



**Mi Universidad**

## **Resumen**

*Cristian Josué Valdez Gómez*

*Inmunología*

*Parcial IV*

*Dr. Juan Carlos Gómez Vázquez*

*Medicina humana*

*Semestre IV*

*Comitán de Domínguez, Chiapas, a 03 de Julio del 2025*

## INDICE

1. ----- URICARIA
2. ----- ANAFILAXIA
3. ----- MIASTENIA GRAVIS
4. ----- SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ
5. ----- VASCULITIS
6. ----- ESCLEROSIS MÚLTIPLE
7. ----- VIH/SIDA

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico es clave para proteger al cuerpo contra microorganismos dañinos, pero también puede ser responsable de enfermedades cuando su funcionamiento se altera o se descontrola. Las llamadas enfermedades inmunomediadas abarcan una amplia gama de trastornos, desde reacciones alérgicas hasta condiciones autoinmunes e inmunodeficiencias. Cada una de estas enfermedades tiene características clínicas distintas y mecanismos complejos. En este trabajo nos enfocaremos en siete padecimientos que ilustran esta diversidad y su relevancia médica: urticaria, anafilaxia, miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, vasculitis, esclerosis múltiple y VIH/SIDA.

La urticaria y la anafilaxia son ejemplos de reacciones alérgicas inmediatas mediadas por IgE. Aunque pueden parecer leves al principio, como ronchas o picazón, también pueden convertirse en emergencias médicas graves si no se tratan a tiempo. Ambas condiciones reflejan cómo una respuesta inmune desmedida ante algo cotidiano como un alimento o un medicamento puede salirse de control.

En contraste, enfermedades como la miastenia gravis, el síndrome de Guillain-Barré, la vasculitis y la esclerosis múltiple son autoinmunes, es decir, el propio sistema inmune ataca partes del cuerpo que debería proteger. En estos casos, se producen anticuerpos contra estructuras propias o se infiltran células inmunitarias en tejidos específicos, lo que termina por afectar funciones clave como la comunicación entre nervios y músculos o la salud de los vasos sanguíneos.

Por último, el VIH/SIDA representa el ejemplo más conocido de inmunodeficiencia adquirida. Esta enfermedad, causada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, va debilitando el sistema inmune poco a poco, dejando al organismo expuesto a infecciones y ciertos tipos de cáncer.

Analizar estas enfermedades desde una perspectiva inmunológica no solo ayuda a entender cómo se originan, sino también a identificar posibles tratamientos y formas de prevenirlas. Además, saber diagnosticarlas y manejarlas correctamente es fundamental para brindar una atención médica adecuada, lo cual sigue siendo un reto importante en la práctica clínica.

Este trabajo tiene como objetivo ofrecer una revisión clara y actualizada de estas enfermedades, abordando aspectos como su definición, frecuencia, causas, síntomas, diagnóstico y tratamiento, todo respaldado por literatura médica especializada y guías clínicas reconocidas tanto a nivel nacional como internacional.

## URTICARIA

### **Definición**

La **urticaria** es un síndrome cutáneo caracterizado por la aparición súbita de **ronchas o habones** pruriginosos, bien delimitados, de localización variable, y con una evolución evanescente (usualmente desaparecen en menos de 24 horas sin dejar secuelas). Estos habones son resultado de una **vasodilatación** y aumento de la **permeabilidad capilar** inducida por la liberación de mediadores vasoactivos, principalmente **histamina**, provenientes de la **activación de mastocitos y basófilos** en la dermis superficial.

Desde una perspectiva inmunológica, la urticaria puede ser:

- **Inmunológicamente mediada (IgE-dependiente):** como parte de una reacción de hipersensibilidad tipo I.
- **Autoinmune:** mediada por autoanticuerpos IgG dirigidos contra componentes del mastocito o de la IgE.
- **No inmunológica:** secundaria a activación directa del mastocito por estímulos físicos, químicos o farmacológicos.

La **urticaria se clasifica** según su duración y sus desencadenantes:

- **Aguda (<6 semanas):** cursa con una o varias crisis autorresolutivas, con causa identificable (alimentos, infecciones, fármacos).
- **Crónica (≥6 semanas):** episódica o persistente, con múltiples recurrencias. Puede ser espontánea (idiopática/autoinmune) o inducible (física, por presión, frío, etc.).

El **angioedema** es una manifestación relacionada, que se diferencia por el compromiso de capas más profundas de la piel y mucosas (dermis reticular y tejido subcutáneo), asociado o no a urticaria, con potencial compromiso de la vía aérea.

### **Epidemiología**

La urticaria representa una de las consultas más comunes en dermatología, alergología y medicina general.

- **Prevalencia global:** Se estima que entre **15% y 25%** de la población mundial ha presentado al menos un episodio de urticaria a lo largo de su vida.
- **Urticaria aguda:** Representa el **80-90%** de los casos de urticaria. Es más frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

- **Urticaria crónica:** Afecta entre el **0.5% y el 1%** de la población general. Es más frecuente en adultos de entre 20 y 50 años, con una **predilección por el sexo femenino** (2:1).

Factores de riesgo:

- Historia personal o familiar de **atopia**.
- Uso frecuente de **AINEs** o exposición a **alérgenos alimentarios**.
- Presencia de enfermedades **autoinmunes** (como tiroiditis de Hashimoto, LES).
- Estrés psicológico o ansiedad crónica.
- Infecciones **virales, bacterianas o parasitarias** (especialmente H. pylori, virus hepatitis B/C, Epstein-Barr).

### ***Fisiopatología***

La fisiopatología de la urticaria gira en torno a la **activación de mastocitos**, células efectoras fundamentales del sistema inmunológico innato, que al activarse liberan una gran cantidad de **mediadores proinflamatorios**, capaces de generar las características lesiones cutáneas y síntomas sistémicos asociados.

#### ***Activación de mastocitos***

Los mastocitos residen en tejidos como la piel, mucosas, vías respiratorias y tracto gastrointestinal, y expresan receptores de alta afinidad para **IgE (FcεRI)**.

#### ***a) Mecanismo inmunológico (IgE-dependiente)***

- Se inicia con la **sensibilización previa** del sistema inmune ante un alérgeno (por ejemplo, un alimento o un medicamento).
- El antígeno se une a la IgE unida al receptor FcεRI del mastocito → se produce **entrecruzamiento de receptores** → activación intracelular → desgranulación.
- Se liberan mediadores como **histamina, PAF, prostaglandinas, leucotrienos, citocinas**, que inducen prurito, vasodilatación, y extravasación plasmática.

#### ***b) Mecanismo autoinmunológico***

Presente en aproximadamente un **30-50% de los casos de urticaria crónica espontánea**.

- Se identifican **autoanticuerpos IgG** dirigidos contra:
  - El receptor FcεRIα.
  - La propia IgE.

- Estos autoanticuerpos activan el mastocito sin necesidad de antígeno externo, perpetuando la inflamación crónica.

### **c) Mecanismo no inmunológico**

- Ciertos fármacos (opioides, vancomicina, medio de contraste) y estímulos físicos pueden inducir **liberación directa de histamina**.
- También actúan sobre canales de calcio o receptores específicos que provocan activación del mastocito sin participación inmunitaria.

### Liberación de mediadores

Los mastocitos activados liberan:

- **Mediadores preformados:** histamina, triptasa, heparina, quimiotaxinas.
- **Mediadores neoformados:** leucotrienos (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>), prostaglandinas (PGD<sub>2</sub>).
- **Citocinas proinflamatorias:** TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13.
- **Quimiocinas:** que reclutan eosinófilos y linfocitos.

La **histamina** es el principal responsable del cuadro clínico:

- Aumenta la permeabilidad vascular (edema).
- Estimula fibras nerviosas (prurito).
- Induce vasodilatación (eritema).

Además, en la urticaria crónica se ha observado un perfil inflamatorio con predominio de **linfocitos T CD4+, eosinófilos, basófilos y neutrófilos**, lo que sugiere un componente inmunomodulador adicional.

### **Cuadro clínico**

#### Características de las lesiones

- **Habones o ronchas:** lesiones edematosas, eritematosas, pruriginosas, que pueden fusionarse y desaparecer espontáneamente antes de 24 horas sin dejar huella.
- En muchos casos, reaparecen en distintas zonas del cuerpo.
- **Prurito intenso**, a veces con sensación de ardor.
- Distribución: cualquier parte del cuerpo, predominando tronco y extremidades.

#### Angioedema

- Se presenta en un **30-40% de casos de urticaria crónica**.

- Afecta planos más profundos: dermis reticular, tejido celular subcutáneo y submucosa.
- Zonas comunes: labios, párpados, lengua, genitales, extremidades.
- Puede comprometer la vía aérea superior: laringe, tráquea, y causar **asfixia**.
- Suele durar más que las ronchas (hasta 72 horas).
- No siempre hay prurito; puede haber dolor o sensación de presión.

### Clasificación clínica

- **Urticaria aguda:** <6 semanas de duración.
- **Urticaria crónica:** ≥6 semanas.
  - **Espontánea (idiopática o autoinmune).**
  - **Inducible:** por calor, frío, presión, ejercicio, agua, vibración, exposición solar.

