



Mi Universidad

**RESUMENES SEGUNDA
UNIDAD**

Michelle Roblero Álvarez

Parcial II

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vásquez

Medicina Humana

4to Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 11 de abril de 2025

ÍNDICE

1. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.....	3
2. ARTRITIS REUMATOIDE.....	15
3. ESCLEROSIS SISTEMICA.....	27



Mi Universidad

Lupus Eritematoso Sistémico

Michelle Roblero Álvarez

Parcial II

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vásquez

Medicina Humana

4to Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 23 de marzo de 2025

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

1. DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico (SLE) es una enfermedad autoinmunitaria en la que órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios.

2. EPIDEMIOLOGÍA/PREVALENCIA

La Fundación de Lupus de América estima que 1.5 millones de estadounidenses, y al menos cinco millones de personas alrededor del mundo, tienen un tipo de **lupus**. El 90% de los casos corresponde a mujeres en edad reproductiva al momento del diagnóstico, la mayoría de las personas con lupus desarrollan la enfermedad entre los 15 y los 44 años, aunque son susceptibles las personas de cualquier género, edad y grupo étnico.

La prevalencia del SLE en USA es de *20 a 150 por 100 000 mujeres*, según la raza y el género; la mayor prevalencia se observa en mujeres afroamericanas y afrocaribeñas y la menor prevalencia en varones caucásicos. El lupus ataca principalmente a mujeres en edad productiva. Sin embargo, los **hombres**, los **niños** y los **adolescentes** también desarrollan el lupus.

En algunos países, la prevalencia de lupus eritematoso sistémico es mayor que la de *artritis reumatoide*. El lupus eritematoso sistémico puede desencadenarse por factores ambientales desconocidos que producen reacciones autoinmunitarias en un paciente con predisposición genética. Algunos fármacos (p.ej. hidralazina, procainamida, isoniácida, fármacos anti-factor de necrosis tumoral [TNF]) causan un síndrome similar al lupus reversible.

3. ETIOLOGÍA

Las respuestas inmunitarias anómalas subyacentes al SLE pueden resumirse como la producción de cantidades incrementadas y formas inmunógenas de ácidos nucleicos, de sus proteínas acompañantes y de otros antígenos propios. Este proceso puede iniciar con activación de la inmunidad innata que induce autoinmunidad, en parte a través de la unión de DNA-RNA-proteínas mediante receptores tipo Toll en dichas células. Los cambios incluyen células dendríticas productoras de interferón, macrófagos activados que producen citocinas-quimiocinas inflamatorias como la interleucina 12 (IL-12), el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y el factor de maduración-supervivencia de los linfocitos B BLyS/BAFF, neutrófilos que liberan trampas que contienen DNA-proteínas y linfocitos citolíticos naturales incapaces de destruir linfocitos T y B autorreactivos o de producir factor transformador del crecimiento B necesario para el desarrollo de los linfocitos T reguladores.

La regulación ascendente de los genes inducidos por interferones es una "firma" genética en las células de sangre periférica en 50 a 80% de los pacientes con SLE. El sistema inmunitario innato interactúa con los linfocitos B y T de la inmunidad adaptativa, lo cual

origina respuestas autoinmunitarias adicionales. Los linfocitos T tienen alteración del metabolismo (transporte anómalo de electrones, potencial de membrana y tensión oxidativa en las mitocondrias), incremento de la utilización de glucosa y de la producción de piruvato, activación de mTOR y aumento de la autofagia.

Los linfocitos T y B se activan con mayor facilidad y dan origen a apoptosis más frecuente que las células normales, tal vez por la unión de autoanticuerpos más la señalización afectada después de la unión de moléculas de superficie que ocasionan la producción baja anómala de IL-2, la cual es necesaria para la supervivencia de los linfocitos T. Los linfocitos B presentan antígenos y secretan IL-6 e IL-10, lo cual favorece aún más la supervivencia de los linfocitos B autorreactivos (que también se favorece por la acción de los estrógenos). En las células fagocíticas lúpidas, hay disminución de la capacidad de eliminar complejos inmunitarios, células apoptóticas y su DNA/ RNA/Ro/La y las vesículas de superficie que contienen fosfolípidos. El resultado es la persistencia de grandes cantidades de autoantígenos y de recuentos muy altos que resultan de autoanticuerpos con mayor número de linfocitos B activados y células plasmáticas y sus formas blásticas, así como los linfocitos T autorreactivos con alejamiento de las poblaciones reguladoras hacia un incremento en el número y función de las células T_H1 , $T17$ y T_{FH} , todas las cuales favorecen la producción de autoanticuerpos y daño hístico. Este daño inicia con el depósito de autoanticuerpos, de complejos inmunitarios o de ambos, seguido de destrucción mediada por activación del complemento y liberación de citocinas-quimiocinas. Se activan las células hísticas fijas no inmunitarias para producir mayor inflamación y daño, como en las células basales de la dermis, fibroblastos sinoviales, células mesangiales renales, podocitos y células del epitelio tubular y células endoteliales en todo el cuerpo. El ataque inmunitario inicial atrae linfocitos T y B adicionales en los tejidos, así como monocitos-macrófagos, y células dendríticas y plasmáticas. La inflamación también causa liberación de péptidos vasoactivos, lesión oxidativa, y factores de crecimiento y fibrosantes. Puede ocurrir esclerosis-fibrosis con daño hístico irreversible en muchos tejidos, lo que incluye riñones, pulmones, vasos sanguíneos y piel. Cada uno de estos procesos depende de una carga genética individual y de influencias del entorno y epigenéticas.

4. CUADRO CLÍNICO

La variabilidad clínica se explica por la posible afectación de cualquier órgano o sistema. En un estudio en 256 niños las manifestaciones más frecuentes al comienzo de la enfermedad fueron: artritis, exantema malar, cefalea, alteración hematológica, cansancio y glomerulonefritis (GN)⁹. A su vez, los resultados de una serie de pacientes seguidos una media de 4,5 años mostró afectación hematológica acumulada en el 91% de los casos, musculoesquelética en el 82%, renal en el 80% y neurológica en el 26%.

Síntomas constitucionales

Consisten en fiebre, pérdida de peso, cansancio y anorexia. Se observan en al menos la mitad de los LESp al inicio. La hepatoesplenomegalia y las adenomegalias ocurren en alrededor de la tercera parte de los pacientes con enfermedad activa.

Alteraciones mucocutáneas

El exantema en la cara «**en alas de mariposa**» es característico y lo presentan más del 60%. Es un eritema fijo y fotosensible, que suele incluir las prominencias malares, el puente nasal e incluso los pabellones auriculares y la barbilla, respetando el surco nasogeniano. Cura sin secuelas, a diferencia del lupus discoide, que deja cicatrices atróficas, y, aunque infrecuente en la infancia, se debe reconocer y diferenciar de la tiña en el cuero cabelludo. Las manifestaciones mucosas son úlceras orales y nasales, en general indoloras.

Exantema	En alas de mariposa
	Lupus discoide
	Eritema anular
Fotosensibilidad	
Alopecia	
Fenómeno de Raynaud	
Lívido reticularis	
Vasculitis	
	Petequias
	Púrpura palpable (leucocitoclástica)
	Úlceras digitales

Alteraciones musculoesqueléticas

La artritis, sobre todo en rodillas y en articulaciones pequeñas de las manos, así como las artralgias (dolor articular sin signos inflamatorios) son frecuentes. Las artralgias podrían ser secundarias a un síndrome de amplificación del dolor. En cuanto a la osteoporosis y la necrosis avascular, son afecciones tardías relacionadas con los glucocorticoides (GC). La miositis cursa con dolor, debilidad muscular y aumento de la creatinina y es signo de actividad.

Afectación renal

Incluye desde mínima proteinuria hasta proteinuria en rango nefrótico, hematuria, cilinduria, insuficiencia renal e hipertensión arterial.

Clase	Descripción y subclases	Histología
Clase I	Nefritis mesangial mínima	Glomérulos normales en el microscopio de luz y depósitos inmunes por IF
Clase II	Nefritis mesangial proliferativa	Hipercelularidad mesangial o expansión de la matriz mesangial en el microscopio de luz y depósitos inmunitarios por IF
Clase III	Nefritis focal	Nefritis focal y segmentaria o nefritis global en < 50% de los glomérulos y depósitos difusos subendoteliales inmunes
Clase IV	Nefritis difusa	Nefritis en > 50% de los glomérulos y depósitos difusos subendoteliales inmunes
Clase V	Nefritis membranosa	Depósitos difusos subendoteliales inmunes por IF o microscopia electrónica
Clase VI	Nefritis esclerosante	Más del 90% de los glomérulos esclerosados, sin actividad residual

Alteraciones neuropsiquiátricas

Sistema nervioso central

Cefalea

Meningitis aséptica

Enfermedad cerebrovascular

Accidente cerebrovascular

Ataque isquémico transitorio

Hemorragia

Trombosis

Enfermedad desmielinizante

Mielitis transversa

Movimientos anómalos

Corea

Convulsiones

Manifestaciones psiquiátricas

Ansiedad

Psicosis

Deterioro cognitivo (memoria, atención)

Trastorno del carácter (depresión, manía)

Confusión (delirio, encefalopatía)

Sistema nervioso periférico

Mononeuritis simple/múltiple

Polineuritis sensorial/motora

Guillain-Barré

Miastenia gravis

Afectación cardiopulmonar

Los síntomas cardiopulmonares incluyen pleuresía recurrente, acompañada o no de derrame pleural. La neumonitis es rara, aunque son frecuentes alteraciones menores de la función pulmonar. A veces aparece una **hemorragia alveolar difusa**. El pronóstico ha sido tradicionalmente desfavorable. Otras complicaciones son la embolia pulmonar, la hipertensión pulmonar y el síndrome del pulmón encogido. Las complicaciones cardíacas incluyen **pericarditis** (la más frecuente) y **miocarditis**. Otras complicaciones graves raras son la vasculitis de la arteria coronaria, la afección valvular y la endocarditis de Libman-Sacks. La **arteriosclerosis** acelerada es una importante causa de morbilidad y mortalidad.

