



Mi Universidad

**Reacciones de
hipersensibilidad e
Inmunodeficiencia**

Cristian Josué Valdez Gómez

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vázquez

Medicina humana

Semestre IV

Comitán de Domínguez, Chiapas, a 05 de junio del 2025

INDICE

1.	Introducción
2.	Reacciones de hipersensibilidad de tipo I
3.	Reacciones de hipersensibilidad de tipo II
4.	Reacciones de hipersensibilidad de tipo III
5.	Reacciones de hipersensibilidad de tipo IV
6.	Inmunodeficiencia Primaria
7.	Inmunodeficiencia Secundaria
8.	Conclusiones
9.	Bibliografías

Introducción

El sistema inmunológico es una compleja red de células, tejidos y órganos cuya función primordial es defender al organismo frente a agentes patógenos, células tumorales y sustancias extrañas. Para lograrlo, despliega mecanismos tanto innatos como adaptativos que, en condiciones fisiológicas, mantienen un equilibrio entre tolerancia y activación inmunitaria. No obstante, este sistema puede presentar fallos que derivan en dos grandes grupos de trastornos inmunológicos: las **reacciones de hipersensibilidad** y las **inmunodeficiencias**.

Las **reacciones de hipersensibilidad** representan respuestas inmunológicas desproporcionadas o inadecuadas frente a antígenos normalmente inocuos o persistentes. Clasificadas por Coombs y Gell en cuatro tipos, cada una responde a mecanismos inmunopatológicos específicos:

- La **hipersensibilidad tipo I** (inmediata o anafiláctica) está mediada por IgE e involucra la activación de mastocitos y basófilos, siendo responsable de reacciones alérgicas como el asma, la rinitis alérgica y el shock anafiláctico.
- La **hipersensibilidad tipo II** (citotóxica) se caracteriza por la unión de IgG o IgM a antígenos en la superficie celular, activando el complemento y produciendo daño mediado por células efectoras, como en la anemia hemolítica autoinmune o la púrpura trombocitopénica.
- La **hipersensibilidad tipo III** (mediada por inmunocomplejos) implica la formación y depósito de complejos antígeno-anticuerpo en tejidos, con subsecuente activación del complemento e inflamación, como se observa en el lupus eritematoso sistémico o la glomerulonefritis postestreptocócica.
- Por último, la **hipersensibilidad tipo IV** (tardía o celular) es mediada por linfocitos T y macrófagos, y no por anticuerpos, y se manifiesta en enfermedades como la tuberculosis, la dermatitis de contacto y la esclerosis múltiple.

En contraposición, las **inmunodeficiencias** se definen como la disminución o ausencia funcional de uno o más componentes del sistema inmunitario, comprometiendo la capacidad del organismo para combatir infecciones y controlar células aberrantes. Se dividen en dos grandes categorías:

- Las **inmunodeficiencias primarias**, de origen genético, afectan componentes específicos como linfocitos T, B, células NK, el complemento o fagocitos, y suelen manifestarse en la infancia con infecciones recurrentes, oportunistas o poco comunes.
- Las **inmunodeficiencias secundarias** son adquiridas y representan la forma más común; resultan de factores como infecciones (VIH), tratamientos inmunosupresores, desnutrición, neoplasias o envejecimiento, y su presentación clínica es variable dependiendo del mecanismo inmunitario comprometido.

El estudio de las reacciones de hipersensibilidad y de las inmunodeficiencias es esencial para la práctica clínica, pues permite no solo comprender la fisiopatología de múltiples enfermedades inmunomediadas, sino también establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces, adaptadas al perfil inmunológico de cada paciente.

Reacciones de Hipersensibilidad Tipo I

1. Definición

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I, también conocidas como hipersensibilidad inmediata o mediada por IgE, son respuestas inmunológicas exageradas frente a antígenos (alérgenos) que normalmente son inocuos. Este tipo de reacción ocurre rápidamente tras la exposición al alérgeno, generalmente en cuestión de minutos, y es mediada por anticuerpos IgE que se fijan a receptores específicos en la superficie de mastocitos y basófilos, provocando su desgranulación y la liberación de mediadores inflamatorios como la histamina.