### Formas clínicas especiales

- **Urticaria colinérgica:** desencadenada por calor, ejercicio o emociones. Lesiones pequeñas (1-3 mm), pruriginosas.
- **Urticaria de contacto:** exposición cutánea directa a un alérgeno.
- **Urticaria vasculitis:** habones persistentes (>24 h), dolorosos, con púrpura residual y hallazgos histológicos compatibles con vasculitis leucocitoclástica.
- **Urticaria facticia (dermografismo):** ronchas inducidas por presión o rascado.

## **Diagnóstico**

### Diagnóstico clínico

- El **diagnóstico es eminentemente clínico**, basado en la morfología, duración y distribución de las lesiones.
- Historia dirigida para detectar posibles desencadenantes.

### Evaluación inicial

- Tipo y frecuencia de las lesiones.
- Presencia o ausencia de angioedema.
- Asociación a síntomas sistémicos (fiebre, dolor articular, síntomas digestivos).
- Factores desencadenantes: alimentos, medicamentos, infecciones, frío/calor, estrés.
- Evaluación de enfermedades asociadas: tiroiditis, LES, linfoma, hepatitis.

### Exámenes complementarios

## **Urticaria aguda sin signos de alarma:**

- No se requieren estudios de rutina.

#### **Urticaria crónica (si >6 semanas o recurrente):**

- **Hemograma completo con diferencial.**
- **Velocidad de sedimentación globular (VSG) o Proteína C reactiva (PCR).**
- **TSH y anticuerpos antitiroideos (anti-TPO, anti-Tg).**
- **IgE total** y pruebas cutáneas en sospecha alérgica.
- **Test del suero autólogo (ASST):** útil en formas autoinmunes.
- En caso de lesiones >24 h: biopsia para descartar vasculitis urticarial.

#### **Tratamiento**

##### Medidas generales

- Evitar factores desencadenantes: calor, presión, infecciones, estrés.
- Suspender AINEs y otros fármacos sospechosos.
- Usar ropa suelta y evitar temperaturas extremas.
- Reposo y apoyo psicológico si hay estrés asociado.

##### Tratamiento farmacológico (algoritmo escalonado EAACI 2021)

#### **Etapa 1 – Tratamiento de inicio:**

- **Antihistamínicos H1 de segunda generación** (no sedantes):
  - **Cetirizina, loratadina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina.**
  - Dosis estándar una vez al día.
  - Pocas interacciones medicamentosas y buena tolerancia.

#### **Etapa 2 – Si no hay respuesta tras 2-4 semanas:**

- **Aumentar la dosis hasta 4 veces** la recomendada.
  - Cetirizina 40 mg/día.
  - Fexofenadina hasta 720 mg/día.

#### **Etapa 3 – Urticaria crónica refractaria:**

- **Omalizumab** (anticuerpo monoclonal anti-IgE).
  - Dosis: 300 mg subcutánea cada 4 semanas.
  - Alta eficacia en urticaria crónica espontánea.
  - Buen perfil de seguridad.

#### ***Etapa 4 – Casos graves y refractarios:***

- **Ciclosporina A** (inmunosupresor).
  - Dosis: 2-4 mg/kg/día.
  - Útil en pacientes no respondedores a omalizumab.
  - Necesita monitoreo renal y presión arterial.

Tratamientos coadyuvantes:

- **Antileucotrienos** (montelukast): especialmente en urticaria inducida por AINEs.
- **Corticoides sistémicos** (prednisona): solo en exacerbaciones agudas y de corta duración ( $\leq 7$  días).

#### **Tratamiento en situaciones especiales**

a) Embarazo y lactancia

- **Antihistamínicos seguros:** loratadina, cetirizina.
- Omalizumab puede considerarse en casos refractarios bajo valoración médica.
- Evitar inmunosupresores.

b) Anafilaxia asociada a urticaria

- Manejo urgente:
  - **Adrenalina IM 0.3-0.5 mg.**
  - **Antihistamínicos IV.**
  - **Corticoides sistémicos.**
  - **Oxigenoterapia**, líquidos IV, monitoreo.

#### **Pronóstico y evolución clínica**

- **Urticaria aguda:** autolimitada en la mayoría de los casos (resolución en días o semanas).
- **Urticaria crónica espontánea:**
  - 50% remiten en un año.
  - 70% en 5 años.
  - Factores de persistencia: angioedema asociado, autoinmunidad, sexo femenino, edad avanzada.
- Con el manejo adecuado, la calidad de vida mejora significativamente.

## ANAFILAXIA

### ***Definición***

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica, grave, aguda, de rápida instauración y potencialmente mortal, mediada principalmente por mecanismos inmunológicos, particularmente por anticuerpos de tipo IgE. Se trata de una respuesta exagerada del sistema inmune ante la exposición a un alérgeno, que se manifiesta por síntomas multiorgánicos, afectando fundamentalmente la piel, el sistema respiratorio, el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal.

Según la Organización Mundial de la Alergia (WAO) y las guías clínicas actualizadas, la anafilaxia se define como:

“Una reacción de hipersensibilidad sistémica grave y de inicio rápido que puede provocar la muerte.”

La reacción se clasifica como una *hipersensibilidad tipo I* según la clasificación de Gell y Coombs, y se caracteriza por la activación de mastocitos y basófilos sensibilizados por IgE específica frente al alérgeno. No obstante, también se reconocen mecanismos mediados por IgG o incluso independientes de IgE (anafilaxia no inmunológica).

### ***Epidemiología***

La anafilaxia, aunque poco frecuente, representa una urgencia médica de alta importancia debido a su gravedad. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, probablemente por una mayor exposición a potenciales alérgenos y una mejor capacidad diagnóstica.

Datos epidemiológicos relevantes:

- **Incidencia:** Entre 50 y 200 casos por 100,000 personas al año, dependiendo del país y de la metodología diagnóstica empleada (Manual CTO).
- **Prevalencia acumulada:** Se estima que hasta el 5% de la población general puede experimentar al menos un episodio anafiláctico en su vida (Manual AMIR).
- **Edad:** Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente en niños y adultos jóvenes.
- **Sexo:** En la infancia predomina en varones, mientras que en la edad adulta afecta más a mujeres.
- **Mortalidad:** Es baja (menos del 1%), pero se relaciona con retrasos en el tratamiento, especialmente en la administración de adrenalina intramuscular.
- **Factores de riesgo:**
  - Historia de atopia
  - Exposición previa a alérgenos (p. ej., alimentos, fármacos, picaduras)

- Asma bronquial mal controlado
- Enfermedades mastocitarias
- Uso de beta bloqueadores o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

### **Fisiopatología**

La anafilaxia es una manifestación de una respuesta inmunitaria desregulada, en la cual el sistema inmunológico interpreta de manera errónea un antígeno inocuo como una amenaza grave, y desencadena una liberación masiva de mediadores inflamatorios.

Mecanismo inmunológico clásico (mediado por IgE)

#### **1. Sensibilización inicial:**

- El sistema inmune encuentra un alérgeno (p. ej., proteínas de cacahuete, veneno de avispa, penicilina) por primera vez.
- Las células presentadoras de antígenos (células dendríticas) procesan y presentan epítopos del antígeno a linfocitos T colaboradores (Th2).
- Estos linfocitos secretan citocinas como IL-4 e IL-13, que inducen a los linfocitos B a cambiar su clase de inmunoglobulina y producir IgE específica.
- La IgE se une a los receptores de alta afinidad (FcεRI) en mastocitos tisulares y basófilos circulantes, lo que los "sensibiliza".

#### **2. Reexposición al alérgeno:**

- El antígeno se une a la IgE unida a la membrana de mastocitos/basófilos, provocando su **activación y degranulación**.
- Se liberan **mediadores preformados** como histamina, triptasa, heparina y enzimas proteolíticas.
- Se sintetizan **mediadores neoformados**, como leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), prostaglandinas (PGD<sub>2</sub>) y factores activadores de plaquetas (PAF).
- Estos mediadores provocan **vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, broncoespasmo, edema de mucosas, hipotensión y shock**.

### **Mecanismos alternativos**

- **Mediado por IgG:** Algunos modelos animales y ciertos casos en humanos muestran activación de neutrófilos o macrófagos a través de complejos antígeno-IgG.
- **Independiente de inmunoglobulinas:** Sustancias como medios de contraste o ciertos opiáceos pueden inducir degranulación directa de mastocitos, sin necesidad de sensibilización previa.
- **Activación del complemento:** A través de vías clásica o alternativa, generando anafilotoxinas (C3a, C5a), que activan mastocitos y leucocitos.

### **Consecuencias fisiopatológicas**

- **Sistema respiratorio:** Broncoespasmo, laringoespasmo, aumento de secreciones, hipoxia.
- **Sistema cardiovascular:** Vasodilatación generalizada, fuga capilar, hipotensión, colapso cardiovascular.
- **Piel:** Urticaria, angioedema.
- **Tracto gastrointestinal:** Náuseas, vómitos, cólicos abdominales, diarrea.
- **Sistema nervioso central:** Mareo, pérdida de conciencia, convulsiones en casos graves.

