



RESUMEN

Karla Alejandra de la Cruz Anzueto

Primer parcial Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vázquez

Licenciatura en Medicina Humana

Cuarto semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 06 de Marzo del 2025

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
1.- INMUNIDAD ADQUIRIDA	4
2.- LUPUS	9
3.- ARTRITIS REUMATOIDE.....	16
4.- ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SISTÉMICA	25
CONCLUSIÓN.....	47
BIBLIOGRAFÍA	48

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario es una red compleja de células, tejidos y órganos que protege al organismo de invasores externos, como bacterias, virus y otros microorganismos, al tiempo que mantiene un delicado equilibrio para evitar el ataque a los tejidos propios. Sin embargo, en ciertas condiciones, este equilibrio se rompe, dando lugar a enfermedades autoinmunes, donde el sistema inmunitario confunde los componentes propios del cuerpo con sustancias extrañas y los ataca.

Entre las enfermedades autoinmunes más destacadas se encuentran el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR) y la esclerosis sistémica. El LES es una enfermedad multisistémica que puede afectar cualquier órgano del cuerpo, caracterizada por la producción de autoanticuerpos y una variedad de manifestaciones clínicas que van desde síntomas leves hasta cuadros graves. La AR, por su parte, es una enfermedad inflamatoria que principalmente afecta las articulaciones, pero también puede extenderse a otros sistemas del cuerpo. La esclerosis sistémica, también conocida como esclerodermia, se caracteriza por el endurecimiento de la piel y otros tejidos debido a la formación excesiva de colágeno.

Estas enfermedades no solo representan un desafío para la medicina debido a su complejidad y variabilidad en la presentación clínica, sino que también plantean interrogantes sobre los mecanismos subyacentes que llevan a la pérdida de tolerancia inmunológica y al desarrollo de respuestas autoinmunes. En este ensayo, se explorarán los aspectos clave de estas enfermedades, desde su fisiopatología hasta las implicaciones clínicas y terapéuticas, con el objetivo de profundizar en la comprensión de cómo el sistema inmunitario puede volverse contra el propio cuerpo y qué estrategias se están desarrollando para combatir estas afecciones.

UNIDAD II

1.- INMUNIDAD ADQUIRIDA

La respuesta inmunitaria adaptativa, también conocida como respuesta inmunitaria específica, representa una faceta especializada del sistema inmunológico que se caracteriza por su capacidad para reconocer y recordar patógenos específicos. A diferencia de la respuesta inmunitaria innata, que actúa de manera generalizada contra cualquier agente patógeno sin especificidad particular, la respuesta adaptativa evoluciona en función de la exposición previa a patógenos específicos, permitiendo al cuerpo desarrollar una inmunidad más eficiente contra reinfecciones por el mismo patógeno.

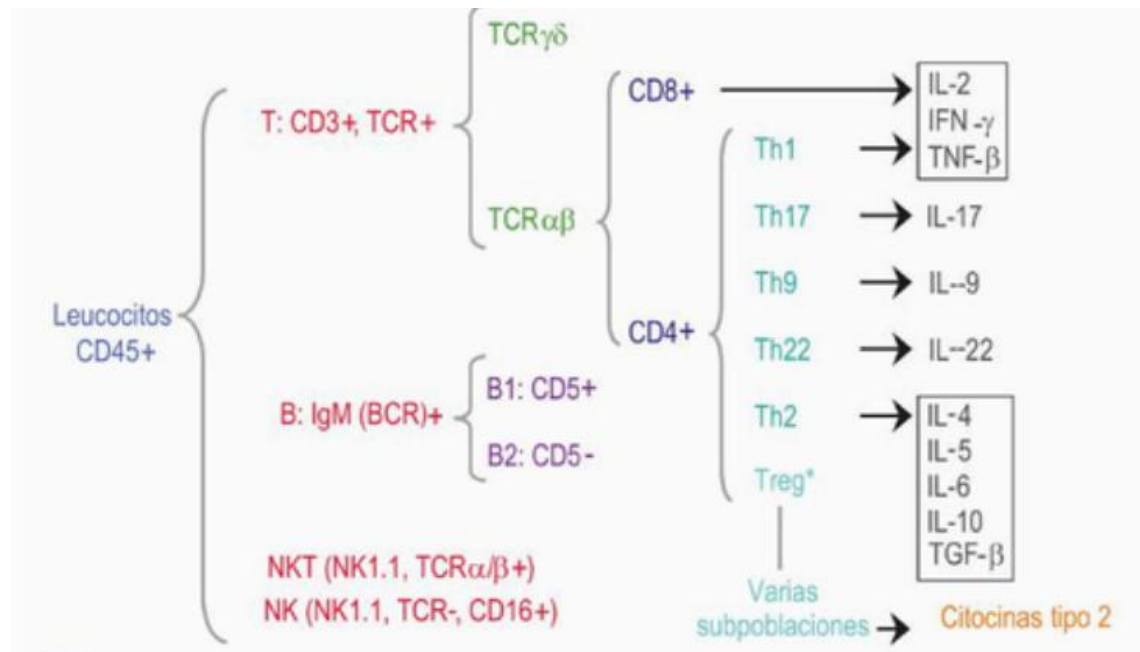
Este sistema sofisticado se basa en la capacidad de ciertas células inmunitarias, conocidas como linfocitos, para reconocer y recordar antígenos específicos. Los linfocitos se dividen en dos categorías principales: los linfocitos T y los linfocitos B. Ambos desempeñan funciones distintas pero complementarias en la respuesta inmunitaria adaptativa. Mientras que los linfocitos B son responsables de la producción de anticuerpos específicos contra antígenos particulares, los linfocitos T coordinan la respuesta inmunitaria y atacan directamente a las células infectadas.

Uno de los aspectos más notables de la respuesta inmunitaria adaptativa es la memoria inmunológica. Tras una primera exposición a un patógeno, el sistema inmunológico genera células de memoria que permanecen en el cuerpo durante años o incluso toda la vida. Si el individuo vuelve a entrar en contacto con el mismo patógeno, estas células de memoria se activan rápidamente, produciendo una respuesta inmunitaria más rápida y potente que la primera vez.

La capacidad del sistema inmunológico para adaptarse y recordar patógenos específicos es la base de la inmunización. Las vacunas contienen antígenos de patógenos atenuados o inactivados que estimulan la respuesta inmunitaria adaptativa sin causar la enfermedad. Esto lleva a la generación de células de memoria específicas para ese patógeno, proporcionando inmunidad a largo plazo.

LINFOCITOS

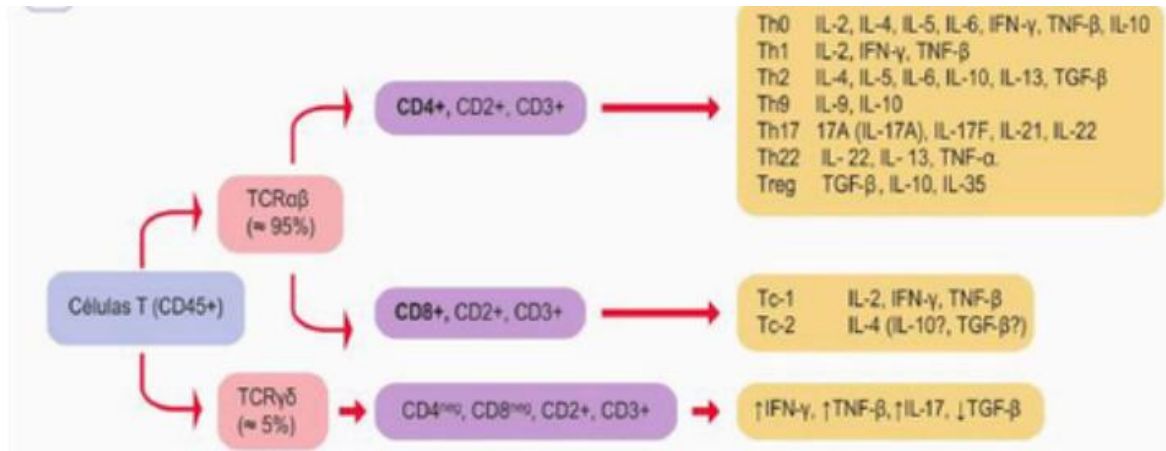
De forma global, hay dos poblaciones de linfocitos: los linfocitos T y los linfocitos B, además de una población descrita como células "null" que no muestra las características de las anteriores y que podrían corresponder a las células NK (natural killer o agresivas naturales) o a las células NKT. Dentro de cada población se han identificado subpoblaciones, algunas por sus moléculas de superficie y otras por las citocinas que producen o por su función.



1.- LINFOCITOS T

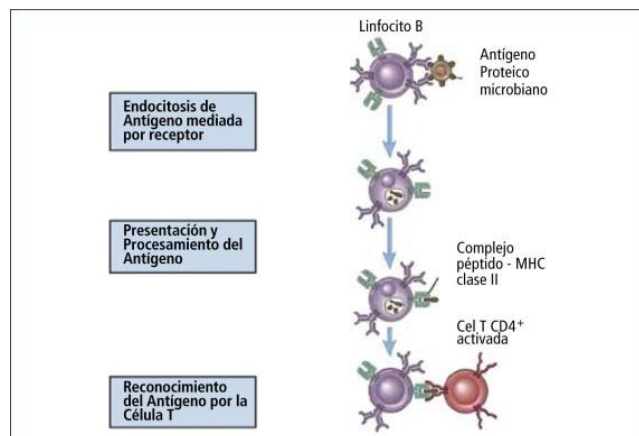
Los linfocitos T. Se llaman linfocitos T porque terminan sus procesos de maduración y diferenciación en el timo. Todas las células T tienen, entre otros marcadores, a las moléculas CD45 (marcador de leucocitos), TCR (T cell receptor, el receptor para antígeno), CD3 (un complejo tetramolecular transductor de señales asociado al TCR) y CD2 (un receptor para la molécula CD58 de las células hematopoyéticas y eritrocitos de algunas especies como el carnero). Algunas células T expresan además la molécula CD4 (células T cooperadoras o helper), otras la molécula CD8 (células T citotóxicas) y otras más ninguna de las dos (son "doble negativas"). Las células T CD4+ y T CD8+ constituyen la mayoría de las células T del organismo: 50 a 65% y 19 a 48%, respectivamente. Las células T CD4+ y T CD8+ portan receptores TCR con cadenas alfa y beta (células T $\alpha\beta$), mientras que una minoría, las T CD4 y T CD8 (doble negativas), tienen

receptores TCR con cadenas gamma y delta (células T $\gamma\delta$), y representan aproximadamente 5% de todas las células T.



2.- RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO

Los linfocitos T y los linfocitos B reconocen antígenos a través de receptores superficiales de naturaleza proteica, pero mientras que los receptores de los linfocitos B (BCR) son monómeros de moléculas preformadas de anticuerpo de la clase IgM, los receptores de los linfocitos T son polipéptidos dimericos TCR (T cell receptor). Aunque los receptores TCR no son anticuerpos, mantienen cierta homología estructural con ellos, incluyendo regiones variables y constantes con dominios estructurales, y por eso se consideran parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas (ver más detalles acerca de los receptores BCR y TCR, y su función).



3.- RECEPTORES TCR

Se han descrito dos tipos de receptores TCR. En un caso, los receptores TCR están constituidos por una cadena polipeptídica alfa y una cadena beta (TCR $\alpha\beta$); en el otro, los receptores contienen una cadena gamma y una cadena delta (TCR $\gamma\delta$). Los receptores TCR $\alpha\beta$ se encuentran tanto en las células T CD4+ como en las T CD8+, mientras que los receptores TCR $\gamma\delta$ se hallan sólo en células negativas para ambos marcadores. La mayoría de las células T que se encuentran en los órganos linfoides y en la sangre son células con receptores $\alpha\beta$ (95%) y el resto tiene receptores $\gamma\delta$ (5%). Las células T $\gamma\delta$ expresan un patrón de citocinas distinto al de las células Th1: altos niveles de IFN- γ y TNF-B, pero escasa o nula producción de IL-2, IL-3 y TGF-B.

Receptor de Células T (TCR)



4., LINFOCITOS B

Los precursores de las células B (pro-B) se originan a partir de células germinales multipotenciales localizadas en la región periférica de la médula ósea (MO). De aquí, las células pro-B migran hacia los sinusoides del órgano, donde continúan su diferenciación a células pre-B. Es en esta etapa que las células B inmaduras expresan y rearreglan su receptor BCR y sufren un proceso de selección negativa mediante mecanismos aún no bien conocidos.

Algunas células pre-B maduran en la MO mientras que otras pasan de este órgano a la sangre como células B inmaduras (llamadas células transicionales) para ser llevadas al bazo, donde maduran y sufren un segundo proceso de selección negativa antes de incorporarse a la circulación periférica; desde ahí se distribuyen a todos los órganos linfoides secundarios del cuerpo. Como en el caso de las células T, algunas células B autorreactivas no se eliminan, pasan a la circulación sanguínea y luego a los órganos linfoides secundarios, lo que representa un riesgo

potencial de enfermedad autoinmune. Durante su proceso de maduración, las células B adquieren los fenotipos B-1 (4-36%) o B-2 (64-96%) que constituyen las dos subpoblaciones de células B reconocidas.

Bibliografía

Espinosa, O. R. (2017). Inmunología (de memoria). (4ta Edición ed.). Médica Panamericana. Recuperado el 18 de febrero de 2025, de Downloads/Inmunologia%20(de%20memoria).pdf

2.- LUPUS

1.- DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico (lupus eritematoso sistémico, LES) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado al lupus; y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células o al alterar el ADN y las proteínas intracelulares de manera que se tornan antigénicas.

