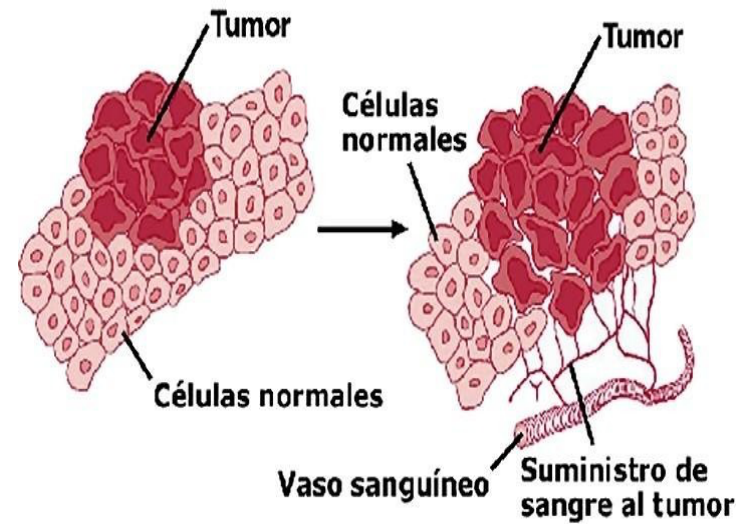


FISIOPATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA



EL ESTADO INMUNE

“El estado inmune es aquel del que disfruta alguien que, habiendo sobrevivido a una enfermedad, ha quedado libre o exento de volver a padecerla”



el sistema inmunitario tiene MEMORIA,
el organismo recuerda la enfermedad padecida y será
resistente a una nueva infección por parte del mismo
agente patógeno (antígeno)



El estado inmune puede estar propiciado tanto por el
SISTEMA INMUNITARIO INNATO como por el **SISTEMA
INMUNITARIO ADAPTATIVO**

EL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

SISTEMA INMUNITARIO INNATO



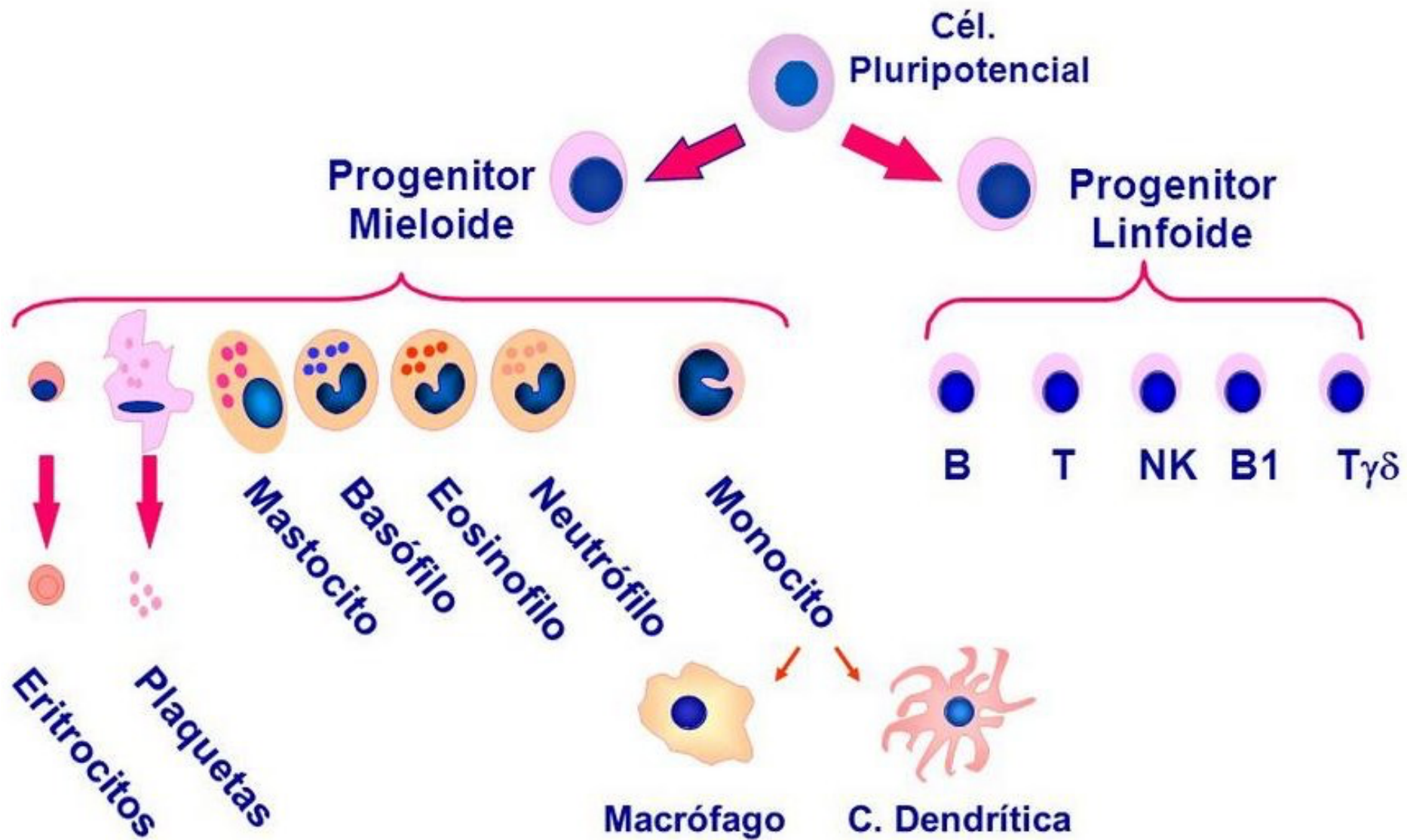
COMPRENDE LAS CÉLULAS Y LOS MECANISMOS QUE DEFENDEN AL HUÉSPED DE LA INFECCIÓN POR OTROS ORGANISMOS, PRIMARIO Y NO ESPECIFICO