### **Cuadro clínico**

Los síntomas de la anafilaxia suelen aparecer entre los primeros minutos y la primera hora después de la exposición al alérgeno. Cuanto más precoz es el inicio de los síntomas, mayor es la gravedad.

Manifestaciones clínicas comunes

#### **1. Piel y mucosas (80-90%):**

- Urticaria generalizada
- Prurito intenso
- Eritema
- Angioedema (cara, labios, lengua, párpados, glotis)

#### **2. Sistema respiratorio (60-70%):**

- Congestión nasal, rinorrea
- Disnea
- Estridor laríngeo
- Broncoespasmo con sibilancias
- Cianosis
- Afonía

#### **3. Sistema cardiovascular (10-45%):**

- Hipotensión arterial
- Taquicardia
- Arritmias
- Shock distributivo
- Pérdida de conciencia
- Paro cardíaco

#### **4. Tracto gastrointestinal (30-45%):**

- Náuseas
- Vómitos
- Dolor abdominal tipo cólico
- Diarrea

#### **5. Sistema nervioso central:**

- Mareos
- Confusión
- Síncope

#### **Clasificación de la gravedad**

- **Grado I:** Solo síntomas cutáneos y/o digestivos leves.
- **Grado II:** Afectación multisistémica leve-moderada sin riesgo vital inmediato.
- **Grado III:** Compromiso respiratorio y/o cardiovascular severo.
- **Grado IV:** Paro respiratorio o cardíaco.

#### **Diagnóstico**

El diagnóstico de anafilaxia es clínico y debe ser rápido. Las guías internacionales (EAACI, WAO, GINA) y nacionales coinciden en que **no se debe retrasar el tratamiento mientras se confirma el diagnóstico.**

#### **Criterios diagnósticos clínicos (adaptados del NIAID/FAAN)**

Se considera anafilaxia cuando se cumple al menos uno de los siguientes:

1. **Inicio agudo (minutos a horas)** con afectación de piel/mucosas (urticaria, prurito, angioedema) **y al menos uno** de los siguientes:
  - Compromiso respiratorio
  - Hipotensión o signos de disfunción orgánica
2. **Dos o más de los siguientes síntomas** que aparecen minutos a horas después de la exposición a un alérgeno probable:
  - Afectación de piel/mucosas
  - Compromiso respiratorio
  - Hipotensión
  - Síntomas gastrointestinales
3. **Hipotensión tras exposición conocida a un alérgeno** para el paciente.

### Exámenes complementarios

- **Tryptasa sérica:** Elevada en las primeras 1-2 horas tras el evento. Marcador de activación mastocitaria.
- **IgE específica:** Solo útil en evaluación posterior (confirmación del alérgeno).
- **Pruebas cutáneas o pruebas in vitro:** Posteriores al episodio, bajo supervisión especializada.
- **ECG, gasometría arterial, lactato:** En casos graves.

### Tratamiento

#### Medidas inmediatas

- **Suspender exposición al alérgeno** si es posible.
- **Activar servicios de urgencia** y colocar al paciente en decúbito supino con piernas elevadas (salvo disnea).

#### **Fármaco de elección:** Adrenalina (epinefrina)

- **Dosis:** 0.01 mg/kg intramuscular (máx. 0.5 mg en adultos; 0.3 mg en niños).
- **Vía:** IM en cara anterolateral del muslo (acción más rápida y segura).
- **Repetir** cada 5-15 minutos si no hay mejoría.
- **Inicio precoz** reduce mortalidad significativamente.

#### Oxigenoterapia

- Alta concentración mediante mascarilla con reservorio (10-15 L/min).

#### Líquidos intravenosos

- Solución salina al 0.9%, en bolo rápido de 20 mL/kg si hay hipotensión.
- Requiere administración agresiva en adultos con shock.

#### Antihistamínicos (coadyuvantes)

- H1 (clorfenamina 10 mg IM/IV o difenhidramina).
- H2 (ranitidina o famotidina IV).
- No reemplazan a la adrenalina.

#### Corticoides (coadyuvantes)

- Hidrocortisona 200-300 mg IV o metilprednisolona.
- Útiles para prevenir fase tardía (>8 horas).

- No actúan en fase aguda.

#### Broncodilatadores

- Salbutamol en nebulización (si hay broncoespasmo).

#### Casos refractarios

- Infusión de adrenalina IV (monitorización intensiva).
- Glucagón en pacientes en tratamiento con beta bloqueadores.

#### Observación hospitalaria

- Mínimo 4-6 horas, hasta 24 horas si ha habido compromiso respiratorio o cardiovascular.
- Riesgo de fase bifásica (hasta 20% de casos).

#### Prevención

- Educación del paciente y familiares.
- Identificación precisa del alérgeno.
- Prescripción de autoinyector de adrenalina.
- Plan de acción personalizado para emergencias.
- Considerar inmunoterapia específica (p. ej., en anafilaxia por veneno de himenópteros).

## MIASTENIA GRAVIS

### Definición

La **miastenia gravis (MG)** es una enfermedad autoinmunitaria crónica que afecta la **transmisión neuromuscular**, caracterizada por debilidad muscular fluctuante y fatiga progresiva de los músculos esqueléticos voluntarios. Es causada, en la mayoría de los casos, por **anticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina (AChR)** en la unión neuromuscular, aunque también pueden estar implicados anticuerpos contra otras proteínas, como la **quinasa muscular específica (MuSK)** o **LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4)**.

Desde una perspectiva inmunológica, la MG representa un ejemplo clásico de enfermedad autoinmune mediada por **anticuerpos funcionales**, en la cual los linfocitos T colaboran en la activación de células B productoras de autoanticuerpos.

## **Epidemiología**

La miastenia gravis tiene una prevalencia estimada de **14 a 20 casos por cada 100,000 habitantes**, con una incidencia anual de aproximadamente **0.3 a 2.8 casos por cada 100,000 personas**. Es más común en mujeres jóvenes (20-40 años) y en hombres mayores de 60 años, mostrando así una distribución bimodal.

- **Sexo:** Femenino predominante en edades jóvenes; masculino predominante en edades avanzadas.
- **Edad de inicio:**
  - Forma de inicio temprano: mujeres, 20-40 años.
  - Forma de inicio tardío: hombres, >60 años.
- **Asociaciones:** hasta un 10-15% de los pacientes presentan un **tumor tímico (timoma)**, y un 65% tiene **hiperplasia tímica**.

Además, se ha descrito asociación con otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y enfermedades tiroideas autoinmunes.

## **Fisiopatología**

### **Inmunopatogenia**

La MG es una enfermedad mediada principalmente por **autoanticuerpos IgG**, que actúan contra componentes de la unión neuromuscular, como:

- **Receptores de acetilcolina (AChR):** 80-85% de los casos.
- **Proteína MuSK:** 5-10% de los casos.
- **LRP4:** menor frecuencia.
- Casos seronegativos: sin anticuerpos detectables con métodos convencionales, aunque puede haber inmunidad mediada por otros mecanismos.

### **Mecanismos inmunológicos**

#### **a) Activación de células T y B**

Los linfocitos T CD4+ colaboran con las células B autorreactivas para producir anticuerpos dirigidos contra el AChR. Este proceso ocurre frecuentemente en el **timo**, órgano donde puede haber una presentación anómala de antígenos neuromusculares.

#### **b) Producción de autoanticuerpos**

Los autoanticuerpos contra AChR:

- **Bloquean** el sitio de unión de la acetilcolina.
- **Aceleran la degradación del receptor** mediante endocitosis.
- **Activan el complemento**, lo que daña la membrana postsináptica.

### ***c) Daño neuromuscular***

El efecto neto es una **disminución de los receptores funcionales de acetilcolina** en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular, lo que reduce la eficacia de la transmisión sináptica.

#### *Papel del timo*

El timo es fundamental en la patogénesis de MG:

- En muchos pacientes se encuentra **hiperplasia folicular tímica**, con presencia de centros germinales activos que producen anticuerpos anti-AChR.
- En otros, puede hallarse un **timoma**, que contribuye a la autoactivación inmune por mecanismos aún en estudio.

### ***Cuadro clínico***

#### *Síntomas principales*

- **Debilidad muscular fluctuante**: se agrava con la actividad y mejora con el reposo.
- **Ptosis** (caída del párpado) y **diplopía** (visión doble): manifestaciones oculares iniciales en >50% de los casos.
- **Debilidad bulbar**: disartria, disfagia, dificultad para masticar.
- **Debilidad en extremidades**: suele afectar más a músculos proximales.
- **Crisis miasténica**: complicación grave con compromiso respiratorio por debilidad diafragmática.