Desde una perspectiva fisiopatológica, estas reacciones forman parte de las llamadas enfermedades atópicas, y son responsables de afecciones tan comunes como la rinitis alérgica, el asma bronquial alérgico, la urticaria, la dermatitis atópica, y eventos graves como el shock anafiláctico.

2. Epidemiología

Las enfermedades alérgicas han aumentado significativamente en las últimas décadas, sobre todo en países desarrollados. Este aumento se atribuye en parte a la "hipótesis de la higiene", que postula que la falta de exposición a patógenos en la infancia conduce a una respuesta inmunológica desbalanceada con predominio del perfil Th2, favoreciendo la sensibilización a alérgenos.

- **Prevalencia global:** Se estima que entre el 20-30% de la población mundial presenta algún tipo de enfermedad alérgica.
- **Rinitis alérgica:** Afecta aproximadamente al 10-30% de los adultos y hasta al 40% de los niños.
- **Asma alérgico:** Entre un 60-80% de los casos de asma tienen un componente alérgico, con una prevalencia de asma general de 5-10% en adultos y hasta 15% en niños.
- **Anafilaxia:** Su incidencia ha aumentado; se estima en 1-3 por cada 10,000 personas al año.
- **Factores de riesgo:**
 - Antecedentes familiares de atopia
 - Exposición temprana a alérgenos
 - Cesárea, ausencia de lactancia materna, uso temprano de antibióticos
 - Contaminación ambiental

3. Fisiopatología

La fisiopatología de la hipersensibilidad tipo I se divide en dos fases principales: la fase de sensibilización y la fase efectora.

Fase de sensibilización

1. Primera exposición al alérgeno:

- El alérgeno penetra al organismo por vías mucosas (respiratoria, digestiva o cutánea).
- Es captado por células presentadoras de antígeno (APCs), como las células dendríticas, que lo procesan y presentan en el contexto del MHC II a linfocitos T CD4+ vírgenes.

2. Diferenciación a células Th2:

- En individuos atópicos, se favorece la diferenciación hacia un perfil Th2 (debido a factores genéticos y ambientales).
- Las células Th2 secretan citoquinas clave: IL-4, IL-5, IL-13.

3. Producción de IgE:

- La IL-4 induce a los linfocitos B a cambiar su isotipo de IgM a IgE específica contra ese alérgeno.

4. Sensibilización de mastocitos y basófilos:

- La IgE se fija a receptores FcεRI de alta afinidad en la superficie de mastocitos (tejidos) y basófilos (sangre).
- Estos permanecen "armados" en espera de una nueva exposición al alérgeno.

Fase efectora (tras nueva exposición al alérgeno)

1. Reexposición al alérgeno:

- El alérgeno se une a las IgE unidas al FcεRI, provocando entrecruzamiento de receptores.

2. Desgranulación de mastocitos/basófilos:

- Liberan mediadores preformados: histamina, triptasa, heparina.
- Sintetizan mediadores lipídicos: prostaglandinas (PGD₂), leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄).
- Secretan citoquinas proinflamatorias: TNF-α, IL-4, IL-5, IL-13.

3. Efectos fisiológicos:

- Vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular → edema.
- Contracción del músculo liso (broncoespasmo, diarrea).
- Estimulación de terminaciones nerviosas → prurito, estornudos.
- Reclutamiento de eosinófilos (fase tardía, 4-8 h después).

Fase tardía (inflamación persistente)

Caracterizada por infiltrado de eosinófilos, linfocitos Th2 y basófilos, lo que perpetúa la inflamación, sobre todo en enfermedades crónicas como el asma o la dermatitis atópica.