En recién nacidos de madres con anticuerpos contra Ro (SSA) o La (SSB), puede aparecer un bloqueo cardíaco congénito.

Afectación digestiva

Puede haber manifestaciones gastrointestinales debidas a vasculitis intestinal o alteraciones de la motilidad intestinal. Además, el lupus eritematoso sistémico puede rara vez producir pancreatitis. Los síntomas pueden incluir dolor abdominal por serositis, náuseas, vómitos, síntomas de perforación intestinal y pseudoobstrucción. Rara vez el lupus eritematoso sistémico produce enfermedad del parénquima hepático.

Tejido linfoide

Es frecuente la adenopatía generalizada, en especial en niños, adultos jóvenes y en pacientes de raza negra; sin embargo, no es frecuente una adenopatía mediastínica. El 10% de los pacientes presenta **esplenomegalia**.

Manifestaciones obstétricas

Las manifestaciones obstétricas incluyen pérdida fetal temprana o tardía. En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, es mayor el riesgo de aborto recurrente. El embarazo puede ser normal, en especial luego de 6 a 12 meses de remisión, aunque son frecuentes los brotes de lupus eritematoso sistémico durante el embarazo y el puerperio. Éste debe programarse para el momento de remisión de la enfermedad. Durante el embarazo, la paciente debe ser controlada que incluya un obstetra especializado en embarazos de alto riesgo debido al riesgo de un brote de la enfermedad o eventos tromبóticos. Las mujeres con anticuerpos anti-SSA positivos deben someterse a una ecografía fetal semanal entre las semanas 18 y 26 para evaluar el bloqueo cardíaco congénito.

Manifestaciones hematológicas

Las manifestaciones hematológicas incluyen anemia (anemia de la enfermedad crónica, anemia hemolítica autoinmunitaria), leucopenia (en general linfocitopenia, con < 1500 células/mcL) y trombocitopenia (en general trombocitopenia autoinmunitaria leve pero a veces potencialmente letal). En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, son frecuentes la trombosis arterial o venosa recurrente, trombocitopenia y una alta probabilidad de complicaciones obstétricas. Muchas de las complicaciones del lupus eritematoso sistémico, incluidas las obstétricas, se deben a la trombosis. Puede ocurrir un síndrome de activación de macrófagos.

Manifestaciones vasculares

En la piel se observa vasculitis en forma de pequeños nódulos dolorosos en los dedos o como púrpura palpable por vasculitis leucocitoclástica. La vasculitis retiniana se manifiesta con exudados algodonosos y/o hemorragias. Por último, aunque la *livedo reticularis* y el fenómeno de Raynaud no son propiamente vasculíticos; están relacionados y se atribuyen a vasoespasmo.

Manifestaciones oculares

El SLE se acompaña con frecuencia de síndrome de Sjogren y conjuntivitis inespecífica, pero estas afectaciones rara vez ponen en peligro la vista. Por el contrario, la vasculitis retiniana y la neuritis óptica son manifestaciones graves: pueden provocar ceguera en un lapso de días a semanas. Se recomienda administrar un tratamiento intensivo a base de inmunodepresores, si bien no se cuenta con estudios clínicos comparativos que demuestren su eficacia. Las complicaciones del tratamiento intraorbitario o por vía general con glucocorticoides son cataratas (frecuente) y glaucoma.

5. DIAGNÓSTICO

- Criterios clínicos
- Citopenias
- Autoanticuerpos

Se debe sospechar el lupus eritematoso sistémico especialmente mujeres jóvenes que presentan alguno de los signos y síntomas mencionados. Sin embargo, el lupus eritematoso sistémico temprano puede simular otras enfermedades del tejido conjuntivo (o de otros tejidos), como la artritis reumatoide si predominan los síntomas de artritis. La enfermedad mixta del tejido conjuntivo puede parecer un lupus eritematoso sistémico aunque también puede presentar características de esclerosis sistémica, poliartritis de tipo reumatoidea, y polimiositis. Una infección (la endocarditis bacteriana o la histoplasmosis) puede simular un lupus eritematoso sistémico. Esta puede aparecer como consecuencia de la inmunosupresión provocada por el tratamiento. Afecciones como la sarcoidosis y el síndrome paraneoplásico también pueden simular un lupus eritematoso sistémico.

Los estudios de laboratorio pueden permitir diferenciar el lupus eritematoso sistémico de otras enfermedades del tejido conjuntivo. Los estudios de rutina incluyen los siguientes:

- Anticuerpos antinucleares (ANA) y anti DNA de doble cadena (dc) (anti-dsDNA)
- Hemograma completo
- Análisis de orina
- Perfil químico incluidas enzimas renales y hepáticas

En la práctica clínica, algunos médicos se basan en los criterios de clasificación para el lupus eritematoso sistémico desarrollados por la European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology. Solo se consideran estos criterios en los pacientes si tienen un ANA positivo $\geq 1:80$. Los criterios de clasificación de EULAR/ACR de 2019 incluyen dominios clínicos e inmunológicos, y a cada criterio se le asigna un peso de 2 a 10. Si la puntuación del paciente es 10 o más, y se cumple al menos un criterio clínico, la enfermedad se clasifica como lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, un ANA positivo no indica un diagnóstico de lupus. Una prueba de ANA positiva en presencia de fatiga y dolor miofascial generalizado sin otros hallazgos clínicos o de laboratorio rara vez es significativa.

ANA fluorescente

El estudio fluorescente para ANA es la mejor prueba inicial para el lupus eritematoso sistémico en pacientes con signos y síntomas compatibles; las pruebas de ANA son positivas (por lo general en altos títulos: $> 1:80$) en $> 98\%$ de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, también puede haber resultado positivo en pruebas de ANA en artritis reumatoide, en otras enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, cáncer, e incluso en la población general. La tasa de falsos positivos varía entre 3% con títulos de ANA de 1:320 y 30% para títulos de ANA de 1:40 en controles sanos. Fármacos como la hidralazina, la procainamida y los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa pueden producir resultados positivos en pruebas de ANA y un síndrome similar a lupus; al interrumpir la droga el resultado finalmente se negativiza. Un resultado positivo en una prueba de ANA debe confirmarse con pruebas más específicas como anticuerpos anti DNA de doble cadena; los altos títulos de anti-dsDNA son muy específicos para el lupus eritematoso sistémico aunque se presentan en $< 70\%$ de las personas con lupus eritematoso sistémico.

Otros anticuerpos ANA y anticitoplasmáticos

La prueba de ANA es muy sensible, pero no es específica para lupus eritematoso sistémico; por lo tanto es necesaria la búsqueda de otros autoanticuerpos para ayudar en el diagnóstico. Entre ellos Ro [SSA], La [SSB], Smith [Sm], ribonucleoproteína [RNP] y DNA de doble cadena. Ro es predominantemente citoplasmático; en ocasiones puede haber anticuerpos anti-Ro en pacientes con lupus eritematoso sistémico ANA-negativos con lupus cutáneo crónico. El anti-Ro es el anticuerpo causal del lupus neonatal y del bloqueo cardíaco congénito. El anti-Sm es altamente específico del lupus eritematoso sistémico, pero, al igual que el anticuerpo anti-DNA de doble cadena, no es sensible. El anti-RNP aparece en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y, en ocasiones, en otras enfermedades sistémicas autoinmunitarias y en la esclerosis sistémica.

Otros análisis de sangre

- La leucopenia (por lo general linfopenia) es frecuente.
- Puede hallarse anemia hemolítica, pero los bajos recuentos de hemoglobina y glóbulos rojos se deben con mayor frecuencia a anemia de la enfermedad crónica.
- La trombocitopenia en lupus eritematoso sistémico puede ser difícil o imposible de diferenciar de la púrpura trombocitopénica idiopática, salvo por la presencia de otras manifestaciones de lupus eritematoso sistémico y/o la presencia de anticuerpos específicos contra el lupus eritematoso sistémico (anti-dsDNA o anti-Sm).

En 5 a 10% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico se obtienen resultados falso positivos en las pruebas serológicas para sífilis. Estos resultados de las pruebas pueden asociarse con el anticoagulante del lupus y con un tiempo de tromboplastina parcial (TTP) prolongado. Un valor anormal en una o más de estas pruebas sugiere la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos (anticuerpos anticardiolipina), que luego deben medirse directamente por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Los anticuerpos antifosfolípidicos se asocian con trombosis arterial o venosa, trombocitopenia, y, durante el

embarazo, con aborto espontáneo o muerte fetal tardía, aunque pueden estar presentes también en pacientes asintomáticos.

Existen otras pruebas que ayudan al seguimiento de la enfermedad y a determinar la necesidad de tratamiento.

- Los niveles de complemento en suero (C3, C4) suelen estar disminuidos en la enfermedad activa y son menores en pacientes con nefritis activa.
- La velocidad de sedimentación globular (VSG) con frecuencia está elevada durante la enfermedad activa.
- Los niveles de proteína C reactiva no están necesariamente elevados; los altos niveles hacen sospechar infección y/o serositis.

Afección renal

El estudio de detección de afección renal comienza con el **análisis de orina**.

- La presencia de cilindros eritrocíticos y leucocitarios sugiere una nefritis activa. Se debe hacer análisis de orina a intervalos regulares (cada 3 a 6 meses), incluso en pacientes en aparente remisión, ya que la enfermedad renal acostumbra a ser asintomática.
- La proteinuria puede estimarse a partir de la relación proteína/creatinina en orina o medirse en una muestra de orina de 24 horas.
- La biopsia renal está indicada en pacientes cuya excreción de proteínas es > 500 mg/día y que tienen hematuria (que se piensa que es glomerular) o cilindros eritrocíticos y es útil para evaluar el estado de la enfermedad renal (es decir, la inflamación activa frente a la cicatrización posinflamatoria) y para guiar la terapia.

