

## URTICARIA

La urticaria es un trastorno cutáneo inmunomediado caracterizado por la aparición súbita de habones (ronchas) pruriginosos, eritematosos y evanescentes, que pueden acompañarse de angioedema. Estas lesiones son resultado de la liberación de histamina y otros mediadores proinflamatorios por parte de mastocitos y basófilos en la dermis.

Existen dos grandes categorías:

Urticaria aguda: duración menor a 6 semanas.

Urticaria crónica: persiste o recurre durante más de 6 semanas.

### Epidemiología

Prevalencia global: Aproximadamente el 20% de la población experimentará al menos un episodio de urticaria a lo largo de su vida.

Urticaria aguda: más común en niños y adultos jóvenes.

Urticaria crónica: prevalencia de 0.5% a 1% en la población general, más frecuente en mujeres entre 30-50 años.

Factores predisponentes: antecedentes atópicos, infecciones virales, uso de fármacos (AINES, antibióticos), exposición a alimentos o sustancias alergénicas.

### Fisiopatología

La fisiopatología se basa en la activación y degranulación de mastocitos, que liberan histamina, leucotrienos, prostaglandinas y citocinas proinflamatorias. La urticaria puede dividirse según su mecanismo inmunológico en:

Inmunológica mediada por IgE (Tipo I de Gell y Coombs):

Mecanismo típico en urticaria aguda.

Exposición a un alérgeno → sensibilización de linfocitos Th2 → producción de IgE → fijación a mastocitos.

En reexposición: el antígeno se une a IgE → desgranulación mastocitaria → edema y prurito.

Inmunológica autoinmune (Urticaria autoinmune crónica):

Presencia de autoanticuerpos IgG contra el receptor FcεRI (receptor de alta afinidad para IgE) o contra IgE misma.

Activación de mastocitos independiente de IgE.

Asociada con enfermedades autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto o lupus eritematoso sistémico.

No inmunológica:

Fármacos, ejercicio, frío, calor, presión.

Activación directa de mastocitos sin mediación inmunológica.

### Manifestaciones clínicas

Habones (ronchas): Lesiones cutáneas elevadas, de color rosado o rojo, pruriginosas, con bordes bien definidos. Duran menos de 24 h y desaparecen sin dejar cicatriz.

Angioedema: Edema profundo de la dermis y tejido subcutáneo, menos pruriginoso, más doloroso. Afecta labios, párpados, genitales o vías aéreas.

- \* Prurito intenso
- \* Diseminación: Lesiones pueden ser localizadas o generalizadas.

## Diagnóstico

### Historia clínica detallada:

- \* Inicio, duración, patrón de recurrencia.
- \* Desencadenantes (alimentos, fármacos, frío, ejercicio, estrés).
- \* Síntomas sistémicos (disnea, fiebre, dolor abdominal).

### Exploración física:

- \* Evaluación del tipo, número y distribución de las lesiones.
- \* Presencia de angioedema.

### Pruebas complementarias

#### En urticaria aguda:

Generalmente no se requieren estudios de laboratorio, a menos que se sospeche una causa específica (reacción anafiláctica, infección).

#### En urticaria crónica:

- \* Hemograma: eosinofilia (alergia) o leucocitosis (infección).
- \* PCR o VSG: inflamación.
- \* TSH y anticuerpos antitiroideos: descartar tiroiditis autoinmune.
- \* ANA, complemento, crioglobulinas: si se sospechan enfermedades autoinmunes.
- \* Test de liberación de histamina (prueba de suero autólogo): ayuda a identificar urticaria autoinmune.
- \* Pruebas cutáneas: si se sospechan alérgenos específicos.

## Tratamiento

### Medidas generales:

- \* Evitar desencadenantes conocidos.
- \* Suspender medicamentos sospechosos (AINES, antibióticos).
- \* Educación del paciente sobre la naturaleza benigna del trastorno.

### Tratamiento farmacológico:

#### 1. Antihistamínicos H1 no sedantes (1ª línea):

- \* Cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina.
- \* Dosis estándar y, si es necesario, hasta 4 veces la dosis diaria recomendada.

#### 2. Antihistamínicos H2 (adicional):

- \* Ranitidina o famotidina, si persisten los síntomas.

#### 3. Corticoesteroides sistémicos:

- \* Prednisona (uso breve, 3-7 días) solo en exacerbaciones graves.
- \* Evitar uso prolongado por efectos adversos.

#### 4. Omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE):

- \* Indicado en urticaria crónica espontánea refractaria a antihistamínicos.
- \* Mecanismo: reduce la expresión de receptores FcεRI en mastocitos y basófilos.

#### 5. \*\*Inmunosupresores (casos refractarios):

- \* Ciclosporina A: inhibe activación de mastocitos y linfocitos T.
- \* Hidroxicloroquina: especialmente en urticaria autoinmune.
- \* Montelukast (modificador de leucotrienos): ocasionalmente útil como coadyuvante.

#### Pronóstico

- \* Urticaria aguda: usualmente autolimitada.
- \* Urticaria crónica: puede persistir meses o años; hasta el 50% de los casos remiten espontáneamente en 6 meses a 1 año.
- \* Calidad de vida: significativamente afectada por prurito, alteraciones del sueño y ansiedad.

#### Bibliografía

- \* Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2014.
- \* Zuberbier T, et al. EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline: Management of urticaria. Allergy. 2018.
- \* Maurer M, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. Clin Rev Allergy Immunol. 2022.
- \* Gell PGH, Coombs RRA. The classification of allergic reactions underlying disease. Clinical Aspects of Immunology. 1963.

## ANAFILAXIA

Comúnmente se define la anafilaxia como un síndrome clínico de potencial riesgo vital caracterizado por su rápida instauración y sus manifestaciones multisistémicas. Este cuadro clínico se produce como resultado de la acción de los mediadores químicos liberados de forma súbita por mastocitos o basófilos. Esta liberación puede producirse como consecuencia de un mecanismo inmunológico IgE mediado (reacción anafiláctica) o un mecanismo no inmunológico (reacción anafilactoide). Ambas son clínicamente indistinguibles. En este trabajo únicamente se hace referencia a las reacciones anafilácticas mediadas por IgE.

### MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

El mecanismo fisiopatológico mediante el cual se produce una reacción anafiláctica (únicamente se describe a continuación las reacciones anafilácticas mediadas por IgE) se conoce como reacción de hipersensibilidad de tipo I o mediada por IgE según la clasificación de Coombs y Gell, o como reacción alérgica según la clasificación de Sell. En este proceso intervienen fundamentalmente tres elementos: alérgeno, IgE específica y células diana (mastocito y basófilo).

Las moléculas de IgE específica son formadas y secretadas por las células plasmáticas, previo reconocimiento del alérgeno y activación de clones de linfocitos B y T. Estas moléculas de IgE específica poseen la capacidad de unirse a los receptores de alta afinidad para la porción Fc que mastocitos y basófilos expresan en su membrana. La reacción se desencadena cuando los alérgenos sensibilizantes se adhieren a los sitios de unión presentes en la región Fab de la IgE que ya está unida a la célula diana (mastocito o basófilo), poniendo en marcha una cadena de acontecimientos que conducen a la degranulación celular y a la consiguiente liberación de mediadores que son los responsables de los síntomas clínicos observados en las reacciones anafilácticas.

Son mediadores preformados, almacenados en los gránulos y liberados en el momento de la activación celular:

- Histamina: aumenta la permeabilidad vascular, provoca la contracción del músculo liso, tiene acción quimiotáctica para eosinófilos y estimula la síntesis de prostaglandinas (PG), el sistema parasimpático y la secreción de moco. Su acción es breve, y es inhibida por los antihistamínicos H1 y en menor medida por los H2. Los niveles plasmáticos de histamina se correlacionan con la gravedad del cuadro.

- Serotonina: juega un papel poco importante.

– Heparina: ejerce una función anticoagulante.

– Enzimas como la hidrolasa y la triptasa que pueden activar al C3. La triptasa es la única proteína que se concentra de forma selectiva en los gránulos de los mastocitos humanos. Los niveles plasmáticos de triptasa son un indicador de la actividad de los mastocitos y se correlacionan con la gravedad clínica de la anafilaxia.

Otros mediadores, derivados del metabolismo del ácido araquidónico y que son generados de nuevo, tras la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, a partir del momento de la desgranulación, son:

– Tromboxano A<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> y PGD<sub>2</sub>: contraen el músculo liso bronquial, mientras que la PGE<sub>2</sub> lo dilata.

– Leucotrienos: LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> producen una contracción del músculo liso bronquial más tardía pero más duradera que la producida por la histamina. Además aumentan la permeabilidad vascular y facilitan la migración de células inflamatorias.

También hay que tener en cuenta el papel del factor de activación plaquetar (FAP), que promueve la liberación por parte de las plaquetas de factores quimiotácticos para eosinófilos, y el de los factores quimiotácticos como LTB<sub>4</sub>, ECF-A (factor quimiotáctico de eosinófilos para anafilaxis) y NCF-A (factor quimiotáctico de neutrófilos para anafilaxis)<sup>5</sup>.