GPC: El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria, crónica e incapacitante, que afecta la supervivencia y la calidad de vida del paciente, debido al compromiso heterogéneo en distintos órganos y sistemas. Constituye una enfermedad de distribución mundial, que afecta a todas las razas, tiene predominio por el sexo femenino en la proporción de 9:1, se manifiesta en cualquier edad, siendo más frecuente en la etapa productiva y reproductiva de la vida. 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 auto anticuerpos específicos y complejos inmunes que producen daño de los tejidos blanco.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

Constituye una enfermedad de distribución mundial, que afecta a todas las razas, tiene predominio por el sexo femenino en la proporción de 9:1, se manifiesta en cualquier edad, siendo más frecuente en la etapa productiva y reproductiva de la vida.

La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado al lupus; y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células o al alterar el ADN y las proteínas intracelulares de manera que se tornan antigénicas. El factor genético es importante pero no suficiente para causar la enfermedad, la tasa de coincidencia en gemelos monocigotos es de 25% aproximadamente y 2% en gemelos dicigotos, se han identificado diversos genes en familias que tienen Múltiples miembros con lupus, principalmente en el locus 8. Lupus es más frecuente (hasta 10 veces) en los familiares de los pacientes con LES que en la población general, genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) particularmente HLA-A1, B8 y DR3.

3.- ETIOLOGÍA

El origen es desconocido; sin embargo, como se trata de una enfermedad autoinmune, hay distintos factores que pueden influir en el sistema inmunológico y provocar lupus. La exposición a la luz solar podría ser un factor de la patología, ya que muchos individuos con lupus tienen fotosensibilidad a los rayos ultravioleta. Asimismo, las hormonas, en concreto los estrógenos femeninos (píldoras anticonceptivas), se han propuesto como causantes de la enfermedad al 22 Ondarza Vidaurreta RN acelerar su aparición en mujeres genéticamente predisuestas.

4.- FISIOPATOLOGÍA

El lupus es el resultado de la interacción entre ciertos genes de predisposición y factores ambientales, que dan lugar a respuestas inmunológicas anormales. La perturbación inmunológica central en los pacientes con lupus es la producción de autoanticuerpos dirigidos a varias moléculas en el núcleo, el citoplasma y la superficie celular, además de las moléculas como IgG y factores de la coagulación.

Inmunidad innata En este aspecto, el estudio del LES se ha enfocado en el papel de los receptores tipo Toll (TLR). Estos receptores reconocen particularmente los PAMPs, por sus siglas en inglés, (pathogen associated molecular patterns / patrones moleculares asociados a patógenos), que son expresados por los microorganismos; sin embargo, estos receptores también pueden ser estimulados por ligandos endógenos, como los ácidos nucleicos, que terminarán por amplificar la respuesta del sistema inmune y desencadenar o perpetuar la autoinmunidad. El reconocimiento de esas moléculas de ARN o ADN genera activación de IRF3 y NF- κ B, factores de transcripción del IFN- β y otros agentes promotores de la inflamación, que finalmente llevarán a estimular la diferenciación de los 13 linfocitos B y la pérdida de tolerancia inmune. Los TLR7 y TLR9 endosómicos, que reconocen ARN monocatenario y ADN no metilado, respectivamente, parecen estar asociados al desarrollo del LES, siendo activados por inmunocomplejos que ingresan al citoplasma mediados por el receptor 14 para el Fc. Por otro lado, los TLR4 pueden ser activados por lipopolisacárido (LPS) presente en la pared celular de gérmenes gramnegativos. Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), inducidas por interacción de los neutrófilos con plaquetas, citocinas o células del endotelio vascular, y también como parte del sistema inmune innato, secretan entre otros ADN nuclear o mitocondrial con sus histonas, HMGB1, LL37 y mieloperoxidasa, con lo que podrían inducir en las DCp, producción de IFN, además de la posibilidad de convertirse en autoantígenos que serán presentados a los linfocitos T generando daño o trombosis vascular. 16

Inmunidad adaptativa Los linfocitos T CD4+ se consideran las células más eficientes para generar la diferenciación de los linfocitos B, no siendo los únicos implicados en el proceso, puesto que también lo hacen la IL-21 y el factor activador del linfocito B (BAFF). Una de sus características es que mantienen más continuamente la expresión de CD40 (CD154) que conlleva mayor

efectividad en la activación y diferenciación de linfocitos B, y además producen menos IL-2 que, en condiciones fisiológicas, contribuye a la generación de linfocitos T reguladores. De hecho, hay estudios que demuestran la pérdida relativa de estos linfocitos en pacientes con LES, y aumento de linfocitos Th17, estos sí, promotores de la inflamación a través de la IL-17. 17 En cuanto a los linfocitos B, su regulación parece alterada, contribuyendo a su producción de autoanticuerpos y citocinas, además de una presentación eficiente de autoantígenos a los linfocitos T. Estos linfocitos B una vez activados, maduran y comienzan a secretar más anticuerpos, con lo que se estimula la inmunidad adaptativa.

Autoinmunidad 18 Los anticuerpos son fundamentales para la comprensión de la enfermedad, y están incluidos 19 en los criterios clasificatorios de la misma. Son múltiples los anticuerpos relacionados con esta entidad, pero los más específicos son los anti-ADN bicatenario (antiADNbc) y los anti-SM. También existen otros no específicos como anti-Ro, anti-La y anti-RNP. Es cierto que algunos pacientes pudieran tener un cuadro clínico compatible con LES, pero con títulos bajos de anticuerpos, en este caso es probable que estos pacientes tengan anticuerpos contra antígenos aún no especificados. Los mecanismos de daño pueden ser el depósito de inmunocomplejos, sobre todo en la piel y el riñón, o probablemente la unión directa de los anticuerpos a algunos antígenos locales. La sola presencia de anticuerpos no es suficiente para el desarrollo de LES, se han encontrado en sangre hasta 5 años antes de manifestar alguna expresión clínica

5.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A pesar de la variabilidad clínica, los síntomas más frecuentes son los generales como fiebre, fatiga (con reportes de prevalencia superiores al 21 80% , mialgia y pérdida de peso. Manifestaciones clínicas

Mucocutánea: La afectación dermatológica del LES puede tener manifestaciones específicas y no específicas. Dentro de las específicas se encuentran: -Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA): puede ser localizado o generalizado, el primero se describe característicamente como eritema en “alas de mariposa”, que puede ser macular o papular, y se encuentra de manera simétrica en el puente nasal y ambas mejillas, respetando el surco nasogeniano. En la forma generalizada, el LECA se produce en zonas fotoexpuestas del cuerpo, y difiere de la dermatomiositis porque respeta las articulaciones metacarpofalángicas. Ninguna de estas lesiones genera cicatriz.-Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS): También se producen lesiones por fotosensibilidad sin cicatrices secuelas, pueden presentarse como lesiones papuloescamosas o anulares, con bordes descamativos y con palidez central, más frecuentemente encontradas en cuello, hombros, espalda, y zonas extensoras de los brazos.-Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC), se diferencia de las demás lesiones porque sí produce atrofia y cicatriz, el

subtipo más frecuente es el discoide localizado, que se limita a la cabeza y la región cervical. Sus lesiones recuerdan la forma de un disco, con placas eritematosas y descamativas, ocasionalmente producen alopecia y deformidad anatómica. Las manifestaciones inespecíficas pueden ser alopecia no cicatricial, ulceración de mucosas que generalmente son indoloras, urticaria, liquen plano, enfermedad vascular cutánea, entre otras.

Osteoarticular: Entre el 69-95% de los pacientes con LES está presente la artritis inflamatoria, que tiende a ser migratoria, poliarticular y simétrica. Su gravedad es bastante variable, desde solo artralgia hasta artritis deformante. Predomina compromiso articular de rodillas, muñecas y manos.

Musculoesquelética Las mialgias son comunes entre los pacientes con LES, mientras que la debilidad muscular grave o miositis son relativamente infrecuentes con reporte de apenas 8% para este último. Renal La afectación renal es clínicamente evidente en aproximadamente el 50% de los pacientes con LES y una causa importante de morbilidad. Algunos reportes sugieren que se presenta con mayor frecuencia en los primeros años siguientes al diagnóstico. Cerca del 90% tendrán cambios histopatológicos, pero solo la mitad el compromiso puede variar desde una hematuria asintomática hasta una proteinuria en rango nefrótico o glomerulonefritis rápidamente progresiva con pérdida de la función renal. Etiológicamente puede estar mediado por depósito de inmunocomplejos que conllevan a glomerulonefritis o alteración tubulointersticial o vascular en otros casos. Aunque inicialmente puede hacerse tamizaje de enfermedad renal con un uroanálisis, pudiendo encontrar hematuria, piuria, eritrocitos dismórficos, cilindros de eritrocitos o leucocitos, se han establecido algunas indicaciones para la realización de biopsia renal como: aumento de creatinina sérica sin causa clara, proteinuria >1g en 24 horas, o >500mg en 24 horas, pero acompañada de hematuria o cilindros celulares. Según los hallazgos de la biopsia, la International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN/RPS), clasifica la glomerulonefritis lúpica en 6 categorías que tienen relevancia a la hora de elegir un tratamiento y definir pronóstico.

Pleuropulmonar La manifestación más común es la pleuritis (hasta en un 14%), con o sin derrame pleural asociado, que en caso de presentarse suele ser pequeño, bilateral y típicamente exudativo. En menor frecuencia, se puede presentar neumonitis aguda, enfermedad pulmonar intersticial crónica, hemorragia alveolar difusa o hipertensión arterial pulmonar.

Cardiovascular La pericarditis es la afectación más frecuente de este sistema, puede ocurrir con o sin derrame pericárdico, y según el reporte de un estudio 31 conocido en 2017, su prevalencia es de 9.7%. La miocarditis debe sospecharse en pacientes con fallo de bomba o cardiomegalia inexplicada, taquicardia o cambios electrocardiográficos sin causa aparente. La valvulopatía puede ser causada por engrosamiento, siendo más frecuentemente afectadas las válvulas mitral y aórtica.

La endocarditis de Libman-Sacks, descrita como verrugas o lesiones granulares en forma de pera, planas o elevadas, se puede detectar mejor mediante ecocardiograma transesofágico. Émbolos, aterosclerosis, vasculitis o trombosis pueden causar obstrucción de las arterias epicárdicas. De hecho, la coronariopatía debe considerarse siempre que se encuentre un paciente con LES y dolor torácico o disnea, porque estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar infarto del miocardio ; buscando además anticuerpos antifosfolípidos que pueden estar presentes en algunos casos de trombosis arterial coronaria, sugiriendo un síndrome antifosfolípido (SAF). Neuropsiquiatría El lupus neuropsiquiátrico es clínicamente muy variado, puede afectar el sistema nervioso central (meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular o desmielinizante, convulsiones, estado confusional agudo, ansiedad, psicosis, etc.) y el periférico (plexopatía, mono o polineuropatía, miastenia, entre otros). En algunos casos es difícil la atribución de estos síntomas al LES, porque también pueden ser provocados por otros procesos independientes; el diagnóstico atribuido a LES activo se hace caso a caso, luego de una amplia valoración clínica, e incluso multidisciplinaria.

Digestiva La afectación puede ocurrir en cualquier segmento del tubo digestivo; hay reportes de disfagia en poco más del 10% de los pacientes con LES, al parecer asociadas a dismotilidad esofágica; sin embargo, también puede encontrarse dolor abdominal, obstrucción e inusualmente enteropatía perdedora de proteínas. Aunque las alteraciones pueden presentarse por la enfermedad en sí misma, más de la mitad de ellos son producto de reacciones adversas a medicamentos e infecciones bacterianas o virales.

Ocular Queratoconjuntivitis seca es el compromiso más frecuente; puede ser secundario a síndrome de Sjögren. Los tejidos orbitarios, como la glándula lagrimal (que suele dar lugar a resequeadad), los músculos extraoculares y otros pueden estar involucrados en el LES, lo que provoca dolor, proptosis, edema palpebral y diplopía.

Hematológica La anemia de enfermedad crónica es la anemia más frecuente en LES, pero también pudiera ocurrir anemia hemolítica autoinmune. La leucopenia está presente en la mitad de los pacientes y puede ser secundaria a linfopenia o neutropenia. La trombocitopenia también es frecuente, aunque raramente severa, y puede ocurrir por destrucción inmune, consumo o secuestro esplénico.

Sistema linfático Se pueden encontrar ganglios linfáticos agrandados, de características blandas y que no generan dolor con la palpación, en región cervical, axilar e inguinal.

6.- DIAGNÓSTICO

No existe una prueba inequívoca para el diagnóstico, por lo que este se basa en la clínica y los hallazgos analíticos. La elevación del anticuerpo antinuclear (ANA, por sus siglas en inglés) a títulos de 1:40 o más es el criterio diagnóstico más sensible. Los anticuerpos antinucleares son inmunoglobulinas dirigidas contra antígenos nucleares, los cuales se unen a epítopes de moléculas de DNADN, RNA o proteínas de localización nuclear o citoplasmática. Los ANA forman el pilar principal de un estudio serológico para lupus. Otros estudios rutinarios efectuados son los niveles del sistema del complemento, enzimas del hígado y un recuento completo de la sangre.

7.- TRATAMIENTO

El lupus es una enfermedad crónica que no tiene cura, pero existen algunos medicamentos como los corticoesteroides y los inmunosupresores que la pueden controlar y prevenir los brotes. Los fármacos antirreumáticos, modificadores de la enfermedad, actualmente en uso son los antimaláricos (por ejemplo, hidroxicloroquina), la azatioprina y el micofenolato. La ciclofosfamida se usa para nefritis severa u otras complicaciones de órganos dañados. Los pacientes que requieren esteroides frecuentemente pueden desarrollar obesidad, diabetes y osteoporosis; de ahí que los esteroides se deben evitar siempre que sea posible. Algunas medidas como evitar los rayos solares (para prevenir problemas derivados de la fotosensibilidad) también pueden tener algún efecto.