6. TRATAMIENTO

- Hidroxicloroquina (un antipalúdico) para todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) además de antipalúdicos para la enfermedad leve
- Corticosteroides, inmunosupresores y antipalúdicos en la enfermedad grave

Para simplificar el tratamiento, se debe clasificar el lupus eritematoso sistémico como leve a moderado (fiebre, artritis, pleuresía, pericarditis, exantema) o grave (anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica grave, afección pleural y pericárdica masivas, hemorragia o neumonitis alveolar difusa, nefritis, vasculitis aguda de las extremidades o del tubo digestivo, afectación florida del sistema nervioso central).

El fármaco **antipalúdico hidroxicloroquina** está indicado para todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico, independientemente de la gravedad de la enfermedad, ya que disminuye los brotes de la enfermedad y la mortalidad; sin embargo, **la hidroxicloroquina no se usa en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)** porque puede causar hemólisis.

Enfermedad de leve a moderada

Las artralgias se controlan con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, se desaconseja el uso crónico de AINE debido a los efectos adversos gastrointestinales (enfermedad ulcerosa péptica) y la posible toxicidad renal y coronaria (nefritis intersticial, necrosis papilar). Los agentes tópicos (corticosteroides, tacrolimús) pueden usarse para la enfermedad de la piel, por lo general bajo la guía de un dermatólogo.

Los antipalúdicos, como la hidroxicloroquina, son útiles para las manifestaciones articulares y cutáneas. La **hidroxicloroquina reduce la frecuencia de los brotes de lupus eritematoso sistémico y disminuye la mortalidad** y por lo tanto se utiliza en casi todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico. La dosis es de 5 mg/kg de peso corporal real por vía oral 1 vez al día.

- Se debe realizar un examen oftalmológico de referencia antes de comenzar la terapia para excluir la maculopatía porque el uso crónico de hidroxicloroquina aumenta el riesgo de maculopatía tóxica. El examen oftalmológico se debe realizar anualmente después de que el medicamento se haya usado durante 5 años para evaluar la toxicidad retiniana. Las **alternativas son cloroquina 250 mg por vía oral 1 vez al día y quinacrina 50 a 100 mg por vía oral 1 vez al día**. La hidroxicloroquina rara vez puede producir toxicidad en los huesos o en el músculo cardíaco.

El metotrexato (15 a 20 mg por vía oral o subcutánea una vez a la semana), la azatioprina (2 mg/kg por vía oral una vez al día) o el micofenolato mofetilo (1 a 1,5 gramos por vía oral 2 veces al día) pueden agregarse a la hidroxicloroquina en pacientes con enfermedad moderada que de lo contrario serían candidatos para un curso de corticosteroides. El objetivo final es mantener la remisión de la enfermedad, ya sea sin corticosteroides o con la menor dosis posible.

Debe considerarse la administración de belimumab (10 mg/kg IV cada 2 semanas 3 dosis, luego 10 mg/kg IV una vez al mes o 200 mg por vía subcutánea una vez a la semana) si los pacientes tienen enfermedad no controlada o crisis frecuentes, en particular manifestaciones articulares, cutáneas o hematológicas no graves. Puede usarse además de hidroxicloroquina y en combinación con otros fármacos, dependiendo del sistema específico involucrado y de la gravedad de la enfermedad.

Enfermedad grave

El tratamiento incluye la terapia de inducción para controlar manifestaciones graves agudas y luego terapia de mantenimiento. Los **corticosteroides son el tratamiento de primera línea**. Una combinación de un corticosteroide y otros inmunosupresores se utiliza típicamente en la enfermedad activa grave (es decir, la nefritis lúpica con compromiso de la función renal o el sistema nervioso central).

La complicación para la cual se obtiene la evidencia más sólida de eficacia es la nefritis lúpica.

- El **tratamiento inicial es metilprednisolona en dosis de 1 g en infusión IV lenta (1 hora) durante 3 días sucesivos**, aunque no se dispone de evidencia de ensayos clínicos para este tratamiento con pulsos de corticosteroides.
- Luego, se **inicia prednisona oral en dosis de 0,5 a 1 mg/kg una vez al día (en general, 40 a 60 mg una vez al día) y la dosis se ajusta de acuerdo con la manifestación del LES**.

○ Los corticosteroides deben disminuirse tan pronto como la enfermedad lo permita, en general dentro de los 6 meses, para limitar los efectos adversos. **Ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo (3 g/día por vía oral en 2 dosis)** también se utiliza para la terapia de inducción junto con corticosteroides.

Recientemente, se ha demostrado que el agregado de belimumab en una dosis de 10 mg/kg IV una vez al mes a los corticosteroides y al micofenolato o a los corticosteroides y la ciclofosfamida conduce a una mejor respuesta renal completa a los 6 meses en comparación con los corticosteroides y el micofenolato o la ciclofosfamida aislados. Se ha demostrado que la administración de voclosporina en una dosis de 23,7 mg por vía oral 2 veces al día en combinación con micofenolato de mofetilo y un curso de corticosteroides que se reduce gradualmente puede lograr mejores resultados renales al año que los corticosteroides y el micofenolato mofetilo aislados.

En la actualidad, se utilizan tanto belimumab como voclosporina para tratar la nefritis lúpica (clases III, IV, V), pero aún no se dispone de guías claras para su uso

Se desaconseja el uso de ciclofosfamida durante más de 6 meses debido a las posibles toxicidades, incluido el aumento del riesgo de cáncer. Una vez que se logra el control de la enfermedad, se pasa a los pacientes a micofenolato de mofetilo (1 a 1,5 g por vía oral 2 veces al día) o azatioprina (0,5-1,5 mg/kg por vía oral 1 vez al día) para el mantenimiento. Se les debe informar a las mujeres en edad fértil para quienes se está considerando la administración de ciclofosfamida sobre el riesgo de toxicidad gonadal y se les debe ofrecer una consulta de fertilidad para la protección de los ovarios o para la recuperación de óvulos cuando sea posible.

Terapia de mantenimiento

La enfermedad crónica debe tratarse con la dosis mínima de corticosteroides (prednisona oral $\leq 7,5$ mg 1 vez al día o su equivalente) y otros fármacos que controlan la inflamación (antipalúdicos, bajas dosis de inmunosupresores [micofenolato de mofetilo o azatioprina]) para mantener la remisión. El tratamiento debe guiarse en primer lugar por la clínica, aunque también se deben controlar en suero los títulos de anticuerpos anti DNA de doble cadena o de complemento, en particular si se correlacionan con la actividad de la enfermedad en el pasado. Sin embargo, los títulos de anticuerpos anti-DNA de doble cadena o de complemento en suero no coincidan con los brotes de enfermedad no renal. Se pueden utilizar otros estudios de sangre y orina para evaluar la afección de órganos específicos.

Calcio, vitamina D y terapia con bisfosfonatos deben considerarse en pacientes que reciben corticosteroides a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Harrison Principios de Medicina Interna. 20^{ava} Edición. Parte 11. Trastornos Inflamatorios y Reumatológicos mediados por Inmunidad. Capítulo 349 Lupus Eritematoso Sistémico (pp. 2515-2526).
2. *Datos y estadísticas sobre el lupus*. (2025). Lupus Foundation of America. Obtenido de: <https://www.lupus.org/es/resources/datos-y-estadisticas-sobre-el-lupus>.
3. Nevares, A. M. (2022, October 6). *Lupus eritematoso sistémico*. Manual MSD Versión Para Profesionales; Manuales MSD.



Mi Universidad

ARTRITIS REUMATOIDE

Michelle Roblero Álvarez

Parcial II

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vásquez

Medicina Humana

4to Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 31 de marzo de 2025

ARTRITIS REUMATOIDE

1. DEFINICIÓN

La artritis reumatoide es una **enfermedad crónica sistémica, predominantemente articular, cuyo signo característico es la sinovitis persistente**, generalmente en articulaciones periféricas y de forma simétrica, capaz de producir la destrucción del cartílago articular y deformidades óseas, aunque su evolución puede ser muy variable.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La artritis reumatoide afecta alrededor del 1% de la población. Puede presentarse a cualquier edad, aunque su máxima incidencia se sitúa entre los 40 y 60 años. Predomina en la mujer en una proporción de 3:1 en relación con el varón.

3. ETIOLOGÍA

Se considera que la enfermedad reumatoide es el resultado de la acción de un antígeno en un individuo que tiene una base genética predisponente. La naturaleza del factor desencadenante es desconocida; podría tratarse de un antígeno exógeno o de un autoantígeno.

- **Base genética:** existe una predisposición genética a padecer la enfermedad. Así lo indica la tendencia a la agregación familiar y la asociación significativa con el HLA-DR4 (70%) (). Los subtipos DRB1*0401 (DW4) y DRB1*0404 (DW14) parecen asociarse a una enfermedad más agresiva, mientras que con el DRB1*0101 (DR1) se relaciona una progresión más lenta. Otros genes del sistema HLA aparecen, sin embargo, con menor frecuencia como el DR5, DR2, DR3 (que se asocia a una mayor toxicidad renal por sales de oro y D-penicilamina; y a toxicidad cutánea y hematológica por sales de oro) y DR7.
- **Respuesta inmunológica:** el antígeno provoca una respuesta inmune en el huésped, de la cual se deriva una reacción inflamatoria. La sinovitis reumatoidea se caracteriza por una actividad inmunológica persistente. La célula infiltrante predominante es el linfocito T (con marcadores de actividad en la superficie CD4 y CD8); también infiltran linfocitos B que se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos (policlonales y FR) y macrófagos activados. Las manifestaciones sistémicas de la AR se explican por la liberación de moléculas efectoras inflamatorias del tejido sinovial (interleucina 1, IL-6, TNF-alfa, interferón gamma, factor inhibidor de la migración de los macrófagos, factor quimiotáctico de los monocitos y factor inhibidor de la migración de los leucocitos).
- **Reacción inflamatoria:** los polimorfonucleares atraviesan el endotelio y migran hacia el tejido sinovial, donde fagocitan los complejos inmunes y liberan enzimas lisosómicas que perpetúan la respuesta inflamatoria. En la inflamación desencadenada por la respuesta inmune en el medio sinovial se activan numerosos procesos que perpetúan la inflamación:

sistemas del complemento, de cininas, de coagulación y de fibrinólisis. La mayor parte de la destrucción del cartílago se produce en yuxtaposición a la sinovial inflamada o pannus (tejido de granulación vascular que produce gran cantidad de enzimas de degradación).