#### FACTORES DE RIESGO

Los adultos tienen mayor predisposición que los niños para padecer una reacción anafiláctica, aunque hay que señalar que la anafilaxia por alimentos es más frecuente en niños. Las mujeres presentan mayor susceptibilidad para la reacción anafiláctica por látex (probablemente por una mayor exposición profesional) y para la reacción anafilactoidea por AAS y relajantes musculares<sup>4</sup>.

La sensibilización es más frecuente si el contacto con el antígeno se produce a través la mucosa que a través de la piel. La administración del antígeno por vía parenteral aumenta la frecuencia de aparición de reacciones anafilácticas así como la gravedad de las mismas.

Entre los sujetos atópicos existe una mayor incidencia de anafilaxia debida a alimentos y al látex.

Los sujetos sometidos a tratamiento con betabloqueantes no presentan una mayor incidencia de anafilaxia, pero cuando ésta aparece en uno de ellos, el cuadro es de mayor gravedad y refractareidad al tratamiento.

## ETIOLOGÍA

Son múltiples los agentes que se han descrito como desencadenantes de reacciones anafilácticas. Así entre las causas más frecuentes de este cuadro clínico se encuentran los fármacos, algunos alimentos, el látex, las picaduras de himenópteros, determinados parásitos (*Anisakis simplex*), el ejercicio físico y el frío. Todavía existe un porcentaje de casos no filiados y que se engloban dentro del concepto de anafilaxia idiopática.

Los fármacos constituyen el principal grupo de agentes causantes de anafilaxia en adultos. Los antibióticos pertenecientes al grupo de los betalactámicos son los fármacos que con mayor frecuencia producen un cuadro anafiláctico. También hay que destacar el papel de los AINES, especialmente las pirazolonas, como causantes de reacciones anafilácticas y cualquiera de ellos como desencadenante de reacciones anafilactoideas. La anafilaxia debida a la inmunoterapia con alergenos puede aparecer en el contexto de una técnica errónea de administración o dosificación, pero también puede aparecer como efecto secundario. Esto ocurre con mayor frecuencia en pacientes clínicamente inestables.

Los alimentos constituyen la primera causa de anafilaxia en niños y la segunda en adultos. Entre ellos destaca el papel de las frutas, frutos secos y mariscos en adultos, y el de la leche, los huevos y legumbres en niños. En términos generales podríamos afirmar que cuanto más se consume un alimento más fácilmente puede convertirse en alergénico, si bien hay ocasiones en las que las sensibilizaciones pueden aparecer tomando poca cantidad de un alimento e incluso con un intervalo de meses entre ingestas. La exposición a ciertos alimentos puede estar enmascarada por otros alimentos. Por otra parte, no debemos olvidar la posibilidad de reactividad cruzada entre alimentos, especialmente entre aquellos con proximidad taxonómica.

La sensibilización al látex y en consecuencia la incidencia de casos de anafilaxia secundarios a este alergeno, se encuentra en franco aumento. Ocurre de forma mucho más llamativa en la población sometida a mayor exposición: personal sanitario, pacientes con espina bífida, trabajadores de la industria del látex, pacientes sometidos a hemodiálisis, multiintervenidos, etc. El látex presenta reactividad cruzada con determinadas frutas con las que comparte ciertos determinantes alergénicos (kiwi, plátano, castaña, aguacate y papaya), por lo que un sujeto con hipersensibilidad al látex puede presentar una reacción anafiláctica al ingerir dichos frutos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La reacción se desarrolla habitualmente en algunos segundos o minutos, pero puede durar más de una hora, siendo la consecuencia de los efectos fisiopatológicos de la liberación de mediadores. La velocidad de aparición y las características clínicas varían en función de la sensibilización del sujeto y la concentración y vía de entrada del alergeno. La rapidez con que se inicia se

correlaciona con la gravedad del cuadro de tal manera que, a menor período de latencia entre el contacto con el alérgeno y el desencadenamiento de la reacción, mayor la gravedad de ésta.

Las manifestaciones clínicas que aparecen con mayor frecuencia son las cutáneas (urticaria y angioedema), seguidas por las respiratorias y en tercer lugar las cardiovasculares:

- Manifestaciones cardiovasculares: hipotensión, arritmias.
- Manifestaciones respiratorias: congestión nasal, rinorrea, estornudo, edema laríngeo, broncoespasmo.
- Manifestaciones cutáneas: prurito, eritema, urticaria, angioedema.
- Manifestaciones gastrointestinales: náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal.
- Manifestaciones neurológicas: cefaleas, acúfenos, vértigos, relajación de esfínteres, convulsiones, pérdida de conciencia.

En casos de mala evolución natural o de no administrar el tratamiento adecuado de forma inmediata puede producirse un desenlace fatal como consecuencia de una obstrucción respiratoria secundaria a edema de laringe o broncoespasmo severo, o al colapso circulatorio.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la anafilaxia es fundamentalmente clínico. Recoger una historia clínica detallada es esencial para la confirmación del diagnóstico inicial y la correcta actuación posterior. Debe recoger información detallada acerca de los acontecimientos inmediatamente anteriores al inicio del cuadro, tales como la ingesta de alimentos, la toma de fármacos, la realización de ejercicio, la picadura de insectos, contacto con materiales de látex.

También contamos con distintas técnicas *in vitro* que pueden ayudar en el diagnóstico. Entre ellas se encuentran la determinación de la triptasa e histamina en el suero del paciente. La triptasa es una endoproteasa presente de forma exclusiva en los mastocitos, de manera que resulta ser un marcador selectivo para identificar la activación de estas células. Además la triptasa tiene una prolongada vida media en sangre. Estas dos características hacen que la triptasa sea útil en el diagnóstico *a posteriori* de anafilaxia. Puesto que la concentración plasmática de triptasa es máxima a los 45 minutos de haberse iniciado la reacción, la extracción de la muestra ha de realizarse transcurrida una hora del inicio de los síntomas.

**Tabla 1.** Niveles de  $\beta$ -Tryptasa en suero o plasma en distintas entidades clínicas a valorar en el diagnóstico diferencial de la anafilaxia.

ENTIDAD CLÍNICA	TRIPTASA
Niveles normales	<1
Anafilaxia sistémica	
-Grave	>5
-Postmortem	>10
-Moderada	1-5
Mastocitosis sistémica	
- Situación basal	$\geq 1$
- Aguda	>1
Shock séptico, shock cardiogénico, síncope vasovagal, enfermedad del suero, vasculitis, traumatismo, síndrome del shock endotóxico, reacción de Mazzotti.	<1

Otro parámetro de laboratorio sería la determinación de histamina en plasma, pero éste resulta poco práctico debido, entre otros motivos, a la corta vida media de dicha sustancia y a la activación de la liberación de histamina con el traumatismo producido para la extracción de la muestra (la determinación de histamina estaría falseada).

Como método diagnóstico de la etiología de la anafilaxia, contamos con la determinación de IgE específica frente al alérgeno potencialmente causante de la reacción. Esta determinación se puede realizar mediante pruebas in vitro (determinación de IgE específica sérica) o mediante pruebas in vivo (prick y/o intradermorreacción, según técnicas descritas). Las pruebas intradérmicas han de realizarse con precaución debido al riesgo que existe de que éstas desencadenen la reacción anafiláctica. En los pacientes que han sufrido un episodio de anafilaxia como consecuencia de un determinado alérgeno, los niveles de IgE específica y pruebas cutáneas con él resultarán positivos.

En raras ocasiones es preciso realizar un test de provocación con el alérgeno para confirmar el diagnóstico. Únicamente se considerará necesario en el caso de que la clínica no sea lo suficientemente evidente y el resto de determinaciones realizadas sean negativas. La llevaremos a cabo con la mínima dosis de alérgeno y bajo estricta supervisión, con el fin de suspenderla ante la aparición de sintomatología por leve que esta sea e instaurar tratamiento si fuera necesario.

## TRATAMIENTO

### Objetivos

El objetivo que se ha de conseguir con el tratamiento correcto de la anafilaxia es evitar la mortalidad cuando se instaura un cuadro de anafilaxia en un sujeto, y posteriormente una vez este sea superado evitar la aparición de nuevos episodios.

### Tratamiento inmediato

Es de máxima importancia actuar con rapidez, ya que de ello depende, en los cuadros severos, que el desenlace no sea fatal. Tras una valoración rápida del compromiso cardiorrespiratorio, como se realiza en toda situación de máxima urgencia, ante la mínima sospecha de un cuadro de anafilaxia siempre ha de administrarse de forma precoz adrenalina y a continuación, determinar las medidas posteriores a adoptar. La adrenalina inhibe la liberación de mediadores mastocitarios, dilata las vías respiratorias y estimula el sistema cardiovascular. La dosis de adrenalina que se debe administrar en adultos es de 0,3 a 0,5 ml en una solución 1/1000, y 0,1ml por cada 10 Kg de peso en niños. Según la evolución se puede repetir la dosis de adrenalina cada 10-15 minutos hasta un máximo de 3 dosis, a partir de la cual se requeriría estrecha monitorización cardíaca en un servicio de cuidados intensivos. La vía de administración más adecuada de la adrenalina es la vía intramuscular ya que, debido a una mayor perfusión, se alcanza un pico de concentración plasmática más alto y con mayor rapidez que por vía subcutánea. La localización de elección para la inyección es la cara anterior del muslo donde se ha demostrado una mayor absorción en menos tiempo que en la región deltoidea. Debido al riesgo de inducción de isquemia miocárdica, infarto o arritmia que supone la administración de adrenalina, la vía endovenosa se reserva para situaciones límites, y se lleva a cabo bajo monitorización cardíaca.

