



Mi Universidad

Resúmenes

Jonathan Omar Galdámez Altamirano

Parcial II

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vázquez

Medicina Humana

Cuarto Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 11 de abril del 2025

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico es una red compleja y dinámica de células, órganos y moléculas cuya función principal es proteger al organismo frente a agentes patógenos y mantener la homeostasis interna. Para ello, este sistema debe ser capaz de reconocer lo propio de lo no propio, eliminar posibles amenazas sin dañar los tejidos, y regresar a un estado basal una vez resuelta la respuesta inmunitaria. Este proceso implica una intrincada red de interacciones celulares y moleculares mediadas por citocinas, quimiocinas, receptores co-estimuladores e inhibidores, que en conjunto regulan la activación, proliferación, diferenciación y muerte celular. Cuando estas vías de regulación fallan, pueden surgir estados patológicos como las enfermedades autoinmunes, en las cuales el sistema inmunológico ataca estructuras propias del cuerpo, provocando inflamación crónica y daño tisular.

Uno de los mecanismos más importantes en la regulación inmunológica son las **citocinas y quimiocinas**, moléculas señalizadoras que actúan como mensajeros entre células del sistema inmunitario. Las citocinas incluyen interleucinas, interferones, factores de crecimiento y el factor de necrosis tumoral, entre otros. Estas moléculas modulan la respuesta inmune estimulando o inhibiendo la actividad de células específicas, y su desregulación puede contribuir al desarrollo de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Por otro lado, las quimiocinas son un tipo de citocina especializado en el reclutamiento celular; permiten la migración dirigida de células inmunitarias hacia zonas de infección o inflamación, favoreciendo una respuesta eficiente, pero también participando en la perpetuación de procesos patológicos cuando su señalización se descontrola.

Además de las citocinas, la activación inmunitaria efectiva requiere señales co-estimuladoras. Este proceso, conocido como **co-estimulación**, se refiere a la interacción entre moléculas presentes en células presentadoras de antígenos (como las células dendríticas) y receptores en los linfocitos T. Un ejemplo clásico es la interacción entre CD80/CD86 y CD28. En ausencia de co-estimulación, los linfocitos pueden entrar en un estado de anergia o tolerancia, lo cual es crucial para evitar respuestas autoinmunes. Sin embargo, en ciertas condiciones, estas vías pueden ser inapropiadamente activadas o inhibidas, alterando la homeostasis inmunológica y facilitando la aparición de enfermedades.

La **tolerancia inmunológica** es otro componente esencial en la regulación del sistema inmune. Se refiere a la capacidad del organismo para no atacar sus propios antígenos. Esta puede ser central (durante el desarrollo de células inmunes en la médula ósea o el timo) o periférica (fuera de estos órganos). Cuando los mecanismos de tolerancia fallan, se puede desarrollar **autoinmunidad**, un estado en el cual el sistema inmunológico reconoce y ataca tejidos propios. Aunque la autoinmunidad puede ocurrir en personas sanas de

forma transitoria y controlada, cuando se vuelve persistente y causa daño clínicamente significativo, hablamos de **enfermedades autoinmunes**.

Las **enfermedades autoinmunes** son un grupo heterogéneo de trastornos que comparten la pérdida de la tolerancia inmunológica y la activación inapropiada de linfocitos T y B contra autoantígenos. Estas enfermedades pueden ser sistémicas, afectando múltiples órganos, o específicas de un solo tejido. Entre las más representativas se encuentran el **lupus eritematoso sistémico (LES)**, la **artritis reumatoide (AR)** y la **esclerosis múltiple (EM)**.

El **lupus eritematoso sistémico** es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra componentes del núcleo celular, como el ADN de doble cadena. Clínicamente, se manifiesta con una gran variedad de síntomas, incluyendo lesiones cutáneas, artritis, nefritis, alteraciones hematológicas y neurológicas. El LES es prototípico por su heterogeneidad clínica e inmunológica, y su tratamiento requiere inmunosupresión a largo plazo.

La **artritis reumatoide**, por su parte, es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente las articulaciones, causando dolor, hinchazón y destrucción progresiva del cartílago articular. Su fisiopatología involucra la activación persistente de linfocitos T y B, la formación de complejos inmunes, y la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6, lo que ha llevado al desarrollo de terapias biológicas dirigidas específicamente contra estas moléculas.

La **esclerosis múltiple** es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central en la que el sistema inmune ataca la mielina, la sustancia que recubre las fibras nerviosas. Esta desmielinización provoca una transmisión nerviosa alterada, lo cual se traduce en síntomas neurológicos como debilidad muscular, alteraciones visuales y problemas de coordinación. A diferencia de otras enfermedades autoinmunes, la EM presenta una importante participación de la barrera hematoencefálica y procesos de neurodegeneración asociados.

En conjunto, estos procesos reflejan la importancia de la regulación precisa del sistema inmunológico y cómo su desregulación puede conducir a enfermedades complejas, crónicas y, muchas veces, incapacitantes. La investigación en citocinas, co-estimulación y mecanismos de tolerancia continúa siendo clave para comprender mejor la inmunología humana y desarrollar tratamientos más efectivos y específicos para las enfermedades autoinmunes

Índice

INTRODUCCIÓN	2
Inmunidad adaptativa	6
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	8
Epidemiología	8
Fisiopatología	8
Cuadro Clínico	8
Diagnóstico.....	9
Tratamiento.....	9
Bibliografía	10
Artritis Reumatoide	10
Epidemiología.....	11
Fisiopatología	14
Diagnóstico.....	17
Cuadro clínico.....	20
1. Síntomas Articulares.....	20
2. Síntomas Extraarticulares (Manifestaciones Sistémicas).....	22
3. Evolución de la Enfermedad	24
Tratamiento.....	26
1. Tratamientos Farmacológicos.....	26
2. Tratamientos No Farmacológicos.....	28
3. Tratamientos Adicionales y Complementarios	29
4. Manejo de Comorbilidades y Complicaciones	30
BIBLIOGRAFÍAS:	31
ESCLEROSIS SISTÉMICA	32
Epidemiología	32
Fisiopatología	33
Diagnóstico.....	35
2. Pruebas de laboratorio.....	35
3. Criterios diagnósticos (ACR/EULAR 2013).....	35
4. Pruebas complementarias	36
Cuadro clínico.....	36

Tratamiento.....	37
🔴 Tratamiento del daño vascular en la ES.....	37
🧬 Tratamiento de la fibrosis en la ES.....	38
BIBLIOGRAFÍAS:	39

Inmunidad adaptativa

3-A

Jonathan Omar G. A.

Act. 1

Inmunidad adaptativa.

Portada?

8

La respuesta inmunitaria adaptativa está mediada por células denominadas linfocitos y sus productos. Los linfocitos expresan receptores muy diversos capaces de reconocer un número grande de antígenos, hay dos poblaciones principales, conocidos como Linfocitos B y Linfocitos T, que median diferentes tipos de respuesta inmunitaria. Las propiedades fundamentales del sistema adaptativo reflejan las características de los linfocitos que median esta respuesta,

- **Especificidad y diversidad.** Las respuestas son precisamente específicas frente a los distintos antígenos y a menudo de diferentes porciones de un solo complejo proteínico, de un polisacárido o de cualquier otra molécula aquellos complejos son reconocidos como determinantes o epítopos. En las personas sin inmunizar hay clones de linfocitos dotados de diversas especificidades, que son capaces de reconocer un antígeno, según esta hipótesis que explicara como selección clonal fue conocida por Macfarlane Burnet en 1957. Otra propiedad que caracteriza el repertorio linfocítico de reconocer un número elevado de antígenos, denominada diversidad, es el resultado de la viabilidad de la estructura de los lugares de antígeno-linfocito. La expresión de diferentes linfocitos, dicho de otro modo los diferentes clones de LT y LB es la razón de que son receptores que muestran una distribución clonal. Los mecanismos moleculares que generan esta diversidad.

- **Memoria.** La exposición del sistema inmunitario a un antígeno extraño favorece su capacidad para responder de nuevo a ese mismo antígeno, la respuesta a esta segunda exposición y a las sucesivas, denominadas respuestas secundarias inmunitarias, suelen ser más rápidas y de mayor magnitud, más amplias que la primera respuesta inmunitaria a ese antígeno y esto se debe a que cada exposición a un antígeno se genera linfocitos de memoria de larga vida específicos contra los antígenos, en la segunda respuesta existe una acumulación más numerosa que los linfocitos vírgenes específicos frente a ese antígeno que había en la primera exposición persistente o recurrente. Los linfocitos reaccionan con mayor rapidez y fuerza

- **Tolerancia de lo propio.** Una de las propiedades más destacables del sistema inmunitario adaptativo es su capacidad para reconocer muchos antígenos extraños, responder a ellos y eliminarlos sin reaccionar contra las sustancias antigénicas del mismo individuo (propias). La tolerancia (frente a los antígenos propios) o autotolerancia entre ellos los linfocitos que expresan receptores específicos para antígenos propios, la inactivación de los linfocitos autorreactivos o la supresión de las células por otras células de aquí las enfermedades autoinmunes.

Debido a la capacidad linfocítica y de otras células de migrar por el sistema circulatorio también se logra denominar inmunidad adaptativa sistémica, esto que si incluso una respuesta comienza en un lugar, puede conferir protección en lugares diferentes.

La respuesta está mediada o regulada por un sistema de asas de retroalimentación positiva que amplifica la reacción y por mecanismos de control que impiden

Portada 2

Jonathan M...

...s inapropiadas o patológicas, esta reacción capacita a numerosos linfocitos eliminar al microorganismo extraño, y con esto se activan mecanismos que evitan la sobre activación excesiva de linfocitos que puedan causar daños colaterales a los tejidos.