4. FISIOPATOLOGÍA

Las anormalidades inmunitarias más importantes incluyen inmunocomplejos producidos por células del revestimiento sinovial y en los vasos sanguíneos inflamados. Las células plasmáticas producen anticuerpos (p. ej., factor reumatoideo [FR], anticuerpo anti-péptido citrulinado cíclico [anti-CCP]) que contribuyen a estos complejos, aunque puede presentarse una artritis destructiva en ausencia de estos. Los macrófagos también migran hacia la membrana sinovial afectada en las primeras etapas de la enfermedad; en los vasos inflamados, se observan células derivadas de macrófagos. Los linfocitos que infiltran el tejido sinovial son sobre todo células T CD4+. Los macrófagos y los linfocitos producen citocinas y quimiocinas proinflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral-alfa [TNF]-alfa, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF], diversas interleucinas, interferón-gamma) en la sinovial. Los mediadores inflamatorios y varias enzimas liberados contribuyen a las manifestaciones sistémicas y articulares de artritis reumatoide, incluso a la destrucción cartilaginosa y ósea.

En la artritis reumatoide seropositiva, la acumulación de evidencia sugiere que los anticuerpos anti-CCP aparecen mucho antes de cualquier signo de inflamación. Además, los anticuerpos contra la proteína carbamylada (anti-CarP) predicen una mayor progresión radiológica en pacientes con anti-CCP negativos. La progresión a artritis reumatoide en la fase preclínica depende de la diseminación del epítipo del autoanticuerpo, en la cual se producen respuestas inmunitarias frente a la liberación de autoantígenos con aumento subsiguiente de la inflamación.

En articulaciones con afección crónica, la membrana sinovial, que normalmente es delgada, prolifera, se engrosa, y desarrolla pliegues vellosos. Las células del revestimiento sinovial producen diversas sustancias, entre ellas colagenasa y estromelisina, que contribuye a la destrucción del cartílago e interleucina-1 (IL-1) y TNF-alfa, que estimulan la destrucción del cartílago, la absorción ósea mediada por osteoclastos, la inflamación sinovial y prostaglandinas (que potencian la inflamación). También se observa depósito de fibrina, fibrosis y necrosis. El tejido sinovial hiperplásico (pannus) invade las estructuras locales y libera mediadores inflamatorios, que erosionan el cartílago, el hueso subcondral, la cápsula articular y los ligamentos. Los leucocitos polimorfonucleares constituyen en promedio cerca del 60% de los glóbulos blancos en el líquido sinovial.

Se desarrollan nódulos reumatoides subcutáneos en hasta el 30% de los pacientes con artritis reumatoide, aunque la prevalencia parece estar disminuyendo. Son granulomas formados por un

área necrótica central rodeada por macrófagos histiocíticos en empalizada y rodeados por linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos. Los nódulos también pueden desarrollarse en órganos viscerales como los pulmones.

5. CUADRO CLÍNICO

La clínica típica es de poliartritis inflamatoria simétrica y bilateral con afectación de pequeñas y grandes articulaciones. Son habituales manifestaciones inespecíficas como **astenia, anorexia, pérdida de peso y febrícula**. Los **síntomas específicos aparecen generalmente de forma gradual** en varias articulaciones (sobre todo **muñecas, manos, rodillas y pies**) de forma simétrica. Alrededor del 25% tienen un comienzo diferente (poliarticular aguda, monoarticular o tenosinovitis).

Artropatía

Se trata de una **poliartritis crónica, simétrica, aditiva, erosiva, deformante y anquilosante**. Las muñecas se afectan en casi todos los casos, también es casi constante la afectación de la articulación MCF (la más frecuentemente afectada), IFP (segundas en frecuencia), MTF y rodillas, mientras que es rara la afectación de IFD y del esqueleto axial (excepto la región cervical). En la AR se suele afectar la misma articulación de varios dedos, mientras que en las artropatías seronegativas se afectan varias articulaciones del mismo dedo respetando a los demás (patrón radial). También puede afectarse la articulación cricoaritenoidea, la temporomandibular, esternoclavicular y hombros.

Periodo de comienzo

En la forma de comienzo más frecuente, la artritis afecta varias articulaciones de manera simultánea o aditiva, preferentemente las de las muñecas, las manos, los pies y las rodillas, con tendencia a la simetría y evolución lentamente progresiva. En otros casos, la enfermedad empieza siendo biarticular y simétrica o monoarticular, durante semanas, meses o más de un año antes de que se generalice. Otras posibles formas de comienzo son la tenosinovitis, en especial de los flexores de los dedos que puede causar un síndrome del túnel carpiano, la localización de la artritis en articulaciones de una sola extremidad o en las grandes articulaciones proximales.

Periodo de estado

Clínicamente, la sinovitis se manifiesta por **dolor, calor, tumefacción y disminución de la movilidad articular**. La **rigidez articular** después de la inactividad es otro síntoma muy frecuente. Es característica la **rigidez matutina, sensación de entumecimiento de las manos** que se nota al despertarse por la mañana y que puede durar más de una hora. Al cabo de algunos meses de evolución se aprecia atrofia en los músculos próximos a las articulaciones afectas, como los músculos interóseos en la artritis de la mano.

Periodo de secuelas

Las deformidades articulares son consecuencia de la destrucción del cartílago y del hueso, de la hiperlaxitud o de la retracción de las formaciones capsuloligamentosas, de alteraciones tendinosas y de la contractura o atrofia muscular. Las deformidades más características en la mano son:

- Desviación cubital de los dedos, a menudo con subluxación palmar de las falanges proximales.
- Hiperextensión de las interfalángicas proximales, con flexión compensadora de las interfalángicas distales (deformación en cuello de cisne).
- Flexión de la interfalángica proximal y extensión de la distal (deformidad en boutonnière o en ojal).
- En el primer dedo, hiperextensión de la interfalángica y flexión de la metacarpofalángica (pulgar en Z).

Las **muñecas tienden a colocarse en flexión**, los **codos en semiflexión** y los **hombros en aducción**. En el **pie** la deformación más característica consiste en el **hundimiento del antepié y ensanchamiento del metatarso**, además de hallux valgus, subluxación plantar de la cabeza de los metatarsianos, dedos en martillo y con desviación lateral, de manera que a veces el primer dedo se sitúa por encima o por debajo del segundo. En la rodilla, la deformación más frecuente es la actitud en flexión. El **quiste de Baker es una prominencia que aparece en la cara posterior de la rodilla** (precisa que la cavidad articular de la rodilla comunique con una bolsa serosa del hueco poplíteo). No es específico de la enfermedad y puede darse en otros procesos que aumenten el líquido sinovial (artrosis). En ocasiones, se rompe y provoca un dolor brusco y tumefacción en la pantorrilla que hacen pensar en una tromboflebitis. La columna cervical es el único segmento vertebral que se afecta en la artritis reumatoide. La evidencia radiográfica de **subluxación atloaxoidea anterior**, provocada por la **rotura o laxitud del ligamento transverso del atlas**, es frecuente en casos de larga duración; también pueden producirse subluxaciones en los planos vertical, lateral y rotacional. También son frecuentes las subluxaciones a otros niveles, la artritis interapofisaria y la espondilitis. Es excepcional la alteración de sacroilíacas. Además de afectación articular, se produce tenosinovitis (en los flexores de la mano en el túnel carpiano puede originar un síndrome del mediano).

Manifestaciones extraarticulares

- **Nódulos reumatoides** (es la + frecuente): Su consistencia es firme; pueden ser móviles sobre planos profundos o estar adheridos al periostio o a los tendones. No suelen ser dolorosos y rara vez se ulceran. El fenómeno inicial parece ser una vasculitis local.
- **Vasculitis reumatoide**: La + frecuente es la vasculitis necrosante, similar a la PAN. Se asocia a títulos altos de factor reumatoide, IgM e IgG, y disminución del complemento sérico (crioglobulinemia). Las manifestaciones isquémicas pueden localizarse en: piel (necrosis y ulceración), tejido nervioso periférico (polineuropatía o mononeuritis múltiple), mesenterio

(infarto visceral) u otras estructuras (es excepcional el compromiso renal). La arteritis digital produce infartos hemorrágicos en el lecho ungueal y en el pulpejo de los dedos.

- **Manifestaciones pleuropulmonares:**

- a) **Enfermedad pulmonar intersticial difusa** es la manifestación pulmonar más frecuente. Es una alteración de tipo restrictivo que suele cursar de forma asintomática.
- b) **Pleuritis** puede ser unilateral o bilateral. En el líquido pleural el dato más significativo es la baja tasa de glucosa y complemento; la deshidrogenasa (LDH) y la adenosindesaminasa (ADA) están elevadas.
- c) **Bronquiolitis obliterante**, obstrucción de pequeños bronquios y bronquiolos. La evolución es mortal en el curso de algunos meses.
- d) **Nódulos pulmonares** tienen un tamaño variable y se localizan preferentemente en la periferia de los campos pulmonares.
- e) **Hipertensión pulmonar** es rara pero grave; puede ser idiopática, pero se ha asociado a hiperviscosidad sérica, fibrosis intersticial y vasculitis pulmonar.

