



Trabajos entregados en Clase

David García Caballero

Parcial 2

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vásquez

Medicina Humana

Cuarto Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 07 de Marzo del 2025.

Índice

1. Introducción.....	Pág. 3-4
2. Resumen 1 “inmunidad adaptativa”.....	Pág. 5
3. Resumen 2 “Lupus Eritematoso sistémico ”.....	Pág.11.16
4. Resumen 3 “Esclerosis Sistémico”.....	Pág. 16-26
5. Resumen 4”artritis Reumatoide”.....	Pág. 26-36
6. Conclusión	Pág.36-37
7. Bibliografías.....	Pág. 38

Introducción

La inmunidad adaptativa constituye uno de los pilares fundamentales en la respuesta inmune del organismo, permitiendo una defensa altamente específica y memoria inmunológica ante patógenos y sustancias extrañas. A diferencia de la inmunidad innata, que actúa de manera inmediata y generalizada, la inmunidad adaptativa se caracteriza por su capacidad de reconocer antígenos particulares y desarrollar respuestas dirigidas, involucrando células T y células B. Este sistema no solo es esencial para combatir infecciones, sino que también desempeña un papel crucial en el desarrollo y regulación de diversas enfermedades autoinmunitarias. En el contexto de las enfermedades autoinmunitarias, trastornos como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la Esclerosis Sistémica y la Artritis Reumatoide surgen cuando el sistema inmunitario, en su afán por proteger al organismo, falla en distinguir entre agentes externos y tejidos propios. El LES, por ejemplo, se caracteriza por la producción de autoanticuerpos que afectan múltiples órganos y sistemas, generando manifestaciones clínicas tan diversas como alteraciones cutáneas, renales y articulares. Este proceso autoinmune refleja un desequilibrio en la regulación de la inmunidad adaptativa, donde la generación de respuestas perjudiciales supera los mecanismos de control y tolerancia. Por otro lado, la Esclerosis Sistémica representa una compleja patología en la cual se produce una derregulación del sistema inmunológico que conduce a la activación de fibroblastos y a un progresivo depósito de colágeno en la piel y órganos internos. La interacción aberrante entre la respuesta adaptativa y otros componentes del sistema inmune contribuye a la inflamación crónica y a la fibrosis, procesos que comprometen la función orgánica y la calidad de vida de los pacientes. Esta enfermedad, al igual que otras del espectro autoinmune, subraya la importancia de la comunicación intercelular y la regulación fina de las células inmunitarias. La Artritis Reumatoide, por su parte, es una enfermedad inflamatoria crónica principalmente orientada a las articulaciones, aunque sus repercusiones se extienden a sistemas corporales más amplios. La sinovia de las articulaciones se convierte en el escenario de una respuesta adaptativa disfuncional, donde los linfocitos y otras células inmunes se infiltran de forma excesiva, liberando citocinas y mediadores inflamatorios que promueven la destrucción del cartílago y el hueso. Este proceso revela la complejidad de la autoinmunidad, en la que la incapacidad para distinguir entre lo propio y lo extraño desencadena procesos patológicos que, a lo largo del tiempo, pueden llevar a deformidades y pérdida funcional. En síntesis, la interconexión entre la inmunidad adaptativa y las enfermedades autoinmunitarias como el Lupus Eritematoso

Sistémico, la Esclerosis Sistémica y la Artritis Reumatoide, destaca la dualidad del sistema inmune: su rol protector y, en ciertos contextos, su potencial para generar daño. El estudio detallado de estos mecanismos es fundamental para el desarrollo de terapias dirigidas y estrategias de manejo que permitan restablecer la tolerancia inmunológica y mejorar el pronóstico de quienes padecen estas complejas patologías. Cada uno de estos trastornos, con características clínicas y patogénicas particulares, forma parte de un amplio espectro de enfermedades en el que la homeostasis inmunológica se ve comprometida, abriendo la puerta a enfoques terapéuticos innovadores y a la integración de la medicina personalizada en el manejo del paciente autoinmune.

David García Caballero La inmunidad adaptativa es la rama del sistema inmunológico que proporciona una defensa altamente específica y con memoria contra patógenos, distinguiéndose de la respuesta innata por su capacidad para reconocer antígenos particulares y “recordarlos” para respuestas futuras.

1. Características de la Inmunidad Adaptativa

- **Especificidad y memoria:** Cada célula del sistema adaptativo posee receptores altamente especializados que reconocen epitopos específicos de los antígenos. Tras el primer contacto, se generan células de memoria que permiten una respuesta más rápida y eficaz ante reexposiciones.
- **Diversidad:** Gracias a mecanismos como la recombinación somática, se produce una enorme variedad de receptores en linfocitos T y B, permitiendo reconocer prácticamente cualquier estructura antigénica.
- **Cooperación entre células:** La interacción entre diferentes tipos de linfocitos (T y B) y con células presentadoras de antígenos (APC) es fundamental para el establecimiento de una respuesta robusta y coordinada.

2. Activación de Linfocitos T

- **Reconocimiento del antígeno:** Los linfocitos T no reconocen antígenos libres, sino fragmentos proteicos presentados en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC) mediante moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).
- **Linfocitos T CD4⁺ (auxiliares):** Reconocen antígenos presentados por MHC clase II y coordinan la respuesta inmunitaria activando otras células del sistema.
- **Linfocitos T CD8⁺ (citotóxicos):** Reconocen antígenos presentados por MHC clase I y se encargan de destruir células infectadas o anómalas.

- **Señales coestimuladoras:** La activación completa requiere no solo el reconocimiento del complejo antígeno-MHC, sino también señales adicionales (por ejemplo, la interacción entre CD28 en los linfocitos T y las moléculas B7 en las APC). Estas señales aseguran que la activación se produzca únicamente en presencia de un peligro real.
- **Proliferación y diferenciación:** Una vez activados, los linfocitos T clonados se diferencian en distintos subtipos según el contexto:
 - T helper (TH): Se subdividen en TH1, TH2, TH17, entre otros, y regulan diferentes aspectos de la respuesta inmunitaria.
 - T citotóxicos: Desarrollan la capacidad de inducir la apoptosis en células que presentan antígenos específicos.
 - Células de memoria: Persisten en el organismo para ofrecer respuestas rápidas en futuras exposiciones al mismo patógeno.

3. Activación de Linfocitos B y Producción de Anticuerpos

- **Reconocimiento directo del antígeno:** Los linfocitos B poseen receptores (BCR) que reconocen antígenos en su forma nativa. Este reconocimiento inicial puede activar a la célula B, pero en muchas ocasiones se requiere la ayuda de linfocitos T para una activación plena (respuesta dependiente de T).
- Colaboración con linfocitos T:

La interacción entre linfocitos B y células T auxiliares es esencial para la activación completa de la célula B. Esta cooperación se traduce en:

- Proliferación clonal: Expansión de células B específicas que comienzan a producir anticuerpos.
- Diferenciación: Transformación en células plasmáticas (productoras de anticuerpos) y células B de memoria.

- Producción y funciones de los anticuerpos:
- Anticuerpos iniciales: La primera clase que se produce es generalmente la IgM, que tiene alta capacidad de aglutinar antígenos.
- Cambio isotípico (switching): Bajo la influencia de señales citocínicas y la interacción T-B, las células B pueden cambiar la clase de anticuerpo a IgG, IgA o IgE, cada una especializada para diferentes funciones y localizaciones en el organismo.
- Maduración de afinidad: Durante la respuesta, se produce una selección de células B que generan anticuerpos de mayor afinidad por el antígeno, optimizando la neutralización del patógeno.
- Funciones de los anticuerpos: Neutralización de toxinas y virus, opsonización (marcado para fagocitosis), activación del complemento y mediación de respuestas citotóxicas.

4. Respuesta Inmunitaria Específica

- Reconocimiento y eliminación del patógeno:

La respuesta específica es el proceso coordinado en el que los linfocitos T y B trabajan de manera complementaria para identificar, atacar y eliminar a los patógenos de forma precisa.

