



Mi Universidad

Integrantes del equipo: Dulce Sinai Goicochea Avendaño.

Nombre del tema: tarea de la unidad.

Parcial: Segundo parcial.

Nombre de la materia: Inmunología.

Nombre del profesor: Dr. Juan Carlos Gomez Vazquez.

Nombre de la licenciatura: Medicina Humana

Semestre: Cuarto semestre.

Comitán de Domínguez, Chiapas a 11 de abril del 2025.

Introducción.

La inmunidad adaptativa es uno de los pilares fundamentales del sistema inmunológico, crucial para la defensa contra agentes patógenos específicos que amenazan la salud humana. A diferencia de la inmunidad innata, que actúa como la primera línea de defensa inespecífica, la inmunidad adaptativa se distingue por su capacidad de reconocer y recordar antígenos específicos, brindando una respuesta precisa y eficiente. Este sistema complejo se basa en la interacción de células especializadas, como los linfocitos T y B, que no solo eliminan amenazas actuales, sino que también desarrollan memoria inmunológica para proteger al organismo frente a futuras infecciones. Al igual hablaremos acerca de enfermedades autoinmunes como los siguientes a mencionar: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja y multifacética que afecta a millones de personas en todo el mundo. Caracterizado por una disfunción en el sistema inmunológico, el LES provoca que el cuerpo ataque sus propios tejidos y órganos, generando inflamación y daño en múltiples sistemas. Aunque su presentación clínica puede variar desde síntomas leves hasta manifestaciones graves y debilitantes, el impacto del LES en la calidad de vida de los pacientes es considerable. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente las articulaciones, aunque también puede involucrar otros sistemas del cuerpo, como el cardiovascular, pulmonar y ocular. Esta condición autoinmune se caracteriza por una respuesta inmunológica aberrante, en la cual el cuerpo ataca sus propios tejidos, desencadenando dolor, rigidez y deformidad progresiva en las articulaciones afectadas. Con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, la AR plantea desafíos tanto en su diagnóstico precoz como en su tratamiento efectivo. La esclerosis sistémica, también conocida como esclerodermia, es una enfermedad autoinmune rara y compleja que se caracteriza por el endurecimiento progresivo de la piel y tejidos conectivos, así como por el compromiso de órganos internos. Este trastorno multisistémico resulta de una activación anormal del sistema inmunológico que provoca inflamación, acumulación de colágeno y disfunción vascular. Aunque su presentación clínica puede variar ampliamente, las complicaciones asociadas a la esclerosis sistémica pueden ser potencialmente graves, afectando la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes. Estos cuatro conceptos están profundamente interrelacionados, ya que todos involucran al sistema inmunológico.

Duice Sinai Foicechea.

8

cole. Pezunos o comp. de

Inmunidad adquirida y sistema linfático.

La respuesta inmunitaria se inicia desde el primer contacto con el antígeno, la cual requiere de tiempo para poder manifestarse, la cual inicia la producción de anticuerpos y linfocitos en particular el estado de activación que a falta de un mejor nombre se concen como linfocitos sensibilizados.

Órganos Linfoides

Está compuesto por la médula ósea timo, bazo, ganglios linfáticos, amígdalas y tejido linfático asociado a la mucosa que a su vez comprende el tejido linfático asociado al intestino, a los bronquios, la nariz y el oído. (MALT, GALT, BALT, NALT)

Órganos linfoides primarios: M.O y timo (son los encargados de producir y diferenciar las células linfoides o porque estas células comienzan ahí su proceso de maduración).

Órganos linfoides secundarios: Bazo, ganglios linfáticos, amígdalas, apéndice, ileocecal y tejido linfático.

La médula ósea:

Está estructurada por un estroma en el cual se compone por una matriz de células y fibras reticulares que sirven de soporte a las células hematopoyéticas.

Células estromales de la M.O: Producen factores de crecimiento, hormonas y citoquinas, las cuales en conjunto

la arteria tímica cuya rama corren a la Septa que dividen parcialmente el órgano en labirintos hasta desembocar en los Senos corticales mientras migran hacia la M.O las células T inmaduras reciben la influencia de las hormonas producidas por el epitelio tímico entre se encuentran varios tipos de células.

Cél. B: esta pequeña población de células constituye de 0.1 a 0.2% del total de las células tímicas. Las células T atraviesan con facilidad porque son espacialmente por varias quimioquinas producidas por las células del parénquima tímico. Las células T pero no las células B tienen receptores para las quimioquinas.

El bazo:

Órgano linfático localizado en la región supramesocólica del abdomen, detrás del estómago. La masa esplénica consta de una porción conocida como pulpa blanca donde se encuentran las células linfoides y una porción conocida como pulpa roja en la que se encuentran otras células sanguíneas. La pulpa blanca se acumula alrededor de los ramos de la arteria esplénica central formada envolturas o vainas cilíndricas que se mantiene parcialmente separada de la pulpa roja por una capa de tejido linfático laxo conocida como Zona Marginal.

Zona marginal: Es una región importante en la función inmunitaria del bazo. Dentro de la pulpa blanca las células linfoides se distribuyen tanto de forma dispersa como agrupadas en nódulos o folículos. Aparte de la función inmunitaria el bazo es un órgano de filtración sanguínea y es ahí donde se distribuye y retienen la mayoría de las células circulantes envejecidas, las células aberrantes.

Ganglio linfático:

Son estructuras de racimo y distribuidas superficialmente

ayudan a la diferenciación y maduración de las células hematopoyéticas.

Sustancias producidas y Cél. estromales:

- Factor estimulante del crecimiento de granulocitos (G-CSF)
- de macrófagos (M-CSF)
- agranulocitos y macrófagos (GM-CSF)
- IL-1-2-3-4
- Entropoyetina, trombopoyetina, linfopoyetina.

La M.O posee un sis. de irrigación sanguínea eferente y aferente y un drenaje linfático.

La bolsa de fabricación (bazo)

En 1956 Bruce Glick demuestra que la remoción de la bolsa de los perros adultos no afectaba de manera importante su competencia inmunológica.

Médula ósea.

Cél. germinal

- UFC-LE: Linfocito T → Pro-T → Pre-T → Cél. T inmaduras. Linfoblasto B → Pro-B → Pre-B → Cél. B maduras.
- UFC-mic: UFC-eri → Eritoblasto → Eritrocitos. UFC-meg → Megacarioblasto → Plaquetas. UFC-ma → mieloblasto → Eosinófilos. UFC-eos → mieloblasto → Eosinófilos. UFC-bas → mieloblasto → Basófilos.

Timo:

La población de células afectada por timodemia se conoce como linfocito T. En los labirintos se distinguen 2 regiones: una región cortical densa en células y una región medular < densa.

Los linfocitos T inmaduros penetran al timo a través de

en todo el cuerpo el cuerpo humano tiene entre 500 y 600 ganglios linfáticos. Se encuentran envueltos por una capsula de tejido fibroso y la linfa eferente se descarga en la región subcapular, continua a la cabeza. La matriz del ganglio está constituida por una trama reticular que da forma a las zonas linfáticas.

Los ganglios linfáticos contienen linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, células interdigitantes, células dendríticas, granulocitos, células cebadas y eritrocitos.

Tejido linfático asociado a amígdalas:

Todos los antígenos que penetran al cuerpo como patógenos, alérgenos y microorganismos por vía aérea de las mucosas digestivas y respiratorias.

Tejido linfático asociado al tracto respiratorio:

Tejido linfático asociado con la nariz (NALT), es un órgano linfático en par que se aloja en la entrada del conducto nasofaríngeo en la parte superior interna del paladar dentro de la cavidad nasal.

La inmunidad adaptativa es una parte fascinante del sistema inmunológico que actúa como una segunda línea de defensa contra los patógenos, funcionando con precisión y memoria a diferencia de la inmunidad innata, que es más general y actúa rápidamente donde la inmunidad adaptativa se desarrolla de manera específica contra los organismos como los microorganismos invasores.

Características principales de la inmunidad adaptativa.

Especificidad: reconoce antígenos coitos presentes en microorganismos patógenos.

Memoria inmunológica: Una vez expuesto a un patógeno, puede recordarlo y responder + rápido y eficazmente si se encuentra con él nuevamente.

Componentes principales: Linfocitos T (Coordinan la respuesta inmunológica y atacan células infectadas), y los linfocitos B producen anticuerpos para neutralizar patógenos específicos.

Inmunidad humoral: basada por protagonista a los linfocitos B y los anticuerpos.

Procesos:

- Un linfocito B reconoce un antígeno específico mediante un receptor de Superficie (BCR).
- Una vez activado el receptor el linfocito B se diferencia en células plasmáticas (las cuales serían las encargadas de producir a los anticuerpos dirigidos contra el antígeno).
- Estos anticuerpos van a neutralizar los patógenos o facilitar su eliminación al opsonizarlos, es decir, marcarlos para que sean destruidos por otras células inmunitarias.

Sistema Nervioso (SNV)

- Central
 - Somático → músculo esquelético.
 - Simpatico → Adrenalina, noradrenalina, dopamina
- Periférico
 - Autónoma
 - Parasimpática → viscerales, órganos periféricos y org. los linfocitos
 - Simpática → acetilcolina

Características: *La respuesta adaptativa necesita que la activen.*

- Específica
- Es inducible
- Es transferible
- Tiene memoria.

*** Es la 2da línea de defensa (Inmunidad celular, y inmunidad celular).**

Lin. B: Reconocen antígenos x las inmunoglobulinas (receptores BCR), a anti por 2 vías.

Reconocimiento de la inmunidad adaptativa: 3 mecanismos

Reconocimiento de isotipo / Respuesta de ACS: IGA, IGA, IGE ← Participación de cél. T Cooperadoras (timodependiente)

Producción de IgM / No cambia el isotipo: ISM ← Sin la Cooperación de lin. T (timodependiente)

Presentación de péptidos antigénicos se hace por las moléculas del MHC.

IT → reconocen a los péptidos antigénicos desencadenando la respuesta (receptor TCR) activan a Th1 y Th2.

Linfocitos T CD8: Es el producto final de la respuesta inmunitaria.

Linfocitos T: Clasificación → CD4 → Linfocito B → Linfocito T

Se activan por 2 vías por las cél. presentadoras de antígeno, posterior a la activación entran en expansión clonal y diferenciación de los linf. T vírgenes → Linfocitos efector Memoria CD4 y CD8

La capacidad de respuesta inmune de un individuo dependerá de la existencia y la función de una serie de órganos y tejidos.

