

Donato Alarcón Segovia

**LOS CAMINOS HACIA
LA AUTOINMUNIDAD
VISIÓN DE UN INVESTIGADOR
CLÍNICO**

(DISCURSO)

JESÚS KUMATE
RESPUESTA



EL COLEGIO NACIONAL

LOS CAMINOS HACIA LA AUTOINMUNIDAD
VISIÓN DE UN INVESTIGADOR CLÍNICO

Donato Alarcón Segovia

**LOS CAMINOS HACIA
LA AUTOINMUNIDAD
VISIÓN DE UN INVESTIGADOR
CLÍNICO**

(DISCURSO)

JESÚS KUMATE
RESPUESTA



EL COLEGIO NACIONAL
México, 1995

Primera edición: 1995

D. R. © 1995. EL COLEGIO NACIONAL
Luis González Obregón núm. 23, Centro Histórico
C. P. 06020, México, D.F.

ISBN: 970-640-027-3

Impreso y hecho en México
Printed and made in Mexico

PALABRAS DE SALUTACIÓN

José Emilio Pacheco

En una de sus conferencias en este Colegio Nacional Alfonso Reyes narró la historia del sabio novohispano que en el siglo XVIII estuvo a punto de descubrir la fotografía. Dejó en el alféizar de su ventana unos frascos de flúor, salió a comer y al regresar observó que en el vidrio de los envases se habían retratado los árboles de enfrente. “Cosas del flúor”, dijo el sabio novohispano y arrojó los frascos a la basura.

Real o imaginaria, esta anécdota expresó la superstición de que, por una complejidad de razones culturales, la ciencia no era asunto nuestro. Había que dejar a las metrópolis descubrimientos e investigaciones. Nosotros bien podíamos limitarnos a producir obras artísticas y artesanales.

La más superficial visión del panorama en nuestros días refuta esta creencia y muestra la extensión y la importancia de la actividad científica en el

México de fin de siglo. Uno de los mejores ejemplos y uno de los grandes científicos mexicanos es el Dr. Donato Alarcón Segovia, al que esta noche recibe El Colegio Nacional.

Desde su extrema juventud el Dr. Alarcón Segovia sobresalió como médico, investigador y maestro. Hoy es autoridad mundial, y universalmente reconocida, en los campos de la inmunología y la reumatología. Nadie que investigue o atienda enfermos puede prescindir de sus aportaciones fundamentales al estudio del lupus eritematoso, la artritis reumatoide y la esclerosis generalizada progresiva. El Dr. Alarcón Segovia ha recibido los más importantes premios internacionales y nacionales. Es miembro de las sociedades científicas y de las comisiones técnicas más distinguidas. Ha formado a muchos investigadores sobresalientes.

Director general del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, el Dr. Alarcón Segovia sigue la tradición, presente desde el comienzo en este Colegio, de los grandes científicos que son al mismo tiempo buenos escritores. Ha hecho centenares de artículos en español e inglés para revistas especializadas y publicado libros tan notables como *Introducción a la reumatología y Reumatismo, artritis y otros males: Manual para pacientes y parientes*.

En nombre de El Colegio Nacional doy la más calorosa bienvenida al Dr. Donato Alarcón Segovia.

**LOS CAMINOS HACIA LA AUTOINMUNIDAD
VISIÓN DE UN INVESTIGADOR CLÍNICO**

Donato Alarcón Segovia

PRÉAMBULO

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 esta. 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 a 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 mi 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 sus propios 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 la 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.¹ 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 Morton² 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 autoanticuerpo. 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.³

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 Buendía, 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

Ferrandis⁴ y otro francés de Fred Siguiet.⁵ Tal vez sea resultado de ello el que me encuentre aquí esta noche y no ante el pelotón de fusilamiento, como mi predecesor en andanzas de conocimiento del hielo.

La suerte estaba echada, habría 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”⁶ “pensé que pensar debía en asentir la cabeza”, como el Don Guido de Machado, y decidir a que 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.

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 con-

clusión 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 del 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.⁷

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 los tratamientos con los que contamos actualmente y a veces, aun pese a ellos. No obstante lo obvio de esta enfermedad, su descripción la hizo Landré-Beauvais hasta 1800.⁸ (Fig. 1.) 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 Michel 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 flámencos permitió a Dequeker de la Universidad de Lovaina encontrar ejemplos de artritis reumatoide en diversas obras como la de Jacobo Jordaens con su familia en la que aparece una sirvienta quien sostiene una cesta con una mano con claros rasgos de artritis.⁹ (Fig. 2.) “Las Tentaciones de San Antonio” de autor

Doit-on admettre une nouvelle espèce de GOUTTE sous la dénomination de GOUTTE ASTHÉNIQUE PRIMITIVE ?

QUESTION présentée à l'École de Médecine de Paris, le thermidor an VIII de la République française.

..... Est peris! medici, quandoque nihil agere; atque alio tempore efficacissima adhibere remedia.

SYDENHAM, sect. V, cap. VI.

PAR A. J. LANDRÉ-BEAUVAIS.

A P A R I S,

DE L'IMPRIMERIE DE J. A. BROSSON.

A N V I I I,

Fig. 1. Publicación en que aparece por primera vez la descripción de la artritis reumatoide, hecha por Landré-Beauvais.



Fig. 2. Ejemplo de artritis reumatoide encontrado por Dequeker en un cuadro de Jordaens.