4. Cuadro clínico

El espectro clínico es amplio y depende de la vía de entrada del alérgeno, la cantidad de exposición y la predisposición genética del paciente. Se puede clasificar en formas locales y sistémicas:

Manifestaciones locales

- **Rinitis alérgica:**
 - Rinorrea acuosa
 - Estornudos en salvas
 - Prurito nasal y ocular
 - Congestión nasal
 - Conjuntivitis alérgica asociada (lagrimeo, hiperemia conjuntival)
- **Asma bronquial alérgico:**
 - Tos seca, sibilancias, disnea y opresión torácica
 - Puede haber estacionalidad (pólenes) o cronicidad (ácaros del polvo)
- **Dermatitis atópica:**
 - Lesiones eccematosas, pruriginosas, especialmente en flexuras
 - Frecuente en lactantes y niños, pero puede persistir en adultos
- **Urticaria:**
 - Habones evanescentes, pruriginosos
 - Angioedema si hay compromiso de capas profundas (labios, párpados, lengua)
- **Alergias alimentarias:**
 - Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea)
 - Urticaria, angioedema o síntomas respiratorios

Manifestaciones sistémicas

- **Anafilaxia:**
 - Reacción potencialmente mortal
 - Inicio súbito, minutos tras la exposición
 - Compromiso multiorgánico:
 - Cutáneo: urticaria, angioedema
 - Respiratorio: disnea, sibilancias, estridor
 - Cardiovascular: hipotensión, síncope
 - Gastrointestinal: vómitos, diarrea
 - Causas comunes: alimentos (maní, mariscos), fármacos (penicilina, AINES), picaduras (abejas)

5. Diagnóstico (según Guías de Práctica Clínica)

El diagnóstico se basa en la historia clínica detallada, pruebas inmunológicas específicas y la evaluación del contexto clínico. Las principales guías que orientan el diagnóstico incluyen las

de la EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), GINA (para asma), y guías nacionales como GPC-México.

Historia clínica

- Edad de inicio, estacionalidad, duración y patrón de los síntomas
- Relación con exposición a posibles alérgenos
- Historia familiar de atopia
- Factores desencadenantes (alimentos, fármacos, ejercicio, frío)

Pruebas diagnósticas

1. **Pruebas cutáneas (Prick test):**
 - Método de primera elección
 - Consiste en aplicar gotas de alérgenos y puncionar la piel
 - Lectura a los 15-20 minutos
 - Positiva si habón >3 mm en comparación con control negativo
 - Contraindicaciones: dermografismo, antihistamínicos recientes, dermatosis activa
2. **Dosificación de IgE específica sérica (RAST, ImmunoCAP):**
 - Útil cuando las pruebas cutáneas no pueden realizarse
 - Menor sensibilidad que el prick test
3. **IgE total:**
 - Elevada en individuos atópicos, pero no específica
4. **Pruebas de provocación:**
 - Se utilizan cuando los resultados anteriores no son concluyentes
 - Exposición controlada al alérgeno bajo supervisión médica
 - Riesgo de anafilaxia, requiere ambiente hospitalario
5. **Biomarcadores adicionales:**
 - Triptasa sérica: útil en diagnóstico de anafilaxia aguda (nivel >11.4 ng/mL)
 - Eosinofilia periférica en cuadros crónicos

6. Tratamiento

El tratamiento incluye medidas preventivas, farmacológicas y en ciertos casos inmunoterapia específica. Las guías más importantes incluyen las de la EAACI, GINA (para asma), ARIA (rinitis), y guías nacionales de manejo clínico.

Medidas generales

- **Evitar el alérgeno:** pilar fundamental en todos los casos.
 - Eliminación de ácaros, evitar pólenes, leer etiquetas alimentarias.
 - Cambios ambientales, uso de fundas antiácaros, humidificadores.