Dentro de la respuesta adaptativa existen dos tipos, la respuesta humoral y la respuesta celular; dentro de la respuesta humoral cuenta con moléculas presentes en la sangre y en las secreciones de mucosa que reciben el nombre de anticuerpos, producidos por los linfocitos B, los anticuerpos reconocen al antígeno extraño, neutralizan la infecciosidad de los microorganismos y los marcan para su eliminación por los fagocitos y el sistema de complemento, la inmunidad humoral es la principal mecanismo contra los microbios extracelulares y sus toxinas. Mientras la inmunidad celular queda a cargo de los Linfocitos T, en algunos casos los microbios son ingeridos por los fagocitos y sobreviven en su interior, sobre todo los virus, infectan a varias células del hospedador y se replican en ellas, la inmunidad celular fomenta la destrucción de las células que capturan a los microorganismos para suprimir los reservorios, y dentro de ella se encuentra dividida en inmunidad activa y pasiva, la activa directamente es activada por un microorganismo mientras que la pasiva es transferir anticuerpos de un usuario a otro sin haberse expuesto a dicho microorganismo. La respuesta adaptativa se produce en varios pasos comenzando con la captura del antígeno, la mayoría ingresan por las barreras epiteliales colonizando los tejidos, esto requiere la captación del antígeno y su exposición frente a un linfocito específico, las células que cumplen esta misión se denominan, células presentadoras de antígeno (CD) → como las más especializadas encargadas de atrapar a los antígenos microbianos que penetran desde el medio externo, transportarlos hacia los órganos linfáticos y presentárselos a unos linfocitos T vírgenes para desencadenar la respuesta inmunitaria.

Estructura de anticuerpos
función, características y morfología

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica y multisistémica en la que el sistema inmunológico pierde la capacidad de distinguir entre las células propias y las extrañas, generando una respuesta inmunitaria inapropiada contra los tejidos del propio cuerpo.

Esta respuesta anómala provoca inflamación y daño en múltiples órganos y sistemas, incluyendo la piel, las articulaciones, los riñones, el sistema nervioso, el corazón y los vasos sanguíneos. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos, especialmente los dirigidos contra componentes del núcleo celular como el ADN de doble cadena (anti-dsDNA).

El LES es una enfermedad de curso variable, con periodos de remisión y exacerbaciones, y su presentación clínica es muy heterogénea, lo que complica el diagnóstico. Es más frecuente en mujeres, especialmente en edad fértil, y su etiología es multifactorial, con factores genéticos, hormonales, ambientales e inmunológicos implicados

Epidemiología

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta principalmente a mujeres en edad fértil, con una prevalencia mucho más alta en mujeres que en hombres, con una relación aproximada de 9:1. La prevalencia varía según la etnia, siendo más común en personas de origen afroamericano, latinoamericano y asiático. Se estima que la prevalencia global del LES es de aproximadamente 20 a 150 casos por 100,000 habitantes. Es más frecuente entre los 15 y 45 años, aunque puede aparecer a cualquier edad.

Fisiopatología

El LES se caracteriza por una disfunción del sistema inmunológico que provoca la producción de autoanticuerpos contra diversos componentes celulares. Los mecanismos subyacentes incluyen la activación anormal de linfocitos T y B, la producción de citoquinas proinflamatorias, y la formación de complejos inmunes (anticuerpo-antígeno) que se depositan en diferentes órganos, causando inflamación y daño tisular. Esto genera una respuesta inflamatoria sistémica que afecta a múltiples órganos, incluidos la piel, los riñones, las articulaciones y el sistema cardiovascular.

Cuadro Clínico

El cuadro clínico del LES es altamente variable y puede incluir:

- **Manifestaciones cutáneas:** erupción en alas de mariposa en la cara, lesiones discoides, fotosensibilidad.

- **Afección articular:** artralgias y artritis no destructiva, que afectan principalmente a las muñecas, manos, rodillas y codos.
- **Compromiso renal:** lupus eritematoso sistémico puede causar nefritis lúpica, que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad.
- **Manifestaciones hematológicas:** anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia.
- **Síntomas generales:** fiebre, fatiga, pérdida de peso.
- **Afección cardiopulmonar:** pericarditis, pleuritis, y riesgo de enfermedades cardiovasculares.
- **Sistema nervioso central:** puede haber manifestaciones neurológicas, como psicosis, convulsiones y alteraciones cognitivas.

Diagnóstico

El diagnóstico del LES se basa en los síntomas clínicos y en los resultados de pruebas de laboratorio. No existe una única prueba diagnóstica, pero se utilizan varios criterios, como los del **Sistema de Criterios de Clasificación del Lupus Eritematoso (ACR)** y el **Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)**. Entre los hallazgos diagnósticos más relevantes están:

- **Autoanticuerpos:** el anticuerpo antinuclear (ANA) es positivo en la mayoría de los pacientes, aunque no es específico del LES. Otros autoanticuerpos, como los anti-DNA de doble cadena, los anticuerpos anti-Smith (anti-Sm) y los anticuerpos antifosfolípidos, son más específicos.
- **Biopsia renal:** en casos de afectación renal, la biopsia puede mostrar la presencia de depósitos inmunológicos y daño glomerular.
- **Pruebas de función renal y hepática:** la presencia de alteraciones en estas pruebas puede indicar compromiso de los órganos internos.

Tratamiento

El tratamiento del LES tiene como objetivo controlar los síntomas, prevenir las recaídas y minimizar el daño orgánico. Incluye:

- **Fármacos antiinflamatorios:** como los AINEs (antiinflamatorios no esteroides) para el control de los síntomas articulares y cutáneos leves.
- **Corticoides:** son utilizados en dosis altas para controlar brotes agudos y reducir la inflamación sistémica, aunque su uso prolongado debe ser evitado por sus efectos secundarios.

- **Antimaláricos:** como la cloroquina y la hidroxicloroquina, que son efectivos para controlar las manifestaciones cutáneas y articulares, y reducen la frecuencia de los brotes.
- **Inmunosupresores:** como el metotrexato, la azatioprina y la ciclofosfamida, se emplean para casos graves o cuando se presenta afectación orgánica significativa (riñón, sistema nervioso).
- **Biológicos:** el belimumab, un inhibidor de la proteína B-lymphocyte stimulator (BLyS), es una opción en pacientes con formas moderadas a graves de la enfermedad.
- **Manejo de comorbilidades:** es crucial controlar otros factores de riesgo, como la hipertensión, las alteraciones lipídicas y la prevención de eventos trombóticos.

Bibliografía

1. *Rojas-Villarraga, A., et al. "Lupus eritematoso sistémico: una revisión de los aspectos clínicos y terapéuticos." Revista de Medicina Clínica con Orientación Familia. 2016.*

Artritis Reumatoide

La **artritis reumatoide** 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 además de ser una enfermedad autoinmune crónica que afecta principalmente a las articulaciones, aunque también puede afectar otros órganos del cuerpo. En esta condición, el sistema inmunológico, que normalmente defiende al cuerpo de infecciones, ataca por error el tejido sano de las articulaciones, provocando inflamación, dolor, hinchazón y rigidez. Con el tiempo, la inflamación puede causar daño en las articulaciones, lo que puede llevar a la deformidad y pérdida de función. Los síntomas suelen aparecer de manera gradual y afectan generalmente a las articulaciones de las manos, muñecas, rodillas y pies, aunque pueden involucrar cualquier articulación. La enfermedad también puede causar fatiga, fiebre y pérdida de peso. Es una enfermedad crónica, por lo que los pacientes requieren tratamiento continuo para controlar los síntomas y prevenir daños adicionales en las articulaciones. El

tratamiento puede incluir medicamentos, terapias físicas y, en algunos casos, cirugía

Epidemiología

Es más frecuente en mujeres que en hombres en una relación 3:1; el inicio es de los 40 a los 60 años, pero puede aparecer a cualquier edad. La sinovitis afecta a las articulaciones durante el curso de la enfermedad y puede producir destrucción del cartílago, erosiones óseas, deformidades articulares y diversos grados de discapacidad.

La AR afecta aproximadamente entre 0.3 y 1.2% de la población mundial, con variaciones de frecuencia que dependen de los países y las etnias. En Latinoamérica, la prevalencia se ha estimado entre 0.2 y 0.5% en población mayor de 16 años de edad.

La etiología es diversa e incluye factores genéticos, agentes infecciosos, nutricionales y el tabaquismo.

las muñecas fueron las articulaciones más afectadas con 44.6% (IC 95%: 39.5-49.6%). La manifestación extraarticular con más alta prevalencia fue la astenia con 9.9% (IC 95%: 6.9-12.9%); el diagnóstico predominante de acuerdo con el CIE-10 fue la artritis reumatoide seropositiva con 59.8% (IC 95%: 54.8-64.8%) y se encontró el factor reumatoide positivo alto en un 78.3% (IC 95%: 74.1%-82.5%); el tratamiento predominante fue con terapia combinada al diagnóstico en un 97.6%, (IC 95%: 96.0-99.1%). La duración del tratamiento fue > 10 años en el 34.1% (IC 95%: 29.2-38.8%).

Durante los últimos 30 años, numerosos científicos han estudiado extensamente la variación de la prevalencia e incidencia de **AR**. Estos estudios han demostrado que la **AR** es una enfermedad distribuida en todo el mundo, independientemente de la raza, el sexo, la etnia, la nacionalidad, la edad, etc. Sin embargo, los resultados de las mediciones de prevalencia e incidencia varían según las características de la población y han cambiado con el tiempo.

Estudios epidemiológicos que miden la prevalencia de **AR** en algunos países europeos, asiáticos, de América del Norte y América del Sur informan que las tasas de prevalencia más bajas entre los años de 1990 al 2005 estaban en Serbia, China, Francia, Italia y EE. UU, mientras que las más altas estaban en Japón y Argentina. En estos casos todos los estudios no fueron del mismo tipo, por lo que puede haber sesgos metodológicos.

Existen diferencias de género en la prevalencia de **AR**. Todos los estudios informaron de tres a cinco una prevalencia más alta de **AR** en mujeres que en

hombres. La diferencia más significativa fue reportada por el estudio argentino (mujeres 3,2 %, hombres 0,6 %), mientras que los valores más cercanos fueron reportados en Serbia (mujeres 0,29 %, hombres 0,09 %).