Junto con la administración de adrenalina, el tratamiento inicial de la anafilaxia se dirige al mantenimiento de la vía aérea, la presión arterial y la perfusión tisular. Los fármacos como los antihistamínicos, hidrocortisona, aminofilina, salbutamol y expansores del plasma son los más frecuentemente utilizados en estas situaciones. Las indicaciones de uso de dichos fármacos, así como las dosis y vías de administración, no difieren de las utilizadas en otras situaciones de urgencia médica.

### Tratamiento a largo plazo

El objetivo del tratamiento a largo plazo en aquellos pacientes que ya han sufrido un episodio de anafilaxia es evitar la aparición posterior de nuevos episodios<sup>26</sup>. Para conseguirlo se debe llevar a cabo un abordaje multidisciplinar del paciente, en el que tienen que estar coordinados el alergólogo y el médico de atención primaria y/o pediatra.

La prevención de la anafilaxia en pacientes que ya han sufrido un episodio es individualizada y se basa en la evitación de los agentes conocidos como desencadenantes de episodios anteriores.

En la anafilaxia inducida por fármacos hay que evitar el fármaco que se ha identificado como causante. A veces surge la obligación de restringir la toma de todos los fármacos de un mismo grupo, por lo que hay ofrecer al paciente otras alternativas terapéuticas.

## MIASTENIA GRAVIS

En el caso de la anafilaxia por alimentos es imprescindible la conducta de evitación a pesar de que ello puede suponer grandes dificultades. El paciente tiene que saber que el alérgeno causante se puede encontrar enmascarado en otros alimentos (aditivos alimentarios, ingredientes de alimentos manufacturados) y que con mínimas cantidades de ingesta del alérgeno se puede desencadenar la reacción (evitar la contaminación del plato por utensilios de cocina con restos del alimento causante, evitar la contaminación de un alimento por el alimento causante).

La evitación del látex también puede suponer dificultades, especialmente si el paciente pertenece al ámbito profesional sanitario ya que además de evitar el contacto cutáneo hay que evitar el contacto con los alérgenos aerosolizados del látex. Para solucionar este problema se están llevando a cabo intervenciones ocupacionales y se están creando lugares de trabajo libres de látex. También hay que tener en cuenta las posibles exposiciones accidentales al látex como puede ocurrir al ingerir un alimento que ha sido manipulado con guantes de látex, someterse a exploraciones médicas, contactar con material de caucho (ruedas) o juguetes tan simples como los globos hinchables. No hay que olvidar que el paciente también debe evitar la ingesta de ciertos alimentos que presentan reactividad cruzada con este alérgeno (kiwi, plátano, patata, castaña, aguacate y papaya).

Si la anafilaxia ha sido producida por picadura de un himenóptero, el paciente tiene que aprender a reconocer a estos insectos para rehuirlos y evitar aquellas situaciones que aumenten la probabilidad de una picadura por dicho insecto (caminar descalzo por la hierba, vestirse con prendas llamativas, trabajos de jardinería, recoger fruta de los árboles, acercarse a contenedores de basura,...). En los pacientes con anafilaxia cuyo agente causal es el veneno de himenópteros hay una clara indicación de inmunoterapia específica, ya que la administración de ésta reduce de forma importante la aparición de un episodio de reacción sistémica en caso de nueva picadura.

Es fundamental explicar al paciente que a pesar de la puesta en marcha de medidas profilácticas para evitar la aparición de nuevos episodios de anafilaxia, estos pueden desencadenarse, por lo que el paciente debe aprender a reconocer los síntomas prodrómicos o iniciales de la enfermedad para que cuando los detecte inmediatamente se ponga en contacto con un servicio médico. Dada la rapidez de evolución del cuadro de anafilaxia una vez que se instaura, se debe además enseñar al paciente a auto administrarse la adrenalina y educarle para que lleve siempre consigo el fármaco.

La miastenia gravis es el trastorno más común dentro de las enfermedades que afectan a la transmisión neuromuscular. Actualmente es uno de los trastornos autoinmunes mejor definidos y entendidos. Esta se caracteriza por debilidad y fatiga de forma fluctuante y en combinación variable de los músculos oculares, funciones bulbares, de las extremidades y de los músculos respiratorios. Estos síntomas son el resultado de un ataque inmunológico contra la membrana postsináptica de la unión neuromuscular.

El diagnóstico de la miastenia gravis depende tanto de pruebas clínicas como serológicas. Es una enfermedad que puede ser controlada de forma efectiva con las distintas líneas terapéuticas actuales, incluso logrando la remisión de esta. A continuación, presentamos una actualización de esta interesante enfermedad

## Epidemiología

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad que podría catalogarse de poco frecuente, que afecta en torno a 10.000 personas en total en España. Cada año se diagnostican unos 700 casos nuevos aproximadamente, según la Sociedad Española de Neurología. La prevalencia de la enfermedad ha ido en aumento debido a los avances en su diagnóstico y la mejor esperanza de vida.

La MG puede manifestarse a cualquier edad, aunque suele tener dos picos: uno temprano en la segunda-tercera década (de predominio femenino) y otro tardío en la octava década (de predominio masculino).

Actualmente se sabe que la MG puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes como la neuromielitis óptica, la enfermedad tiroidea autoinmune, la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico<sup>1</sup>.

## Patogenia

La MG es una enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos que causa debilidad de los músculos esqueléticos al alterar la unión neuromuscular. Los síntomas aparecen principalmente en la adolescencia y la edad adulta, siendo mayoritariamente un trastorno adquirido. La aparición en recién nacidos y en la infancia se conoce como miastenia congénita.

El principal autoanticuerpo causante de la MG es contra el receptor de acetilcolina (AChR), aunque recientemente se conoce que los autoanticuerpos dirigidos contra la tirosina quinasa del receptor específico de músculo (MuSK) tienen un papel destacado en su desarrollo. Los autoanticuerpos están presentes en el 80% de los pacientes afectados de MG. Existen diferencias entre

las manifestaciones clínicas de la MG en función del autoanticuerpo causante o la acción de ambos<sup>2,3</sup>.

Los linfocitos T también son importantes en la MG, ya que pueden atacar al receptor de acetilcolina al estimular la secreción de anticuerpos por parte de las células B<sup>4</sup>.

Incluso se conoce una forma de MG seronegativa o MG anticuerpo negativa para ambos anticuerpos (AChR y MuSK). Pese a ello la MG seronegativa tiene prácticamente las mismas características clínicas que las formas seropositivas<sup>5</sup>.

Actualmente el timo se propone como el origen de los antígenos causantes de la autoinmunidad en la miastenia, al presentar la mayoría de los pacientes seropositivos anomalías en este órgano. Además, la enfermedad a menudo remite después de la timectomía<sup>2,3</sup>.

La MG es por tanto un trastorno que cumple todos los criterios para considerarse una enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos.

### **Manifestaciones clínicas**

Hay dos formas clínicas de la miastenia gravis:

MG ocular: la debilidad se limita a los párpados y los músculos extraoculares.

MG generalizada: la debilidad afecta tanto a los músculos oculares como a las funciones bulbares (masticación, disartria, disfagia...), de los miembros o los músculos respiratorios.

Pese a que más de la mitad de los pacientes presentan síntomas oculares como ptosis y / o diplopía, alrededor del 50% de estos desarrollarán la forma generalizada. De la manera inversa, muchos pacientes que se presentan sin manifestaciones oculares la desarrollarán con los años<sup>6</sup>.

Respecto a la debilidad o fatiga esta se caracteriza por el empeoramiento de la fuerza contráctil de los músculos, no por una sensación de cansancio. La presencia de cansancio muscular sin debilidad muscular no es característica de la MG. La característica principal de los pacientes que la sufren es la debilidad fluctuante de los músculos afectados, pudiendo aparecer a lo largo del día, siendo más común al final del día o la noche, o después del ejercicio. Al inicio de la enfermedad pueden encontrarse asintomáticos a lo largo del día. Los síntomas pueden incluso remitir de forma espontánea durante semanas o más tiempo<sup>7</sup>.

Actualmente se reconocen tres etapas en la enfermedad marcadas por la respuesta al tratamiento, aunque estas se han alterado por la inmunoterapia moderna.

Primera fase: fase activa con mayor fluctuación y sintomatología, ocurriendo la mayoría de las crisis miasténicas en este período de inicio.