Los órganos donde se generan y maduran las células linfoides es en los órganos primarios o centrales.

Anticuerpos Clasificación:

- IGA → Leche
- IGM →
- IGE → Alérgenos
- IGG → Anticuerpos placentar

Clasificación de la Inmunología:

- Primaria → Primer contacto con el patógeno (tarda bastante en el pico máximo y tener IgM).
- Secundaria → Cuando es la 2da o los contactos con el patógeno (activa IGG)

Inmunidad adaptativa:

- Artificial → vacunas (virus o microorganismo atenuado) anticuerpos (sueros)
- Natural → A través de infecciones (se puede adquirir anticuerpos por leche materna y placenta)

CH = E = IGE CH = M = IGM → Cadenas pesadas.

CL = K = IGA CL = L = IGG → Cadenas ligeras.

CL = X → Cadenas ligeros

Clasificación:

- Base de forma de Y de 2b1e
 - Dímero
 - Monomero
 - pentámeros

Linfo: T vírgen CD4 → Efectores → Memoria

Linfo: T vírgen CD8 → Efectores → Memoria

Complejo mayor de histocompatibilidad.

*** Esta presente en la membrana de varias células del cuerpo y se clasifica en 2 clases:**

- Tipo 1 → Están en todas las cél. Funciona para presentar péptidos intracelulares. (virus) a los linfocitos T CD8 (No presente en eritrocitos) Solo presentes en células granulares (construccion).
- Tipo 2 → Presentes en cél. presentadoras de antígenos como las cél. dendríticas presenta péptidos extracelulares, cél. musculares.

CD4: Cooperadores/Helper, Secretan citocinas y activan linfocitos B y ejercen funciones para la eliminación de antígenos.

Th1, Th2, Th17, Tfh → Eficacias + importantes de los linf. CD4.

- Th1 → activa eosinófilos → libera IL2 → Activa la producción de anticuerpos
- Th2 → libera IL4 → regulación de neutrófilo
- Th17 → libera IL17

CD8: Citotóxicos; muerte de cél. dianas por la liberación de proteínas citotóxicas (2-6 hrs)

Granzimas: A, B, H, K

Perforinas: liberación de las granzimas.

C.D8

Mecanismo patógeno independiente de granulos para matar expresando la proteína de membrana conocida como Fas → Activa la apoptosis (muerte celular programada).

TREG (linf. reguladores) son los encargados de la regulación de los linfocitos y de evitar la sobreproducción de estos mismos.

Linf. T de memoria → Generan su memoria al momento de interactuar con un antígeno, las cuales las células dendríticas llevan a los peptidos a los linfocitos T activando la inmunidad adaptativa, donde el 95% de las cel. T de memoria mueren y 5% quedan para generar la memoria celular.

↓

2 poblaciones → Linf. T de memoria central (localizado en ganglios linfáticos, páncreas de pelye y mucosas digestivas).

↓

Linf. T de memoria extracelular (localizado en sangre y tejidos periféricos).

Linfocitos B → originan en la M.O., cuando este este activado produce anticuerpos diferentes a IgM.

↓

2 respuestas

R. dependientes a lin T. Son de desarrollo rápido.

R. No dependiente a lin T. Son de desarrollo lento.

R. Primario: Activación de lin B vírgenes no estimuladas, ocurre con el primer contacto con el antígeno. Esto se conoce como ISO TIPO.

Resumen con mo la histopatología por ahora a Manifestaciones Clínicas, Tratamiento y Diagnóstico

Integrantes del equipo: Dulce Sinai Goicochea Avedaño.

Nombre del tema: Resumen de Lupus erimatoso Sistémico

Parcial: primer parcial.

Nombre de la materia: Inmunología.

Nombre del profesor: Dr. Juan Carlos Gómez Vázquez.

Nombre de la licenciatura: Medicina Humana

Semestre: Cuarto semestre.

Comitán de Domínguez, Chiapas a 23 de marzo del 2025.

Inicio y Formación del centro Germinativo

* Activación de lin B y centro migración al centro germinativo (zona oscura y clara)

* Proliferación de lin B ↔ Reconocimiento de Ag por BCR

Zona oscura (lin B) → Proliferan y activan esta zona → los lin B migran a la zona clara → los que tengan ↑ afinidad reciben señales de supervivencia y contraen un madurando.

Cambio de isotipo: ayuda a que los lin B produzcan anticuerpos

Mecanismos moleculares → Esto se da por 2 tipos de células reguladoras

↓

Provocando a los lin B de memoria que ayudan a reconocer + rápido a los Antígenos por los cuales ya fueron reconocidos.

Respuesta inmune específica.

I. humoral > Clasificación

I. Celular

I. humoral → los Ag son las moléculas del M.O. los cuales son seleccionados por el Ac específica que les está frente → Cada lin B está preformado → Funciones neutralizar o eliminar microbios o sus toxinas de estos mismos por medio del masaje para la fagocitosis de los macrofagos.

"LUPUS ERIMATOSO SISTEMICO."

El lupus erimatoso es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y sistémica de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de múltiples autoanticuerpos y un amplio espectro de manifestaciones clínicas en distintos órganos y sistemas, entre los que destacan piel, articulaciones, riñón, pulmón, sistema nervioso central, membranas serosas y otros sistemas.

Epidemiología:

- La prevalencia es de 51/100,000, afecta principalmente a mujeres jóvenes en edad reproductiva, la relación mujer: hombre es de 9:1, el curso clínico es variable con periodos de exacerbación y remisión.
- En la etiopatogenia de la enfermedad intervienen factores genéticos, hormonales, ambientales e inmunológicos con participación de la respuesta inmune innata y adaptativa, producción de diversos autoanticuerpos específicos y complejos inmunes que producen daño de los tejidos blanco.
- Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos.
- Fármacos capaces de inducir una variante de lupus llamado lupus farmacológico, principalmente quinidina, procainamida e hidralazina; esta forma de lupus, sus manifestaciones son dermatológicas y articulares son frecuentes y las manifestaciones renales y neurológicas son muy raras.
- La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado a lupus; y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células, o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas.

Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) particularmente HLA-A1, B8 y DR3 se han ligado a lupus, la respuesta de los linfocitos T al antígeno es desencadenada cuando el receptor de la molécula en la superficie de la célula T reconoce el complejo formado por el antígeno y el péptido del CMH en la superficie de la célula presentadora de antígeno (CPA). Diferentes tipos de células del sistema inmune actúan como presentadoras de antígeno tales como los linfocitos B, células dendríticas (CD) y macrófagos. El genotipo del CMH determina cuáles moléculas estarán disponibles para los antígenos presentados y consecuentemente

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 2

serán reconocidas por las células T, por tal motivo determinados genes del CMH se asocian con un riesgo mayor de desencadenar la respuesta inmune contra antígenos propios y padecer enfermedades como lupus.

Anticuerpos en lupus: todos los órganos que pueden resultar afectados en el lupus se han desarrollado estudios de forma más intensa en los riñones y la piel, en ambos casos predominan los fenómenos inflamatorios, el depósito de anticuerpos y factores del complemento.

Los anticuerpos anti-DNA constituyen un subgrupo e anticuerpos antinucleares que pueden unirse al DNA de una cadena, al DNA de doble cadena o a ambos y suelen ser anticuerpos IgM o IgG, donde los anticuerpos anti-DNA de una sola cadena pueden unirse a las bases púricas o pirimídicas de DNA, a los nucleósidos, nucleótidos, oligonucleótidos, así como la cadena de ribosa-fosfato que constituye el esqueleto de una hebra de DNA. Por el contrario, los anticuerpos anti-DNA de doble cadena sólo pueden unirse a la poliribosa-fosfato, a los pares de bases de bases desoxiguanosina-desoxicitidina y desoxitadenosina-desoxitimidina, y a algunas conformaciones especiales de la doble hélice.

Las personas sanas tienen en su suero inmunoglobulinas IgM anti-DNA de una sola cadena, estos anticuerpos tienen una baja afinidad hacia el DNA y otros autoantígenos como la tiroglobulina o la miosina, por otro lado la IgG anti-DNA de doble cadena no suele estar presente en los individuos sanos, y muestra una alta afinidad hacia el DNA y otros antígenos, además, son capaces de fijar moléculas del complemento, y los complejos que forma contienen secuencias de aminoácidos que les confieren su patogenicidad.

La dificultad en la obtención de DNA marcado y el coste de las instalaciones radioactivas condujeron rápidamente al desarrollo de métodos alternativos como análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) y la prueba de la *Criethidia luciliae* (protozoo que contiene un DNA circular al que se fija específicamente el anticuerpo anti-DNA), originando fluorescencia en presencia de isocianato de fluoresceína.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 3

apoptosis. Berden et al. han propuesto que los anticuerpos anti-DNA de doble cadena en pacientes con lupus, migran a nucleosomas para entrar al torrente sanguíneo, estos complejos anticuerpo-nucleosoma se depositan en la membrana basal glomerular. Estos inmunocomplejos activan el sistema del complemento, lo que inicia la glomerulonefritis. Esta serie de eventos han sido demostrados en modelos animales. Los anticuerpos IgG han sido observados por métodos de microscopía electrónica, localizándolos por medio de cromatina extracelular en modelos de nefritis lúpica en humanos y en ratones, también resulta relevante la detección de anticuerpos antinucleosoma en sangre y en tejidos inflamados de pacientes.

El segundo modelo propone que los anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anticuerpos antinucleosoma o ambos entran al riñón unidos a proteínas y una vez ahí producen un efecto patogénico directo sobre las células renales, este es un ejemplo de polireactividad donde anticuerpos similares pueden unirse a antígenos de diversas estructuras tan sólo por el hecho de tener formas similares en su superficie también llamadas epitopos compartidos, que son áreas de carga similares. Los antígenos blancos (que potencialmente son cualquier estructura) en el riñón son elegidos principalmente por la presencia de alfa-actinina. Esta proteína es esencial para mantener el funcionamiento de los podocitos, los cuales son constituyentes de la barrera de filtración glomerular, con esto se presenta la proteinuria y los cambios histológicos de glomerulonefritis. Cabe señalar, que los anticuerpos anti-alfa-actinina no son específicos para lupus y en el caso de esta enfermedad sólo pueden funcionar como marcador de actividad total.