- **Alteraciones cardiacas** (pericarditis es la + frecuente)

- **Manifestaciones neurológicas**

- a) Polineuropatía o mononeuritis múltiple relacionada con la vasculitis
- b) Compresión de nervios periféricos que están situados cerca de una sinovial engrosada.
- c) Manifestaciones derivadas de las alteraciones cervicales.

- **Manifestaciones oculares**

- a) Queratoconjuntivitis seca
- b) Epiescleritis (transitoria, benigna)
- c) Escleritis (dolorosa y más grave, puede adelgazar las capas más profundas del ojo y evolucionar a escleromalacia perforante)

- **Manifestaciones osteomusculares**

- a) Osteoporosis
- b) Atrofia muscular

- **Síndrome de Felty:** Consiste en la asociación de artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia.

- **Nefropatía**

- **Hematológica**

- a) Anemia

- **Amiloidosis:** Habitualmente se manifiesta con signos de afección renal (proteinuria de rango nefrótico y aumento del tamaño renal).

6. DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorios

La mayoría de los sueros de enfermos con artritis reumatoide contienen **anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos Fc de las moléculas de IgG; son los denominados factores reumatoides**. Hay factores reumatoides de clase IgM, IgG e IgA. El **factor reumatoide que más se detecta en los laboratorios es IgM**. En la artritis reumatoide, es positivo entre el 60 y el 70% de los enfermos. El factor reumatoide no es específico de la artritis reumatoide, pero sí que se ha relacionado con el pronóstico, de forma que los pacientes seropositivos parecen tener una afectación más grave, con afectación extraarticular. No monitoriza la actividad de la enfermedad. Los anticuerpos antipéptidos citrulinados (antiCCP o ACPA) tienen una sensibilidad similar al FR para el diagnóstico de AR, pero la especificidad de los antiCCP es mayor (E = 98%), por lo que puede ser útil en el diagnóstico diferencial de la AR temprana. Los anticuerpos antiCCP son útiles en la clínica para el diagnóstico de exclusión de AR en pacientes con poliartritis. En el 15-40% de los casos, se hallan anticuerpos antinucleares, generalmente a títulos bajos, con patrón homogéneo. No se hallan anticuerpos antiDNA. La anemia, la VSG, PCR y otros reactantes de fase aguda suelen estar elevados y se correlacionan con la actividad. El líquido sinovial es de tipo inflamatorio, la actividad del complemento hemolítico total, del C3, del C2 y del C4 está disminuida.

Signos radiológicos

En las fases iniciales, la imagen radiológica de la articulación puede ser normal, o mostrar un discreto aumento de partes blandas periarticulares. Con el tiempo, aparece una desmineralización epifisaria que se traduce en una hipertransparencia de los extremos óseos (osteopenia “en banda” o descalcificaciones localizadas), reducción de la interlínea articular, imágenes radiológicas osteolíticas, deformidades, actitudes viciosas, luxaciones y subluxaciones, muy visibles en las radiografías; en fases avanzadas se puede añadir ligera esclerosis subcondral y osteofitosis en las articulaciones que soportan peso, o bien anquilosis ósea.

Ecografía

La ecografía articular de alta resolución identifica derrame, hipertrofia sinovial, tenosinovitis, erosiones óseas y tendinosas y roturas tendinosas. La ecografía tiene la capacidad de visualizar cambios articulares inflamatorios y/o destructivos no detectables por examen clínico o radiológico.

7. TRATAMIENTO

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico de la artritis reumatoide incluye un equilibrio entre el reposo y el ejercicio, una nutrición adecuada, medidas físicas, fármacos y, en algunos casos, cirugía.

MEDIDAS DEL ESTILO DE VIDA

Las medidas del estilo de vida desempeñan un papel importante en el manejo de la enfermedad, y el ACR y la EULAR han proporcionado recomendaciones detalladas. Estas medidas incluyen realizar ejercicio en forma regular, mantener una dieta saludable, lograr y mantener un peso saludable, consumir alcohol en forma moderada, dejar de fumar y, si es necesario, realizar modificaciones en el lugar de trabajo para la participación activa en el trabajo. También debe alentarse la calidad del sueño, porque la falta de sueño puede exacerbar el dolor.

Se recomienda una dieta nutritiva, como la "dieta mediterránea", rica en frutas y verduras y baja en alimentos procesados. Además de los beneficios cardiovasculares de la dieta mediterránea, los datos observacionales limitados sugieren que también tiene efectos beneficiosos sobre el dolor en pacientes con artritis reumatoide. Algunos pacientes tienen exacerbaciones asociadas con los alimentos; sin embargo, no se ha demostrado de manera reproducible que algún alimento específico exacerbe o disminuya los síntomas de la artritis reumatoide. El uso de ácidos grasos omega-3 (presentes en aceites de pescado) en lugar de ácidos grasos omega-6 (presentes en las carnes) alivia parcialmente los síntomas en algunos pacientes que se cree que actúan al disminuir transitoriamente la producción de prostaglandinas inflamatorias y posiblemente al modificar el microbioma intestinal.

La información errónea sobre alimentos y dieta dirigida a pacientes con artritis reumatoide es común, y los pacientes deben ser dirigidos a fuentes fiables de información.

MEDIDAS FÍSICAS

Las férulas articulares pueden aliviar los síntomas graves de dolor o las neuropatías compresivas. Se puede aplicar frío para reducir el dolor y el edema articular. Pueden utilizarse calzados ortopédicos o deportivos con buen soporte en el talón y arco; el apoyo en el metatarso en la parte posterior (proximal) a las articulaciones metatarsofalángicas afectadas disminuye el dolor al caminar. En casos de deformaciones graves puede ser necesario un calzado especial. La terapia ocupacional y los dispositivos de autoayuda permiten al paciente con artritis reumatoide debilitante realizar las actividades diarias.

Debe realizarse ejercicio si es tolerado. Durante la inflamación aguda, deben realizarse ejercicios de amplitud de movimiento pasivo para prevenir contracturas en flexión. La terapia de calor se puede aplicar para ayudar a aliviar la rigidez. Los ejercicios de amplitud de movimiento realizados en agua tibia ayudan a mejorar la función muscular y reducen la rigidez y el espasmo muscular por acción del calor. Sin embargo, una vez que la inflamación cede, es más fácil prevenir las retracciones y restaurar la fuerza muscular; se recomienda el ejercicio activo (caminatas y ejercicios específicos para las

articulaciones afectadas) para restaurar la masa muscular y preservar la amplitud de movimiento articular. Las contracturas en flexión pueden requerir ejercicio intenso, o inmovilización (p. ej., con férulas, escayola o yesos) en posiciones de extensión progresiva. Los baños de parafina ayudan a calentar los dedos y facilitan los ejercicios.

El masaje realizado por terapeutas entrenados, la tracción y el tratamiento térmico profundo con diatermia o ecografía pueden ser auxiliares transitorios útiles a la terapia farmacológica

CIRUGÍA (EN OCASIONES)

Se puede considerar la cirugía si la terapia farmacológica no tiene éxito. La cirugía debe considerarse siempre en términos de la carga total de la enfermedad y las expectativas del paciente. Por ejemplo, una deformidad en manos y brazos limita el uso de muletas durante la rehabilitación; una afectación grave en las rodillas y los pies limita los beneficios de una cirugía de cadera. Deben determinarse objetivos razonables para cada paciente, teniendo en cuenta la función; la rectificación de los dedos con desviación cubital puede no mejorar la función de la mano. La cirugía se realiza preferiblemente durante períodos de inactividad o de baja actividad de la enfermedad, pero puede ser necesaria durante la enfermedad activa.

La artroplastia con prótesis articular se indica si el daño limita gravemente la funcionalidad; los resultados del reemplazo total de cadera y rodilla suelen ser favorables. Las prótesis de caderas y rodillas pueden limitar la actividad vigorosa (p. ej., atletismo competitivo). La extirpación de las articulaciones metatarsofalángicas dolorosas subluxadas puede ayudar a la marcha. Las fusiones del pulgar pueden proporcionar estabilidad para la función de pinzamiento. Puede ser necesaria la fusión del cuello en una subluxación significativa de C1-2 con dolor intenso o posibilidad de compresión de la médula espinal. La sinovectomía por artroscopia o abierta puede aliviar la inflamación articular pero sólo temporalmente, a menos que pueda controlarse la enfermedad. Debe considerarse la suspensión de algunos medicamentos inmunosupresores (no necesariamente metotrexato) en el momento de la artroplastia para limitar el riesgo de infección. Incluso las dosis bajas de prednisona (< 7,5 mg por día) pueden aumentar el riesgo de infección.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo es reducir la inflamación para prevenir erosiones, deformidad progresiva y pérdida de la función articular. Se ha sugerido un enfoque de tratamiento para lograr la remisión completa o una actividad mínima de la enfermedad. Se ha demostrado que los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) mejoran los resultados y están indicados para todos los pacientes. Los FARME pueden caracterizarse en términos generales en 3 tipos:

1. FARME sintéticos convencionales (p. ej., metotrexato, sulfasalazina, leflunomida)

2. **FARME biológicos (p. ej., inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF], interleucina [IL]-6, abatacept)**
3. **FARME sintéticos dirigidos (p. ej., tofacitinib, upadacitinib)**

Se desconoce el régimen de medicación óptimo para cualquier paciente en particular. La elección de los agentes a menudo depende de varios factores, como la actividad de la enfermedad, las comorbilidades, el costo y la respuesta a las terapias previas. En muchos casos, se utilizan combinaciones de FARME (p. ej., metotrexato más un inhibidor del TNF; metotrexato más abatacept). En general, los agentes biológicos no se dan combinados debido a un mayor riesgo de infecciones. El siguiente es un ejemplo de terapia inicial:

- Se administra metotrexato 10 a 15 mg por vía oral 1 vez/semana (con ácido fólico 1 mg por vía oral 1 vez al día).
- Si es bien tolerada pero no es adecuada, la dosis de metotrexato se incrementa a intervalos de 3 a 5 semanas hasta un máximo de 25 mg por vía oral o inyectable (la biodisponibilidad oral disminuye por encima de 15 mg si se administra en una sola dosis).
- Si la respuesta no es adecuada, generalmente se agrega un agente biológico. Alternativamente, la terapia triple con metotrexato, hidroxicloroquina y sulfasalazina es una opción rentable, pero la tolerabilidad a largo plazo representa un problema.