Tratamiento farmacológico

1. **Antihistamínicos H1:**
 - Primera línea en rinitis alérgica, urticaria.
 - Segunda generación preferida (loratadina, cetirizina, fexofenadina) por menor sedación.
2. **Corticoides:**
 - Tópicos: en rinitis (fluticasona, mometasona) y dermatitis atópica.
 - Sistémicos: reservados para cuadros severos o exacerbaciones.
3. **β 2 agonistas inhalados:**
 - Salbutamol para el alivio rápido del asma
 - Formoterol, salmeterol como mantenimiento
4. **Antileucotrienos:**
 - Montelukast: útil en rinitis, asma persistente leve
5. **Cromonas (cromoglicato sódico):**
 - Poco usadas actualmente; profilaxis en rinitis y asma leve
6. **Adrenalina (epinefrina):**
 - Fármaco de elección en anafilaxia
 - Vía intramuscular (muslo): 0.3–0.5 mg adultos, 0.01 mg/kg niños
 - Puede repetirse cada 5–15 min si es necesario
7. **Omalizumab:**
 - Anticuerpo monoclonal anti-IgE
 - Indicado en asma alérgico moderado-severo y urticaria crónica refractaria

Inmunoterapia específica (desensibilización)

- Indicada en rinitis, asma y alergia a veneno de himenópteros
- Consiste en administrar dosis crecientes del alérgeno
- Vía subcutánea o sublingual
- Modifica la historia natural de la enfermedad
- Requiere supervisión médica

Educación del paciente

- Uso correcto del inhalador, autoinyector de adrenalina
- Identificación de desencadenantes
- Plan de acción escrito ante síntomas

Reacciones de Hipersensibilidad Tipo II

1. Definición

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II, también conocidas como **hipersensibilidad citotóxica mediada por anticuerpos**, constituyen una forma de respuesta inmunitaria patológica en la que **anticuerpos IgG o IgM se dirigen contra antígenos específicos presentes en la superficie de células propias o componentes tisulares**, provocando su destrucción o disfunción.

Este tipo de reacción fue clasificada por **Gell y Coombs**, y se caracteriza por un proceso **citotóxico**, en el cual el sistema inmunológico ataca células del propio organismo, lo que puede derivar en **anemia hemolítica, trombocitopenia, enfermedades autoinmunes y rechazo de trasplantes**.

2. Epidemiología

Las reacciones tipo II no tienen una incidencia global uniforme, ya que se manifiestan como parte de enfermedades con distintos contextos clínicos. Su epidemiología depende de la **enfermedad subyacente**:

- **Anemia hemolítica autoinmune**: poco frecuente, con una incidencia estimada de 1-3 casos por 100,000 habitantes/año. Puede ser idiopática o secundaria a infecciones, neoplasias, enfermedades del tejido conectivo o fármacos.
- **Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)**: más común en mujeres jóvenes y niños. La forma aguda es más común en la infancia; la crónica, en adultos.
- **Fiebre reumática (como secuela de infección estreptocócica)**: tiene una incidencia variable, más frecuente en países en desarrollo.
- **Síndrome de Goodpasture**: enfermedad rara, con una prevalencia estimada en menos de 1 caso por millón.
- **Enfermedad hemolítica del recién nacido**: ha disminuido su incidencia gracias a la profilaxis con inmunoglobulina anti-D.

3. Fisiopatología

La base inmunológica de las reacciones tipo II se centra en la **interacción de anticuerpos IgG o IgM con antígenos** localizados en membranas celulares o componentes extracelulares. Este fenómeno desencadena tres mecanismos principales de daño:

A. Citotoxicidad dependiente de complemento

- Los anticuerpos se unen al antígeno de la superficie celular.
- Esta unión activa la vía clásica del complemento, produciendo la formación del **complejo de ataque a membrana (CAM)**.
- Resulta en **lisis celular directa**, como ocurre en la anemia hemolítica por autoanticuerpos.

B. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)

- Las células NK, monocitos y macrófagos reconocen a través de sus receptores Fc la porción Fc de los anticuerpos unidos a las células blanco.
- Liberan citocinas y enzimas líticas, causando apoptosis de la célula objetivo.

C. Opsonización y fagocitosis

- Las células marcadas por IgG se reconocen por receptores Fc de fagocitos.
- La célula es fagocitada y destruida, común en reacciones transfusionales y en la eliminación de eritrocitos senescentes.