La prevalencia de **AR** ha aumentado casi unánimemente desde 1990 hasta la fecha. El mayor incremento se observó en la población española. Sin embargo, en Japón y Argentina las tasas de prevalencia han disminuido a lo largo de los años. Hoy en día, la tasa de prevalencia global de **AR** es de alrededor del 1 % y es más común en mujeres, con pequeñas fluctuaciones continuas y un aparente crecimiento de sur a norte y del campo a las áreas metropolitanas.

Desde una perspectiva epidemiológica, la incidencia de **AR** varía según la edad y la población. Se han realizado estudios durante años para medir la incidencia en ciertas áreas geográficas y para identificar las variables que han dado lugar a diferentes resultados. Los métodos de recopilación de datos utilizados generalmente son de estudios observacionales, incluido el inicio de estudios de cohortes, longitudinales, revisión de historias clínicas y estudios de casos y controles.

En estudios realizados se ha encontrado dentro de los países con menor incidencia a Japón (8 casos por 100 000 habitantes) y Francia (8,8 casos por 100 000 habitantes). La tasa de incidencia más alta se ha observado en EE. UU. (44,6 casos por 100 000 habitantes). También se ha informado que la incidencia en las mujeres es significativamente mayor que en los hombres. Sin embargo, estudios recientes muestran una incidencia fluctuante durante las últimas tres décadas. Por lo tanto, las tasas de incidencia en EE. UU. osciló entre 40 casos por 100 000 habitantes en 1994 y 43 casos por 100 000 habitantes en 2004 y en la actualidad la **AR** tiene una incidencia de 41 casos por 100 000.9

La influencia de la edad en la incidencia de **AR** ha sido evaluada por estudios que han mostrado un aumento con la edad hasta los 80 años cuando comienza a declinar. Además, la tasa de incidencia ha disminuido progresivamente en los últimos 60 años, siendo mucho más significativa entre las mujeres.

Varios estudios han informado diferencias en las tasas de incidencia a nivel regional dentro de los países. Una posible explicación de estas variaciones puede haber sido ambiental por la exposición a productos químicos, cambios climáticos, enfermedades infecciosas y alimentos. Además, se ha informado que personas de bajo nivel socioeconómico, que viven en zonas rurales durante la infancia, tienen un mayor riesgo de desarrollar **AR** en la edad adulta. Algunos estudios han informado que el Reino Unido tiene la tasa de incidencia estandarizada más alta (27,5 casos por 100 000 habitantes) y Canadá ha tenido el mayor aumento en la tasa de incidencia en los últimos 30 años. Las razones del aumento de la tasa de

incidencia no tienen explicación inequívoca, pero los factores de riesgo pueden jugar un papel importante.

Factores de riesgo

Por otra parte, la **AR** es una enfermedad multifactorial causada por factores genéticos, ambientales y estocásticos. El riesgo genético de AR que ha sido estimado por estudios científicos es de aproximadamente 50 %. La presencia o ausencia de factor reumatoide (FR) y ACPA pueden dividir la AR en dos tipos (seropositivo y seronegativo) y también existen diferencias entre los factores de riesgo implicados. Alelos de riesgo del no receptor de tirosina fosfatasa tipo 22 (PTPN22), alelos relacionados con el antígeno leucocitario D humano (HLA-DR) y factor 1 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral y componente 5 del complemento (TRAF1 / Los genes relacionados con C5) son los principales factores genéticos asociados con un subtipo positivo para ACPA, mientras que el factor regulador de interferón 5 (IRF-5) se limita al subtipo negativo para ACPA.

Como contribuyentes importantes a la salud de la población, los factores de riesgo ambientales juegan un papel importante en la gestión de la **AR**. Como otras enfermedades, el tabaquismo está relacionado con el desarrollo o exacerbación de la **AR**. La primera evidencia de la asociación de fumadores con un mayor riesgo de AR se observó por casualidad en un estudio con un propósito diferente. Desde entonces, se ha convertido en el factor de riesgo de AR mejor descrito. Los químicos nocivos en los productos de tabaco se han evaluado exhaustivamente y los resultados sugieren que fumar emite una señal específica.

El tabaquismo puede estar relacionado con un contexto genético específico en la activación de un subtipo particular de AR. Se ha informado que fumar afecta la AR positiva para RF o ACPA,¹⁶ y tiene muy poco o ningún efecto sobre la AR ACPA negativa. Además, el riesgo de desarrollar AR ACPA positiva es mucho mayor en los fumadores que portan alelos de epítipo compartido HLA-DR Beta 1. No se ha observado que ninguna asociación entre fumadores pasivos y el riesgo de desarrollar **AR**.

La exposición al polvo de sílice es un tipo de exposición ocupacional que afecta a la **AR**. Se ha informado también que existe una asociación entre la silicosis y la **AR**, que afecta principalmente a pacientes con **AR ACPA** positivo. La exposición crónica a la sílice puede provocar neumoconiosis reumatoide, también conocido como síndrome de Caplan, una enfermedad rara de los pacientes con AR que han desarrollado silicosis.

Los **factores dietéticos** y los hábitos de consumo también se han evaluado a lo largo del tiempo. Los agentes dietéticos influyen en la AR y la evidencia ha

demostrado que los períodos de ayuno y las dietas vegetarianas pueden disminuir la evolución de la **AR**. Además, evitar las carnes rojas y aumentar el consumo de frutas y pescado azul puede estar asociado con una disminución del riesgo de AR.

El consumo de café puede ser un factor de riesgo de AR, una posible explicación es la participación en la producción de FR. Se ha informado en un estudio de casos y controles que el consumo de alcohol puede tener un efecto beneficioso sobre la AR al reducir el riesgo de desarrollar AR ACPA positiva, pero esta hipótesis requiere una investigación adicional. Por tanto, conviene plantearse una dieta personalizada para cada persona.

Las infecciones son factores de riesgo biológicos que pueden desencadenar el desarrollo de AR. Un estudio de cohorte comparativo informó que el riesgo de infecciones articulares, cutáneas y óseas es mucho mayor en pacientes con AR en comparación con las enfermedades reumáticas no inflamatorias. Además, se han identificado factores desencadenantes bacterianos en el caso de la artritis de Lyme, una enfermedad con muchas similitudes con la AR. *Porphyromonas gingivalis* es una bacteria patógena que causa la enfermedad periodontal. Debido a su papel en la inducción de la citrulinación y la promoción de la génesis de los osteoclastos, se ha reportado una asociación entre la AR y la enfermedad periodontal.

Una caracterización completa de la interacción entre medio ambiente, genes y los factores estocásticos pueden ser la base para comprender la complejidad de los mecanismos biomoleculares que coordinan la AR

Fisiopatología

La fisiopatología de la AR es heterogénea y multifactorial. En ella, se combinan factores genéticos, hormonales, ambientales y autoinmunitarios. Se esclarece que una enfermedad autoinmune es causada por el sistema inmunitario, que ataca las células del propio organismo. En este caso, dicho sistema se convierte en el agresor y ataca al organismo, en vez de protegerlo.

Existe una respuesta inmune exagerada contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo. Están relacionadas con el reconocimiento proteico entre las superficies de las membranas celulares del sistema inmunitario. Así, cuando las **glucoproteínas** de reconocimiento no coinciden, el sistema inmunitario comienzan a atacar al propio organismo. Por tanto, la causa tiene que ver a veces con la predisposición o mutaciones genéticas que codifican proteínas diferentes, bien en las células inmunitarias o en las orgánicas. En la **AR**, aunque el trastorno es de causa desconocida, la autoinmunidad juega un papel primordial en su origen, en su cronicidad y progresión. La enfermedad se asocia con la presencia de autoanticuerpos (particularmente el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos cíclicos

citrulinados). El proceso inflamatorio está mediado por mediadores solubles, en su mayoría citocinas, factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extraarticulares.

Las citocinas son glucoproteínas de bajo peso molecular, vida media corta, producidas principalmente por las células del sistema inmunológico, células de otros tejidos, y son mediadores de la transmisión de señales intercelulares. En la membrana sinovial se produce una infiltración por células inflamatorias, entre las que los linfocitos Th17 secretan la citosina il-17 que parece desempeñar un papel iniciador al interactuar con células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Los macrófagos secretan el factor de necrosis tumoral alfa (tnf-alfa) y la il-1, implicadas en la perpetuación de la inflamación crónica en la **AR**.

Los **fibroblastos sinoviales** son activados por el microambiente local y posteriormente adquieren un fenotipo pseudo-maligno con regulación de oncogenes, inhibición de la apoptosis y secreción de citocinas, quimiocinas, metaloproteinasas de la matriz y catepsinas, que median el proceso inflamatorio crónico y catalizan la destrucción articular. Por último, a nivel articular se produce una activación e **hiperplasia de los mastocitos**. El **pannus** (*tejido fibrovascular o granulomatoso anormal que puede desarrollarse en diversas partes del cuerpo*) invade y destruye el cartílago articular adyacente. Los osteoclastos del hueso periarticular conducen a la resorción y forman las erosiones óseas. La angiogénesis o neovascularización a partir de vasos preexistentes es un proceso precoz y crítico que depende de la activación, migración y proliferación de células endoteliales, donde la il-17 tiene un papel importante, ya que potencia la actividad de otras citocinas proinflamatorias, estimula la diferenciación de los osteoclastos e induce la degradación directa de los proteoglucanos del cartílago. La **AR** afecta también otros órganos o sistemas, induciendo inflamación y fibrosis, arteriosclerosis precoz o manifestaciones sistémicas (astenia marcada, anemia, anorexia y osteoporosis). El tnf-alfa es un estímulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios (citocinas, metaloproteinasas, óxido nítrico, prostaglandina E2, etc.), mientras que la il-1 media la destrucción de cartílago y hueso (a través de la secreción de metaloproteinasas, disminución de la síntesis de glucosaminoglucanos, etc.). Las terapias biológicas de hoy en día van dirigidas principalmente al tnf-alfa y la il-1.