Segunda fase: los síntomas son más estables, pero la sintomatología es aún persistente, pudiendo empeorar por desencadenantes como una infección o cambios en el tratamiento.

Tercera fase: fase de remisión. El paciente puede estar incluso libre de síntomas sin tratamiento.

Hacer una especial mención a la crisis miasténica causada por una debilidad bulbar grave que produce disfagia intensa e insuficiencia respiratoria neuromuscular, siendo una condición que amenaza la vida del paciente. Esta puede aparecer en cualquiera de las tres fases anteriores. En ocasiones se puede presentar como un aumento de la debilidad generalizada, siendo una advertencia de una rápida instauración de insuficiencia respiratoria<sup>8</sup>.

Como mencionamos anteriormente, el timo está íntimamente relacionado con la patogénesis de la MG, pudiendo asociar la enfermedad tumores tímicos y otros trastornos autoinmunes.

En aquellos pacientes con patología tímica o hiperplasia tímica, el tumor predominante es el timoma, presente en hasta un 15%. Aun así se han descrito formas de tumores tímicos invasivos, así como la asociación de estos con otras neoplasias fuera del órgano (cáncer de pulmón o linfomas). Por tanto las pruebas de imagen son un componente importante en la evaluación de cualquier paciente afecto de MG.

La comorbilidad con otros trastornos autoinmunes se presenta en un 10% de los pacientes, como la enfermedad tiroidea autoinmune, el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la miastenia gravis se basa tanto en las manifestaciones clínicas como en las pruebas serológicas para autoanticuerpos y los estudios electrofisiológicos.

Otras pruebas como la prueba del Tensilon y la prueba del paquete de hielo, pese a ser fáciles de realizar y ser sensibles, presentan limitaciones debido al exceso de resultados falsos positivos. Actualmente son consideradas un elemento complementario a la exploración neurológica antes que una prueba diagnóstica.

## Las pruebas serológicas

La demostración de los anticuerpos AChR y/o MuSK, presentes en aproximadamente el 90% de los pacientes con enfermedad generalizada, proporciona la confirmación de laboratorio de la miastenia gravis.

En aquellos con enfermedad puramente ocular, la sensibilidad de las pruebas para determinar los autoanticuerpos es considerablemente menor, ya que solo aparecen aproximadamente en la mitad de los pacientes.

Como mencionamos anteriormente existe una variante seronegativa de la MG, presente en el 6-12% de los pacientes. El diagnóstico se alcanza gracias a la clínica junto con las pruebas electrofisiológicas. Estos son más propensos a presentar la enfermedad puramente ocular y responder mejor al tratamiento.

### **Las pruebas electrofisiológicas**

Estas son la estimulación nerviosa repetitiva y la electromiografía de fibra única, siendo un complemento importante de las pruebas serológicas para confirmar el diagnóstico.

La estimulación nerviosa repetitiva: es la prueba de electrodiagnóstico utilizada con mayor frecuencia. La prueba se realiza colocando un electrodo de registro en el músculo que deseamos estudiar, que detecta la estimulación que realizamos sobre el nervio motor que lo inerva. El estudio se considera anormal si la intensidad de la señal decae tras realizar alrededor de 10 repeticiones, siendo lo normal que esta señal siempre fuese la misma. Destacar que esta respuesta decreciente no es específica de la MG, pudiéndose ver en otras enfermedades de la motoneurona y la transmisión neuromuscular.

Electromiografía de fibra única: es una técnica más exigente y sensible que la estimulación nerviosa repetitiva, pero está menos disponible. Esta técnica compara los potenciales de acción de dos fibras musculares inervadas por el mismo axón motor. El retraso de conducción de la una con la otra se conoce como «jitter».

### **Tratamiento de la miastenia**

Actualmente existen cuatro líneas de tratamiento básicas para la MG:

- 1.Tratamientos sintomáticos: agentes anticolinesterasa.
- 2.Tratamientos inmunomoduladores crónicos: glucocorticoides y otros fármacos inmunosupresores.
- 3.Tratamientos inmunomoduladores rápidos: plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas.
- 4.Tratamiento quirúrgico: timentomía.

El tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa se considera la primera línea de tratamiento de la MG sintomática, siendo la piridostigmina (Mestinon®) el fármaco de elección. Algunos de los pacientes logran el control de la enfermedad con esta única línea de tratamiento.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa solo proporcionan una terapia sintomática y por lo general no son suficientes para la MG generalizada. Cuando estos no logran el alivio sintomático total o solo logran una respuesta temporal, se recomienda agregar inmunoterapia al tratamiento. La mayoría de los pacientes con MG necesitarán algún tipo de inmunoterapia.

Los fármacos inmunológicos que se utilizan más comúnmente en la MG son los glucocorticoides, la azatioprina, la ciclosporina o el micofenolato mofetil. En otras circunstancias como la MG de mal control se pueden emplear otros fármacos o técnicas como el rituximab, el tacrolimus, la administración periódica de inmunoglobulinas o la plasmaféresis.

#### Recomendaciones para el tratamiento de la MG

- 1.

Los agentes anticolinesterasa como la piridostigmina son la primera línea de tratamiento de la MG. No existe una dosis fija de este fármaco, por lo que la dosis debe ser cuidadosamente individualizada para conseguir alivio sintomático frente a la aparición de efectos secundarios colinérgicos<sup>16</sup>.

- 2.

Ante la persistencia significativa de los síntomas o su reaparición a pesar de dosis suficientes de piridostigmina, o cuando los efectos secundarios impiden la dosificación eficaz, es necesaria la inmunoterapia.

- 3.

Los glucocorticoides orales como la prednisona son el fármaco inicial para la mayoría de los pacientes con MG que requieren la utilización de inmunoterapia. Dosis moderadas de glucocorticoides logran una remisión total de los síntomas en un 30% de los pacientes y una marcada mejoría en hasta un 50%<sup>17</sup>.

- 4.

En aquellos pacientes que no responden o toleran la terapia inmunológica con glucocorticoides, se sugiere el uso de fármacos ahorradores como azatioprina o micofenolato. Ciclosporina o tacrolimus son alternativas razonables a los anteriores. La elección de uno u otro dependerá de las características del paciente.

- 5.

Una pequeña proporción de pacientes con MG son refractarios a los fármacos mencionados o están limitados por sus efectos tóxicos. En estos pacientes refractarios puede ser beneficioso el uso de rituximab o de inmunoglobulina intravenosa mensual.

- 6.

La plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa actúan rápidamente tras la administración, pero su efecto es de corta duración. Es por eso por lo que están reservadas para determinadas situaciones: crisis miasténica, antes de cirugías como la timectomía o como terapia «puente» hasta el inicio del efecto de inmunoterapias. También se emplea en la miastenia refractaria como terapia coadyuvante a otros tratamientos<sup>18</sup>.

- 7.

La necesidad de timectomía queda sujeta, por un lado a la aparición de timoma, donde claramente se necesita tratamiento quirúrgico, y por otro al fracaso del tratamiento farmacológico. Esta debe plantearse en paralelo al tratamiento sintomático y agentes inmunoterápicos para la MG, debido a su potencial beneficio a largo plazo.

### **Recomendaciones ante el paciente con MG en Atención Primaria**

Los pacientes que sufren de MG son considerados pacientes crónicos e inmunodeprimidos. Por ello tienen mayor riesgo de exacerbaciones miasténicas y compromiso vital durante cualquier tipo de infección.

Como médicos de Atención Primaria debemos recomendar la vacunación antigripal anual y la vacuna antineumocócica para todos los pacientes. Las vacunas vivas atenuadas deben evitarse. De la misma forma debemos de realizar tratamiento antibiótico precoz ante cualquier sospecha de infección<sup>20</sup>.

Debemos tener especial cuidado con el uso de medicamentos en los pacientes con MG, ya que algunos tratamientos de uso habitual pueden exacerbar la enfermedad, pudiendo causar una crisis miasténica.

Dentro de estos fármacos encontramos antibióticos como fluoroquinolonas, clindamicina, vancomicina, telitromicina o los aminoglucósidos. También aquellos fármacos depresores respiratorios, como las benzodiazepinas. También medicamentos anticonvulsivos como la fenitoína o la gabapentina. Una especial mención al tratamiento con estatinas, que pueden desenmascarar la miastenia o exacerbarla debido a la conocida miotoxicidad.

Como norma general ante cualquier empeoramiento de un paciente con MG buscaremos un origen iatrogénico.

Para el manejo adecuado de esta enfermedad crónica desde Atención Primaria es recomendable:

- 1. La actualización de conocimientos sobre MG entre los médicos de familia.
- 2. La educación sanitaria de los pacientes con MG facilitando la información que les permita conocer su enfermedad, su tratamiento y su pronóstico.
- 3. Poner en contacto a nuestro paciente con asociaciones de pacientes, como por ejemplo Asociación Miastenia de España (AMES)

# Síndrome de Guillain-Barré

## 1. Definición

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una **neuropatía periférica aguda, inflamatoria y autoinmune** que afecta principalmente a las raíces nerviosas y los nervios periféricos. Su presentación clínica típica es una **parálisis flácida ascendente de evolución rápida**, acompañada de arreflexia, con o sin afectación sensitiva y autonómica. Se considera una **emergencia neurológica** y es la causa más común de parálisis aguda flácida en el mundo.

