



Mi Universidad

TAREA DE UNIDAD

Alexander Gómez Moreno

Parcial II

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vázquez

Medicina Humana

Cuarto Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 11 de abril de 2025

Contenido

INTRODUCCION.....	3
INMUNIDAD ADAPTATIVA	4
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES).....	7
ARTRITIS REUMATOIDE (AR).....	18
ESCLEROSIS SISTEMICA (ES).....	34
CONCLUSION	47
REFERENCIAS	48

INTRODUCCION

El sistema inmunológico cumple una función esencial en la defensa del organismo frente a una gran variedad de agresores externos, como bacterias, virus, hongos y parásitos, así como en la vigilancia interna contra células anormales, como las tumorales. Esta red compleja de células, órganos y moléculas trabaja en conjunto para identificar y eliminar cualquier amenaza potencial, preservando al mismo tiempo los tejidos sanos del cuerpo; sin embargo, cuando este delicado equilibrio se rompe, el sistema inmunológico puede reconocer erróneamente estructuras propias como extrañas, dando lugar a un fenómeno conocido como autoinmunidad. Cuando esta autoinmunidad se vuelve patológica, aparecen las enfermedades autoinmunes, que representan un desafío significativo para la medicina moderna debido a su complejidad, variabilidad clínica y dificultad diagnóstica. Las enfermedades autoinmunes sistémicas, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) , la Artritis Reumatoide (AR) y la Esclerosis Sistémica (ES) , son patologías inflamatorias crónicas caracterizadas por un proceso inmunológico anómalo que afecta que afecta múltiples órganos y sistemas; donde estas enfermedades tienen una etiología multifactorial, en la que confluyen factores genéticos predisponentes, elementos ambientales desencadenantes, desequilibrios hormonales y disfunciones de la respuesta inmune innata y adaptativa. La producción de autoanticuerpos, la activación persistente de linfocitos T y B, la formación de complejos inmunes y el daño tisular mediado por mecanismos inflamatorios y vasculares son rasgos comunes en su fisiopatología.

El Lupus Eritematoso Sistémico se caracteriza por su presentación clínica heterogénea y su capacidad de afectar prácticamente cualquier órgano, desde la piel y las articulaciones hasta los riñones, el sistema nervioso central y el aparato cardiovascular. La Artritis Reumatoide , por su parte, representa una de las enfermedades reumáticas inflamatorias más frecuentes a nivel mundial, cuyo impacto principal se manifiesta en las articulaciones, provocando dolor, rigidez, deformidades y discapacidad funcional, aunque también puede presentar complicaciones extraarticulares. La Esclerosis Sistémica se distingue por la fibrosis progresiva de la piel y órganos internos, así como por una severa afectación microvascular, generando importantes alteraciones funcionales y un pronóstico reservado en sus formas difusas.

El abordaje de estas enfermedades requiere un conocimiento profundo de su base inmunológica, de las manifestaciones clínicas características y de los criterios de diagnóstico establecidos por sociedades médicas internacionales, asimismo, el tratamiento se apoya en el uso de fármacos inmunomoduladores y biológicos, así como en estrategias no farmacológicas dirigidas a mejorar la calidad de vida del paciente, prevenir complicaciones y retrasar la progresión de la enfermedad.

En este trabajo se realiza una revisión detallada y estructurada de estas patologías, por lo tanto a través de este análisis se pretende fomentar una visión clínica crítica, interdisciplinaria y centrada en el paciente, que permita al futuro profesional de la salud comprender la magnitud e impacto de las enfermedades autoinmunes en la práctica médica.

INMUNIDAD ADAPTATIVA

INMUNIDAD ADAPTATIVA Alexander Gómez Moreno

8

El sistema inmunológico es una compleja red de células y procesos diseñados para proteger al organismo de patógenos y sustancias extrañas. Dentro de este sistema, la inmunidad adaptativa es la tercera línea de defensa y se distingue de la inmunidad innata por su especificidad, inducibilidad, transferibilidad y memoria. Esta respuesta inmune no es inmediata, pero altamente efectiva, ya que recuerda infecciones previas y reacciona con mayor rapidez e intensidad en exposiciones subsiguientes.

La inmunidad adaptativa actúa en tres etapas: reconocimiento, respuesta y resolución. A diferencia de la inmunidad innata, que responde a cualquier patógeno de forma generalizada, la inmunidad adaptativa reconoce antígenos específicos y genera una respuesta altamente dirigida. Esta respuesta es inducible, es decir, requiere la presencia del antígeno para activarse. Además, es transferible, ya que los efectos inmunológicos pueden pasar de individuo a otro. Finalmente, posee memoria inmunológica, lo que permite una respuesta más eficiente en futuras exposiciones al mismo patógeno. La inmunidad adaptativa se divide en inmunidad celular, mediada por linfocitos T e inmunidad humoral, mediada por anticuerpos producidos por linfocitos B.

Activación y funciones de los linfocitos B

Los linfocitos B son esenciales y su activación ocurre cuando reconocen antígenos directamente a través de sus receptores de superficie (BCR). Dependiendo de la participación de linfocitos T, la activación puede ser:

- **Timo dependiente**: Requiere la cooperación de linfocitos T cooperadores lo que permite la producción de anticuerpos distintos de distintos isotipos (IgG, IgA o IgE) y la maduración de la afinidad de los anticuerpos.
- **Timo independiente**: Se produce sin la ayuda de los linf. T, generando solo anticuerpos tipo IgM sin maduración de la afinidad.

SNZZ

Alexander Gómez Moreno

Los linfocitos B activados pueden diferenciarse en células plasmáticas productoras de anticuerpos o en linfocitos B de memoria, que garantizan una respuesta más rápida en futuras infecciones.

Activación y funciones de los linfocitos T.

Para que los linfocitos T respondan a un antígeno, este debe ser procesado y presentado por células presentadoras de antígeno (APCs) mediante moléculas del Complejo Mayor de Histo compatibilidad (MHC). Existen dos clases principales de MHC:

- MHC Clase I: Se encuentra en todas las células nucleadas y presenta antígenos intracelulares a los linfocitos T citotóxicos (CD8+).
- MHC Clase II: Se encuentra en macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, y presenta antígenos extracelulares a los linfocitos T colaboradores (CD4+), activando la respuesta inmune adaptativa.

Los linfocitos T pueden diferenciarse en:

- * CD4+ (Helpers): Secretan citocinas que activan fagocitos, y estimulan la producción de anticuerpos.
- * CD8+ (Citotóxicos): Eliminan células infectadas y células tumorales mediante mecanismos citotóxicos.
- * L. T reguladores (Treg): Controlan la actividad del sistema inmunológico para prevenir enfermedades autoinmunes.
- * L. T de memoria: Permanecen en el organismo tras la infección inicial, proporcionando inmunidad de larga duración.

La activación de los linfocitos T ocurre en órganos linfoides secundarios. Tras su activación, los linfocitos T entran en expansión clonal, diferenciándose en células efectoras y de memoria.

SAZZ

Alexander Gomez Moreno.

Linfocitos T reguladores (Treg).

Estos linfocitos controlan la respuesta inmune para evitar daños al organismo. Se identifican por proteínas como CD4, CD25 y Foxp3; su función es frenar la actividad de otras células inmunitarias, prevenir enfermedades autoinmunes y mantener el equilibrio del sistema inmune. Para ello secretan citocinas antiinflamatorias (IL-10, TGF- β) y bloquean señales de activación celular.

Linfocitos T de memoria.

Son clave en la respuesta inmune secundaria, asegurando una reacción rápida ante infecciones previas. Se genera en la primera infección y el proceso de contracción elimina el 95% de los linf. T, dejando un 5% como células de memoria. Residen en órganos linfoides como ganglios linfáticos y placas de Peyer, y su mantenimiento depende de citocinas como IL-7 e IL-15.

Linfocitos B.

Los linfocitos B producen anticuerpos para neutralizar patógenos. La respuesta ocurre en el primer contacto con un antígeno (IgM) y la respuesta secundaria es más rápida y eficaz (IgG). La activación puede ser dependiente de linfocitos T (alta afinidad) o independiente (IgM). Los anticuerpos neutralizan toxinas, facilitan la fagocitosis y activan el complemento.

SNZZ

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria, crónica e incapacitante, que afecta la supervivencia y la calidad de vida del paciente, debido al compromiso heterogéneo en distintos órganos y sistemas. Constituye una enfermedad de distribución mundial, que afecta a todas las razas, tiene predominio por el sexo femenino en la proporción de 9:1, se manifiesta en cualquier edad, siendo más frecuente en la etapa productiva y reproductiva de la vida. En el origen de la enfermedad intervienen factores genéticos, hormonales, ambientales e inmunológicos con participación de la respuesta inmune innata y adaptativa, producción de diversos auto anticuerpos específicos y complejos inmunes que producen daño de los tejidos blanco.

EPIDEMIOLOGIA

A nivel mundial, el LES afecta aproximadamente a 5 millones de personas. Si bien puede presentarse en cualquier región geográfica, se ha demostrado que existe una mayor incidencia y prevalencia en afroamericanos, asiáticos e hispanos.

Es predominantemente a mujeres en edad fértil, con una proporción de 9:1 en comparación con los hombres. Su mayor incidencia se da entre los 15 y 45 años.

ETIOLOGIA

El LES es una enfermedad poligénica influenciada por factores genéticos, epigenéticos y ambientales:

1. Factores genéticos:

- Deficiencias en genes del complemento (C1q, C2, C4).
- Mutación en TREX1 (cromosoma X).
- Más de 60 genes predisponentes identificados (ej. STAT4, CTLA4, HLA-DR3).
- Polimorfismos que afectan vías inmunes (ej. producción de IFN, eliminación de células apoptóticas).

2. Factores epigenéticos:

- Hipometilación del ADN en linfocitos T y B, alterando la regulación de interferones.
- Modificaciones de histonas y microRNA que influyen en la activación inmune.

3. Factores ambientales:

- **Luz ultravioleta:** aumenta la apoptosis celular y exposición de autoantígenos.
- **Infecciones (Ej. Virus de Epstein-Barr):** imitan antígenos humanos, promoviendo autoanticuerpos.
- **Tabaquismo:** incrementa el riesgo de LES.
- **Exposición al sílice:** aumenta el riesgo en ciertas poblaciones.
- **Alcohol:** el consumo moderado podría reducir el riesgo.