8.- BIBLIOGRAFÍA

Garcés, J. P. (Junio de 2023). *Lupus eritematoso sistémico*. Recuperado el 23 de Marzo de 2025, de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://revistabioanalisis.com/images/Rev%20144n/nota%205.pdf

IMSS, G. (s.f.). *LUPUS*. Recuperado el 25 de Marzo de 2025, de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/533GRR.pdf

Vidaurreta, R. N. (2017). *Revista de educación bioquímica*. Recuperado el 23 de Marzo de 2025, de Lupus eritematoso: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.medigraphic.com/pdfs/reve-dubio/reb-2017/reb171d.pdf



3.- ARTRITIS REUMATOIDE

1.- DEFINICIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune y sistémica de etiología desconocida; su principal órgano blanco es la membrana sinovial; se caracteriza por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico en cualquier momento de su evolución.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

Su prevalencia oscila entre 0,5-1% en población caucásica¹⁹. La mayor prevalencia reportada es en población nativa americana y parece ser excepcional en las poblaciones negras africanas y en ciertos grupos chinos. En España, el estudio EPISER 16 ha determinado que la AR tiene una prevalencia de 0,82% (intervalo de confianza 95% 0,59-1,15%) en la población mayor de 20 años. La AR es de dos a tres veces más frecuente en mujeres que en hombres en edades tempranas, pero a partir de la quinta década de la vida la distribución de la frecuencia de la enfermedad se iguala entre ambos sexos.

3.- FISIOPATOLOGÍA / ETIOLOGÍA

La etiología es diversa e incluye factores genéticos, agentes infecciosos, nutricionales y el tabaquismo.

Existen pruebas experimentales sólidas de que el inicio de la AR es un proceso mediado por células T y específico de antígeno que tiene como diana primordial a la membrana sinovial. Sin embargo, no se sabe si el antígeno artritogénico es uno o son varios y si es el mismo o varía según los individuos. Se especula con que este podría ser un antígeno exógeno, probablemente de naturaleza viral, o una proteína endógena. Desde el punto de vista histológico, la membrana sinovial de la AR se caracteriza por: 1) hiperplasia de la capa de los sinoviocitos, preferentemente a expensas de los sinoviocitos tipo fibroblasto (STF), que pasa de tener una a tres células de grosor a presentar una que puede llegar a 50-100 células en profundidad; 2) aumento de la vascularización y; 3) presencia de un infiltrado de células inflamatorias, principalmente células T CD4+. Estos cambios transforman la sinovial en un tejido de granulación que invade el hueso y el cartílago, denominado pannus.

El aspecto histológico de la sinovial en la AR no es específico, ya que se observa en otras artritis inflamatorias. Con respecto al componente celular, las células T CD4+ constituyen la mayoría de las células infiltrantes de la sinovial reumatoide mostrando un fenotipo activado, y a menudo organizándose en agregados linfoides en la zona subintimal (por debajo de la capa de sinoviocitos). Se observa un predominio de células Th1 y Th17, con deficiencia de Th2 y células T reguladoras

(Tregs)²⁹. Los linfocitos B también están presentes en la sinovial, agrupándose en el centro de los folículos linfoides rodeados por las células T.

Los linfocitos B pueden diferenciarse en células plasmáticas y producir factor reumatoide (FR) bajo la influencia de las células T y de citocinas, como la IL-6 o el factor estimulante de los linfocitos B (BLyS). En la sinovial reumatoide también se encuentran macrófagos activados y células dendríticas, que además de su papel principal como células presentadoras de antígeno (CPA)²⁹ pueden participar en la perpetuación de la sinovitis³⁰. En la AR, los STF presentan un fenotipo agresivo produciendo metaloproteinasas de matriz (MMP) que le confiere al pannus la capacidad invasiva responsable de la erosión articular que caracteriza a la AR avanzada. Los STF también tienen efectos proinflamatorios adicionales mediante la producción de IL-6 y el factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF) que activan las células B y T, factores quimiotácticos como CCL2 y la IL-8 (CXCL8), que reclutan células mieloides, o el ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa-B (RANKL), que promueve la formación de osteoclastos.

El papel de las citocinas en la patogenia de la AR ha quedado demostrado por la eficacia de las terapias dirigidas contra el TNF- y la IL-6^{31,32}. El TNF- producido principalmente por monocitos/macrófagos es un potente estimulador de los fibroblastos sinoviales, que liberan MMP (colagenasas y estromelisin), enzimas responsables de la destrucción del tejido articular en la AR²⁹. El FR y los ACPA son dos autoanticuerpos estrechamente relacionados con la AR que han sido profusamente estudiados buscando su potencial papel patogénico. En el caso del FR, las evidencias parecen apuntar a que realmente es un marcador subrogado de la activación de las células B⁵. Sin embargo, numerosas pruebas apoyan el papel de los ACPA en la patogénesis de la AR esencialmente como potenciadores de la inflamación¹. Desde un punto de vista práctico, la determinación de ambos autoanticuerpos es de utilidad para el diagnóstico de la enfermedad¹⁰ y su presencia a títulos altos se relaciona con una enfermedad más agresiva y con peor pronóstico^{5,6}. Los pacientes con AR que no presentan estos autoanticuerpos, se les denomina AR seronegativa (en referencia a la ausencia de FR), y si bien parece que la progresión radiológica de las AR FR y ACPA negativas tiende a ser menor, la ausencia de estos autoanticuerpos puede retrasar el diagnóstico y consecuentemente el inicio del tratamiento, lo que en ocasiones se puede asociar con una enfermedad más agresiva.

4.- MANIFESTACIONES CLÍNICA

Existen excelentes revisiones sobre las manifestaciones articulares y extraarticulares de la AR³⁵, una pormenorización de la clínica de la AR escapa al objetivo de esta revisión. De forma somera, los síntomas de presentación más frecuentes son el dolor e inflamación articular difusos y simétricos que afecta preferente

Tabla 1 Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide
1. Cardiovasculares
Pericarditis
Derrame pericárdico
Valvulopatía
Miocarditis

Arritmias o alteraciones de la conducción Nódulos cardíacos 2. Dermatológicas Vasculitis Úlceras Linfedema Toxicodermias farmacológicas 3. Gastrointestinales Xerostomía Gastritis o úlcus péptico Estomatitis o mucositis 4. Hematológicas Adenopatías Esplenomegalia Leucopenia Linfoma Amiloidosis Crioglobulinemia Síndrome linfocítico 5. Hepáticas Hiperplasia regenerativa nodular Fibrosis portal Cirrosis/hepatitis secundaria a tratamiento 6. Neurológicas Afectación medular por subluxación C1-C2 Atrapamiento de nervios periféricos Mononeuritis múltiple Nódulos cerebrales 7. Oftalmológicas Queratoconjuntivitis seca (asociada a síndrome de Sjögren secundario) Epiescleritis Escleritis Escleromalacia 8. Pulmonares Fibrosis pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Nódulos pulmonares Derrame pleural Pleuritis Bronquiectasias Neumonía organizativa criptogenética 9. Renales Glomerulonefritis Proteinuria (en relación con amiloidosis) Enfermedad renal inducida por tratamiento

mente a las pequeñas articulaciones de manos. Estos síntomas se asocian a menudo con rigidez matutina prolongada (> 1 hora) y astenia generalizada. Aunque la enfermedad puede comenzar de forma asimétrica o monoarticular, la AR acabará evolucionando en unas semanas o meses hacia una artritis inflamatoria simétrica que puede afectar a los carpos, articulaciones metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP) de las manos, codos, hombros, caderas, rodillas, tobillos y pequeñas articulaciones de los pies. En estadios avanzados pueden observarse erosiones y pinzamientos articulares en las radiografías de las articulaciones que presentan inflamación crónica y/o intensa. Si no se trata y persiste la inflamación en el tiempo, aparecerán deformidades articulares típicas como la ráfaga cubital de manos o el pie triangular. Hoy en día, el diagnóstico precoz y el tratamiento inicial agresivo han transformado a estas deformidades de la AR en excepcionales. Aunque la AR es una enfermedad multisistémica que puede afectar a diferentes órganos, en el contexto de un tratamiento más precoz y agresivo, algunas de estas manifestaciones extraarticulares podrían haber disminuido su frecuencia³⁶. La enfermedad pulmonar intersticial es la manifestación extraarticular más grave de la AR, su incidencia ha aumentado probablemente por la mejoría en las técnicas diagnósticas.

Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide

1. Cardiovasculares
 - Pericarditis
 - Derrame pericárdico
 - Valvulopatía
 - Miocarditis
 - Arritmias o alteraciones de la conducción
 - Nódulos cardíacos
2. Dermatológicas
 - Vasculitis
 - Úlceras
 - Linfedema
 - Toxicodermias farmacológicas
3. Gastrointestinales
 - Xerostomía
 - Gastritis o úlcus péptico
 - Estomatitis o mucositis
4. Hematológicas
 - Adenopatías
 - Esplenomegalia
 - Leucopenia
 - Linfoma
 - Amiloidosis
 - Crioglobulinemia
 - Síndrome linfocítico
5. Hepáticas
 - Hiperplasia regenerativa nodular
 - Fibrosis portal
 - Cirrosis/hepatitis secundaria a tratamiento
6. Neurológicas
 - Afectación medular por subluxación C1-C2
 - Atrapamiento de nervios periféricos
 - Mononeuritis múltiple
 - Nódulos cerebrales
7. Oftalmológicas

Queratoconjuntivitis seca (asociada a síndrome de Sjögren secundario)

Epiescleritis

Escleritis

Escleromalacia

8. Pulmonares

Fibrosis pulmonar

Enfermedad pulmonar intersticial

Nódulos pulmonares

Derrame pleural

Pleuritis

Bronquiectasias

Neumonía organizativa criptogénica

9. Renales

Glomerulonefritis

Proteinuria (en relación con amiloidosis)

Enfermedad renal inducida por tratamiento

5.- CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

1.- Rigidez matutina	Rigidez matutina articular de 1 hora o más.
2.- Artritis de 3 o más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas.
3.- Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales).
4.- Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo.
5.- Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico.
6.- Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%.
7.- Alteraciones radiográficas	Alteraciones radiográficas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas.

Los criterios de clasificación propuestos por ACR/EULAR incluyen variables clínicas y serológicas. Los criterios de clasificación deben de ser aplicados solo en caso de ≥ 1 articulación inflamada. Se necesita una puntuación ≥ 6 puntos para el diagnóstico definitivo de AR.

Afectación articular y distribución: 0-5 puntos.

Estas variables incluyen cualquier articulación inflamada o dolorosa (excepto IFD de manos y pies, 1.^a MTF y articulación CMC) en la exploración física; se pueden utilizar los hallazgos de inflamación identificados mediante RMN o ecografía.

- * 1 articulación grande (hombro, codo, cadera, rodilla o tobillo): 0 puntos.
- * 2-3 articulaciones grandes: 1 punto.
- * 1-3 articulaciones pequeñas (las MCF, las IFP, 2.^a-5.^a MTF, IF del pulgar y muñeca): 2 puntos.
- * 4-10 articulaciones pequeñas: 3 puntos.
- * > 10 articulaciones (≥ 1 articulaciones pequeñas^a): 5 puntos.

Duración de los síntomas: 0-1 puntos.

Esta variable se refiere a la máxima duración de los signos y síntomas reportados por los pacientes sobre cualquier articulación que esté clínicamente afectada a la valoración.

- * < 6 semanas: 0 puntos.
- * ≥ 6 semanas: 1 punto.

Serología^b: 0-3 puntos.

- * FR negativo^c y ACPA negativo: 0 puntos.
- * FR positivo débil^d o ACPA positivo débil: 2 puntos.
- * FR muy positivo^e para FR o ACPA muy positivo: 3 puntos.

Reactantes de fase aguda^f: 0-1 punto.

- * PCR y VSG normales: 0 puntos.
- * PCR o VSG elevados: 1 punto.

CUADRO III. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA (ACR) 1987

1.- Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora
2.- Artritis de 3 o más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas
3.- Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales)
4.- Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo
5.- Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico
6.- Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%
7.- Alteraciones radiológicas	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas

6.- DIAGNÓSTICO

No existe una prueba patognomónica para el diagnóstico de la AR, por lo que su orientación diagnóstica se realiza mediante criterios de clasificación que combinan hallazgos clínicos con resultados de laboratorio. Los más aceptados son los

revisados por la Asociación Americana de Reumatología (ACR) y por la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) en 2010¹⁰(tabla 2). Estos criterios se han desarrollado con propósitos epidemiológicos y para homogeneizar las poblaciones incluidas en ensayos clínicos. Ante la ausencia de mejores herramientas se consideran estos criterios útiles para el diagnóstico clínico de la AR (sensibilidad de 82% y especificidad de 61%)³⁷. Esto hace probable que actualmente estemos diagnosticando de AR a procesos de etiología y patogenia diferentes, pero con manifestaciones clínicas similares, lo que podría explicar la heterogeneidad de respuesta a los fármacos utilizados para su tratamiento.

Ante un paciente con poliartritis, se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías con clínica similar (tabla 3). Es fundamental el diagnóstico temprano y la derivación a atención especializada de pacientes con sospecha de AR para iniciar un tratamiento precoz con el objetivo de evitar limitaciones de la calidad de vida y situaciones de discapacidad. La presencia de anticuerpos específicos y la presencia de sinovitis en ecografía y/o resonancia magnética, puede facilitar el diagnóstico en los estadios iniciales de la enfermedad.

7.- ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los estudios bioquímicos basales en el paciente con diagnóstico de artritis reumatoide deben incluir: biometría hemática completa, reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva), transaminasas, fosfatasa alcalina, creatinina sérica, y examen general de orina con una periodicidad de 3 meses.