Esto significa que las células del sistema innato (monocitos, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos) reconocen, y responden a patógenos de forma genérica (fagocitosis, como células citotóxicas, interviniendo en la inflamación, o secretando proteínas defensivas como las proteínas del complemento, citocinas o lisozima) y, a diferencia del sistema inmunitario adaptativo, no confiere inmunidad a largo plazo al huésped.

EL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

- El sistema inmunitario adaptativo se caracteriza por respuestas específicas para cada antígeno contra los antígenos o microorganismos patógenos extraños.
- Una característica importante de este tipo de inmunidad es que después del contacto inicial con el antígeno (*sensibilización inmunitaria*) el siguiente contacto con el mismo antígeno origina una respuesta inmunitaria (anticuerpo) más rápida e intensa (*memoria inmunitaria*).
 - El sistema inmunitario adaptativo consta de dos ramas:
 - LA INMUNIDAD CELULAR y LA INMUNIDAD HUMORAL.
- Los efectores principales de la inmunidad celular son los **linfocitos T**
- Los efectores principales de la inmunidad humoral son los **linfocitos B**.
- Este sistema inmunitario permite adaptarse rápidamente para neutralizar los patógenos más frecuentes de un entorno concreto

Células del Sistema Inmunitario



Células implicadas en la respuesta innata

Células de estirpe mieloide

A) Granulocitos



Eosinófilo



Neutrófilo



Basófilo

B) Monocitos/ Macrofagos



Monocito

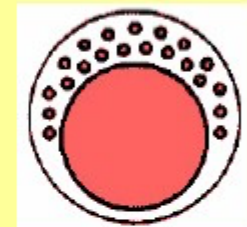


Macrófago

C) Mastocitos (células cebadas)



Células de estirpe linfoide



Células NK

Células del sistema inmune innato:

Tejidos



Macrófago

Fagocitosis, presentación Ag



Célula cebada

Protección de mucosas

Sangre



Neutrófilo (PMN)