4. Factores hormonales y de género:

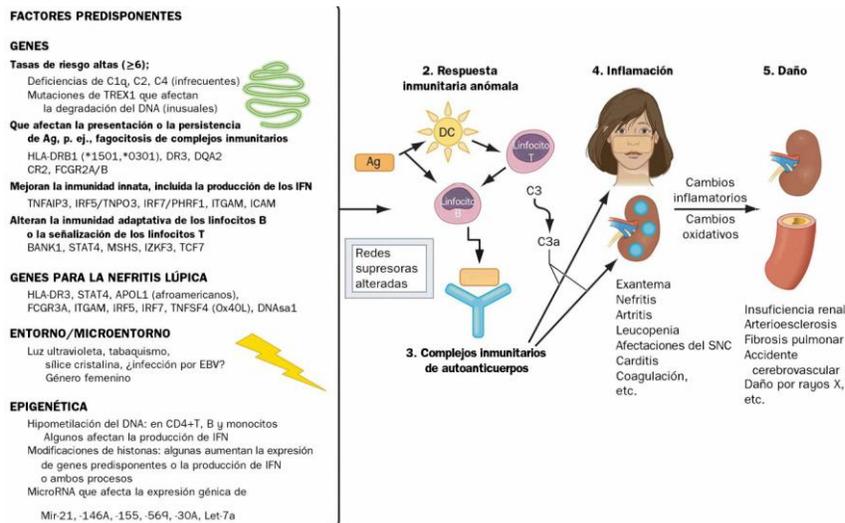
- Predominio en mujeres (influencia del estrógeno en linfocitos B y T).
- Riesgo aumentado en mujeres que usan anticonceptivos hormonales.
- Asociación con el cromosoma X (ej. síndrome de Klinefelter)

FISIOPATOLOGÍA

El LES se caracteriza por una disfunción del sistema inmunológico que lleva a la producción de autoanticuerpos y al daño inflamatorio de múltiples órganos. Su mecanismo fisiopatológico inicia con la activación anómala de la inmunidad innata, donde receptores tipo Toll (TLR) en células dendríticas reconocen fragmentos de ADN y ARN propios, desencadenando una respuesta inflamatoria mediada por interferones y citocinas como el TNF- α y la IL-12; esta inflamación perpetúa la activación del sistema inmunológico, afectando principalmente a los linfocitos T y B. Los linfocitos T en pacientes con LES presentan alteraciones en su metabolismo que favorecen su activación excesiva y apoptosis; además una producción

insuficiente de IL-2 impide la regulación adecuada del sistema inmune, lo que facilita la proliferación de linfocitos autorreactivos. Por otro lado, los linfocitos B hiperactivados secretan citocinas como IL-6 e IL-10, lo que favorece la supervivencia de células plasmáticas encargadas de producir autoanticuerpos, donde estos se dirigen contra componentes nucleares como el ADN y las proteínas Sm, formando complejos inmunitarios que se depositan en diversos tejidos. En el LES, las células fagocíticas tienen una capacidad disminuida para eliminar estos complejos y las células apoptóticas, lo que genera una exposición constante a autoantígenos y refuerza la respuesta inmune anómala. El daño tisular se produce principalmente por la activación del complemento y la infiltración de células inflamatorias en los órganos afectados. La inflamación crónica puede provocar fibrosis y daño irreversible en órganos como los riñones, donde se desarrolla la nefritis lúpica; la piel, con la aparición de lesiones características; los pulmones, con enfermedad pulmonar intersticial; y los vasos sanguíneos, con procesos de vasculitis.

Entonces el LES es el resultado de una interacción compleja entre predisposición genética, factores hormonales y ambientales, y una regulación defectuosa del sistema inmunológico, por lo cual esta combinación lleva a una producción anómala de autoanticuerpos y a una inflamación crónica que afecta múltiples órganos, causando el daño característico de la enfermedad.



CUADRO CLÍNICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica que puede afectar múltiples órganos y sistemas del cuerpo. Su presentación clínica es muy variable y puede incluir una amplia gama de síntomas y signos. A continuación, se mencionan las manifestaciones clínicas más comunes del LES:

Manifestaciones generales

Los síntomas más comunes incluyen fatiga, mialgias, artralgias y, en casos graves, fiebre, pérdida de peso y anemia. En pacientes con enfermedades severas que requieren glucocorticoides, puede haber postración y afectación multisistémica.

Manifestaciones musculoesqueléticas

La poliartritis intermitente es común, afecta principalmente manos, muñecas y rodillas, con edema y sensibilidad en articulaciones y tendones. Solo el 10% de los pacientes desarrolla deformidades articulares, y la erosión ósea es infrecuente. Algunos pueden presentar artritis con erosiones características de la artritis reumatoide. También se debe considerar que la necrosis ósea isquémica en casos de dolor persistente en una sola articulación, donde además, pueden presentarse mialgias y, en algunos casos, miositis con debilidad muscular y elevación de creatina cinasa.

Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas pueden ser agudas, subagudas o crónicas. El lupus eritematoso discoide (LED) es la forma crónica más común, con lesiones circulares atróficas y despigmentadas que pueden causar desfiguración, especialmente en la cara y el cuero cabelludo. El eritema malar en "alas de mariposa" es la manifestación cutánea aguda más frecuente, afectando mejillas, nariz y otras áreas expuestas al sol. El lupus cutáneo subagudo se caracteriza por placas escamosas similares a la psoriasis o lesiones circulares planas, y se asocia con fotosensibilidad y anticuerpos anti-Ro (SS-A). También puede observarse urticaria, lesiones tipo liquen plano, bulas y paniculitis. Úlceras orales o nasales pueden estar presentes, simulando aftas, y pueden ser dolorosas o no.



Manifestaciones renales

La nefritis lúpica es una de las complicaciones más graves, caracterizada por hematuria, proteinuria, en casos avanzados, insuficiencia renal y es una causa importante de mortalidad en los primeros 10 años de la enfermedad. Es generalmente asintomática, por lo que se recomienda realizar análisis de orina en pacientes con sospecha de LES.

Clasificación de la Nefritis Lúpica (ISN/RPS 2003)

La nefritis lúpica se clasifica en seis clases histológicas basadas en los hallazgos de biopsia renal observados mediante microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Esta clasificación es esencial para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes con LES que presentan compromiso renal.

Clase	Nombre	Características clínicas	Características microscópicas
Clase I	Nefritis mesangial mínima	Asintomática, sin proteinuria ni hematuria	Microscopía óptica normal; depósitos mesangiales en IF y ME
Clase II	Nefritis mesangial proliferativa	Leve proteinuria o hematuria microscópica	Hiperplasia mesangial leve; depósitos mesangiales visibles
Clase III	Nefritis focal (<50% glomérulos)	Proteinuria, hematuria, posible HTA	Proliferación endocapilar o extracapilar focal; necrosis y esclerosis segmentaria
Clase IV	Nefritis difusa (≥50% glomérulos)	Proteinuria en rango nefrótico, hematuria, IRA o ERC	Proliferación endocapilar difusa; necrosis fibrinoide, semilunas, cuerpos hematoxilínicos

Clase V	Nefritis membranosa	Proteinuria en rango nefrótico predominante	Engrosamiento difuso de membrana basal con depósitos subepiteliales (spikes)
Clase VI	Nefritis esclerosante avanzada	Enfermedad renal crónica terminal	Esclerosis global de >90% de glomérulos

Diferencias Microscópicas entre las Clases de Nefritis Lúpica

El análisis microscópico de la biopsia renal es fundamental para clasificar la nefritis lúpica. Las diferencias principales entre las clases se observan en los siguientes tipos de estudio:

Tipo de Microscopia	Hallazgos Diferenciales
Microscopía óptica	Permite observar proliferación, necrosis, semilunas y esclerosis.
Inmunofluorescencia (IF)	Revela depósitos de IgG, IgA, IgM, C3 y C1q con patrón 'en cielo estrellado'.
Microscopía electrónica (ME)	Determina la localización de los depósitos: mesangial, subendotelial o subepitelial.

Manifestaciones del Sistema Nervioso Central (SNC)

El LES puede afectar el SNC y el sistema nervioso periférico, siendo en algunos casos la principal causa de morbilidad y mortalidad. Es fundamental diferenciar si los síntomas son causados por el lupus, infecciones o efectos adversos del tratamiento.

Las manifestaciones más comunes incluyen:

- Disfunción cognitiva
- Cefaleas
- Convulsiones
- Psicosis
- Mielopatía

Manifestaciones pulmonares

La pleuritis es la complicación pulmonar más común en el lupus, respondiendo a AINE en casos leves y a glucocorticoides en los graves. También pueden presentarse infiltrados pulmonares, fibrosis, síndrome de pulmón retráctil y hemorragia alveolar, que requieren inmunosupresión intensiva. Algunos pacientes pueden desarrollar hipertensión pulmonar, tratada de forma similar a la idiopática.

Manifestaciones cardíacas

La pericarditis es la afectación más frecuente y suele responder a AINE. Complicaciones graves incluyen miocarditis y endocarditis de Libman-Sacks, que pueden causar insuficiencia valvular y embolias. Aunque no hay evidencia clara sobre la eficacia de los inmunosupresores, se administran dosis altas de glucocorticoides junto con el tratamiento de insuficiencia cardíaca y arritmias. El lupus también aumenta el riesgo de infarto por aterosclerosis acelerada.

Manifestaciones hematológicas

La anemia normocítica normocrómica es la alteración más común, y en casos de anemia hemolítica severa se requieren glucocorticoides. La leucopenia es frecuente, pero rara vez predispone a infecciones. La trombocitopenia puede requerir tratamiento con esteroides si es grave o recurrente; en casos refractarios se considera rituximab, factor de crecimiento plaquetario o esplenectomía.

Manifestaciones digestivas

Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal por peritonitis autoinmune o vasculitis intestinal, respondiendo bien a glucocorticoides. La vasculitis intestinal es grave y puede causar perforaciones, isquemia y septicemia, requiriendo inmunosupresión intensiva.

Manifestaciones oculares

El lupus se asocia con síndrome de Sjögren y conjuntivitis inespecífica, pero las complicaciones más graves son la vasculitis retiniana y la neuritis óptica, que pueden causar ceguera y requieren inmunosupresores intensivos. El uso prolongado de glucocorticoides puede provocar cataratas y glaucoma.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico es un desafío debido a su presentación clínica variable ya la ausencia de un único marcador específico. Se basa en una combinación de resultados clínicos, serológicos y de laboratorio, siguiendo criterios establecidos por sociedades médicas como el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) .

Puntuación de los criterios ACR/EULAR 2019:

1. Manifestaciones clínicas (máximo 24 puntos):
 - Constitucional: Fiebre (2 puntos).
 - Cutáneo: Lupus cutáneo agudo (6), lupus cutáneo subagudo o crónico (4), úlceras orales (2), alopecia (2).
 - Articular: Artritis (6).
 - Serosa: Derrame pleural o pericárdico (5), pericarditis (6).
 - Renal: Proteinuria $\geq 0,5$ g/24h (4), nefritis lúpica confirmada por biopsia (10).
 - Neurológico: Delirio (2), psicosis (3), convulsiones (5).
 - Hematológico: Leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$ (3), trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ (4), anemia hemolítica (4).

2. Manifestaciones inmunológicas (máximo 16 puntos):
 - Anticuerpos antifosfolípidos: Anticardiolipina, anticoagulante lúpico o anti- $\beta 2$ glicoproteína I (2).
 - Complemento bajo: C3 o C4 bajos (3), C3 y C4 bajos (4).
 - Autoanticuerpos específicos: Anti-ADN de doble cadena o anti-Sm (6).