Fig. 3. Personajes con artritis en el cuadro "Las tentaciones de San Antonio", de autor anónimo.



Fig. 4. Descubrimiento del Dr. Jorge Morales de personaje con artritis, en un cuadro de Durero.



Fig. 5. Deformaciones en huso de los dedos en el "Retrato de un hombre joven", de Botticelli.



Fig. 6. También de Boticelli, el cuadro "San Agustín en su Estudio", muestra un ejemplo claro de osteoartritis.



Fig. 7. Posible caso de artritis reumatoide juvenil en una pieza procedente del Museo Nacional de Antropología (México).

flamenco anónimo que se encuentra en el museo del Escorial revela otro personaje con artritis evidente (Fig. 3.) y lo mismo ocurre con un grabado de Durero descubierto por Jorge Morales, reumatólogo de León, Guanajuato.¹⁰ (Fig. 4.) El "Retrato de un hombre joven" de Boticelli muestra deformaciones en huso de los dedos (Fig. 5.) y, en cambio, el "San Agustín en su Estudio" muestra una clara osteoartrosis que nos permite atestiguar lo fidedigno de la otra representación.¹¹ (Fig. 6.)

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.¹² (Fig. 7.) 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 1492.¹³ 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 la 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 Eugenia Fishbein una alta frecuencia de anticuerpos antinucleares afines a los del lupus eritematoso en el suero de individuos normales y propusimos que podrían ser autoanticuerpos naturales.¹⁴ Años mas tarde Avrameas, del Instituto Pasteur, hizo notar que gran parte de la gamaglobulina total del suero de un sujeto normal está dada por autoanticuerpos naturales.¹⁵ La noción se amplió hasta la que se tiene ahora de que tales autoanticuerpos 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 autoanticuerpo natural sin mutaciones aparentes.¹⁶

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, artritis, pleuritis, pericarditis, inflamación vascular, 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 el 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 TROIKA DE TROIKAS

Los mecanismos por los que esta enfermedad autoinmune ocurre son también complejos por lo que, para su mejor comprensión los 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.¹⁷

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 los 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 transplantado. Tales genes son vecinos de los genes de respuesta inmune 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,¹⁸ 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.¹⁹⁻²¹

Un efecto semejante pueden darlo algunos alimentos como el germen de alfalfa por contener el aminoácido L-canavanina.²² 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 de individuos sanos.²³ 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-canavanina de la alfalfa sobre una función de regulación inmune llamada supresora cuyo defecto puede causar enfermedad autoinmune.²² Los diversos genotipos del

sistema principal de histocompatibilidad pueden también implicar distintas respuestas y mayor facilidad para sobrereactuar contra sustancias propias. Se sabe que un haplotipo que conjunta varios de estos genotipos en bloque puede facilitar el desarrollo de miastenia gravis, 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 que 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.²³

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 (Fig. 8):

1. Los macrófagos, llamados así por ser células grandes con gran capacidad para englobar e ingerir partículas. Cuando se introduce una substancia 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 τ por provenir del timo. Para recibirla se utiliza a otra estructura proteica en la membrana de estas células, llamada receptor τ , que tiene especificidad, es decir reconoce o no al antígeno que se le presenta. La célula presentadora de antígeno busca a la célula τ con el receptor específico hasta que lo encuentra para entregarle el antígeno como a un mensaje.

2. Los linfocitos τ 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 τ_4 , de triste fama por ser blanco principal del virus del SIDA. Los otros, los linfocitos τ_8 tienen tanto función reguladora, llamada supresora, como capacidad de dañar células o sea citotóxica. Los linfocitos τ_4 se

Células del Sistema Inmune

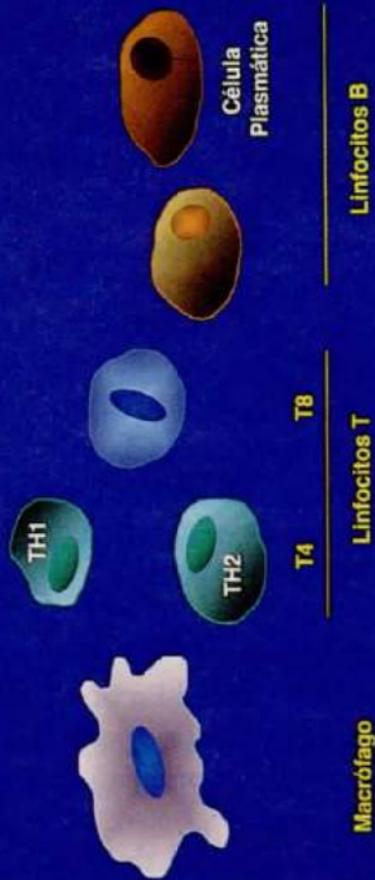


Fig. 8.

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 (Fig. 9.)

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 los que, en condiciones normales, solamente se producirían en pequeña cantidad.