Fagocitosis bacterias



Eosinófilo

Anti-parásitos



Basófilo

Protección de mucosas



Monocitos

Fagocitosis, precursores macrófagos



NK

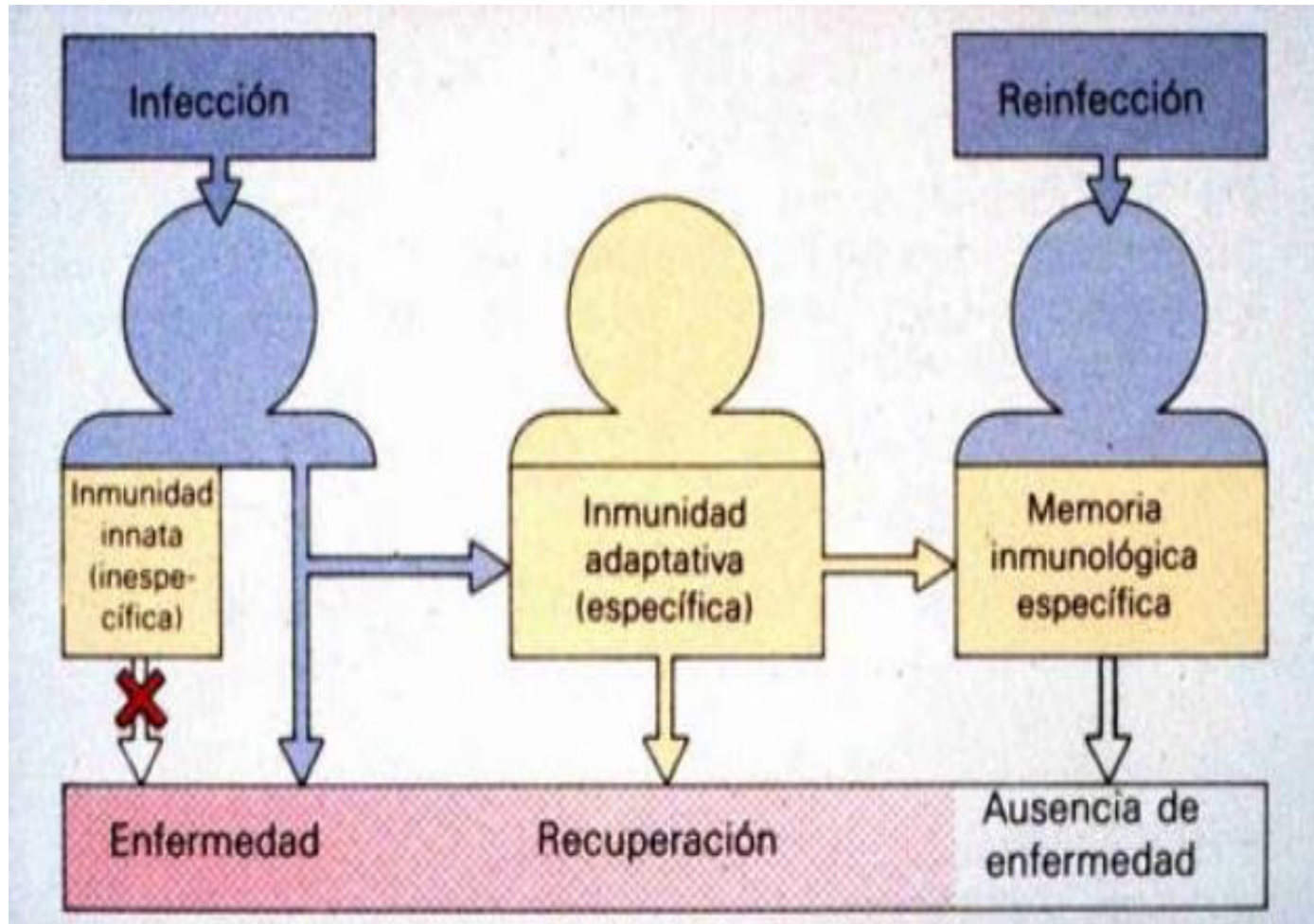
Destrucción tumores

El sistema inmunitario adaptativo

Consta de:

- **Moléculas con papel protector / defensivo**
 - Anticuerpos, producidos por células plasmáticas, derivadas de Linfocitos B
- **Células con capacidad reguladora**
 - Linfocitos T cooperadores (*T-helper*)
- **Células con capacidad efectora**
 - Linfocitos T citotóxicos
 - Células que adquieren su especificidad a través de anticuerpos (NK, macrófagos)

Integración del sistema inmunitario innato y el adaptativo



	Inmunidad innata (inespecífica)	Inmunidad adaptativa (específica)
Características	Resistencia que no mejora por sucesivos contactos con el agente infeccioso. Actúa con carácter general contra agentes patógenos	Resistencia que mejora notablemente tras una infección repetida. Memoria inmunológica. Acción muy específica contra agentes patógenos
Factores solubles	Lisozima, proteínas de fase aguda, complemento, etc.	Anticuerpos
Células implicadas	Polimorfonucleares, macrófagos, células NK	Linfocitos Th (Th0, Th1, Th2) Linfocitos Tc

TIPOS DE INMUNIDAD



INMUNIZACIÓN ACTIVA

La inmunidad artificial activa se produce por inoculación de una vacuna. La inmunidad generada por la vacuna es efectiva al cabo de varios días, pero, al crear memoria inmunológica, su capacidad de acción es duradera.

Tipos de vacunas

Vacunas

```
graph TD; A[Vacunas] --- B[Formas atenuadas del microorganismo patógeno]; A --- C[Microorganismos muertos]; A --- D[Toxinas bacterianas modificadas]; A --- E[Antígenos purificados];
```

Formas atenuadas del
microorganismo
patógeno

Microorganismos
muertos

Toxinas bacterianas
modificadas

Antígenos purificados

Formas atenuadas del microorganismo patógeno

- El patógeno se trata en un laboratorio para que pierda virulencia. Los microorganismos se cultivan expresamente bajo condiciones en las cuales pierden sus propiedades nocivas
- Se usa con virus, consiguiendo esos patógenos atenuados por mutaciones espontáneas en algunos casos.
- Este tipo de vacunas se utiliza contra el sarampión, la rubeola, las paperas o la poliomielitis, etc.
- El riesgo es que una mutación origine la aparición de un virus infeccioso que provoque la enfermedad.
- Crea inmunidad permanente en el individuo que las recibe

Microorganismos muertos

- Son microorganismos dañinos que han sido tratados con productos químicos o físicos y han perdido su peligro. Para provocar la muerte o la inactividad de patógeno se utilizan métodos como alta temperatura, luz ultravioleta, radiaciones, etc.
- Ejemplos de este tipo son: la gripe, cólera, peste bubónica y la hepatitis A.
- La mayoría de estas vacunas suelen ser incompletas o de duración limitada, por lo que es necesario más de una toma.