Diagnóstico: Si la suma de los puntos ≥ 10 y Anticuerpos Antinucleares positivo, se confirma LES.

Estudios de laboratorio y pruebas diagnósticas

Además de los siguientes criterios de clasificación, los estudios ayudan a establecer el diagnóstico y evaluar el daño orgánico:

Pruebas serológicas:

- Anticuerpos antinucleares (ANA)
- Anti-ADN de doble cadena
- Anti-Sm
- Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB
- Antifosfolípidos (anticardiolipina, anti- $\beta 2$ glicoproteína I, anticoagulante lúpico)

Evaluación del complemento:

- C3 y C4 bajos: Indican actividad de la enfermedad por consumo del complemento.
- CH50 disminuido: Sugiere activación del complemento en el LES activo.

Estudios hematológicos:

- Anemia normocítica normocrómica
- Leucopenia (<4.000 células/mm³)
- Trombocitopenia (<100.000 plaquetas/mm³)

Evaluación renal:

- Análisis de orina: Proteinuria, hematuria, cilindros celulares.
- Proteína en orina de 24 horas
- Biopsia renal

Estudios adicionales:

- Radiografía de tórax: Para descartar derrame pleural o pericarditis.
- Ecocardiografía: Evaluación de pericarditis o miocarditis

TRATAMIENTO

Tratamiento Farmacológico

El tratamiento farmacológico del LES depende de la gravedad de la enfermedad, y de los órganos involucrados. La estrategia general de los órganos involucrados. La estrategia general es controlar los síntomas y prevenir daños a largo plazo en los órganos afectados. Se divide principalmente en tratamiento de las formas leves a moderada y grave. Una moderada y grave.

1. Tratamiento en formas leves a moderados

Estas formas incluyen principalmente manifestaciones mucocutáneas, articulares y hematológicas sin compromiso orgánico grave. El objetivo es reducir el daño y prevenir la progresión.

Medicamentos:

- Corticoides (glucocorticoides)
 - Prednisona : 10-20 mg/día (ajustar según respuesta clínica).
 - Dexametasona : 0,5-1 mg/día (alternativa en dosis más bajas).
 - Indicaciones : Control de brotes agudos con inflamación sistémica leve.

- Antimaláricos
 - Hidroxicloroquina : 200-400 mg/día.
 - Cloroquina : 250-500 mg/día (menos frecuente hoy en día por efectos secundarios).
 - Indicaciones : Manifestaciones cutáneas y articulares, reducción de la actividad del LES.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
 - Ibuprofeno : 200-400 mg cada 4-6 horas (máx. 1200 mg/día).
 - Naproxeno : 250-500 mg cada 12 horas.
 - Indicaciones : Control de dolor y fiebre en manifestaciones articulares y leves.
- Inmunosupresores (cuando hay afectación articular persistente)
 - Azatioprina : 1-2 mg/kg/día.
 - Micofenolato mofetilo : 1-1,5 g cada 12 horas.
 - Indicaciones : Usados en artritis persistente o para reducir la dosis de corticoides.

2. Tratamiento en formas tumbas

Cuando hay compromiso de órganos vitales como riñón, cerebro o pulmón, o cuando la enfermedad no responde a los tratamientos iniciales, se utilizan tratamientos más agresivos.

Medicamentos :

- Corticoides (glucocorticoides) en altas dosis
 - Metilprednisolona : 500-1000 mg IV durante 3-5 días (pulsos).
 - Prednisona : 1-2 mg/kg/día (luego de los pulsos, continuar con dosis orales ajustadas).
 - Indicaciones : Brotes graves de LES, especialmente en nefritis lúpica o afectación cerebral.
- Agentes inmunosupresores (para controlar brotes graves o cuando no responden a corticoides)
 - Ciclofosfamida : 500-1000 mg IV cada 1-2 semanas (en pulsos, dependiendo de la respuesta clínica).
 - Rituximab : 375 mg/m² cada semana durante 4 semanas (alternativa en ciertos casos resistentes).
 - Indicaciones : Tratamiento de nefritis lúpica grave, vasculitis o compromiso renal.
- Terapias biológicas
 - Belimumab : 10 mg/kg cada 2 semanas por 3 dosis, luego cada 4 semanas.
 - Indicaciones : Para pacientes con enfermedad activa y persistente que no responde a otros tratamientos.
- Plasmaféresis (en casos de lupus grave con afectación renal o renal-hematológica)
 - Indicaciones : Para pacientes con insuficiencia renal grave o afectación multisistémica, eliminando inmunocomplejos.

Tratamiento No Farmacológico

El tratamiento no farmacológico se centra en modificar el estilo de vida del paciente, la prevención de brotes y el control de factores de riesgo para evitar complicaciones. Algunas estrategias clave son:

1. Modificación del estilo de vida

- Educación del paciente : Es crucial que los pacientes comprendan la naturaleza crónica del LES, la importancia de adherirse al tratamiento y las medidas de autocuidado.
- Protección solar : Los pacientes con LES son muy sensibles a la luz solar, lo que puede provocar brotes cutáneos o sistémicos. Se recomienda:
 - Uso de pantallas solares con un SPF 50+ , incluso en días nublados.
 - Uso de ropa protectora , sombreros y gafas de sol.
- Control del estrés : El estrés puede desencadenar o agravar los brotes, por lo que técnicas de relajación como yoga, meditación o respiración profunda pueden ser beneficiosas.
- Dieta equilibrada : Aunque no hay una dieta específica para el LES, una alimentación rica en antioxidantes y baja en sal y grasas saturadas es recomendable para prevenir problemas cardiovasculares y ayudar a controlar la inflamación.

2. Monitoreo y control

- Seguimiento regular : Es necesario un seguimiento continuo por parte del reumatólogo para evaluar la progresión de la enfermedad y ajustar el tratamiento. Las visitas periódicas pueden incluir análisis de sangre, pruebas de función renal y evaluación de posibles efectos secundarios de los medicamentos.
- Vacunación : Los pacientes con LES deben estar al día con sus vacunas, especialmente contra la influenza , neumonía y hepatitis B , pero algunas vacunas, como las de virus vivos (por ejemplo, la de la fiebre amarilla), están contraindicadas.

ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

DEFINICIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune y sistémica de etiología desconocida; su principal órgano blanco es la membrana sinovial; se caracteriza por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico en cualquier momento de su evolución.

EPIDEMIOLOGIA

Según cálculos de la OMS, la artritis reumatoide afecta entre el 1 y 1.5 % de la población mundial; además en Latinoamérica, cifras de la Organización Panamericana de la Salud, indican que hay 34 millones de personas con discapacidad permanente y 140 millones con discapacidad temporal a causa de las enfermedades reumáticas.

Se estima que 1.5% de la población mexicana padece artritis reumatoide, la cual afecta en mayor medida a las personas entre los 35 y 50 años de edad y llega a causar discapacidad por el intenso dolor e inflamación en articulaciones, particularmente en manos y rodillas.

ETIOLOGIA

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune compleja cuya etiología involucra una interacción entre factores genéticos, ambientales y disfunción del sistema inmunológico.

1. Factores Genéticos :

La predisposición genética juega un papel clave en la AR. Los alelos *HLA-DR4* y *HLA-DR1* del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II están fuertemente asociados con la enfermedad. Estos alelos facilitan la presentación de autoantígenos a los linfocitos T, lo que desencadena la respuesta inmune anómala.

2. Factores ambientales :

- Tabaquismo : Es uno de los factores más importantes, ya que promueve la citrulinación de proteínas, un proceso que genera autoantígenos reconocidos por el sistema inmunológico.
- Infecciones : Algunos virus y bacterias pueden actuar como desencadenantes en individuos predispuestos.
- Estrés físico o emocional y dieta también se han sugerido como factores que contribuyen al inicio de la enfermedad.

3. Disfunción del Sistema Inmunológico :

En individuos susceptibles, el sistema inmunológico ataca las articulaciones. Los linfocitos T CD4+ activados secretan citocinas proinflamatorias que promueven la inflamación sinovial. Los linfocitos B producen autoanticuerpos, como el factor reumatoide y anti-CCP , que amplifican la respuesta inmune.

4. Factores Hormonales :

La AR afecta principalmente a mujeres, lo que sugiere que las hormonas sexuales, como el estrógeno , pueden influir en la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

Su fisiopatología es el resultado de una interacción compleja entre predisposición genética, factores ambientales y una respuesta inmune anómala que desencadena un proceso inflamatorio autoperpetuado dentro de las articulaciones.

1. Predisposición Genética y Factores Ambientales

La AR tiene una fuerte asociación con genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, en particular los alelos *HLA-DR4* y *HLA-DR1*, que comparten una secuencia característica en el dominio de unión al antígeno denominada **epítoto compartido**. Estas variantes genéticas predisponen a la enfermedad al facilitar la presentación de autoantígenos a los linfocitos T, promoviendo una respuesta inmune anormal.

Sin embargo, la predisposición genética no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Diversos factores ambientales han sido identificados como posibles desencadenantes. Entre

ellos, el tabaquismo es uno de los más estudiados debido a su relación con la inducción de la citrulinación de proteínas en los pulmones. La citrulinación es un proceso en el que la enzima peptidil arginina desiminasa (PAD) convierte residuos de arginina en citrulina, lo que puede generar neoantígenos que son reconocidos como extraños por el sistema inmunológico. Esto favorece la producción de anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP), altamente específicos de la AR. Otros factores ambientales, como infecciones bacterianas y virales, han sido propuestos como posibles iniciadores del proceso autoinmune, aunque su papel aún no está completamente esclarecido.

2. Inicio de la Respuesta Inmune: Activación de Linfocitos T y B

El inicio de la AR se asocia con una activación desregulada del sistema inmunológico, en la que los linfocitos T CD4+ desempeñan un papel central. Estos linfocitos son activados en los ganglios linfáticos por células presentadoras de antígeno (CPA), como las células dendríticas, que han procesado y presentado autoantígenos citrulinados en el contexto de *HLA-DR*.

Una vez activados, los linfocitos T CD4+ migran a la membrana sinovial y secretan citocinas proinflamatorias, incluyendo:

- **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α):** Promueve la activación de macrófagos y fibroblastos sinoviales, aumentando la inflamación y la producción de metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular.
- **Interleucina 1 (IL-1):** Contribuye a la activación de osteoclastos, favoreciendo la erosión ósea.
- **Interleucina 6 (IL-6):** Estimula la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas, promoviendo la producción de autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-CCP. También participa en la inflamación sistémica, contribuyendo a síntomas como fatiga y fiebre.