- La elevación de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva tienen una estrecha relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad.
- Debe determinarse velocidad de sedimentación globular en todo paciente con sospecha de artritis reumatoide o enfermedad establecida como marcador de inflamación.
- La proteína C reactiva (PCR) es más específica que la velocidad de sedimentación globular, sin embargo su determinación es más costosa y requiere de un equipo especial.
- Se sugiere determinar PCR como marcador de inflamación en pacientes con sospecha de artritis reumatoide o enfermedad establecida. Es preferible que su determinación sea cuantitativa, cuando se disponga del recurso.
- La presencia de factor reumatoide en el contexto citado de inflamación articular, tiene una fuerte asociación con destrucción articular rápida, evidenciada por erosiones articulares visibles en radiografías. Un factor reumatoide negativo no excluye el diagnóstico.

- Debe determinarse el factor reumatoide a todo paciente con sospecha clínica de artritis reumatoide o enfermedad establecida por el impacto en diagnóstico y pronóstico.
- Los anticuerpos anti-CCP (anti péptido cíclico citrulinado) tienen un cociente de probabilidad para el diagnóstico de Artritis Reumatoide superior al de factor reumatoide. Su aparición puede preceder en años a la enfermedad y se relaciona con el pronóstico de la enfermedad.
- La presencia de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (Anti CCP) en el contexto citado de inflamación articular corrobora el diagnóstico. Si a su vez se asocia con factor reumatoide, la enfermedad será de curso grave. Aún en ausencia de inflamación articular, la presencia de factor reumatoide y anti-CCP predice el desarrollo de artritis reumatoide en mediano plazo. El encontrar anti-CCP negativos no excluye el diagnóstico.
- Los anticuerpos anti-CCP constituyen una herramienta útil en el diagnóstico del paciente con artritis reumatoide de reciente inicio.

8.- TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en la AR es alcanzar la remisión o la mínima actividad lo antes posible, dentro de lo que se conoce como «ventana de oportunidad». Este concepto ha evolucionado a lo largo de los años pasando de comprender los dos primeros años tras el diagnóstico de AR, a referirse al periodo de tres a cuatro meses tras el inicio de los síntomas o incluso a estadios preclínicos.

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la AR se dividen en tres clases: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides y FAME, entre los que se encuentran: los FAMEsc, los FAMEb y los FAMEsd. Estos dos últimos grupos de FAME se identifican bajo la denominación de terapia dirigida.

Los AINE proporcionan un alivio parcial del dolor (principal acción terapéutica) y de la rigidez que aparece tras el reposo articular. No ralentizan la progresión de la enfermedad, por lo tanto, deben utilizarse siempre junto con los FAME. Debemos de tener en cuenta sus toxicidad digestiva y renal, así como el riesgo asociado de desarrollo de eventos tromboembólicos, ya que los pacientes con AR tienen una mayor propensión a la aterosclerosis acelerada.

Los glucocorticoides son potentes supresores de la respuesta inflamatoria e incluso se ha postulado que disminuyen la progresión radiológica de la AR⁴². Sin embargo, sus efectos secundarios dependientes de la dosis y del tiempo de exposición son de sobra conocidos.

FAMEsc El metotrexato, su mecanismo de acción no es bien conocido. Es el fármaco de elección en primera línea, ya que es el FAMEsc con más probabilidades de inducir una respuesta a largo plazo

FAMEsc, FAMEb y FAMEsd con indicación para el tratamiento de la AR

Fármaco	Tipo	Dosis	EA y consideraciones
Metotrexato	Inhibidor de la dihidrofolato reductasa	10-25 mg/sem oral o s.c., aunque su biodisponibilidad aumenta 90% por vía s.c.	Las más habituales: intolerancia gastrointestinal, cefaleas, hipertransaminasemia, úlceras orales, alopecia reversible y las erupciones cutáneas. Mejoran con la asociación de ácido fólico (1 a 3 mg/día) o ácido folínico (15 mg 24 h después del metotrexato) sin disminuir la eficacia. EA más graves: mielosupresión y hepatotoxicidad. Evitar si alteraciones hepáticas o abuso de alcohol o infecciones por el virus de la hepatitis. En insuficiencia renal y edad avanzada aumento riesgo de mielotoxicidad. Es teratogénico, suspenderse al menos 3 meses antes de un embarazo planificado, en mujeres como en varones. Más frecuentes: pérdida de peso, diarrea (puede ser grave y provocar hiponatremia), alopecia reversible, pancitopenia, hipertensión y neuropatía periférica. El EA más grave, la hepatotoxicidad. Evitar si abuso de alcohol o infección por virus hepatitis. Especial precaución junto con el metotrexato. Evitar administrar con fármacos que utilizan la vía del citocromo P450 2C9 (CYP2C9) (anticoagulantes, rifampicina...).
Leflunomida	Inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa	10-20 mg/día v.o.	Es teratogénico. Suspender al menos 3 meses antes de la concepción y se recomienda el lavado con colestiramina (8 g cada 8 h durante 11 días). Más frecuentes gastrointestinales (en España, su formulación no incluye cubierta entérica). Los EA más graves: leucopenia, granulocitopenia, y hepatotoxicidad.
Sulfasalazina	Derivado de la mesalazina	2-3 g/día v.o.	

Factores de mal pronóstico:

1. Factor reumatoide
2. Sexo femenino
3. HLA-DR 0401, 0404
4. Actividad inflamatoria persistente
5. Compromiso de = dos grandes articulaciones
6. Compromiso de más de 20 articulaciones
7. Compromiso de articulaciones de mano
8. Inicio de tratamiento = 3 meses
9. Aparición precoz de erosiones
10. Grados elevados de discapacidad
11. Presencia de manifestaciones extraarticulares
12. Nivel socioeconómico-educativo bajo
13. Otros anticuerpos

Monitoreo clave:

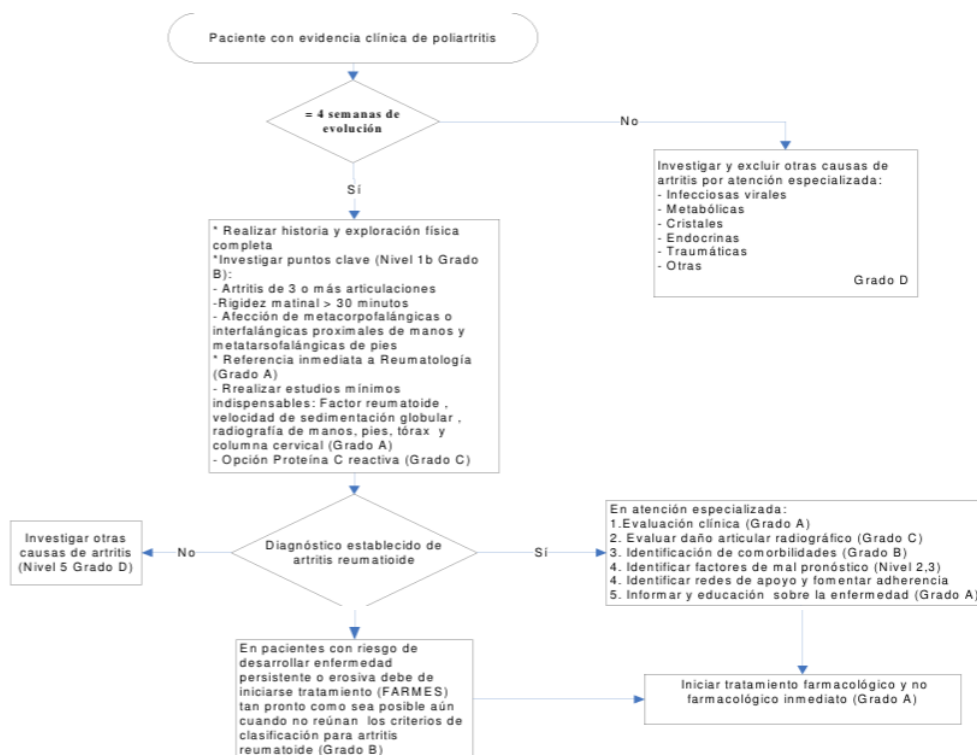
- Realizar lo siguiente basal y cada 1-3 meses
1. Cuento articular (dolorosas/inflamadas)
 2. Evaluación de dolor (EVA)
 3. Evaluación global (Paciente/Médico)
 4. Determinación de reactantes de fase aguda (VSG/PCR)
 5. Capacidad funcional

Grado A
Realizar Radiografías basales, cada 6 meses durante los primeros 2 años y posteriormente de forma anual

Punto Clave:

1. El tiempo en que se inician los FARMES ha mostrado ser el principal predictor de mejor respuesta al tratamiento con FARMES en artritis reumatoide requiere de un manejo multidisciplinario

Grado B

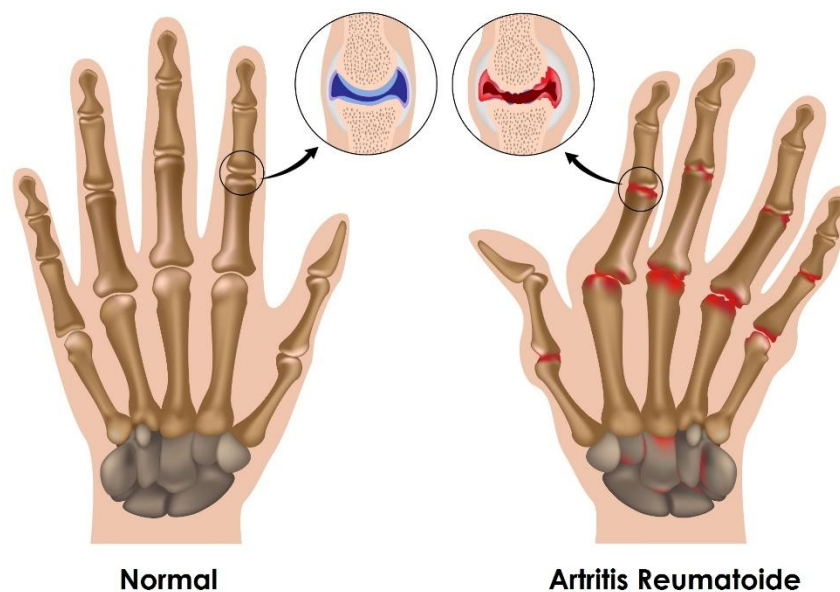


9.- BIBLIOGRAFÍA

Díaz-González, F. (16 de Abril de 2023). *ELSEVIER*. Recuperado el 23 de Marzo de 2025, de Artritis reumatoide: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhm/dic23/43.pdf

Gualda, E. B. (s.f.). *Artritis reumatoide*. Recuperado el 23 de Marzo de 2025, de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://svreumatologia.es/wp-content/uploads/2023/02/svr-libros-enfermedades-reumaticas-actualizacion-svr-2013-capitulo-01.pdf

IMSS, G. (s.f.). *Diagnóstico y tratamiento de AR en adulto*. Recuperado el 23 de Marzo de 2025, de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/195GRR.pdf



4.- ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SISTÉMICA

1. DEFINICIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que puede afectar a cualquier edad, predominando en las mujeres. Afecta a personas predispuestas genéticamente que estarían expuestas, probablemente en la infancia, a un agente ambiental que ocasionaría una disfunción del sistema inmunológico, que desarrollaría una acción autolesiva dirigida contra la sustancia blanca, provocando desmielinización que ocasionaría un defecto en la conducción de los impulsos nerviosos.

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

1. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia e incidencia mundial de la ES, es heterogénea debido a variaciones geográficas, étnicas, raciales, factores ambientales y factores genéticos (Mayes MD, 2003/Rojas-Serrano J, 2006/Galluccio F, 2011). Con base en los hallazgos de una revisión sistemática, se estima que la prevalencia de la ES tiene un rango de 7 a 489 por millón, mientras que la incidencia tienen un rango de 0.6 a 122 por millón (Chiffot H, 2008). La ES ocurre con mayor frecuencia en mujeres, en particular en mujeres jóvenes en edad reproductiva, en una relación mujer:hombre de 3-12:1. La incidencia alcanza un pico máximo entre la quinta y la sexta décadas de la vida (Chiffot H, 2008). La forma más común de clasificación incluye a la enfermedad cutánea limitada (aproximadamente 60%) y la enfermedad cutánea difusa (35% de los casos).

Según la OMS, Se calcula que más de 1,8 millones de personas padecen esclerosis múltiple en todo el mundo.

1. ETIOLOGÍA

La patogenia de la EM es aún desconocida, pero parece ser de índole inmunológica.

La hipótesis patogénica más aceptada es que la EM es fruto de la conjunción de una determinada predisposición genética y un factor ambiental, probablemente viral, que originaría una alteración en la respuesta inmune, de tipo autoinmune, que a su vez sería la causante de la inflamación y desmielinización propias de la enfermedad.

El proceso de desmielinización produce una alteración en la conducción saltatoria típica de las vías mielinizadas normales, enlenteciéndose la conducción e incluso bloqueándose, lo que da lugar a la aparición de los síntomas de la enfermedad.

Los síntomas permanentes de la EM se deben a bloqueos permanentes de la conducción, mientras que los síntomas transitorios reflejan un descenso de la velocidad de conducción por debajo del umbral de seguridad.

La ES, tiene una etiología es en parte inmunitaria y hereditaria (ciertos subtipos de human leukocyte antigen [HLA]). Algunos síndromes semejantes a los de la esclerosis sistémica se asociaron con la exposición a cloruro de vinilo, bleomicina, pentazocina, epoxy e hidrocarburos aromáticos, aceite de colza contaminado, o l-triptófano.