Una alteración en la inmunorregulación podría inducirlas 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 Allison²⁴ de que una función supresora normal impide la autoinmunidad

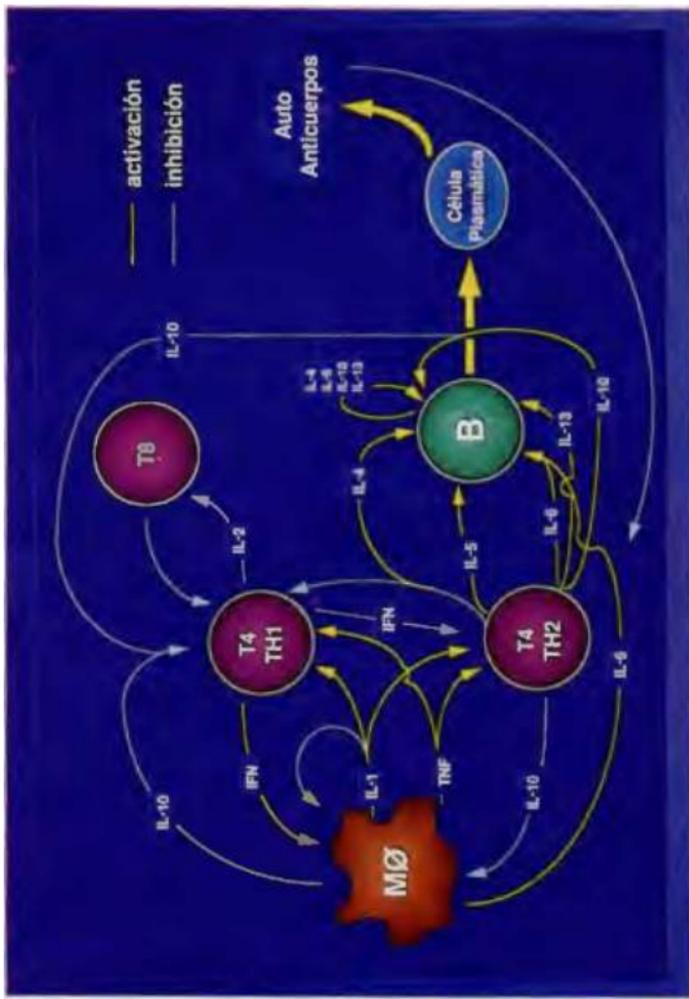


Fig. 9.

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 T sobre linfocitos B que permitía las mayores activación y proliferación de éstos y la consecuente mayor producción de autoanticuerpos.²⁵

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.²⁶ 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.²⁷ 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.²⁸

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.²⁹ ¿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

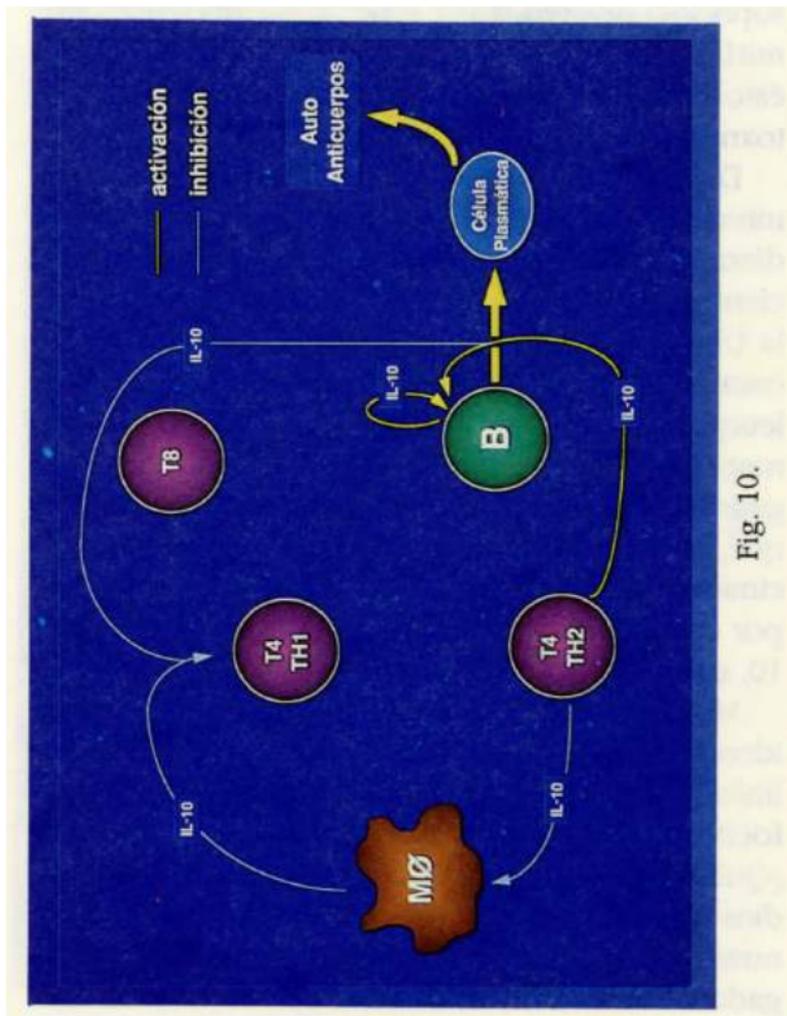


Fig. 10.

explicar la mayoría de los trastornos de inmunoregulación del lupus.²⁹ En efecto, por una parte, la interleuquina-10 activa tanto a los linfocitos TH1 como los B los que también la producen y por la 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 (Fig. 10).