- Etapas de la respuesta:

1. Reconocimiento del antígeno: Inicia con la captura y procesamiento del patógeno por las APC y la presentación del antígeno a los linfocitos T.

2. Activación clonal:

Tanto linfocitos T como B se activan y clonan, amplificando la respuesta.

3. Efectores especializados:

Los linfocitos T citotóxicos y las células plasmáticas actúan directamente para eliminar células infectadas o neutralizar patógenos.

4. Generación de memoria inmunológica:

Las células de memoria permiten una respuesta más rápida y eficaz en reexposiciones futuras al mismo antígeno.

Definición

- **Autoinmunidad:** Disfunción del sistema inmunológico que produce autoanticuerpos, en particular anticuerpos antinucleares (ANA).

- **Inflamación multisistémica:** La formación de complejos inmunes y su depósito en diversos tejidos desencadenan reacciones inflamatorias que pueden afectar la piel, las articulaciones, los riñones, el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, entre otros.

- **Curso clínico variable:** Su manifestación puede ir desde síntomas leves hasta compromisos vitales, siendo una enfermedad de curso fluctuante con periodos de exacerbación y remisión.



3. Epidemiología

1. **Prevalencia global:** La prevalencia del LES varía geográficamente, oscilando aproximadamente entre 20 y 150 casos por cada 100,000 habitantes, dependiendo de la región y el grupo étnico.

2. **Predominio femenino:** Se observa una marcada predilección en mujeres, con una proporción que puede llegar a 9:1 en comparación con los hombres, lo cual está relacionado con factores hormonales y genéticos.



3. Edad de inicio: La enfermedad suele manifestarse entre los 15 y 45 años, siendo la edad fértil la más afectada, lo que tiene implicaciones en la salud reproductiva.

4. Variabilidad étnica: Los grupos étnicos afroamericanos, hispanos y asiáticos presentan mayor prevalencia y, en algunos casos, mayor severidad de la enfermedad en comparación con los caucásicos.

5. Factores genéticos: Se ha identificado una predisposición genética en familias de pacientes con LES, en la que diversos genes relacionados con la respuesta inmune (como el HLA-DR2 y HLA-DR3) juegan un papel importante.

6. Impacto socioeconómico: Las variaciones en el acceso a la atención médica y en la educación sanitaria influyen en el diagnóstico y manejo de la enfermedad, especialmente en regiones con menores recursos.

7. Incidencia en niños y ancianos: Aunque es menos frecuente, el LES puede presentarse en poblaciones pediátricas y en adultos mayores, siendo el curso clínico y las manifestaciones en estos grupos distintos a los observados en adultos jóvenes.

8. Evolución en la mortalidad: Con los avances terapéuticos y el manejo multidisciplinario, la tasa de mortalidad asociada al LES ha disminuido; sin embargo, sigue siendo una causa importante de morbilidad debido a complicaciones orgánicas y efectos secundarios del tratamiento.

4. Fisiopatología

• Disfunción del sistema inmune:

Se caracteriza por una pérdida de la tolerancia inmunológica hacia componentes propios. Los linfocitos B se activan de manera inapropiada, generando autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares (como el ADN y los ribonucleoproteínas). Esta producción aberrante de anticuerpos es central en el desarrollo de la enfermedad.

• Formación de complejos inmunes:

Los autoanticuerpos se combinan con antígenos propios para formar complejos inmunes. Estos complejos se depositan en diversos tejidos (como riñones, piel, articulaciones) y desencadenan una respuesta inflamatoria mediada por la activación del complemento, la

liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , interferón tipo I) y la atracción de células inflamatorias.

- **Apoptosis y clearance defectuoso:**

Un aumento en la apoptosis (muerte celular programada) y un clearance ineficiente de células apoptóticas contribuyen a la acumulación de antígenos nucleares en el medio extracelular, facilitando la formación de autoanticuerpos.

- **Factores ambientales:**

Exposición a la radiación ultravioleta, infecciones y ciertos medicamentos pueden actuar como desencadenantes en individuos genéticamente predispuestos, alterando la respuesta inmune y promoviendo la presentación de autoantígenos.

- **Alteraciones en la regulación de la respuesta inmune:**

Se observan alteraciones en la función de los linfocitos T reguladores, que en condiciones normales controlan la activación de células autoinmunes. La desregulación de estos mecanismos permite la perpetuación de la respuesta autoinmune.

- **Cascada inflamatoria y daño tisular:**

La activación del sistema del complemento no solo participa en la eliminación de los complejos inmunes, sino que su activación excesiva contribuye al daño tisular, promoviendo la inflamación crónica y la fibrosis en órganos afectados como el riñón.

- **Implicación de citoquinas y quimiocinas:**

La liberación de citoquinas inflamatorias y quimiocinas juega un rol crucial en el reclutamiento de células inmunes al sitio de inflamación, perpetuando el ciclo inflamatorio y el daño orgánico.

- **Interacción genética y hormonal:**

La influencia de hormonas sexuales, en particular los estrógenos, se ha vinculado con la mayor prevalencia del LES en mujeres. Estas hormonas pueden modular la respuesta inmune y favorecer un ambiente proinflamatorio en individuos predispuestos.

5. Cuadro Clínico

El LES es una enfermedad conocida por su presentación altamente variable y su capacidad de afectar múltiples sistemas orgánicos.

Manifestaciones Cutáneas

- **Erupción malar:** Conocida popularmente como “erupción en alas de mariposa”, se distribuye simétricamente en las mejillas y el puente nasal, sin afectar el nasio.
- **Fotosensibilidad:** Exacerbación de lesiones cutáneas tras la exposición a la radiación ultravioleta.
- **Lupus discoide:** Lesiones crónicas y escamosas en áreas expuestas que pueden ocasionar cicatrices y alopecia.
- **Otros cambios dermatológicos:** Pápulas, lesiones liquenoides y erupciones en áreas de flexión.



Manifestaciones Articulares

- **Artralgias y artritis:** Dolor, inflamación y rigidez articular, especialmente en manos y muñecas, sin erosión articular típica de la artritis reumatoide, pero con sintomatología incapacitante.
- **Contracturas:** En casos prolongados, el daño articular puede llevar a deformidades.

Manifestaciones Renales

- **Nefritis lúpica:** Afectación del glomérulo que puede variar desde una inflamación leve hasta formas proliferativas severas. Se manifiesta con proteinuria, hematuria y, en casos avanzados, insuficiencia renal.

- **Implicaciones pronósticas:** La afectación renal es uno de los principales predictores de la morbilidad y mortalidad en pacientes con LES.

Manifestaciones Neurológicas

- **Síntomas del sistema nervioso central:** Convulsiones, psicosis, cefaleas, cambios cognitivos y alteraciones en el estado de ánimo.

- **Compromiso periférico:** Neuropatías y síndrome de Guillain-Barré en ocasiones.

Manifestaciones Cardiovasculares

- **Pericarditis y miocarditis:** Inflamación de las capas del corazón que puede causar dolor torácico, arritmias y, en casos severos, insuficiencia cardíaca.

- **Endocarditis de Libman-Sacks:** Lesiones no infecciosas en las válvulas cardíacas que pueden derivar en complicaciones embólicas.