1. FISIOPATOLOGÍA

ESCLEROSIS SISTÉMICA

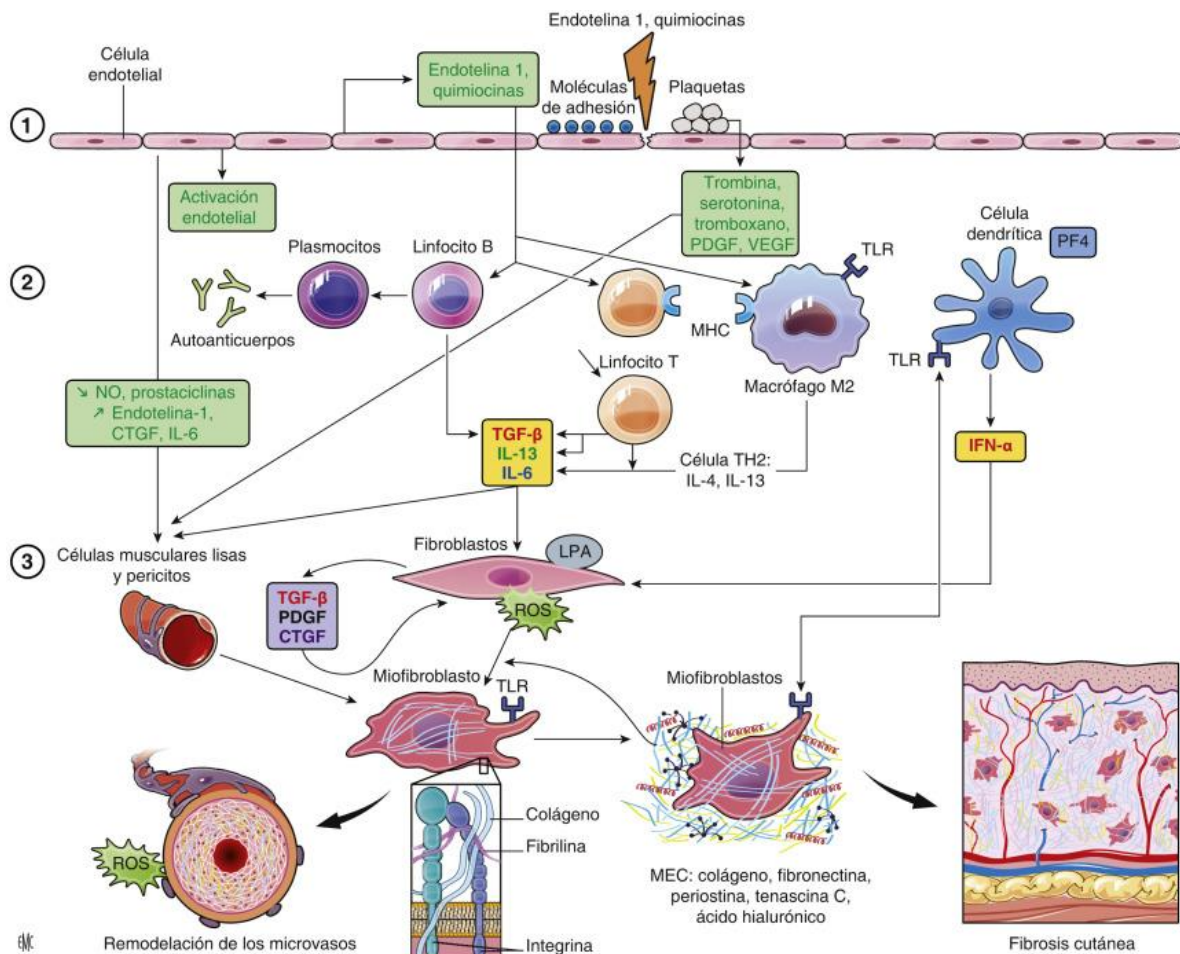
Se produce daño vascular y activación de fibroblastos; hay sobreproducción de colágeno y otras proteínas extracelulares en diversos tejidos.

En la esclerosis sistémica, la piel produce fibras de colágeno más compactas en la dermis reticular, adelgazamiento epidérmico, pérdida de las crestas epidérmicas (extensiones epiteliales que proyectan hacia el tejido conjuntivo subyacente) y atrofia de los anexos dérmicos. Pueden acumularse células T, y aparece una extensa fibrosis en las capas dérmica y subcutánea. En los pliegues ungueales, las asas capilares se dilatan y se pierden algunas asas microvasculares. En las extremidades se produce una inflamación crónica y fibrosis de la membrana sinovial y superficies y tejidos blandos periarticulares.

La motilidad esofágica se altera, y hay incompetencia del esfínter esofágico inferior; puede aparecer reflujo gastroesofágico y estenosis secundaria. La capa muscular de la mucosa intestinal se degenera, produciendo pseudodivertículos en el colon y en el íleon. Puede aparecer fibrosis intersticial y peribronquial, o hiperplasia de la íntima de las arterias pulmonares pequeñas; si esto se prolonga, puede producirse una hipertensión pulmonar. Puede haber fibrosis miocárdica difusa o anomalías de la conducción cardíaca. En los riñones puede haber una hiperplasia de la íntima de las arterias interlobulares y arqueadas, lo que produce isquemia renal e hipertensión.

La esclerosis sistémica varía en gravedad y progresión, desde un engrosamiento cutáneo generalizado con afección visceral de rápida progresión a menudo fatal (esclerosis sistémica difusa) hasta una afección cutánea aislada (a menudo solo los dedos y el rostro) y de lenta progresión (varias décadas) antes del desarrollo de enfermedad visceral. Esta última forma se denomina esclerodermia cutánea limitada o síndrome CREST. Además, la esclerosis sistémica puede superponerse con otras afecciones reumáticas autoinmunitarias, como la

esclerodermatomiositis (piel tensa y debilidad muscular que no puede distinguirse de la miositis autoinmune) y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo.



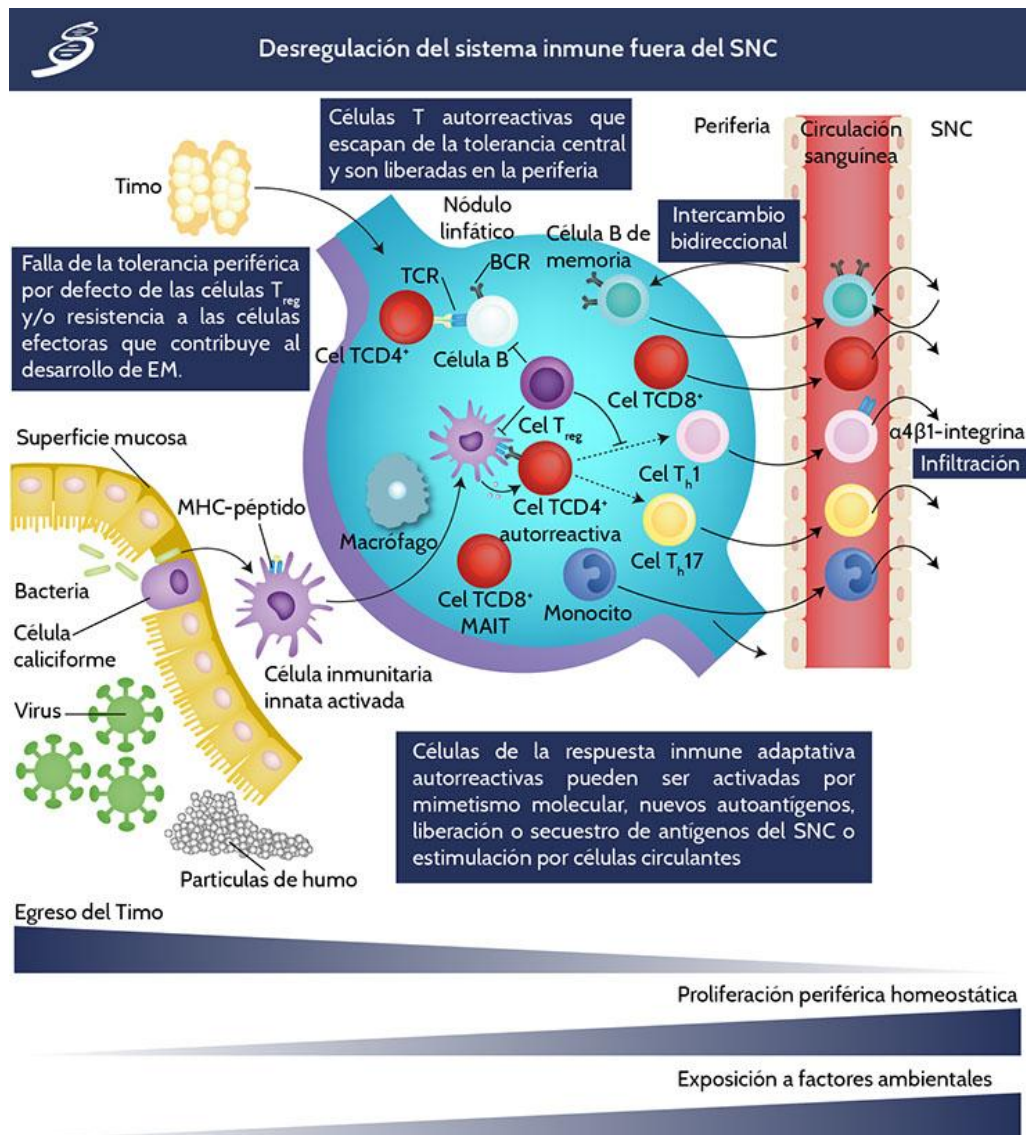
ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una afección desmielinizante inflamatoria que resulta de un ataque autoinmune a la mielina, que es el aislamiento graso que rodea los nervios del encéfalo y la médula espinal. Este proceso interrumpe los impulsos eléctricos que se envían a través de los nervios al resto del cuerpo y genera cicatrices (placas o esclerosis).

Se desconoce qué es lo que desencadena el ataque del sistema inmunitario a la mielina, pero parece que en el proceso intervienen factores genéticos y ambientales. La esclerosis múltiple se produce con mayor frecuencia en adultos jóvenes y de edad mediana, más en mujeres que en hombres, y es más común en latitudes altas, posiblemente debido a los niveles de exposición al sol y vitamina D.

En el estudio anatomopatológico se observan lesiones focales de la sustancia blanca, denominadas placas, en las que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización) con un grado variable de destrucción axonal^{1,2}. Estas lesiones suelen ser múltiples, están distribuidas por todo el SNC y característicamente se localizan en la sustancia blanca periventricular. Su tamaño es, en general, menor de 1,5 cm de diámetro, con tendencia a coalescer, resultando en placas de mayor tamaño.

Histológicamente se observa un infiltrado inflamatorio perivascular formado por células T CD4⁺ junto a macrófagos y astrocitos. Existe, además, activación de células B.



BCR, receptor de células B; Célula MAIT CD8⁺, célula T invariante asociada a mucosas; TCR, receptor de células T; MHC-péptido, péptido de complejo mayor de histocompatibilidad; Treg, célula T reguladora; Cel, célula.

Adaptado Dendrou CA, Fugger L y Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2015; 15(9):545-58.

1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

ESCLEROSIS SISTÉMICA

Los síntomas y signos iniciales más frecuentes de la esclerosis sistémica son el síndrome de Raynaud y la hinchazón insidiosa de las extremidades distales con engrosamiento gradual de la piel de los dedos. La poliartralgia también es importante. En ocasiones las primeras manifestaciones son trastornos digestivos (p. ej., pirosis, disfagia) o respiratorios (p. ej., disnea).

Manifestaciones en la piel y en las uñas

La hinchazón de la piel suele ser simétrica y progresa a induración. Puede limitarse a los dedos (esclerodactilia) y las manos, o afectar al resto del cuerpo. La piel finalmente se vuelve tirante, brillante e hipo o hiperpigmentada; el rostro adquiere aspecto de máscara; puede haber telangiectasias en los dedos, el tórax, el rostro, los labios y la lengua. Sin embargo, en algunos pacientes, la piel puede suavizarse en grados variables. Pueden aparecer calcificaciones subcutáneas, generalmente en la punta de los dedos de las manos (pulpejos) y sobre las eminencias óseas. Son frecuentes las úlceras digitales, en especial en la punta de los dedos, sobre las articulaciones de los dedos, o sobre los nódulos calcificados. Con un oftalmoscopio o microscopio de disección pueden verse capilares anormales y asas microvasculares en las uñas.



Manifestaciones articulares

Las poliartralgias o la artritis leve pueden ser prominentes. Pueden aparecer retracción en flexión en los dedos, muñecas y codos. Pueden sentirse roces por fricción sobre las articulaciones, las vainas tendinosas y las bolsas serosas grandes

Manifestaciones gastrointestinales

La disfunción esofágica es la alteración visceral más frecuente, que aparece en la mayoría de los pacientes. Primero produce disfagia (sensación retrosternal). El

reflujo ácido puede producir pirosis y estenosis. En un tercio de los pacientes se encuentra un esófago de Barrett que predispone a complicaciones (p. ej., adenocarcinoma). La hipomotilidad del intestino delgado produce sobrecrecimiento de bacterias que pueden provocar malabsorción. En la pared intestinal dañada puede penetrar aire, que se ve en la radiografía (neumatosis intestinal). La filtración del contenido intestinal hacia la cavidad peritoneal puede producir una peritonitis. En el colon pueden aparecer pseudodivertículos de boca ancha. En pacientes con esclerosis sistémica limitada (síndrome de CREST) puede aparecer una cirrosis biliar.

Manifestaciones cardiopulmonares

La afección pulmonar por lo general progresa sin dolor y lentamente, con gran variabilidad individual, y es una causa común de muerte. La fibrosis pulmonar y la enfermedad pulmonar intersticial son frecuentes y pueden alterar el intercambio gaseoso, produciendo disnea de esfuerzo y enfermedad restrictiva que termina en una insuficiencia respiratoria. Puede aparecer una alveolitis aguda (que puede responder al tratamiento). La disfunción esofágica puede producir una neumonía aspirativa. Puede producirse hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca, que son signos de mal pronóstico. Puede haber pericarditis con derrame o pleuresía. Son frecuentes las arritmias cardíacas.

