

APLICACIONES DE LA INMUNOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

La OMS definió la Inmunología como "una disciplina que trata del estudio, diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades causadas por alteraciones de los mecanismos inmunológicos y de las situaciones en las que las manipulaciones inmunológicas forman una parte importante del tratamiento y/o de la prevención". La especialidad de Inmunología incluye el estudio de las enfermedades en las que los mecanismos inmunitarios no actúan adecuadamente, bien sea por razones genéticas o adquiridas (inmunodeficiencias, incluyendo el SIDA), o debido a otras causas intrínsecas al sistema como pueden ser la transformación neoplásica de células del sistema inmunitario (tumores linfoides), la actuación anómala de anticuerpos específicos y/o linfocitos sensibilizados, u otros sistemas efectores asociados, todo lo cual produce como resultado lesiones tisulares en el hospedador (hipersensibilidad inmediata, infecciones y autoinmunidad). También se ocupa la Inmunología de las situaciones en las que las lesiones pueden ser el resultado de la acción del sistema inmunitario en la defensa contra microorganismos (infección e inmunidad) o durante el rechazo de aloinjertos (trasplantes y transfusiones). Por último, la especialidad de Inmunología abarca asimismo el uso de la inmunoterapia o tratamientos de base inmunológica, trasplantes y, más recientemente, de protocolos de terapia celular y génica.

Esta área se encarga del procesamiento de análisis del estudio de las enfermedades del sistema **inmunológico** del cuerpo, sus procedimientos y

trastornos, este **laboratorio** se concentra en el procesamiento de análisis para: Identificar anticuerpos. Identificar antígenos.

El ejercicio de la Inmunología en un Hospital incluye, para todos los licenciados, la práctica en laboratorios especializados, adecuadamente dotados con una tecnología propia, así como la consulta en relación al diagnóstico y procedimientos inmunoterapéuticos. Los médicos especialistas llevarán a cabo la asistencia a pacientes mediante consultas con otros especialistas o en una Unidad de Inmunología Clínica especializada.

Las inmunodeficiencias corresponden a alteraciones del sistema inmune en las cuales puede existir un defecto primario de origen genético o bien un defecto secundario dado por diversos factores ambientales como infecciones virales, enfermedades metabólicas, situaciones de estrés, etc.

El estudio de laboratorio asociado a estas patologías consiste en la medición cuantitativa y en algunas ocasiones funcional de distintos componentes del sistema inmune. A continuación, se describen los de uso más frecuente.

El estudio de laboratorio de las inmunodeficiencias asociadas a anticuerpos puede comenzar con el recuento de inmunoglobulinas séricas, siendo posible medir IgA, IgM e IgG séricas de forma rutinaria en muchos laboratorios.

Actualmente existen varias técnicas que permiten la medición de estas proteínas plasmáticas, siendo la nefelometría la más recomendada.

La nefelometría mide la dispersión de la luz, a medida que un analito está en mayor concentración, la dispersión será mayor, permitiendo, a través de un cálculo de álgebra analítica, determinar la concentración de la sustancia.

Al momento de solicitar el recuento de inmunoglobulinas, es necesario recordar que los anticuerpos se distribuyen en los líquidos biológicos por todo el cuerpo, por tanto, las formas secretadas que se encuentran en el plasma sólo corresponden a una fracción del total, a pesar de esto, diversos estudios han reflejado que se correlacionan de forma adecuada con la producción total de inmunoglobulinas del ser humano. Un adulto sano de 70kg produce aproximadamente 2 a 3 grs. de anticuerpos todos los días, en plasma la IgG se encuentra en mayor concentración y corresponde a la más importante en la respuesta a infecciones, le sigue IgA la cual tiene rol crucial en la inmunidad de mucosas y finalmente IgM con la menor concentración plasmática, pero es la primera en elevarse en infecciones agudas.

De esta forma, en la evaluación de inmunodeficiencias asociadas a anticuerpos la evidencia avala la medición de inmunoglobulinas en plasma como el examen más adecuado al momento de sospechar déficit de anticuerpos, siendo de utilidad diagnóstica en patologías como agamaglobulinemia ligada a X (De Bruton), inmunodeficiencia común variable, déficit de IgA, entre otras. Para evaluar las inmunodeficiencias asociadas a un déficit de la inmunidad celular es posible cuantificar las distintas poblaciones de linfocitos, así como las subpoblaciones de linfocitos T mediante el uso de la citometría de flujo.