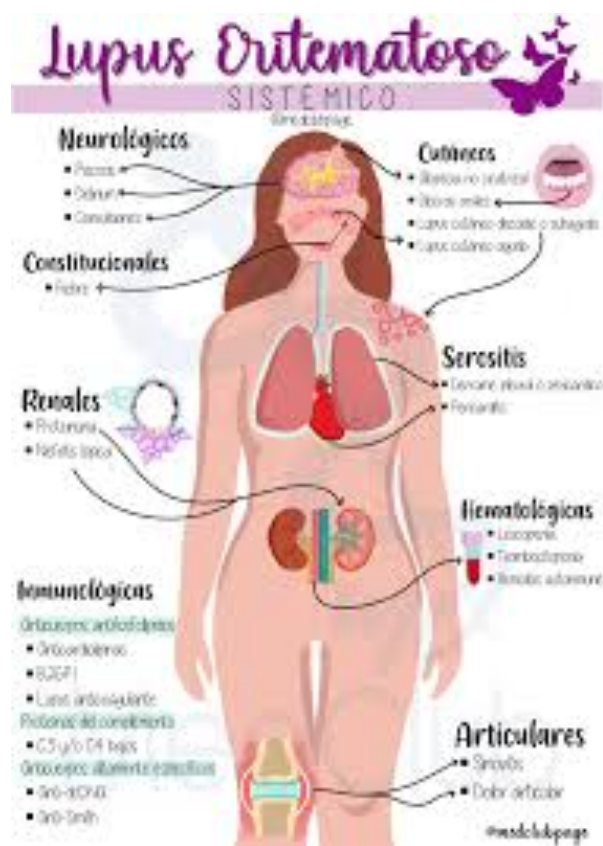
Manifestaciones Pulmonares

- **Pleuritis:** Inflamación de las pleuras, que se manifiesta con dolor torácico agudo y dificultad respiratoria.

- **Neumonitis lúpica:** Inflamación del tejido pulmonar, menos frecuente pero con consecuencias serias en la función respiratoria.

Manifestaciones Hematológicas

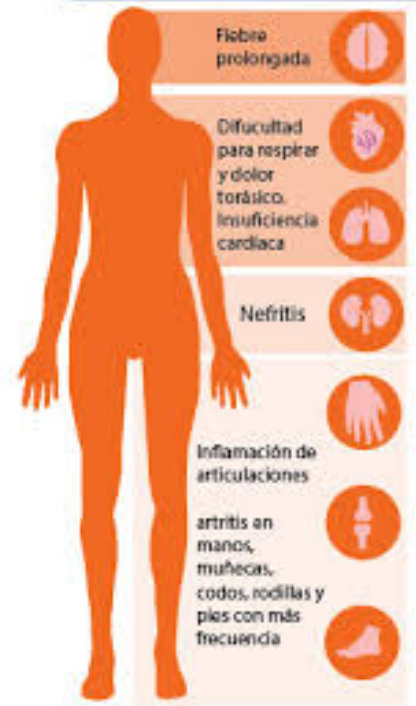
- **Anemia hemolítica:** Disminución de glóbulos rojos debido a la destrucción mediada por autoanticuerpos.



- **Leucopenia y linfopenia:** Disminución de leucocitos, lo cual incrementa el riesgo de infecciones.
- **Trombocitopenia:** Disminución de plaquetas, predisponiendo a hemorragias y complicaciones hemorrágicas.

Manifestaciones Sistémicas y Otros Síntomas

- **Fiebre y malestar general:** Síntomas inespecíficos que pueden estar presentes durante las exacerbaciones.
- **Fatiga crónica:** Uno de los síntomas más incapacitantes y frecuentes en el LES, afectando la calidad de vida.
- **Afectación del sistema gastrointestinal:** Aunque menos común, se pueden observar síntomas como náuseas, dolor abdominal y alteraciones en la motilidad.



Cada uno de estos cuadros puede aparecer de forma aislada o combinada, y la intensidad de la sintomatología varía en función del compromiso orgánico y la fase de la enfermedad (exacerbación o remisión).

6. Diagnóstico

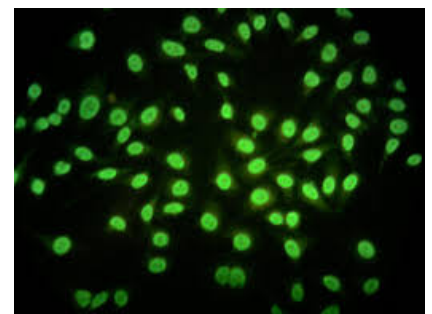
El diagnóstico del LES se basa en la integración de hallazgos clínicos, de laboratorio y, en algunos casos, histopatológicos. Entre los criterios y pruebas utilizadas destacan:

• Criterios de clasificación:

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y los criterios SLICC son fundamentales para el diagnóstico. Se requiere la presencia de una combinación de criterios clínicos y de laboratorio.

• Pruebas serológicas:

- **Anticuerpos antinucleares (ANA):** Prueba de alta sensibilidad que, si es positiva, respalda la sospecha diagnóstica.
- **Anti-DNA de doble cadena y anti-Sm:** Específicos para LES y útiles para confirmar el diagnóstico.



- **Otros autoanticuerpos:** Como los anticardiolipina y anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, que pueden explicar manifestaciones clínicas específicas.

- **Parámetros inflamatorios:**

Niveles elevados de proteínas C-reactivas y otras citoquinas proinflamatorias pueden apoyar la existencia de un proceso inflamatorio sistémico.

- **Evaluación de la función renal:**

Pruebas de orina (proteinuria, hematuria) y, en algunos casos, biopsia renal para determinar la clase de nefritis lúpica.

- **Estudios de imagen y funcionales:**

Ecocardiogramas, radiografías torácicas y resonancias magnéticas pueden ser necesarios para evaluar la afectación de órganos como el corazón y los pulmones.



El diagnóstico requiere, por tanto, una valoración integral y la exclusión de otros procesos que puedan simular la sintomatología del LES.

7. Tratamiento

El abordaje terapéutico del LES se basa en la individualización del tratamiento en función de la severidad y de los órganos comprometidos, con el objetivo de controlar la actividad inflamatoria, prevenir daños irreversibles y minimizar efectos secundarios. Entre las estrategias terapéuticas se incluyen:

7.1. Tratamiento de Base

- Antipalúdicos (**Hidroxicloroquina**):

Constituyen el pilar del tratamiento en casi todos los pacientes con LES. La **hidroxicloroquina** ayuda a disminuir la actividad de la enfermedad, mejora la calidad de vida y reduce la tasa de



exacerbaciones. Se postula que actúa modulando la respuesta inmune y posee efectos antiinflamatorios que reducen la producción de citoquinas proinflamatorias.

7.2. Corticoesteroides

Los glucocorticoides son fundamentales en el manejo de las exacerbaciones agudas y en la inhibición rápida de la inflamación. La dosis y duración dependen de la gravedad y del órgano afectado. Su acción consiste en la supresión de la respuesta inmunitaria y la reducción de la síntesis de mediadores inflamatorios.



• Riesgos y manejo:

El uso prolongado puede acarrear efectos secundarios (osteoporosis, hipertensión, diabetes, infecciones), por lo que se busca minimizar la dosis y la duración, complementando con medidas profilácticas.

7.3. Inmunosupresores

• Medicamentos empleados:

• **Azatioprina**: Utilizada en casos de afectación moderada a severa y en el mantenimiento de la remisión.



• **Micofenolato mofetil**: Especialmente indicado en la nefritis lúpica proliferativa, demostrando eficacia en la reducción de la proteinuria y en la preservación de la función renal.

• **Ciclofosfamida**: Reservada para manifestaciones severas y potencialmente letales, como la nefritis lúpica grave o complicaciones neuropsiquiátricas.

• Mecanismo de acción:



Estos agentes actúan inhibiendo la proliferación de linfocitos, reduciendo la producción de autoanticuerpos y atenuando la respuesta inflamatoria sistémica.

7.4. Terapias Biológicas

- **Belimumab:**

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el estímulo de linfocitos B (BLyS). Su utilización se ha asociado con la reducción de la actividad lúpica y ha sido aprobado para pacientes con LES activo a pesar del tratamiento convencional.

7.5. Manejo de Complicaciones y Tratamiento Sintomático

- Medidas de soporte:

Incluyen terapias antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) para el manejo del dolor articular, tratamiento de la hipertensión en pacientes con afectación renal y terapias específicas para complicaciones cardiovasculares o neurológicas.