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 (Fig. 11). 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.³⁰

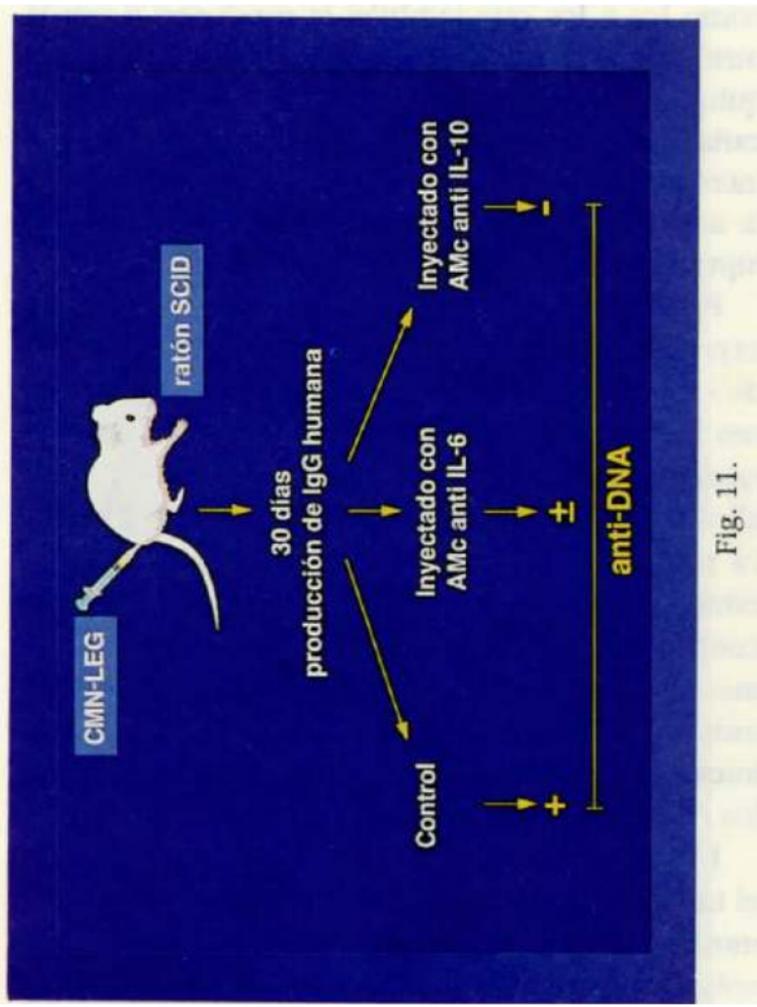


Fig. 11.

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 autoanticuerpos.

Son varios los mecanismos por los que los autoanticuerpos pueden causar tales manifestaciones. El primero es mediante la formación de inmunocomplejos, 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 desoxiribonucleico 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.³¹ Un año mas 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.³²

Los fosfolípidos son pequeñas grasas ubicuas en el organismo. Entre otras funciones, participan tanto en la coagulación como en los mecanismos de anticoagulación natural que evitan 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.

En 1985 Hughes y sus colaboradores desarrollaron un método para medir anticuerpos contra la cardiolipina, un fosfolípido de carga negativa. Al aplicarlo al estudio de sus pacientes con lupus encontraron asociación de los anticuerpos antifosfolípidos con las manifestaciones vasculares, la baja de plaquetas y la anemia por destrucción de glóbulos rojos. Propusieron entonces que, dentro de la enfermedad lupus eritematoso, puede ocurrir un síndrome causado por los anticuerpos antifosfolípido que algunos pacientes tienen, al que denominaron síndrome de antifosfolípidos.³³ Dado que el tratamiento de este síndrome podría diferir del tratamiento de base del propio lupus, nos apresuramos a estudiar esto en nuestros grandes gru-

pos de pacientes de la clínica del lupus del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán y confirmamos su ocurrencia. También mostramos que este síndrome es parte integral del lupus en pacientes quienes, entre otros autoanticuerpos, tienen los antifosfolípidos, tal vez por predisposición genética.³⁴ El carácter continuo o prospectivo de nuestro estudio y el hecho de que llegó a abarcar a 667 pacientes nos permitió sentar criterios para la clasificación de este síndrome.³⁵

Pronto encontramos algunos pacientes quienes reunían los criterios del síndrome, es decir tenían tanto las manifestaciones clínicas como los niveles altos de anticuerpos antifosfolípidos, pero no tenían lupus eritematoso. Al describir a un grupo de estos pacientes propusimos para su enfermedad el nombre de síndrome primario de antifosfolípidos.³⁶ La existencia de esta enfermedad y el nombre que para ella propusimos ha sido aceptado universalmente.

Algo que nos confundía con respecto al posible papel de los anticuerpos antifosfolípidos en causar baja de plaquetas o destrucción de los glóbulos rojos es el que los anticuerpos están dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa que a su vez están en la capa interna y no en la capa externa de su membrana; es decir estarían inaccesibles a los anticuerpos. Estudiamos por tanto si la activación o agregación de las plaquetas que, como dije antes,

permite la translocación de los fosfolípidos de carga negativa al exterior podría permitir la unión de los anticuerpos a las plaquetas.³⁷ Encontramos que sí y este conocimiento lo utilizamos para tratar a dos pacientes con síndrome de antifosfolípidos cuya baja de plaquetas no había respondido a tratamiento intensísimo con cortisona e inmunosupresores. Lo que hicimos fue simple. Les dimos una aspirina infantil diaria lo que es suficiente para inhibir la agregación de las plaquetas. La respuesta fue notable. Las plaquetas subieron a valores normales y esto nos permitió quitarles los demás medicamentos.³⁸