Toxinas bacterianas modificadas

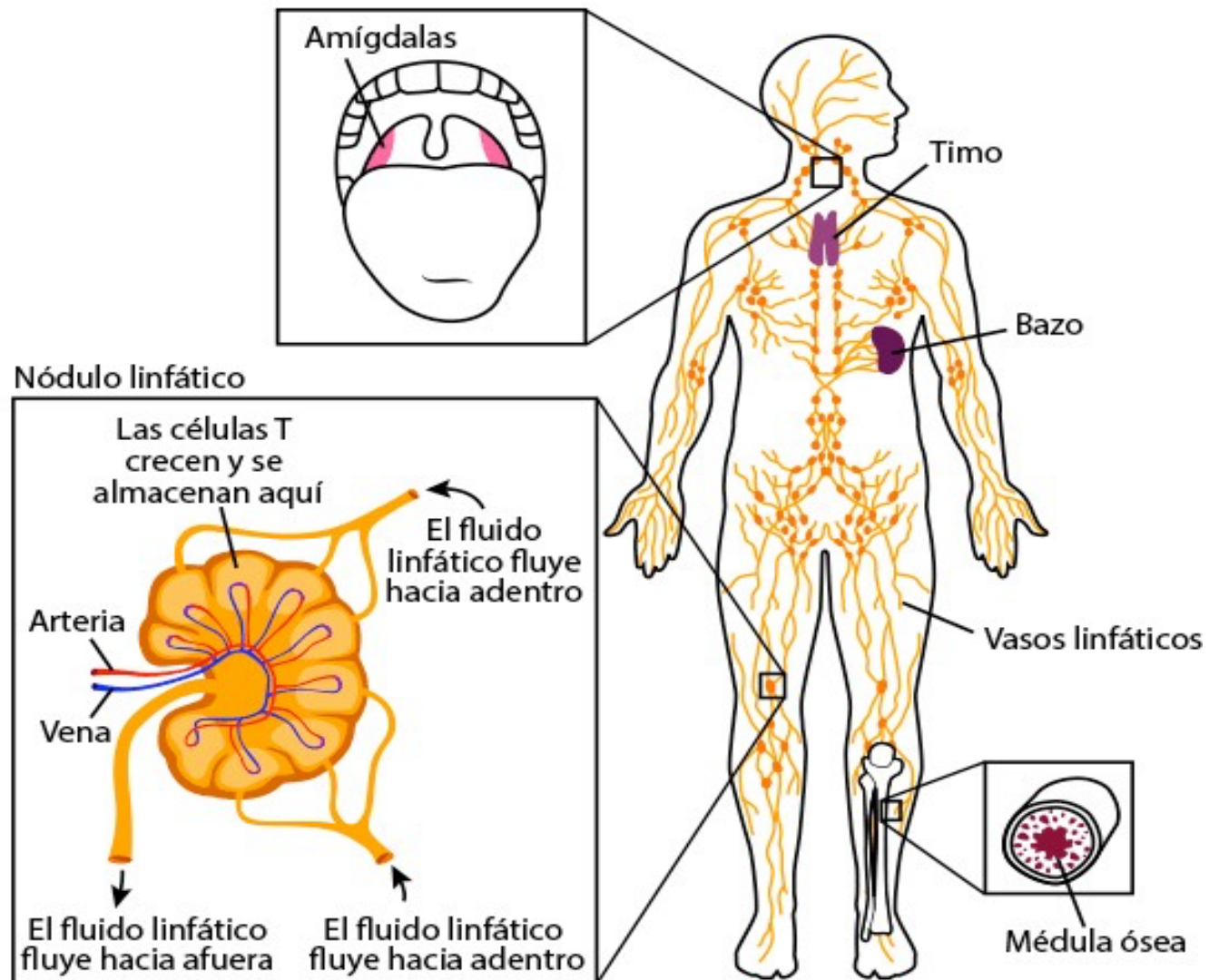
- Son los llamados toxoides o toxinas inactivas. Son toxinas bacterianas atenuada, a la que por el efecto de métodos químicos o físicos, se destruye su acción tóxica manteniéndose la acción inmunizante específica de las toxinas.
- No se pueden utilizar toxinas activas para provocar la respuesta inmunitaria, porque la cantidad necesaria sería letal.
- Se usa este tipo de sustancias en vacunas frente al tétanos o la difteria.

