio participan factores genéticos, ambientales y hormonales tan acompasados e indispensables que los he comparado a una troika, el tradicional carruaje ruso tirado por tres caballos.

Los factores genéticos se identifican por mayor frecuencia del lupus en ambos gemelos idénticos que en ambos gemelos no idénticos, por su mayor frecuencia en familiares de los pacientes que en la población general y, sobre todo, por una predisposición evidenciada en los genes del sistema principal de histocompatibilidad, o sea el responsable de que haya o no rechazo de un órgano trasplantado. Tales genes son vecinos de los genes de respuesta autoinmune en el cromosoma 6. En este sentido, la aparente alta frecuencia de lupus en la población mexicana, que hace que nuestros grupos de pacientes sean los más grandes del mundo, se puede deber a genotipos propios de la población mexicana, sean de origen indígena o por mestizaje como lo ha venido encontrando Granados en nuestro laboratorio.

Los factores ambientales tienen varias modalidades. La luz ultravioleta puede activar e incluso desencadenar al lupus. Algunos medicamentos también lo pueden hacer, lo que fue tema de una segunda tesis mía hecha en la Universidad de Minnesota, así como de toda una serie de mis primeros trabajos sobre los anticuerpos antinucleares que aparecen en el suero de pacientes sin lupus pero que reciben esos medicamentos para hipertensión, tuberculosis, psicosis o convulsiones.

Un efecto semejante pueden darlo algunos alimentos como el germen de alfalfa por contener el aminoácido L-canavanina. También es posible que en la formación de autoanticuerpos o en la enfermedad propiamente dicha puedan participar algunos virus.

El hecho de que el lupus eritematoso sea más frecuente en mujeres jóvenes, parece depender del papel de los estrógenos como activadores del sistema inmune. Los estudios de Lahita en pacientes con lupus han mostrado diferencias entre las características químicas de los estrógenos de las mujeres y de la testosterona de los varones, en comparación con los individuos sanos. El patrón hormonal de ambos géneros de pacientes favorecería la activación del sistema inmune.

En la siguiente etapa para el desarrollo del lupus eritematoso participan, a manera también de una troika, los tres principales tipos de células del sistema inmune y sus respectivos productos entre las que ocurren trastornos de su regulación, propiciados por los tres elementos de la primera troika. Así, por ejemplo, los diversos medicamentos que desencadenan al lupus pueden hacerlo por modificar la regulación inmune. Así, Alcocer Varela y yo hemos mostrado el efecto de la L-caravanina de la alfalfa sobre una función de la regulación inmune llamada supresora cuyo defecto puede causar enfermedad autoinmune. Los diversos genotipos del sistema principal de histocompatibilidad pueden también implicar distintas respuestas y mayor facilidad para sobreactuar contra sustancias propias. Se sabe que un haplotipo que conjunta varios de estos genotipos en bloque puede facilitar el desarrollo de miastenia grave, diabetes tipo I, tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso o hepatitis crónica activa, todas ellas enfermedades autoinmunes. Como mencioné antes, las hormonas femeninas pueden hacer que el sistema inmune sea más fácilmente reactivo a sustancias propias.

Con la noción de que el mejor conocimiento del trastorno de inmunorregulación ocurre en el lupus eritematoso o en las demás enfermedades del tejido conjuntivo nos lleguen a permitir un tratamiento más certero y específico que los que tenemos en la actualidad iniciamos el estudio de la inmunorregulación en estas enfermedades.

Los circuitos de la inmunorregulación

Les describiré someramente cómo se lleva a cabo la regulación inmune en el hombre y cómo se altera ésta en el lupus

eritematoso. Las alteraciones que ocurren en esta enfermedad difieren de las de otras enfermedades autoinmunes. Esto significa que, como en el caso de Roma, a la autoinmunidad se puede llegar por diversos caminos. En este caso, caminos diferentes pueden significar tratamientos óptimos distintos.