Manifestaciones renales

Puede producirse una enfermedad renal grave, a menudo de aparición brusca (crisis renal por esclerodermia), más frecuente en los primeros 4 a 5 años en pacientes que suelen tener esclerodermia difusa y anticuerpo contra la RNA polimerasa III. Suele estar precedida por la aparición repentina de hipertensión grave con características de anemia hemolítica microangiopática trombótica. También puede ocurrir sin hipertensión aguda o en la esclerodermia sinusoidal de esclerosis sistémica, y por lo tanto se requiere una sospecha clínica para hacer el diagnóstico. El uso de corticosteroides es un factor de riesgo para el desarrollo de crisis renal por esclerodermia.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La clínica de la EM presenta una enorme variabilidad, en función de la localización de las lesiones desmielinizantes que pueden ocurrir a todo lo largo del neuroeje. Sin embargo, las lesiones muestran predilección por ciertas partes del SNC: periventriculares, nervio y quiasma óptico, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos y

dula.

A pesar de que la desmielinización puede ocurrir en cualquier localización del SNC, la sintomatología inicial suele ser relativamente limitada. Las formas de

presentación más frecuentes son la neuritis óptica, mielitis y síndromes de tronco cerebral.

Los pacientes con EM muestran un amplio espectro de signos y síntomas, a menudo relacionados con la gravedad y la forma de presentación de su enfermedad. Una considerable proporción de los pacientes con enfermedad de larga evolución presenta en la exploración neurológica una hiperreflexia, espasticidad, respuesta plantar en extensión, debilidad, ataxia, pérdida de sensibilidad y alteraciones visuales y esfinterianas⁷.

Trastornos visuales

El hallazgo más frecuente es la neuritis óptica. La neuritis óptica, forma muy frecuente de presentación, cursa con dolor ocular, pérdida de visión con un escotoma central, defecto pupilar aferente y discromatopsia (incorrecta visión del color). Durante el episodio agudo, el fondo de ojo puede ser normal (neuritis retrobulbar) o bien, mucho más infrecuente, presentar edema de papila (papilitis). La alteración visual empeora con el ejercicio y el calor (fenómeno de Uthoff).

Síntomas motores

La pérdida de fuerza puede ser poco intensa manifestándose inicialmente sólo con el esfuerzo o en condiciones de aumento de temperatura ambiental. En otros pacientes, la debilidad motora puede ser intensa, impidiendo la deambulación.

El déficit motor es muy frecuente, y se caracteriza por pérdida de fuerza en uno o más miembros. En la exploración se aprecian parestesias o parálisis francas, hiperreflexia muscular profunda, ausencia de reflejos cutáneos abdominales y signo de Babinski.

Síntomas sensitivos

La alteración de la sensibilidad es un síntoma de inicio muy frecuente, consiste en la aparición de sensaciones de hormigueo (parestesias) o disestesias o acorchamiento de uno o más miembros o del tronco, sugestivas de afección del haz espinalámico; así como sensación de banda constrictiva en el tronco o los miembros, indicando afección de los cordones posteriores.

En la exploración se pueden apreciar hipoestesia táctil, térmica y dolorosa, o disminución de la sensibilidad profunda, posicional y vibratoria, así como signo de Romberg con frecuencia positivo.

Disfunción cerebelosa

Los signos y síntomas cerebelosos no son frecuentes como forma de inicio de la EM, pero sí en la enfermedad de larga evolución o bien en la EM grave. Se puede presentar en forma de disartria cerebelosa (lenguaje escándido), incoordinación

motora de los miembros o inestabilidad en la marcha. Es una de las alteraciones más incapacitantes de la EM.

Disfunción del tronco cerebral

Los síntomas producidos por la disfunción del tronco cerebral, como disartria, diplopía, disfagia o vértigo, pueden ser también la forma de inicio de la enfermedad.

En la exploración, son típicas de la EM la presencia de nistagmo horizontal, vertical, rotatorio o retráctil y la oftalmoplejía internuclear, característica de la EM (al mirar a un lado el ojo que aduce no pasa de la línea media y el ojo que abduce muestra sacudidas nistag-

moides). Asimismo, es típico el temblor intencional, dismetría, ataxia de los miembros o del tronco, con inestabilidad en el test de Romberg y en la marcha.

Alteraciones vesicales, intestinales y sexuales

En el curso de la enfermedad, aproximadamente un 70% de los pacientes presentan clínica de disfunción esfinteriana. Existen diferentes alteraciones urinarias, vejiga espástica, en la que pequeños volúmenes de orina desencadenan la micción, con micciones frecuentes (urgencia, aumento de la frecuencia e incontinencia); vejiga flácida con volúmenes residuales elevados y micción por rebosamiento, y una combinación de ambos tipos de vejiga (disinergia vesical), que es la alteración más frecuente en la EM. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta alteraciones sexuales, impotencia y dificultades en la eyaculación en los varones y anorgasmia en las mujeres.

Afección cognitiva

La existencia de un deterioro neuropsicológico en la EM aparece en un 40-70% de pacientes. El patrón de deterioro cognitivo no es uniforme, implicando principalmente la memoria reciente, atención mantenida, fluencia verbal, razonamiento conceptual y percepción espacial visual⁸.

Otros

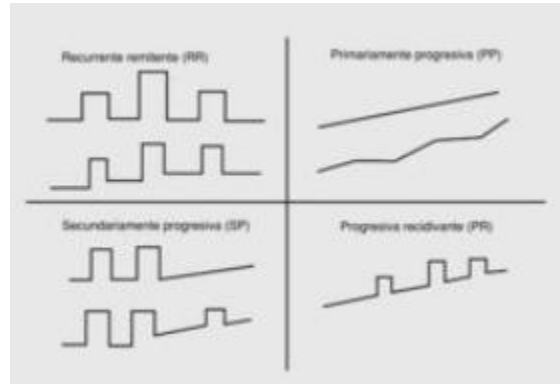
Fatiga. La existencia de una fatiga excesiva es un síntoma corriente en los pacientes con EM, muy exacerbada por el calor.

Signo de Lhermitte. Sensación de calambre eléctrico descendiendo por la espalda a los miembros inferiores al flexionar el cuello.

Síndromes paroxísticos. Los síndromes paroxísticos se dan en un 1-4% de los enfermos con EM, y son muy característico de la enfermedad. Estos síntomas se caracterizan por ser intensos, de breve duración (de segundos a minutos) y estereotipados. Los más frecuentes son: neuralgia del trigémino, crisis tónicas, disartria, ataxia, parestesias, prurito y diplopía.

Formas clínicas de la esclerosis múltiple

La EM se puede subdividir en diferentes tipos clínicos según el perfil temporal de los brotes y la progresión



Recurrente remitente (RR). Brotes de la enfermedad claramente definidos con recuperación completa o con secuela. Representa el 85% de los pacientes.

Secundariamente progresiva (SP). Curso inicial remitente recurrente, seguido de progresión no relacionada con los brotes. Pueden existir brotes superimpuestos. Tras 10 años de enfermedad, el 50% de los pacientes pasa del curso en brotes (remitente recurrente) a un curso secundariamente progresivo.

Primariamente progresiva (PP). Progresión de la enfermedad desde el inicio, con estabilizaciones ocasionales y mejorías menores temporales. No presentan brotes. Representa el 15% de los pacientes con EM.

Progresiva recidivante (PR). Enfermedad progresiva desde el inicio con brotes durante su evolución posterior. Muy infrecuente.

Lesiones desmielinizantes en placa

Abordando primero macroscópicamente la EM, el daño a SNC produce lesiones en placa sobre las neuronas, clasificadas de acuerdo a su progresión temporal, etapa de la enfermedad o destrucción inflamatoria.

Lesiones tempranas (agudas)

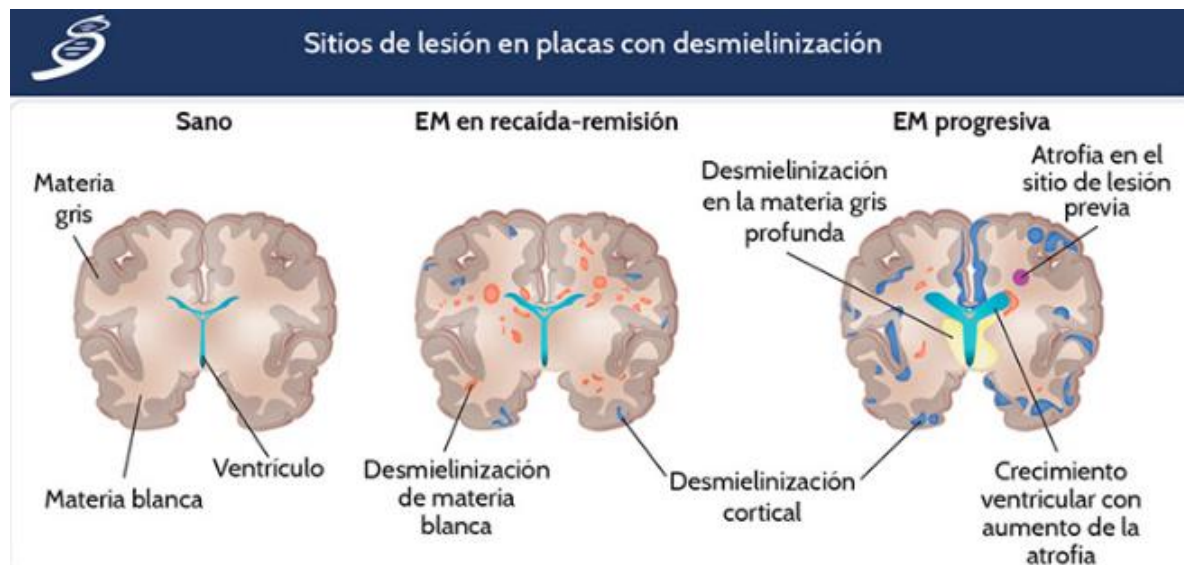
Se caracterizan por infiltración inflamatoria de células combinada con desmielinización distribuida en la lesión. Este tipo de lesión tiene márgenes mal definidos, células inmunitarias infiltradas alrededor de los vasos como linfocitos (predominantemente células T), monocitos, macrófagos “espumosos” que participan activamente en la eliminación de mielina, y edema parenquimatoso. El grado de pérdida de oligodendrocitos (ODCs) en las lesiones es variable, la lesión

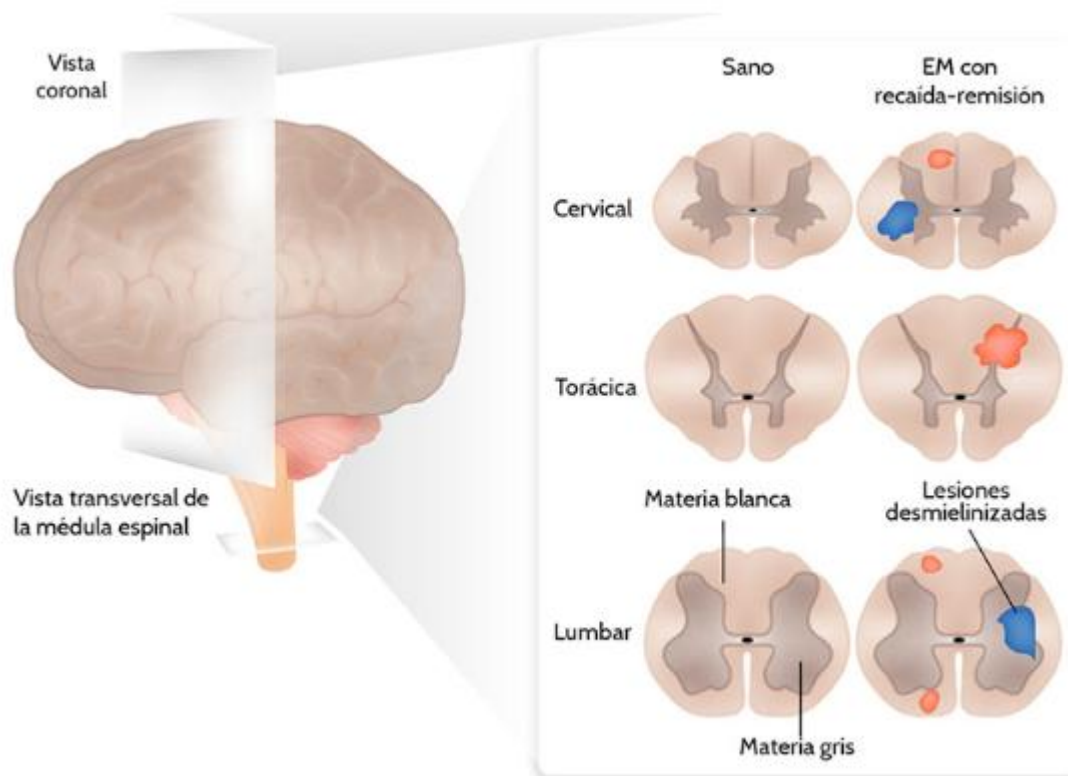
axonal puede ser extensa, observándose reactividad glial a lo largo de la misma, especialmente astrocitos hipertróficos.