## 2. Epidemiología

- **Incidencia global:** 1–2 casos por cada 100,000 personas por año.
- **Edad:** Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más común en adultos mayores de 50 años.
- **Sexo:** Afecta más a hombres que a mujeres (proporción aproximada de 1.5:1).
- **Estacionalidad:** Puede tener picos en temporadas invernales o después de epidemias virales.
- **Factores desencadenantes:**
  - **Infecciones previas (60-70%):**
    - *Campylobacter jejuni* (bacteria más asociada, relacionada a formas axonales).
    - Virus: CMV, EBV, VIH, Influenza, SARS-CoV-2.
    - Infecciones respiratorias y gastrointestinales.
  - **Vacunas (en casos raros):**
    - Especialmente reportado en la vacunación contra la gripe estacional (riesgo muy bajo: 1 a 2 casos por millón).
  - **Cirugías, traumatismos, embarazo o enfermedades autoinmunes.**

## 3. Fisiopatología

El SGB es el resultado de un proceso autoinmune en el que el sistema inmunológico ataca los componentes del sistema nervioso periférico, específicamente la mielina o los axones de los nervios periféricos.

### Mecanismo inmunológico:

- Se basa en el fenómeno de **mimetismo molecular**, donde epítomos de agentes infecciosos (como *Campylobacter jejuni*) comparten similitudes estructurales con gangliósidos presentes en las membranas neuronales.
- Se produce una respuesta de anticuerpos o linfocitos T que reconoce erróneamente a las estructuras nerviosas como extrañas.

- Se activa el complemento, se reclutan macrófagos, y se induce daño desmielinizante o axonal.

### Subtipos fisiopatológicos:

1. **AIDP (Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda):**
  - Subtipo más común en América y Europa.
  - Desmielinización de nervios motores y sensitivos.
2. **AMAN (Neuropatía axonal motora aguda):**
  - Común en Asia y América Latina.
  - Daño axonal sin desmielinización.
  - Asociada a *C. jejuni*.
3. **AMSAN (Neuropatía axonal motora y sensitiva aguda):**
  - Variante más severa; afecta tanto fibras motoras como sensitivas.
4. **Síndrome de Miller-Fisher:**
  - Tríada: oftalmoplejía + ataxia + arreflexia.
  - Asociado a anticuerpos anti-GQ1b.

### 4. Manifestaciones clínicas

La presentación clínica puede variar dependiendo del subtipo, pero las características generales incluyen:

#### Fase de instalación (aguda):

- **Debilidad muscular progresiva, simétrica y ascendente**, comenzando en piernas y ascendiendo a tronco y brazos.
- **Arreflexia o hiporreflexia** generalizada.
- **Parestesias** o síntomas sensitivos leves, generalmente distales.
- **Dolor neuropático** en espalda o extremidades.
- **Parálisis facial bilateral** (en 50% de los casos).
- **Compromiso bulbar:** disfagia, disartria.
- **Afectación respiratoria:** hasta 25% requieren ventilación mecánica.
- **Disautonomía:** arritmias, hipotensión/hipertensión, íleo paralítico, retención urinaria, diaforesis.

#### Fase de meseta:

- Aparece después de 2–4 semanas.
- Estabilización de los síntomas, sin progresión.
- Puede durar días o semanas.

#### Fase de recuperación:

- Recuperación funcional que puede durar semanas a meses.
- En los casos axonales, la recuperación es más lenta y a veces incompleta.

## 5. Diagnóstico

### Criterios diagnósticos de Brighton (2010):

Establecen niveles de certeza diagnóstica para SGB. Nivel 1 es el más alto.

### Criterios clínicos esenciales:

- Debilidad progresiva de más de una extremidad.
- Arreflexia (aunque puede estar presente en alguna región).

### Criterios de apoyo:

- Progresión en menos de 4 semanas.
- Simetría relativa.
- Afectación de nervios craneales.
- Disautonomía.
- Fiebre ausente al inicio.
- Niveles normales de leucocitos en LCR.

### Estudios diagnósticos:

- **Electromiografía (EMG) y estudios de conducción nerviosa:**
  - Diferencian entre formas desmielinizantes y axonales.
  - Hallazgos típicos en AIDP: latencias prolongadas, bloqueos de conducción, disminución de velocidades.
- **Punción lumbar:**
  - **Disociación albúmino-citológica:** aumento de proteínas en LCR (>45 mg/dL) con celularidad normal (<10 células/mm<sup>3</sup>), típica después de la primera semana.
- **Anticuerpos séricos (en algunas variantes):**
  - Anti-GM1: asociado a formas axonales.
  - Anti-GQ1b: asociado a síndrome de Miller-Fisher.
- **Imagen por RM:**
  - Útil para descartar diagnósticos diferenciales.
  - Puede mostrar realce de raíces espinales.

## 6. Tratamiento

### Objetivos generales:

- Frenar la progresión de la enfermedad.
- Prevenir y tratar complicaciones.
- Asegurar soporte vital.

### Fase aguda:

1. **Inmunoterapia específica (dentro de los primeros 14 días):**
  - **Inmunoglobulina intravenosa (IVIG):** 0.4 g/kg/día por 5 días.
  - **Plasmaféresis:** 4–6 sesiones en 7–14 días.
  - *Nota:* No se recomienda combinar ambas terapias.
2. **Soporte respiratorio:**
  - Evaluar capacidad vital forzada <20 mL/kg.
  - Signos de hipoventilación → intubación preventiva.
3. **Soporte hemodinámico y manejo de disautonomía:**
  - Monitoreo continuo en UCI.
  - Medidas para evitar fluctuaciones de TA y arritmias.
4. **Profilaxis tromboembólica:**
  - Heparina de bajo peso molecular + medias compresivas.

#### **Fase de meseta:**

- Monitoreo neurológico.
- Prevención de úlceras por presión.
- Terapia física pasiva para evitar contracturas.

#### **Fase de recuperación:**

- **Rehabilitación neuromuscular intensiva.**
- **Atención psicológica** y soporte emocional.
- La recuperación completa puede tomar 6–12 meses.
- Algunos pacientes presentan secuelas motoras o sensitivas persistentes.

#### **7. Pronóstico**

- **Mortalidad:** 3–7%, mayor en casos con afectación respiratoria.
- **Secuelas permanentes:** 10–20%, especialmente en formas axonales.
- **Factores de mal pronóstico:**
  - Edad avanzada.
  - Inicio rápido de síntomas.
  - Necesidad temprana de ventilación mecánica.
  - Subtipos axonales (AMAN, AMSAN).

#### **8. Bibliografía (estilo Vancouver simplificado)**

1. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2016;388(10045):717–727.

2. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):123–133.
3. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8):469–482.
4. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2005;366(9497):1653–1666.

# Vasculitis

## 1. Definición

La vasculitis es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la inflamación y daño de la pared de los vasos sanguíneos, lo cual puede comprometer arterias, venas o capilares de cualquier tamaño y en prácticamente cualquier órgano. Esta inflamación puede conllevar a necrosis, estenosis, trombosis o aneurismas, con daño tisular secundario.

Desde el punto de vista inmunológico, muchas vasculitis tienen mecanismos autoinmunes, frecuentemente mediados por complejos inmunes, autoanticuerpos (como los ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos) o células inmunes disfuncionales que inducen inflamación crónica.

## 2. Epidemiología

La epidemiología de las vasculitis varía ampliamente según el tipo, el grupo etario y la región geográfica.

- Vasculitis de vasos grandes:

- Arteritis de células gigantes (ACG): adultos mayores de 50 años, incidencia de 15-25/100,000.

- Arteritis de Takayasu: mujeres jóvenes (<40 años), más frecuente en Asia, 1-2/millón/año.

- Vasculitis de vasos medianos:

- Poliarteritis nodosa (PAN): incidencia global de 2-9/millón/año.

- Kawasaki: niños <5 años, prevalencia en Japón hasta 200/100,000.

- Vasculitis de vasos pequeños:

- Granulomatosis con poliangeitis (Wegener): 10-20/millón.

- Vasculitis IgA: 10-20/100,000 niños.

Factores de riesgo: predisposición genética, infecciones, tabaquismo, fármacos y otras enfermedades autoinmunes.

## 3. Clasificación de las Vasculitis

La clasificación de las vasculitis ha evolucionado a través de los años. El sistema más aceptado actualmente es el propuesto por la **Chapel Hill**

**Consensus Conference (CHCC)**, actualizado en 2012, que organiza las vasculitis según el tamaño predominante de los vasos afectados, con categorías adicionales para vasculitis secundaria y aquellas asociadas a ANCA.