Antígenos purificados

- Se utilizan técnicas de ingeniería genética, obteniéndose generalmente una proteína.
- Esta técnica se ha utilizado para la obtención de la vacuna contra la hepatitis B.

Sistema linfático y selección de linfocitos

El sistema linfático tiene vasos que mueven un fluido lechoso y glóbulos blancos alrededor del cuerpo. Al contrario del corazón, que bombea tu sangre, el sistema linfático usa los movimientos de tu cuerpo para empujar el fluido linfático por todos lados. Este es uno de los motivos por los cuales es bueno ser activo y hacer ejercicio.



El sistema linfático transporta los glóbulos blancos alrededor del cuerpo. Incluye los nódulos linfáticos, el timo, el bazo, las amígdalas, y la médula ósea, donde las células del sistema inmune crecen y se multiplican.

Autoinmunidad

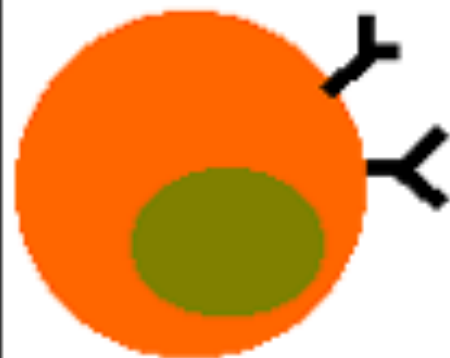
El organismo es capaz de distinguir entre lo propio y lo extraño gracias a la tolerancia inmune.

Esta capacidad se adquiere durante el desarrollo embrionario en el timo y la médula ósea mediante el mecanismo de selección clonal.