D. Alteración funcional sin destrucción celular

- En algunas enfermedades, como la **miastenia gravis** y el **hipertiroidismo de Graves**, los anticuerpos se unen a receptores celulares y alteran su función sin destrucción celular:
 - En Graves: los anticuerpos activan el receptor de TSH.
 - En miastenia: los anticuerpos bloquean los receptores de acetilcolina.

4. Cuadro Clínico

El espectro clínico varía según la enfermedad mediada por el mecanismo tipo II. A continuación, se describen las principales:

A. Anemia hemolítica autoinmune

- Fatiga, palidez, ictericia, esplenomegalia.
- En laboratorio: anemia normocítica o macrocítica, reticulocitosis, bilirrubina indirecta elevada, test de Coombs directo positivo.

B. Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

- Petequias, equimosis, sangrado gingival o nasal.
- Trombocitopenia severa con médula ósea normal o con megacariocitos aumentados.

C. Reacciones transfusionales hemolíticas

- Fiebre, escalofríos, dolor lumbar, hemoglobinemia, hemoglobinuria, hipotensión, insuficiencia renal aguda.

D. Enfermedad hemolítica del recién nacido

- Anemia neonatal, ictericia, hepatomegalia, edema fetal (hidrops fetalis), en casos severos puede causar muerte intrauterina.

E. Síndrome de Goodpasture

- Hemoptisis, disnea, insuficiencia respiratoria (por hemorragia alveolar), insuficiencia renal rápidamente progresiva.
- Anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG).

F. Fiebre reumática

- Carditis, artritis migratoria, corea, eritema marginado y nódulos subcutáneos (criterios de Jones).

G. Miastenia gravis

- Debilidad muscular fluctuante, ptosis, diplopía, fatiga al final del día.

H. Enfermedad de Graves

- Hipertiroidismo: pérdida de peso, taquicardia, nerviosismo, intolerancia al calor, exoftalmos.

5. Diagnóstico

El diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad tipo II requiere una **correlación clínico-inmunológica**. Se utilizan los siguientes enfoques, según la entidad clínica específica:

A. Anemia hemolítica autoinmune

- **Prueba de Coombs directa:** identifica anticuerpos o complemento en la superficie del eritrocito.
- Pruebas complementarias: hemograma, LDH elevada, bilirrubina indirecta elevada, haptoglobina baja.

B. PTI

- Diagnóstico de exclusión.
- Recuento de plaquetas $<100,000/\text{mm}^3$.
- Aspirado medular si hay sospecha de afectación medular o edad >60 años.
- Prueba de anticuerpos antiplaquetarios (no siempre disponibles).

C. Síndrome de Goodpasture

- Detección de anticuerpos anti-MBG en suero.
- Biopsia renal con inmunofluorescencia lineal para IgG.

D. Miastenia gravis

- Pruebas serológicas: anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AChR) o anti-MuSK.
- Electromiografía de estimulación repetitiva.
- Test de edrofónio (obsoleto en muchas guías actuales).
- Imagen de tórax para descartar timoma.

E. Enfermedad hemolítica del recién nacido

- Determinación de grupo sanguíneo materno-fetal.
- Test de Coombs directo en el neonato.
- Monitorización de bilirrubina sérica neonatal.

6. Tratamiento

El tratamiento es específico para cada enfermedad y busca:

1. Suprimir la respuesta inmunitaria.
2. Controlar los síntomas.
3. Prevenir daño orgánico irreversible.

A. Anemia hemolítica autoinmune

- Primera línea: **corticosteroides (prednisona)**.
- Refractarios: **inmunoglobulina IV, rituximab, esplenectomía**.
- Soporte: transfusión en casos graves.

B. PTI

- Primera línea:
 - Corticoides (prednisona o dexametasona).
 - Inmunoglobulina IV si se requiere efecto rápido.
- Refractarios: esplenectomía, rituximab, agonistas del receptor de trombopoyetina.