- Enfoque multidisciplinario:

Dada la naturaleza multisistémica del LES, es crucial el trabajo conjunto entre reumatólogos, nefrólogos, dermatólogos, cardiólogos y especialistas en medicina interna para el manejo integral de la enfermedad.

8. Conclusiones

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad compleja y heterogénea que exige una comprensión profunda de sus mecanismos patogénicos para un adecuado manejo clínico. La identificación temprana y el tratamiento oportuno son esenciales para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. El abordaje terapéutico, que incluye desde antipalúdicos y corticoesteroides hasta inmunosupresores y terapias biológicas, se debe individualizar en función del compromiso orgánico y la actividad de la enfermedad. La continua investigación y la integración de nuevos agentes terapéuticos prometen mejorar aún más los resultados en esta patología.

Esclerosis sistémico

Definición

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por tres procesos patogénicos fundamentales: la disfunción vascular, la respuesta inmunitaria aberrante y la fibrosis progresiva. Este trío patogénico provoca el endurecimiento y engrosamiento anormal de la piel y el compromiso de órganos internos vitales (pulmonar, cardíaco, gastrointestinal, renal, entre otros). Se trata de una patología multisistémica de evolución variable que, debido a su complejidad, requiere un enfoque diagnóstico y terapéutico multidisciplinario

Epidemiología

La esclerosis sistémica (ES) es considerada una enfermedad rara, pero su impacto en la calidad de vida y en el sistema de salud es considerable.

- **Prevalencia y Incidencia General:**
 - Los estudios varían en sus estimaciones, ubicando la prevalencia entre 50 y 300 casos por cada 1.000.000 de habitantes, dependiendo del método de diagnóstico y de la población estudiada.
 - La incidencia anual oscila aproximadamente entre 2 y 10 casos por millón, lo que subraya que se trata de una enfermedad con baja frecuencia relativa en la población general.
- **Distribución Geográfica y Étnica:**
 - La prevalencia es más alta en países del hemisferio norte, particularmente en Europa del Norte y América del Norte, donde se ha observado mayor frecuencia en poblaciones caucásicas.
 - Las poblaciones de Asia y algunas regiones de América Latina presentan cifras más bajas; sin embargo, la variabilidad puede estar influenciada por diferencias en la metodología de los estudios y en la aplicación de criterios diagnósticos uniformes.
 - Factores ambientales y geográficos (como la latitud y la exposición a ciertos agentes químicos) parecen influir en la distribución regional.
- **Predominio por Sexo y Edad:**
 - Existe una marcada diferencia de género: aproximadamente el 80% de los casos se presentan en mujeres.
 - La edad de inicio suele concentrarse entre los 30 y 50 años, aunque se pueden identificar subgrupos según el patrón clínico. En algunas formas limitadas, el debut puede ocurrir en edades más tardías.
 - La alta prevalencia en mujeres sugiere un papel fundamental de los factores hormonales y de la genética en el desarrollo de la enfermedad.
- **Variabilidad Temporal y Tendencias:**
 - En las últimas décadas se ha observado un incremento en la prevalencia, atribuible, en parte, a un diagnóstico más precoz gracias a técnicas de imagen y a una mayor supervivencia debido a los avances terapéuticos.
 - La variabilidad en la incidencia podría estar influida por mejoras en la

detección, cambios en los criterios diagnósticos y diferencias en la exposición ambiental a lo largo del tiempo.

- Impacto Socioeconómico:
 - La esclerosis sistémica genera elevados costos directos (tratamientos, hospitalizaciones, técnicas de imagen) e indirectos (pérdida de productividad, rehabilitación, adaptación del entorno).
 - La discapacidad asociada y el compromiso multisistémico requieren un manejo multidisciplinario, lo que incrementa la carga en los sistemas de salud y afecta la calidad de vida del paciente.

Etiología

- Predisposición Genética:
 - Se ha observado una asociación significativa con ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad, como los de los grupos HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP.
 - Estas variantes genéticas predisponen a una respuesta inmunitaria aberrante, facilitando la activación de linfocitos T y B contra antígenos propios.
 - Existen polimorfismos genéticos que influyen en la producción y regulación de citoquinas (por ejemplo, TGF- β) y pueden modular la respuesta fibrogénica.
- Factores Ambientales:
 - La exposición prolongada a solventes orgánicos, metales pesados y otras sustancias químicas se ha relacionado con un mayor riesgo.
 - El tabaquismo se destaca como uno de los factores ambientales más relevantes; este hábito contribuye a la disfunción endotelial, incrementa el estrés oxidativo y favorece la inflamación crónica.
 - Otros factores, como la exposición a ciertos pesticidas y contaminantes ambientales, pueden actuar en conjunto con la predisposición genética para desencadenar la enfermedad.
- Infecciones:
 - Aunque no se identifica un patógeno único responsable, diversas infecciones (tanto virales como bacterianas) pueden actuar como disparadores mediante mecanismos de mimetismo molecular.
 - Estas infecciones inducen cambios en la autorregulación del sistema inmune, promoviendo la pérdida de tolerancia a antígenos propios y desencadenando procesos autoinmunitarios.

- Desequilibrios Hormonales:

- La predominancia en mujeres apunta a la influencia de los estrógenos, que pueden modular la respuesta inmunitaria y favorecer la activación de vías fibrogénicas.

- Cambios hormonales en diferentes etapas de la vida (como la menopausia) pueden afectar la aparición y el curso clínico de la enfermedad.

- Alteraciones en la Permeabilidad Vascular y del Microambiente:

- El daño inicial en el endotelio permite una mayor permeabilidad vascular, facilitando el ingreso de mediadores inflamatorios y células autoreactivas en el tejido conectivo.

- Este proceso favorece la activación de fibroblastos y la producción descontrolada de matriz extracelular, impulsando la fibrosis característica de la enfermedad.

Todos estos factores actúan de manera interrelacionada: la predisposición genética establece el sustrato para una respuesta inmune aberrante, mientras que los factores ambientales, infecciosos y hormonales actúan como disparadores que, junto a la alteración vascular, activan el proceso patológico. La interacción entre estos elementos resulta en una respuesta autoinmune continua que culmina en la fibrosis sistémica.

Fisiopatología

La fisiopatología de la esclerosis sistémica se fundamenta en tres procesos interconectados que se retroalimentan mutuamente:

- 1. Disfunción Vascular Inicial:

- Daño Endotelial:

- Factores ambientales (toxinas, tabaquismo) y el estrés oxidativo dañan las células endoteliales de los pequeños vasos, reduciendo la síntesis de óxido nítrico y favoreciendo la vasoconstricción.

- La pérdida de la función endotelial produce un ambiente de isquemia que estimula la liberación de factores vasoconstrictores (p. ej., endothelina-1), exacerbando el fenómeno de Raynaud.

- Alteración en la Permeabilidad:

- El daño endotelial incrementa la permeabilidad vascular, permitiendo el pasaje de mediadores inflamatorios y células autoreactivas al tejido conectivo.

- Esta mayor permeabilidad establece las bases para la activación de procesos inflamatorios y fibrogénicos en el microambiente.

- 2. Respuesta Autoinmune y Activación Inmune:

- Activación de Linfocitos:

- En individuos con predisposición genética, se produce la activación de linfocitos T autoreactivos al reconocer antígenos modificados o presentes de forma aberrante en la matriz extracelular.

- Los linfocitos T activados liberan citoquinas proinflamatorias, como IL-6, TNF- α e interferón-gamma, que estimulan la respuesta inflamatoria local.

- Producción de Autoanticuerpos:

- La activación de linfocitos B conduce a la producción de autoanticuerpos específicos (anti-topoisomerasa I, anticentromero, anti-RNA polimerasa III) que se utilizan como marcadores diagnósticos y tienen implicaciones pronósticas.

- Estos autoanticuerpos contribuyen a la formación de complejos inmunitarios que perpetúan la inflamación y el daño tisular.