Las células principales del sistema inmune son de tres tipos.

1. Los macrófagos, llamados así por ser células grandes con gran capacidad para englobar e ingerir partículas. Cuando se introduce una sustancia extraña o antígeno, el macrófago la ingiere, la pasa por un proceso intracelular y la regresa a la superficie para presentarla, mediante proteínas de su superficie, al segundo tipo de células que son los llamados linfocitos T por provenir del timo. Para recibirla utiliza a otra estructura proteica en la membrana de estas células, llamada receptor T, que tiene especificidad, es decir reconoce o no al antígeno que se le presenta. La célula presentadora de antígeno busca a la célula T con el receptor específico hasta que lo encuentra para entregarle el antígeno como a un mensaje.
2. Los linfocitos T son los encargados de la regulación inmune cuya respuesta adecuan al mensaje que les da el antígeno. Muchos linfocitos actúan tan sólo como reguladores, para lo cual producen mensajes químicos denominados citocinas o interleuquinas. Son éstos los linfocitos T4, de triste fama por ser blanco principal del virus del SIDA. Los otros, los linfocitos T8 tienen tanto función reguladora, llamada supresora, como capacidad de dañar células o sea citotóxica. Los linfocitos T4 se dividen, según el tipo de mensajes que generan en TH1 cuando sus mensajes, como la interleuquina-2 van a regular otros linfocitos T, y Th2 cuando sus mensajes sirven para condicionar, hacer proliferar o activar a los linfocitos B hasta la formación de las células plasmáticas que son verdaderas fábricas de producción de anticuerpos.
3. Los linfocitos B (del inglés Bone marrow: médula ósea) son el tercer tipo de células del sistema inmune y las que van a producir los anticuerpos. De entre ellas hay algunas predeterminadas genéticamente a producir autoanticuerpos naturales Iso que, en condiciones normales, solamente se producirían en pequeña cantidad.

Una alteración en la inmunorregulación podría inducir las a formar autoanticuerpos cualitativa y cuantitativamente diferentes que podrían causar enfermedad autoinmune.

La regulación inmune en lupus

La función supresora de los linfocitos T8 tiene por objeto el inhibir una activación de los linfocitos T y/o B que, por estar dirigida a antígenos propios, pudiera ser dañina. Las primeras alteraciones de regulación inmune que se encontraron en el lupus confirmaron la hipótesis de Allison de que una función supresora normal impide la autoinmunidad.

Así, varios estudios mostraron defecto de la función supresora en lupus pero fue el nuestro el que mostró específicamente un defecto de la función supresora de linfocitos y sobre linfocitos B que permitía la mayor activación y proliferación de éstos y la consecuente mayor producción de autoanticuerpos.

Después mostramos que tanto la producción de interleuquina-2 como la respuesta a ella estaban disminuidas en las células de la sangre de pacientes con lupus. A la par que investigadores de la Universidad del Sur de California, nuestro grupo encontró una disminución semejante de la interleuquina-1 en lupus, la cual es producto principalmente de los macrófagos. Algo después, investigadores japoneses y nosotros mismos mostramos que, en cambio, la producción de factores de crecimiento y diferenciación de células B, producidos por células TH2, o sean las interleuquinas 4, 5, 6 y 10 están aumentadas en lupus.

Mediante estudios funcionales, así como por la identificación de marcadores de activación de los linfocitos T, pudimos reconocer que tanto los linfocitos T como los B están activados en lupus. ¿Qué podría estar sucediendo entonces? En estudios muy recientes llevados a cabo por Llorente en nuestro laboratorio y en colaboración con investigadores de la Universidad del Sur de París se encontró que un aumento de interleuquina-10 podría explicar la mayoría de los trastornos de inmunorregulación del lupus. En efecto, por una parte, la interleuquina-10 activa tanto a los linfocitos Th1 como los B, los que también la producen, y por otra, también inhibe la producción de interleuquinas 1 y 2, su mayor producción también explicaría la disminución de las interleuquinas 1 y 2, el incremento de las interleuquinas de linfocitos TH2 y la activación de las células B, característicos del lupus.