El papel de las células T.

Los autoanticuerpos patógenos de pacientes con lupus tienen propiedades particulares que les permiten causar enfermedad. Investigaciones clínicas y estudios de laboratorio principalmente en ratones, demuestran que los anticuerpos IgG se unen con gran afinidad al DNA de doble cadena para provocar daño tisular, no así los anticuerpos IgM que tienen menor afinidad.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 3

A partir de esto, su patogénesis en el LES ha sido confirmada, son altamente específicos y están presente en el 70% de los pacientes con lupus, pero en menos del 0.05% de la población sana o pacientes con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide. Niveles altos de anticuerpos anti-DNA de doble cadena tiende a reflejar actividad lúpica, pero no en todos los casos. El 80% de los pacientes que tienen niveles altos en suero y enfermedad subclínica, desarrolla el padecimiento en los 5 años posteriores a la detección.

En estudios de biopsias renales *postmortem* de pacientes con lupus, se detectó IgG unida a un gran número de antígenos distintos al DNA, donde los antígenos Ro (complejo de ribonucleoproteínas) / SSA (proteína unida al RNA) / CIq (subunidad C1 del complemento) / Sm (partículas nucleares constituidas de distintos polipéptidos) son complejos ribonucleoproteicos de pequeño tamaño, que se localizan en el núcleo y el citoplasma.

La presencia de anticuerpos anti-Ro en pacientes con lupus embarazadas tiene relevancia clínica, porque los autoanticuerpos maternos atraviesan la placenta y son capaces de inducir fibrosis del sistema de conducción y causan bloqueo cardíaco congénito; los anticuerpos contrarreceptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) se han implicado en actividad lúpica en el sistema nervioso central y el receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) es uno de los principales receptores de los aminoácidos relacionados con la excitación neuronal, ya que este receptor estimula la secreción de la hormona luteinizante, al facilitar la secreción de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH).

Daño tisular mediado por autoanticuerpos en lupus.

La mayoría de los estudios de daño tisular mediado por autoanticuerpos en pacientes con lupus se han enfocado a los anticuerpos anti-DNA de doble cadena, esencialmente para nefritis lúpica.

El DNA de doble cadena extracelular se encuentra principalmente en forma de nucleosomas, mismos que son fragmentos de cromatina que se liberan de las células cuando se encuentran en

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 4

La producción de estos anticuerpos IgG de alta afinidad está mediada por antígenos esencialmente por el proceso en el cual los antígenos se unen a inmunoglobulinas en la superficie de los linfocitos B, lo que resulta ser estimulante para la proliferación celular; siendo entonces que a mayor grado de afinidad mayor será la proliferación celular. La presencia de este antígeno estimulante significa un favorecimiento continuo y selectivo para que las células B se activen y secreten inmunoglobulinas en su superficie, las cuales son de alta afinidad por este antígeno. En general este proceso mediado por antígenos puede ocurrir sólo en linfocitos B que han sido previamente estimulados por linfocitos T, conocido como linfocito T colaborador.

Las citosinas producidas por las células T estimulan la proliferación de células B, activando también la producción de anticuerpos IgG e IgM, y promueven un cambio en la secuencia molecular del anticuerpo secretado, por lo que lo une fuertemente al antígeno dirigido. Entonces los linfocitos T colaboradores hacen posible la producción de autoanticuerpos IgG de alta afinidad; esta clase de autoanticuerpos están íntimamente ligados al daño tisular en lupus.

Las células B autoantigénicas y los linfocitos T que interactúan para producir autoanticuerpos dañinos están ausentes en las personas sanas. Varios mecanismos pueden explicar la ausencia de estas células. Estos mecanismos incluyen remoción de linfocitos B autorreactivos, inactivación de células que permanecen en el cuerpo, pero son anérgicas o un cambio en las cadenas ligeras de los anticuerpos expresados por un linfocito B autorreactivo, de tal manera que el anticuerpo pierde la capacidad de unirse al autoantígeno. La expresión de ciertos genes que codifican las cadenas ligeras de las células B de pacientes con lupus, de hecho, difieren de los de personas sanas; esta diferencia puede deberse a edición aberrante del receptor.

La histona constituye la proteína de los nucleosomas, alrededor de ésta, se enrollan las hélices de DNA. Se ha demostrado que los péptidos derivados de histona H2B 10-33, H4 16-39, H4 71-94, H3 91-195, H2A 34-48 y H4 49-63, estimulan los linfocitos T de pacientes con lupus (no así en personas sanas) para producir citosinas, asimismo se sugiere que las células T colaboradoras

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 6

específicas para estos péptidos, estimularían a las células B a responder también a los epítomos antigénicos derivados de nucleosomas. Entonces la interacción entre linfocitos B y T puede iniciar la interacción de autoanticuerpos patogénicos de alta afinidad. Los nucleosomas llevan epítomos de células T y B, y anticuerpos antinucleosoma están presentes y juegan un papel importante en la patogénesis del lupus.

Las células T supresoras en humanos suprimen la activación de linfocitos T colaboradores y células B.

Apoptosis: Las células mueren por necrosis o apoptosis. Esto depende del desencadenante inicial; las células que mueren normalmente son fagocitadas por macrófagos especializados o menos frecuentemente por CD inmaduras, o bien por neutrófilos. Si las células apoptóticas no son eliminadas adecuadamente, llegan a un estado de necrosis secundaria, frente a lo cual pueden aparecer nuevas reacciones autoinmunes en relación a los componentes celulares recientemente lisados de esta manera, la alteración en la eliminación de células apoptóticas puede jugar un rol importante en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes.

Muerte por necrosis: la muerte celular ocurre en las células que no han alcanzado su tiempo de vida completo y que por medio de un estímulo externo son forzadas a interrumpir sus funciones vitales y alterar su integridad física, liberando al ambiente extracelular sus componentes intracelulares. En general, esto es causado por un patógeno o por estrés oxidativo. Los fluidos intracelulares, así como las proteínas y organelos que se liberan al exterior pueden gatillar respuestas inflamatorias, las que a su vez pueden dañar los tejidos.

Muerte por apoptosis: Cuando una célula activa su programa de apoptosis, apagando sus redes internas y activando una serie de reacciones enzimáticas que llevan a la desorganización autolítica programada, las proteínas, las enzimas y el DNA son clivados internamente. Se mantiene la integridad de las membranas, previniendo que se liberen los componentes

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Apoptosis y LES.

Las células apoptóticas fueron inicialmente vinculadas con el LES, estos se concentran dentro y en la superficie de los gránulos de las células apoptóticas, implicando a la célula apoptótica como una fuente de antígenos, dentro de los autoanticuerpos que se unen a las células apoptóticas se encuentran: anticromatina y antifosfolípidos, por otra parte, los antígenos en los cuerpos apoptóticos sufren modificaciones postraduccionales, que podrían resultar en la producción de antígenos de importancia.

Al administrar células apoptóticas en abundancia, se ha observado que pueden producir cantidades moderadas de anticuerpos contra antígenos de fosfolípidos nucleares, así como hipergamaglobulinemia y depósitos glomerulares.

Efectos inmunológicos de las células apoptóticas

Existe bastante evidencia para afirmar que las células apoptóticas no son inmunológicamente neutras, sino que, dependiendo del microambiente en el que el proceso se lleve a cabo, del tipo de célula presentadora y además de la presencia o ausencia de señales de peligro, éstas son tolerogénicas, o bien, inmunogénicas.

Tolerancia

En condiciones homeostáticas, las células apoptóticas son fagocitadas por CPA y llevadas a los linfocitos locales. Por otra parte, se ha demostrado que tras la ingestión de células apoptóticas, los macrófagos las fragmentan en pequeños pedazos, además, se ha observado que disminuyendo la producción de TNF-beta y aumentando la de TGF-alfa.

La unión de los cuerpos apoptóticos a mannosose binding lectin y C1q, sería crucial para su fagocitosis por parte de las CD inmaduras, lo que lleva a la producción de IL-10, IL-6 y TNF- α , pero no IL-12, lo que resulta en una eliminación no inflamatoria de los restos apoptóticos.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

intracelulares que podrían dañar los tejidos en forma directa o inducir una respuesta inmune o inflamatoria. Además de lo anterior, las células apoptóticas sufren cambios tempranamente a nivel de sus membranas para asegurar que sean reconocidas de inmediato, y fagocitadas antes que se inicien la necrosis secundaria y la lisis.

Señales apoptóticas y señales de necrosis.

Las células apoptóticas envían señales al medio extracelular, hay señales que favorecen la fagocitosis, los receptores de estas señales son redundantes y se encuentran ordenados de forma jerárquica. Algunos reconocen fases específicas de la apoptosis y otros son sistemas de reserva o seguridad, además, hay vías de reconocimiento que son específicas de apoptosis, necrosis, debrís celular.

La macropinocitosis de las células apoptóticas por parte de los macrófagos, inicia la producción de factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), que tiene un rol supresor del proceso inflamatorio. Cuando los monocitos o las células dendríticas maduras encuentran células apoptóticas, son estimuladas vía CD36 a producir interleucina 10 (IL-10), también de carácter inflamatorio. Además de producir citoquinas antiinflamatorias, se suprime la producción de citoquinas inflamatorias, por ejemplo, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), IL-1, IL-12.

En cuanto a la membrana celular, en condiciones normales los fosfolípidos se encuentran distribuidos en forma asimétrica entre ambas capas de la membrana; por la cara externa hay esfingomielina y fosfatidilcolina; en cambio, la cara intermedia tiene fosfatidilserina (FS) y fosfatil diletanolamina, donde la mantención de esta asimetría depende del ATP. Cuando falta el ATP, como en la necrosis, éstos se intercambian de una cara a la otra de la membrana, lo que se denomina *flip-flop* donde estos son inducidos por la apoptosis. La FS es reconocida por los macrófagos, llevando a su rápida remoción a través de fagocitosis, este proceso es reconocido por el receptor de FS, R-FS, de gran importancia en las fases tempranas de la apoptosis.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Hay algunos patrones de reconocimiento molecular que ayudarían a la diferenciación del material apoptótico del necrótico, los cuales son: los factores quimiotácticos de fagocitos y otros reguladores que se liberan desde las células en proceso de muerte; por ejemplo, HMGB1 es una proteína que diferencia las células apoptóticas de las necróticas, ya que la HMGB1 se libera desde las células en necrosis primaria y además, ésta se encuentra congelada en la cromatina de las células apoptóticas y que permanece inmóvil en condiciones de necrosis secundaria.