## **A. Según el tamaño del vaso**

### **Vasculitis de vasos grandes**

**Arteritis de células gigantes (ACG):** Afecta principalmente ramas de la carótida externa (arteria temporal) y aorta.

**Arteritis de Takayasu:** Involucra la aorta y sus ramas principales. Suele presentarse en mujeres jóvenes.

### **Vasculitis de vasos medianos**

**Poliarteritis nodosa (PAN):** Compromete arterias musculares medianas, sin glomerulonefritis ni ANCA.

**Enfermedad de Kawasaki:** Típica de la infancia. Afecta coronarias y puede causar aneurismas.

### **Vasculitis de vasos pequeños**

#### **ANCA positivas:**

Granulomatosis con poliangitis (GPA): Involucra nariz, pulmones y riñones.

Poliangitis microscópica (MPA): Similar a GPA pero sin granulomas.

Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (EGPA): Asociada a asma y eosinofilia.

#### **ANCA negativas:**

Vasculitis IgA (Henoch-Schönlein): Con púrpura palpable, artralgias, dolor abdominal y glomerulonefritis.

Crioglobulinemia mixta: Frecuente en hepatitis C.

Vasculitis urticariforme hipocomplementémica: Cuadro cutáneo con compromiso sistémico.

---

## **B. Según presencia de ANCA**

Los ANCA son autoanticuerpos contra componentes del citoplasma de los neutrófilos:

**c-ANCA:** Contra la proteinasa 3 (PR3). Típico en GPA.

**p-ANCA:** Contra la mieloperoxidasa (MPO). Común en MPA y EGPA.

La detección de ANCA orienta el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Las vasculitis ANCA positivas suelen afectar riñón y pulmón y requieren tratamiento inmunosupresor intenso.

---

### **C. Vasculitis secundaria**

Pueden estar asociadas a:

**Infecciones** (VHB, VHC, VIH, COVID-19)

**Fármacos** (hidralazina, alopurinol, minociclina)

**Enfermedades del tejido conectivo** (lupus, artritis reumatoide, Sjögren)

**Neoplasias** (vasculitis paraneoplásicas)

---

### **D. Vasculitis localizada vs sistémica**

**Localizada:** Ej. vasculitis cutánea leucocitoclástica.

**Sistémica:** Compromiso multiorgánico (pulmones, riñones, SNC, etc.).

## **4. Manifestaciones clínicas, criterios diagnósticos y etapas**

Las vasculitis presentan un amplio espectro de síntomas según el tamaño del vaso afectado y los órganos comprometidos. Se distinguen **síntomas constitucionales generales** y **síntomas específicos por tipo de vasculitis**.

### **A. Manifestaciones clínicas generales**

Fiebre persistente

Malestar general y fatiga

Pérdida de peso no intencionada

Artralgias o artritis migratoria

Púrpura palpable (característica de vasculitis de vasos pequeños)

Neuropatía periférica (mononeuritis múltiple)

Hipertensión secundaria a compromiso renal

Hematuria y proteinuria (glomerulonefritis)

---

## **B. Manifestaciones y criterios diagnósticos por tipo**

### **1. Arteritis de células gigantes (ACG) – vasos grandes**

◆◆ Criterios del American College of Rheumatology (ACR, 1990)  
Se requiere **≥ 3 de los 5** siguientes:

Edad  $\geq$  50 años

Cefalea reciente

Anomalía en la arteria temporal (dolor o disminución del pulso)

VSG  $>$  50 mm/h

Biopsia positiva con infiltrado mononuclear  $\pm$  células gigantes

**Síntomas clave:** Cefalea temporal, claudicación mandibular, alteración visual (amaurosis fugaz), síntomas constitucionales.

### **2. Arteritis de Takayasu – vasos grandes**

◆◆ Criterios ACR (1990), se requieren  $\geq$  3 de 6:

Edad de inicio  $<$  40 años

Claudicación de extremidades

Disminución del pulso braquial

Diferencia de TA  $>$  10 mmHg entre brazos

Soplo sobre subclavia o aorta

Arteriografía anormal

**Síntomas clave:** Claudicación de brazos o piernas, síncope, soplos vasculares, hipertensión renovascular.

### 3. Poliarteritis nodosa (PAN) – vasos medianos

Criterios ACR (1990), se requieren  $\geq 3$  de 10:

Pérdida de peso  $\geq 4$  kg

Livedo reticularis

Dolor testicular

Mialgias

Neuropatía periférica

Hipertensión diastólica  $> 90$  mmHg

Aumento de urea/creatinina

Positividad para VHB

Arteriografía anormal

Biopsia con infiltrado leucocitario

**Síntomas clave:** Dolor abdominal postprandial, mononeuritis, púrpura, HTA, compromiso renal sin glomerulonefritis.

### 4. Granulomatosis con poliangeítis (GPA) – vasos pequeños

◆◆ Criterios ACR (1990),  $\geq 2$  de 4:

Afección nasal u oral (úlceras, secreción)

Anomalía en radiografía pulmonar

Sedimento urinario anormal (hematuria, cilindros)

Biopsia con granulomas

**Síntomas clave:** Sinusitis crónica, hemoptisis, glomerulonefritis rápidamente progresiva, c-ANCA (+).

### 5. Poliangeitis microscópica (MPA)

**Síntomas clave:** Similar a GPA pero sin granulomas. Predomina glomerulonefritis y hemorragia alveolar. p-ANCA (+).

### 6. Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (EGPA)

**Triada clínica:**

Asma severa

Eosinofilia > 10%

Vasculitis sistémica (neuropatía, pulmonar, cardíaca)

**Criterios ACR 1990 (≥ 4 de 6):**

Asma

Eosinofilia > 10%

Neuropatía

Infiltrados pulmonares migratorios

Sinusitis

Biopsia con eosinófilos perivasculares

### C. Etapas clínicas de evolución

Muchas vasculitis, especialmente EGPA y PAN, cursan en **fases clínicas**:

**Fase prodrómica:** síntomas constitucionales, fiebre, artralgias.

**Fase aguda (inflamatoria):** daño vascular con manifestaciones clínicas órgano-específicas (renal, pulmonar, neurológica).

**Fase de secuelas:** fibrosis, necrosis, insuficiencia orgánica crónica.

## Diagnóstico de las Vasculitis

El diagnóstico de vasculitis se basa en una combinación de **criterios clínicos, hallazgos de laboratorio, estudios por imagen y confirmación histopatológica**. Debido a su heterogeneidad, es fundamental individualizar la evaluación según el tipo de vasculitis sospechada.

### A. Evaluación inicial general

#### 1. Historia clínica y exploración física

Duración y distribución de los síntomas

Historia de infecciones, enfermedades autoinmunes o cáncer

Uso de medicamentos (fármacos inductores)

Afección sistémica: fiebre, pérdida de peso, fatiga

Hallazgos como púrpura palpable, soplos, lesiones necróticas, neuropatía periférica, hipertensión, etc.

#### 2. Laboratorios generales

Hemograma: anemia normocítica, leucocitosis, trombocitosis

VSG y PCR: elevadas

Función renal: creatinina, BUN

EGO: hematuria, proteinuria, cilindros

Transaminasas y función hepática (descartar hepatitis B/C)

Electrolitos y pruebas de función tiroidea si hay sospecha de endocrinopatía asociada

### B. Estudios inmunológicos específicos

Prueba	Indicaciones	Hallazgos
<b>ANCA</b> (c-ANCA/PR3, p-ANCA/MPO)	GPA, MPA, EGPA	c-ANCA (+) en GPA, p-ANCA (+) en MPA/EGPA
<b>Anticuerpos antinucleares (ANA)</b>	Vasculitis secundaria (LES, Sjögren)	Positivos en enfermedades del tejido conectivo
<b>Crioglobulinas</b>	Sospecha	de Positivas en infecciones o

Prueba	Indicaciones	Hallazgos
	crioglobulinemia mixta	VHC
C3 y C4	Vasculitis hipocomplementémica	Disminuidos
IgA	Sospecha de vasculitis IgA	Aumentada
Serologías virales (VHB, VHC, VIH)	PAN, crioglobulinemia	VHB + en PAN, VHC + en crioglobulinemia

### C. Estudios por imagen

**Angiografía** (preferente en PAN y Takayasu): Estenosis, aneurismas, trombosis

**TC o RM vascular:** visualiza vasos de gran calibre (Takayasu, ACG)

**Radiografía y TAC torácico:** infiltrados alveolares en GPA o MPA

**Ecografía Doppler:** arteria temporal en ACG

### D. Biopsia (gold standard)

La confirmación definitiva de vasculitis se obtiene mediante biopsia del órgano afectado:

**Arteria temporal (ACG):** infiltrado inflamatorio con células gigantes

**Riñón (GPA, MPA):** glomerulonefritis necrosante con semilunas

**Piel:** vasculitis leucocitoclástica con depósitos de inmunoglobulinas

**Nervio periférico o músculo:** infiltrado inflamatorio perivascular

La biopsia renal tiene gran valor diagnóstico en vasculitis ANCA (+), mientras que la biopsia cutánea es útil en vasculitis por IgA, urticariforme, o crioglobulinemia.