Para confirmar esto se llevó a cabo el siguiente experimento: se inyectaron linfocitos y macrófagos de sangre periférica de pacientes con lupus a ratones inmunodeficientes que las toleran. Al mes los ratones ya producían anticuerpos humanos y entre ellos los autoanticuerpos característicos del lupus. La producción de estos autoanticuerpos se pudo inhibir algo al inyectar a los ratones con un anticuerpo anti-interleuquina 6, pero casi completamente al inyectarlos con anti-IL-10. Esto indica que la administración de anticuerpo anti-interleuquina 10 podría ser útil en el tratamiento de los pacientes con lupus.

El uso de anticuerpos contra interleuquinas en el tratamiento de enfermedades reumáticas autoinmunes ya se ha iniciado en artritis reumatoide con anticuerpos contra la interleuquina llamada factor de necrosis tumoral.

Se apoya con ello la noción de que el conocimiento preciso de la inmunorregulación de las enfermedades autoinmunes podría aportar tratamientos *ad hoc* a cada una.

Los últimos protagonistas

Si bien las células T o sus interleuquinas pueden causar daño directamente en el lupus eritematoso, la mayor parte de

las manifestaciones de la enfermedad parecen ser causadas por anticuerpos.

Son varios los mecanismos por los que los autoanticuerpos pueden causar tales manifestaciones. El primero es mediante la formación de inmuno-complejos constituidos por la unión del autoanticuerpo con su antígeno, que llegan por la circulación a depositarse en los pequeños vasos sanguíneos y en los glomérulos renales a los que les causan inflamación.

Entre los principales autoanticuerpos que podrían causar daño por este mecanismo en el lupus estarían los dirigidos contra el ácido desoxirribonucleico o ADN que son típicos de esta enfermedad. También podrían hacerlo si el ADN que se libera de células que mueren se fija a los glomérulos y ahí lo encuentren los autoanticuerpos. La diferencia en la secuencia no es intrascendente pues, de ocurrir lo segundo, se podría intentar desplazar al ADN de los glomérulos mediante sustancias de semejante carga negativa como sería la heparina pero con mayor afinidad para los glomérulos que el mismo ADN.

Un segundo mecanismo por el que los autoanticuerpos pueden causar las manifestaciones clínicas del lupus es por interactuar directamente con antígenos celulares. Tal sería el caso de los que reaccionan con plaquetas, con glóbulos rojos y, tal vez hasta con los mismos linfocitos inmunorreguladores. A este campo hemos dedicado muchas de nuestras últimas investigaciones.

Los anticuerpos a fosfolípidos

En 1963 Bowie encontró que los pacientes con lupus, quienes tienen un inhibidor de la coagulación llamado anticoagulante lúpico paradójicamente pueden tener mayor frecuencia de trombos, o sea coágulos. Un año más tarde, con Osmundson describí la asociación de diversas manifestaciones vasculares del lupus con la presencia de anticoagulante lúpico o de reacciones falsas positivas para la sífilis, de las que después se supo son ambas debidas a anticuerpos antifosfolípidos.

Los fosfolípidos son pequeñas grasas oblicuas en el organismo. Entre otras funciones, participan tanto en la coagulación natural que evitan que se nos coagule espontáneamente la sangre en nuestros vasos. Más notable aún, los fosfolípidos constituyen el elemento primordial de las membranas celulares al formar una doble capa que les da la impermeabilidad necesaria. En esta capa se encajan las diferentes moléculas, generalmente de proteínas, que actúan como receptores, para que la célula se adhiera a otras y para otras funciones. Cuando las células de los mamíferos están intactas o en reposo, la capa externa de la membrana tiene fosfolípidos de carga neutra y la interna los tiene de carga negativa. Algunas células, como las plaquetas, con sólo activarse revierten esto, ya sea mediante enzimas llamadas translocasas o por otros mecanismos.