Procesos inmunológicos

Los procesos inmunológicos pueden ocurrir muchos años antes de que se noten los síntomas de inflamación articular, la llamada fase pre-AR. Las interacciones

entre modificaciones epigenéticas en la estructura genómica y los factores ambientales pueden conducir a autoantígenos modificados como en el caso de las inmunoglobulinas G (IgG), colágeno tipo 2 y vimentina. Estas proteínas con residuos de arginina pueden ser convertidas en citrulina por peptidil arginina deiminasa en una modificación postraducciona llamada citrulinación. Además, los trastornos de las articulaciones como la hiperplasia o las infecciones sinoviales pueden desencadenar la liberación de citocinas que pueden causar inflamación de las articulaciones y también modificar autoantígenos.

Debido a los genes de susceptibilidad HLA-DR1 y HLA-DR4, el sistema inmunológico no es capaz de reconocer proteínas citrulinadas (vimentina, colágeno tipo II, histonas, fibrina, fibronectina, antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr, α -enolasa) como autoestructuras. Los antígenos son captados por las células presentadoras de antígeno (APC), que son células dendríticas que se activan para iniciar una respuesta inmune. Todo el complejo migra al ganglio linfático, donde tiene lugar la activación de las células T auxiliares CD4 +. Además, el centro germinal del ganglio linfático contiene células B que se activan mediante señales recíprocas y secuenciales con células T, un proceso inmunológico llamado coestimulación.

Un ejemplo de coestimulación es la interacción entre CD28 y CD80 / 86. En este nivel, las células B experimentan hipermutación somática o recombinación de cambio de clase y comienzan a proliferar y diferenciar las células intraplasmáticas que producen autoanticuerpos dependiendo de los receptores de las células precursoras. Los autoanticuerpos son proteínas producidas por un sistema inmunológico que ya no discrimina las estructuras propias de las no propias, por lo que los tejidos propios y los órganos son atacados accidentalmente.

El FR y la ACPA son los autoanticuerpos más estudiados involucrado en AR. El FR es un anticuerpo IgM con una especificidad de prueba del 85 % en pacientes con AR, que se dirige a la porción Fc de IgG, también llamada región constante. También forma un complejo inmunitario con IgG y proteína del complemento, un complejo capaz de migrar en el líquido sinovial. Sin embargo, la ACPA es más específico para la AR y se dirige a las proteínas citrulinadas y después de sus interacciones de unión, se forman complejos inmunes con una acumulación en el líquido sinovial.

En el ámbito de la AR, la contaminación del aire, que consiste en una mezcla de materiales particulados en suspensión (PM) de diversos tamaños y gases (nitros, ozono, dióxido de azufre y monóxido de carbono), ha recibido recientemente una atención creciente. Los contaminantes se liberan al aire a través de una variedad de fuentes naturales y artificiales, incluida la agricultura, la combustión de combustibles fósiles, las industrias químicas, el uso de disolventes, las erupciones volcánicas, el polvo arrastrado por el viento, las emisiones de las

plantas, etc. El impacto clínico de la contaminación del aire es considerado principalmente en relación con las enfermedades respiratorias. Se ha informado que los alvéolos, una parte importante del sistema respiratorio que filtra el oxígeno y el dióxido de carbono, están dañados por el ozono. Los contaminantes también pueden causar daño secundario al tejido pulmonar al reaccionar con diferentes enzimas, lo que resulta en inflamación o infección pulmonar.

Otro elemento importante con implicaciones en la patogenia de la AR es la microbiota intestinal, la población bacteriana más densamente colonizada dentro del cuerpo humano. La etiología de la AR también está relacionada con la disbiosis intestinal, que conduce a ciertas vías y mecanismos autoinmunes, como la estimulación de APC mediante la activación de receptores tipo toll (TLR) o receptores tipo nod (NLR), mimetismo molecular, alteraciones en la permeabilidad intestinal, promoción de la diferenciación de las células T y la amplificación de la inflamación de la mucosa a través de determinadas vías.

Diagnóstico

Una parte esencial del manejo de la **AR** es la evaluación de los aspectos clínicos, incluyendo signos y síntomas, biomarcadores pronósticos de laboratorio, diagnóstico diferencial, complicaciones y manifestaciones extraarticulares, entre otras. El diagnóstico precoz y preciso de la **AR** es muy importante para diferenciar entre tipos de artritis y tipos de enfermedades autoinmunes para establecer rápidamente el tratamiento correcto y prevenir complicaciones a largo plazo.

El ACR de 2010 y la European League Against (EULAR) evalúan un conjunto de variables como criterios de clasificación del reumatismo para la **AR**, como factores de riesgo, número y tipo de articulaciones afectadas y duración de los síntomas, con el fin de redefinir el enfoque de la gestión de la fase tardía a la detección temprana de la **AR**. El sistema de clasificación expone las condiciones a las que corresponde una determinada puntuación y debe ser reexaminado con el tiempo:

- 2-10 articulaciones grandes = 1
- 1-3 articulaciones pequeñas (articulaciones grandes) = 2
- 4-10 articulaciones pequeñas (articulaciones grandes) = 3
- > 10 articulaciones (1 articulación pequeña + cualquier otra) = 5
- Factor reumatoide negativo y ACPA negativo = 0
- Límite superior normal de Factor reumatoide o ACPA 3 positivos bajos para el ensayo de laboratorio local = 2

- Factor reumatoide o ACPA positivos altos > 3 límite superior de la normalidad = 3
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) anormal o proteína C reactiva (PCR) anormal = 1
- PCR normal y VSG normal = 0
- Si el paciente refirió dolor, hinchazón y sensibilidad a la palpación por 6 semanas = 1.

Los pacientes con una puntuación de 6 se pueden clasificar como pacientes con **AR**. Para ser elegible para una nueva serie de pruebas, se deben cumplir dos condiciones obligatorias. La primera es la necesidad de evidencia de sinovitis, con hinchazón en al menos una articulación evaluada por un especialista, sin incluir las típicas articulaciones involucradas en la artrosis: la primera articulación metatarsofalángica, la primera articulación carpometacarpiana y la articulación interfalángica distal. La segunda condición para aplicar los criterios es que el paciente no tenga otro diagnóstico de sinovitis. Además, la categoría de articulaciones grandes incluye tobillos, caderas, codos, hombros y rodillas, mientras que la categoría de articulaciones pequeñas incluye articulaciones interfalángicas proximales, muñecas y articulaciones metatarsofalángicas segunda a quinta.

Se han descrito algoritmos para el diagnóstico de **AR** precoz, con diferente desarrollo, según las características de cada paciente. Como patrón general de la enfermedad, la **AR** presenta un inicio insidioso con progresión gradual, y se asocia con dolor articular, sensibilidad, hinchazón y daño articular simétrico. La **AR** se observa predominantemente en el grupo de ancianos y, si no se trata, puede provocar pérdida de función, discapacidad y un aumento de la carga de enfermedad.

Usar el diagnóstico diferencial para confirmar la **AR** es un desafío y representa el enfoque médico óptimo. Para diferenciar la **AR** de otras enfermedades similares, se deben evaluar ciertas características. A veces se requiere una biopsia para diferenciar enfermedades con condiciones similares. La distribución de la sinovitis es diferente en la **AR** (articulaciones simétricas, grandes y pequeñas, incluidas la muñeca y el codo) que en la espondilitis anquilosante (limitada a las articulaciones pequeñas) y la artropatía psoriásica (asimétrica, incluidos los dedos de los pies). La inflamación es más intensa en la **AR** que en la osteoartritis. La presencia de FR se asocia predominantemente con la **AR**, pero también con el síndrome de Sjögren y el LES. Los anticuerpos antinucleares son más frecuentes en el LES que en la **AR**. Los cambios erosivos más intensos en las radiografías se encuentran en la **AR**.

Los signos cutáneos sugieren LES, PsA o esclerosis sistémica. La PM generalmente afecta principalmente a los hombros y las caderas. En la SpA, los procesos inflamatorios más frecuentes afectan al ojo y la espalda. Se puede sospechar que los pacientes que no pueden clasificarse según los criterios ACR-EULAR debido a una duración de los síntomas de menos de 6 semanas tengan una infección viral (parvovirus, enterovirus) o artritis de Lyme. Cuando más de cuatro articulaciones se ven afectadas por la artritis, la enfermedad se denomina poliartritis y es difícil diferenciarla de la osteoartritis y la fibromialgia, cuando el dolor es el único síntoma. Además, los análisis de sangre y orina pueden ayudar a establecer un diagnóstico preciso. También se han descrito otras diferencias relativas a las manifestaciones extraarticulares.

Biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos

La identificación y optimización de paneles de biomarcadores representa una herramienta médica prometedora por su función diagnóstica, pronóstica, predictiva y terapéutica. Los criterios de ACR 1987 incluyeron solo FR como biomarcador. La última clasificación establecida incluye cuatro biomarcadores (FR, ACPA, ESR, CRP), todos con ciertas limitaciones. Estudios más recientes han identificado otras proteínas de diagnóstico con funciones en el diagnóstico precoz de la AR: anticuerpos contra vimentina citrulinada mutada (anti-MCV), anticuerpos contra proteínas carbamyladas (anti-CarP) y proteína 14-3-3 eta.

Una revisión sistemática de estudios en los que se probaron los biomarcadores para determinar su posible función de diagnóstico no ha informado de diferencias entre el ACPA cíclico y el anti-MCV. Por tanto, puede representar una herramienta de diagnóstico cuando AR y ACPA son negativos. Además, la precisión diagnóstica de la proteína 14-3-3 eta se ha evaluado en estudios experimentales y se ha informado de que para todos los pacientes con AR con FR y ACPA negativos, la proteína 14-3-3 eta fue positiva. Se detectó anti-CarP en el suero de pacientes con AR y varios estudios han informado que la presencia de anti-CarP se asocia con fases presintomáticas y también puede utilizarse como herramienta de pronóstico.