#### *Clasificación clínica (Osserman)*

1. **Tipo I (ocular)**: afectación limitada a músculos oculares.
2. **Tipo IIa (generalizada leve)**: debilidad leve, sin afectación bulbar ni respiratoria.
3. **Tipo IIb (generalizada moderada)**: con afectación bulbar.
4. **Tipo III (aguda fulminante)**: progresión rápida y severa.
5. **Tipo IV (tardía severa)**: empeoramiento tras años de estabilidad.

## **Diagnóstico**

### **Historia clínica y exploración física**

- Identificación de debilidad muscular fluctuante.
- Prueba del hielo para ptosis: mejora transitoria al aplicar frío.
- Pruebas de fatigabilidad (como la de Cogan o el signo de Peek).

### **Pruebas específicas**

#### **a) Estudios serológicos**

- **Anticuerpos anti-AChR:** presentes en 80-85% de los casos generalizados.
- **Anticuerpos anti-MuSK:** presentes en 5-10%, más frecuente en mujeres jóvenes.
- **Anti-LRP4:** menos frecuentes, casos seronegativos.

#### **b) Estudios electrofisiológicos**

- **Electromiografía (EMG)** con estimulación repetitiva: muestra decremento >10% del potencial de acción compuesto.
- **EMG de fibra única:** prueba más sensible, detecta bloqueo de conducción.

#### **c) Estudios de imagen**

- **TC o RM de tórax:** para evaluar presencia de timoma o hiperplasia tímica.

#### **d) Test farmacológicos**

- **Prueba con edrofonio (Tensilon®):** mejora transitoria de la debilidad. Se usa con precaución por riesgo de bradicardia o asistolia.

### **Diagnóstico diferencial**

- Síndromes miopáticos.
- Distrofias musculares.
- Esclerosis lateral amiotrófica.
- Síndrome de Lambert-Eaton.
- Parálisis periódicas.

## **Tratamiento**

El tratamiento tiene como objetivo:

- Mejorar la transmisión neuromuscular.
- Disminuir la respuesta autoinmune.
- Controlar síntomas y prevenir crisis.

### Tratamiento sintomático

#### **Inhibidores de la acetilcolinesterasa**

- **Piridostigmina:** mejora la transmisión colinérgica en la placa motora.
  - Dosis inicial: 30-60 mg cada 4-6 horas, ajustando según respuesta.
  - Efectos secundarios: diarrea, calambres, sialorrea.

### Tratamiento inmunosupresor

#### **Corticosteroides**

- **Prednisona:** primera línea inmunosupresora.
  - Inicio con dosis bajas, luego aumento progresivo.
  - Reducción gradual tras remisión clínica.

#### **Fármacos inmunosupresores adyuvantes**

- **Azatioprina:** útil para mantenimiento, inicio lento de acción.
- **Micofenolato mofetilo:** alternativa en intolerancia a azatioprina.
- **Ciclosporina y tacrolimus:** en casos refractarios.
- **Rituximab:** especialmente útil en MG anti-MuSK positiva.

### Tratamiento en crisis miasténica

- **Ingreso en UCI.**
- **Ventilación mecánica** si hay compromiso respiratorio.
- **Plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa (IVIG):**
  - Efecto rápido.
  - Equivalentes en eficacia.
  - Preferidos en exacerbaciones o preoperatorios.

### Cirugía

#### **Timectomía**

- Indicada en:
  - **Timoma** confirmado.
  - Pacientes <60 años con MG generalizada y anticuerpos positivos.

- Puede inducir remisión o permitir reducción de inmunosupresores.

### ***Tratamiento farmacológico***

Resumen farmacológico (CTO/AMIR)

Fármaco	Mecanismo	Uso clínico	Consideraciones
Piridostigmina	Inhibidor acetilcolinesterasa	Síntomas leves/moderados	Inicio rápido, síntomas GI
Prednisona	Corticoide inmunosupresor	Generalizada, crisis	Inicio lento, retirada gradual
Azatioprina	Antimetabolito	Mantenimiento	Control hematológico
Micofenolato	Inhibe linfocitos T y B	Alternativa a azatioprina	Menos toxicidad hepática
Ciclosporina	Inhibidor de calcineurina	Refractaria	Control renal y presión arterial
Tacrolimus	Similar a ciclosporina	Refractaria, post-timectomía	Menor toxicidad renal
Rituximab	Anti-CD20	MG anti-MuSK	Monitorización inmunológica
IVIG / Plasmaféresis	Modulación inmunológica	Crisis o prequirúrgico	Uso hospitalario

### ***Conclusiones***

La miastenia gravis representa un paradigma de enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos, en la que la disfunción neuromuscular es causada por interferencia en la transmisión colinérgica a nivel de la placa motora. Su diagnóstico se apoya en hallazgos clínicos, serológicos y electrofisiológicos, y su tratamiento incluye una combinación de estrategias sintomáticas, inmunomoduladoras y quirúrgicas. La comprensión de sus mecanismos inmunológicos ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas más eficaces, como los anticuerpos monoclonales, que marcan el futuro del tratamiento personalizado en esta enfermedad.

## SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)

### **DEFINICIÓN**

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polineuropatía inflamatoria aguda de origen autoinmune, caracterizada principalmente por una parálisis flácida ascendente y arreflexia. Es un trastorno del sistema nervioso periférico que se manifiesta tras una infección, desencadenando una respuesta inmunitaria anómala que ataca las vainas de mielina o los axones de los nervios periféricos.

Desde la perspectiva inmunológica, el SGB se clasifica dentro de los trastornos autoinmunes mediados por hipersensibilidad tipo II y IV, en los que anticuerpos o células inmunitarias reaccionan contra componentes propios del sistema nervioso, principalmente gangliósidos presentes en los axones o mielina de los nervios periféricos.

### **EPIDEMIOLOGÍA**

- Incidencia: Varía entre 0.8 a 1.9 casos por 100,000 personas/año, aunque puede aumentar en periodos de brotes infecciosos, como los provocados por virus Zika o SARS-CoV-2.
- Edad: Puede afectar a cualquier grupo etario, pero es más frecuente en adultos jóvenes y en personas mayores de 50 años.
- Sexo: Levemente más frecuente en hombres (relación H:M  $\approx$  1.5:1).
- Riesgo estacional: Mayor incidencia en otoño e invierno, por la prevalencia de infecciones respiratorias virales.

Factores de riesgo identificados:

- Infecciones previas (70% de los casos): especialmente por *Campylobacter jejuni*, virus Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), virus del Zika, VIH y recientemente reportes con SARS-CoV-2.
- Inmunización (raramente): algunos casos posteriores a vacunaciones.
- Cirugías recientes.
- Linfomas y otras condiciones inmunológicas preexistentes.

### **FISIOPATOLOGÍA (INMUNOLÓGICA)**

#### *a) Mecanismo inmunopatológico general*

El SGB representa una forma aguda de desmielinización o daño axonal inmunomediado. Su fisiopatología se basa en un proceso de mimetismo molecular: antígenos presentes en agentes

infecciosos (como *C. jejuni*) comparten epítomos estructurales similares a los gangliósidos del sistema nervioso periférico.

Esto provoca que la respuesta inmunitaria dirigida contra el patógeno genere anticuerpos o linfocitos T autorreactivos, los cuales atacan componentes neuronales propios.

#### b) Componentes inmunitarios implicados

##### 1. Linfocitos T CD4+ y CD8+

- CD4+: Secretan citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) que reclutan monocitos y células efectoras.
- CD8+: Participan en el daño axonal directo en formas axonales del SGB.

##### 2. Linfocitos B y autoanticuerpos

- Producen autoanticuerpos contra gangliósidos neuronales, como GM1, GD1a, GQ1b.
- Estos anticuerpos activan el complemento, generando daño a la mielina y al axón.

##### 3. Complemento

- La activación del sistema del complemento lleva a la formación de MAC (complejo de ataque a membrana), induciendo daño a la membrana del axón o de las células de Schwann.

##### 4. Macrófagos

- Infiltran los nervios periféricos y fagocitan segmentos de mielina en la forma desmielinizante clásica del SGB (AIDP).

#### c) Subtipos inmunopatológicos del SGB

<b>Subtipo</b>	<b>Características</b>	<b>Lesión Principal</b>	<b>Autoanticuerpos comunes</b>
<b>AIDP (Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda)</b>	Más frecuente en Europa y EE.UU.	Mielina	Ausentes o inespecíficos
<b>AMAN (Neuropatía motora axonal aguda)</b>	Más común en Asia y América Latina	Axones motores	Anti-GM1, anti-GD1a
<b>AMSAN (Neuropatía axonal motora y sensitiva aguda)</b>	Forma grave, motora y sensitiva	Axones motores y sensitivos	Anti-GM1, anti-GD1a

<b>Síndrome de Miller Fisher</b>	Ataxia, arreflexia y oftalmoplejía	Tronco encefálico / cerebelo	Anti-GQ1b
----------------------------------	------------------------------------	------------------------------	-----------

## **CUADRO CLÍNICO**

### a) Síntomas motores

- Debilidad simétrica progresiva de inicio distal en miembros inferiores que asciende.
- Parálisis flácida sin signos piramidales.
- Puede progresar a tetraplejía.
- Parálisis facial bilateral es frecuente (50%).