Anticuerpos anti-fosfolípidos no sufren síndrome de antifosfolípidos. La respuesta causó conmoción entre los asistentes al IV Simposio Internacional sobre Antifosfolípidos en Simione, cuando tres grupos diferentes de investigadores provenientes de Australia, de Italia, Holanda y del Japón encontraron que la detección de anticuerpos antifosfolípidos depende de la presencia de una proteína conocida como apolipoproteína H (o Beta-2-Glicoproteína) que tiene gran afinidad por moléculas de carga negativa. Esta proteína parece ser también un anticoagulante natural. Uno de ellos, el japonés Koike reveló que los anticuerpos de pacientes con sífilis no requieren la presencia de la apolipoproteína H mientras que los de lupus sí la requieren.

A partir de ahí los conceptos cambiaron rápidamente. Nosotros encontramos que los anticuerpos de pacientes con síndrome de antifosfolípido primario también requieren la presencia de la apolipoproteína H pero que esto ocurre sólo con los anticuerpos contra fosfolípidos de carga negativa y no con aquéllos contra fosfolípidos neutros. También encontramos que la fijación de los anticuerpos a plaquetas activadas se hace por intermedio de la apolipoproteína H que se fija al fosfolípido de carga negativa que se expresa afuera al activarse la plaqueta.

¿Qué reconocen realmente los anticuerpos contra fosfolípidos de carga negativa y qué papel desempeña en ello la apolipoproteína H? Hay tres posibilidades de cómo ocurra esto: la primera es que los anticuerpos reconozcan a la unión del fosfolípido y la proteína. La segunda es que la proteína se comporte como una proteína como resultado de su interacción con el fosfolípido. Esta última es la que más apoyo experimental ha tenido.

Un nuevo actor en este complejo asunto apareció cuando Virad y colaboradores del Hospital Necker de París encontraron que los pacientes con lupus pueden también tener anticuerpos contra apolipoproteína H, sin fosfolípido, y que estos anticuerpos se asocian a trombosis. Para investigar esto utilizamos nuestro banco de sueros de pacientes con lupus. Nos interesaron particularmente los de pacientes con manifestaciones clínicas del síndrome pero sin anticuerpos antifosfolípidos. Encontramos que tales pacientes tienen anticuerpos anti-apolipoproteína H, mientras que éstos rara vez están presentes en pacientes que no tienen manifestaciones clínicas aunque tengan los anticuerpos antifosfolípidos.

Si resulta que los anticuerpos antifosfolípidos reconocen realmente un cambio en la apolipoproteína H resultante de su interacción con el fosfolípido de carga negativa y que los anticuerpos antiaproteína, es posible que el síndrome de antifosfolípidos lo sea realmente de anti-apolipoproteína H. Podríamos ofrecer este cambio de 180 grados en la verdad de hoy como homenaje al recientemente fallecido Karl Popper.

Visión de un investigador clínico

Señores miembros de El Colegio Nacional: al ser admitido en su seno quiero que sea en mi carácter de investigador clínico. Como tal, estoy convencido de que no hay monopolios del pensamiento, por lo que los mexicanos tenemos iguales posibilidades innatas de aportar al conocimiento. Más aún, estoy también convencido de que quienes, por razones geográficas, nos encontramos un tanto al margen de la corriente habitual de las ideas, tenemos mayores probabilidades de generarlas originales.

Aunque la investigación clínica brinda conocimientos directamente aplicables, no es por eso más respetable que la investigación básica, como tampoco lo es menos por el hecho de que en nuestra diaria labor nos entregamos a nuestros pacientes quienes son el principio y el fin de nuestra búsqueda. A ellos quiero dedicar esta presentación, así como a todos los que han sido mis colaboradores en las investigaciones clínicas en las que he participado. En cierto modo esta noche he sido tan sólo su portavoz. Gracias.