Se puede usar leflunomida en lugar de metotrexato o se puede agregar al metotrexato con estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de transaminasas y del hemograma.

El metotrexato y la leflunomida (y algunos otros medicamentos) deben evitarse si se anticipa el embarazo.

Los **fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** pueden utilizarse para la analgesia, pero no previenen las erosiones o la progresión de la enfermedad y pueden aumentar ligeramente el riesgo cardiovascular; por lo tanto, su uso debe ser limitado. Se pueden agregar corticosteroides sistémicos en dosis bajas (prednisona < 7,5 mg 1 vez al día) para controlar síntomas poliarticulares graves, con el objetivo de reemplazarlos por FARME.

Los **corticoesteroides** intraarticulares pueden controlar los síntomas monoarticulares o incluso los oligoarticulares, pero con el uso crónico pueden tener efectos metabólicos y estructurales adversos sobre el cartílago.

Otros fármacos:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

La aspirina no se utiliza más para la artritis reumatoide porque las dosis efectivas suelen ser tóxicas. Debe administrarse un solo medicamento antiinflamatorio no esteroideo por vez, aunque el paciente puede tomar también aspirina en dosis ≤ 325 mg/día por su efecto antiagregante plaquetario cardioprotector. Dado que la respuesta máxima a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos puede tardar hasta 2 semanas, no debe aumentarse la dosis antes de ese lapso. Es posible aumentar las dosis flexibles de drogas hasta lograr una respuesta máxima o hasta alcanzar la dosis máxima. Todos los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos alivian los síntomas de artritis reumatoide y disminuyen la inflamación, pero no alteran la evolución de la enfermedad, por lo tanto sólo se utilizan como terapia adyuvante.

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos inhiben a las enzimas ciclooxigenasas (COX) y así disminuyen la producción de prostaglandinas. Algunas prostaglandinas bajo control de COX-1 tienen importantes efectos en muchas partes del cuerpo (es decir, protegen la mucosa gástrica e inhiben la adhesión plaquetaria). Otras prostaglandinas son inducidas por la inflamación y producidas por COX-2. Los inhibidores selectivos de COX-2, llamados también coxibs (p. ej., celecoxib), parecen tener una eficacia similar a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos y la toxicidad digestiva es algo menor; sin embargo, pueden causar toxicidad renal. 200 mg de celecoxib por vía oral 1 vez al día tienen un perfil de seguridad cardiovascular comparable a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos. Todavía no está claro si la dosis completa de celecoxib (200 mg por vía oral 2 veces al día) tiene riesgos cardiovasculares comparables a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos.

Por lo general, deben evitarse los AINE (Antiinflamatorios no esteroideos) en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica o dispepsia previas; se debe administrar terapia supresora de ácido gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones) a estos pacientes y a otros con mayor riesgo de ulceración gástrica (p. ej. adultos mayores) si se usa un AINE. Otros posibles efectos adversos de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos incluyen cefaleas, confusión y otros síntomas en el sistema nervioso central, aumento de la tensión arterial, edema y disminución de la función plaquetaria; sin embargo, el celecoxib no produce un efecto antiagregante plaquetario significativo. Los AINE pueden aumentar el riesgo cardiovascular. La concentración de creatinina puede aumentar en forma reversible por inhibición de las prostagandinas renales y disminución del flujo sanguíneo renal; rara vez, puede producirse nefritis intersticial. Los pacientes con urticaria, rinitis o asma causada por aspirina pueden tener problemas similares con estos otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, pero el celecoxib podría no causar estos problemas alérgicos. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos se deben usar en la dosis más baja posible para mitigar sus efectos adversos.

Corticosteroides

Los corticoesteroides sistémicos disminuyen la inflamación y otros síntomas más rápidamente que otros medicamentos utilizados para la artritis reumatoide. Sin embargo, no impiden la destrucción articular, y sus beneficios clínicos disminuyen con el tiempo. Además, la interrupción de los corticosteroides produce un efecto de rebote en enfermedad activa. Debido a sus efectos adversos a largo plazo, los corticoesteroides por lo general se administran solo durante períodos cortos para mantener la función hasta que un FARME haya logrado su efecto. Los corticosteroides pueden utilizarse en manifestaciones graves articulares o sistémicas de artritis reumatoide (p. ej., vasculitis, pleuresía, pericarditis). Las contraindicaciones relativas incluyen úlcera péptica, hipertensión, infecciones no tratadas, diabetes mellitus y glaucoma. Debe considerarse el riesgo de tuberculosis latente antes de comenzar el tratamiento con corticoides.

REFERENCIAS:

1. Academia de Estudios . (2022). *Manual A de Reumatología* (16ª ed.). Academia de Estudios , S.L.
2. Yaseen, K. (2024, April 5). *Artritis reumatoide*. Manual MSD Versión Para Profesionales; Manuales MSD.



Mi Universidad

ESCLEROSIS SISTEMICA

Michelle Roblero Álvarez

Parcial II

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vásquez

Medicina Humana

4to Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 11 de abril de 2025

Definición

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

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). 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 (19 casos/1.000.000 de habitantes y una prevalencia global de 240 casos/1.000.000) que en el europeo (4-5 casos/1.000.000 de habitantes y su prevalencia de 30-126 casos/1.000.000).

Etiopatogenia

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.

Sin embargo, existe 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 pato génicas postula que la activación de las células endoteliales por estos y otros estímulos (hormonales, 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 interleucinas 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-I (Endotelina I) y el TGF I (Factor transformador de crecimiento I, 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-B (posee un potente efecto profibrótico, demostrado en diversos estudios in vitro e in vivo. Existen tres isoformas conocidas de este factor (TGF B1, TGF B2 y TGF B3; pero es la primera de ellas, el **TGF B1**, 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 (TBR1) y el tipo II (TBR2). Se ha demostrado la sobreexpresión de TGF B1 y de sus receptores en lesiones cutáneas iniciales y en fibroblastos de pacientes con esclerosis sistémica.

La Endotelina-I (ET-I) 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-I 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 β 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** (ósea factores inmunológicos) 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 β 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 (Anticélula endotelial y antifibroblasto...) pueden participar iniciando o amplificando el daño vascular y, ello, conducirá finalmente a la fibrosis de los distintos órganos y sistemas.

Clasificación de la esclerosis sistémica

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).

Cuadro clínico

La ES es una enfermedad cuyo inicio, manifestaciones clínicas y curso son sumamente heterogéneos.

Manifestaciones vasculares

Las manifestaciones vasculares son dominantes en la ES. La afectación vascular se inicia como una anomalía funcional, la vasoconstricción, cuyo reflejo es el **Fenómeno de Raynaud (FR)**. Este se caracteriza por episodios de palidez y/o cianosis de los dedos, seguido por una fase de hiperemia con reperusión de los tejidos, cuya intensidad, duración y frecuencia son variables. Puede aparecer en otras partes acras (punta de la nariz, lóbulo de la oreja, etc.) y se ha descrito también una afectación visceral, sobre todo de la vascularización renal, cardíaca, pulmonar y esofágica. Puede aparecer de forma espontánea, aunque generalmente es desencadenado por el frío y el estrés emocional. En la ES, el FR es grave y condiciona la aparición de lesiones isquémicas que dificultan el tratamiento y empeoran el pronóstico. El FR representa la manifestación clínica más habitual y precoz en pacientes con ES, pero no resulta exclusivo de esta entidad, pudiendo aparecer en un 2,8-3,4% (varones y mujeres, respectivamente) de la población general y en otras conectivopatías. En pacientes con ES, se estima una prevalencia de FR del 80-90 %, y supone la manifestación inicial de la enfermedad en cerca del 100% de ESL y alrededor de un 70% de ESD. En ocasiones, y

especialmente en la ESL, puede preceder en muchos años a la afectación de la piel y de los diferentes órganos y tejidos. En su patogenia se ha descrito un desequilibrio entre factores vasodilatadores (prostaciclina, óxido nítrico, factor de relajación dependiente del endotelio -EDRF-, monoamino oxidasa endotelial...) y vasoconstrictores (ET-1, tromboxano A2, serotonina...), con un predominio de estos últimos. Finalmente, el FR conduce al desarrollo de cambios estructurales vasculares permanentes, consistentes en hiperplasia de la media, proliferación de la íntima y fibrosis de la adventicia, con estenosis de la luz vascular (>75%) y fenómenos de trombosis "in situ". El FR y la vasculopatía ocliterativa afectan por igual los diferentes órganos y tejidos, siendo responsables de fenómenos de hipoxia tisular, que conducen a muchas de las manifestaciones de la enfermedad. Existen múltiples evidencias de la existencia de un FR a nivel visceral y, asimismo, se ha descrito una incidencia aumentada de crisis renal esclerodérmica en los meses de invierno. Un subgrupo de pacientes con ES no presenta FR; constituyen alrededor de un 5% del total y son predominantemente varones. Este rasgo clínico supone un factor de mal pronóstico, ya que el riesgo de afectación miocárdica y de crisis renal esclerodérmica es mayor en estos sujetos. Las alteraciones de la microvascularización, propias de la enfermedad, son fácilmente detectables mediante una técnica sencilla, rápida, incruenta y accesible, como es la capilaroscopia del lecho ungueal. Los hallazgos consisten típicamente en una distorsión del patrón capilar con un aumento de la tortuosidad, dilataciones ("megacapilares") y pérdida de asas ("áreas avasculares"). En las manos, la afectación de las pequeñas arterias digitales puede causar la aparición de úlceras digitales isquémicas (UDI). Las UDI aparecen en un tercio de los pacientes con ES, tanto en la forma difusa como en la limitada, y se presentan fundamentalmente en los pulpejos de los dedos, en las superficies de extensión de las articulaciones (principalmente las interfalángicas), y en asociación con calcinosis subyacente. Las UDI causan dolor local y limitación funcional, curan lentamente (3-15 meses), con cicatrización y reabsorción digital y, cuando se infectan, pueden causar osteomielitis o infecciones graves de los tejidos blandos. Finalmente, pueden llevar a la amputación. Así pues, su aparición va a limitar de forma importante la calidad de vida de estos pacientes.