### b) Alteraciones reflejas

- Arreflexia o hiporreflexia generalizada.
- Primer signo neurológico en algunos casos.

### c) Síntomas sensitivos

- Parestesias (cosquilleo, ardor) en manos y pies.
- Dolor neuropático moderado.

### d) Alteraciones autonómicas

- Hipotensión o hipertensión fluctuante.
- Bradicardia, taquicardia.
- Disfunción vesical e intestinal.

### e) Compromiso respiratorio

- Ocurre en 25–30% de los casos.
- Debilidad diafragmática que requiere asistencia ventilatoria.

### f) Síndrome de Miller Fisher (variante)

- Tríada: oftalmoplejía, ataxia, arreflexia.
- Con o sin debilidad muscular generalizada.

## **DIAGNÓSTICO**

Según la GPC mexicana (CENETEC) y guías internacionales como la de la Academia Europea de Neurología (EAN):

### **a) Criterios clínicos diagnósticos**

1. Progresión de la debilidad de más de una región anatómica.
2. Arreflexia.
3. Duración inferior a 4 semanas.
4. Ausencia de diagnóstico alternativo.

### **b) Estudios diagnósticos complementarios**

1. Electromiografía (EMG) y estudios de conducción nerviosa
  - Identifican desmielinización o daño axonal.
  - Útil para distinguir subtipos (AIDP, AMAN, AMSAN).

### **2. Punción lumbar (LCR)**

- Disociación albúmino-citológica: proteínas elevadas (>45 mg/dL) con celularidad normal (<10 células/mm<sup>3</sup>), típicamente tras la primera semana.

### **3. Anticuerpos antigangliósido (opcional)**

- Anti-GM1, GD1a: asociados a AMAN/AMSAN.
- Anti-GQ1b: síndrome de Miller Fisher.

### **4. Otras pruebas**

- Pruebas de función pulmonar (CVF < 20 mL/kg = indicación de intubación).
- ECG y monitorización hemodinámica por disautonomía.

## **TRATAMIENTO**

### **a) *Tratamiento de soporte***

- Hospitalización temprana.
- Monitoreo respiratorio, cardiovascular y urinario.
- Intubación endotraqueal si CVF <20 mL/kg.

- Profilaxis de tromboembolismo venoso (HBPM).
- Fisioterapia precoz y rehabilitación funcional.

b) *Tratamiento inmunológico específico*

1. Inmunoglobulina intravenosa (IVIG)

- Dosis: 0.4 g/kg/día durante 5 días.
- Primera línea por fácil administración y menor riesgo.
- Mecanismos: neutraliza anticuerpos patogénicos, inhibe activación del complemento, modula la actividad de células inmunes.

2. *Plasmaféresis*

- 4–6 sesiones durante 10 días.
- Eliminación directa de autoanticuerpos circulantes.
- Igual de eficaz que IVIG, pero requiere centros especializados.

**Notas importantes:**

- IVIG y plasmaféresis no deben combinarse (no hay sinergia).
- No hay beneficio de repetir tratamiento si no hay recaída.

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COMPLEMENTARIO**

a) *Control del dolor*

- Gabapentina o pregabalina.
- Tramadol o amitriptilina en casos severos.

b) *Trastornos autonómicos*

- Manejo farmacológico de arritmias, hipertensión o bradicardia.
- Control cuidadoso de fluidos.

c) *Profilaxis de úlceras y trombosis*

- Omeprazol, HBPM.

#### d) *Rehabilitación*

- Terapias físicas, ocupacionales y respiratorias para recuperación funcional.

### **PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN**

- 80% de los pacientes recuperan funcionalidad total o casi total en 6–12 meses.
- Mortalidad del 3–8%, usualmente por falla respiratoria o disautonomía.
- 5–10% presentan recaídas (Síndrome de Guillain-Barré crónico). }

## **VASCULITIS**

### **DEFINICIÓN**

La vasculitis es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la inflamación y destrucción de los vasos sanguíneos, incluyendo arterias, arteriolas, vénulas y capilares. Esta inflamación puede provocar estenosis, oclusión o aneurismas, resultando en isquemia o daño tisular en múltiples órganos.

Desde el punto de vista inmunológico, las vasculitis son consideradas **enfermedades autoinmunes sistémicas**. La fisiopatología subyacente involucra complejos inmunes, anticuerpos específicos (como los ANCA), linfocitos T autoreactivos y activación del complemento, lo que culmina en inflamación vascular mediada inmunológicamente.

### **EPIDEMIOLOGÍA**

*La epidemiología varía según el tipo de vasculitis:*

- **Vasculitis de grandes vasos** (p. ej., arteritis de células gigantes):
  - Más frecuente en mujeres mayores de 50 años.
  - Incidencia: 15–30 casos por cada 100,000 personas mayores de 50 años.
- **Vasculitis de medianos vasos** (p. ej., poliarteritis nodosa):
  - Más común en adultos jóvenes.
  - Relación con infecciones como hepatitis B.

- **Vasculitis de vasos pequeños** (p. ej., granulomatosis con poliangitis):
  - Incidencia estimada de 10–20 casos por millón de habitantes/año.
  - Suele presentarse en la mediana edad.

Factores asociados:

- Predisposición genética (HLA-DRB1, PTPN22).
- Factores ambientales (infecciones, medicamentos, exposición a sílice).
- Sexo (algunas formas predominan en mujeres, como LES; otras en hombres, como PAN).

## **FISIOPATOLOGÍA**

### **A. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS**

#### **a) Complejos inmunes circulantes**

En muchas formas de vasculitis, se forman complejos antígeno-anticuerpo que se depositan en las paredes de los vasos. Esto activa la vía clásica del complemento, generando C3a y C5a, que reclutan neutrófilos y favorecen la inflamación y daño endotelial.

Ejemplo: **Vasculitis crioglobulinémica, LES, púrpura de Schönlein-Henoch.**

#### **b) Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA)**

En vasculitis ANCA positivas, como la granulomatosis con poliangitis, estos autoanticuerpos activan neutrófilos, promoviendo su adhesión al endotelio y liberación de enzimas proteolíticas y especies reactivas de oxígeno que dañan el vaso.

- **c-ANCA (PR3-ANCA):** asociado a granulomatosis con poliangitis.
- **p-ANCA (MPO-ANCA):** asociado a poliangitis microscópica y síndrome de Churg-Strauss.

#### **c) Linfocitos T y citocinas**

Los linfocitos CD4+ Th1 y Th17 participan en la inflamación crónica vascular, secretando interferón- $\gamma$  e IL-17, respectivamente, promoviendo el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos. Las células T CD8+ también contribuyen con citotoxicidad directa.

#### **d) Activación del complemento**

En especial en la vasculitis por inmunocomplejos, como LES y crioglobulinemia mixta, la activación del complemento es un paso clave en el daño endotelial.

## CLASIFICACIÓN (CHAPMAN/CHAPEL HILL 2012)

1. **Vasculitis de grandes vasos**
  - Arteritis de células gigantes
  - Arteritis de Takayasu
2. **Vasculitis de medianos vasos**
  - Poliarteritis nodosa (PAN)
  - Enfermedad de Kawasaki
3. **Vasculitis de pequeños vasos**
  - ANCA positiva: granulomatosis con poliangitis, poliangitis microscópica, granulomatosis eosinofílica
  - ANCA negativa: púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis crioglobulinémica

## **CUADRO CLÍNICO**

El cuadro clínico depende del tamaño del vaso afectado y los órganos comprometidos.

### **A. SÍNTOMAS GENERALES**

- Fiebre
- Astenia
- Pérdida de peso
- Artralgias o mialgias

### **B. SÍNTOMAS SEGÚN TAMAÑO DEL VASO**

#### ***a) Vasculitis de grandes vasos***

- Cefalea
- Claudicación mandibular o de miembros superiores
- Amaurosis fugaz
- Hipotensión en un brazo (})síndrome del arco aórtico)

#### ***b) Vasculitis de medianos vasos***

- Dolor abdominal postprandial
- Hipertensión renovascular
- Lesiones cutáneas nodulares o livedo reticularis
- Mononeuritis múltiple

### c) Vasculitis de pequeños vasos

- Púrpura palpable (frecuente en piernas)
- Hematuria, proteinuria (glomerulonefritis)
- Hemorragia alveolar, disnea
- Neuropatía periférica

### C. ÓRGANOS FRECUENTEMENTE AFECTADOS

- **Piel:** púrpura palpable, úlceras
- **Riñón:** glomerulonefritis rápidamente progresiva
- **Pulmón:** hemorragia alveolar, nódulos cavitados
- **Sistema nervioso periférico:** mononeuritis múltiple

## DIAGNÓSTICO

### A. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La base del diagnóstico es una evaluación clínica minuciosa que relacione síntomas sistémicos con manifestaciones específicas de órganos.