La citometría de flujo es una técnica de análisis celular multi-paramétrico en la que -mediante tamaño celular y complejidad interna de la célula- es posible distinguir distintos tipos celulares, por ejemplo, linfocitos, polimorfonucleares y monocitos. Además, mediante anticuerpos marcados con fluorocromos dirigidos contra distintos clúster de diferenciación (CD) de la superficie celular es posible diferenciar distintas subpoblaciones linfocitarias, siendo las más utilizadas en la evaluación de inmunodeficiencias los linfocitos B (CD19+), linfocitos T citotóxicos (CD8+), linfocitos T Helper (CD4+) y linfocitos natural killer (CD16+/CD56+). El estudio de las distintas poblaciones linfocitarias por citometría de flujo, está recomendado para el estudio de inmunodeficiencias primarias combinadas severas en recién nacidos y lactantes pequeños,

evaluación de linfocitos T CD4+ en el diagnóstico y seguimiento de pacientes VIH+, linfopenia T CD4+ idiopática, entre otras.

Mención especial requiere la evaluación inmunológica en personas viviendo con VIH, pues una de las características más relevantes en la patogenia de la infección es la depleción de los linfocitos T CD4+ durante el avance de la enfermedad y el aumento de los linfocitos T CD8+ en respuesta a la infección viral.

La medición de subpoblaciones de linfocitos T Helper CD4+ y Linfocitos T citotóxicos CD8+, permite al momento del diagnóstico clasificar al enfermo en tres estadios lo que tiene relevancia clínica y pronóstica, pues a medida que disminuyen los Linfocitos T CD4+, aumenta el riesgo de infecciones oportunistas, siendo el riesgo mayor con linfocitos T CD4+ menores a 200 cel/ml. Por otra parte, se produce un aumento en el número de linfocitos T citotóxicos CD8+, lo que produce una inversión en el índice CD4+/CD8+, que normalmente es 2 a 1. En el seguimiento también es relevante las subpoblaciones linfocitarias T CD4+ y CD8+ pues con la terapia antirretroviral altamente efectiva los linfocitos T CD4+ comienzan a subir y el número de linfocitos T CD8+ tiende a normalizarse, esto se traduce en la restauración del sistema inmunológico y en la disminución del riesgo de infecciones.

Las enfermedades autoinmunes constituyen un grupo heterogéneo de patologías, con manifestaciones clínicas diversas. En este contexto el estudio de laboratorio constituye un complemento importante después de haber realizado una completa anamnesis y examen físico. Son auto-anticuerpos dirigidos contra componentes nucleares: dsDNA, histonas y ribonucleoproteínas. Son muy sensibles en la pesquisa de patologías autoinmunes, pero poco específicos; encontrándose positivos en distintas enfermedades e incluso, en pacientes sanos.

La Inmunología se encuentra entre las disciplinas biológicas que ha tenido cambios relevantes durante el pasado siglo, que ha transitado desde una actividad médica relacionada con la vacunación y ciertas reacciones serológicas, a una ciencia interdisciplinaria. Sus técnicas son de uso multidisciplinario en diferentes ramas de la ciencia y actualmente constituye una herramienta de investigación fundamental y de aplicación práctica, que asociada con el desarrollo de la genómica y la proteómica, abre nuevos caminos de extraordinario interés en su aplicación al diagnóstico y al tratamiento de diferentes enfermedades.

En esta última década se ha profundizado en el estudio de las moléculas de adhesión en diferentes tipos celulares y su importancia en la fisiopatogenia de la AD. Se realizó un estudio integrador de la expresión de las moléculas de adhesión en los pacientes con AD en 2 estados clínicos, estado basal y crisis vasooclusivas dolorosas (CVOD). Se estudió la expresión, en células mononucleares (CMN) y neutrófilos, de las moléculas de adhesión LFA-1, VLA-4, L-selectina e ICAM-1; en sangre periférica (SP), los marcadores endoteliales VCAM-1 y CD34 y en fracciones de hematíes con diferente densidad, las moléculas VLA-4 y Lutheran, con anticuerpos monoclonales específicos mediante inmunofluorescencia indirecta por citometría de flujo. Este estudio permitió corroborar un estado de activación leucocitario y endotelial permanente determinado por la continua inflamación subclínica de los pacientes en estado basal, la participación activa del neutrófilo en el fenómeno vasooclusivo y en los pacientes con CVOD, un predominio de la activación de linfocitos, monocitos y células endoteliales. Se describieron por primera vez en Cuba, la expresión de las moléculas de adhesión en la AD y su relación con la fisiopatología de la enfermedad. Estos resultados sugieren que los fenómenos inflamatorios que pueden persistir en pacientes con AD en estado basal, fundamentalmente aquellos con historia anterior de complicaciones clínicas, pueden provocar alteraciones en la actividad del complemento.

-J. Chinen, W. Shearer. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*, 125 (2010), pp. S195-S203

-G. Spickett. Immunoglobulins (total serum). *Oxford Handbook of Clinical Immunology and Allergy*. third edition, Oxford University press, (2013), pp. 459-460

-CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*, 41 (1992),

- Macías C, Ballester JM, Hernández P. Expression and functional activity of the very late activation antigen a4 molecule on human natural killer cells in different states of activation. *Immunology* 2000;100:77-83.

- Macías C, Villaescusa R, del Valle L, Boffil V, Cordero G, Hernández A, et al. Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:137-44.