Linfocito



Linfocitos B

Anticuerpos



Linfocitos T Helper



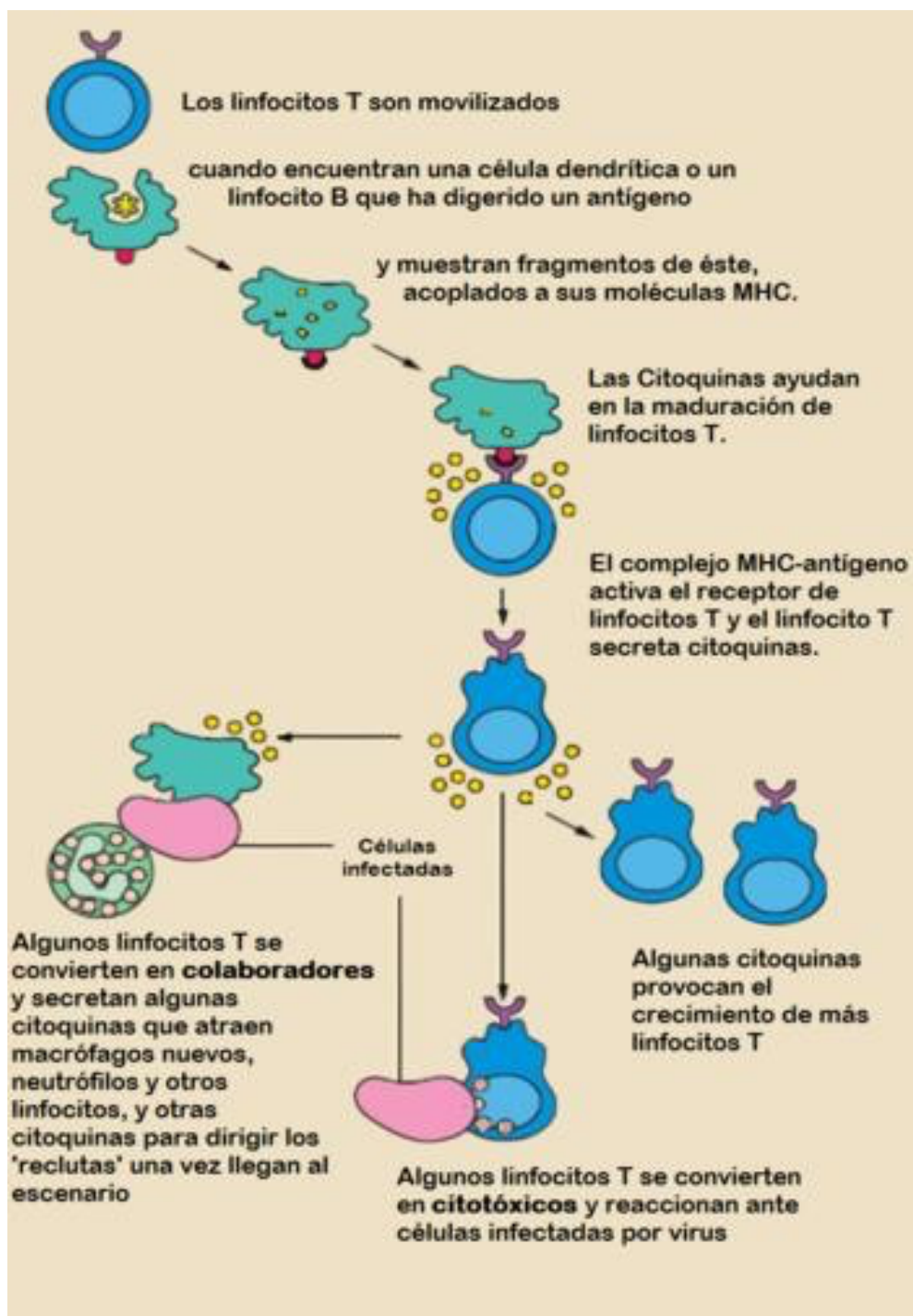
Linfocitos T citotóxicos

mecanismo de selección clonal

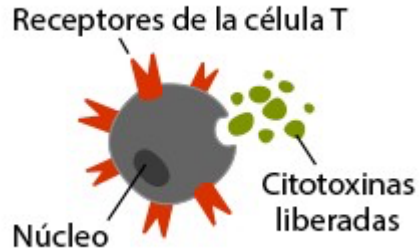
Selección de linfocitos T.

Durante la maduración en el timo, los linfocitos desarrollan receptores de membrana (TCR) que les permiten reaccionar con las moléculas del MHC (moléculas de histocompatibilidad) propias, con las que contactan mediante los autoantígenos.

Solo sobreviven los linfocitos T que tienen los receptores adecuados para reconocer a antígenos extraños unidos a auto antígenos del MHC. El resto son eliminados.

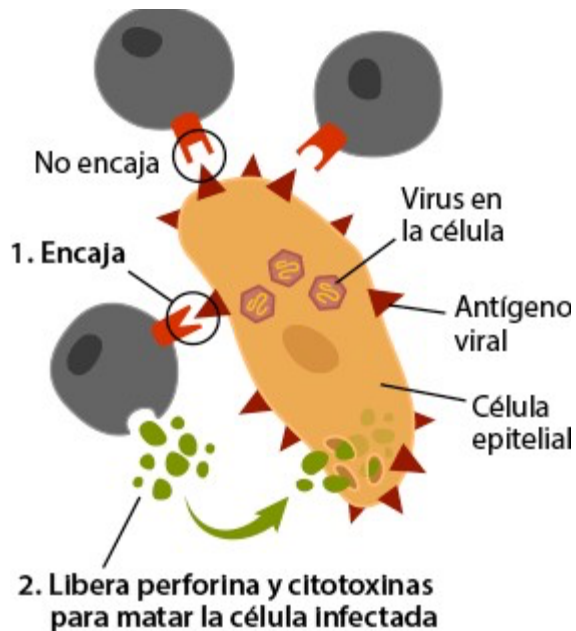


El proceso de maduración de los linfocitos T en el timo se inicia al llegar los precursores de los linfocitos T. Durante el proceso de maduración intratímica, mueren muchos timocitos, aproximadamente el 95 % de ellos.



Se eliminan aquellos timocitos que reconocen los antígenos propios del organismo mientras que el resto abandonarán el timo, vía sanguínea, como linfocitos T maduros.

Todo ello se realiza mediante un doble proceso conocido como selección positiva y negativa.



El proceso de maduración de los linfocitos T en el timo se inicia al llegar los precursores de los linfocitos T. Durante el proceso de maduración **intratímica**, mueren muchos **timocitos**, aproximadamente el 95 % de ellos.

Se eliminan aquellos **timocitos** que reconocen los antígenos propios del organismo mientras que el resto abandonarán el timo, vía sanguínea, **como linfocitos T maduros**.

Todo ello se realiza mediante un doble proceso conocido como selección positiva y negativa.

La autoinmunidad

es un proceso que se desencadena por una alteración en el reconocimiento de lo propio. Los mecanismos de control existentes en el organismo no actúan correctamente, de forma que un linfocito o un anticuerpo reconocen como extrañas a las células o moléculas del propio organismo.