Estudios más recientes han demostrado que los perfiles genéticos pueden representar importantes herramientas de diagnóstico. Al comparar FLS de individuos sanos con FLS-RA, se ha demostrado que pueden ocurrir diferencias estadísticamente significativas en los miembros de la familia de proteínas de choque térmico A, metaloproteinasa de matriz 1 (MMP1), metaloproteinasa de matriz 13 (MMP13) y miembro de superfamilia de ligando del factor de necrosis tumoral 10 (TNFSF10) genes.

Además, el desarrollo técnico de la proteómica permite la identificación de paneles de proteínas, con un papel importante en el diagnóstico precoz. Un estudio

experimental utilizó proteómica cuantitativa sin etiqueta para caracterizar proteínas con potencial diagnóstico, especialmente para pacientes con AR seronegativa. Se ha demostrado que la proteína amiloide A-4 sérica (SAA4), la proteína 4 de unión al retinol (RBP4), el angiotensinógeno (AGT) y la proteína de unión a la vitamina D (VDBP) son lo suficientemente precisas como para utilizarse como herramientas de diagnóstico.

La glicoproteína YKL-40 se puede utilizar como biomarcador de diagnóstico debido a sus resultados prometedores. Algunos biomarcadores (anti-MCV, FR, proteína 14-3-3 eta, ACPA) también pueden utilizarse como herramientas de pronóstico porque están asociados con fases graves de AR. Se necesita más investigación para identificar nuevos biomarcadores de pronóstico potenciales.

Los biomarcadores predictivos son fundamentales en el manejo terapéutico de la AR porque se utilizan para establecer un tratamiento eficaz al que responderán todos los pacientes. Varios estudios han informado que anti-CCP, anti-MCV, 14-3-3 eta, proteína de matriz oligomérica del cartílago (COMP), survivina y calprotectina se correlacionan con una buena predictibilidad de la respuesta al tratamiento

Cuadro clínico

1. Síntomas Articulares

Dolor Articular

El dolor es el síntoma inicial y más frecuente de la AR. Es de **tipo inflamatorio**, lo que significa que empeora con el reposo y mejora con la actividad. Suele ser **simétrico**, afectando las articulaciones de ambos lados del cuerpo. Las articulaciones más comúnmente involucradas son:

- **Manos** (en especial, las articulaciones interfalángicas proximales e interfalángicas distales).
- **Muñecas.**
- **Rodillas.**
- **Pies** (articulaciones metatarsofalángicas).
- **Codos.**

El dolor suele ser más intenso en las primeras horas del día o después de períodos de reposo.

Inflamación Articular

La inflamación es otra característica clave de la AR. Las articulaciones afectadas suelen presentar:

- **Hinchazón visible** debido al aumento de líquido sinovial en la cápsula articular.
- **Calor** en la zona afectada.
- **Enrojecimiento** o eritema, especialmente cuando la inflamación es aguda.
- **Sensibilidad al tacto**: Las articulaciones inflamadas son muy sensibles y se agravan al palparlas.

La **sinovitis** es el proceso patológico fundamental en la AR, que consiste en la inflamación de la membrana sinovial que recubre las articulaciones. Esta inflamación provoca el engrosamiento y la destrucción progresiva de las estructuras articulares.

Rigidez Matutina

La **rigidez matutina** es un signo distintivo de la AR. A menudo ocurre al despertar y persiste por más de **30 minutos**, aunque en formas más graves puede durar varias horas. Esta rigidez es un signo de inflamación sinovial activa. La rigidez mejora gradualmente con el movimiento.

Deformidades Articulares

Si la inflamación persiste y no se controla adecuadamente, puede llevar a la **destrucción articular** y la aparición de deformidades. Las deformidades más comunes incluyen:

- **Dedos en cuello de cisne**: Flexión de las articulaciones interfalángicas distales y extensión de las interfalángicas proximales.
- **Dedos en botón de camisa**: Flexión de las interfalángicas distales y extensión de las proximales.
- **Desviación cubital**: Desviación hacia el lado cubital de las muñecas y dedos.
- **Hipertrofia de la sinovia**: En casos crónicos, la sinovitis crónica puede causar un engrosamiento de la cápsula articular y la formación de **ganglios sinoviales**.

Las deformidades pueden comprometer seriamente la función de las manos y los pies, reduciendo la capacidad para realizar tareas cotidianas.

Limitación de la Movilidad Articular

La rigidez, el dolor y la inflamación progresiva pueden llevar a una **reducción del rango de movimiento** de las articulaciones afectadas, lo que dificulta las actividades diarias como caminar, vestirse o comer.

2. Síntomas Extraarticulares (Manifestaciones Sistémicas)

Aunque la artritis reumatoide se caracteriza principalmente por su afectación articular, también puede involucrar otros órganos y sistemas. Estas manifestaciones extraarticulares pueden ser indicativas de enfermedad sistémica activa y mayor riesgo de complicaciones.

Fatiga

La fatiga crónica es un síntoma frecuente y debilitante en la AR, causado por la inflamación crónica, el dolor persistente y la alteración del sueño debido a la rigidez. La fatiga puede ser tan grave que afecta la calidad de vida del paciente, limitando su capacidad para realizar actividades físicas o mentales.

Fiebre

Una fiebre baja (generalmente entre 37-38°C) es común durante los brotes agudos de inflamación. La fiebre es una manifestación sistémica de la actividad inflamatoria, y puede estar acompañada de escalofríos y sudoración nocturna.

Pérdida de Peso

La **pérdida de peso no intencionada** se observa en pacientes con AR activa debido al aumento del metabolismo causado por la inflamación crónica. También puede ser un resultado de la disminución del apetito o dificultad para comer debido al dolor.

Nódulos Reumatoides

Los **nódulos reumatoides** son masas firmes subcutáneas, generalmente no dolorosas, que se encuentran en áreas de presión, como los codos y las muñecas. Son más comunes en personas con enfermedad más grave y niveles elevados de **factor reumatoide (FR)**. Estos nódulos son un signo de enfermedad más activa o crónica.

Afecciones Oculares

Las personas con AR pueden desarrollar varias afecciones oculares, como:

- **Síndrome de Sjögren:** Es una sequedad ocular y bucal, que ocurre en hasta el 20% de los pacientes con AR.
- **Escleritis:** Inflamación dolorosa de la esclerótica ocular, que puede ocasionar dolor ocular intenso, enrojecimiento y visión borrosa.
- **Epiescleritis:** Inflamación de la capa más superficial del ojo, menos dolorosa que la escleritis pero igualmente significativa.

Manifestaciones Pulmonares

Los pacientes con AR tienen un riesgo elevado de desarrollar diversas afecciones pulmonares, que incluyen:

- **Fibrosis pulmonar intersticial:** Cicatrización y daño del tejido pulmonar, lo que puede llevar a dificultad para respirar, tos persistente y fatiga.
- **Pleuritis reumatoide:** Inflamación de la pleura que rodea los pulmones, causando dolor torácico, especialmente al respirar o toser.
- **Atelectasia:** Colapso de una parte del pulmón debido a la inflamación crónica.

Manifestaciones Cardiovasculares

La inflamación crónica en la AR aumenta el riesgo de **enfermedades cardiovasculares**, como la **aterosclerosis**, lo que provoca un mayor riesgo de **infartos de miocardio**, **accidentes cerebrovasculares** y otras complicaciones cardíacas. Además, los pacientes con AR tienen un riesgo más alto de sufrir **pericarditis** (inflamación del revestimiento del corazón) y **cardiomiopatía inflamatoria**.

Vasculitis Reumatoide

La **vasculitis** es la inflamación de los vasos sanguíneos, que puede involucrar arterias y venas, y provocar lesiones cutáneas, úlceras y problemas en otros órganos. Se asocia más frecuentemente con formas de AR graves y de larga evolución.

Anemia de Enfermedad Crónica

Es frecuente en pacientes con AR activa. Se debe a la inflamación crónica que interfiere con la producción normal de glóbulos rojos. Los pacientes pueden presentar fatiga, palidez y niveles bajos de hemoglobina en los análisis de sangre.

3. Evolución de la Enfermedad

La **artritis reumatoide** tiene una evolución variable. En algunos pacientes, la enfermedad progresa rápidamente, mientras que en otros puede permanecer relativamente estable durante años. Los factores que afectan la evolución incluyen:

- **Edad de inicio:** Las personas que desarrollan AR a una edad más temprana (menos de 40 años) suelen tener una forma más agresiva de la enfermedad.
- **Factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP:** Los pacientes con niveles elevados de estos anticuerpos suelen tener una forma más grave de la enfermedad.
- **Respuesta al tratamiento:** Un tratamiento adecuado y temprano puede mejorar significativamente el pronóstico y prevenir el daño articular.

Clasificación del Cuadro Clínico de la Artritis Reumatoide	Descripción
1. Síntomas Articulares	
Dolor Articular	Dolor de tipo inflamatorio que empeora con el reposo y mejora con la actividad. Localización común: manos, muñecas, rodillas, codos, pies.
Inflamación Articular	Hinchazón, calor y eritema en las articulaciones afectadas. Afecta principalmente a articulaciones pequeñas (dedos, muñecas, rodillas).
Rigidez Articular	Rigidez matutina prolongada (más de 30 minutos), que mejora con el movimiento.
Deformidades Articulares	Destrucción articular que lleva a alteraciones estructurales, como dedos en cuello de cisne, dedos en botón de camisa, desviación cubital, hipertrofia sinovial.
Limitación de Movimiento	Dificultad para mover las articulaciones debido a la inflamación y las deformidades.
2. Síntomas Extraarticulares (Sistémicos)	
Fatiga	Sensación generalizada de cansancio extremo y falta de energía.
Fiebre	Fiebre baja (37°C - 38°C) asociada a brotes inflamatorios agudos.
Pérdida de Peso	Pérdida involuntaria de peso debido a la inflamación crónica.
Nódulos Reumatoides	Masas subcutáneas firmes, generalmente no dolorosas, en áreas de presión (codos).
Síndrome de Sjögren	Sequedad ocular y bucal.
3. Manifestaciones Pulmonares	
Fibrosis Pulmonar Intersticial	Daño y cicatrización del tejido pulmonar, dificultad para respirar y tos persistente.
Pleuritis Reumatoide	Inflamación de la pleura, causando dolor torácico al respirar o toser.
Atelectasia	Colapso de una parte del pulmón debido a la inflamación crónica de las vías respiratorias.
4. Manifestaciones Cardiovasculares	
Enfermedad Aterosclerótica	Mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedades vasculares periféricas debido a la inflamación crónica.
Pericarditis Reumatoide	Inflamación del pericardio, que provoca dolor torácico y alteraciones en la función cardíaca.
5. Manifestaciones Oculares	
Escleritis	Inflamación dolorosa de la esclerótica ocular, causando dolor intenso y visión borrosa.
Epiescleritis	Inflamación menos dolorosa de la capa superficial del ojo.