- Liberación de Mediadores Inflamatorios:

- La respuesta inmunitaria aberrante genera la liberación sostenida de citoquinas y quimiocinas, lo que recluta más células inflamatorias y establece un círculo vicioso de inflamación crónica.

- 3. Activación de Fibroblastos y Fibrosis Progresiva:

- Estimulación del Factor TGF- β :

- La liberación de TGF- β , junto con otras citoquinas, es crucial para convertir fibroblastos en miofibroblastos.

- Estos miofibroblastos sintetizan grandes cantidades de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, generando engrosamiento y endurecimiento del tejido.

- Acumulación de Matriz Extracelular:

- La síntesis excesiva de colágeno y fibronectina, sumada a la disminución de las vías de degradación (por ejemplo, actividad reducida de metaloproteinasas), conduce a la fibrosis irreversible.

- La fibrosis afecta la piel (que se vuelve tensa, brillante y con pérdida de elasticidad) y órganos internos, comprometiendo su función normal.

– Retroalimentación de la Fibrosis e Inflamación:

- La fibrosis en sí misma contribuye al estrés mecánico y a la disfunción vascular, lo que aumenta la liberación de citoquinas y perpetúa la respuesta inflamatoria.

- Esta retroalimentación mantiene el proceso autoinmune y agrava la progresión de la enfermedad.

La interacción íntima entre estos tres procesos genera un escenario en el que la disfunción vascular facilita la activación inmunitaria, que a su vez estimula los procesos fibrogénicos, generando fibrosis progresiva en la piel y órganos internos. Esta tríada patogénica constituye la base de la esclerosis sistémica y explica la heterogeneidad de su presentación y la dificultad para revertir sus efectos a largo plazo.

Tratamiento

El manejo de la esclerosis sistémica se aborda de manera integral, combinando estrategias farmacológicas y no farmacológicas, adaptadas a las manifestaciones específicas de cada paciente.

Tratamiento Farmacológico

- Inmunosupresores y Modificadores de la Respuesta Inmune:

- Metotrexato:

- Usado en formas sistémicas moderadas; reduce la activación de linfocitos y la producción de citoquinas.

- Su dosificación se ajusta según respuesta y tolerabilidad, siendo fundamental en el manejo a largo plazo.

- Ciclofosfamida:

- Indicada en pacientes con afectación pulmonar o cardíaca severa, por su potente acción inmunosupresora.

- Debe administrarse en ciclos y con vigilancia estricta de sus efectos adversos (p. ej., toxicidad hematológica, infertilidad, riesgo de infecciones).

- Micofenolato Mofetil y Azatioprina:

- Alternativas en pacientes intolerantes a otros inmunosupresores o como terapia combinada.

- Permiten un control prolongado de la respuesta autoinmune con un perfil de seguridad favorable, especialmente en manejo crónico.
- Tratamiento Vasoactivo:
 - Bloqueadores de Canales de Calcio:
 - Mejoran la circulación periférica, disminuyendo la frecuencia e intensidad del fenómeno de Raynaud.
 - Su uso es fundamental para prevenir complicaciones isquémicas en manos y pies.
 - Inhibidores de Fosfodiesterasa y Prostaglandinas (Iloprost):
 - Se emplean en pacientes con úlceras digitales o compromiso vascular severo para mejorar el flujo sanguíneo y minimizar el daño tisular.
- Terapia Biológica:
 - Aunque aún en fase de estudio en ES, se investigan agentes dirigidos contra citoquinas específicas (por ejemplo, anti-IL-6) o receptores involucrados en la cascada fibrogénica.
 - Estos tratamientos pueden ser indicados en pacientes refractarios a la terapia convencional, con el objetivo de reducir la actividad inflamatoria y limitar la progresión de la fibrosis.
- Terapia Antifibrótica (en Investigación):
 - Nuevos fármacos que bloqueen la vía TGF- β y otros mediadores fibrogénicos están en fase experimental.
 - Estos agentes tienen el potencial de revertir o ralentizar la acumulación excesiva de colágeno, modificando el curso estructural de la enfermedad.
- Tratamiento Sintomático:
 - Analgesia y AINEs:
 - Se utilizan para el control del dolor articular y cutáneo durante brotes o episodios agudos.
 - Corticosteroides:
 - Se administran en dosis bajas y por períodos cortos para controlar episodios intensos de inflamación, siempre con precaución para evitar efectos secundarios sistémicos.

– Tratamiento de Complicaciones Específicas:

- En casos de hipertensión pulmonar se pueden emplear agentes vasodilatadores como prostaciclina o sildenafil, y en el compromiso cardiaco se recurre a terapias convencionales ajustadas a la situación.

Tratamiento No Farmacológico

• Rehabilitación y Fisioterapia:

– Programas de Ejercicio Personalizado:

- Diseñados para mantener la flexibilidad cutánea y articular, prevenir contracturas y mejorar la fuerza muscular.

- Se incluyen ejercicios de estiramiento, fortalecimiento, actividades aeróbicas de bajo impacto y técnicas de estiramiento.

– Terapia Ocupacional:

- Adaptación del entorno (hogar y trabajo) para facilitar la independencia en las actividades diarias.

- Uso de dispositivos de asistencia (ortesis, bastones, ayudas ergonómicas) y enseñanza de técnicas de autocuidado.

– Rehabilitación Pulmonar y Cardiaca:

- Programas específicos que ayudan a mejorar la capacidad funcional en pacientes con compromiso pulmonar o cardiaco, mediante ejercicios respiratorios y entrenamiento adaptado.

• Apoyo Psicosocial y Educación:

– Consejería Psicológica:

- Intervenciones individuales o grupales para abordar ansiedad, depresión y estrés, elementos comunes en la enfermedad crónica.

– Grupos de Apoyo:

- Espacios en los que se comparten experiencias y estrategias de afrontamiento, favoreciendo la adherencia al tratamiento y el bienestar emocional.

– Educación Integral:

- Información clara y accesible sobre la naturaleza de la enfermedad, opciones terapéuticas, estrategias de autocuidado y prevención de complicaciones (como la protección contra el frío para el fenómeno de Raynaud).

- **Modificación del Estilo de Vida:**
 - **Nutrición y Suplementación:**
 - Una dieta rica en antioxidantes, ácidos grasos omega-3 y vitamina D puede modular la respuesta inmunitaria y reducir la inflamación.
 - **Suspensión del Tabaquismo y Reducción de Exposiciones:**
 - Evitar el tabaquismo y otros agentes ambientales nocivos es esencial para mejorar la función vascular y la eficacia de los tratamientos.
 - **Manejo del Estrés:**
 - Técnicas de relajación, meditación, yoga, tai chi y otras prácticas que ayudan a reducir la tensión emocional y mejorar la calidad del sueño.
 - **Adaptación Ambiental:**
 - Mejoras ergonómicas en el hogar y en el ambiente laboral que favorezcan la movilidad y minimicen riesgos de caídas o lesiones.

Diagnóstico

1. **Evaluación Clínica y Anamnesis Detallada:**
 - Se recoge una historia clínica completa, en la que se indaga por:
 - La aparición y evolución de síntomas cutáneos (engrosamiento, endurecimiento).
 - Episodios del fenómeno de Raynaud (duración, patrón de cambio de color, presencia de dolor o úlceras).
 - Signos de compromiso de órganos internos (disnea, disfagia, dolor torácico, síntomas digestivos).
 - Historia familiar y antecedentes personales que puedan sugerir predisposición a enfermedades del tejido conectivo.
 - El examen físico debe realizarse con rigor, evaluando:
 - La apariencia y palpación de la piel; se utiliza la escala de Rodnan modificada, en la que cada área evaluada recibe una puntuación según el grado de engrosamiento.
 - La presencia de telangiectasias, calcificaciones y otros cambios cutáneos.
 - Evaluación del fenómeno de Raynaud mediante la observación durante exposiciones controladas al frío o a estímulos emocionales.
2. **Estudios Serológicos:**
 - Se solicitan análisis de laboratorio para la detección de autoanticuerpos y marcadores inflamatorios.
 - **Autoanticuerpos Específicos:**

- Anticuerpo anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70): Se asocia a la forma difusa; su presencia indica un mayor riesgo de fibrosis pulmonar y un curso más agresivo.
- Anticuerpos anticentromero: Frecuentes en la forma limitada, ayudan a definir el síndrome CREST y se relacionan con un pronóstico relativamente benigno.
- Anticuerpos anti-RNA polimerasa III: Pueden predecir la aparición de crisis renales en algunos casos.
- Marcadores Inflamatorios:
 - Proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG): Su elevación indica actividad inflamatoria sistémica, aunque no son específicos.