Otra molécula es el adenosín trifosfato (ATP), el cual actúa como regulador de la respuesta inmune e inflamatoria. Activa purino receptores P2 que afectan las funciones de las células B, T, macrófagos y eosinófilos, hay 2 familias de receptores P2: P2X y P2Y; los primeros son canales de membrana y los segundos son receptores acoplados a proteína G, ambos se expresan en las CD. El ATP se libera durante la exocitosis regulada, la lisis traumática de células, o bien, escape pasivo desde células dañadas, cuando hay daño de la membrana o muerte celulares muy rápida.

La estimulación crónica con ATP extracelular afecta la maduración y presentación antigénica de las CD, se bloquea la producción de lipopolisacáridos (LPs) y la producción de IL-1 alfa, IL-1 beta, TNF-alfa, IL-6 e IL-12, dependiente de CD40L (ligando de CD 40), sin embargo, no se afecta la producción del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) ni de IL-10; además, se aumenta la expresión de CD83, CD86 y CD85, pero no de las moléculas del CMH. Por lo anterior, habría una habilidad alterada para iniciar una respuesta del tipo TH1, por esto se podría favorecer la respuesta TH2, previniendo la liberación de citoquinas proinflamatorias, y la persistencia de IL-10 podría favorecer la aparición de células T reguladoras.

El ácido úrico actúa como una señal de estrés intracelular, donde este subproducto normal de la degradación del ácido nucleico y sus cristales aparecen en relación con el exceso, como en los procesos de daño celular, necrosis o cuando las células apoptóticas no son fagocitadas

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

inmediatamente, ya que este se libera con frecuencia, es importante que las células del sistema inmunológico no lo reconozcan como señal de peligro.

La fosfolipasa secretora A2IIa (sPLA2IIa) se une a FS, que sólo se encuentra en las membranas celulares externas si ha ocurrido *flip-flop*, generando lisofosfolípidos, que quedan en la membrana externa de esta forma se generan sitios de unión para pentraxinas como la proteína C reactiva (PCR), lo que a su vez induce la activación de complemento por la vía clásica, atrayendo neutrófilos que opsonizan con fragmentos del complemento, aumentando la fagocitosis de estas células. La PCR también actúa como opsonina interactuando con el receptor Fc, donde las PCR participa en la opsonización de células apoptóticas tardías, ya que la PCR se une también a las membranas y a los núcleos de células necróticas, así como a histonas y ribonucleoproteínas pequeñas; al igual existen porciones de éstas que unen PCR en forma calcio dependiente, donde esta unión a moléculas nucleares ocurre en procesos inflamatorios, pero no en células apoptóticas.

La pentraxina de cadena larga PTX3 se une a células apoptóticas e inhibe su fagocitosis por parte de las CD PTX3, es liberada por las células endoteliales y fagocitos mononucleares durante los procesos inflamatorios, promoviendo la maduración de CD, estas se unen principalmente a las células necróticas; en presencia de PTX3, las CD fallan en internalizar las células que están muriendo, donde las PTX3 secuestra los remanentes células en las CPA previniendo de posibles reacciones autoinmunes del tejido inflamado.

Inmunogenicidad

Células apoptóticas pueden generar autorreactividad, ya que las células T autoreactivas pueden reconocer autoantígenos modificados a través de la acción de las caspasas y presentadas por CD. La inducción *in vivo* de una reacción mixta de linfocitos, inducida por antígenos provenientes de células apoptóticas, modificados por acción de caspasas puede representar un

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 11

- **Formación de inmunocomplejos:** Los autoanticuerpos interactúan con sus antígenos (como el ADN y proteínas nucleares) para formar inmunocomplejos, donde estos serán agregados de anticuerpos y antígenos que circulan en la sangre y se depositan en diversos tejidos del cuerpo, provocando así que los depósitos de inmunocomplejos activen el sistema del complemento, lo que provoca inflamación y daño tisular.
- **Activación del sistema del complemento:** Como sabemos el sistema de complemento es una cascada de proteínas del sistema inmunológico que amplifica la respuesta inflamatoria, sin embargo en el LES, su activación perpetua causando así un daño a tejidos como los riñones (glomérulos renales), la piel y las articulaciones.
- **Inflamación e infiltración celular:** La inflamación es una característica principal en el LES. Los inmunocomplejos y otros mediadores inflamatorios atraen células inmunológicas como linfocitos T, linfocitos B, neutrófilos y células dendríticas hacia los tejidos afectados. Esto genera una respuesta inflamatoria exacerbada que agrava el daño.
- **Disfunción de los linfocitos B y T:** Los linfocitos B son los encargados de los autoanticuerpos y tienen una activación anormal en el LES, además, los linfocitos T reguladores, que normalmente suprimen respuestas autoinmunes, tienen una función deficiente, lo que contribuye a la perpetuación de la enfermedad.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 13

mecanismo para mantener la tolerancia inmunológica periférica. Lo anterior sugiere que los antígenos responsables de la autoreactividad de las células T, por otro lado se detectan cambios estructurales en los autoantígenos durante la apoptosis que podrían ser relevantes a la hora de iniciar una respuesta inmune frente a las células apoptóticas, sin embargo, las células apoptóticas y las CPA pareciera resultar la mayoría de las veces en tolerancia, existe cierta evidencia que sugiere que los interferones tipo I actuarían como señales que cambian el curso de la interacción hasta la inmunización.

La opsonización de células apoptóticas por parte de anticuerpos antinucleares preformados como los que existen en el LES, promueve la ingestión de cuerpos apoptóticos a través de receptores Fc y del complemento y estimularían mayor autoinmunización, donde este mecanismo podría perpetuar la respuesta de autoanticuerpos, estimulando a las CPA a producir citocinas proinflamatorias, y por otro lado el rol de la expresión de lípidos de membrana oxidados que podrían actuar como autoantígenos en las membranas de los cuerpos apoptóticos, donde estos lípidos podrían contener epítomos antigénicos, y se ha postulado que los anticuerpos naturales frente a éstos, podrían tener un rol protector frente a la aterosclerosis. Se ha documentado la producción de IgG frente a estos antígenos.

Fisiopatología.

- **Fallo en la autotolerancia inmunológica:** El LES es una enfermedad autoinmune donde el sistema inmunológico pierde la capacidad de distinguir entre los propios tejidos y agentes externos, provocando así a la producción de autoanticuerpos, que son anticuerpos que atacan componentes normales del cuerpo, como el ADN, las proteínas nucleares y las células sanguíneas.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 12

- **Factores genéticos y epigenéticos:** Se han identificado genes asociados al LES, como HLA-DR2 y HLA-DR3, que predisponen al desarrollo de la enfermedad. Además, factores epigenéticos, como modificaciones en el ADN sin alterar su secuencia (metilación), también juegan un papel en la activación de genes relacionados con el lupus.
- **Influencia hormonal:** El LES afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva, lo que sugiere que las hormonas como los estrógenos potencian la activación inmunológica y contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad.
- **Daño en órganos específicos:** Los procesos inflamatorios y los depósitos de inmunocomplejos conducen al daño progresivo de diversos órganos. Por ejemplo:
 - **Riñones:** La nefritis lúpica es causada por inmunocomplejos en los glomérulos, lo que puede provocar insuficiencia renal.
 - **Piel:** Las erupciones cutáneas características son resultado de la inflamación y daño por la sensibilidad al sol.
 - **Articulaciones:** La inflamación crónica puede causar dolor y limitación en el movimiento.
 - **Corazón y vasos sanguíneos:** El riesgo de arteriosclerosis y daño vascular aumenta debido a la inflamación prolongada.

Cuadro clínico.

El cuadro clínico suele incluir una variedad de manifestaciones que pueden variar considerablemente entre los pacientes, donde los síntomas más comunes abarcan:

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 14

Generales: Fiebre, fatiga y pérdida de peso inexplicable.

Articulares: Artralgias o artritis, típicamente no deformantes, afectando manos, muñecas y rodillas.

Cutáneas: Eritema malar (en forma de "alas de mariposa"), fotosensibilidad, alopecia y lesiones discoides.

Renales: Proteinuria persistente, hematuria o síndrome nefrótico asociado a nefritis lúpica.

Hematológicas: Anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia.

Neurológicas: Convulsiones, psicosis, neuropatía periférica o alteraciones cognitivas.

Cardiopulmonares: Pleuritis, pericarditis y, en casos graves, miocarditis o hipertensión pulmonar.

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES), según las guías prácticas clínicas, se basa en una combinación de criterios clínicos y de laboratorio, como los siguientes:

- Historia clínica y examen físico: Identificar manifestaciones clínicas consistentes, como artritis, erupciones cutáneas, fiebre inexplicable o síntomas de órganos específicos como el riñón.
- Criterios de clasificación (como los criterios SLICC o ACR/EULAR): Se evalúan múltiples manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio (Por ejemplo: Cutáneas como Eritema malar, fotosensibilidad, Hematológicos: Anemia hemolítica, leucopenia, Renales: Proteinuria o cilindros en orina, Neurológicos: Psicosis o convulsiones inexplicables).
- Pruebas de laboratorio clave: Anticuerpos antinucleares (ANA) (Generalmente positivos en LES), Anticuerpos específicos (Anti-dsDNA y anti-Smith (altamente

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 15

Terapias biológicas:

Belimumab: Aprobado para el tratamiento del LES activo. Bloquea una proteína llamada Bly5 que contribuye a la activación de células B.

- Otros agentes biológicos se consideran en casos de lupus refractario.

Medidas de apoyo y manejo sintomático:

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Para aliviar síntomas musculoesqueléticos, como la artritis.

Cuidado cutáneo y protección solar: Para prevenir y manejar las lesiones fotosensibles.

Modificaciones en el estilo de vida:

- Evitar el tabaquismo, mantener una dieta equilibrada y adoptar prácticas que reduzcan el estrés.

Referencias

Alonso MD, Llorca J, Martínez-Vázquez F, et al. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine* 2011;90:350-358.

Ángel Nathaly, Echeverry Natalia, Restrepo Paulina, et al. Manifestaciones bucales en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol* 2010;17: 13-21..

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 17

específicos del lupus), Complemento sérico (Niveles bajos de C3 y C4), y Marcadores inflamatorios (Velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva).