Los linfocitos B juegan un papel fundamental en la patogenia de la AR al producir autoanticuerpos, entre ellos:

- **Factor reumatoide (FR):** Un autoanticuerpo dirigido contra la fracción Fc de las inmunoglobulinas G (IgG), que forma inmunocomplejos circulantes que contribuyen a la inflamación sinovial.
- **Anticuerpos anti-CCP:** Su presencia es altamente específica de la AR y sugiere un papel en la patogenia de la enfermedad al potenciar la respuesta inmune contra proteínas citrulinadas.

3. Inflamación Sinovial Crónica y Formación del Pannus

La inflamación persistente en la membrana sinovial genera una proliferación anormal de los fibroblastos sinoviales, lo que da lugar a la formación del **pannus**, un tejido sinovial engrosado y altamente inflamatorio que invade y destruye el cartílago y el hueso subyacente.

Los fibroblastos sinoviales activados adquieren un fenotipo agresivo y secretan enzimas proteolíticas, como las **metaloproteinasas de matriz (MMPs)**, que degradan el colágeno y

los proteoglicanos del cartílago. Además, producen citocinas y factores de crecimiento que perpetúan la inflamación.

Dentro de la articulación, los macrófagos sinoviales también contribuyen al proceso inflamatorio mediante la liberación de grandes cantidades de TNF- α , IL-1 e IL-6, los cuales amplifican la respuesta inmune y favorecen la progresión de la enfermedad.

4. Destrucción Ósea y del Cartílago

Uno de los eventos más característicos de la AR es la destrucción ósea, impulsada por la activación de osteoclastos a través del sistema **RANK/RANKL/OPG**:

- **RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B)** es producido por linfocitos T activados y fibroblastos sinoviales.
- **RANK (receptor de RANKL)** se encuentra en precursores de osteoclastos, promoviendo su diferenciación y activación.
- **OPG (osteoprotegerina)** es un regulador natural que inhibe la acción de RANKL; sin embargo, su expresión es insuficiente en la AR.

El resultado es una mayor actividad osteoclástica, lo que conduce a la erosión ósea y al colapso de la estructura articular.

Por otro lado, la inflamación persistente en la articulación afecta a los condrocitos del cartílago, promoviendo su apoptosis y reduciendo la síntesis de matriz extracelular, lo que contribuye a la pérdida de cartílago articular y la deformidad progresiva de las articulaciones.

CUADRO CLÍNICO

La artritis reumatoide comienza con inflamación en articulaciones, tendones y bolsas sinoviales, generando rigidez matinal prolongada que mejora con el movimiento. Inicialmente, afecta las pequeñas articulaciones de manos y pies, con un patrón simétrico. Puede presentarse de manera limitada o extendida, y en algunos casos se clasifica como artritis inflamatoria indiferenciada hasta su diagnóstico definitivo.

A medida que la enfermedad progresa, se ven más comprometidas las articulaciones de las manos, incluyendo muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, con posibles deformidades como desviación cubital, cuello de cisne y botónero. También puede haber inflamación en los pies, tobillos y otras articulaciones grandes, aunque estas últimas pueden permanecer asintomáticas durante años.

En la columna, la artritis puede afectar la articulación atlantoaxoidea, provocando inestabilidad cervical y potencial mielopatía compresiva, aunque es menos frecuente en la actualidad. La columna torácica y lumbar rara vez se ven comprometidas, y aunque la articulación temporomandibular puede mostrar anomalías, sus síntomas suelen ser leves.

Además de la afectación articular, hasta un 40% de los pacientes presentan manifestaciones extraarticulares como nódulos subcutáneos, síndrome de Sjögren, nódulos pulmonares y anemia. Factores como el tabaquismo y la presencia de ciertos anticuerpos aumentan el riesgo de estas complicaciones, aunque su incidencia ha disminuido en los últimos años.

SIGNOS Y SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES

Los signos y los síntomas de este tipo incluyen pérdida de peso, fiebre, fatiga, malestar general, depresión y en los casos más graves, caquexia; éstos casi siempre reflejan un grado intenso de inflamación e incluso anteceden a la aparición de síntomas articulares. Por lo regular, la presencia de fiebre >38.3 °C en cualquier momento de la evolución clínica debe despertar la sospecha de vasculitis sistémica (véase adelante) o infección.

NÓDULOS

En 30 a 40% de los pacientes, aparecen nódulos subcutáneos y más a menudo en quienes tienen actividad patológica muy intensa, el epítipo compartido vinculado con la enfermedad (véase adelante), factor reumatoide en suero positivo y signos radiográficos de erosiones articulares. Estudios de cohorte más recientes sugieren una reducción en la prevalencia de nódulos subcutáneos, quizá relacionada con el tratamiento más temprano y con el uso de fármacos modificadores de la enfermedad. Los nódulos, al ser palpados, tienen consistencia firme y no son dolorosos; están adheridos al periostio, a tendones o bolsas sinoviales y aparecen en zonas del esqueleto sometidas a traumatismo o irritación repetitiva, como antebrazo, prominencias sacras y tendón de Aquiles. También pueden manifestarse en pulmones, pleuras, pericardio y peritoneo. De forma característica, los nódulos son benignos aunque pueden ser parte de un cuadro de infecciones, úlceras y gangrena.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome secundario de Sjogren (cap. 354) se define por la presencia de queratoconjuntivitis seca o xerostomía, que acompañan a otras conjuntivopatías, como la artritis reumatoide. En promedio, 10% de los individuos con RA tiene el síndrome secundario de Sjogren.

MANIFESTACIONES PULMONARES

La pleuritis, es la manifestación pulmonar más común de RA, puede producir dolor pleurítico y disnea y también frote pleural y derrame. El derrame pleural tiende a ser exudativo con cantidades mayores de monocitos y neutrófilos. La variante de neumopatía intersticial (ILD, interstitial lung disease) también puede aparecer en sujetos con RA y es anticipada por signos, como tos seca y falta progresiva de aire (disnea). La ILD puede vincularse con el tabaquismo, y por lo regular se identifica en individuos con una mayor actividad patológica, aunque se puede diagnosticar incluso en 3.5% de pacientes antes de que se manifiesten los síntomas articulares. Estudios recientes han demostrado la prevalencia general de ILD en artritis reumatoide de hasta 12%. El diagnóstico se plantea fácilmente por medio de los datos de CT de alta resolución del tórax, que muestra opacificación infiltrativa en la periferia de ambos pulmones. La neumonía intersticial usual (UIP, usual interstitial pneumonia) y la neumonía intersticial inespecífica (NSIP, non-specific interstitial pneumonia) son los principales patrones histológicos y radiológicos de la ILD. La UIP causa cicatrización progresiva de los pulmones que produce cambios en la CT de tórax con un patrón en panal de abejas en la periferia y en las porciones inferiores de los pulmones. El síndrome de Caplan es una variedad infrecuente de neumoconiosis pulmonar que se caracteriza por la aparición de nódulos y neumoconiosis después de la exposición a silicio. Otros signos pulmonares menos habituales incluyen bronquiolitis y bronquiectasias.

MANIFESTACIONES CARDIACAS

La afectación de corazón más frecuente se localiza en el pericardio. Sin embargo, en menor al 10% de los sujetos con RA aparecen manifestaciones clínicas de la pericarditis, a pesar del hecho de que puede detectarse la afectación pericárdica prácticamente en 50% de estos pacientes, por medio de ecocardiograma o en estudio de necropsia. La cardiomiopatía, que constituye otra manifestación clínicamente importante de RA, puede ser consecuencia de la miocarditis necrosante o la granulomatosa, de arteriopatía coronaria o de disfunción diastólica. Asimismo, dicha alteración puede ser subclínica y se identifica sólo por ecocardiografía o MRI

del corazón. En contadas ocasiones el miocardio puede tener nódulos reumatoides o estar infiltrado por amiloide. El reflujo mitral constituye la valvulopatía más común en RA y tiene una frecuencia mayor que la observada en la población general.

VASCULITIS

En forma típica la vasculitis reumatoide (cap. 356) aparece en personas con enfermedad muy dura, positividad de RF en suero, e hipocomplementemia. La incidencia global disminuyó significativamente en la última década, a menor al 1% de los pacientes. Los signos cutáneos varían e incluyen petequias, púrpura, infartos de dedos, gangrena, livedoreticular y, en casos graves, úlceras grandes y dolorosas de extremidades inferiores. Las úlceras vasculíticas, difíciles de diferenciar de las causadas por insuficiencia venosa, se pueden tratar con buenos resultados con inmunodepresores (que obligan al uso de citotóxicos en casos graves) y también por injertos de piel. Tal vez surjan polineuropatías sensitivo motoras, como la mononeuritis múltiple, junto con la vasculitis reumatoide sistémica.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

En enfermos de RA, suele surgir anemia normocítica normocrómica y es la anomalía más frecuente de la sangre. El grado de anemia corresponde al de la inflamación y también se relaciona con las concentraciones séricas de proteína C reactiva (CRP, C-reactive protein) y velocidad de eritrosedimentación (ESR, erythrocyte sedimentation rate). En la RA, puede haber recuentos mayores de plaquetas, porque se trata de un reactivo de fase aguda. En la enfermedad, es rara la trombocitopenia mediada por mecanismos inmunitarios. El síndrome de Felty se define por la tríada clínica de neutropenia, esplenomegalia y RA nodular y se observa en menor al 1% de los pacientes, aunque la incidencia al parecer ha disminuido gracias a la estrategia terapéutica más intensiva de las artropatías. De manera típica, afecta en las etapas tardías de la RA grave, y es más frecuente en caucásicos que en otros grupos raciales. La leucemia de linfocitos granulares grandes T (T-LGL, T cell large granular lymphocyte leukemia) puede tener un cuadro clínico inicial similar y a menudo aparece junto con RA. La T-LGL se caracteriza por proliferación clonal crónica inconstante de células LGL, que ocasiona neutropenia y esplenomegalia. A diferencia de lo observado en el síndrome de Felty, la T-LGL puede aparecer de manera temprana en la evolución de RA.

LINFOMA

Los datos de grandes estudios de cohortes han indicado un incremento de dos a cuatro veces en el riesgo de linfoma en sujetos con RA en comparación con lo observado en la población general. El tipo histopatológico más común de linfoma es el difuso de linfocitos B grandes. El peligro de que surja linfoma aumenta si la persona muestra una notable actividad patológica (de la enfermedad) o el síndrome de Felty.

ENTIDADES PATOLÓGICAS CONCOMITANTES

Además de las manifestaciones extraarticulares, algunos padecimientos que se acompañan de RA contribuyen a la morbilidad y la mortalidad del trastorno. Es importante mencionarlos porque modifican el tratamiento de la enfermedad crónica.