### E. Criterios diagnósticos combinados

**ACR + Chapel Hill** ofrecen una guía estructurada para clasificación.

**EULAR/ACR 2022** introdujo nuevos criterios de clasificación para GPA, MPA y EGPA que incorporan puntos ponderados según hallazgos clínicos, imagenológicos y serológicos.

## Ejemplo de criterios para GPA (EULAR/ACR 2022):

c-ANCA (PR3) +5 pts

Biopsia con granulomas +4 pts

Hemorragia alveolar +3 pts

Sinusitis +1 pt

p-ANCA (MPO) -1 pt

Un puntaje  $\geq 5$  establece clasificación como GPA.

## Tratamiento de las Vasculitis

El tratamiento depende del tipo de vasculitis, el órgano afectado y la severidad de la enfermedad. En general, se divide en dos fases:

### A. Fase de inducción de remisión

- Controlar la inflamación activa
- Prevenir daño orgánico irreversible

### B. Fase de mantenimiento de remisión

- Evitar recaídas
- Reducir efectos adversos de la inmunosupresión

### A. Tratamiento general de vasculitis graves (con afectación orgánica severa)

#### 1. Primera línea: inmunosupresores + glucocorticoides

Fármaco	Indicaciones principales
Glucocorticoides (prednisona o metilprednisolona EV)	Todos los tipos en fase aguda
Ciclofosfamida	GPA, MPA, PAN graves (renal, pulmonar, neurológica)
Rituximab	Alternativa a ciclofosfamida en GPA o MPA (particularmente en recaídas o pacientes fértiles)
Metotrexato	GPA o MPA sin afectación severa
Micofenolato mofetilo	Mantenimiento en GPA/MPA o alternativa en EGPA

## 2. Terapia biológica

**Rituximab:** depleción de células B; útil en GPA, MPA, PAN refractaria.

**Mepolizumab:** anti-IL-5, eficaz en EGPA con asma refractaria.

**Tocilizumab:** anti-IL-6R; aprobado para **arteritis de células gigantes**.

## B. Tratamientos específicos por tipo de vasculitis

### 1. Granulomatosis con poliangitis (GPA) y Microscópica (MPA)

#### Inducción:

Rituximab o ciclofosfamida + esteroides

Pulsos de metilprednisolona en casos graves

#### Mantenimiento ( $\geq$ 18 meses):

Azatioprina, metotrexato o rituximab

### 2. EGPA (eosinofílica)

Esteroides + inmunosupresor si hay afectación sistémica

Mepolizumab si asma o eosinofilia refractaria

Rituximab en casos graves o refractarios

### 3. PAN (poliarteritis nodosa)

Corticoides + ciclofosfamida

Antivirales si asociada a hepatitis B (interferón + lamivudina)

Plasmaféresis en casos asociados a VHB

### 4. Arteritis de células gigantes

**Prednisona** (40–60 mg/día) por varias semanas con reducción gradual

**Tocilizumab** como ahorrador de esteroides (subcutáneo semanal)

Profilaxis contra osteoporosis y úlceras (calcio, vitamina D, IBP)

## 5. Takayasu

Corticoides (prednisona 1 mg/kg/día)

Inmunosupresores si hay recaída: metotrexato, azatioprina

Biológicos: tocilizumab, infliximab (anti-TNF $\alpha$ )

Revascularización quirúrgica si hay estenosis severa

## 6. Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)

Autolimitada en la mayoría de los niños

Esteroides si hay nefritis o dolor abdominal severo

Micofenolato o ciclofosfamida si hay glomerulonefritis severa

## C. Manejo sintomático y preventivo

**AINEs:** para artralgias leves

**Aspirina en baja dosis:** en arteritis de células gigantes

**Profilaxis de *Pneumocystis jirovecii*:** trimetoprim/sulfametoxazol si se usa ciclofosfamida o altas dosis de esteroides

**Vacunación previa:** antineumocócica, influenza, hepatitis B

## D. Consideraciones en embarazo y fertilidad

**Evitar ciclofosfamida** en mujeres fértiles (riesgo de infertilidad)

Uso de **azatioprina o esteroides** en embarazo

Consulta a reumatología e inmunología para planificar

## Bibliografía

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Inmunología celular y molecular* (10.<sup>a</sup> ed.). Elsevier.

Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., & Perkins, J. A. (2020). *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional* (10.<sup>a</sup> ed.). Elsevier.

McCance, K. L., & Huether, S. E. (2019). *Patofisiología: fundamentos de la enfermedad* (8.<sup>a</sup> ed.). Elsevier.

Harrison, T. R., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2022). *Harrison. Principios de medicina interna* (21.<sup>a</sup> ed.). McGraw-Hill Education.

Firestein, G. S., Budd, R. C., Gabriel, S. E., McInnes, I. B., & O'Dell, J. R. (2021). *Kelly's Textbook of Rheumatology* (10.<sup>a</sup> ed.). Elsevier.

Yazici, Y., & Merrill, J. T. (2020). Vasculitis. En M. E. Weinblatt, A. H. Lichtman, & J. S. Smolen (Eds.), *Immunology and Rheumatology Clinics of North America* (Vol. 50, Núm. 4). Elsevier.

Jennette, J. C., et al. (2013). 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*, 65(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>



**Mi Universidad**

**Alumna:** Sofhia Hoyos Bolaños

**Materia:** Inmunología

**Dr.** Juan Carlos Vazquez Gomez

**Licenciatura:** Medicina Humana

Cuarto semestre

Grupo A

06 de abril del 2025, Comitán, Chiapas

## ESCLEROSIS LATERAL MÚLTIPLE

La EM es una enfermedad autoinmune crónica que causa desmielinización y neurodegeneración en el SNC. Afecta principalmente a individuos de entre 20 y 40 años

y es la principal causa de discapacidad no traumática entre los adultos jóvenes del mundo occidental.

Es una enfermedad compleja, de origen desconocido, clásicamente considerada como el resultado de la interacción de uno o varios factores ambientales que actuarían en las primeras etapas de la vida sobre personas predispuestas desde el punto de vista genético, que generan una activación anómala del sistema inmune que a su vez reaccionaría contra componentes del SNC y producen inflamación de la mielina y degeneración axonal-neuronal, en un proceso que se mantendría a lo largo del tiempo. Entre estos factores ambientales se encuentran la vitamina D y la exposición solar, el hábito tabáquico, algunos virus como Epstein-Barr, herpesvirus y retrovirus, la obesidad, el consumo de sal y la microbiota intestinal y el efecto que a través de ella tendría la dieta en el posible desencadenamiento y la evolución de la enfermedad.

El componente genético de la EM es poligénico, es decir, encontramos varios genes, en un número indeterminado, y cada uno de estos genes contribuye con un riesgo diferente, habitualmente bajo o moderado, en el desarrollo de la enfermedad.

No existía un gen predominante como causa de la enfermedad, y que el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) era la única región cromosómica que se encontraba presente en todos los estudios. En particular, los portadores del haplotipo HLA-DRB1\*15:01-DQA1\*01:02-DQB1\*06:02 tienen un mayor riesgo de desarrollar EM.

Según datos publicados en 2020, se estima que hay 2,8 millones de personas con EM en todo el mundo, frente a los 2,3 millones notificados en 2013, lo que supone que 1 de cada 3000 personas tiene EM y, en los países con prevalencias más altas, esta cifra se incrementa hasta 1 de cada 300 personas. Aunque el número de personas con EM ha aumentado de manera evidente en estos últimos 7 años, el sexo y la edad en el momento del diagnóstico siguen siendo similares a los observados en 2013, al igual que la distribución regional en todo el mundo. La prevalencia mundial de 2020 es de 35,9 casos por cada 100 000 personas y se evidencia que está aumentando en todas las regiones del mundo desde 2013 (únicamente el 14% de los países con datos epidemiológicos disponibles tanto en 2013 como en 2020 informaron una prevalencia estable o decreciente). Globalmente, las mujeres tienen el doble de probabilidades de tener EM que los hombres, hallazgo consistente con datos publicados en décadas previas, mientras que la relación mujer:hombre llega incluso a 4:1 en algunos países y en otros esta proporción se ha duplicado desde 2013.

### CUADRO CLÍNICO

La forma clásica de esta enfermedad se caracteriza por la mezcla de manifestaciones clínicas de lesión de las neuronas motoras superior e inferior y signos de alteración bulbar y respiratoria.

Las siguientes claves clínicas apoyan el diagnóstico de ELA: comienzo lento, poco llamativo y asimétrico, alteración de varios segmentos corporales, déficit de la NMS o la NMI y síntomas o signos de disfunción bulbar. Es frecuente que existan signos de liberación piramidal en sitios por encima de aquellos en donde hay atrofia muscular. Muchos pacientes con ELA presentan síntomas de déficit cognitivo, conductual y comportamental en el espectro de la DFT; estos son principalmente disfunción ejecutiva, irritabilidad, cambios de la personalidad con impulsividad y mal reconocimiento de la enfermedad; su presencia constituye un marcador pronóstico negativo. La apatía, la desinhibición y el mal control social también hacen parte de este espectro. En un estudio comparativo del perfil cognitivo y conductual de los pacientes con ELA confirmada se halló lo siguiente: 48 % no tenían cambios cognitivo-conductuales, 31 % tenían déficit cognitivo puro, 9 % cumplían los criterios de la DFT, 4 % tenían alteración conductual pura y 4 % tenían diagnóstico previo de enfermedad de Alzheimer.