- Evaluación de la función de órganos: pruebas renales (creatinina, proteinuria), evaluaciones cardíacas y pulmonares si hay síntomas relacionados.

El tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES), de acuerdo con las guías prácticas clínicas, tiene como objetivo controlar la actividad de la enfermedad, prevenir brotes y minimizar el daño a los órganos. Este se personaliza según las manifestaciones clínicas y la severidad del caso.

Tratamientos de base:

Hidroxicloroquina: Es un antimalárico que se considera un medicamento fundamental en el manejo del LES, para los síntomas generales, reduce la inflamación y disminuye el riesgo de brotes.

Glucocorticoides: Se utilizan para controlar la inflamación durante los brotes. Se prescriben en dosis bajas para síntomas leves y en dosis altas para enfermedades graves.

Inmunosupresores:

Metotrexato, azatioprina o micofenolato mofetilo: Estos se usan en pacientes con compromiso orgánico significativo o que no responden a los glucocorticoides.

Ciclofosfamida: Indicada en casos graves, como la nefritis lúpica o el compromiso del sistema nervioso central.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 16

Integrantes del equipo: Dulce Sinai Goicochea Avendaño.

Nombre del tema: Resumen: Artritis Reumatoidea.

Parcial: Segundo parcial.

Nombre de la materia: Inmunología.

Nombre del profesor: Dr. Juan Carlos Gómez Vázquez.

Nombre de la licenciatura: Medicina Humana.

Semestre: Cuarto semestre.

*Criterio Redológicos
Explicar criterios y el uso para el diagnóstico*

Comitán de Domínguez, Chiapas a 02 de Abril del 2025.

ARTRITIS REUMATOIDES.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica y autoinmune que afecta principalmente las articulaciones, causando inflamación y deterioro funcional, la cual, en algunas personas, la afección puede dañar distintos sistemas corporales, incluida la piel, los ojos, los pulmones, el corazón y los vasos sanguíneos, por ende, la artritis reumatoide es considerada como un trastorno autoinmunitario que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca por error los tejidos del cuerpo.

Epidemiología:

- Factores como el tabaquismo, el sexo femenino y ciertos genotipos, como el HLA-DRB1, están asociados con un mayor riesgo de desarrollar AR.
- Aunque puede aparecer a cualquier edad, la incidencia es mayor entre los 40 y 60 años.
- Es más común en países desarrollados y en ciertas poblaciones indígenas, como los nativos americanos, donde la prevalencia puede alcanzar hasta el 5.3%.
- Después de 10 años de enfermedad, aproximadamente el 40% de los pacientes pueden experimentar discapacidad laboral.
- En países desarrollados de Norteamérica, se han reportado prevalencias que oscilan entre el 0.8% y el 1.1%, mientras que en ciertas poblaciones étnicas como algunos grupos nativos americanos esta cifra puede llegar hasta alrededor del 5.3%.
- Los aspectos socioeconómicos, ya que, a lo largo de la evolución de la enfermedad, se ha documentado que, aproximadamente, el 40% de los pacientes puede experimentar algún grado de discapacidad laboral después de 10 años de enfermedad.
- Alrededor del 70% de las personas que tienen esta enfermedad son mujeres y el 55% son mayores de 55 años.
- Es más prevalente en países industrializados debido a factores demográficos y ambientales.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 2

- Mediadores Inflamatorios y Citocinas:**

Citocinas Clave: Entre las moléculas proinflamatorias, destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 (IL-1), IL-6 y, en estudios más recientes, IL-17 y otras interleucinas que han demostrado ser importantes en la perpetuación del proceso inflamatorio. Estas citocinas actúan como mensajeros que estimulan, de manera continua, la inflamación y la destrucción tisular.

Cascada Inflamatoria: La liberación de estas citocinas no solo impulsa la inflamación local, sino que también induce la producción de metaloproteinasas de matriz (MMPs). Estas enzimas degradan la matriz extracelular, afectando directamente al cartilago y al hueso subyacente.

- Sinovitis y Formación del Pannus:**

Reacción de la Membrana Sinovial: La inflamación crónica de la membrana sinovial lleva a su hiperplasia. Esta membrana inflamada y engrosada forma lo que se conoce como "pannus", un tejido irregular y altamente vascularizado que invade y destruye las estructuras articulares.

Destrucción Articular: El pannus, por su proximidad y agresividad, secreta enzimas y continúa la producción de citocinas, lo que resulta en la erosión progresiva del cartilago articular y del hueso subyacente. Este proceso es el principal responsable de la discapacidad y deformidades observadas en la AR.

- Manifestaciones Extraarticulares:**

Aunque la afectación articular es el sello distintivo, la cascada inflamatoria sistémica puede repercutir en otros órganos, por lo tanto, la liberación continua de mediadores inflamatorios contribuye a manifestaciones como fatiga, anemia, osteoporosis y mayor riesgo cardiovascular, elementos que amplifican la carga global de la enfermedad.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 3

Etiología (Fisiopatología):

La fisiopatología de la artritis reumatoide (AR) es compleja y multifactorial, involucrando una interacción entre predisposición genética, factores ambientales y una respuesta inmunitaria desregulada que culmina en la inflamación crónica de las articulaciones y la destrucción progresiva de sus estructuras.

- Predisposición y Desencadenantes:**

Genética y Factores Hormonales: Se estima que la predisposición genética, en particular la presencia del alelo HLA-DRB1 con el "epitopo compartido", aumenta significativamente el riesgo. Este componente genético, junto con influencias hormonales, explica por qué la AR es aproximadamente tres veces más frecuente en mujeres que en hombres.

Factores Ambientales: Agentes externos, como el tabaquismo y ciertas infecciones, actúan como desencadenantes en individuos predispuestos, alterando la tolerancia inmune y promoviendo la aparición de una respuesta autoinmune mal regulada.

- Activación del Sistema Inmunitario:**

Pérdida de Tolerancia y Autoanticuerpos: En pacientes predispuestos, se produce una pérdida de tolerancia hacia los componentes propios de la articulación. Esto desencadena la activación de linfocitos T y B. Los linfocitos B, en particular, producen autoanticuerpos como el factor reumatoide (RF) y anticuerpos anti-péptido citrulinado (ACPA), los cuales forman complejos inmunes que pueden depositarse en la membrana sinovial.

Respuesta Celular: Los linfocitos T activados secretan diversas citocinas que, a su vez, estimulan a otras células del sistema inmune, como los macrófagos. Estos procesos orquestados constituyen la base de una inflamación sostenida dentro de la articulación.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 4

En resumen, la fisiopatología de la artritis reumatoide involucra un entramado de respuestas inmunológicas en el que la activación errónea de linfocitos T y B, la producción de autoanticuerpos y la liberación incesante de citocinas proinflamatorias generan una inflamación sinovial crónica. Esto conduce a la formación del pannus y a la subsecuente destrucción de las articulaciones, extendiéndose en algunos casos a manifestaciones sistémicas que afectan la calidad de vida del paciente.

Cuadro clínico:

- Signos y síntomas tempranos:**
 - Dolor.
 - Rigidez matutina con una duración de 30 minutos.
 - Sensibilidad.
 - Hinchazón o enrojecimiento en una o más articulaciones.
- Manifestaciones Articulares:**

Poliartritis Simétrica: La AR se caracteriza por afectar de manera simétrica las articulaciones, principalmente aquellas de las manos (articulaciones interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y muñecas) y, en menor medida, las rodillas, codos y otros grupos articulares, donde la simetría significa que, por ejemplo, las mismas articulaciones de ambas manos se ven afectadas.

Rigidez Matutina: Uno de los síntomas más característicos es la rigidez articular matutina, que suele durar más de una hora e impide el inicio normal de la actividad diaria, ya que con el movimiento, esta rigidez se alivia parcialmente, pero es un signo clave de actividad inflamatoria.

Dolor, Hinchazón y Calor Local: El aumento del líquido sinovial y la inflamación de la membrana articular producen dolor persistente, enrojecimiento y una sensación de calor en las articulaciones afectadas, lo que puede limitar el rango de movimiento y la función normal.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 5

UDS
Mi Universidad

Evolución y Deformidades: Con el tiempo y sin un tratamiento adecuado, la inflamación crónica conduce a la formación del "pannus", una proliferación del tejido sinovial que invade y destruye el cartilago y el hueso subyacente, por lo tanto, provocara deformidades articulares, como la desviación cubital de las manos o la formación de "dedos en martillo", afectando la funcionalidad y la calidad de vida.

- **Manifestaciones Sistémicas y Extraarticulares:**

Síntomas Sistémicos: Muchos pacientes presentan fatiga, pérdida de peso y fiebre de bajo grado durante las exacerbaciones de la enfermedad.

Nódulos Reumatoideos: Se pueden desarrollar nódulos subcutáneos, generalmente en zonas expuestas a presión (como los codos), estos nódulos son inflamatorios y, aunque en si mismos no suelen dar síntomas, son indicativos de una actividad sistémica de la enfermedad.

Afectación de Otros Órganos: La inflamación mediada por citocinas y otros mediadores proinflamatorios puede tener efectos extraarticulares, como compromiso pulmonar (ej. neumonitis intersticial), manifestaciones oculares, vasculitis y, en algunos casos, problemas cardiovasculares.

Diagnostico:

Clasificación de la Artritis Reumatoide: La clasificación de la AR se realiza fundamentalmente con dos enfoques:

- **Criterios de Clasificación Diagnóstica:**

- ➔ Rigidez Matutina: Presencia de rigidez que dura por lo menos una hora antes de mejorar a lo largo del día.
- ➔ Artritis en Tres o Más Articulaciones: Involucramiento de tres o más áreas articulares.
- ➔ Artritis de las Articulaciones de las Manos: Especialmente las interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y las muñecas.
- ➔ Artritis Simétrica: Afectación equivalente en ambos lados del cuerpo.
- ➔ Nódulos Reumatoideos: Presencia de nódulos en sitios típicos (por ejemplo, cerca de los codos).

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 6

UDS
Mi Universidad

- 4. Inhibidores de la Janus Quinasa (JAK inhibitors).

- ❖ **Tratamiento No farmacológico:** Complementar la terapia farmacológica con intervenciones no medicamentosas es clave para mejorar la calidad de vida y preservar la función articular en pacientes con AR.

1. Actividad Física y Rehabilitación.
2. Educación y Apoyo Psicosocial.
3. Modificaciones en el Estilo de Vida.
4. Intervenciones Complementarias.