6. Manifestaciones Hematológicas	
Anemia de Enfermedad Crónica	Anemia leve a moderada debido a la inflamación crónica, causando palidez, fatiga y cansancio.
Trombocitosis Reactiva	Elevación de las plaquetas en sangre debido a la inflamación crónica.
7. Manifestaciones Vasculares	
Vasculitis Reumatoide	Inflamación de los vasos sanguíneos, con úlceras cutáneas, lesiones en órganos internos y compromiso de la circulación.
8. Manifestaciones Renales	
Nefritis	Inflamación de los riñones, lo que puede causar disfunción renal si no se maneja adecuadamente.
9. Manifestaciones Neurológicas	
Neuropatía Periférica	Afección de los nervios periféricos debido a la inflamación crónica, que puede causar dolor, entumecimiento o debilidad.

Tratamiento

El **tratamiento de la artritis reumatoide (AR)** se clasifica en varias categorías según los objetivos terapéuticos, las fases de la enfermedad y los tipos de medicamentos utilizados. El objetivo principal del tratamiento es **controlar la inflamación, prevenir el daño articular, mejorar la función física y mejorar la calidad de vida** de los pacientes. Aquí te presento un tratamiento **clasificado y detallado** para la AR:

1. Tratamientos Farmacológicos

El tratamiento farmacológico es el pilar principal en el manejo de la AR. Se utilizan diferentes grupos de medicamentos según la fase y la gravedad de la enfermedad.

a) Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs)

- **Objetivo:** Reducir la inflamación y aliviar el dolor.
- **Ejemplos:**
 - **Ibuprofeno.**
 - **Diclofenaco.**
 - **Naproxeno.**

- **Modo de acción:** Inhiben las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), reduciendo la producción de prostaglandinas, que son mediadores de la inflamación y el dolor.
- **Indicaciones:** Se utilizan en las fases iniciales o como tratamiento de rescate para aliviar los síntomas de dolor e inflamación. No modifican el curso de la enfermedad, solo controlan los síntomas.

b) Corticoides (Glucocorticoides)

- **Objetivo:** Reducir la inflamación aguda y controlar los brotes inflamatorios.
- **Ejemplos:**
 - **Prednisona.**
 - **Metilprednisolona.**
 - **Hidrocortisona.**
- **Modo de acción:** Inhiben la síntesis de citoquinas inflamatorias, como la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), modulando la respuesta inmune.
- **Indicaciones:** Se usan en crisis agudas, y a menudo se administran en dosis bajas y en la forma de inyecciones locales o sistémicas para controlar la inflamación. Su uso prolongado se limita debido a los efectos secundarios.

c) Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAMEs)

- **Objetivo:** Modificar el curso de la enfermedad, prevenir el daño articular a largo plazo y reducir la inflamación.

i) FAMEs Convencionales

- **Ejemplos:**
 - **Metotrexato** (es el FAME más utilizado y de primera línea).
 - **Leflunomida.**
 - **Sulfasalazina.**
 - **Hidroxicloroquina.**
- **Modo de acción:** Actúan sobre el sistema inmunológico, reduciendo la actividad inflamatoria y la producción de autoanticuerpos.
- **Indicaciones:** Se usan para controlar la enfermedad de manera crónica, especialmente en aquellos pacientes con síntomas persistentes o daño articular significativo. El metotrexato es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes.

ii) FAMEs Biológicos

- **Objetivo:** Inhibir específicamente las moléculas y vías responsables de la inflamación en la AR.
- **Ejemplos:**

- **Anticuerpos anti-TNF** (ej. **Infliximab, Etanercept, Adalimumab**).
- **Anticuerpos anti-IL-6** (ej. **Tocilizumab**).
- **Anticuerpos anti-CTLA-4** (ej. **Abatacept**).
- **Anticuerpos anti-IL-1** (ej. **Anakinra**).
- **Modo de acción:** Bloquean las citoquinas inflamatorias específicas (como TNF- α , IL-1, IL-6) que juegan un papel clave en la patogénesis de la enfermedad.
- **Indicaciones:** Se indican para pacientes que no responden a FAMEs convencionales, o cuando hay un curso más grave de la enfermedad, o para aquellos con daño articular avanzado. Se administran por vía subcutánea o intravenosa.

iii) FAMEs No Biológicos

- **Ejemplos:**
 - **Tocilizumab** (anticuerpo monoclonal dirigido a IL-6).
 - **Tofacitinib** (inhibidor de JAK).
- **Modo de acción:** Inhiben las vías de señalización intracelular que intervienen en la inflamación.
- **Indicaciones:** Para pacientes con enfermedad moderada a grave, especialmente cuando otros FAMEs no biológicos o biológicos no han sido efectivos.

d) Medicamentos Inmunosupresores

- **Objetivo:** Suprimir la actividad del sistema inmunológico para evitar que ataque las articulaciones y los tejidos sanos.
- **Ejemplos:**
 - **Azatioprina.**
 - **Ciclosporina.**
- **Modo de acción:** Inhiben la proliferación de linfocitos T y B, reduciendo la respuesta inmune.
- **Indicaciones:** Se usan en combinación con otros tratamientos en casos refractarios o cuando se desea evitar el uso de corticoides a largo plazo.

2. Tratamientos No Farmacológicos

a) Rehabilitación Física

- **Objetivo:** Mejorar la movilidad articular, reducir la rigidez, fortalecer los músculos y mejorar la calidad de vida.
- **Terapias:**
 - **Fisioterapia:** Ejercicios de movilidad, fortalecimiento muscular y técnicas de estiramiento para preservar el rango de movimiento articular.
 - **Terapia ocupacional:** Enseñanza de técnicas y dispositivos de ayuda para mejorar las actividades cotidianas (por ejemplo, uso de férulas o dispositivos de asistencia).

b) Cirugía

- **Objetivo:** En casos de daño articular severo o deformidades que afectan la función, se puede recurrir a la cirugía.
- **Tipos:**
 - **Artroplastia:** Reemplazo total de la articulación (por ejemplo, cadera o rodilla) en pacientes con daño articular irreversible.
 - **Sinovectomía:** Extracción del tejido sinovial inflamado.
 - **Artrodesis:** Fusión de una articulación para eliminar el dolor en caso de deformidades severas.

c) Terapias de Apoyo

- **Objetivo:** Mejorar el bienestar general del paciente y reducir el impacto de la enfermedad.
 - **Asesoramiento psicosocial:** Para manejar el estrés, la ansiedad y la depresión que a menudo acompañan a la enfermedad crónica.
 - **Educación al paciente:** Enseñar sobre la enfermedad, el manejo del dolor, la importancia del ejercicio y la adherencia al tratamiento.

3. Tratamientos Adicionales y Complementarios

a) Suplementos Nutricionales

- **Objetivo:** Mejorar la salud general y reducir la inflamación.
 - **Ácidos grasos omega-3:** Suplementos como el aceite de pescado pueden ayudar a reducir la inflamación en algunos pacientes.
 - **Vitamina D:** Puede ser útil para la salud ósea, especialmente en pacientes que toman medicamentos como el metotrexato.

b) Tratamientos Alternativos

- **Objetivo:** Reducir los síntomas o complementar el tratamiento convencional.
 - **Acupuntura:** Algunos estudios sugieren que puede aliviar el dolor en algunas personas.
 - **Fitoterapia:** El uso de hierbas medicinales, como la cúrcuma (curcumina), ha mostrado efectos antiinflamatorios, aunque se necesita más investigación.

c) Control del Estrés y Estilo de Vida

- **Objetivo:** Ayudar a los pacientes a manejar mejor su enfermedad y reducir los brotes.

- **Ejercicio regular:** El ejercicio suave, como caminar, nadar o practicar yoga, ayuda a mantener la función articular.
- **Dieta saludable:** Evitar alimentos que puedan promover la inflamación, como aquellos ricos en azúcares refinados o grasas saturadas, mientras que una dieta rica en frutas, verduras y grasas saludables puede ser beneficiosa.
- **Técnicas de manejo del estrés:** La meditación, el mindfulness y las técnicas de relajación pueden ser útiles para mejorar el bienestar emocional.

4. Manejo de Comorbilidades y Complicaciones

- **Objetivo:** Controlar las comorbilidades asociadas con la AR, como las enfermedades cardiovasculares, la osteoporosis o la hipertensión.
 - **Monitoreo cardiovascular:** Debido al mayor riesgo de enfermedades cardíacas, los pacientes deben ser vigilados regularmente.
 - **Prevención de la osteoporosis:** El uso prolongado de corticoides aumenta el riesgo de pérdida ósea, por lo que es importante realizar pruebas de densidad ósea y, si es necesario, administrar medicamentos como bifosfonatos.