### B. PRUEBAS DE LABORATORIO

- **Biometría hemática:** anemia, leucocitosis, eosinofilia.
- **VSG y PCR:** elevadas.
- **Pruebas inmunológicas**
  - ANCA (PR3, MPO)
  - ANA, C3 y C4 (si se sospecha LES)
  - Crioglobulinas
  - FR, Ac anti-CCP
- **Función renal:** creatinina, sedimento urinario.
- **Serologías virales:** HBV, HCV (en PAN o crioglobulinemia).

### C. ESTUDIOS DE IMAGEN

- **Angiografía por TC/MR:** útil para evaluar vasos grandes y medianos.
- **Radiografía o TAC de tórax:** nódulos, infiltrados, hemorragia alveolar.
- **PET-TC:** en casos sospechosos sin diagnóstico claro.

## D. BIOPSIA

- **Confirmatoria:** muestra infiltrado inflamatorio con necrosis fibrinoide.
- Lugares: piel, riñón, nervios periféricos, senos paranasales.

## TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en tres pilares:

1. Inducción de remisión
2. Mantenimiento
3. Tratamiento de las complicaciones

### A. INDUCCIÓN DE REMISIÓN

- **Corticoides sistémicos:**
  - Prednisona 1 mg/kg/día.
  - Metilprednisolona IV (en casos graves, por 3 días).
- **Inmunosupresores:**
  - **Ciclofosfamida:** de elección en formas graves (vasculitis sistémica ANCA positiva con afectación renal/pulmonar).
  - **Rituximab:** alternativa igual de eficaz, especialmente en recaídas o intolerancia a ciclofosfamida.
- **Plasmaféresis:** indicada en vasculitis con hemorragia alveolar severa o glomerulonefritis rápidamente progresiva.

### B. MANTENIMIENTO

- **Azatioprina**
- **Metotrexato**
- **Micofenolato mofetilo**
- **Rituximab** (uso cada 6 meses)

Duración: entre 18–24 meses tras lograr remisión.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO

Tipo de Vasculitis	Fármacos específicos	Observaciones
Arteritis de células gigantes	Prednisona, Tocilizumab	Tocilizumab (IL-6) es útil en mantenimiento

Takayasu	Prednisona, Metotrexato	Cirugía vascular si hay estenosis crítica
PAN (asociado a HBV)	Corticoides + antivirales + plasmaféresis	Interferón-α o tenofovir
Kawasaki	Gammaglobulina IV + AAS	AAS a dosis antiagregante tras fase aguda
Granulomatosis con poliangitis	Rituximab/Ciclofosfamida + prednisona	Rituximab mejor en recaídas
Púrpura de Henoch-Schönlein	Corticoides en casos severos	Mayormente autolimitada
Crioglobulinemia	Rituximab + antivirales si HCV	Corticoides en formas severas

### CONSIDERACIONES ESPECIALES

- **Revisión oftalmológica:** por riesgo de isquemia ocular en arteritis de células gigantes.
- **Monitorización renal:** frecuente en vasculitis ANCA.
- **Vacunación:** indicada antes de inmunosupresión (neumococo, influenza, hepatitis B).
- **Detección de recaídas:** seguimiento de ANCA, síntomas constitucionales, y función orgánica.

### RESUMEN

Punto	Contenido clave
Definición	Inflamación inmunomediada de vasos sanguíneos
Epidemiología	Variable según tipo; algunas predominan en mujeres o mayores de 50 años
Fisiopatología	Mediadores inmunes: ANCA, complejos inmunes, linfocitos T, complemento
Clínica	Multiorgánica: piel, riñón, pulmón, nervios periféricos
Diagnóstico	Clínico + laboratorial + biopsia; pruebas inmunológicas clave
Tratamiento	Corticoides + inmunosupresores; ajuste según severidad y recaídas
Farmacología	Rituximab, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, tocilizumab

## ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)

### ***Definición***

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC), autoinmune, caracterizada por la desmielinización, neurodegeneración progresiva y alteración de la conducción nerviosa. La patogenia implica una respuesta inmune aberrante mediada por linfocitos T y B frente a antígenos propios del SNC, especialmente la mielina.

Desde la inmunología, la EM se cataloga como una **enfermedad autoinmune mediada por células T CD4+ (principalmente subpoblaciones Th1 y Th17)**, con un fuerte componente de reactividad cruzada hacia proteínas de la vaina de mielina, como la **proteína básica de mielina (MBP)**, la **proteína proteolipídica (PLP)** y la **glicoproteína asociada a mielina del oligodendrocito (MOG)**

### ***Epidemiología***

La EM afecta aproximadamente a 2.8 millones de personas en todo el mundo. Su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, probablemente por mejores métodos diagnósticos y factores ambientales.

#### ***Factores epidemiológicos clave:***

- **Edad de inicio:** Entre los 20 y 40 años. Rara en infancia o tercera edad.
- **Sexo:** Predominio femenino (2-3:1), lo que refuerza la influencia hormonal e inmunológica.
- **Geografía:** Mayor incidencia en zonas alejadas del ecuador. Las tasas más altas se observan en Europa, América del Norte y Nueva Zelanda.
- **Genética:** Se ha identificado asociación con alelos HLA-DRB1\*1501 y otras variantes genéticas en genes relacionados con la presentación de antígenos, citocinas y receptores inmunitarios.

#### ***Factores de riesgo inmunológicos y ambientales:***

- Infección por **virus Epstein-Barr (VEB)**.
- **Deficiencia de vitamina D.**
- Tabaquismo.
- Obesidad en la adolescencia.
- Disbiosis intestinal.

### Fisiopatología desde el enfoque inmunológico

La fisiopatología de la EM comprende eventos inmunológicos complejos que conducen a la inflamación, desmielinización, gliosis y pérdida axonal. El SNC se convierte en blanco de un ataque autoinmune, que con el tiempo compromete su funcionalidad.

#### Tolerancia inmunológica fallida

En condiciones normales, el sistema inmune desarrolla tolerancia hacia antígenos propios del SNC (immunoprivilegiado). En la EM, existe una pérdida de esta tolerancia, lo que permite la activación de linfocitos autorreactivos.

#### Rol de linfocitos T

- Los **linfocitos T CD4+ Th1** secretan **IFN- $\gamma$**  y **TNF- $\alpha$** , promoviendo inflamación y activación de macrófagos.
- Los **Th17**, al secretar **IL-17**, reclutan neutrófilos y promueven la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.
- Los linfocitos **T CD8+ citotóxicos** reconocen péptidos presentados por HLA clase I y destruyen oligodendrocitos.

#### Linfocitos B y autoanticuerpos

- Producen **anticuerpos contra la mielina**, especialmente IgG1.
- Contribuyen a la activación de complemento y daño axonal.
- En el LCR de pacientes con EM se encuentran **bandas oligoclonales**, producto de esta producción intratecal.

#### Activación del complemento y microglía

- La microglía activada libera radicales libres y enzimas lisosomales.
- El complemento puede inducir daño directo sobre la mielina.

#### Disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE)

- Su ruptura permite el ingreso de células inmunes activadas desde la periferia.
- Citocinas como IL-17 y TNF- $\alpha$  contribuyen a esta disfunción.

#### Etapas histopatológicas

1. **Desmielinización aguda:** Infiltrado perivascular linfocítico, pérdida de mielina.
2. **Fase inflamatoria activa:** Proliferación de astrocitos (gliosis reactiva).
3. **Neurodegeneración progresiva:** Pérdida axonal irreversible.

## Cuadro clínico

La clínica depende de la localización de las lesiones en el SNC y su evolución en el tiempo. Se manifiesta con brotes neurológicos episódicos y, eventualmente, con deterioro progresivo.

### Síntomas frecuentes:

- **Neuritis óptica:** Visión borrosa, dolor ocular, escotomas.
- **Parestesias:** Hormigueos, pérdida de sensibilidad en miembros.
- **Debilidad muscular:** Hemiparesia o monoparesia.
- **Ataxia y temblor:** Trastornos del equilibrio.
- **Diplopía y nistagmo:** Afectación del tronco cerebral.
- **Disartria y disfagia.**
- **Signo de Lhermitte:** Descarga eléctrica al flexionar el cuello.
- **Urgencia urinaria, incontinencia.**
- **Fatiga crónica:** Síntoma más invalidante.
- **Deterioro cognitivo leve o moderado:** Déficits atencionales, de memoria y velocidad de procesamiento.

### Fenotipos clínicos:

- **EM recurrente-remitente (EMRR):** Forma más común (>80%). Brotes agudos con recuperación parcial o completa.
- **EM secundaria progresiva (EMSP):** Evolución de la EMRR hacia una fase progresiva.
- **EM primaria progresiva (EMPP):** Progresión continua desde el inicio, sin brotes definidos.
- **EM progresiva recurrente:** Progresión desde el inicio con brotes ocasionales.

## Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y se apoya en la neuroimagen, el análisis del LCR y los potenciales evocados. Se siguen los **criterios de McDonald**, revisados en 2017.