UDS
Mi Universidad

- ➔ Factor Reumatoide Positivo: Detección de este autoanticuerpo en el suero.
- ➔ Cambios Radiográficos Característicos: Evidencia de erosiones o decalcificación periarticular en radiografías.
- ➔ Se requieren al menos 4 de estos 7 criterios, observados en diferentes momentos del curso de la enfermedad, para clasificar a un paciente con AR.

- **Criterios EULAR/ACR 2010 para el diagnostico precoz.**

- ➔ Localización Articular: Se valora el número y tipo de articulaciones afectadas, otorgando mayor puntuación a la afectación de pequeñas articulaciones, como las de las manos y pies.
- ➔ Serología: Se evalúan los títulos y la presencia del factor reumatoide (RF) y anticuerpos anti-citrulina (ACPA). Niveles altos de estos marcadores aportan mayor puntuación.
- ➔ Reactantes de Fase Aguda: Se incluyen marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) o la velocidad de sedimentación globular (VSG).
- ➔ Duración de la Sintomatología: Se otorga un punto adicional si la sintomatología persiste por 6 semanas o más.
- ➔ Un total de 6 o más puntos permite la clasificación de AR. Esta herramienta es especialmente útil en fases tempranas, donde los criterios del ACR 1987 podrían ser menos sensibles, favoreciendo la implementación temprana de estrategias terapéuticas.

Tratamiento:

- ❖ **Tratamiento farmacológico:** El objetivo principal es disminuir la inflamación y el dolor, prevenir el daño estructural irreversible en las articulaciones y lograr la remisión o un control prolongado de la actividad de la enfermedad.

1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco.
2. Glucocorticoides (corticosteroides).
3. Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME): FAMEs sintéticos convencionales (csDMARDs), Metotrexato (MTX), Leflunomida, Sulfasalazina y Hidroxicloroquina, FAMEs Biológicos (bDMARDs) y Anti-TNF.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 7

UDS
Mi Universidad

Referencias

Sociedad Española de Reumatología. (2013). Guía práctica clínica sobre artritis reuma.

Panayi GS. The Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1993;32: suppl 1989;79-67 – 96.

Daniel Aletaha, Tuhina Neogi, Alan J. Silman, Julia Funovits, David T. Felson, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 8

9
Desarrollar Criterios para el diagnóstico

Integrantes del equipo: Dulce Sinai Goicochea Avendaño.
Nombre del tema: Resumen: Esclerosis Sistémica.
Parcial: Segundo parcial.
Nombre de la materia: Inmunología.
Nombre del profesor: Dr. Juan Carlos Gómez Vázquez.
Nombre de la licenciatura: Medicina Humana
Semestre: Cuarto semestre.

Comitán de Domínguez, Chiapas a 09 de Abril del 2025.

- **Esclerosis sistémica sine esclerodermia:**
 Algunos pacientes presentan manifestaciones internas y serológicas (anticuerpos específicos) compatibles con esclerosis sistémica, pero sin el característico engrosamiento cutáneo. Este subtipo es importante reconocerlo, ya que las implicaciones orgánicas pueden ser similares a las observadas en los otros subtipos.
- **Esclerosis Múltiple Clínica Isolada (EMCI):**
 Se refiere al primer episodio clínico sugestivo de EM. En esta etapa, el paciente presenta síntomas neurológicos que aún no cumplen completamente con los criterios diagnósticos de la enfermedad. La identificación temprana es crucial para un seguimiento adecuado que permita confirmar o descartar la progresión a EM definitiva.
- **Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR):**
 Es el tipo más frecuente. Se caracteriza por presentar brotes o episodios agudos (recadas) seguidos de periodos de remisión, durante los cuales los síntomas mejoran total o parcialmente. Entre los episodios se observa, en principio, una estabilidad en la discapacidad. Esta forma suele mostrar actividad inflamatoria, evidenciada tanto clínicamente como mediante resonancia magnética.
- **Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria (EMPP):**
 En esta forma el paciente experimenta una progresión continua de la discapacidad desde el inicio de la enfermedad, sin periodos evidentes de recadas. Aunque la actividad inflamatoria puede ser menos marcada al inicio, en algunos casos se pueden evidenciar cambios en imagen o episodios superpuestos.
- **Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP):**
 Esta presentación se desarrolla en individuos que iniciaron con un curso remitente-recurrente y, tras varios años, evolucionan hacia una fase progresiva en la que se acumula discapacidad de manera continua, con o sin recadas adicionales. La transición puede ser sutil, por lo que la monitorización constante es fundamental para el ajuste terapéutico.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 3

ESCLEROSIS SISTÉMICA.

La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica autoinmune y sistémica de etiología desconocida que causa un daño microvascular extenso y excesivo depósito de colágeno en la piel y órganos internos. Su presentación es infrecuente, pero con alteraciones severas caracterizados por un alto nivel de heterogeneidad clínica, curso impredecible, alta mortalidad y resistencia al tratamiento.

Clasificación:

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune compleja y heterogénea que se clasifica, principalmente, de acuerdo con la extensión del engrosamiento de la piel y la implicación de órganos internos. Tradicionalmente se han identificado tres grandes subtipos:

- **Esclerosis sistémica limitada (síndrome CREST):**

En esta forma el engrosamiento cutáneo se restringe a áreas distales, como la cara, las manos y zonas cercanas a los codos y rodillas. El acrónimo CREST resume sus manifestaciones clínicas principales:

1. Calcinosis (depósitos de calcio en la piel).
2. Raynaud (fenómeno de Raynaud).
3. Esclerodactilia (engrosamiento y endurecimiento de la piel en los dedos).
4. Síndrome de dismotilidad esofágica.
5. Telangiectasias (dilataciones de pequeños vasos sanguíneos).

Este subtipo suele tener una evolución más lenta, aunque los pacientes pueden desarrollar complicaciones como hipertensión pulmonar.

- **Esclerosis sistémica difusa:**

En este caso, el proceso fibrótico afecta a áreas más extensas, abarcando no solo las regiones distales, sino también la piel del tronco y partes proximales de las extremidades. Esta forma se asocia con una rápida progresión clínica y una mayor probabilidad de afectación visceral—especialmente pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial), cardíaca y renal (crisis renal esclerodérmica).

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 2

Las guías modernas distinguen la actividad de la enfermedad, clasificando cada uno de estos subtipos como "activo" o "no activo". Esta distinción se basa en dos ejes:

1. **Actividad clínica:** evidenciada por la presencia de recadas.
2. **Actividad radiológica:** detectada mediante resonancia magnética (por ejemplo, nuevas lesiones o realce con contraste).

En resumen, la clasificación según la guía práctica clínica para la esclerosis múltiple abarca:

- EMCI (primer episodio sugestivo).
- EMRR (brotes con remisión intermedia).
- EMPP (progresión desde el inicio).
- EMSP (evolución de un curso inicial remitente-recurrente hacia una progresión continua).

Dentro de cada categoría se evalúa la actividad (clínica y radiológica) para optimizar el manejo y pronóstico de la enfermedad.

Epidemiología:

- La incidencia global se estima entre 0.6 y 19 casos por millón de habitantes al año, dependiendo del entorno y los métodos de diagnóstico.
- La prevalencia es mayor en mujeres, con una proporción de 3 a 8 mujeres afectadas por cada hombre.
- Es más común entre los 30 y 50 años, aunque puede presentarse en edades más avanzadas.
- Las personas de raza blanca tienden a tener una menor incidencia y prevalencia en comparación con otros grupos étnicos.
- Factores de riesgo como la predisposición genética asociada a ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), como DR1, DR3 y DR5.
- Factores genéticos se han identificado ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, lo que sugiere una vulnerabilidad hereditaria.
- Factores de riesgo como exposición a polvo de sílice, solventes orgánicos y otros agentes químicos como el cloruro de vinilo, la bleomicina, la pentazocina, algunos compuestos epoxy y los hidrocarburos aromáticos.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 4

Hipótesis inmunológicas: Los autoanticuerpos específicos, como el anti-topoisomerasa I (Scl-70) y el anticuerpo anticentrómero, no solo juegan un papel en el diagnóstico, sino que también pueden indicar el riesgo de progresión más rápida en algunos casos.

- Se plantea que dichos agentes pueden inducir daño microvascular y alterar la respuesta inmunitaria, lo que favorece el depósito excesivo de colágeno y la consiguiente fibrosis característica de la enfermedad.

Etiología:

- Predisposición genética** que se evidencia en la asociación con ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Esta base genética implica que, en individuos susceptibles, la interacción con otros factores podría favorecer el desarrollo de la enfermedad. Además, la presencia de antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes es un indicador importante que respalda la contribución hereditaria en la etiología de la esclerosis sistémica.
- Factores ambientales** se han identificado como posibles desencadenantes o moduladores de la respuesta patológica. Entre estos se encuentran diversas exposiciones a agentes químicos y tóxicos, como el cloruro de vinilo, la bleomicina, la pentazocina, compuestos epoxy e hidrocarburos aromáticos. Se plantea que estos agentes podrían inducir daño en la microvasculatura, generando una respuesta inflamatoria desproporcionada que activa fibroblastos y conduce, con el tiempo, a un depósito excesivo de colágeno en la piel y en órganos internos.
- Disregulación del sistema inmunológico** también ocupa un rol central. La producción de autoanticuerpos específicos y la activación perpetua de mecanismos inmunitarios favorecen una respuesta inflamatoria crónica que, junto con el daño vascular inducido por factores ambientales y la predisposición genética, culmina en la fibrosis característica de la enfermedad.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Activación y diferenciación: TGF- β , junto con otros mediadores, induce la activación y diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos. Estos últimos son células especializadas con alta capacidad para sintetizar colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, marcando el inicio de la respuesta fibrogénica.

- Exceso de Depósito de Matriz Extracelular y Formación de Fibrosis**

Producción descontrolada de colágeno: Con los fibroblastos convertidos en miofibroblastos, existe una producción excesiva de colágeno (especialmente los tipos I y III) y de otros componentes como la fibronectina.

Acumulación en tejidos: Este exceso provoca el engrosamiento y endurecimiento de la piel y puede extenderse a órganos internos (pulmones, corazón, riñones y tracto gastrointestinal), alterando su estructura y función. La fibrosis progresiva es responsable de la característica rigidez en los tejidos afectados y contribuye a la disfunción orgánica.