BIBLIOGRAFÍAS:

- Artritis reumatoide - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic. (s. f.). <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/diagnosis-treatment/drc-20353653>
- López, A. R. (2022). SciELO Artritis reumatoide: Una visión general. *Revista Cubana de Reumatología*, 24
- Artritis reumatoide - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic. (s. f.)
- Guía de Práctica clínica, AR, Diagnóstico y tratamiento.
- Miguel-Lavariaga, D., Elizararrás-Rivas, J., Villarreal-Ríos, E., Baltiérrez-Hoyos, R., Velasco-Tobón, U., Vargas-Daza, E. R., & Galicia-Rodríguez, L. (2023). [Epidemiological profile of rheumatoid arthritis]. Zenodo (CERN European Organization For Nuclear Research), 61(5), 574-582

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo crónica, generalizada y progresiva, caracterizada por disfunción vascular y alteraciones microvasculares que conducen a fenómenos de isquemia y fibrosis de diversos tejidos y órganos: vasos sanguíneos, piel, articulaciones, músculos y órganos internos (tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón, principalmente). Se trata de una enfermedad autoinmune en cuya patogénesis se implican tanto la inmunidad celular como la humoral. Su curso clínico es muy heterogéneo, con diferentes grados de afectación de la piel y del resto de órganos, y su pronóstico depende del compromiso visceral, en especial de la afectación renal, pulmonar y cardíaca.

Epidemiología

La enfermedad afecta con más frecuencia al sexo femenino (3-5:1), en la cuarta y quinta década de la vida (30-50 años) (3). Su incidencia y prevalencia presenta una alta variabilidad según la raza y la distribución geográfica. Se ha detectado una elevada prevalencia, muy superior a la detectada entre otros grupos étnicos, entre los indios Choctaw de Norteamérica (4.690/1.000.000). Las formas de

afectación limitada son más frecuentes que las formas difusas, en la raza caucásica. En la raza negra, en cambio, predomina la ESD siendo, además, más grave y de inicio más precoz que en la población caucásica. En cuanto a la distribución geográfica, parece ser una enfermedad más frecuente en el continente americano que en el europeo. En EEUU se ha descrito una incidencia de 19 casos/1.000.000 de habitantes y una prevalencia global de 240 casos/1.000.000; mientras que en Europa se ha estimado que su incidencia es de 4-5 casos/1.000.000 de habitantes y su prevalencia de 30-126 casos/1.000.000.

Tabla 2. **Clasificación de la esclerosis sistémica (ES)**⁽²⁾

Esclerosis Sistémica Difusa (ESD)	Esclerosis Sistémica limitada (ESL)
Progresión rápida	Progresión lenta
Afectación cutánea proximal (extremidades, tronco y cara)	Afectación cutánea distal (a rodillas y codos) y perioral
Compromiso visceral precoz (5 años)	Compromiso visceral menos frecuente y tardío
Capilaroscopia: predominio de áreas avasculares sobre megaasas	Capilaroscopia: predominio de megaasas sobre áreas avasculares
Anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70): 30-40%. Anticuerpos anticentrómero < 5%	Anticuerpos anticentrómero hasta en el 80% de pacientes
	Síndrome de CREST
	ES sine scleroderma

+ Síndromes de solapamiento (pacientes que reúnen, simultáneamente, criterios de ESD o ESL y de otra conectivopatía).

Fisiopatología

Su etiología es desconocida, pero cada vez se dispone de más conocimientos sobre los mecanismos patogénicos que conducen a las diferentes alteraciones características de la enfermedad, como son las alteraciones de la microcirculación, la fibrosis y las alteraciones de la inmunidad celular y humoral. Se considera que pueden contribuir factores genéticos y, aunque no existen claras asociaciones genéticas y la agregación familiar es rara, se ha descrito una relación de la enfermedad con los antígenos de histocompatibilidad HLA A1, B8, DR3, DR5 y Drw52; habiéndose relacionado el HLA DR5 con formas de ESD que progresan lentamente, y el Drw52 con una progresión rápida de la enfermedad y fibrosis pulmonar temprana. Existe, sin embargo, una clara asociación con factores ambientales, muchas veces en relación con exposición a diversos productos químicos y asociados a formas atípicas.

Una de las diferentes hipótesis patogénicas postula que la activación de las células endoteliales por estos y otros estímulos (hormonales les, químicos, mecánicos, etc.) daría lugar a un desequilibrio, con una reducción en la producción de prostaglandinas vasodilatadoras (prostaciclina) y de óxido nítrico, extravasación de células mononucleares de la sangre periférica y producción de mediadores extracelulares. La interacción entre fibroblastos, células linfomonocitarias y células endoteliales, a través de diferentes interleuquinas y factores de crecimiento, daría lugar a los fenómenos de vasoconstricción, inflamación y fibrosis, característicos de la enfermedad. Entre los mediadores extracelulares que se han implicado en la patogenia de la enfermedad destacan la ET-1 (Endotelina 1) y el TGF 1 (Factor transformador de crecimiento 1, seguidos del PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas), el CTGF (Factor de crecimiento del tejido conectivo) y el VEGF (Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular). El TGF (posee un potente efecto profibrótico, demostrado en diversos estudios in vitro e in vivo. Existen tres isoformas conocidas de este factor (TGF 1, TGF 2 y TGF 3; pero es la primera de ellas, el TGF 1, la que juega un papel más importante en la patogenia de la enfermedad. Este factor ejerce su acción a través de la unión a dos receptores específicos: el tipo I (TRI) y el tipo II (TRII). Se ha

Tabla 3: **Esclerosis sistémica. Etiología**

Factores genéticos

- Sexo femenino
- Asociación a grupos étnicos concretos
- Agregación familiar
- Asociaciones débiles con HLA
- Microquimerismo de células fetales ?

Factores ambientales

ES "típica"

- Polvo de sílice
- Silicona
- Solventes orgánicos: tricloroetileno, tricloroetano, benceno, xileno, cloruro de metileno, tolueno, percloroetileno, metafenilendiamina

Síndromes esclerodermiformes

- Aceite de colza adulterado
- Bleomicina
- Cloruro de polivinilo
- L-Triptófano contaminado
- Pentazocina
- Vapor de resina epoxy
- taxanes (paclitaxel, docetaxel)

* ARA: American Rheumatology Association (EE UU)

Para la clasificación de un paciente como esclerosis sistémica se precisa el criterio mayor o, al menos, dos menores (sensibilidad: 97%; especificidad: 98%).

demostrado la sobreexpresión de TGF 1 y de sus receptores en lesiones cutáneas iniciales y en fibroblastos de pacientes con esclerosis sistémica. La Endotelina-1 (ET-1) es otro de los principales mediadores extracelulares en la patogenia de la ES. Se trata de un polipéptido de 21 aminoácidos que se sintetiza principalmente en el endotelio y que ejerce su acción a través de la unión a receptores específicos (ETA y ETB). Estos receptores se expresan en diversas líneas celulares, pero especialmente en fibroblastos, células musculares lisas y células endoteliales. La ET-1 puede detectarse en muchos tejidos (riñón, hígado, pulmones y piel) en las fases iniciales de la enfermedad, y su papel es clave en el desarrollo de los procesos de vasoconstricción, hipertrofia vascular, proliferación celular, inflamación y fibrosis, propios de la enfermedad. La ET-1 es uno de los más potentes vasoconstrictores, posee un efecto mitógeno, e incrementa la expresión de TGF 1, de la actina del músculo liso (SMA) y de las moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1). En pacientes con ES se ha demostrado un incremento de las concentraciones plasmáticas de ET-1, especialmente en la ESD y en estadios precoces de la enfermedad, como un marcador de fibrosis y de disfunción vascular. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada (HAP-ES), las concentraciones son aún más elevadas y se correlacionan tanto con la gravedad de la HAP como con la supervivencia. Estudios recientes demuestran que la activación del sistema inmune constituye también un factor clave en el desarrollo de los fenómenos de lesión vascular, inflamación y fibrosis. Los linfocitos T (en especial las subpoblaciones de linfocitos Th2) y los macrófagos infiltran la piel en fases iniciales de la enfermedad y producen diferentes citoquinas (IL-4, IL-10, IL-17, TNF, IL-1, IL-6) que participan en la patogenia de la enfermedad, directamente, o a través de la activación de otras células. La IL-4 tiene una especial relevancia en los procesos de fibrosis, ya que es capaz de activar directamente los fibroblastos e induce la producción de TGF. La expansión oligoclonal de linfocitos T en la piel de pacientes con ES sugiere una respuesta mediada por antígenos. Tomando como base este hallazgo, se ha propuesto la hipótesis patogénica del microquimerismo fetal, la cual postula que la ES es una forma de enfermedad de injerto contra el huésped, en la que los antígenos contra los que reaccionarían los linfocitos T provendrían del intercambio de células maternas y fetales, en uno u otro sentido, que se produce fisiológicamente durante el embarazo. Se ha demostrado, además, una activación de linfocitos B que también contribuye en la patogenia de la enfermedad a través de la síntesis de diferentes autoanticuerpos y de la producción de IL-6, IL 10 y TGF 1. La importancia de los linfocitos B ha sido evidenciada al demostrarse una reducción de la fibrosis en modelos animales asociados al déficit de poblaciones CD19. Las alteraciones de la inmunidad humoral (Ac anti célula endotelial y anti fibroblasto) pueden participar iniciando o amplificando el daño vascular y, ello, conducirá finalmente a la fibrosis de los distintos órganos y sistemas.