La relación de los anticuerpos antifosfolípidos con la anemia por destrucción de glóbulos rojos, o anemia hemolítica, nos tenía aún perplejos hasta que una mañana en sesión del departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de la Nutrición nos presentaron el caso de un paciente con anemia hemolítica de larga evolución que no tenía lupus pero sí niveles altísimos de anticuerpos antifosfolípido de molécula grande (IgM) en su sangre. Dado que en nuestro grupo de pacientes con lupus habíamos también encontrado asociación de la anemia hemolítica con esa clase de anticuerpos pensamos que el estudio del suero de este paciente podría ayudarnos a determinar cómo es que los anticuerpos antifosfolípidos se unen a los glóbulos rojos. En primer lugar, Cabral, Cabie-

des y yo, encontramos que el anticuerpo antifosfolípido estaba no sólo en el suero sino también adherido a los glóbulos rojos del paciente lo que indicaba su posible papel en la destrucción de los glóbulos rojos. Cuando estudiamos la unión del anticuerpo a glóbulos rojos normales frescos ésta no ocurrió. Sin embargo, sabíamos que los ratones normales tienen autoanticuerpos naturales que se unen a glóbulos rojos tratados con bromelina, una enzima que destruye una proteína que cubre en parte al glóbulo rojo.³⁹ También sabíamos que Kawaguchi acababa de describir que los anticuerpos contra glóbulos rojos bromelinizados en realidad reconocen a un fosfolípido neutro de la capa externa del glóbulo rojo. Este fosfolípido queda accesible al autoanticuerpo al quitarle la proteína.⁴⁰ El de nuestro paciente se unió tanto a glóbulos rojos tratados con bromelina como al fosfolípido neutro en cuestión. Propusimos entonces que ésta era una variante del síndrome primario de antifosfolípidos cuyas características eran la de sufrir una anemia hemolítica causada por un autoanticuerpo natural contra un fosfolípido neutro. Ésta fue la primera descripción de que un autoanticuerpo natural sea capaz de causar enfermedad.¹⁶ Sucede, sin embargo, que un episodio de anemia hemolítica que sufren los ratones negros de Nueva Zelanda y que coincide con un aumento de los anticuerpos contra glóbulos rojos bromelinizados podría ser el

modelo animal del nuevo síndrome que estábamos describiendo. Recientemente Avrameas confirmó esta noción.⁴¹

En pacientes con lupus encontramos una relación mas estrecha entre los anticuerpos contra fosfolípidos neutros y la anemia hemolítica que entre ésta y los anticuerpos a fosfolípidos de carga negativa.

ANTICUERPOS ANTI-FOSFOLÍPIDOS, *MA NON TROPPO*

Una incógnita que se tenía era la de por qué los pacientes con sífilis, quienes tienen anticuerpos antifosfolípidos no sufren síndrome de antifosfolípidos. La respuesta causó conmoción entre los asistentes al IV Simposio Internacional sobre Antifosfolípidos en Sirmione, cuando tres grupos diferentes de investigadores provenientes de Australia, de Italia y 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-1) que tiene gran afinidad por moléculas de carga negativa. Esta proteína parece ser también un anticoagulante natural.⁴³⁻⁴⁵ 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.⁴⁵

Interacciones entre Antifosfolípidos Υ , Apolipoproteína-H y Fosfolípidos

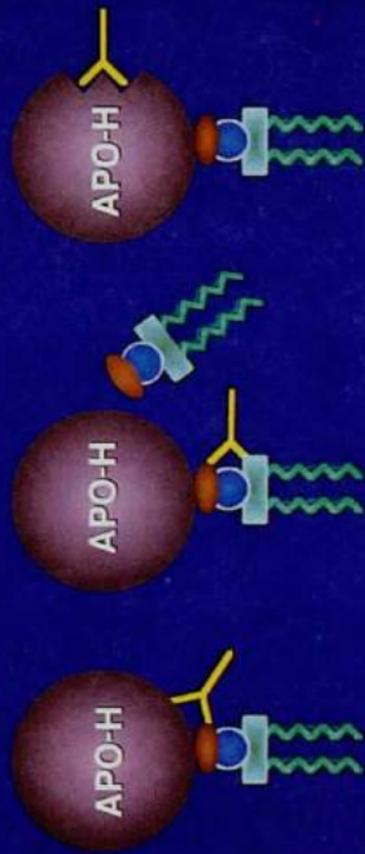


Fig. 12.

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 aquellos contra fosfolípidos neutros.⁴⁶ 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.³⁷

¿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.⁴⁶ (Fig. 12.) 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 que acarrea al fosfolípido y lo presenta mejor al anticuerpo y la tercera es que el anticuerpo no reconozca realmente al fosfolípido sino a una nueva configuración que resulta en la proteína como resultado de su interacción con el fosfolípido. Esta última es la que más apoyo experimental ha tenido.⁴⁷

Un nuevo actor en este complejo asunto apareció cuando Viard 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.⁴⁸ 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.⁴⁹

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 anti-apolipoproteína-H reconocen otra porción de esta proteína, 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. Mas 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 entreguemos 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.*

TRABAJOS CITADOS

1. Klemperer P.: Concept of collagen diseases. Am. J. Pathol. 1950; 26:505-519.
2. Hargraves MM., Richmond H., Morton R.: Presentation of two bone marrow elements, "tart" cell and LE cell. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 1948; 21:25-28.
3. Alarcón-Segovia D., Ruiz-Argüelles A. & Fishbein E.: Antibody to nuclear ribonucleoprotein penetrates live human mononuclear cells through Fc receptors. Nature 1978; 271:67-69.