- **Enfermedades cardiovasculares:** Son la causa más frecuente de muerte en individuos con RA. La incidencia de arteriopatía coronaria y de aterosclerosis carotídea es mayor en las personas que tienen dicho padecimiento que en la población general, incluso después de controlar los factores comunes de riesgo cardíaco, como hipertensión, obesidad, hipercolesterolemia, diabetes y tabaquismo. Además, la insuficiencia cardíaca congestiva (que incluye disfunción sistólica y diastólica) aparece con frecuencia casi dos veces mayor en personas con RA que en la población general.
- **La osteoporosis** es más frecuente en personas con RA que en la población de edad y género iguales y las tasas de prevalencia son de 20 a 30%. El "entorno" inflamatorio de la articulación probablemente se propaga al resto del organismo e induce pérdida ósea generalizada, al activar los osteoclastos. También contribuyen a la osteoporosis factores, como el empleo de glucocorticoides por largo tiempo y la inmovilidad por la discapacidad. Hay mayor posibilidad de que surjan fracturas de la articulación coxofemoral en los individuos con RA y representan elementos anticipatorios importantes de agravamiento de la discapacidad y de la tasa de mortalidad con dicha enfermedad.
- **Hipoandrogenismo:** Los varones y las posmenopáusicas con artritis reumatoide tienen menores concentraciones séricas medias de testosterona, hormona luteinizante (LH, luteinizing hormone) y dehidroepiandrosterona (DHEA, dehydroepiandrosterone) en comparación con las poblaciones testigo.

En forma resumida se puede clasificar en:

1. Manifestaciones articulares

Las manifestaciones articulares constituyen el eje central de la artritis reumatoide y son esenciales para su diagnóstico clínico. Se presentan generalmente de forma simétrica, aditiva y de inicio insidioso, afectando en primera instancia las articulaciones pequeñas. (como las metacarpo-falángicas, interfalángicas proximales y metatarsal-falángicas).

Los hallazgos clínicos incluyen:

- Dolor articular persistente, especialmente matutino.
- Rigidez matutina prolongada, mayor a 30 minutos.
- Tumefacción (inflamación) de las articulaciones afectadas.
- Limitación funcional y disminución del rango de movimiento.
- Calorías locales sin eritema, típico de procesos inflamatorios no infecciosos.
- Deformidades articulares en fases avanzadas, como el cuello de cisne, boutonniere y desviación cubital de los dedos.
- Tenosinovitis y afectación de vainas tendinosas, particularmente en manos y muñecas.

Aunque en algunos casos, estas manifestaciones pueden estar ausentes o presentarse en etapas más tardías, su identificación es crucial para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

2. Manifestaciones no articulares

Las manifestaciones extraarticulares pueden presentarse en hasta el 40% de los pacientes con artritis reumatoide, especialmente en aquellos con formas más agresivas o de larga evolución. Estas reflejan el carácter sistémico de la enfermedad:

- Nódulos reumatoides : Lesiones subcutáneas firmes y móviles, generalmente indoloras, localizadas en superficies extensoras o zonas sometidas a presión.
- Afectación ocular : Incluye sequía ocular (xeroftalmía), episcleritis y escleritis. La escleritis puede comprometer la visión y requerir tratamiento urgente.
- Compromiso pulmonar : Fibrosis pulmonar, nódulos pulmonares, derrame pleural estéril y, en raros casos, hipertensión pulmonar.
- Afectación cardíaca : Pericarditis, miocarditis y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Neuropatía periférica : Puede ser secundaria a vasculitis o compresión mecánica (como el síndrome del túnel carpiano).

- Síndrome de Felty : Conformado por la tríada de artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia, asociado a mayor riesgo infeccioso.
- Amiloidosis secundaria : complicación rara pero grave, con depósito de amiloide en riñones, hígados y otros órganos.

3. Manifestaciones inespecíficas

Estas manifestaciones no son exclusivas de la artritis reumatoide, pero acompañan frecuentemente el cuadro clínico, especialmente en etapas tempranas o durante fases de actividad inflamatoria:

- Fiebre baja o febrícula persistente.
- General de Malestar o sensación de enfermedad .la sensación de enfermedad.
- Astenia (fatiga intensa) y debilidad.
- Pérdida de peso involuntaria
- Anorexia (pérdida del apetito)

DIAGNOSTICO

Diagnóstico clínico:

- Síntomas principales:
- Dolor articular : Generalmente en las articulaciones pequeñas (dedos de las manos y pies) y grandes (rodillas, codos).
- Rigidez matutina : Rigidez en las articulaciones durante más de 30 minutos al despertar, a menudo mejora con el movimiento.
- Fatiga : La fatiga generalizada es frecuente y puede ser debilitante.
- Fiebre baja : Puede presentarse, especialmente en los períodos de actividad de la enfermedad.

Diagnóstico físico:

- Afectación articular simétrica : Las articulaciones de las manos, muñecas, codos, rodillas y tobillos suelen verse involucradas de manera simétrica.
- Deformidades articulares : Con el tiempo, la inflamación crónica puede llevar a deformidades articulares visibles, como:
 - Deformidades en los dedos de las manos (desviación cubital, "dedos en cuello de cisne" o "dedos en boutonniere").
 - Dolor a la palpación : Dolor y aumento de volumen al palpar las articulaciones inflamadas.
 - Limitación del movimiento : Reducción en el rango de movimiento de las articulaciones afectadas.

- Sinovitis visible : Hinchazón y aumento de temperatura sobre las articulaciones afectadas.

Diagnóstico de laboratorio:

1. Pruebas de reactivos de fase aguda :
 - Velocidad de sedimentación globular (VSG) : Generalmente elevada.
 - Proteína C reactiva (PCR) : Comúnmente elevada en los brotes de actividad inflamatoria.
2. Pruebas serológicas :
 - Factor reumatoide (FR) : Aunque su presencia no es exclusiva de AR, es común positivo en la AR. Sin embargo, su ausencia no descarta el diagnóstico.
 - Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) : Su presencia es más específica para AR y tiene valor de diagnóstico temprano, incluso en fases iniciales antes de que los síntomas sean evidentes.
3. Análisis de líquido sinovial :
 - En los casos con sinovitis, el análisis del líquido sinovial blanco puede mostrar líquido turbio con un alto conteo de células (leucocitosis), lo cual es indicativo de inflamación.

Diagnóstico de imagen:

1. Radiografía :
 - En etapas tempranas, las radiografías pueden mostrar signos de inflamación como estrechamiento del espacio articular, periostitis o cambios mínimos en los huesos.
 - En etapas más avanzadas, pueden observarse erosiones óseas, daños en la articulación y deformidades, como los mencionados "dedos en cuello de cisne" y "dedos en boutonniere".
 - Las radiografías son útiles para evaluar el grado de daño articular.
2. Ecografía :
 - La ecografía puede detectar la sinovitis y la presencia de derrames articulares en una fase más temprana que las radiografías, proporcionando información más detallada sobre la inflamación articular.
 - También puede ayudar a guiar la toma de muestras de líquido sinovial.
3. Resonancia magnética (RM) :
 - La resonancia magnética es más sensible para detectar signos tempranos de inflamación, como edema óseo y cambios en la sinovial, incluso antes de que se evidencien en radiografías.

- También es útil para evaluar el daño en las estructuras articulares y determinar la extensión de la enfermedad.

Criterios diagnósticos (según ACR/EULAR 2010):

Para hacer el diagnóstico de RA, se utilizan criterios que asignan puntos según la evaluación clínica, serológica y de imagen. Si el puntaje total es de 6 o más, se puede confirmar el diagnóstico de AR.

1. Número de articulaciones afectadas (0-5 puntos)

Este criterio evalúa cuántas y qué tipo de articulaciones están inflamadas (con sinovitis clínicamente evidente, es decir, tumefacción o dolor a la movilización):

- 1 articulación grande (ej. rodilla, cadera, codo, tobillo, hombro): 0 puntos
- 2-10 articulaciones grandes : 1 punto
- 1-3 articulaciones pequeñas (muñecas, manos, pies, excluyendo grandes): 2 puntos
- 4-10 articulaciones pequeñas : 3 puntos
- Más de 10 articulaciones (al menos 1 pequeña): 5 puntos

♦ *Nota:* Las pequeñas articulaciones son más típicas de AR; por eso se asignan más puntos cuando están comprometidos.

2. Serología (autoanticuerpos) (0-3 puntos)

Se evalúa la presencia de anticuerpos relacionados con AR , que son indicativos de autoinmunidad:

- Negativos para factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-CCP (péptidos citrulinados cíclicos) : 0 puntos
- Positivos en títulos bajos para FR o anti-CCP : 2 puntos
- Positivos en títulos altos para FR o anti-CCP : 3 puntos

♦ *Nota:* Los anti-CCP tienen mayor especificidad para AR. Los títulos altos indican mayor riesgo de progresión y enfermedad más agresiva.

3. Reactantes de fase aguda (0-1 punto)

Se mide la inflamación sistémica mediante análisis de laboratorio:

- VSG (velocidad de sedimentación globular) y PCR (proteína C reactiva) normales : 0 puntos
- VSG o PCR elevadas : 1 punto

♦ *Nota:* Estos marcadores no son específicos, pero apoyan la sospecha de una enfermedad inflamatoria activa.

4. Duración de los síntomas (0-1 punto)

Se toma en cuenta cuánto tiempo ha persistido la sintomatología articular:

- Menos de 6 semanas : 0 puntos
- 6 semanas o más : 1 punto

♦ *Nota:* La persistencia de los síntomas sugiere un proceso inflamatorio crónico, como es característico en AR.

Diagnóstico confirmado: ≥ 6 puntos

Si la suma de los cuatro rubros da un total de 6 puntos o más , se confirma el diagnóstico de artritis reumatoide , siempre y cuando se descarta otro diagnóstico que explique mejor los síntomas (como lupus, gota, artrosis, etc.).

TRATAMIENTO

Tratamiento Farmacológico:

El objetivo fundamental del tratamiento es inducir y mantener la remisión clínica o, en su defecto, lograr una baja actividad de la enfermedad . Para ello, se emplean distintos grupos de fármacos según la fase de la enfermedad, la gravedad y la respuesta terapéutica del paciente.

1. Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME)

Estos medicamentos actúan directamente sobre el proceso inmunológico subyacente, ralentizando la progresión del daño articular . Se recomienda iniciarlos dentro de los primeros 3 meses desde el inicio de los síntomas.

Ejemplos:

- Metotrexato : FARME de elección. Se administra semanalmente, por vía oral o subcutánea. Tiene un buen perfil de eficacia y tolerancia.
- Leflunomida : Alternativa al metotrexato; Útil en monoterapia o en combinación.
- Sulfasalazina : Especialmente utilizada en combinación en esquemas tipo "triple terapia" (junto con metotrexato e hidroxicloroquina).
- Hidroxicloroquina : Útil en casos leves o como parte de terapias combinadas. Posee un buen perfil de seguridad a largo plazo.

2. Glucocorticoides

Se emplea como terapia puente mientras los FARME comienzan a hacer efecto, ya que estos pueden tardar semanas en actuar. Deben usarse a la dosis mínima efectiva y por el menor tiempo posible para evitar efectos adversos.