ELA clásica: representa el 65 % a 70 % de los casos; el pico de edad de comienzo es de 58 a 63 años. En este patrón hay afectación de las neuronas motoras superior e inferior y, en un principio, de las extremidades, con diseminación posterior al resto de la musculatura corporal incluyendo alteración bulbar y por último falla respiratoria.

Esclerosis lateral primaria (ELP): representa el 20 % de los casos de las enfermedades motoneuronales en el adulto; se debe al daño de la NMS sin ningún signo de la NMI. Comienza con paraparesia espástica pura y con el transcurso del tiempo va afectando los brazos, las manos y los músculos orofaríngeos. El 50 % de los pacientes pueden tener espasticidad de la vejiga urinaria. Pringle y colaboradores sugieren que un criterio diagnóstico de esta variante sea el progreso de la enfermedad durante tres años sin signos de NMI; sin embargo, muchos pacientes con diagnóstico de ELP desarrollan signos de lesión de la NMI después de muchos años de haber comenzado la enfermedad, por lo que algunos expertos prefieren denominar este trastorno como "ELA con predominio de daño de NMS". La progresión es mucho más lenta que en los casos de ELA clásica y la supervivencia es mayor.

Atrofia muscular progresiva (AMP): en esta variante de ELA hay únicamente signos de lesión de la NMI. Es más común en varones que en mujeres (relación 4:1). La velocidad de progresión es muy variable, por lo general más lenta que en la forma clásica. Se han documentado casos de supervivencia de 15 años o más. Contrario a lo que sucede en la ELP, muchos pacientes con AMP pueden presentar signos de daño de la NMS después de muchos años de haber comenzado la enfermedad, por lo que se la ha denominado "ELA con predominio de daño de la NMI".

Parálisis bulbar progresiva (PBP): este patrón constituye del 25 % al 30 % de los casos de ELA. Se caracteriza por comienzo y predominio del síndrome bulbar, con o sin signos de liberación piramidal. Generalmente hay disartria y disfagia, con atrofia y fasciculaciones linguales. También pueden aparecer tempranamente debilidad espástica del maxilar inferior y cierre involuntario de la mandíbula por el espasmo; el

tiempo de evolución y supervivencia es de uno a dos años. La mayoría de los pacientes con PBP llegan a desarrollar la forma clásica de ELA

## DIAGNOSTICO

Neurofisiología: la electromiografía con neuroconducciones ha sido la ayuda más útil para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades de las neuronas motoras y para su diagnóstico diferencial; por medio de ella se logra detectar alteraciones subclínicas de la NMI.

Laboratorio: los estudios de laboratorio clínico ayudan a descartar otros trastornos que pueden simular síndromes de las neuronas motoras, comorbilidades y complicaciones de la enfermedad. Se recomiendan los siguientes: hemograma, reactantes de fase aguda, pruebas de función renal, hepática y tiroidea, electrolitos, electroforesis de proteínas y perfil glucémico. Además, en casos seleccionados, estudios del líquido cefalorraquídeo, de histopatología, biología molecular, genética y otros.

Neuroimágenes: el principal papel de las neuroimágenes en pacientes con ELA es descartar otras causas de un síndrome piramidal como tumores del neuroeje, radiculopatías, enfermedad cerebrovascular, mielopatías, etc. No existe un patrón imaginológico específico para la ELA y en estos pacientes las neuroimágenes son, generalmente, normales. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, la resonancia magnética (RM) puede mostrar atrofia cortical de predominio frontotemporal y en el segmento anterior de la médula espinal. En la RM convencional se ha descrito clásicamente hiperintensidad del tracto corticoespinal en las secuencias T2 y FLAIR, al igual que hipointensidad en la corteza precentral (48). Aún no se ha definido la utilidad clínica de otros estudios como la tractografía, la fracción de anisotropía, la espectroscopia y la difusibilidad media.

Estudios genéticos: las pruebas genéticas no se solicitan de rutina en pacientes con ELA, pero se debe solicitar la asesoría genética en casos de ELAF o de enfermedad de inicio juvenil

## TRATAMIENTO

No existe tratamiento curativo para la ELA. Se han ensayado muchas sustancias sin demostrar efectividad (55). La investigación actual se está enfocando en la manipulación de algunas proteínas musculares, los factores de crecimiento neuronal, la terapia de reemplazo celular y la terapia génica que busca el silenciamiento de genes (56).

Actualmente el principal objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Así, el mejor tratamiento es una combinación de agentes neuroprotectores, manejo sintomático, nutricional y soporte ventilatorio. Existe evidencia de que el tratamiento por un equipo multidisciplinario experto en el manejo de estos pacientes mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia

El único medicamento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos de Colombia) es

el riluzol, un antagonista de los receptores de N-metil D-aspartato (NMDA) y se supone que reduce la excitotoxicidad en la ELA. En un ensayo clínico con asignación aleatoria se demostró que una dosis de 100 mg al día prolongó la vida 18 meses. Los pacientes que más se benefician de este medicamento son los que han tenido un curso menor de cinco años, con diagnóstico probable o definitivo, y sin traqueostomía. Este medicamento no ha demostrado beneficio en mejorar la función motora, las fasciculaciones, ni la función ventilatoria.

Tratamiento sintomático: el objetivo del tratamiento sintomático es mejorar la calidad de vida de los pacientes y cuidadores. Se debe tener en cuenta una gran cantidad de síntomas en el manejo de los pacientes con ELA; en el caso de la sialorrea, son de utilidad los antidepresivos tricíclicos, las gotas de atropina y, en caso de refractariedad, la toxina botulínica. En el paciente con afectación pseudobulbar, el dextrometorfano combinado con quinidina; los antidepresivos tricíclicos o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han tenido efectividad en el control de los síntomas emocionales. La espasticidad se puede controlar con terapias físicas y si es persistentes o grave, es apropiado usar relajantes musculares como baclofeno y tizanidina.

Soporte ventilatorio: la insuficiencia respiratoria es la principal causa de muerte de los pacientes con ELA. Para ella, la ventilación no invasiva (VNI) es una medida terapéutica efectiva; el método más fisiológico es la ventilación con presión positiva intermitente binivel (BiPAP). Las guías internacionales recomiendan su prescripción ante la presencia de síntomas relacionados con la insuficiencia respiratoria asociada a uno de los siguientes hallazgos: PaCO<sub>2</sub> mayor de 45 mm Hg, capacidad vital menor de 50 % de la normal, presión inspiratoria máxima por debajo de 60 % de la normal, desaturación nocturna de PaO<sub>2</sub> por debajo del 90 % más de 5 % del tiempo. La VNI y la aspiración de secreciones mejoran la calidad del sueño y la función cognitiva, prolongan la supervivencia y mejoran la calidad de vida.

Nutrición: a medida que avanza la enfermedad, muchos factores llevan a un balance negativo de calorías, de lo que resulta un deterioro nutricional variable; el índice de pérdida de peso puede ser un predictor de la velocidad de progresión. En caso de dificultad para deglutir la dieta mixta, se debe pasar a una dieta supraglótica con posturas adecuadas para facilitar la deglución. Cuando han fracasado las medidas anteriores es necesario hacer gastrostomía percutánea; con esta última se ha demostrado mejoría del estado nutricional y la calidad de vida, pero sin prolongar la supervivencia.

Factores de pronóstico: en una revisión sistemática de la literatura se encontraron los siguientes factores de mal pronóstico: edad avanzada (por encima de 80 años), forma de presentación bulbar, período corto de latencia, progresión rápida de la enfermedad, factores sicosociales relacionados con el ánimo y la calidad de vida, alteraciones de la función cognitiva, mal estado nutricional (índice de masa corporal menor de 18,5) y baja capacidad vital forzada (menor del 50 %). El tiempo promedio de supervivencia de pacientes con ELA está entre 3 y 5 años desde el inicio de los síntomas.

## BIBLIOGRAFÍA

### Bibliografía

Zapata-Zapata, C. H., Universidad de Antioquia, Franco-Dáger, E., Solano-Atehortúa, J. M., Ahunca-Velásquez, L. F., Universidad de Antioquia, Universidad de Antioquia, & Universidad de Antioquia. (2016). Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *IATREIA*, 29(2), 194–205. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v29n2a08>

(S/f-a). Adelaweb.org. Recuperado el 7 de abril de 2025, de [https://adelaweb.org/wp-content/uploads/2014/12/ELA\\_la\\_enfermedad.pdf](https://adelaweb.org/wp-content/uploads/2014/12/ELA_la_enfermedad.pdf)

(S/f-b). Sen.es. Recuperado el 7 de abril de 2025, de [https://www.sen.es/pdf/2023/GuiaEsclerosis\\_2023web.pdf](https://www.sen.es/pdf/2023/GuiaEsclerosis_2023web.pdf)