- Ciclo Vicioso y Propagación de la Lesión.**

Retroalimentación perpetua: La fibrosis en sí misma puede dañar la microvasculatura del tejido, generando más isquemia y, consecuentemente, perpetuando la activación inmune.

Transición endotelio-mesenquimal: Además, se ha descrito que las células endoteliales dañadas pueden sufrir una transformación hacia un fenotipo mesenquimal, alimentando aún más el proceso fibrogénico.

- Implicación Multisistémica.**

Manifestaciones en distintos órganos: El daño vascular, la inflamación y la fibrosis no se limitan a la piel. En los pulmones, por ejemplo, el depósito de colágeno puede llevar a la fibrosis intersticial; en el corazón, a disfunciones miocárdicas; y en el aparato renal, a crisis renales. De igual modo, el tracto gastrointestinal puede verse afectado, lo que explica la dismotilidad y la disfagia en algunos pacientes.

Impacto clínico: Este proceso multisistémico es el responsable de la gran variedad de síntomas y complicaciones que se observan en la enfermedad, determinando tanto su curso clínico como el pronóstico.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Fisiopatología:

La esclerosis sistémica (o esclerodermia) es una enfermedad autoinmune compleja en la que convergen procesos vasculares, inmunitarios y fibrosos, generando manifestaciones en la piel y órganos internos.

- Daño Endotelial y Disfunción Vascular**

Inicio del proceso: Se cree que la patogenia comienza con una lesión en el endotelio de los pequeños vasos sanguíneos. Factores predisponentes (genéticos y ambientales, como exposiciones a ciertos químicos o microtraumatismos) inducen daño en las células endoteliales.

Consecuencias vasculares: La lesión activa al endotelio, que luego libera mediadores vasoconstrictores como la endotelina-1, así como factores procoagulantes. Esto genera una vasculopatía que se manifiesta con aumento de la permeabilidad vascular, disfunción en el tono vascular y formación de microtrombos, compromiéndole la perfusión tisular y generando episodios de isquemia en la piel y órganos.

- Activación Inmunitaria y Respuesta Inflamatoria**

Infiltración de células inmunitarias: El daño endotelial propicia un ambiente inflamatorio que favorece la infiltración de células del sistema inmunitario, como linfocitos T, linfocitos B y macrófagos.

Liberación de mediadores: Estas células, al activarse, secretan citocinas y quimiocinas (por ejemplo, IL-1, IL-6, TNF- α) que intensifican la respuesta inflamatoria. La activación del sistema inmune también orienta la formación de autoanticuerpos—entre ellos los anticuerpos anti-topoisomerasa I (anticuerpo anti-Scl-70) y anticentrómero—que son característicos de la enfermedad y pueden contribuir a la perpetuación del daño tisular.

- Liberación de Citocinas Profibroticas y Activación de Fibroblastos**

El papel de TGF- β : Entre todas las moléculas liberadas en el entorno inflamatorio, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es crucial. Este factor se convierte en el puente entre la inflamación y la fibrosis.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

En resumen, la fisiopatología de la esclerosis sistémica se despliega a través de una serie de eventos interconectados:

- Daño inicial al endotelio** que altera la función vascular.
- Activación del sistema inmunitario** con infiltración de células inflamatorias y formación de autoanticuerpos.
- Liberación de citocinas profibroticas** (notablemente TGF- β) que activan y transforman fibroblastos en miofibroblastos.
- Deposición desmesurada de matriz extracelular y formación de fibrosis**, que afecta tanto la piel como múltiples órganos..
- Ciclo vicioso que perpetúa y amplifica el daño**, explicando la complejidad y gravedad de la enfermedad.

Cuadro clínico:

Se destaca que esta enfermedad es de muy alta heterogeneidad, es decir, no todos los pacientes presentan todos los signos o la misma gravedad, y el abordaje se realiza de manera integral, evaluando la afectación tanto cutánea como visceral.

- Manifestaciones Vasculares**

- Fenómeno de Raynaud:** Es, a menudo, la primera manifestación y se caracteriza por episodios de cambios en la coloración de los dedos de manos y pies, donde los episodios, desencadenados por exposiciones al frío o estrés, implican un vasoespasmos que provoca palidez, cianosis y, posteriormente, hiperemia en la reperfusión. Este hallazgo es fundamental para sospechar la enfermedad y debe ser evaluado cuidadosamente, ya que la severidad del fenómeno puede correlacionarse con la extensión de la afectación microvascular.
- Alteraciones Capilares:** La capilaroscopia es una herramienta esencial para visualizar anomalías en los vasos de la lámina ungueal. Se pueden identificar capilares dilatados, pérdida del patrón normal y signos de degeneración microvascular, lo que respalda el proceso vascular subyacente.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Manifestaciones Cutáneas

- Engrosamiento y Endurecimiento de la Piel (Esclerodactilia):** Uno de los signos patognómicos es la fibrosis cutánea, ya que, en la fase inicial, la inflamación puede presentarse como edema de las manos, lo que con el tiempo se traduce en un engrosamiento progresivo de la piel. La pérdida de la elasticidad y la adherencia a los tejidos subyacentes ocasiona una disminución en la movilidad y función de las extremidades.
- Clasificación en Función del Patrón de Afectación Cutánea:**
 - Forma Limitada:** Conocida también como el síndrome CREST (Calcinosis, Fenómeno de Raynaud, Esclerodactilia, Dismotilidad Esofágica y Telangiectasia). El engrosamiento se restringe a áreas distales (manos, face y, en ocasiones, zonas específicas del antebrazo). A menudo se asocia con un curso más insidioso y un riesgo elevado de desarrollar hipertensión arterial pulmonar.
 - Forma Difusa:** En esta presentación, la fibrosis cutánea es más amplia, afectando también zonas proximales (tronco, muslos, brazos). Es frecuente que esta forma se asocie con afectación visceral temprana, lo cual conlleva un curso más agresivo y un peor pronóstico.

Otras Alteraciones:

- telangiectasias** (dilatación de pequeños vasos).
- calcinosis cutánea** (depósitos de calcio en la piel) son hallazgos adicionales, especialmente en la forma limitada, y contribuyen al reconocimiento del síndrome CREST.

Afectación de Órganos Internos.

Una vez establecido el diagnóstico por la combinación de manifestaciones vasculares y cutáneas, es crucial detectar precozmente la afectación visceral, ya que es la que determina en gran parte la morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Evolución Clínica:

La guía enfatiza que el grado y la distribución del engrosamiento cutáneo no solo definen la clasificación (limitada versus difusa) sino que también ayudan a estimar el riesgo de afectación visceral y, por ende, el pronóstico. En etapas muy tempranas, puede observarse edema en los dedos antes del desarrollo completo de la fibrosis, lo que subraya la importancia de un seguimiento estrecho.

Evaluación Integral Multidisciplinaria:

Dada la naturaleza multisistémica de la esclerosis sistémica, es fundamental un abordaje que incluya evaluación reumatológica, cardiopulmonar, gastroenterológica y, en ocasiones, nefrológica. Esta evaluación integral permite ajustar tanto el seguimiento como la estrategia terapéutica, orientada a prevenir las complicaciones y a mejorar la calidad de vida del paciente.

El cuadro clínico de la esclerosis sistémica según la Guía Práctica Clínica se basa en tres pilares:

- Vascular:** Con fenómeno de Raynaud y alteraciones capilares que indican daño microvascular.
- Cutáneo:** Con engrosamiento y endurecimiento de la piel (esclerodactilia), cuya extensión (limitada o difusa) es decisiva para la clasificación y pronóstico, además de hallazgos asociados como calcinosis y telangiectasias.
- Visceral:** Con afectación potencial del pulmón, tracto gastrointestinal, corazón y, en situaciones críticas, del riñón, lo que determina la evolución clínica y la necesidad de intervenciones específicas.

Diagnostico:

El diagnóstico de la esclerosis sistémica según la Guía Práctica Clínica. Este abordaje integra la valoración clínica, las pruebas específicas y la aplicación de criterios de clasificación, dado que no existe una única prueba definitiva.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Pulmonar:

- Fibrosis Pulmonar Intersticial:** El depósito anormal de colágeno en los pulmones conduce a una pérdida progresiva de la capacidad pulmonar, presentándose con disnea progresiva y tos.
- Hipertensión Arterial Pulmonar:** La afectación vascular, sobre todo en la forma limitada, puede evolucionar hacia un aumento de la presión en la circulación pulmonar, con implicaciones en la función cardíaca y el pronóstico global.

Gastrointestinal:

La dismotilidad del tracto digestivo es frecuente. La afectación del esófago se traduce en reflujo gastroesofágico y disfagia. Además, puede haber alteraciones en la motilidad intestinal, lo que afecta la absorción de nutrientes y la calidad de vida del paciente.

Cardíaca:

El compromiso del miocardio y la afectación del sistema de conducción pueden dar lugar a arritmias y/o a insuficiencia cardíaca. La microvasculopatía y la fibrosis en el tejido cardíaco son determinantes en la presentación clínica.

Renal:

En casos severos, se puede desarrollar una crisis renal esclerodérmica, caracterizada por una hipertensión arterial de aparición abrupta y deterioro rápido de la función renal. Este es un evento de alta gravedad que requiere intervención médica inmediata.

Síntomas Generales:

Los pacientes pueden presentar fatiga, artralgias y dolor en las articulaciones, lo cual impacta en su funcionalidad diaria. Estas manifestaciones, junto con el deterioro progresivo de la movilidad (especialmente en la mano por la esclerodactilia), contribuyen al efecto incapacitante de la enfermedad.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Sospecha Clínica Inicial

El primer contacto con el paciente parte de la historia clínica y del examen físico. Se considera la sospecha clínica cuando se identifican:

- Fenómeno de Raynaud: Episodios de vasoespasmo en las manos y pies, en los cuales se observan cambios en la coloración (palidez, cianosis y reperfusión hiperémica), especialmente al exponerse al frío o al estrés.
- Edema y "Puffy Fingers": Una inflamación inicial en manos y dedos que puede evolucionar hacia un engrosamiento cutáneo.
- Engrosamiento y Endurecimiento Cutáneo: la esclerodactilia, que se traduce en la pérdida de elasticidad y movilidad de la piel, es uno de los signos más característicos de la enfermedad.

Estos hallazgos clínicos son la base para solicitar estudios complementarios, ya que orientan al médico hacia la posibilidad de esclerosis sistémica.