4. Talbott JH., Moleres Ferrandis R.: Collagen Diseases. Grune & Stratton. New York 1966.
5. Siguier F., Maladies Vedettes. Masson et Cie, Paris, 1957.
6. Alarcón-Segovia D.: Manifestaciones viscerales del lupus eritematoso generalizado. Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México, 1959.
7. Good RA.: Agammaglobulinemia-A. provocative experiment of nature. Bull. Univ. Minn. Hosp. 1954; 26:1-8.
8. Landré-Beauvais AJ.: Doit-on Admettre une nouvelle espèce de goutte sous la denomination de goutte asthénique primitive. These, Ecole de Médecine de Paris, 1800.
9. Dequeker J.: Arthritis in Flemish paintings. Br. Med. J. 1977; 1:1196-1197.
10. Morales Torres J., Hernández Ochoa C. & Daza Benítez L.: El "tullido" de Durero. ¿Otro argumento sobre la antigüedad de la artritis reumatoide? Rev. Mex. Reumatol. 1992; 7:170-174.
11. Alarcón Segovia D., Laffón A. & Alcocer-Varela J.: Probable depiction of juvenile arthritis by Sandro Boticelli. Arth. & Rheum. 1983; 26:1266-1268.
12. Alarcón-Segovia D., De la Fuente JR.: Pre-Columbian representation of rheumatic diseases in Mesoamerica. In: Appelboom T., Ed. Art, History and Antiquity of Rheumatic Diseases. Brussels, Elsevier, 1987:27-30.
13. Rothschild BM., Woods RJ.: Symmetrical erosive disease in archaic Indians: the origin of rheumatoid arthritis in the New World. Seminars Arth. & Rheum. 1990; 19:278-284.

14. Alarcón-Segovia D. & Fishbein E.: Variations in incidence of antinuclear factors (ANF) to nine calf thymus nuclear antigens in normal human subjects. (Abstract). *Arth. Rheum.* 1968; 11:462.
15. Avrameas S., Tenynck T.: The natural autoantibodies system. Between hypotheses and facts. *Mol. Immunology* 1993; 30:1133-1142.
16. Cabral AR., Cabiedes J. & Alarcón-Segovia D.: Hemolytic anemia related to an IgM autoantibody to phosphatidylcholine that binds in vitro to stored and to bromelain-treated human erythrocytes. *J. Autoimmunity* 1990; 3:773-787.
17. Alarcón-Segovia D. (Editorial): The Pathogenesis of immune dysregulation in systemic lupus erythematosus. A troika. *J. Rheumatol.* 1983; 11:588-590.
18. Alarcón-Segovia D.: Clinical and experimental studies on the hydralazine syndrome and its relationship to systemic lupus erythematosus. Thesis, University of Minnesota, 1965.
19. Alarcón-Segovia D., Fishbein E. & Betancourt VM.: Antibodies to nucleoprotein and to hydrazine-altered soluble nucleoprotein in tuberculous patients receiving isoniazid. *Clin. Exp. Immunol.* 1969; 5:429-437.
20. Alarcón-Segovia D., Fishbein E., Reyes PA., Díes H. & Shwadsky A.: Antinuclear antibodies in patients on anticonvulsant therapy. *Clin. Exp. Immunol.* 1972; 12:39-47, 1972.
21. Alarcón-Segovia D., Fishbein E., Cetina JA., Raya RJ. & Barrera E.: Antigenic specificity of chlorpromazine induced antinuclear antibodies. *Clin. Exp. Immunol.* 1973; 15:543-548.

22. Alcocer-Varela J., Iglesias A., Llorente L. & Alarcón-Segovia D.: Effects of L-canavanine on T cells may explain the induction of systemic lupus erythematosus by alfalfa. *Arth. & Rheum.* 1985; 28:52-57.
23. Lahita RG., Bradlow HL., Fishman J. Kunkel HG.: Abnormal estrogen and androgen metabolism in the human with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Kid. Dis.* 1983; 2 Suppl. 1:206-211.
24. Allison Ac., Denman AM., Berves RD.: Cooperating and controlling functions of thymus-derived lymphocytes in relation to autoimmunity. *Lancet* 1971; 2:135-140.
25. Ruiz-Argüelles A., Alarcón-Segovia D., Llorente L. & Del Giudice-Knipping JA.: Heterogeneity of the spontaneously expanded and mitogen-induced generation of suppressor cell function of T cells on B cells in systemic lupus erythematosus. *Arth. & Rheum.* 1980; 23:1004-1009.
26. Alcocer-Varela J. & Alarcón-Segovia D.: Decreased production of and response to interleukin-2 by cultured lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 1982; 69:1388-1392.
27. Alcocer-Varela J., Laffón A. & Alarcón-Segovia D.: Defective monocyte production of and T lymphocyte response to, interleukin-1 in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* 1984; 55:125-132.
28. Martínez-Cordero E., Alcocer-Varela J. & Alarcón-Segovia D.: Stimulating and differentiation factors for human B lymphocytes in systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* 1986; 65:598-604.