3. Capilaroscopia Digital:

- Se realiza una evaluación no invasiva de la microvasculatura en la base de las uñas.
- Los hallazgos típicos incluyen:
 - Capilares dilatados o “en mechones”.
 - Pérdida de capilares con áreas de avascularidad.
 - Hemorragias puntiformes y alteraciones en el patrón capilar que confirman la afectación vascular característica de la enfermedad.

4. Estudios de Imagen:

- Tomografía Computarizada (TC):
 - Evaluación del compromiso pulmonar, identificando áreas de fibrosis intersticial, espesor anormal de los septos y cambios en la arquitectura pulmonar.
- Resonancia Magnética (MRI):
 - Utilizada para examinar órganos internos específicos (por ejemplo, el corazón o el tracto gastrointestinal) cuando se sospecha compromiso importante o para complementar estudios de TC.
- Estos estudios aportan información estructural y ayudan a medir la extensión de la fibrosis y otros daños asociados.

5. Evaluación Funcional:

- Pruebas de Función Pulmonar:
 - La espirometría evalúa la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), determinando la presencia de patrones restrictivos.
- Ecocardiografía:
 - Permite la evaluación de la función cardíaca, detectando signos de miocarditis, pericarditis o fibrosis que puedan comprometer la función sistémica.
- Estudios Gastrointestinales:
 - Los estudios de motilidad o endoscopia ayudan a detectar disfagia, reflujo o alteraciones en la motilidad esofágica y del tracto digestivo.

6. Diagnóstico Diferencial:

- Se deben descartar otras enfermedades del tejido conectivo, como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis o síndrome mixto del tejido conectivo, que puedan presentar manifestaciones cutáneas y vasculares similares.
- Es esencial descartar trastornos primarios vasculares o enfermedades que presenten fibrosis en áreas localizadas (por ejemplo, esclerodermiforme localizado) mediante una evaluación clínica y de laboratorio cuidadosa.
- La integración de todos los datos (historia, examen físico, serología, capilaroscopia, estudios de imagen y evaluación funcional) permite confirmar el diagnóstico de esclerosis sistémica.

1. Definición

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y sistémica de curso crónico que afecta principalmente a las articulaciones sinoviales. Se caracteriza por un proceso inflamatorio persistente que conduce a la proliferación de la membrana sinovial (pannus), la destrucción del cartílago y del hueso subyacente, y la formación de deformidades irreversibles.

2. Epidemiología

1. Prevalencia General: Se estima que la AR afecta aproximadamente al 0.5–1% de la población mundial, aunque en algunos estudios en determinadas poblaciones (por ejemplo, ciertos grupos nativos o en Europa) puede acercarse o superar este porcentaje .

2. Incidencia: La incidencia anual se sitúa en torno a 20–50 casos nuevos por cada 100,000 habitantes, con tasas que pueden variar según la región y el método de estudio.

3. Predominio en el Sexo Femenino: Las mujeres tienen de dos a tres veces mayor probabilidad de desarrollar AR que los hombres, lo cual se ha relacionado con influencias hormonales y diferencias en la respuesta inmune.

4. Edad de Inicio: La AR suele comenzar en adultos jóvenes o de mediana edad (entre 30 y 50 años), aunque también puede presentarse en edades tempranas o en la tercera edad (la denominada AR de aparición tardía o EORA, en pacientes mayores de 65 años).

5. Factores Genéticos: La asociación con ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (especialmente HLA-DRB1) y el “epítipo compartido” ha sido ampliamente reconocida como factor predisponente.

6. Impacto Ambiental: Factores como el tabaquismo, la exposición a ciertos agentes (polvo de sílice, amianto), infecciones virales y bacterianas, y la alteración de la permeabilidad intestinal están implicados en el desencadenamiento de la enfermedad.

7. Variaciones Geográficas y Étnicas: La prevalencia y el patrón de presentación pueden diferir en función de la etnia y la región; por ejemplo, algunas poblaciones asiáticas pueden presentar tasas menores que las de Europa o América del Norte.

8. Carga Socioeconómica: La AR genera un impacto importante en la calidad de vida, con consecuencias económicas y sociales debido a la discapacidad, la pérdida de productividad y la necesidad de tratamientos prolongados y multidisciplinarios.

3. Fisiopatología

La fisiopatología de la AR es compleja y multifactorial, integrando procesos inmunológicos, inflamatorios y destructivos a nivel articular y sistémico. Se puede dividir en varias etapas:

3.1 Etapa Preclínica o Cebado Inmune

- **Activación Inmunitaria Inicial:** En individuos predispuestos, factores ambientales (como el tabaquismo, infecciones o disbiosis intestinal) pueden inducir la citrulinación de proteínas (por ejemplo, colágeno, fibrinógeno, vimentina) mediante la acción de la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD).
- **Formación de Autoanticuerpos:** La citrulinación genera neoepítomos que son reconocidos como extraños, lo que lleva a la producción de autoanticuerpos, como los anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) y el factor reumatoide (FR). Estos autoanticuerpos pueden estar presentes años antes de la aparición de los síntomas clínicos .

3.2 Inicio del Ataque Inflamatorio

- **Presentación Antigénica y Activación de Linfocitos:** Una vez que se han formado los autoanticuerpos, las células presentadoras de antígenos (como las células dendríticas) presentan estos neoantígenos a los linfocitos T, especialmente los CD4+. La activación de estos linfocitos conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, IL-18) que inician la cascada inflamatoria en la sinovia.
- **Reclutamiento Celular y Formación del Pannus:** La activación de la sinovia provoca la proliferación de fibroblastos sinoviales y la formación de un tejido invasivo denominado pannus. Este tejido, rico en células inflamatorias (linfocitos T y B, macrófagos, células dendríticas) y vasos sanguíneos neogénicos, invade el cartílago y el hueso, desencadenando erosiones y destrucción articular .

3.3 Mantenimiento y Propagación de la Inflamación

- **Cascada de Citocinas y Retroalimentación Positiva:** Las citocinas producidas no solo mantienen la respuesta inflamatoria, sino que también estimulan la producción de metaloproteinasas (MMP) por parte de los fibroblastos sinoviales. Estas enzimas degradan el cartílago y el hueso, ampliando el daño estructural.
- **Activación de Osteoclastos:** La interacción entre las células sinoviales, mediada por factores como RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B) y la disminución de los inhibidores naturales de la osteoclastogénesis, conduce a la activación de osteoclastos que resorben el hueso.
- **Manifestaciones Extraarticulares:** La inflamación sistémica, mediada por la liberación de citocinas y autoanticuerpos, puede afectar otros órganos (pulmones, corazón, ojos, piel, sistema vascular) mediante mecanismos similares, lo que explica las complicaciones extraarticulares observadas en la AR.

3.4 Factores Modificadores

- **Genética e Inmunosenescencia:** La predisposición genética (p.ej., HLA-DRB1) no solo aumenta el riesgo de AR sino que también influye en la intensidad de la respuesta inmunitaria. En pacientes mayores (EORA), además de la predisposición genética, se observa un envejecimiento acelerado del sistema inmune (disminución de linfocitos vírgenes, aumento de linfocitos CD28-) que puede modificar la presentación y el curso de la enfermedad.
- **Autoanticuerpos y Complejos Inmunitarios:** La persistencia de autoanticuerpos (FR y anti-CCP) y la formación de complejos inmunitarios en las articulaciones perpetúan la activación de células inflamatorias y la liberación continua de mediadores inflamatorios.