Enfermedades autoinmunes mas comunes

Esclerosis múltiple

Miastenia grave

Artritis reumatoide

Lupus eritomatoso

Diabetes mellitus

HIPERSENSIBILIDAD

- La hipersensibilidad es una disfunción del sistema inmune, debido a que se produce una respuesta inmune frente a una sustancia prácticamente inocua, como puede ser el polen, las heces de los ácaros del polvo, la fresa, el melón, etc.
- Las sustancias frente a las que se produce la respuesta reciben el nombre de alérgenos, y la reacción que se desata se conoce como alergia o hipersensibilidad, y en realidad es una respuesta inmune exagerada.
- No se manifiesta en el primer contacto con el antígeno, sino después de pasar un periodo de sensibilización.
- El proceso alérgico se desencadena con una primera exposición al alérgeno. Los macrófagos lo degradan y lo presentan en sus membranas a los linfocitos. Éstos producen inmunoglobulinas E, con lo que se produce la memoria inmunológica.
- Una segunda exposición al alérgeno puede provocar una hipersensibilidad inmediata (fase aguda) y una hipersensibilidad retardada (fase retardada o celular).

Los **ALÉRGENOS MÁS FRECUENTES** se encuentran en la leche de vaca, el trigo y otros cereales, los huevos, el pescado, los crustáceos y mariscos, las frutas, las leguminosas (en particular el cacahuete y la soja), las nueces y otros frutos secos, las hortalizas (apio,...). Además, algunos aditivos alimentarios (sulfitos, tartracina, glutamato,...) pueden provocar reacciones alérgicas.

Reacciones de hipersensibilidad

Tipo	Nombre	Mecanismo	Latencia	Mediadores
I	Inmediata	IgE	15 min	Histamina, LTC4
II	Citotóxica	IgG o IgM	----	C o ADCC
III	Inmunocomplejos	IgG	4-6 h	C5a, proteasas
IVA	Retardada	Linfocitos T	>24 h	Linfocinas (IFN γ y otros)
IVB	----	Linfocitos Tc	----	Citotoxicidad

Tabla 1

tipos de hipersensibilidad

Hipersensibilidad tipo I

Hipersensibilidad tipo II

Hipersensibilidad tipo III

Hipersensibilidad tipo IV

Hipersensibilidad inmediata (Tipo I)

Se conoce como reacción alérgica.

La respuesta es rápida (10-15 minutos tras contactar con el antígeno/alergeno)

Hay tres fases:

1. Fase de sensibilización
2. Fase de activación de mastocitos
3. Fase de alergia

1. Fase de sensibilización

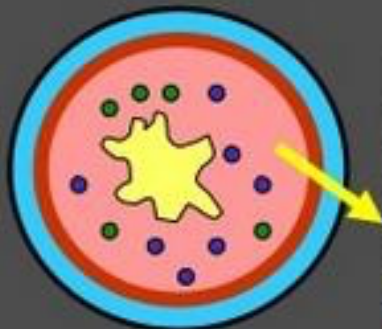
- Se produce el primer contacto con el alérgeno, los macrófagos lo procesan y muestran sus fragmentos unidos a proteínas del MHC.
- Los linfocitos Th los reconocen, y liberan linfocinas (interleucinas) que activan a los linfocitos B. Estos se transforman en células plasmáticas y liberan grandes cantidades de IgE.
- Las IgE se unen a los mastocitos de los tejidos y a los basófilos de la sangre.
- Esta fase es asintomática

Hipersensibilidad tipo I.



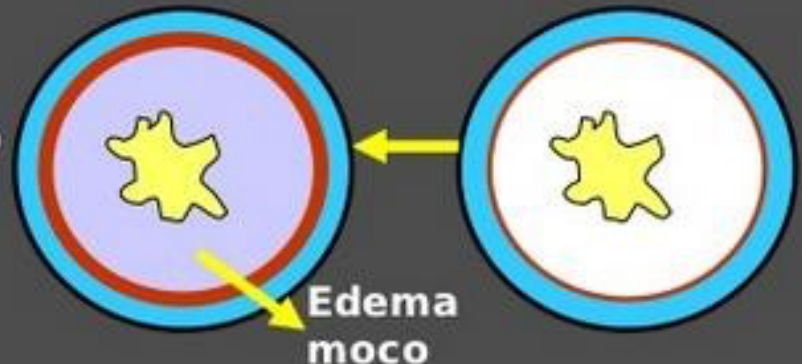
Histamina/serotonina
Deriv. Ac. Araquidónico: PGD2, LTB4, LTC4, LTD4, LTE4
Factor de activación plaquetaria (FAP)
Factores quimiotácticos de eosinófilos, PMNs, macrófagos
Factores de activación del sistema de complemento y cininas

Respuesta tardía



Infiltrado
Inflamatorio
(eosinófilos,
basófilos,
PMNs,...)
↑ moco

Respuesta inmediata



Edema
moco

2. Fase de activación de mastocitos

En el segundo contacto con el alérgeno, estas se unen a la IgE de mastocitos y basófilos.

Se liberan mediadores químicos de la respuesta inflamatoria como la histamina, serotonina y prostaglandina. Los principales efectos de estos productos son la vasodilatación y la contracción del músculo liso.