Ejemplos:

- Prednisona : El más usado en dosis bajas (5-10 mg/día) como puente terapéutico.
- Metilprednisolona : Utilizada por vía oral o en pulsos intravenosos en exacerbaciones severas.
- Triamcinolona : Puede administrarse por vía intraarticular para control localizado de inflamación.

3. Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE)

No modifican el curso de la enfermedad, pero son útiles para aliviar el dolor y la inflamación . Se recomiendan en fases iniciales o en momentos de exacerbación, siempre a la dosis mínima efectiva.

Ejemplos:

- Ibuprofeno : De uso frecuente, con buen perfil de tolerancia gastrointestinal a dosis bajas.
- Naproxeno : Eficaz en el control del dolor inflamatorio.
- Diclofenaco : Potente antiinflamatorio; debe usarse con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular.
- Celecoxib : Inhibidor selectivo de la COX-2, con menor riesgo de efectos gastrointestinales.

4. Terapias Biológicas

Se utilizan en pacientes con AR moderada o grave que no responden adecuadamente a FARME convencional. Actúan sobre citocinas o células específicas del sistema inmune. Su uso debe estar cuidadosamente indicado y supervisado por el reumatólogo.

Ejemplos:

- Inhibidores del TNF- α :
 - *Etanercept*
 - *Adalimumab*
 - *Infliximab*
 - *Certolizumab pegol*
 - *Golimumab*
- Inhibidores de IL-6 :
 - *Tocilizumab*
 - *Sarilumab*
- Moduladores de células T :
 - *Abatacept*
- Anticuerpos anti-CD20 (depleción de células B) :
 - *Rituximab*

Tratamiento No Farmacológico:

Además de la terapia farmacológica, es esencial implementar medidas no farmacológicas para mejorar la calidad de vida del paciente:

- Educación del Paciente: Informar sobre la naturaleza de la enfermedad, opciones de tratamiento y la importancia de la adherencia terapéutica.
- Rehabilitación Física: Programas de ejercicios supervisados por fisioterapeutas para mantener la movilidad articular, fortalecer músculos y reducir la rigidez.
- Terapia Ocupacional: Adaptación de actividades diarias y uso de dispositivos de asistencia para proteger las articulaciones y facilitar las tareas cotidianas.
- Apoyo Psicológico: Atención a la salud mental para manejar el estrés y la posible depresión asociada con enfermedades crónicas.
- Modificaciones en el Estilo de Vida: Fomentar una dieta equilibrada, mantener un peso saludable y evitar el tabaquismo, ya que este último se ha asociado con una mayor actividad de la enfermedad y menor respuesta al tratamiento.

La combinación de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, bajo la supervisión de un equipo multidisciplinario, es fundamental para el manejo efectivo de la artritis reumatoide y para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

ESCLEROSIS SISTEMICA (ES)

DEFINICIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad crónica autoinmune y sistémica de etiología desconocida que causa un daño microvascular extenso y excesivo depósito de colágeno en la piel y órganos internos. Su presentación es infrecuente pero con alteraciones severas caracterizadas por un alto nivel de heterogeneidad clínica, curso impredecible, alta mortalidad y resistencia al tratamiento, que producen deterioro en la calidad de vida, discapacidad funcional y depresión.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia varía según la región: entre 50 y 300 casos por millón de habitantes; es más frecuente en países desarrollados (EE.UU., Europa). En América Latina los datos son escasos, pero se estima una prevalencia intermedia.

Es mucho más común en mujeres, con una relación entre 3 : 1; y en edad fértil de 15.1.

Suele comenzar entre los 30 y 50 años, es raro en niños y en adultos mayores. A su vez es más frecuente y más grave en personas afrodescendientes, estas poblaciones presentan mayor riesgo de compromiso pulmonar y evolución agresiva.

Formas de clínicas:

- Limitada (más común , evolución lenta)(más común, evolución lenta).
- Difusa (más(más grave, rápida progresión).

ETIOLOGIA

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune crónica y multifactorial , en la que participan factores genéticos, inmunológicos, ambientales y vasculares . Aunque su causa exacta no se conoce, se ha propuesto el siguiente modelo patogénico:

Predisposición genética

- No se hereda directamente, pero hay una mayor susceptibilidad en familiares de primer grado.
- Asociaciones con genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) , especialmente *HLA-DR (DR1, DR2, DR3)* y *HLA-DQ* .

- También se han implicado otros genes relacionados con la respuesta inmune (ej. STAT4 , IRF5).

Factores ambientales

- Pueden actuar como desencadenantes en personas predispuestas:
 - Sílice cristalina (trabajadores de minas, construcción).
 - Solventes orgánicos , hidrocarburos, pesticidas.
 - Infecciones virales como citomegalovirus o parvovirus B19 (aún en investigación).

Disfunción inmunológica

- Activación anormal del sistema inmune:
 - Infiltrado de linfocitos T en tejidos.
 - Activación de linfocitos B y producción de autoanticuerpos :
 - ANA (anticuerpos antinucleares).
 - Anticentromero (forma limitada).
 - Anti-Scl-70 (forma difusa).
 - Secreción de citocinas y mediadores que estimulan a los fibroblastos.

Disfunción vascular

- Uno de los primeros eventos de la enfermedad.
- Daño endotelial con pérdida de capilares y proliferación de la íntima.
- Se produce una vasculopatía obliterante crónica , que contribuye a:
 - Isquemia de tejidos.
 - Activación de fibroblastos → fibrosis progresiva .

FISIOPATOLOGÍA

La esclerosis sistémica (ES), también conocida como esclerodermia sistémica, es una enfermedad autoinmune compleja y multisistémica caracterizada por tres procesos patológicos centrales e interrelacionados: vasculopatía crónica , activación inmune con producción de autoanticuerpos y fibrosis progresiva de piel y órganos internos . Estos mecanismos se desarrollan en un contexto de predisposición genética, influencias ambientales y alteraciones de la regulación inmune.

Disfunción y daño vascular

Uno de los eventos fisiopatológicos más tempranos es la lesión del endotelio vascular , que desencadena una serie de cambios estructurales y funcionales en la microvasculatura. Este

daño lleva a una pérdida de capilares, engrosamiento de la pared vascular por proliferación de la íntima y obliteración de pequeños vasos. Estos cambios se manifiestan clínicamente como fenómeno de Raynaud , una de las primeras señales de la enfermedad.

El endotelio lesionado pierde su capacidad vasodilatadora y comienza a producir mediadores proinflamatorios y profibróticos, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) , factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) , endotelina-1 , y otras citocinas que estimulan a los fibroblastos y promueven la fibrosis.

Activación del sistema inmunológico

La activación inmunológica es otro pilar central de la enfermedad. Se produce una activación persistente de los linfocitos T CD4+ , que se infiltran en la piel y otros órganos afectados. Estos linfocitos secretan citocinas (como IL-4, IL-13 y TGF- β) que favorecen el cambio hacia un fenotipo de fibroblasto activado y secretor de matriz extracelular.

Paralelamente, hay una activación anormal de los linfocitos B , que lleva a la producción de autoanticuerpos , algunos de los cuales son específicos de la enfermedad y están asociados a sus diferentes formas clínicas:

- Anticentromero (forma limitada).
- Anti-topoisomerasa I (Scl-70) (forma difusa).
- Anti-ARN polimerasa III , entre otros.

Aunque estos autoanticuerpos no son directamente patógenos, son marcadores importantes del tipo de afectación sistémica y del pronóstico.

Fibrosis tisular progresiva

El proceso de fibrosis es la consecuencia final de la interacción entre daño vascular, activación inmune y estimulación crónica de los fibroblastos , que se convierten en miofibroblastos . Estas células producen cantidades excesivas de colágeno tipo I y III , así como otras proteínas de la matriz extracelular.

Este depósito anómalo de colágeno ocurre tanto en la piel como en órganos internos como el pulmón, esófago, corazón y riñones. En la piel, esto se traduce en engrosamiento y endurecimiento progresivo; en los pulmones, en fibrosis intersticial; en el sistema digestivo, en alteraciones de la motilidad; y en los riñones, puede desencadenar una crisis renal esclerodérmica potencialmente mortal.

Interacción de los mecanismos

Estos tres componentes (disfunción vascular, autoinmunidad y fibrosis) no ocurren de forma secuencial, sino que se retroalimentan entre sí, perpetuando un ciclo de inflamación, daño y reparación desorganizada. Esto explica la heterogeneidad clínica de la enfermedad, donde diferentes órganos pueden estar afectados en distinto grado y momento, dependiendo de la forma clínica (limitada o difusa) y de los autoanticuerpos presentes.

CLASIFICACION

Por Afección (Limitada a la piel o Sistémica)

Esclerodermia localizada

- Afecta únicamente la piel.
- No comprometa los órganos internos.
- Puede dividirse en dos subtipos:
 - Morfea : Afectación localizada de la piel con placas escleróticas.
 - Esclerosis Lineal : Lesiones en forma de bandas lineales que afectan la piel, en especial en los miembros y la cabeza.

Esclerodermia Sistémica (o Esclerosis Sistémica)

- Afecta tanto la piel como los órganos internos.
- Se asocia a la fibrosis de órganos internos (pulmón, riñón, corazón, etc.) y la vasculopatía.
- Esta es la forma más grave de la enfermedad y se clasifica en dos tipos según la afectación cutánea.

Por Presentación Clínica (Afectación Cutánea)

Afectación Cutánea Limitada

- Afectación distal : Principalmente manos, pies, cara y antebrazos.
- Curso más lento y más benigno.
- Asociado al síndrome CREST :
 - Calcinosis.
 - Raynaud.
 - Esofagopatía.
 - Sclerodactilia.
 - Telangiectasias.
- Autoanticuerpos : Anticentrómero.

Afectación Cutánea Difusa

- Afectación proximal : Abarca el tronco, la cara, los brazos y los muslos.

- Curso rápido y más grave .
- Alta probabilidad de afectar órganos internos tempranamente : pulmón, riñón, corazón.
- Autoanticuerpos : Anti-Scl-70 (anti-topoisomerasa I), Anti-RNA polimerasa III.

CUADRO CLÍNICO

La esclerosis sistémica (SSc) puede afectar cualquier órgano y se clasifica en subtipos cutáneos difusos y limitados, con una expresión clínica diversa que depende de los autoanticuerpos presentes. Algunos pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas de enfermedades autoinmunitarias coexistentes, como polimiositis o lupus.

Presentación Clínica Inicial

- Esclerosis Sistémica Difusa (dcSSc) : La enfermedad progresa rápidamente, con un intervalo corto entre el fenómeno de Raynaud y otros síntomas. Los primeros signos incluyen hinchazón de los dedos, prurito y rigidez articular. La fase inicial es inflamatoria, seguida por una fase fibrosa con engrosamiento cutáneo y pérdida de cabello. El daño orgánico interno, como problemas pulmonares y renales, es común en los primeros años.
- Esclerosis Sistémica Limitada (lcSSc) : La evolución es más lenta, con un largo intervalo entre el fenómeno de Raynaud y la aparición de otros síntomas, como el reflujo gastroesofágico. Las complicaciones pulmonares y renales son raras en las primeras fases.