4. Cuadro Clínico

La AR presenta un cuadro clínico muy heterogéneo, con manifestaciones que varían en intensidad y extensión, y que afectan tanto a las articulaciones como a órganos sistémicos.

4.1 Manifestaciones Articulares:

- **Dolor e Inflamación:**
 - Dolor articular persistente y simétrico, que afecta principalmente las pequeñas articulaciones de manos y pies, pero también puede involucrar muñecas, codos, rodillas y tobillos.
 - Las articulaciones se presentan inflamadas, calientes y sensibles al tacto.



- Rigidez Matutina:
- Rigidez que dura más de 1 hora al despertar, una de las características clínicas más distintivas.
- Limitación en la Movilidad y Deformidades:
- La inflamación crónica conduce a la pérdida de rango de movimiento. Con el tiempo se pueden desarrollar deformidades típicas, como dedos en cuello de cisne, deformidad en ráfaga cubital, «boutonnière» o pulgar en Z.
- Presencia de Pannus:
- La proliferación sinovial (pannus) invade la articulación, causando erosiones óseas y deterioro del cartílago.

4.2 Manifestaciones Extraarticulares

La AR no se limita a las articulaciones; aproximadamente hasta el 25% de los pacientes presentan afectación sistémica:

• Sistema Pulmonar:

- Pleuritis: Dolor torácico y dificultad respiratoria.
- Enfermedad Pulmonar Intersticial: Fibrosis pulmonar, que puede manifestarse como disnea progresiva y tos seca.

• Sistema Cardiovascular:

- Mayor riesgo de enfermedad coronaria, arteriosclerosis acelerada, pericarditis y miocarditis. La inflamación sistémica incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares.

• Ojos:

- Síndrome de Sjögren Secundario: Sequedad ocular que puede llevar a queratoconjuntivitis seca.
- Episcleritis y Escleritis: Inflamación de los tejidos oculares que, en casos graves, puede afectar la visión.

• Piel:

- Formación de nódulos reumatoideos subcutáneos, especialmente en zonas de presión (codos, rodillas).

- Manifestaciones vasculíticas, livedo reticularis o eritema nodoso en casos de afectación sistémica.

- **Sistema Nervioso:**

- Síndrome del túnel carpiano por compresión nerviosa debido a la inflamación en la muñeca.
- En casos de afectación cervical (especialmente en la unión atlantoaxial) se puede presentar inestabilidad que ponga en riesgo la médula espinal.

- **Hematológicas:**

- Anemia de enfermedad crónica (normocítica, normocrómica) relacionada con la inflamación sistémica.
- En algunos casos, trombocitosis o alteraciones en la coagulación.

4.3 Impacto en la Vida Diaria

- Funcionalidad y Calidad de Vida:
- La AR afecta la capacidad para realizar actividades diarias (vestirse, cocinar, trabajar).
- La fatiga crónica, la rigidez y el dolor interfieren en la productividad y en la participación social.
- Aspectos Psicológicos:
- La carga de una enfermedad crónica puede derivar en ansiedad, depresión y aislamiento social, lo que requiere atención psicosocial.

5. Diagnóstico

El diagnóstico de la AR se basa en una evaluación clínica completa, respaldada por estudios de laboratorio y técnicas de imagen. Es fundamental realizar un diagnóstico precoz para iniciar un tratamiento “treat-to-target” que prevenga la progresión del daño articular.

5.1 Evaluación Clínica

- Historia Clínica y Examen Físico:
- Evaluación de la distribución, simetría, dolor, hinchazón y rigidez articular.
- Búsqueda de nódulos subcutáneos y otros signos



extraarticulares.

- Criterios de Clasificación:

- Se emplean criterios del ACR/EULAR 2010, los cuales incluyen:

- Número y tipo de articulaciones afectadas (con asignación de puntos según si son pequeñas o grandes).

- Duración de los síntomas (mayor a 6 semanas).

- Hallazgos serológicos (FR y anti-CCP) y reactantes de fase aguda (PCR, VSG).

- Se requiere una puntuación mínima para clasificar al paciente como AR.

5.2 Estudios de Laboratorio

- Autoanticuerpos:

- Factor Reumatoide (FR): No es específico, pero se encuentra positivo en la mayoría de los pacientes.

- Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados (anti-CCP): Alta especificidad para AR.

- Marcadores Inflamatorios:

- Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG): Elevados en fases de alta actividad inflamatoria.

- Perfil Hematológico y Bioquímico:

- Anemia de enfermedad crónica y otros posibles cambios metabólicos secundarios a la inflamación o al tratamiento.

- Pruebas Adicionales:

- Anticuerpos antinucleares y otros marcadores que ayudan a descartar otras enfermedades autoinmunes.

5.3 Técnicas de Imagen

- Radiografía Convencional:

- Permite identificar signos tempranos como osteoporosis yuxtaarticular, disminución del espacio articular y erosiones óseas, sobre todo a partir de 6 a 12 meses de evolución.



- Ultrasonido Articular:
- Más sensible que la radiografía para detectar inflamación sinovial, derrames articulares y pequeñas erosiones.
- Resonancia Magnética (RM):
- Ofrece una evaluación detallada de tejidos blandos, pannus y daños articulares en etapas muy tempranas.
- Tomografía Computarizada (TC):
- Útil en casos específicos para evaluar afectación ósea compleja o descartar complicaciones en áreas difíciles de visualizar con otras técnicas.

5.4 Diagnóstico Diferencial

Se deben excluir otras causas de poliartritis inflamatoria simétrica, tales como:

- Artritis psoriásica.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Espondiloartritis.
- Artritis reactiva (por ejemplo, tras infección por parvovirus B19 o hepatitis C).
- Reumatismo palindrómico.
- Trastornos infecciosos (artritis séptica, tuberculosa).
- Otras enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo.

6. Tratamiento

El manejo de la AR se centra en detener la progresión de la enfermedad, reducir la inflamación y preservar la función articular. La estrategia terapéutica se divide en intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, enmarcadas en el enfoque “treat-to-target”.

6.1 Tratamiento Farmacológico

6.1.1 Medicamentos Antiinflamatorios y Analgésicos

- AINEs (Antiinflamatorios No Esteroideos):
- Se utilizan para el alivio sintomático del dolor y la inflamación.

- Tienen un efecto rápido, pero no modifican la progresión de la enfermedad; su uso debe ser a dosis bajas y durante períodos breves para minimizar riesgos gastrointestinales, cardiovasculares y renales.
- Glucocorticoides:
 - Actúan como puente terapéutico para controlar la inflamación rápidamente mientras los fármacos modificadores comienzan a hacer efecto.
 - Se emplean en dosis bajas (por ejemplo, prednisona ≤ 7.5 mg/día) y se recomienda su uso a corto plazo para evitar efectos adversos como osteoporosis, diabetes, hipertensión y mayor riesgo infeccioso.

6.1.2 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (DMARDs o FARME)

- FARME Sintéticos (clásicos):
 - Metotrexato: Considerado el fármaco de primera línea; reduce la proliferación de células inmunitarias y la producción de citoquinas inflamatorias.
 - Leflunomida, Sulfasalazina, Hidroxicloroquina: Alternativas o complementarias al metotrexato, utilizadas solas o en combinación (por ejemplo, terapia triple).
- FARME Biológicos:
 - Inhibidores del TNF (etanercept, infliximab, adalimumab): Bloquean el factor de necrosis tumoral, reduciendo la inflamación y previniendo el daño articular.
 - Inhibidores de IL-6 (tocilizumab, sarilumab): Efectivos en pacientes con respuesta insuficiente a otros DMARDs, con especial impacto en síntomas sistémicos y reactantes inflamatorios.
 - Agentes contra células B (rituximab): Indicados en pacientes refractarios a otros tratamientos, con efecto prolongado pero evaluados con cautela por riesgo de infecciones.
 - Inhibidores de la Coestimulación T (abatacept): Actúan interfiriendo en la activación de linfocitos T, mostrando eficacia similar en monoterapia o combinados con metotrexato.
 - Inhibidores de Janus Quinasa (JAK):
 - Fármacos orales (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib) que interfieren en las vías de señalización intracelular de citoquinas; ofrecen la ventaja de administración oral, aunque requieren un seguimiento estrecho por riesgo de infecciones y eventos cardiovasculares.