Evaluación del Microvaso: Capilaroscopia.

Una herramienta fundamental es la nailfold capillaroscopy. Con esta técnica se evalúa la morfología capilar, identificando un patrón característico, denominado patrón "esclerodérmico", que incluye:

- Dilatación y tortuosidad capilar.
- Dilatación y tortuosidad capilar.
- Alteraciones en la forma y distribución de los capilares.

Estos cambios permiten confirmar el daño endotelial y son altamente sugestivos de esclerosis sistémica en el contexto clínico adecuado.

Estudios Serológicos y Evaluación Inmunológica

La detección de autoanticuerpos es un pilar en el diagnóstico, ya que, si bien no son exclusivos, complementan el panorama clínico.

- Anticuerpo Anticentromero: Frecuente en la forma limitada (síndrome CREST). Su presencia es un marcador serológico muy específico.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

- Anticuerpo Anti-topoisomerasa I (Scl-70): Más común en la forma difusa, asociado con un mayor riesgo de afectación visceral, en particular pulmonar.
- Otras pruebas: En algunos casos se evalúan anticuerpos contra RNA polimerasa III u otros biomarcadores que aporten información sobre el fenotipo y pronóstico.

La combinación de estos marcadores inmunológicos con la clínica y los hallazgos capilares incrementa la probabilidad diagnóstica.

4 Evaluación de la Afectación Visceral.

Una vez que la sospecha clínica se refuerza mediante hallazgos en capilaroscopia y serología, se requiere determinar el grado de compromiso orgánico, ya que esto influye en el pronóstico y manejo:

- Estudios Pulmonares: La alta resolución en tomografía computarizada (TCAR) y pruebas de función pulmonar son esenciales para detectar fibrosis intersticial o hipertensión pulmonar.
- Evaluación Cardíaca: El uso de ecocardiogramas y, en ocasiones, otras herramientas de imagen, ayuda a identificar afectación miocárdica o anomalías en la presión arterial pulmonar.
- Evaluación Renal y Gastrointestinal: Se recomiendan análisis para descartar crisis renales (una complicación severa) y evaluar la motilidad del tracto gastrointestinal, especialmente la presencia de dismotilidad esofágica.

Esta revisión multidisciplinaria permite detectar precozmente complicaciones potencialmente mortales.

4 Aplicación de los Criterios de Clasificación

La Guía Práctica Clínica utiliza criterios preliminares de clasificación para agrupar a los pacientes, lo que facilita tanto la investigación como la comparabilidad en la práctica:

- **Criterio Mayor:** La presencia de engrosamiento cutáneo proximal (más allá de los dedos) suele funcionar como criterio mayor.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 13

hipertensión arterial pulmonar o en aquellos con ulceraciones digitales recurrentes.

4 Manejo de la Afectación Visceral y Crisis Específicas

1. **Crisis Renal:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): En particular, el captopril es fundamental para la prevención y tratamiento de la crisis renal esclerodérmica, permitiendo un control eficaz de la presión arterial y la función renal.
2. **Afectación Pulmonar (Fibrosis Intersticial y/o Hipertensión Arterial Pulmonar):** Inmunosupresores: En casos de fibrosis pulmonar intersticial, se ha utilizado ciclofosfamida o, de forma creciente, el micofenolato mofetil, con el fin de moderar la respuesta inflamatoria e interferir en la progresión de la fibrosis. Otros agentes: El uso de inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil) y la combinación de terapias vasodilatadoras pueden ser añadidos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

4 Modulación Inmunitaria e Intervención en el Proceso Fibrogénico:

1. Aunque no existe un fármaco antifibrotico con resultados plenamente consolidados, los inmunomoduladores e inmunosupresores (como se mencionó para la afectación pulmonar) se utilizan con el fin de disminuir la actividad inflamatoria y, de modo indirecto, el proceso de fibrosis.
2. Algunos estudios han explorado el uso de terapias experimentales y el trasplante de células hematopoyéticas en casos severos, aunque su aplicación se reserva a pacientes seleccionados, dada la complejidad y los riesgos asociados.

En conjunto, el tratamiento farmacológico se adapta al fenotipo del paciente (forma limitada versus difusa) y a la afectación orgánica presente, buscando siempre prevenir complicaciones mayores como la crisis renal, la hipertensión pulmonar y la progresión rápida de la fibrosis.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 15

- Criterios Menores: Incluyen la presencia de: Fenómeno de Raynaud, Alteraciones en capilaroscopia (patrón esclerodérmico), y Autoanticuerpos específicos positivos (anticentrómero o anti-Scl-70).

Se considera que un paciente tiene esclerosis sistémica cuando presenta un criterio mayor o dos o más criterios menores, lo que aumenta la especificidad diagnóstica (hasta un 98% según la guía).

4 Integración y Diagnóstico Final

- La historia clínica y examen físico, enfocados en las manifestaciones vasculares y cutáneas.
- Los hallazgos en la capilaroscopia, que reflejan daño microvascular.
- El perfil serológico que aporta evidencia de autoinmunidad específica.
- La evaluación de la afectación visceral, que define el pronóstico y ayuda a individualizar el manejo.

Tratamiento:

Es importante remarcar que, dado el carácter crónico y heterogéneo de la enfermedad, el tratamiento es individualizado y se dirige a controlar la progresión, prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida de cada paciente.

- **Tratamiento Farmacológico:** El enfoque farmacológico se centra en intervenir en tres frentes principales: proteger la microvasculatura, modular la respuesta inmunitaria y limitar el proceso fibrogénico.
 - **Prevención y Manejo del Daño Vascular**

4 Fenómeno de Raynaud y Ulceraciones Digitales:

1. **Bloqueadores de los canales de calcio:** Fármacos como nifedipina son el pilar inicial, pues ayudan a reducir la frecuencia y severidad del fenómeno de Raynaud.
2. **Análogos de prostaglandinas:** El iloprost (por vía intravenosa o en ciclos) ha demostrado eficacia en pacientes con episodios severos y en la prevención de úlceras digitales.
3. **Antagonistas de los receptores de endotelina:** Bosentan se utiliza especialmente en pacientes con afectación severa y con riesgo de desarrollar

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 14

- **Tratamiento no farmacológico:** El manejo no farmacológico es fundamental para complementar la terapia médica, mejorar la funcionalidad del paciente y potenciar la calidad de vida.

4 Rehabilitación y Fisioterapia

Fisioterapia y Terapia Ocupacional: Se orientan a mantener la movilidad articular, evitar contracturas y preservar la flexibilidad de la piel. Al igual la implementación de ejercicios de estiramiento y fortalecimiento puede contribuir a disminuir la rigidez y mejorar la funcionalidad de las extremidades.

4 Cuidado de la Piel y Medidas de Protección.

1. **Hidratación y Protección Térmica:** El uso regular de emolientes y humectantes ayuda a contrarrestar la sequedad y mejorar la elasticidad cutánea. Se recomienda proteger la piel del frío y de agentes irritantes, lo que resulta especialmente útil en pacientes con fenómeno de Raynaud.
2. **Prevención de Úlceras:** Medidas para evitar traumatismos y congelación son esenciales en el manejo de las complicaciones vasculares.

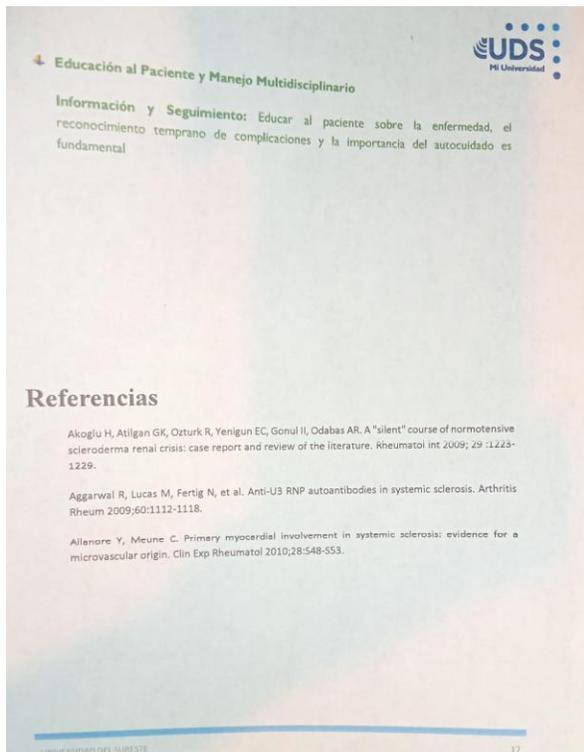
4 Manejo de la Disfunción Gastrointestinal.

Intervenciones Dietéticas y de Soporte: En pacientes con afectación esofágica (reflujo y disfagia), se sugieren cambios en la dieta, fraccionamiento de las comidas y, en ocasiones, el uso de inhibidores de la bomba de protones para reducir el reflujo gastroesofágico. El apoyo nutricional es clave para asegurar una adecuada asimilación de nutrientes, sobre todo en casos con afectación motora del tracto digestivo.

4 Asesoría Psicológica y Apoyo Emocional.

Soporte Psicológico: La naturaleza crónica y debilitante de la esclerosis sistémica puede impactar significativamente la calidad de vida y el bienestar emocional. Grupos de apoyo, asesoramiento psicológico y estrategias de manejo del estrés son parte integral del abordaje multidisciplinario.

UNIVERSIDAD DEL SURESTE 16



Conclusión.

En resumen, la inmunidad adaptativa juega un papel crucial en la fisiopatología de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica. Estas patologías, aunque distintas en su manifestación clínica, comparten un eje común en la disfunción del sistema inmunológico, donde la pérdida de tolerancia y la producción de autoanticuerpos conducen a inflamación crónica y daño tisular. Comprender los mecanismos subyacentes a estas condiciones no solo amplía nuestro conocimiento sobre la inmunidad adaptativa, sino que también abre caminos para desarrollar terapias más efectivas y dirigidas, ofreciendo esperanza para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Bibliografía

Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, et al. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine* 2011; 90:350-358.

Ángel Nathaly, Echeverry Natalia, Restrepo Paulina, et al. Manifestaciones bucales en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol* 2010;17 : 13-21.

Baltaci M, Fritsch P. Histologic features of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity Rev* 2009; 8:467-473.

Bezerra EL, Vilar MJ, da Trindade Neto PB, Sato EI. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3073-3078.