Diagnóstico

El diagnóstico de la esclerosis sistémica es principalmente clínico, y se apoya en hallazgos de laboratorio y de otras exploraciones complementarias. El desafío diagnóstico, en realidad, son las etapas tempranas de la enfermedad. El estudio analítico y la capilaroscopia son las técnicas fundamentales en que debemos apoyarnos para diferenciar inicialmente el FR primario de otras entidades clínicas que cursan con FR. La presencia de un patrón capilaroscópico característico y/o de anticuerpos anti centromero y anti-Scl-70 es muy específico de ES aún en ausencia de afectación cutánea y obliga a una evaluación más exhaustiva (Preesclerodermia). Cuando se inicia la afectación cutánea, el estudio histológico no es necesario para confirmar el diagnóstico, pero puede resultar de ayuda en algunos casos para 203 Enfermedades reumáticas: Actualización SVR diferenciar la ES de otros síndromes esclerodermiformes, los cuales se abordan más adelante

- **Fenómeno de Raynaud** (muy común, a menudo el primer signo)
- **Engrosamiento y endurecimiento de la piel** (particularmente en dedos y cara)
- **Pérdida de arrugas faciales**, cara con aspecto de “póker” o inexpressiva
- **Telangiectasias** (vasos dilatados visibles)
- **Calcinosis cutánea**
- **Dismotilidad esofágica** (pirosis, disfagia)
- **Disnea o síntomas pulmonares** (fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar)
- **Dolor o rigidez articular**
- **Fenómeno de manos en garra** o contracturas
- **Úlcera digital o isquemia**

2. Pruebas de laboratorio

- **ANA (anticuerpos antinucleares)** → positivos en >90% de casos
- **Autoanticuerpos específicos:**
 - **Anti-centromero** (forma limitada – CREST)
 - **Anti-Scl-70 (anti-topoisomerasa I)** (forma difusa, mayor riesgo pulmonar)
 - **Anti-RNA polimerasa III** (asociado con crisis renal)

3. Criterios diagnósticos (ACR/EULAR 2013)

Se otorgan puntos a distintas manifestaciones; si la suma ≥ 9 → diagnóstico confirmado.

Ejemplos:

- Engrosamiento de la piel en los dedos (score más alto)
- Telangiectasias, Raynaud, autoanticuerpos, afectación pulmonar, úlceras digitales...

4. Pruebas complementarias

- **Capilaroscopia ungueal** (para ver microvasculatura en el lecho ungueal)
- **TAC de tórax** (para evaluar fibrosis pulmonar)
- **Pruebas de función pulmonar (PFP):** DLCO, FVC
- **Ecocardiograma/Doppler** (descartar hipertensión pulmonar)
- **Manometría esofágica**
- **Creatinina y sedimento urinario** (vigilar crisis renal)

Tabla 8. **Principales anticuerpos en ES. Asociaciones clínicas (Adaptado de Matucci et al)**

	ACA	Th/To	U1RNP	U3RNP	Scl-70	RNA Pol III	PM-Scl
Pacientes	Mujeres		EMTC	afroamericanos			PM-ES
Tipo de ES	ESL	ESL	ESL	ESD	ESD	ESD	ESL
Piel				↑	↑	↑↑	DM-like
Articular	↓	↓	↑				↑
Muscular			↑	↑			↑
Calcinosis	↑						↑
Acroosteolisis	↑				↑		
UDI	Si				Si		
HAP / FP	HAP	HAP	HAP	HAP + FP	FP	↓↓ FP	Raro
Crisis renal				Si	Si	↑	

* ACA: Ac anticentrómero; RNA Pol III: Ac anti-RNA polimerasa III; ESL: Esclerosis sistémica limitada; ESD: Esclerosis sistémica difusa; UDI: Ulceras digitales isquémicas; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; FP: Fibrosis pulmonar; PM-ES: Síndrome de solapamiento PM-ES; DM-like: Lesiones cutáneas tipo DM y mano del maquinista.

Cuadro clínico

Característica	ES Limitada (ESL)	ES Difusa (ESD)	ES Sine esclerodermia
Inicio del fenómeno de Raynaud	Años antes de otros síntomas	Simultáneo o poco antes de otros síntomas	Presente
Distribución de fibrosis cutánea	Acral: dedos, cara, antebrazos, piernas	Proximal: tronco, brazos, muslos	Ausente
Autoanticuerpos característicos	Anti-centromero	Anti-Scl-70 (topoisomerasa I), anti-RNA pol III	Variables (pueden ser positivos o negativos)
Complicaciones vasculares	Frecuentes (Raynaud, úlceras digitales)	Frecuentes (Raynaud severo, isquemia)	Menos frecuentes
Compromiso pulmonar	Hipertensión pulmonar (HAP)	Fibrosis pulmonar intersticial	Puede haber HAP sin fibrosis cutánea
Compromiso renal	Raro	Crisis renal (grave y súbita)	Posible si hay afectación orgánica

Compromiso gastrointestinal	Esofagopatía (disfagia, reflujo)	Más extenso (desde esófago hasta intestino)	Similar a ESL o ESD, sin piel afectada
Pronóstico	Mejor	Peor (por afectación visceral temprana)	Variable (según órganos afectados)
Síndrome CREST (acronimo)	Presente frecuentemente	Raro	Ausente
	- Calcinosis		
	- Raynaud		
	- Esofagopatía		
	- Sclerodactilia		
	- Telangiectasias		

Tratamiento

En la actualidad no disponemos aun de un fármaco modificador de la evolución de la enfermedad, por lo que el tratamiento debe individualizarse en cada paciente en función de las manifestaciones y/o complicaciones que pueda presentar. Sin embargo, se emplean habitualmente fármacos cuyas evidencias de eficacia en el tratamiento de la ES son, en general, débiles y derivan fundamentalmente de estudios observacionales, retrospectivos y prospectivos. La escasez de estudios randomizados controlados para la evaluación de las distintas opciones terapéuticas es, en gran parte, consecuencia de la escasa prevalencia de la enfermedad y de la gran variabilidad en su expresión clínica, lo que ha dificultado el desarrollo de este tipo de estudios. Además, el análisis de los trabajos de investigación clínica sobre la ES es generalmente difícil, dada la gran variabilidad en sus diseños y en las medidas de desenlace elegidas para la evaluación de los diferentes parámetros de eficacia. El problema se incrementa cuando los estudios se plantean a largo plazo y cuando se evalúa el potencial efecto modificador de la enfermedad de algunos fármacos. A pesar de todas estas limitaciones, la mejoría en el conocimiento sobre la fisiopatología de la ES en la última década ha permitido la detección de nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de fármacos capaces de mejorar la supervivencia y la calidad de vida en estos pacientes. El tratamiento general de la enfermedad busca el control de los dos grandes fenómenos que caracterizan la enfermedad: el daño vascular y la fibrosis

Tratamiento del daño vascular en la ES

Tipo de fármaco	Ejemplos / Detalles	Comentarios clave
Antagonistas del calcio	Nifedipino	Mejora moderada del FR. Aumenta el RGE.

ARA II (antagonistas de angiotensina)	Losartán	Potencial efecto antifibrótico (no comprobado).
Prostanoides EV	Iloprost	Eficaz en FR severo; efecto antiagregante y antifibrótico. Cuidado con efecto rebote.
Antagonistas de receptores de endotelina-1 (ARE)	Bosentan, Sitaxsentan	Alternativa oral útil para FR y HAP. Puede aumentar el RGE.
Inhibidores de fosfodiesterasa-5	Sildenafil, Tadalafilo	Útiles en FR y HAP; pueden aumentar el RGE.

Tratamiento de la fibrosis en la ES

Tipo de fármaco / Terapia	Detalles	Comentarios clave
Corticoides	Dosis bajas en fases iniciales	Útiles para edema, riesgo de crisis renal en dosis altas.
D-Penicilamina	Ensayos no controlados antiguos	No mostró eficacia en EAC.
Metotrexato	Modesta eficacia en fibrosis cutánea	Riesgo de fibrosis hepática.
Ciclosporina A	Mejoría modesta	Riesgo aumentado de crisis renal.
Fotoaféresis extracorpórea	Eficacia limitada en estudios pequeños	No confirmada en estudios grandes.
Interferones (α y γ)	Evalutados en EAC	No mostraron eficacia.
Relaxina recombinante humana	Beneficio inicial, pero no sostenido	Estudio suspendido.
Ciclofosfamida (CYC)	Mejoría en fibrosis cutánea y pulmonar	Soporte en algunos estudios.
Inmunoglobulinas EV	Mejoría en piel y articulaciones	Evidencia limitada.
Bosentan (ARE)	Beneficio sostenido sobre piel (ESD y ESL)	Mejoría del 46% reportada.
Anti-TGF- β (CAT-192)	Ineficaz en ensayo fase I/II	Nuevas terapias en desarrollo.
Imatinib mesilato (Glivec®)	Inhibe vías TGF- β y PDGF	Resultados prometedores en estudios preclínicos.
Fasudil (inhibidor Rho-kinasa)	Eficaz en modelos experimentales	No probado aún en humanos con ES.

BIBLIOGRAFÍAS:

- López-Longo, F. J., Monteagudo, I., González, C. M., & Carreira, P. E. (2008). *Esclerosis sistémica*. En **Enfermedades reumáticas: Actualización SVR 2008** (Cap. 11, pp. 217–235). Sociedad Valenciana de Reumatología. <https://svreumatologia.es/wp-content/uploads/2023/01/svr-libros-enfermedades-reumaticas-actualizacion-svr-2008-capitulo-11.pdf>

CONCLUSIÓN

En conclusión el sistema inmunológico, aunque diseñado para defendernos de amenazas externas y mantener la integridad del organismo, requiere de una regulación sumamente precisa para evitar que se vuelva en contra del propio cuerpo. Como se ha demostrado, las interacciones entre citocinas, quimiocinas, moléculas co-estimuladoras y los mecanismos de tolerancia inmunológica son fundamentales para garantizar una respuesta equilibrada y específica. El más mínimo desequilibrio en estos procesos puede desencadenar enfermedades autoinmunes graves y de difícil control, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple. Estas patologías no solo reflejan un fallo en los mecanismos de tolerancia inmunológica, sino también una activación sostenida e inapropiada del sistema inmune, que da lugar a una inflamación crónica y daño tisular progresivo. La comprensión de los procesos inmunológicos básicos, desde la señalización celular hasta la regulación periférica de linfocitos, ha permitido avances terapéuticos importantes, especialmente en el desarrollo de tratamientos inmunomoduladores y biológicos. Sin embargo, persisten muchos desafíos en cuanto a la prevención, diagnóstico temprano y control efectivo de estas enfermedades.

Por ello, el estudio de las interacciones inmunológicas no solo es esencial para entender el origen de las enfermedades autoinmunes, sino también para trazar el camino hacia terapias más específicas, menos invasivas y con un mayor impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes. La inmunología moderna, al centrarse en estos mecanismos de regulación y desregulación, se posiciona como una disciplina clave en la medicina del presente y del futuro