Compromiso Orgánico

- Fenómeno de Raynaud : Es la complicación más frecuente, caracterizada por episodios de vasoconstricción reversible, utilizados en manos y pies. Puede ser primario o secundario a la SSc y otras enfermedades autoinmunitarias. La capilaroscopia puede ayudar a diferenciar entre la enfermedad primaria y la secundaria.
- Manifestaciones Cutáneas : El engrosamiento cutáneo simétrico es un rasgo distintivo. Comienza en los dedos y avanza hacia el tronco. En etapas tempranas, puede haber hiperpigmentación difusa, pérdida de pigmento (similar al vitíligo) y cambios en la textura de la piel, que se vuelve más tensa y brillante. Con el tiempo, las articulaciones se vuelven rígidas y las contracturas fijas pueden limitar la movilidad. La piel se adelgaza y se vuelve más frágil.
 - Telangiectasias : Dilatación de los capilares, comunes en la cara, manos y labios, y asociadas a la gravedad de la enfermedad microvascular.
 - Úlceras y Acroosteólisis : Las úlceras isquémicas son frecuentes en las superficies extensoras de los dedos, causando infecciones secundarias. La

acroosteólisis se refiere a la resorción ósea en las puntas de los dedos debido a la isquemia.

- Calcinosis Cutánea : Los depósitos de calcio en la piel y tejidos subcutáneos, ocurren en un 40% de los pacientes, especialmente en aquellos con anticuerpos anticentrómero. Estos depósitos pueden causar dolor y complicaciones neurológicas si son grandes.

Manifestaciones pulmonares

Las principales complicaciones pulmonares en la esclerosis sistémica (ES) son la enfermedad pulmonar intersticial (ILD) y la enfermedad vascular pulmonar, que son responsables de la mayoría de las muertes. La ILD se presenta en el 16-43% de los pacientes con síntomas iniciales como disnea de esfuerzo, fatiga y tos seca. En la radiografía torácica, se pueden observar opacidades en los lóbulos inferiores, pero la TCAR es más sensible para el diagnóstico. Los factores de riesgo para ILD incluyen el sexo masculino, la raza negra, el compromiso cutáneo difuso, el reflujo gastroesofágico grave y los anticuerpos contra la topoisomerasa I. La progresión más rápida de ILD ocurre en los primeros tres años.

Hipertensión Arterial Pulmonar (PAH)
 La PAH se produce por la remodelación vascular de arterias pulmonares pequeñas y puede llevar a insuficiencia cardíaca derecha. El cateterismo cardíaco es el estándar para confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad. La detección ecocardiográfica anual es recomendada. La PAH en la SSc tiene un pronóstico peor que la PAH idiopática debido a la presencia concurrente de ILD y complicaciones cardíacas.

Afección Gastrointestinal

Hasta el 90% de los pacientes con SSc tienen afectación gastrointestinal. En el tracto superior, los síntomas más comunes son xerostomía, reflujo gastroesofágico (ERGE) y motilidad esofágica anormal. La ERGE se debe a la hipotensión del esfínter esofágico inferior y la hipomotilidad esofágica. En la endoscopia, pueden encontrarse esofagitis erosiva y estenosis esofágica. Además, el esófago de Barrett puede desarrollarse, lo que aumenta el riesgo de adenocarcinoma, por lo que se recomienda vigilancia endoscópica.

Tubo Digestivo Alto: En el tracto superior, la xerostomía, el reflujo gastroesofágico (ERGE) y las alteraciones de la motilidad esofágica son comunes. La ERGE se explica por la hipotensión del esfínter esofágico inferior, la hipomotilidad y el retraso del vaciamiento gástrico. En la endoscopia, pueden encontrarse esofagitis erosiva, estenosis esofágica y el esófago de Barrett, lo que incrementa el riesgo de adenocarcinoma. Los pacientes con SSc requieren vigilancia endoscópica regular. La gastroparesia, con síntomas de saciedad temprana y distensión abdominal, también es frecuente.

Tubo Digestivo Bajo: La alteración motora intestinal provoca malabsorción, diarrea crónica, pérdida de peso y pseudoobstrucción intestinal. Los pacientes pueden presentar síntomas como dolor abdominal, náuseas y vómitos. La disfunción del colon puede causar estreñimiento grave, prolapso rectal, hemorragia por telangiectasias y divertículos que, en casos raros, pueden perforarse. También se puede observar neumatosis cistoides intestinal, que en casos raros lleva a neumoperitoneo benigno.

Afección renal: crisis renal esclerodérmica

La crisis renal esclerodérmica se caracteriza por hipertensión acelerada y daño renal agudo. Afecta al 10-15% de los pacientes, generalmente en los primeros 4 años. Se presenta con hipertensión (150/90 mm Hg), oliguria y proteinuria. Puede confundirse con trombocitopénica trombótica (TTP) púrpura o microangiopatía trombótica. La oliguria y los valores elevados de creatinina predicen un mal pronóstico. La glomerulonefritis semilunar puede aparecer en algunos casos relacionados con anticuerpos específicos. En la mitad de los pacientes con SSc existe compromiso renal subclínico.

Afección cardíaca

El compromiso cardíaco afecta entre el 10-50% de los pacientes con SSc, siendo más frecuente en la dcSSc. Puede afectar el pericardio (pericarditis, derrame, taponamiento), miocardio (fibrosis y disfunción ventricular), o sistema de conducción (bloqueo y arritmias). La insuficiencia cardíaca puede ocurrir debido a una disfunción sistólica o diastólica. Los marcadores como NT-proBNP y técnicas avanzadas (MRI, ecocardiografía Doppler) ayudan en el diagnóstico. La miocarditis también puede ser una complicación en algunos casos.

Complicaciones musculoesqueléticas

En la SSc, las complicaciones musculoesqueléticas son comunes, como el síndrome del túnel carpiano, artralgia, rigidez y contracturas en las articulaciones, especialmente en manos y muñecas. La fibrosis tendinosa puede generar frotos y aumentar el riesgo de complicaciones cardíacas y renales. La debilidad muscular es frecuente debido a varios factores como atrofia por desuso, desnutrición y fibrosis. También es común la acroosteólisis, con resorción ósea de falanges y cóndilos mandibulares.

Manifestaciones menos reconocidas

La SSc puede afectar las glándulas salivales, provocando boca y ojos secos (síndrome seco). También se observa hipotiroidismo, sobre todo en la lcSSc, y neuropatía sensitiva del trigémino. La disfunción eréctil es frecuente y se debe a insuficiencia vascular. El embarazo puede complicarse con un mayor riesgo de problemas fetales y el agravamiento de complicaciones cardiopulmonares. Además, en mujeres también hay alteraciones en el desempeño sexual.

DIAGNOSTICO

Clínico:

- Manifestaciones cutáneas :
 - Esclerosis de la piel : Engrosamiento y endurecimiento de la piel, especialmente en las manos, rostro y antebrazos. En la dcSSc (esclerosis sistémica difusa), la piel se ve afectada de forma generalizada, mientras que en la lcSSc (esclerosis sistémica limitada), la afectación cutánea es más proximal a las extremidades.
 - Fenómeno de Raynaud : Vasoespasmo de los vasos sanguíneos periféricos, especialmente en los dedos de las manos y pies, con cambios de coloración (palidez, cianosis, rubor).
 - Manos en "patas de gallo" : Piel tensa alrededor de los dedos, que puede verse afectada con contracturas.
- Síntomas sistémicos :
 - Fatiga : Común en las primeras fases de la enfermedad.
 - Dolor muscular y articular : Artralgia y rigidez, con progresión hacia contracturas articulares, especialmente en manos y muñecas.
 - Disfunción gastrointestinal : dificultad para tragar (disfagia), reflujo gastroesofágico (ERGE) y alteraciones en la motilidad intestinal.
- Compromiso pulmonar :
 - Fibrosis pulmonar intersticial : A menudo es subclínica al principio, pero puede progresar hacia insuficiencia respiratoria.
 - Hipertensión pulmonar : Se puede desarrollar en etapas avanzadas.

Físico:

- Engrosamiento de la piel : En zonas como la cara, manos y antebrazos.
- Contracturas articulares : Restricción en el movimiento de las articulaciones, especialmente en los dedos.
- Edema periférico : Suele presentarse en fases tempranas, aunque más común en fases avanzadas de la enfermedad.
- Anomalías en la presión arterial : Hipertensión en la forma más severa (crisis renal esclerodérmica).
- Alteraciones en la auscultación pulmonar : Estertores basales si hay fibrosis pulmonar.
- Ruidos cardíacos anormales : Si hay compromiso pericárdico o fibrosis miocárdica.

Diagnóstico de laboratorio

1. Laboratorio general:

- Pruebas de función renal : Creatinina sérica elevada, urea, con posible descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG).
- Análisis urinario : Puede mostrar proteinuria (nivel), cilindros granulares y hematuria microscópica.
- Examen de anticuerpos :
 - Anticuerpos antinucleares (ANA) : Positivo en la mayoría de los pacientes, especialmente el patrón anticuerpos antinucleares de tipo centromérico en lcSSc y el patrón anticuerpos anti-topoisomerasa (Scl-70) en dcSSc .
 - Anti-RNA polimerasa III : Asociado con una forma más agresiva y mayor riesgo de crisis renal esclerodérmica.
 - Anticuerpos anticentrómero : Frecuente en lcSSc .

2. Función pulmonar :

- Pruebas de espirometría : Para detectar fibrosis pulmonar (disminución de la capacidad vital forzada, FVC) e hipertensión pulmonar .
- Gasometría arterial : Para evaluar la presencia de insuficiencia respiratoria.

3. Pruebas cardíacas :

- Ecocardiografía : Para evaluar hipertensión pulmonar o disfunción miocárdica.
- Resonancia magnética cardíaca : Útil en caso de sospecha de miocarditis.
- NT-proBNP : Aumento en pacientes con compromiso cardíaco, particularmente aquellos con hipertensión pulmonar.

4. Biopsia de piel :

- Puede ayudar a confirmar la esclerosis cutánea, mostrando depósitos de colágeno en las capas dérmicas.

5. Pruebas de función gastrointestinal :

- Manometría esofágica : Detecta alteraciones en la motilidad, comunes en SSc.
- Estudio de tránsito esofágico : Para identificar reflujo gastroesofágico o dilatación del esófago.

Diagnostico diferencial

- Síndrome de Sjögren : Ojos y boca secos, pero con fibrosis glandular en SSc.
- Lupus eritematoso sistémico (LES) : similar en afectación cutánea y articular, pero diferente en serología.
- Polimiositis/Dermatomiositis : Afectación muscular, pero con lesiones cutáneas distintas.