Manifestaciones cutáneas

A excepción de los raros casos de ES sin esclerodermia, la afectación cutánea es una constante de la enfermedad. Se produce inicialmente una fase edematosa, en la que se produce una tumefacción de las manos que se acompaña de eritema y progresa en sentido proximal. Este edema va adquiriendo una consistencia progresivamente mayor, de forma que se alcanza la fase indurativa, en la que la piel además de engrosada se vuelve tirante. Después de años de evolución la piel se adelgaza en la denominada fase atrófica. El curso de estas fases es gradual y lentamente progresivo en las formas con afectación cutánea limitada. La rapidez en la evolución de los cambios cutáneos se correlaciona con la gravedad de la afectación visceral.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Más de la mitad de los pacientes presentan dolor, tumefacción y rigidez e incluso algunos desarrollan una poliartritis simétrica similar a la artritis reumatoide, aunque con un carácter menos inflamatorio, y por lo tanto, con menor tendencia a producir erosiones. En fases relativamente precoces se pueden producir engrosamientos tendinosos, lo que se manifiesta por la aparición de crepitación y dolor con el movimiento, e incluso por un síndrome del túnel del carpo. En fases avanzadas las alteraciones musculares son secundarias a la afectación cutánea, de forma que se produce una atrofia muscular secundaria a la limitación de la movilidad, que genera las contracturas por flexión. Es más raro el desarrollo de una auténtica miopatía inflamatoria. Las alteraciones radiológicas más características son las calcificaciones de partes blandas y, sobre todo, la acroosteólisis (reabsorción de los penachos de las falanges distales). Las alteraciones histológicas son muy parecidas a las encontradas en la artritis reumatoide, con algún hallazgo característico como la presencia de una gruesa capa de fibrina en la sinovial y la evolución hacia la fibrosis de la sinovial.

Manifestaciones digestivas

Constituyen las manifestaciones más frecuentes tras el FR y la afectación cutánea. Todas las manifestaciones digestivas son la consecuencia última de la evolución de la afectación vascular propia de la ES y que va a condicionar finalmente fibrosis con hipomotilidad del tracto digestivo, así como dilataciones vasculares. La mayor parte de la sintomatología puede

ser atribuida a la alteración esofágica, pero cualquier región del tubo digestivo puede estar afectada, dando lugar a las siguientes manifestaciones:

- **Microstomía (boca “en bolsa de tabaco”):** La dificultad para la apertura completa de la boca genera problemas para una correcta alimentación e higiene bucal.
- **Afectación esofágica:** La dismotilidad esofágica distal (2/3 distales) condiciona disfagia baja y clínica de reflujo gastroesofágico (RGE). El RGE grave con aspiraciones nocturnas puede agravar la afectación pulmonar en estos pacientes. En su evolución puede conducir a una esofagitis por RGE, a estenosis esofágica, hemorragia y esófago de Barrett.
- **Afectación del estómago:** La hipomotilidad gástrica suele dar lugar a sintomatología general mente leve (dispepsia, saciedad precoz...), pero puede complicarse con un cuadro de gastroparesia. Otro hallazgo frecuente en los estudios endoscópicos es la presencia de telangiectasias en la mucosa gástrica. Cuando estas son muy abundantes y prominentes dan lugar al llamado "watermelon stomach" o ectasia vascular gástrica, cuya complicación más importante es la hemorragia digestiva. En caso de sangrado crónico, puede ser el origen de una anemia ferropénica.
- **Afectación intestinal:** La sintomatología debida a dismotilidad intestinal. La manifestación más frecuente es el estreñimiento crónico, que da lugar a la formación de divertículos colónicos y puede complicarse con cuadros de oclusión o suboclusión intestinal. Los divertículos en la ES aparecen característicamente en el borde antimesentérico de colon transversal y descendente, son de base ancha y no suelen asociarse a complicaciones (hemorragia y/o formación de abscesos). La diarrea puede aparecer por malabsorción o por sobrecrecimiento bacteriano en áreas de estasis. La complicación más temible en fases avanzadas de la enfermedad es la neumatosis intestinal quística, término que define la presencia de gas en las paredes intestinales con disección de las mismas y riesgo de perforación. Otras complicaciones (vólvulos, etc.) son infrecuentes.
- **Incontinencia fecal:** Aparece por fibrosis y disfunción de los músculos del esfínter anal, y puede asociarse a prolapso rectal. Empeora enormemente la calidad de vida de los pacientes que la sufren, por lo que nunca se debe subestimar.

- **Afectación hepática:** La afectación primaria del hígado y vías biliares por la enfermedad es rara. Se han descrito cuadros similares a la colangitis esclerosante por fibrosis del tracto biliar. También se han descrito casos de hipertensión portal "primaria" en ausencia de hepatopatía, enfermedad venooclusiva y/o cardiopatía asociada. Resulta más común la asociación de la ES con cirrosis biliar primaria (CBP), especialmente en pacientes con formas de ESL de larga evolución. A esta asociación se la denomina *síndrome de Reynolds*. Desde el punto de vista analítico, se caracteriza por el hallazgo de un patrón de colostasis y por anticuerpos antimitocondriales positivos. La asociación de una hepatitis autoinmune resulta, en cambio, menos frecuente.

Manifestaciones pulmonares

Las principales manifestaciones pulmonares de la ES, la fibrosis pulmonar (FP) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP), son la consecuencia última del desarrollo en el pulmón de los fenómenos de daño vascular, inflamación y fibrosis propios de la enfermedad.

En pacientes con afectación grave de la motilidad esofágica y RGE, las aspiraciones nocturnas repetidas dan lugar a un cuadro caracterizado por broncorreactividad, tos productiva y la posible aparición de infiltrados pulmonares. Puede aparecer hemoptisis secundaria a la existencia de telangiectasias bronquiales o a sobreinfección. Se ha descrito también la aparición de un síndrome renopulmonar, con insuficiencia renal rápidamente progresiva y hemorragia alveolar, como complicación muy infrecuente. El compromiso pleural, por otro lado, es infrecuente. También se ha observado una asociación de ES con el carcinoma broncoalveolar, el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de células pequeñas, probablemente debido a que la fibrosis intersticial supone un factor de riesgo para su desarrollo.

- **Fibrosis pulmonar:** Se manifiesta por disnea de esfuerzo y tos seca, pero los síntomas pueden ser escasos o nulos cuando la afectación es incipiente o cursa de forma insidiosa. En la exploración física destaca el hallazgo de crepitantes secos teleinspiratorios de predominio basal, ya que las lesiones iniciales se localizan subpleuralmente en segmentos posteriores de las bases pulmonares. No obstante, en algunas ocasiones los primeros crepitantes se auscultan en las líneas axilares de las zonas basales. Las alteraciones

anatomopatológicas más frecuentes son la neumonía intersticial no específica (NINE) y la neumonía intersticial usual (NIU). Los pacientes con ESD tienen un riesgo superior de desarrollar una FP grave, progresiva; mientras que formas con afectación intersticial más limitada, oligosintomáticas, son más frecuentes en pacientes con ESL.

- **Hipertensión arterial pulmonar:** La HAP es una complicación progresiva que se caracteriza por un aumento de presiones en la arteria pulmonar (PAP) y un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, asociado a una vasculopatía marcada del lecho vascular pulmonar. Resulta característica la lesión vascular proliferativa no inflamatoria o lesión plexiforme, que comparte características con las lesiones vasculares de la piel. El aumento de PAP conlleva una hipertrofia del ventrículo derecho, una disminución del gasto cardíaco y, finalmente, insuficiencia cardíaca y muerte. El síntoma de presentación más frecuente es la disnea de esfuerzo, que se manifiesta durante el ejercicio o al realizar actividades que requieren un esfuerzo superior al habitual. La exploración física suele ser normal en estas fases iniciales. Con la progresión de la enfermedad, puede acompañarse de disnea, mareos y palpitaciones. Otros síntomas inespecíficos que pueden observarse durante la evolución de la enfermedad son la tos, el síncope recurrente y, más raramente, el dolor torácico de características pleuríticas o anginosas. Es frecuente encontrar un refuerzo del segundo tono pulmonar y, asimismo, puede auscultarse un soplo sistólico paraesternal izquierdo. En fases tardías pueden aparecer síntomas y signos de insuficiencia cardíaca derecha, tales como edema de los miembros inferiores, ascitis e incluso anasarca, hepatomegalia, reflujo hepatoyugular, hipotensión, etc. La muerte se produce principalmente por la propia insuficiencia cardíaca o por trastornos del ritmo asociados a la misma.

Manifestaciones cardíacas

- La **fibrosis miocárdica** es una de las complicaciones más temibles y uno de los principales determinantes de la supervivencia en pacientes con ES. La distribución parcheada típica de las lesiones no guarda relación con la de los vasos coronarios, al contrario de lo que sucede en la miocardiopatía isquémica crónica. Afecta por igual a ambos ventrículos y cursa clínicamente como una insuficiencia cardíaca de desarrollo paulatino. Los hallazgos en la exploración física son tardíos e incluyen signos de fallo

cardíaco, taquicardia con ritmo de galope y, ocasionalmente, el hallazgo de roce pericárdico.