29. Llorente L., Zon W., Levy Y., Richaud-Patin Y., Wijdenes J., Alcocer-Varela J., Morel-Fourrier B., Brouet JC., Alarcón-Segovia D., Galanaud P., Emilie D.: Role of interleukin-10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J. Exper. Med.* 1995; 181: 839-844.
30. Elliott MJ., Maini RN., Feldmann M., Kalden JR., Antoni C., Smolen J., Leeb B., Breedveld FC., Macfarlane JD., Bijl JA & Woody JN.: TNF α blockade in rheumatoid arthritis: results of a multicenter placebo-controlled, double-blind trial of chimeric anti-TNF α monoclonal antibody (CA2) in refractory disease. (Abstract) *Arth. & Rheum.* 1994; 37:S283.
31. Bowie EJW., Thompson JH. JR., Pascuzzi CA., Owen CA. Jr.: Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J. Lab. Clin. Med.* 1963; 62:416-427.
32. Alarcón-Segovia D. & Osmundson PH.: Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.* 1965; 62:907-919.
33. Hughes GRV.: The anticardiolipin syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1986; 3:285-289.
34. Alarcón-Segovia D., Delezé M., Oria CV., Sánchez-Guerrero J., Gómez-Pacheco L., Cabiedes J., Fernández L. & Ponce de León S.: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68:353-365.
35. Alarcón-Segovia D., Pérez-Vázquez ME., Villa AR., Drenkard C. & Cabiedes J.: Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within sys-

- temic lupus erythematosus. *Seminars in Arth. & Rheum.* 1992; 21:275-286.
36. Alarcón-Segovia D. & Sánchez-Guerrero J.: Primary antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1989; 16:482-488.
 37. Vázquez-Mellado J., Llorente L., Richaud-Patin Y. & Alarcón-Segovia D.: Exposure of anionic phospholipids upon platelet activation permits binding of B2-glycoprotein-I and through it that of IgG antiphospholipid antibodies. Studies in platelets from patients with antiphospholipid syndrome and normal subjects. *J. Autoimmunity* 1994; 7:335-348.
 38. Alarcón-Segovia D. & Sánchez-Guerrero J.: Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1989; 16:1359-1361.
 39. Lord EM., Dutton RW.: The properties of plaque-forming cells from autoimmune and normostrasis of mice with specificity for autologous erythrocyte antigens. *J. Immunol.* 1975; 115:1199-1205.
 40. Kawaguchi S.: Phospholipid epitopes for mouse antibodies against bromelain-treated mouse erythrocytes. *Immunology* 1987; 62:11-18.
 41. Hentati B., Payelle-Brogard B., Jouanne C., Avrameas S. & Ternynck T.: Natural autoantibodies are involved in the haemolytic anaemia of NZB mice. *J. Autoimmunity* 1994; 7:425-439.
 42. McNeil HP., Simpson RJ., Chesterman CN., Krilis SA.: Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid binding inhibitor of coagulation: B2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc. Nat. Acad. Sci. (US)* 1990; 87:4120-4124.

43. Galli M., Comfurius P., Maassen C., Bevers E. & Barbui T.: Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335:1544-1547.
44. Matura E., Igarashi Y., Fujimoto M., Ichikawa T., Koike T.: Anticardiolipin cofactor (s) and differential diagnosis of autoimmune disease (Letter). *Lancet* 1990; 336:177-178.
45. Cabral AR., Cabiedes J. & Alarcón-Segovia D.: Phospholipid specificity and requirement of B2-glycoprotein-I for reactivity of antibodies from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J. Autoimmunity* 1992; 5:787-801.
46. Alarcón-Segovia D. & Cabral AR.: (Editorial) Antiphospholipid antibodies. Where do they come from? where do they go? *J. Rheumatol.* 1994; 21:982-989.
47. Matsuura E., Igarashi Y., Yasuda T., Triplett DA. & Koike T.: Anticardiolipin antibodies recognize B2-glycoprotein-I structure altered by interacting with an oxygen modified solid phase surface. *J. Exp. Med.* 1994; 179:457-462.
48. Viard JP., Amoura Z., Bach JP.: Association of anti-B2-glycoprotein-I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 1992; 93:181-186.
49. Cabiedes J., Cabral AR. & Alarcón-Segovia D.: Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus patients associate more strongly with anti-B2-glycoprotein-I than with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.* 1995 (in press).

**CONTESTACIÓN AL DISCURSO DE INGRESO
DEL DR. DONATO ALARCÓN COMO MIEMBRO
DE EL COLEGIO NACIONAL**

Jesús Kumate

El Colegio Nacional, comunidad de cultura al servicio de la sociedad, en cuyo seno están representadas, sin limitaciones, todas las corrientes del pensamiento y las tendencias filosóficas, científicas y artísticas, recibe a un mexicano excepcional, un prócer médico, científico destacado, quien a lo largo de 35 años de ejercicio profesional, ha contribuido al progreso de la medicina con aportaciones de valor universal: El Dr. Donato Alarcón Segovia.

Habida cuenta que “es propósito del Colegio” honrar a mexicanos eminentes, quienes impartirán enseñanzas que representen la sabiduría de la época para que su conocimiento concorra a fortalecer la conciencia de la nación, accede a la más alta cátedra de la república, Donato Alarcón Segovia; médico, investigador clínico muy probablemente, el último de los médicos que ha podido alcanzar la excelencia tanto en el ámbito clínico: un internista-

reumatólogo de estatura internacional, como en la inmunología de la autoinmunidad.