Lesiones crónicas

Se caracteriza por una región de hipocelularidad con pérdida de mielina y cicatrización glial; las placas con lesiones crónicas se dividen de acuerdo a la evolución temporal de la destrucción activa en el borde de la lesión:

- Placa crónica activa: histológicamente existe inflamación activa a lo largo del borde exterior semejante al que se observa en lesiones agudas; así, en el borde se observan células de la microglía y macrófagos activados, células inmunológicas perivasculares y astrocitos reactivos. Hay presencia de anticuerpos y células del complemento además de áreas de remielinización; en el núcleo de la placa hay hipocelularidad, sin embargo, puede contener vasos engrosados con espacios perivasculares agrandados.
- Placa crónica silente: estas lesiones se caracterizan histológicamente por pérdida de los rasgos inflamatorios en sus bordes, son infrecuentes las áreas de remielinización y células progenitoras de ODCs. Existe además una pérdida completa de ODCs, reducción variable de densidad axonal y una región cicatrizada de desmielinización.





Las lesiones situadas en la corteza cortical por la desmielinización y neurodegeneración secundaria, se correlacionan con la disfunción cognitiva y progresión de la EM. Para las placas corticales también se han descrito tres tipos según su localización:

- Lesiones leucocorticales: se extienden desde la sustancia blanca hasta la corteza.
- Lesiones intracorticales: se proyectan radialmente desde microvasos.
- Lesiones subpiales: se extienden intracorticalmente desde la pia madre; las placas subpiales de tipo banda desmielinizadas a menudo implican giros contiguos, favoreciendo la lesión de aquellas regiones del cerebro dedicadas a la atención y procesamiento de la memoria.

Según la OMS, Los síntomas de la esclerosis múltiple pueden variar de persona a persona. Pueden aparecer y desaparecer, o empeorar con el tiempo. La enfermedad puede afectar a cualquier parte del sistema nervioso central.

Los síntomas de la esclerosis múltiple pueden empeorar por el calor o por infecciones, como infecciones respiratorias o infecciones de las vías urinarias.

Algunos de estos síntomas son:

- problemas de visión
- dificultad para caminar o mantener el equilibrio
- dificultad para pensar con claridad
- entumecimiento o astenia, especialmente en brazos y piernas
- rigidez muscular
- depresión
- problemas en la función sexual o la micción
- sensación de mucho cansancio.

6.- DIAGNÓSTICO

ESCLEROSIS SISTÉMICA

Se debe considerar la esclerosis sistémica en pacientes con síndrome de Raynaud, manifestaciones musculoesqueléticas o cutáneas típicas, o disfagia inexplicable, malabsorción, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, miocardiopatías o alteraciones de la conducción. Se debe considerar el diagnóstico de esclerosis sistémica sine esclerodermia en pacientes con hallazgos viscerales inexplicables (p. ej., hipertensión pulmonar). El diagnóstico de la esclerosis sistémica puede ser obvio en pacientes con combinaciones de las manifestaciones clásicas, como el síndrome de Raynaud (con hallazgos capilares anormales en el surco ungueal), la disfagia, y la piel tensa. Sin embargo, en algunos pacientes el diagnóstico no puede hacerse en base a la clínica, y los estudios de laboratorio aumentan la probabilidad de confirmar la presencia de la enfermedad, aunque su ausencia no lo excluye.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en $\geq 90\%$ de los pacientes, a menudo con un patrón antinucleolar. En un tercio de los pacientes el factor reumatoideo es positivo. En una gran proporción de pacientes con esclerosis sistémica limitada se encuentran anticuerpos contra proteínas del centrómero (anticuerpos anticentrómero) en el suero pero no son específicos. Los pacientes con esclerosis sistémica generalizada (difusa) tienen mayor probabilidad que aquellos con enfermedad limitada de presentar anticuerpos anti-Scl-70 (topoisomerasa I). La RNA polimerasa III se asocia con esclerosis sistémica generalizada, crisis renal por esclerodermia y cáncer. El anticuerpo U3 RNP (fibrilarina) también se asocia con enfermedad difusa. La forma más rentable de buscar anticuerpos es medir los niveles de ANA, anti-Scl-70 y anticuerpos anticentrómero; si los resultados son negativos, debe considerarse la búsqueda de otros anticuerpos en función de las manifestaciones clínicas.

Para ayudar a establecer el diagnóstico, los médicos también pueden consultar los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR)/European

League Against Rheumatism's (EULAR) (classification criteria for systemic sclerosis).

Los criterios ACR/EULAR para la esclerosis sistémica incluyen las siguientes cualidades:

Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos

Lesiones en el pulpejo de los dedos (p. ej., úlceras, cicatrices puntiformes)

Telangiectasia

Pueden verse capilares anormales en los surcos ungueales (p. ej., vasos sanguíneos ectásicos, punteado) en el examen capilaroscópico (p. ej., con un oftalmoscopio o un microscopio de disección).

Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial

Síndrome de Raynaud

Autoanticuerpos relacionados con esclerosis sistémica (anticentrómero, anti-Scl-70, anti-RNA polimerasa III)

Estos criterios se ponderan, en algunos casos de acuerdo con los subcriterios, y se suman para generar una puntuación. Las puntuaciones por encima de un cierto umbral se clasifican como esclerosis sistémica definida.

Como parte de la evaluación basal, se utilizan pruebas de la función pulmonar, TC de tórax de alta resolución (en decúbito supino y prono para asegurar que los cambios tempranos no se deban a atelectasias) y ecocardiografía para documentar el compromiso cardiopulmonar (enfermedad pulmonar intersticial y/o hipertensión pulmonar) y la gravedad de la enfermedad. La evaluación inicial está indicada incluso en pacientes que no informan disnea, tos o intolerancia al ejercicio. La ecocardiografía y las pruebas de la función pulmonar deben realizarse cada 1 o 2 años a partir de entonces.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) permite descartar otras enfermedades, evidenciar lesiones desmielinizantes no sospechadas clínicamente y es útil para monitorizar la actividad en los ensayos clínicos. Las placas de EM se manifiestan hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2 y en densidad protónica. Característicamente son lesiones múltiples, de pequeño tamaño y de morfología nodular, a pesar de que la presencia de al menos una placa de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales aparece en la gran mayoría de pacientes con EM clínicamente definida

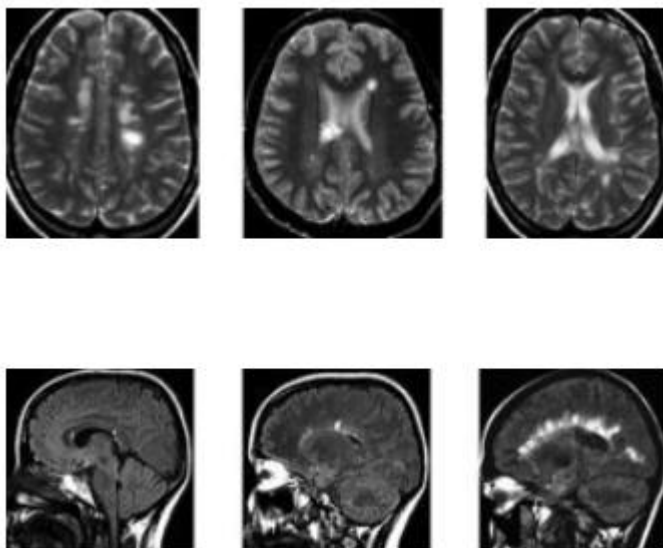


Fig. 2A y B. **A)** Secuencias potenciadas en T2 en un paciente con EMCD. Se observan lesiones características en situación periventricular, algunas de morfología ovoidea. **B)** RM craneal de paciente con EMCD. Lesiones hiperintensas que rodean el cuerpo calloso adoptando una disposición radial.

Líquido cefalorraquídeo

El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) en la EM es de aspecto macroscópico normal. El número de células es normal en la mayoría de los pacientes. Las proteínas totales son normales o están ligeramente elevadas. Un hallazgo característico es la elevación relativa de las inmunoglobulinas, especialmente la IgG, lo que implica síntesis intratecal. Asimismo, también es característica la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el LCR. La técnica más sensible es el isoelectroenfoque en gel de poliacrilamida, que permite detectar BOC en el 95% de los casos. De todas formas, existen falsos positivos y pueden aparecer en algunas otras enfermedades, como panencefalitis esclerosante subaguda, infecciones virales, infecciones crónicas del SNC, síndrome de Guillain-Barré, ictus, etc.)¹¹.

Potenciales evocados

Los potenciales evocados (PE) son potenciales eléctricos generados en el SNC tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. Los potenciales evocados más usados son los visuales (PEV), los auditivos de tronco cerebral (PEAT) y los somatosensitivos (PESS). Los más útiles son los PEV por su mayor sensibilidad (85%), seguidos de los PESS (75%), siendo los menos sensibles los PEAT (60%).

Historia Natural de la Esclerosis Múltiple

Factores de riesgo 1. Predisposición genética 2. Obesidad infantil 3. Tabaquismo 4. Infección por virus de Epstein-Barr 5. Raza caucásica 6. Género femenino 7. Edad de los 20 a los 40 años 8. Baja exposición a la luz solar 9. Niveles bajos de vitamina D.		Desarrollo de la discapacidad, los síntomas y las comorbilidades asociadas. Desde la forma debutante (C/S, R/S, EMRR, o EMPP) inicio de la discapacidad y síntomas acumulados. Queja visual o sensitiva, diplopia, debilidad, ataxia, vértigo, trastorno de la marcha, incontinencia de esfínteres, etc.		Recuperación, cronicidad, incapacidad o muerte Desarrollo de la Enfermedad Primeros signos y síntomas Horizonte clínico Estadio asintomático
Periodo prepatogénico		Periodo patogénico		
Promoción de la salud	Protección específica	Diagnóstico y tratamiento temprano	Limitación de la discapacidad	Rehabilitación
Prevención primaria		Prevención secundaria		Prevención terciaria
Acciones en el primer nivel de atención: Promoción de la salud 1. Previene la obesidad infantil. 2. Previene el Tabaquismo. 3. Vigila al paciente con antecedente de Epstein-Barr. Tamizaje 4. Por síntomas habituales, bajo el perfil epidemiológico (p. ej. antecedentes, mujeres adultas jóvenes de 20 a 40 años). Acciones en segundo y tercer nivel de atención: 5. Diagnóstico precoz y tratamiento oportuno; terapia modificadora y sintomática.		Acciones en segundo y tercer nivel de atención: 6. Trata el tabaquismo y la obesidad después del diagnóstico en primer y segundo nivel de atención. 7. Limita la discapacidad con intervención de rehabilitación desde la detección de la enfermedad, dar seguimiento durante el tratamiento de la enfermedad, y detección oportuna de la discapacidad con abordaje preventivo de posibles complicaciones. 8. Detecta oportunamente la discapacidad con abordaje preventivo de otras posibles complicaciones. 9. Brinda TME y tratamiento de los síntomas y comorbilidades asociados en primer y segundo nivel de atención. 10. Atiende oportuna y de forma rápida el brote desmielinizante en segundo y tercer nivel de atención.		Acciones en el primero, segundo y tercer nivel de atención: 11. Plan de abordaje integral por Medicina de Rehabilitación.

7.- TRATAMIENTO

ESCLEROSIS SISTÉMICA

Los fármacos utilizados no influyen en el curso natural de la esclerosis sistémica en general, pero son valiosas para el tratamiento de síntomas o sistemas orgánicos específicos. Los corticosteroides pueden ser útiles si hay una miositis franca o enfermedad mixta del tejido conjuntivo, pero pueden predisponer a una crisis renal. Por lo tanto, se utilizan sólo en caso necesario.

Varios inmunosupresores, como azatioprina, micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida, pueden ayudar en la enfermedad pulmonar intersticial. El micofenolato de mofetilo es eficaz para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerodermia (1) y se ha considerado el tratamiento de referencia.

Recientemente, se ha demostrado que el bloqueante anti-IL-6 tocilizumab (162 mg por vía subcutánea una vez cada dos semanas si < 100 kg y 162 mg por vía subcutánea una vez por semana si > 100 kg) preserva la función pulmonar en la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerodermia y comienza a considerarse una alternativa al micofenolato de mofetilo (2).

Se ha demostrado que el agente antifibrótico nintedanib (150 mg por vía oral cada 12 horas) reduce la velocidad de disminución de la función pulmonar en la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerodermia y puede agregarse a la inmunosupresión en pacientes con enfermedad progresiva a pesar del tratamiento inmunosupresor adecuado (3).

Se utilizan epoprostenol (prostaciclina) y bosentan para la hipertensión pulmonar. Se ha informado trasplante pulmonar exitoso.

Los bloqueantes de los canales de calcio, como la nifedipina de acción extendida por vía oral (p. ej., 30 a 120 mg al día) pueden ayudar en el síndrome de Raynaud, pero pueden empeorar una gastritis por reflujo. Otras alternativas para el tratamiento del síndrome de Raynaud grave son bosentan, sildenafil, tadalafil, y vardenafil. El paciente debe usar ropa abrigada, usar guantes y mantener el calor en la cabeza. La isquemia digital grave debe tratarse con infusiones IV de prostaglandina E1 (alprostadil) o epoprostenol o bloqueantes simpáticos.

El uso de IECA a mejorado el desenlace y sobrevida (al año de sobrevida 15% sin IECA vs 76% con IECA $P < 0.001$) de pacientes con crisis renal. Sin embargo, si el diagnóstico de la crisis renal es tardío o los IECA no son empleado correctamente el daño renal es irreversible.