C. Síndrome de Goodpasture

- Inmunosupresión: **ciclofosfamida + corticosteroides**.
- Plasmaféresis para eliminar anticuerpos circulantes.

D. Reacción transfusional hemolítica

- Suspensión inmediata de la transfusión.
- Mantener perfusión renal (diuresis forzada).
- Control de electrolitos, soporte hemodinámico.

E. Enfermedad hemolítica del recién nacido

- Prevención: administración de **inmunoglobulina anti-D a madres Rh negativas**.
- Fototerapia para hiperbilirrubinemia.
- Exanguinotransfusión en casos graves.

F. Miastenia gravis

- Inhibidores de acetilcolinesterasa (piridostigmina).
- Corticoides e inmunosupresores (azatioprina, micofenolato).
- Tímectomía si hay timoma.
- Inmunoglobulina IV o plasmaféresis en crisis.

G. Enfermedad de Graves

- Antitiroideos (metimazol, propiltiouracilo).
- Betabloqueadores para el control sintomático.
- Yodo radiactivo o cirugía en casos refractarios.

Reacciones de Hipersensibilidad Tipo III y IV

Definición

Las reacciones de hipersensibilidad son respuestas inmunológicas exageradas que causan daño tisular y enfermedad en lugar de proteger al huésped. Se clasifican en cuatro tipos principales según el mecanismo inmunológico involucrado. Las reacciones de hipersensibilidad tipo III y IV son especialmente relevantes debido a su complejidad fisiopatológica y sus diversas manifestaciones clínicas que pueden comprometer múltiples sistemas orgánicos.

Hipersensibilidad Tipo III (Mediada por Inmunocomplejos)

Esta reacción es mediada por inmunocomplejos formados cuando los antígenos solubles se combinan con anticuerpos específicos, como IgG o IgM, en el torrente sanguíneo. Estos inmunocomplejos pueden depositarse en tejidos y activar el sistema del complemento, desencadenando inflamación y daño tisular. Esta reacción es clásica en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis y la glomerulonefritis postinfecciosa. La activación del complemento libera anafilotoxinas (C3a, C5a) que atraen neutrófilos y monocitos, amplificando la inflamación local. Además, estas reacciones pueden presentarse en infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y reacciones farmacológicas, siendo responsables de

manifestaciones clínicas graves como síndrome nefrítico, artritis reactiva y lesiones cutáneas extensas.

Hipersensibilidad Tipo IV (Mediada por Células T)

A diferencia de los otros tipos, esta reacción es mediada principalmente por linfocitos T y no por anticuerpos. Se caracteriza por ser una respuesta celular retardada, típicamente entre 48 a 72 horas después del contacto con el antígeno. Es fundamental en infecciones crónicas, como la tuberculosis, y en reacciones alérgicas de contacto, como la dermatitis por hiedra venenosa. También juega un papel central en el rechazo de trasplantes y en enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple. Esta forma de hipersensibilidad es responsable de la formación de granulomas, destrucción tisular extensa y fibrosis en casos crónicos.

Epidemiología

Las reacciones de hipersensibilidad tipo III y IV son comunes en enfermedades autoinmunes, inflamatorias crónicas y ciertas infecciones persistentes. Algunas enfermedades, como el LES, son significativamente más prevalentes en mujeres jóvenes en una proporción aproximada de 9:1 en comparación con los hombres. Otros factores como predisposición genética, factores ambientales y exposición crónica a ciertos antígenos también influyen en su desarrollo. Las enfermedades granulomatosas como la tuberculosis y la lepra, asociadas a hipersensibilidad tipo IV, son más frecuentes en regiones con condiciones sanitarias deficientes y sistemas inmunológicos comprometidos.

Fisiopatología

Tipo III

Los inmunocomplejos se forman cuando los anticuerpos se unen a antígenos solubles en exceso. Esto ocurre típicamente en:

- Infecciones crónicas (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda, hepatitis viral crónica, malaria).
- Enfermedades autoinmunes (por ejemplo, LES, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren).
- Reacciones farmacológicas (por ejemplo, enfermedad del suero, reacciones a medicamentos biológicos y vacunas).