3. Fase de alergia

Aparecen los síntomas de la alergia: Inflamación, congestión, estornudos, asma, espasmos...

En algunos casos (picaduras de abejas, avispas, inyección de alérgenos en sangre...) se puede provocar incluso la muerte por asfixia o por descenso brusco de la presión sanguínea (anafilaxia)

Inmunodeficiencias

Es la incapacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria normal frente a la presencia de antígenos extraños. El organismo se vuelve incapaz de detener una infección y las personas afectadas presentan una **mayor predisposición a contraer infecciones**, más o menos graves según el grado de su deficiencia inmunitaria, producidas incluso por organismos que, en condiciones normales, tienen una escasa capacidad patogénica.

Tipos:

1. Inmunodeficiencias congénitas (o primarias)
2. Inmunodeficiencias adquiridas (o secundarias)

INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS (O PRIMARIAS)

Tienen origen genético y son hereditarias. Producen enfermedades graves que se manifiestan desde el nacimiento o a los pocos meses de vida.

Tipos:

- Inmunodeficiencias debida a los linfocitos B
- Inmunodeficiencias debida a los linfocitos T
- Inmunodeficiencias inespecíficas
- Inmunodeficiencias debidas al desarrollo anormal de los órganos linfoides

Inmunodeficiencias debida a los linfocitos B

- Son las mas frecuentes.
- En general, son leves
- Los linfocitos B producen pocos anticuerpos o no los producen
- Se manifiesta a partir de los seis meses (cuando se acaba la protección de los anticuerpos suministrados por la madre)

Inmunodeficiencias debida a los linfocitos T

- Son las más graves.
- Desde el nacimiento comienzan las infecciones con patógenos

En ocasiones se producen alteraciones de ambos tipos de linfocitos, produciendo las **inmunodeficiencias combinadas**.

INMUNODEFICIENCIAS INESPECÍFICAS

- Provocadas por:
 - Disminución en número o funcionalidad de los macrófagos provocando invasión o proliferación de hongos y bacterias.
 - Fallos en las proteínas del complemento provocando especial sensibilidad a infecciones bacterianas del género *Neisseria* y a enfermedades autoinmunes.

INMUNODEFICIENCIAS DEBIDA AL DESARROLLO ANORMAL DE ÓRGANOS LINFOIDES

Si hay degeneración del timo se impide la maduración de linfocitos T

Todos estos tipos de inmunodeficiencias pueden provocar incluso la muerte por infecciones producidas por microorganismos que normalmente no son patógenos debido a la falta de respuesta inmune.

Tratamientos para las inmunodeficiencias congénitas

1. Terapia continuada con antibióticos y antimicóticos
2. Inyecciones periódicas de gammaglobulina
3. Aislamiento de los pacientes
4. Trasplantes de médula ósea
5. Terapia génica

Inmunodeficiencias adquiridas

Pueden aparecer en cualquier momento de la vida. El origen se debe a causas como:

- Malnutrición
- Leucemias
- Cáncer
- Infecciones víricas

Una de las inmunodeficiencias adquiridas más importante es el SIDA

Malnutrición

La desnutrición calórico-proteica es la mayor causa a nivel mundial de inmunodeficiencia. Ella puede estar causada no sólo por la ingesta deficiente de alimentos, sino también por la caquexia resultante de una enfermedad oncológica. El defecto inmune mayormente involucrado es la menor producción de células T y también una menor funcionalidad. El déficit de micronutrientes contribuye a la alteración de las barreras mucosa, facilitando la entrada de diversos patógenos. Las condiciones gastrointestinales y renales que llevan a pérdida de proteínas, producen también efectos similares.

Enfermedades metabólicas

La Diabetes mellitus y la uremia (de causa renal o hepática) alteran la inmunidad. En la DM se altera frecuentemente la fagocitosis y la quimiotaxis como también la respuesta linfoproliferativa. Los pacientes urémicos presentan un riesgo 6 a 16 veces mas elevado de presentar tuberculosis. Se ha demostrado consistentemente alteración en la quimiotaxis y en la respuesta microbicida. La respuesta a vacunas no persiste mas allá de 6 meses, a pesar de vacunaciones repetidas.

INMUNIDAD Y CÁNCER

- El cáncer se define como una aberración citológica con crecimiento autónomo, progresivo e incontrolado.
- Su relación con el sistema inmune radica en que muchas células cancerosas tienen antígenos extraños en sus membranas.
- Ante ellos hay una constante vigilancia por las células inmunocompetentes que neutralizan a las oncocélulas que se forman.
- El cáncer puede progresar cuando falla el sistema inmune, ya sea por falta de capacidad de los linfocitos y macrófagos o porque las oncocélulas se esconden desprendiendo de sus membranas los Ag.