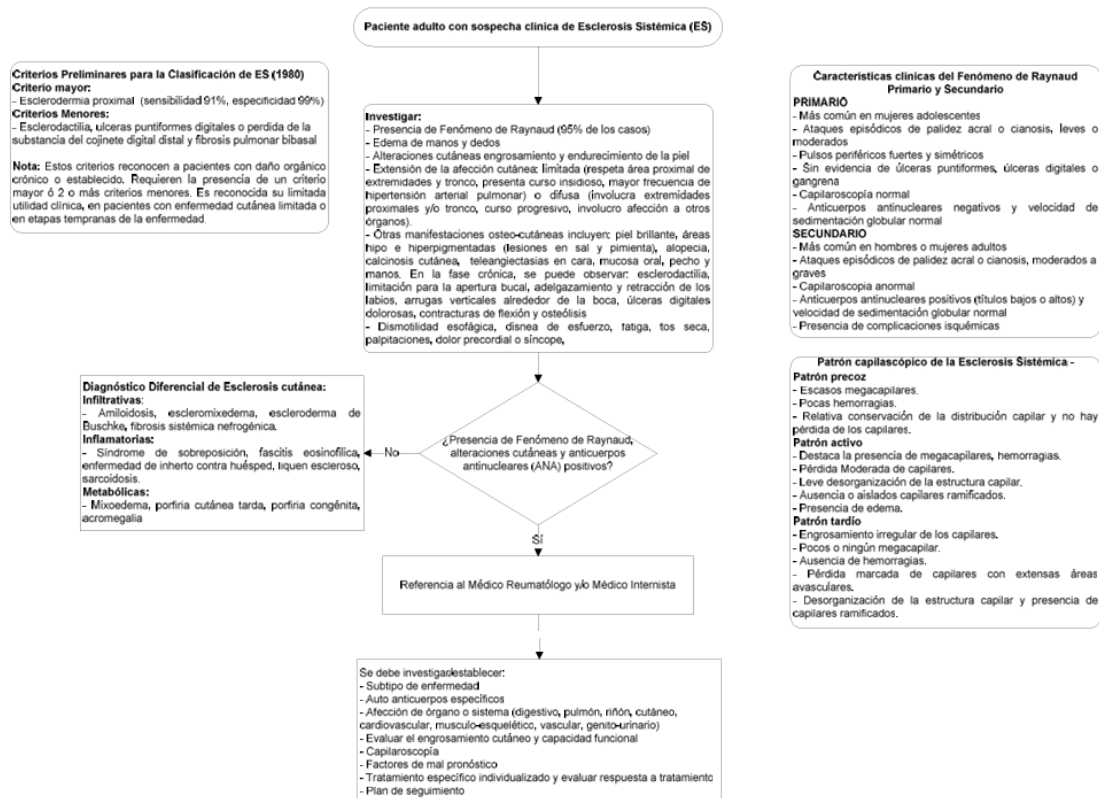
Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en forma temprana ante la presencia de crisis renal, incrementando la dosis diariamente para alcanzar una reducción de la presión arterial de 20 mmHg en la presión sistólica y 10 mmHg en la diastólica a las 24 horas. En caso de que la dosis máxima de IECA no permita alcanzar el control puede ser útil el empleo de bloqueadores de canales de calcio o nitratos (especialmente si existe edema pulmonar), propranolol, losartan, alfa metil dopa y otros vasodilatadores.

Las estatinas tienen un efecto inhibitorio en la proliferación celular, disminuyen la apoptosis de células de músculo liso y fibroblastos, reducen la actividad de la enzima convertidora de angiotensina, estimulan la síntesis de óxido nítrico, inhiben la producción de endotelina, inhiben la producción de colágena tipo 1, e inhiben la migración y proliferación de células de músculo liso.

CUADRO III. LISTA DE CRITERIOS FINALES DETERMINADOS Y RATIFICADOS POR LA ASAMBLEA DEL EUSTAR

(European League Against Rheumatism Scleroderma Trial and Research).

	Criterios seleccionados por expertos.
Criterios considerados que tienen mayor relevancia clínica para el diagnóstico de esclerosis sistémica de muy reciente inicio.	Fenómeno de Raynaud Dedos tumefactos que cambian a esclerodactilia Anormalidades en capilaroscopia de lecho ungueal con patrón de esclerodermia Anticuerpos anti-centrómero positivos Anticuerpos anti-Topoisomerasa-I positivos
Criterios considerados importantes para realizar una referencia temprana	Fenómeno de Raynaud Dedos tumefactos Anticuerpos Antinucleares positivos



ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Tratamiento del brote agudo

El tratamiento que se utiliza en las exacerbaciones de la EM son los glucocorticoides. Éstos aceleran el ritmo de recuperación de los brotes; sin embargo, no se ha demostrado que estos fármacos tengan incidencia sobre el grado de recuperación. Se administra, generalmente, metilprednisolona intravenosa a altas dosis (1 g de 6-metilprednisolona) en bolos durante 3-5 días, seguidas por dosis descendentes escalonadas de prednisona por vía oral¹⁴.

Tratamiento de mantenimiento

Interferones

Los interferones (IFN) son un grupo de más de 20 glucoproteínas producidas por numerosas células del organismo tras infecciones virales, o tras la interacción de éstas con superantígenos o mitógenos, compartiendo todos ellos la capacidad de interferir con la infección viral.

En el mercado existen 3 tipos de IFN- β : IFN- β 1b subcutáneo (Betaferon®); IFN- β 1a subcutáneo (Rebif®) e IFN- β 1a intramuscular (Avonex®).

Los IFN son parcialmente eficaces en el tratamiento fundamental de la EM. Han demostrado, en las formas remitentes-recurrentes, su capacidad para disminuir el número de brotes en un 30%, su intensidad en un 50%, así como la progresión de la enfermedad y, fundamentalmente, disminuyen de forma muy importante la aparición de lesiones activas en la RM¹⁵⁻¹⁸.

En pacientes con EM SP, el IFN- β 1b ha demostrado ser eficaz para retrasar la progresión de la enfermedad¹⁹. Están disponibles en nuestro país para el tratamiento de las formas RR activas (todos) y SP activas (Betaferon®).

Los principales efectos adversos de este fármaco consisten en reacciones cutáneas en el punto de inyección, síndrome seudogripal y linfopenia.

Copolímero I (acetato de glatiramer)

Es un péptido sintético que, al parecer, compite con la proteína básica de la mielina, produciendo un fenómeno de tolerancia inmunológica. Disminuye el número de brotes. Ha sido aprobado en EM RR, en otros países y representado un tratamiento alternativo para aquellos pacientes en los que no se observa un beneficio con IFN²⁰.

Mitoxantrona

Es un potente fármaco antineoplásico. Existen tres estudios que sugieren que la mitoxantrona resulta efectiva en reducir la actividad de la EM tanto en pacientes con EM RR agresiva como en pacientes con EM SP²¹⁻²³. Es una alternativa cuando otros fármacos no son efectivos. Su efecto secundario más temido es la cardiotoxicidad.

Inmunoglobulinas intravenosas

Las inmunoglobulinas intravenosas podrían promover la remielinización, aunque este mecanismo no se ha podido demostrar clínicamente. En algún estudio se ha demostrado que reduce en un 50% el número de brotes. Estos resultados deben confirmarse antes de utilizarlo en la práctica clínica²⁴.

Azatioprina

Es un inmunosupresor inespecífico. Produce una disminución del número de brotes y un efecto modesto sobre la progresión de la enfermedad²⁵.

Existen terapias muy sofisticadas que requieren validación clínica: anticuerpos monoclonales, citocinas, terapia génica, etc.

Tratamiento sintomático

El objetivo del tratamiento sintomático es aliviar los síntomas de la enfermedad. Además, es el único tratamiento que podemos aplicar en muchos pacientes.

Espasticidad. El fármaco más utilizado es el baclofén (Lioresal®). También se utiliza la tizanidina (Sirdalud®), así como el diazepam (Valium®).

Temblor. El temblor es un síntoma frecuente y muy incapacitante. El fármaco más utilizado es el clonazepam, aunque los resultados son pobres. En determinados pacientes en uso de ondansetron (Zofran®) puede ser de utilidad.

Fatiga. La fatiga está presente en gran parte de paciente afectados de EM. La amantadina ha demostrado algún beneficio, así como la pemolina.

Alteraciones urinarias. Para la vejiga espástica, se utilizan anticolinérgicos orales, como la oxibutinina (Ditropan®), para reducir la hiperactividad del músculo de trusor de la vejiga. En la vejiga flácida el tratamiento es el sondaje vesical intermitente. En el caso de disinergia vesical se emplea prazosin para disminuir la disinergia entre el esfínter y el detrusor, a través de la relajación del esfínter interno.

Alteraciones sexuales. El sildenafil (Viagra®) ha demostrado ser eficaz en la disfunción eréctil masculina.

Síntomas paroxísticos. La neuralgia del trigémino y la epilepsia deben recibir su tratamiento habitual. Otros tipos de trastornos paroxísticos responden a la carbamacepina.

Tratamiento rehabilitador. Debe incluir la fisioterapia, terapia ocupacional y la psicoterapia.

8.- BIBLIOGRAFÍA

Allanore, Y. (Diciembre de 2022). *ELSEVIER*. Recuperado el 06 de Abril de 2025, de Esclerodemia sistémica: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286935X22471851>

IMSS. (2023). *IMSS*. Recuperado el 06 de Abril de 2025, de Esclerosis múltiple: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgicfindmkaj/<https://www.imss.gob.mx/site/s/all/statics/profesionalesSalud/investigacionSalud/historico/programas/13-pai-esclerosis-multiple.pdf>

Nevares, A. M. (Octubre de 2022). *Manual MSD*. Recuperado el 06 de Abril de 2025, de Esclerosis sistémica: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquel%C3%A9tico-y-conectivo/enfermedades-reum%C3%A1ticas-autoinmunitarias/esclerosis-sist%C3%A9mica>

OMS. (Agosto de 2023). *OMS*. Recuperado el 06 de Abril de 2025, de Esclerosis múltiple: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/multiple-sclerosis>

Pericota, X. M. (Junio de 2001). *ELSEVIER*. Recuperado el 06 de Abril de 2025, de Esclerosis múltiple: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-esclerosis-multiple-13015299>

Social, I. M. (Junio de 2001). *Esclerosis sistémica*. Recuperado el 06 de Abril de 2025, de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgicfindmkaj/<https://www.imss.gob.mx/site/s/all/statics/guiasclinicas/439GER.pdf>





CONCLUSIÓN

En conclusión, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica representan ejemplos paradigmáticos de enfermedades autoinmunes que desafían nuestra comprensión del equilibrio inmunológico y la tolerancia a los antígenos propios. A través de la exploración de sus mecanismos fisiopatológicos, se ha evidenciado que la interacción entre factores genéticos, ambientales y hormonales juega un papel crucial en el desarrollo y progresión de estas afecciones. La investigación científica ha avanzado significativamente en la identificación de biomarcadores y en el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados, lo que ha mejorado la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, sigue siendo un reto la búsqueda de terapias que puedan restaurar la tolerancia inmunológica sin comprometer la capacidad del sistema inmunitario para proteger contra patógenos externos.

Es fundamental continuar investigando los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a estas enfermedades para desarrollar estrategias terapéuticas innovadoras. Además, la colaboración interdisciplinaria entre médicos, investigadores y pacientes es esencial para abordar las complejidades de estas enfermedades y mejorar los resultados clínicos.

En última instancia, el estudio de las enfermedades autoinmunes no solo nos permite comprender mejor el sistema inmunitario, sino que también nos recuerda la importancia de la investigación básica y clínica para mejorar la salud humana y aliviar el sufrimiento de aquellos afectados por estas condiciones complejas y multifacéticas.

BIBLIOGRAFÍA

Espinosa, O. R. (2017). Inmunología (de memoria). (4ta Edición ed.). Médica Panamericana. Recuperado el 18 de febrero de 2025, de Downloads/Inmunologia%20(de%20memoria).pdf

Garcés, J. P. (Junio de 2023). *Lupus eritematoso sistémico*. Recuperado el 23 de Marzo de 2025, de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://revistabioanalisis.com/images/Rev%20144n/nota%205.pdf

IMSS, G. (s.f.). *LUPUS*. Recuperado el 25 de Marzo de 2025, de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/533GRR.pdf

Vidaurreta, R. N. (2017). *Revista de educación bioquímica*. Recuperado el 23 de Marzo de 2025, de Lupus eritematoso: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.medigraphic.com/pdfs/revebio/reb-2017/reb171d.pdf

Díaz-González, F. (16 de Abril de 2023). *ELSEVIER*. Recuperado el 23 de Marzo de 2025, de Artritis reumatoide: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhm/dic23/43.pdf

Gualda, E. B. (s.f.). *Artritis reumatoide*. Recuperado el 23 de Marzo de 2025, de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://svreumatologia.es/wp-content/uploads/2023/02/svr-libros-enfermedades-reumaticas-actualizacion-svr-2013-capitulo-01.pdf

IMSS, G. (s.f.). *Diagnóstico y tratamiento de AR en adulto*. Recuperado el 23 de Marzo de 2025, de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/195GRR.pdf

Allanore, Y. (Diciembre de 2022). *ELSEVIER*. Recuperado el 06 de Abril de 2025, de Esclerodemia sistémica: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286935X22471851>

IMSS. (2023). *IMSS*. Recuperado el 06 de Abril de 2025, de Esclerosis múltiple: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/profesionalesSalud/investigacionSalud/historico/programas/13-pai-esclerosis-multiple.pdf

Nevares, A. M. (Octubre de 2022). *Manual MSD*. Recuperado el 06 de Abril de 2025, de Esclerosis sistémica: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquel%C3%A9tico-y-conectivo/enfermedades-reum%C3%A1ticas-autoinmunitarias/esclerosis-sist%C3%A9mica>

OMS. (Agosto de 2023). *OMS*. Recuperado el 06 de Abril de 2025, de Esclerosis múltiple: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/multiple-sclerosis>

Pericota, X. M. (Junio de 2001). *ELSEVIER*. Recuperado el 06 de Abril de 2025, de Esclerosis múltiple: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-esclerosis-multiple-13015299>

Social, I. M. (Junio de 2001). *Esclerosis sistémica*. Recuperado el 06 de Abril de 2025, de chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/439GER.pdf