El ingreso del nuevo miembro es el resultado de:

1. estudios brillantes en la Facultad de Medicina de la UNAM, reforzados por 5 años de posgrado en la Clínica Mayo.
2. Tres décadas de trabajo, primero en el entonces Hospital de Enfermedades de la Nutrición, ahora Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Su trayectoria en esa Casa ha transcurrido desde jefe de Laboratorio, médico consultor, Jefe de Servicio, Jefe de Departamento, actualmente Director General del Instituto.
3. Una dedicación total al estudio, observación e investigación de las enfermedades reumáticas, en particular el lupus eritematoso diseminado, entidad nosológica que ha ejercido —una especial y permanente fascinación sobre nuestro colega.
4. Una actitud permanente para cuestionar los conceptos vigentes por respetables y duraderos que parecieran; inició por observar los “experimentos de la naturaleza” seguido por hipótesis de trabajo probadas mediante el método experimental en la clínica o en el laboratorio.

La estrategia de Alarcón Segovia: observar los experimentos de la Naturaleza, preguntar sobre el o los mecanismos de su ocurrencia, plantear

hipótesis sobre las posibilidades y —para cerrar el ciclo, preguntar a la naturaleza a través de experimentos en la pre-clínica o en el laboratorio.

5. El trabajo en equipo. Alarcón Segovia ha formado a un grupo de asociados que han contribuido en todas las investigaciones, ya fueran clínicas, epidemiológicas, básicas, terapéuticas o históricas. El nivel académico de los colaboradores es de primer orden y las citas de sus comunicaciones son las más numerosas en el subsector de los Institutos Nacionales de Salud.
6. Una productividad científica fuera de lo común, aun en un gremio donde la excelencia es rutina y obligada la competencia emulativa. Resultó natural el reconocimiento de los premios Sou-rasky, Liceaga, y el Nacional de Ciencias. En 1993 la Sociedad Internacional de Reumatología le otorgó el premio por la mejor contribución en el bienio.
7. El reconocimiento de su maduración profesional y alto nivel académico, le han valido ser nombrado miembro de la Junta de Gobierno de la UNAM y director del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, la perla de los Institutos Nacionales de Salud. Es el único científico mexicano invitado por el comité organizador de todos los congresos internacionales de inmunología.

El discurso inaugural nos ha dado la oportunidad de recordar/conocer las aportaciones de un investigador clínico al mejor conocimiento del lupus eritematoso durante los últimos 36 años. Se inician con su tesis de licenciatura “Manifestaciones viscerales del lupus eritematoso diseminado”, seguidas durante su pregrado, en la Clínica Mayo, por un descubrimiento fundamental: la inducción de manifestaciones lúpicas por hidralazina, el fenómeno fue investigado durante los siguientes 20 años en relación a otros medicamentos molecularmente afines o sin relación aparente como la L-canavanina.

El nuevo colegiado no es sólo un observador afortunado sino un investigador agudo que inquiere sobre lo que hay detrás de lo aparente, cuestionador pertinaz de la Naturaleza todo el tiempo necesario para obtener una respuesta objetiva, reproducible, cuantificable que permita entender mejor la observación *princeps*.

La tecnología indispensable para explorar a profundidad los fenómenos biológicos, se ha tomado muy compleja y costosa, lejos quedaron los tiempos cuando se esclarecían incógnitas fundamentales por medio de reacciones de aglutinación en una lámina de vidrio, el caso de los grupos sanguíneos. En la actualidad las biología celular y molecular, son consumidoras obligadas de insumos muy costosos.

Paul Ehrlich, un investigador fundamental en el nacimiento y desarrollo de la inmunología, por cierto, proponente de una explicación de la autoinmunidad, afirmaba que las 3 condiciones para tener éxito en la investigación eran: Suerte, Paciencia y Dinero, en alemán las 3 "G": Glück, Gedul, und Geld. Los tres requisitos se han conjuntado en Alarcón Segovia; la suerte la atrajo mediante inteligencia y trabajo esforzado, la paciencia la ha cultivado de manera estimada durante más de 36 años y el dinero lo consiguió por medio del valor de sus contribuciones que le han valido el patrimonio de fondos nacionales e internacionales en base a competencia con sus pares.

Adornan a nuestro nuevo colega amén de su nombradía profesional, una capacidad docente sobresaliente, una larga tradición familiar de servicio público y valor civil, una amplia cultura enriquecida por su dominio y respeto a la lengua castellana.

Doctor Donato Alarcón Segovia sea Usted bienvenido a El Colegio Nacional su nueva casa, ingresa con el banaplácito unánime de sus colegas. En usted vemos a un mexicano eminente por muchos conceptos que será factor importante para el cumplimiento de la funciones encomendadas a nuestra Institución.

ÍNDICE

- José Emilio Pacheco, *Palabras de salutación*..... 9
- Donato Alarcón Segovia, *Los caminos hacia la autoinmunidad. Visión de un investigador clínico*. Discurso de ingreso a El Colegio Nacional 13
- Jesús Kumate, *Contestación al discurso de ingreso del Dr. Donato Alarcón Segovia como miembro de El Colegio Nacional*..... 61

Se terminó de imprimir en los
Talleres de la Editorial Cromocolor,
S. A. de C. V., Miravalle 703 Col.
Portales, C. P. 03300, México, D. F.,
en el mes de noviembre de 1995. La
edición consta de 1 000 ejemplares.