Una vez formados, estos inmunocomplejos se depositan en pequeños vasos sanguíneos, glomérulos renales, articulaciones y otros tejidos, donde activan el sistema del complemento. Esto desencadena una cascada inflamatoria que incluye la liberación de citoquinas, radicales libres y enzimas proteolíticas que dañan las estructuras tisulares. Esta inflamación crónica puede llevar a la formación de fibrosis, necrosis tisular y pérdida funcional del órgano afectado.

Tipo IV

Se divide en varios subtipos según las células T involucradas y el patrón de citocinas:

- **IVa (Th1):** Mediado principalmente por células T CD4+ Th1, que liberan IFN- γ y activan macrófagos, contribuyendo a la formación de granulomas en infecciones como la tuberculosis y lepra.
- **IVb (Th2):** Involucra células T CD4+ Th2, que promueven la producción de IgE y activan eosinófilos, siendo clave en enfermedades alérgicas crónicas como el asma y la dermatitis atópica.
- **IVc (CTLs):** Mediado por linfocitos T citotóxicos CD8+ que causan daño directo a las células infectadas o tumorales mediante la liberación de perforina y granzimas. Esto es típico en reacciones de rechazo agudo de trasplantes y ciertas infecciones virales.

Cuadro Clínico

Tipo III

- Fiebre, artralgias, mialgias, erupciones cutáneas, proteinuria, hematuria, edema, dolor abdominal y fatiga crónica.
- Enfermedades típicas incluyen LES, vasculitis, glomerulonefritis, artritis reactiva, enfermedad del suero y síndrome de Sjögren.

Tipo IV

- Dermatitis de contacto: erupciones cutáneas, prurito, vesículas, ampollas y formación de costras.
- Rechazo de trasplantes agudo o crónico.
- Enfermedades granulomatosas como la tuberculosis, lepra, sarcoidosis y enfermedad de Crohn.
- Lesiones cutáneas persistentes y fibrosis en infecciones crónicas.

Diagnóstico según Guía de Práctica Clínica

- **Tipo III:** Incluye análisis de complemento (C3, C4), detección de inmunocomplejos circulantes, estudios serológicos, biopsias con inmunofluorescencia directa para detectar depósitos inmunes y estudios de imagen para identificar lesiones orgánicas.
- **Tipo IV:** Pruebas cutáneas como el test de Mantoux para tuberculosis, análisis de citocinas, biopsias, estudios de expresión génica y pruebas de función celular para evaluar la reactividad de las células T.

Tratamiento según Guía de Práctica Clínica

Tipo III

- Glucocorticoides sistémicos para reducir la inflamación.

- Inmunosupresores como ciclofosfamida, micofenolato, rituximab y terapia biológica.
- Plasmaféresis para eliminar inmunocomplejos en casos extremos.

Tipo IV

- Corticoides tópicos para dermatitis de contacto leve.
- Inmunosupresores (ej. metotrexato, ciclosporina) y terapias biológicas (ej. inhibidores de TNF- α) para enfermedades crónicas.
- Evitar la exposición al antígeno desencadenante siempre que sea posible.

Tratamiento Farmacológico

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para el manejo sintomático.
- Antihistamínicos para el control de síntomas cutáneos.
- Inhibidores de TNF- α (ej. infliximab, adalimumab) para enfermedades inflamatorias graves.

Bibliografía

- Fisiopatología de Porth, 10a Edición.
- Manual AMIR.
- Manual CTO.
- Guías de práctica clínica actualizadas.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

DEFINICIÓN

Inmunodeficiencia

Se entiende por **inmunodeficiencia** a un conjunto de alteraciones del sistema inmunológico que conllevan a una respuesta inmune insuficiente o ineficaz frente a agentes infecciosos, lo que se traduce en una mayor susceptibilidad a infecciones recurrentes, graves o inusuales, así como a enfermedades autoinmunes y neoplasias.