### Criterios diagnósticos de McDonald 2017:

- **Diseminación en espacio:** Lesiones en al menos dos de cuatro regiones del SNC: periventricular, cortical o yuxtacortical, infratentorial y medular.
- **Diseminación en tiempo:** Evidencia de lesiones nuevas en tiempo, ya sea clínica o por RMN.
- **LCR positivo:** Presencia de bandas oligoclonales (puede sustituir el criterio de diseminación en el tiempo).

### Estudios complementarios:

- **Resonancia magnética (RMN) con gadolinio:**
  - Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR.
  - Realce con gadolinio en lesiones activas.
- **Estudio de LCR:**
  - Bandas oligoclonales IgG en 95% de casos.
  - Índice IgG elevado.
- **Potenciales evocados visuales:** Útiles para detectar desmielinización subclínica.
- **Pruebas de campo visual y oftalmoscopia:** En sospecha de neuritis óptica.

### Tratamiento

#### Manejo general

- **Tratamiento de brotes:**
  - Corticoesteroides IV (metilprednisolona 1g/día por 3-5 días) para disminuir duración e intensidad del brote.
  - Si no hay respuesta: **plasmaféresis**.
- **Tratamiento modificador de la enfermedad (DMT, por sus siglas en inglés):** Reduce la frecuencia de recaídas y ralentiza la progresión.

### Tratamiento de modificación del curso de la enfermedad

#### **Primera línea (EMRR):**

- **Interferones beta (1a y 1b):** Inhiben presentación antigénica, reducen tráfico linfocitario al SNC.
- **Acetato de glatirámico:** Péptido sintético que modula respuesta inmune Th2.
- **Dimetilfumarato:** Activa vía Nrf2 antioxidante.
- **Teriflunomida:** Inhibe síntesis de pirimidinas, bloqueando proliferación linfocitaria.

#### **Segunda línea:**

- **Natalizumab:** Anticuerpo monoclonal anti-integrina  $\alpha 4$  (impide paso de leucocitos al SNC).
- **Fingolimod / Siponimod:** Moduladores del receptor S1P, retienen linfocitos en ganglios linfáticos.
- **Ocrelizumab:** Anticuerpo monoclonal anti-CD20. Depleción de linfocitos B.
- **Alemtuzumab:** Anti-CD52. Inmunosupresión profunda.

### Primaria progresiva (EMPP):

- El único aprobado es **Ocrelizumab**, que ha demostrado retrasar la progresión.

### Tratamiento sintomático

- **Espasticidad:** Baclofeno, tizanidina.
- **Fatiga:** Amantadina, modafinilo.
- **Trastornos urinarios:** Anticolinérgicos.
- **Depresión:** ISRS o IRSN.
- **Dolor neuropático:** Gabapentina, pregabalina.

### Tratamiento no farmacológico

- Rehabilitación física, ocupacional, fonoaudiológica.
- Psicoterapia.
- Educación del paciente y la familia.
- Dieta antiinflamatoria, corrección de déficit vitamínico (vitamina D).

### Resumen

Puntos clave	Contenido resumido
Definición	Enfermedad autoinmune del SNC con desmielinización.
Inmunología	Disfunción de linfocitos T y B frente a antígenos de mielina.
Epidemiología	Adultos jóvenes, más mujeres, influencia geográfica y ambiental.
Clínica	Brotos neurológicos: neuritis óptica, parestesias, fatiga.
Diagnóstico	Criterios de McDonald, RMN, bandas oligoclonales en LCR.
Tratamiento	Corticoides para brotes, inmunomoduladores, terapia sintomática.
Pronóstico	Variable; mejor si inicio es sensitivo, sin disfunción esfinteriana temprana.

## VIH/SIDA

### Definición

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus que ataca el sistema inmunológico, particularmente las células T CD4+ (linfocitos T colaboradores), las cuales son fundamentales para la coordinación de la respuesta inmune adaptativa. La infección progresiva por VIH conduce a una inmunosupresión progresiva que puede culminar en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), la etapa más avanzada de la infección.

El SIDA se define como la presencia de una infección oportunista, neoplasia indicadora o un recuento de linfocitos T CD4+ menor a 200 células/ $\mu$ L en una persona seropositiva para VIH.

## Epidemiología

### a. *Panorama global*

Según datos de ONUSIDA, hasta 2024:

- Más de 39 millones de personas viven con VIH en el mundo.
- Aproximadamente 1,3 millones de personas adquirieron la infección en 2023.
- Las muertes relacionadas con el SIDA han disminuido gracias al acceso a la terapia antirretroviral (TAR), pero aún se registran más de 600,000 muertes anuales.

### b. *Enfoque regional*

- En África Subsahariana se concentra el 66% de las personas que viven con VIH.
- En América Latina, el VIH afecta principalmente a hombres que tienen sexo con hombres (HSH), personas trans, trabajadores sexuales y usuarios de drogas inyectables.
- En México, la prevalencia estimada es del 0.3% en adultos de 15 a 49 años. Sin embargo, en poblaciones clave como HSH y personas transgénero, puede superar el 10%.

### c. *Factores de riesgo*

- Prácticas sexuales sin protección.
- Uso compartido de jeringas.
- Transfusiones con sangre no tamizada (actualmente raro).
- Transmisión vertical (madre-hijo).
- Falta de acceso a diagnóstico y tratamiento precoz.

## Fisiopatología

La fisiopatología del VIH/SIDA se comprende mejor desde una perspectiva inmunológica, virológica y molecular, como describen Abbas y Porth:

### a. *Ciclo viral*

El VIH es un retrovirus con dos copias de ARN de cadena sencilla. Utiliza la enzima transcriptasa inversa para convertir su ARN en ADN, que luego se integra en el genoma del huésped mediante la integrasa viral.

- Unión y entrada: el VIH se une al receptor CD4 y a correceptores (CCR5 o CXCR4) en los linfocitos T.

- Fusión e internalización: el virus fusiona su envoltura con la membrana celular.
- Transcripción inversa: ARN viral → ADN proviral.
- Integración: ADN viral se integra al genoma celular.
- Transcripción y traducción: producción de proteínas virales.
- Montaje y gemación: formación de nuevas partículas virales.

#### b. Destrucción del sistema inmunológico

- Reducción de linfocitos CD4+: se produce por:
  - Citólisis directa.
  - Apoptosis inducida.
  - Citotoxicidad por linfocitos CD8+.
  - Pérdida de linfocitos en tejido linfoide.
- Disfunción de células inmunes:
  - Disminución de la producción de IL-2 y proliferación de linfocitos.
  - Alteración de la función de células dendríticas, NK, macrófagos y linfocitos B.
- Activación inmune crónica:
  - El sistema inmune está persistentemente activado, lo cual contribuye al agotamiento inmunológico y a la progresión de la enfermedad.

#### c. Progresión de la infección

- Infección aguda (2-4 semanas): alta replicación viral y caída abrupta de CD4.
- Latencia clínica: años de baja replicación viral, pero progresiva destrucción inmunológica.
- SIDA: inmunodeficiencia severa, infecciones oportunistas y neoplasias.

### **Cuadro clínico**

#### a. Infección aguda por VIH

- Síntomas similares a una mononucleosis: fiebre, faringitis, linfadenopatía, rash, mialgias.
- Aparece 2-4 semanas después de la exposición.
- Alta carga viral y riesgo de transmisión.

#### b. Fase de latencia clínica

- Duración variable (promedio 7-10 años sin tratamiento).
- Puede ser asintomática.
- Lenta disminución del CD4 y aumento de la carga viral.

#### c. SIDA

Cuando el recuento de CD4 <200 células/ $\mu$ L o se presentan enfermedades indicadoras:

- Infecciones oportunistas:
  - Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
  - Candidiasis esofágica.
  - Toxoplasmosis cerebral.
  - Tuberculosis extrapulmonar.
  - Infección por CMV, criptococosis, histoplasmosis.
- Neoplasias asociadas:
  - Sarcoma de Kaposi.
  - Linfomas no Hodgkin.
  - Cáncer de cuello uterino invasivo.
- Manifestaciones neurológicas:
  - Deterioro cognitivo asociado al VIH.
  - Mielopatía vacuolar.
  - Neuropatías periféricas.
- Síntomas generales:
  - Fiebre, pérdida de peso, diarrea crónica, sudoración nocturna.

## Diagnóstico

### a. Sospecha clínica

Toda persona con factores de riesgo o síntomas compatibles debe ser tamizada.

### b. Pruebas de laboratorio

#### **1. Detección inicial:**

- Prueba rápida o ELISA de cuarta generación:
  - Detecta antígeno p24 + anticuerpos VIH-1/VIH-2.
  - Alta sensibilidad.

#### **2. Confirmación:**

- Inmunoensayo diferenciador VIH-1/VIH-2 o
- Western Blot (cada vez menos usado).

#### **3. Pruebas complementarias:**

- Carga viral (ARN VIH por PCR): útil en infección aguda, control de tratamiento.
- Recuento de linfocitos CD4+: para estadificar inmunosupresión.
- Genotipificación viral: para detectar resistencias a antirretrovirales.

c. Otras pruebas:

- Serologías para hepatitis B, C y sífilis.
- Cuantificación de toxoplasma, CMV, VHB, VHC.
- Examen de fondo de ojo en pacientes con CD4 <50.
- Pruebas de tuberculosis (PPD o IGRA).