- Se han descrito **trastornos del ritmo cardíaco** La fibrosis del tejido de conducción es la responsable de la aparición de los trastornos de la conducción (bloqueos AV y de rama) y de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, éstas últimas asociadas a cuadros de muerte súbita.
- La **pericarditis**, asociada o no a derrame pericárdico, suele cursar de forma subclínica. El hallazgo de derrame pericárdico se ha descrito también como hallazgo de mal pronóstico en pacientes con HAP.
- Puede aparecer **ángor e IAM por vasoespasmo**, con coronarias normales; aunque existen estudios en que se ha comprobado la existencia de cambios estructurales típicos en las coronarias. Sin embargo, no existe una diferencia en la prevalencia de muertes por IAM frente a la población normal.
- Aunque infrecuente, pueden darse cuadros de **miocardiopatía inflamatoria**, especialmente en conectivopatías de solapamiento.

Manifestaciones renales

Se produce como una hipertensión arterial maligna con la repercusión visceral correspondiente (encefalopatía, cefalea, convulsiones, retinopatía e insuficiencia cardíaca). El mecanismo de este proceso es la activación del sistema renina-angiotensina. Por ello, se dispone de un tratamiento eficaz gracias a los IECA, lo que ha hecho que la afectación renal haya dejado de ser la principal causa de muerte en estos pacientes, para que la afectación pulmonar ocupe ese puesto. Estos cambios pueden encontrarse en ausencia de hipertensión. La anemia hemolítica microangiopática y el derrame pericárdico crónico suelen preceder al desarrollo de una crisis renal. Ésta es más frecuente en las formas en las que la afectación cutánea es difusa y rápidamente progresiva. Sin embargo, la presencia de hipertensión, cuando ésta es moderada, no se asocia en la mayoría de los casos al desarrollo de una crisis renal. La alteración histológica es la presencia de hiperplasia concéntrica de la íntima de las arterias interlobulares y la necrosis fibrinoide de las arterias aferentes y del ovillo glomerular. Es un hallazgo indistinguible de los que aparecen en la hipertensión maligna, aunque en esta última la necrosis fibrinoide es más prominente.

Manifestaciones sistémicas

La astenia es frecuente y contribuye a limitar aún más la calidad de vida de estos pacientes. También resulta habitual la pérdida de peso, incluso en ausencia de afectación intestinal.

Otras manifestaciones/ patologías asociadas

Tabla 7: Esclerosis sistémica. Asociación a otras patologías
Síndrome de Sjögren secundario
Afectación hepática: • Cirrosis biliar primaria (Síndrome de Reynolds) • Hepatitis autoinmune
Hipotiroidismo (generalmente subclínico)
Afectación neurológica periférica: • Polineuropatía sensitiva simétrica • Síndrome del túnel carpiano • Neuropatía del trigémino
Depresión
Disfunción sexual
Presencia de anticuerpos anticardiolipina

Diagnóstico

El diagnóstico de la esclerosis sistémica es principalmente clínico, y se apoya en hallazgos de laboratorio y de otras exploraciones complementarias.

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 anticentrómero 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 diferenciar la ES de otros síndromes esclerodermiformes.

En la ES encontramos: dilatación de capilares y megacapilares (>50 micras), hemorragias, áreas avasculares por isquemia crónica, ramificaciones y desestructuración. Existen 3 patrones esclerodermiformes en la capilaroscopia (Cutolo et al.):

- **Precoz:** alguna hemorragia y dilatación.

- **Activo:** abundantes hemorragias y dilataciones con inicio de pérdida de capilares.
- **Tardío:** ramificaciones y desestructuración con áreas avasculares.

Casi todos los pacientes presentan ANAs (95%) con diferentes especificidades en función del cuadro clínico asociado.

- **Antitopoisomerasa I (anti SCL-70).** Aparecen en el 40% de los pacientes, especialmente en las formas con afectación cutánea difusa, enfermedad intersticial pulmonar o participación visceral extensa.
- **Anticentrómero.** Es el marcador de las formas con afectación cutánea limitada (60-80%), mientras que aparece sólo en el 10% de las formas con afectación cutánea difusa y no aparecen en otras conectivopatías.
- **Anticuerpos antinucleolares.**
 - Anti ARN polimerasas I, II y III (afectación difusa con participación renal y cardíaca).
 - Anti Th ribonucleoproteína (Anti RNP). En la afectación cutánea limitada.
 - Anti-UI RNP asociado a EMTC.
 - Anti U3 RNP (antifibrilarina). Es muy específica de la ESP y se asocia a la forma con afectación intestinal, a la HTP y a la afectación musculoesquelética.
- **Anticuerpos anti PM.** Propios de las formas con polimiositis. Podemos encontrar también hipergammaglobulinemia, y en el 25% de los casos, factor reumatoide.

Otras pruebas diagnósticas:

- Pruebas de imagen como:
 - **Radiología simple (Rx)** permite detectar de forma rápida y sencilla la existencia de calcinosis en cualquiera de sus localizaciones. Es típica la acroosteolisis en ES de larga evolución (resorción de falange distal que se inicia en la cara palmar del penacho y progresa conafilamiento de ésta y en algunos casos de síndromes esclerodermiformes asociados a tóxicos (acroosteolisis "en banda", descrita en casos relacionados con PVC).
 - **Tomografía axial computerizada (TAC)** El estudio pulmonar por TAC de alta resolución (TACAR) es la técnica más sensible en el diagnóstico de FP, siendo capaz

de mostrar la existencia de afectación intersticial en estadios muy precoces, preclínicos, de la enfermedad. Los cambios se inician en las bases pulmonares y son de predominio subpleural. Podemos encontrar imágenes reticulares debidas al engrosamiento del intersticio y fibrosis, y/o un patrón de afectación alveolar "en vidrio deslustrado" indicativo de alveolitis activa.

Tratamiento

Tratamiento no farmacológico

- No fumar.
- Evitar café y té.
- Evitar exposición al frío (no sólo guantes, sino abrigarse en general; evitar contacto directo con agua fría o alimentos refrigerados).
- Ambiente húmedo en domicilio.
- Evitar fármacos simpaticomiméticos y betabloqueantes.
- Si existe reflujo, elevar cabecero de la cama y evitar cítricos, grasas y alcohol (disminuyen presión del esfínter esofágico inferior).
- Ejercicio diario para evitar la atrofia.
- Control de la tensión arterial. y Revisiones periódicas de recuento hematológico, función renal y función pulmonar.
- Vacunación (gripe, neumococo, hepatitis B y tétanos).

Tratamiento específico farmacológico

- **Fenómeno de Raynaud:** calcioantagonistas (nifedipino, amlodipino). Iloprost iv. En auge el uso de toxina botulínica. Evitar betabloqueantes.
- **Úlceras isquémicas:**
 - **Tratamiento local:** curas para prevenir su infección, fármacos tópicos (nitroglicerina y vitamina E).
 - **Tratamiento sistémico:** el primer escalón son los calcioantagonistas (nifedipino, amlodipino). El segundo escalón son los prostanoïdes iv (iloprost iv). Para la prevención de las úlceras: bosentan (inhibidor de endotelina). También útil

sildenafil (inhibidor de fosfodiesterasa 5), tanto en tratamiento como en prevención de las úlceras, uso compasivo.

- **Otros:** toxina botulínica.
- **Afectación articular:** AINE, prednisona a dosis bajas (<10mg/día), metrotexato.
- **Afectación cutánea:** prednisona a bajas dosis (prurito), metrotexato y micofenolato; para los casos refractarios: ciclofosfamida, Ig i.v., rituximab. Calcinosis: rituximab o infliximab.
- **Disfunción esofágica:** inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de receptores H2 o procinéticos.
- **Afectación pulmonar intersticial:** clásicamente se ha usado ciclofosfamida, pero actualmente está en auge el uso de micofenolato, por su menor toxicidad y eficacia comparable a ciclofosfamida. El nintedanib es un antifibrótico que ha demostrado disminuir la tasa de disminución de FVC. Tocilizumab ha sido aprobado recientemente para ralentizar el deterioro de la función pulmonar. En casos refractarios: rituximab o incluso trasplante pulmonar. Trasplante autólogo de células hematopoyéticas en investigación.
- **Hipertensión pulmonar:** mismo tratamiento que para la hipertensión arterial pulmonar: análogos de la prostaciclina (epoprostenol, iloprost), antagonistas de receptores de la endotelina (bosentan), inhibidores de fosfodiesterasa 5 (sildenafil).
- **Afectación renal:** los IECA son el tratamiento de elección en la crisis renal esclerodérmica. Desde su uso la mortalidad de la misma ha bajado drásticamente, dejando de ser la primera causa de muerte. Los ARA-2 se puede usar asociados a IECA (con precaución).
- **Afectación cardíaca:** vasodilatadores arteriales, especialmente calcioantagonistas (nifedipino). Arritmias y pericarditis: igual tratamiento al habitual. Miocarditis: igual al habitual + inmunosupresión.

Bibliografía

1. Sancho, J., Catalán, E., Chalmers Verdejo, I., Fernández Llanio, N., Ivorra Cortés, J., & Ivorra, J. (n.d.). *Esclerosis sistémica*. Enfermedades reumáticas: Actualización SVR.

2. Pedro A. Luis. C. Ivette C. Sergi H. Fernando L. Melania M. Leyre R. Zulema R. Luis S. (2018). Capítulo 9 Esclerosis sistémica progresiva. Manual CTO 6ta edición. Reumatología (pp 40-44).
3. Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Esclerosis. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011.
4. Eva Álvarez Andrés, H. U. Severo Ochoa, Chamaida Plasencia Rodríguez, Ilduara Pintos Pascual, H. U. Manual AMIR Tema 9. Esclerosis Sistémica. (pp83-89).