- Esclerodermia localizada : Limitada a la piel, sin compromiso sistémico.
- Enfermedades vasculares : Como vasculitis, pero sin los hallazgos típicos de SSc.
- Fibrosis pulmonar idiopática : Similar en síntomas respiratorios, pero con diferente historia clínica.
- Cáncer : Aumento de riesgo en pacientes con SSc, especialmente adenocarcinoma esofágico o pulmonar.

Componentes del sistema de criterios ACR/EULAR (2013)

El sistema de clasificación se basa en 9 criterios divididos en tres categorías principales: manifestaciones clínicas , manifestaciones serológicas y compromiso de órganos . Se asignan puntos por cada manifestación presente, y un puntaje total de ≥ 9 puntos confirma el diagnóstico de esclerosis sistémica.

1. Manifestaciones clínicas (hasta 6 puntos)

- Engrosamiento de la piel (0-3 puntos):
 - 0 puntos : Sin engrosamiento de la piel.
 - 2 puntos : Engrosamiento limitado de la piel (dedos de manos o pies).
 - 3 puntos : Engrosamiento de la piel que afecta otras áreas más allá de los dedos.
- Fenómeno de Raynaud (0-2 puntos):
 - 0 puntos : No hay fenómeno de Raynaud.
 - 2 puntos : Fenómeno de Raynaud presente.
- Úlceras digitales o gangrena digital (0-2 puntos):
 - 0 puntos : Sin úlceras.
 - 2 puntos : Úlceras digitales presentes.
- Telangiectasias (0-2 puntos):
 - 0 puntos : No hay telangiectasias.
 - 2 puntos : Telangiectasias presentes.
- Afección pulmonar intersticial (0-2 puntos):
 - 0 puntos : No hay compromiso pulmonar.
 - 2 puntos : Presencia de enfisema o fibrosis pulmonar.
- Compromiso cardiovascular (0-2 puntos):
 - 0 puntos : No hay compromiso cardiovascular.
 - 2 puntos : Evidencia de hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca.

2. Manifestaciones serológicas (hasta 3 puntos)

Los anticuerpos específicos son muy importantes en la clasificación:

- Anticuerpos anticentrómero (1 punto):
 - 1 punto : Si se detectan anticuerpos anticentrómero.

- Anticuerpos anti-Scl-70 (topoisomerasa I) (2 puntos):
 - 2 puntos : Si se detectan anticuerpos anti-Scl-70.
- Anticuerpos anti-RNA polimerasa III (3 puntos):
 - 3 puntos : Si se detectan anticuerpos anti-ARN polimerasa III.

3. Compromiso de órganos (hasta 3 puntos)

El compromiso de órganos también es un factor importante en la clasificación, con mayor puntuación dada a afecciones más graves:

- Compromiso renal (0-3 puntos):
 - 0 puntos : Sin compromiso renal.
 - 3 puntos : Crisis renal esclerodérmica o insuficiencia renal grave.
- Compromiso pulmonar (0-3 puntos):
 - 0 puntos : Sin afectación pulmonar.
 - 3 puntos : Fibrosis pulmonar intersticial grave o hipertensión pulmonar.
- Compromiso gastrointestinal (0-3 puntos):
 - 0 puntos : Sin afectación gastrointestinal.
 - 3 puntos : Disfunción grave del tracto gastrointestinal (por ejemplo, acalasia o esófago dilatado).

Cálculo del puntaje

El puntaje se obtiene sumando los puntos de cada categoría. El diagnóstico de esclerosis sistémica se clasifica **como probable** si el paciente alcanza **≥9 puntos** en la evaluación de estos criterios.

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico

En la esclerosis sistémica depende de las diversas complicaciones o afecciones asociadas a la enfermedad. Cada órgano o sistema afectado requiere un enfoque terapéutico específico, con medicamentos dirigidos a controlar los síntomas, reducir la inflamación, prevenir la progresión de la fibrosis y mejorar la función del órgano afectado.

1. Fenómeno de Raynaud :
 - Vasodilatadores :
 - *Bloqueadores de los canales de calcio* (Ej . nifedipina(Ej. nifedipina)): Para mejorar la circulación y reducir la severidad de los episodios de Raynaud.

- *Inhibidores de la fosfodiesterasa 5* (Ej . sildenafil): Ayudan a mejorar la perfusión sanguínea en las extremidades.
- 2. Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) :
 - Inmunosupresores :
 - *Ciclosporina y micofenolato de mofetilo* : Para reducir la progresión de la fibrosis pulmonar.
 - Corticosteroides (en algunos casos): Para tratar la inflamación en etapas tempranas de ILD.
 - Antifibróticos :
 - *Nintedanib y pirfenidona* : Utilizados para ralentizar la progresión de la fibrosis pulmonar en algunos casos.
- 3. Hipertensión pulmonar :
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) :
 - Ejemplo: captopril o enalapril para reducir la presión arterial pulmonar.
 - Antagonistas de los receptores de endotelina (Ej. bosentan) : Para mejorar la función pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar.
 - Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (Ej. sildenafil o tadalafil) : Usados en la hipertensión pulmonar asociada a SSc.
 - Prostaciclina (Ej. epoprostenol) : Para casos más graves de hipertensión pulmonar.
- 4. Trastornos gastrointestinales :
 - Inhibidores de la bomba de protones (IBP) :
 - Ejemplo: omeprazol o esomeprazol para el manejo del reflujo gastroesofágico.
 - Procinéticos :
 - Ejemplo: metoclopramida para tratar la gastroparesia.
 - Antibióticos : Para tratar infecciones oportunistas o bacterianas secundarias a disfunción gastrointestinal.
- 5. Compromiso renal :
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) :
 - Ejemplo: ramipril o enalapril , que ayudan a controlar la hipertensión y protegen la función renal.
 - Antihipertensivos : Para mantener controlada la presión arterial en la crisis esclerodérmica renal.
- 6. Compromiso muscular y articular :
 - Antiinflamatorios no esteroides (AINEs) :
 - Ejemplo: ibuprofeno o naproxeno para aliviar el dolor articular.
 - Corticoides : En dosis bajas o de forma intermitente para reducir la inflamación en las articulaciones.
 - Agonistas de dopamina o antagonistas de los canales de calcio para reducir el dolor muscular en casos de miopatía.
- 7. Tratamiento de la piel :
 - Cremas hidratantes : Para aliviar la sequedad de la piel y mejorar la elasticidad.

- Terapias tópicas inmunosupresoras : Como inhibidores de calcineurina (Ej. tacrolimus) en casos de alteraciones cutáneas.

Otros tratamientos

1. Tratamiento de complicaciones cardíacas :
 - Betabloqueantes : Para controlar la arritmia y mejorar la función del sistema cardiovascular en pacientes con SSc.
 - Antiarrítmicos : Para tratar arritmias, como la fibrilación auricular.
2. Tratamiento inmunosupresor general :
 - Metotrexato o azatioprina : En pacientes con afectación multisistémica y para prevenir la progresión de la fibrosis.

Tratamiento no farmacológico

1. Fisioterapia y ejercicio : Para mejorar la movilidad articular, mantener la función pulmonar y prevenir contracturas.
2. Control de la exposición al frío : Evitar los factores que empeoran el fenómeno de Raynaud.
3. Terapia ocupacional : Para mejorar la funcionalidad en la vida diaria y la independencia.
4. Cuidado dermatológico : Uso de cremas hidratantes y emolientes para la piel.
5. Atención nutricional : Mantener un buen estado nutricional, especialmente si hay disfagia o malabsorción.

CONCLUSION

Las enfermedades autoinmunes sistémicas como el Lupus Eritematoso Sistémico, la Artritis Reumatoide y la Esclerosis Sistémica representan un grupo heterogéneo de patologías de gran impacto clínico, cuya comprensión requiere no solo del dominio de conceptos inmunológicos fundamentales, sino también de la integración de conocimientos clínicos, diagnósticos y terapéuticos; por lo que estas enfermedades no solo comprometen la integridad de órganos y sistemas específicos, sino que también afectan de manera profunda la calidad de vida de quienes las padecen, condicionando su funcionalidad, autonomía y bienestar general.

A lo largo de este trabajo se ha expuesto cómo, a pesar de compartir mecanismos inmunopatológicos comunes, cada una de estas enfermedades presenta características clínicas propias, patrones de afectación distintos y retos particulares tanto para el diagnóstico como para el tratamiento; el estudio del LES ha permitido comprender la complejidad de una enfermedad multisistémica en la que intervienen factores genéticos, ambientales y hormonales, así como un amplio repertorio de autoanticuerpos; en el caso de la AR, se evidencia el papel central de la inflamación sinovial crónica, la destrucción articular progresiva y la importancia del diagnóstico temprano para prevenir secuelas discapacitantes; y finalmente, la ES muestra la gravedad de un proceso patológico en el que confluye la disfunción vascular, la activación inmunológica y la fibrosis como ejes de una enfermedad devastadora y de difícil control.

Por lo tanto el estudio de estas enfermedades permite reafirmar la importancia del estudio de la inmunología clínica como base para entender las complejas interacciones que determinan la aparición y evolución de enfermedades autoinmunes, donde la identificación temprana, el diagnóstico preciso y el tratamiento oportuno son herramientas clave que integradas con un enfoque humanista, permitirán brindar una atención de calidad, eficaz y centrada en el paciente.

REFERENCIAS

1. Jameson L, Kasper D, Loscalzo J, y colaboradores. (2018). *Harrison*, Principios de medicina interna (20ª ed., Vol. 2). McGraw-Hill.}
2. Friedman D, Carrillo S, Ocampo M, y colaboradores. (2019). Guías de práctica clínica para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico del Colegio Mexicano de Reumatología. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/en-clinical-practice-guidelines-for-treatment-articulo-S2173574318301813>
3. Serra L, Morgado D. (2022). FR-Criterios de clasificación 2019 del lupus eritematoso sistémico. Academia Española de Dermatología y Venereología. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-fr-criterios-clasificacion-2019-del-lupus-articulo-S0001731021003720>
4. Nevares A. (2022). Lupus Eritematoso Sistemico. Manual MSD. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculosquel%C3%A9tico-y-conectivo/enfermedades-reum%C3%A1ticas-autoinmunitarias/lupus-eritematoso-sist%C3%A9mico>
5. Guía de Práctica Clínica de Artritis Reumatoide. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) . Recuperado de <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/195GRR.pdf>
6. Asociación de Reumatología de Reumatología(2019). Artritis reumatoide: Diagnóstico y tratamiento . <https://www.reumatologiaclinica.org/en-actualizacion-guia-mexicana-el-tratamiento-articulo-S1699258X13002155>
7. *Instituto Mexicano del Seguro Social. (sf)*. Guía de práctica clínica: Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la esclerosis sistémica . *Recuperado de* <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/439GRR.pdf>
8. Van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S., Baron, M., Tyndall, A., ... y Masi, A. (2013). Criterios de clasificación de 2013 para la esclerosis sistémica: Iniciativa colaborativa del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo. *Arthritis & Rheumatism*, 65 (11), 2737-2747. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/art.3809>