---

## Tratamiento

a. Objetivos del tratamiento

1. Supresión completa de la replicación viral.
2. Recuperación y preservación inmunológica (CD4).
3. Reducción de la morbilidad/mortalidad.
4. Prevención de la transmisión.

b. Cuándo iniciar tratamiento

4. Inmediatamente después del diagnóstico, independientemente del CD4 o carga viral (estrategia “Test and Treat”).

c. Terapia antirretroviral (TAR)

**Esquemas preferidos (según GPC y guías OMS/CDC):**

- Combinación de tres fármacos: 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) + 1 tercer agente.

**Ejemplos:**

- Dolutegravir + Tenofovir (TAF o TDF) + Lamivudina.
- Bicitegravir + TAF + Emtricitabina.
- Raltegravir + Abacavir + Lamivudina (requiere prueba de HLA-B\*5701).

d. Consideraciones especiales

- Embarazo: evitar fármacos teratogénicos (ej. Efavirenz en el primer trimestre).
- Coinfección TB: ajustar interacciones (rifampicina ↔ inhibidores de integrasa).
- Resistencia a fármacos: usar genotipificación.

## Tratamiento farmacológico del VIH/SIDA

### a. Clases de antirretrovirales

#### **1. Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)**

- Ejemplos: Zidovudina, Lamivudina, Tenofovir, Abacavir, Emtricitabina.
- Mecanismo: inhiben la enzima transcriptasa inversa por terminación de la cadena de ADN.

#### **2. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)**

- Ejemplos: Efavirenz, Nevirapina, Etravirina.
- Mecanismo: se unen directamente a la transcriptasa inversa, inactivándola.

#### **3. Inhibidores de la integrasa**

- Ejemplos: Raltegravir, Dolutegravir, Bictegravir.
- Mecanismo: impiden la integración del ADN viral al genoma celular.

#### **4. Inhibidores de la proteasa**

- Ejemplos: Lopinavir/ritonavir, Darunavir.
- Mecanismo: bloquean el ensamblaje de nuevas partículas virales.

#### **5. Inhibidores de entrada/fusión**

- Ejemplos: Maraviroc (antagonista de CCR5), Enfuvirtida.
- Uso limitado a casos con resistencia o intolerancia.

### b. Efectos adversos comunes

- INTI: toxicidad mitocondrial, acidosis láctica.
- INNTI: rash, hepatotoxicidad.
- Inhibidores de proteasa: dislipidemia, alteraciones metabólicas.
- Integrasa: bien tolerados, pero pueden causar insomnio o cefalea.

## CONCLUSIÓN

Las enfermedades inmunológicas representan un desafío constante para la medicina moderna debido a su complejidad fisiopatológica, su diversidad clínica y el impacto significativo que generan en la calidad de vida de los pacientes. A través del estudio de entidades como la **Urticaria**, **Anafilaxia**, **Miastenia Gravis**, **Síndrome de Guillain-Barré**, **Vasculitis**, **Esclerosis Múltiple** y **VIH/SIDA**, se evidencia cómo la disfunción del sistema inmunológico puede manifestarse de maneras muy heterogéneas, afectando distintos órganos y sistemas, y requiriendo abordajes diagnósticos y terapéuticos diferenciados.

Por un lado, condiciones como la **urticaria** y la **anafilaxia** ejemplifican respuestas inmunológicas desproporcionadas frente a estímulos externos, mostrando la necesidad de una intervención inmediata para prevenir complicaciones potencialmente mortales. Por otro lado, enfermedades autoinmunes como **Miastenia Gravis**, **Síndrome de Guillain-Barré**, **Vasculitis** y **Esclerosis Múltiple** revelan el impacto destructivo que puede tener el sistema inmunitario cuando pierde su capacidad de distinguir lo propio de lo extraño, resultando en daño tisular persistente y discapacidad progresiva. Finalmente, el **VIH/SIDA** destaca el extremo opuesto del espectro inmunológico, donde la inmunodeficiencia adquirida genera vulnerabilidad a infecciones y neoplasias, reafirmando la importancia de la integridad del sistema inmune para la homeostasis del organismo.

La comprensión profunda de estos trastornos permite no solo mejorar el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno, sino también promover estrategias de prevención y educación en salud que reduzcan su impacto global. El avance en terapias inmunomoduladoras, biológicos y antirretrovirales ha transformado el pronóstico de estas enfermedades, aunque persisten retos importantes en cuanto a acceso a tratamiento, adherencia terapéutica y calidad de vida del paciente.

En conclusión, el estudio de las enfermedades inmunológicas no solo aporta conocimientos fundamentales sobre los mecanismos de defensa del organismo, sino que también impulsa el desarrollo de nuevas terapias que buscan restaurar el equilibrio inmunológico sin comprometer la protección frente a agentes externos. La medicina actual debe mantener una visión integral, interdisciplinaria y basada en la evidencia para abordar eficazmente estas complejas patologías y mejorar así el pronóstico de los pacientes que las padecen.

## BIBLIOGRAFÍAS

1. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Inmunología celular y molecular* (10.<sup>a</sup> ed.). Elsevier.
2. CTO Editorial. (2023). *Manual CTO de Medicina y Cirugía* (12.<sup>a</sup> ed.). Madrid: Grupo CTO.
3. Huether, S. E., & McCance, K. L. (2021). *Fisiopatología: Bases fisiológicas de las enfermedades* (10.<sup>a</sup> ed., adaptado como *Fisiopatología de Porth*). México: McGraw-Hill Education.
4. Organización Mundial de la Alergia (WAO). (2020). *Anaphylaxis guidelines: 2020 update*. Recuperado de <https://www.worldallergy.org>
5. Grupo CTO. (2023). *Manual CTO de Medicina y Cirugía* (13<sup>a</sup> ed.). Editorial Médica Panamericana.
6. AMIR. (2024). *Manual AMIR de Medicina Interna*. Editorial AMIR.
7. Zuberbier, T., Abdul Latiff, A. H., Abuzakouk, M., Aquilina, S., Baker, D., Ballmer-Weber, B., ... & Maurer, M. (2022). **Guía de EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO para la definición, clasificación, diagnóstico y tratamiento de la urticaria**. *Allergy*, 77(3), 734–766.
8. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2023). *Inmunología celular y molecular* (10<sup>a</sup> ed.). Elsevier.
9. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Inmunología celular y molecular* (10<sup>a</sup> ed.). Elsevier.
10. Porth, C. M. (2015). *Fisiopatología: Conceptos de enfermedades* (10<sup>a</sup> ed.). Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins.
11. Grupo CTO. (2023). *Manual CTO de Medicina y Cirugía* (12<sup>a</sup> ed.). CTO Editorial.
12. Grupo AMIR. (2023). *Manual AMIR Medicina Interna*. AMIR Editorial.
13. *Guía de Práctica Clínica*. (s.f.). *Diagnóstico y tratamiento de miastenia gravis*.
14. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2023). *Inmunología celular y molecular* (10.<sup>a</sup> ed.). Elsevier España.
15. AMIR. (2023). *Manual AMIR. Curso MIR 2023-2024: Libro de Neurología e Inmunología*. Grupo CTO Editorial.
16. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). (2020). *Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Guillain-Barré en el primer y segundo nivel de atención*. Secretaría de Salud.
17. CTO. (2023). *Manual CTO de Medicina y Cirugía. Neurología*. Editorial CTO.
18. Porth, C. M. (2015). *Fisiopatología: Conceptos de alteraciones de la salud* (10.<sup>a</sup> ed., adaptación al español por Sheila Grossman). Editorial Médica Panamericana.

19. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2023). *Inmunología celular y molecular* (10.<sup>a</sup> ed.). Elsevier.
20. Huether, S. E., & McCance, K. L. (2023). *Fisiopatología: Bases fisiológicas de las enfermedades* (10.<sup>a</sup> ed., traducción de Porth's Pathophysiology). McGraw-Hill Education.
21. CTO Medicina. (2023). *Manual CTO de Medicina y Cirugía* (13.<sup>a</sup> ed.). Grupo CTO Editorial.
22. AMIR. (2023). *Manual AMIR. Curso intensivo de preparación MIR (Edición 2023)*. Editorial Médica AMIR.
23. Grupo de trabajo de Reumatología. (2021). *Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las vasculitis sistémicas*. Secretaría de Salud de México, CENETEC.
24. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Inmunología celular y molecular* (10.<sup>a</sup> ed.). Elsevier.
25. Huether, S. E., & McCance, K. L. (2022). *Fisiopatología de Porth: Conceptos sobre las bases fisiológicas de la enfermedad* (10.<sup>a</sup> ed.). McGraw-Hill Education.
26. AMIR. (2023). *Manual AMIR Neurología*. Editorial Médica AMIR.
27. CTO. (2023). *Manual CTO de Medicina y Cirugía: Neurología*. Grupo CTO Editorial.
28. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). (2018). *Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de la Esclerosis Múltiple en adultos*. México.