6.1.3 Estrategia “Treat-to-Target”

- Objetivos del Tratamiento:
- Alcanzar remisión clínica o baja actividad de la enfermedad en el menor tiempo posible.
- Se realizan evaluaciones frecuentes (clínicas y con índices validados como DAS28, SDAI o CDAI) para ajustar la terapia según la respuesta del paciente.
- Monitoreo y Ajustes:
- La titulación y cambio de fármacos se efectúan según la evolución clínica, la respuesta de laboratorio y la progresión radiológica.

6.2 Tratamiento No Farmacológico

6.2.1 Rehabilitación y Fisioterapia

- Ejercicio Físico:
- Programas de fisioterapia y ejercicios de bajo impacto (hidroterapia, ejercicios de rango de movimiento y fortalecimiento) que ayudan a mantener la movilidad articular, reducir el dolor y mejorar la función muscular.
- Terapia Ocupacional:
- Adaptación de actividades diarias y uso de dispositivos de asistencia para optimizar la funcionalidad y preservar la independencia.

6.2.2 Educación y Apoyo Psicosocial

- Educación del Paciente:
- Información detallada sobre la enfermedad, manejo del dolor, la importancia de la adherencia al tratamiento y estrategias para el autocuidado.
- Grupos de Apoyo:
- La participación en grupos de apoyo y asesoramiento psicológico puede mejorar la calidad de vida y reducir el impacto emocional y social de la AR.

6.2.3 Nutrición y Modificación de Hábitos

- Dieta Balanceada:
- Se recomienda una alimentación rica en ácidos grasos omega-3, antioxidantes y baja en alimentos procesados para disminuir la inflamación.
- Modificación de Hábitos:

- Suspender el tabaquismo es esencial, ya que este factor aumenta el riesgo y la gravedad de la enfermedad.
- El consumo moderado de alcohol podría ser beneficioso, aunque se debe individualizar según el paciente.

6.2.4 Terapias Complementarias

- Intervenciones Alternativas:
 - Algunas técnicas como la acupuntura, el yoga o la meditación han mostrado efectos positivos en la reducción del dolor y la mejora del bienestar general, siempre que se empleen como complemento del tratamiento médico convencional.

Conclusión

inmunológico, dotado de mecanismos altamente especializados que permiten identificar y neutralizar de forma precisa a los agentes extraños. Su capacidad para generar memoria inmunológica representa una de las estrategias más eficaces del cuerpo humano para protegerse frente a reinfecciones. Sin embargo, esta misma sofisticación puede convertirse en una desventaja cuando los mecanismos de tolerancia inmunológica fallan y el sistema inmune comienza a atacar estructuras propias del organismo. Este fenómeno es la base fisiopatológica de las enfermedades autoinmunes, un grupo de trastornos complejos en los que la inmunidad adaptativa, lejos de cumplir su función protectora, se convierte en el motor de un proceso destructivo. Enfermedades como el Lupus Eritematoso Sistémico, la Esclerosis Sistémica y la Artritis Reumatoide son ejemplos claros de cómo el sistema inmune puede actuar de forma descontrolada, generando daño crónico y progresivo a distintos órganos y tejidos. Aunque cada una presenta particularidades clínicas y fisiopatológicas, comparten una raíz común: la activación aberrante de linfocitos T y B, la producción de autoanticuerpos, la liberación constante de citocinas proinflamatorias, y la instauración de un estado inflamatorio sostenido. Estas respuestas, inicialmente diseñadas para proteger, se tornan perjudiciales cuando pierden su objetivo y comienzan a atacar al propio organismo. El Lupus Eritematoso Sistémico, por ejemplo, se manifiesta como una enfermedad multisistémica, con compromiso cutáneo, articular, renal y hematológico, entre otros. En él, la pérdida de tolerancia inmunológica conduce a la producción de múltiples autoanticuerpos, como los antinucleares y anti-DNA, que dañan directamente las estructuras celulares. Por su parte, la Esclerosis Sistémica se caracteriza por un proceso autoinmune en el que la activación inmune anómala se asocia a vasculopatía y fibrosis generalizada, afectando no solo la piel, sino también órganos internos como el pulmón, el corazón y el tubo digestivo. En la Artritis Reumatoide, el sistema inmunitario ataca principalmente el tejido sinovial de las articulaciones, desencadenando una inflamación crónica que puede terminar en deformidad y pérdida de la función articular. A pesar de los avances científicos, estas enfermedades siguen representando un reto clínico importante, tanto por su curso impredecible como por las limitaciones en su tratamiento. Sin embargo, la investigación en inmunología ha permitido desarrollar terapias dirigidas que actúan sobre los mecanismos específicos de la inmunidad adaptativa, como los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de citocinas y los moduladores de linfocitos. Estas estrategias terapéuticas no solo han mejorado el pronóstico, sino que también han abierto la puerta a una medicina más personalizada y efectiva. Es evidente que un conocimiento profundo de la inmunidad adaptativa no solo es útil para comprender el origen y la evolución de estas enfermedades, sino también para diseñar estrategias

de intervención más precisas. En este sentido, el estudio de la interacción entre los distintos elementos del sistema inmune, la genética del paciente, los factores ambientales y los mecanismos de daño tisular resulta fundamental para seguir avanzando en el tratamiento y, eventualmente, la prevención de estas patologías. Finalmente, este trabajo destaca la importancia de continuar fomentando la investigación, la educación médica y la conciencia pública sobre las enfermedades autoinmunes. Reconocer tempranamente los signos y síntomas, comprender su base inmunológica y saber utilizar las herramientas diagnósticas y terapéuticas disponibles, representa una oportunidad invaluable para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la carga que estas enfermedades imponen sobre los sistemas de salud. El estudio de la inmunidad adaptativa y su relación con la autoinmunidad no solo tiene implicaciones académicas, sino también un profundo impacto humano y social.

Bibliografías

1. Inmunidad Adaptativa

1. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). Cellular and molecular immunology (10th ed.). Elsevier.
2. Murphy, K., & Weaver, C. (2017). Janeway's immunobiology (9th ed.). Garland Science.
3. Chaplin, D. D. (2010). Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 Suppl 2), S3–S23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>

2. Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

1. Tsokos, G. C. (2011). Systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 365(22), 2110–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1100359>
2. Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., van Vollenhoven, R., & Ruiz-Irastorza, G. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16039. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
3. Wallace, D. J., & Hahn, B. H. (Eds.). (2019). *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes* (9th ed.). Elsevier.

3. Esclerosis Sistémica

1. Varga, J., Denton, C. P., & Wigley, F. M. (2017). *Scleroderma: From pathogenesis to comprehensive management* (2nd ed.). Springer.
2. Gabrielli, A., Avvedimento, E. V., & Krieg, T. (2009). Scleroderma. *New England Journal of Medicine*, 360(19), 1989–2003. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0806188>
3. Allanore, Y., Simms, R., Distler, O., Trojanowska, M., Pope, J., Denton, C. P., & Varga, J. (2015). Systemic sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15002. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.2>

4. Artritis Reumatoide

1. Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
2. Firestein, G. S., & Budd, R. C. (2020). *Firestein & Kelley's textbook of rheumatology* (11th ed.). Elsevier.
3. McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 365(23), 2205–2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>