Clasificación

- **Inmunodeficiencias primarias (IDP):** Son trastornos congénitos o hereditarios que afectan uno o más componentes del sistema inmunitario. Se manifiestan, generalmente, en la infancia o adolescencia, aunque algunos tipos pueden debutar en la adultez.

- **Inmunodeficiencias secundarias (IDS):** Son alteraciones adquiridas del sistema inmune, secundarias a enfermedades (infecciosas, hematológicas, neoplásicas, etc.), medicamentos inmunosupresores, desnutrición u otras causas.

EPIDEMIOLOGÍA

Inmunodeficiencias Primarias

- Según la **IDF (Immune Deficiency Foundation)**, se estima que la prevalencia global es de aproximadamente **1:1,200 a 1:2,000** individuos.
- Existen más de **450 entidades** descritas como inmunodeficiencias primarias, siendo las más comunes las relacionadas con **defectos de anticuerpos**.
- En países con registro activo (ej. EE.UU., Europa), se ha reportado un aumento en el diagnóstico debido a mayor disponibilidad de pruebas genéticas y sensibilización médica.
- Afecta a ambos sexos, aunque algunas formas ligadas al cromosoma X (como la agammaglobulinemia ligada a X) afectan predominantemente a varones.

Inmunodeficiencias Secundarias

- Son más frecuentes que las IDP.
- Causas comunes:
 - **VIH/SIDA**
 - **Desnutrición severa**
 - **Tratamiento inmunosupresor (quimioterapia, corticosteroides, biológicos)**
 - **Trasplante de órganos o médula ósea**
 - **Enfermedades hematológicas o malignas**
- El envejecimiento poblacional y el aumento del uso de terapias biológicas han incrementado su prevalencia.

FISIOPATOLOGÍA

Inmunodeficiencias Primarias

Las IDP se deben a mutaciones genéticas que afectan el desarrollo, diferenciación o función de células del sistema inmunitario. Se clasifican según el componente inmunológico afectado:

1. Deficiencias de anticuerpos (65-70%)

- Afectan la función de los linfocitos B o la maduración de inmunoglobulinas.
- Ejemplos:
 - Agammaglobulinemia de Bruton
 - Inmunodeficiencia común variable (IDCV)
 - Deficiencia selectiva de IgA

2. Inmunodeficiencias combinadas

- Afectan tanto a linfocitos B como T.
- Ejemplo:
 - Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)
 - Síndrome de Omenn

3. Defectos de fagocitos

- Alteración en la quimiotaxis, fagocitosis o estallido respiratorio.
- Ejemplo:
 - Enfermedad granulomatosa crónica
 - Síndrome de Chediak-Higashi

4. Deficiencias del complemento

- Alteraciones en vías clásicas o alternativas del complemento.
- Pueden predisponer a infecciones por *Neisseria*.

5. Otros síndromes bien definidos

- Incluyen entidades como:
 - Síndrome de DiGeorge (deleción 22q11)
 - Síndrome de Wiskott-Aldrich
 - Ataxia-telangiectasia

Inmunodeficiencias Secundarias

Los mecanismos fisiopatológicos varían según la causa subyacente:

Infecciones

- VIH: Infecta linfocitos CD4+ y monocitos/macrófagos → depleción de células T → inmunosupresión progresiva.
- CMV, EBV, virus linfotrópicos humanos: alteran activación y proliferación de linfocitos.

Fármacos

- Corticoides: Inhiben producción de citoquinas, reducción de monocitos, eosinófilos y linfocitos T.
- Quimioterapia: Afecta células madre hematopoyéticas → pancitopenia.
- Inmunosupresores: Inhiben proliferación de linfocitos y producción de anticuerpos.

Desnutrición

- Afecta principalmente la inmunidad celular: disminuye función de células NK y producción de citoquinas.

Cánceres hematológicos

- Leucemias y linfomas alteran la arquitectura y funcionalidad del sistema inmune.

CUADRO CLÍNICO

Signos de sospecha

Según la Fundación Jeffrey Modell y otras guías clínicas, deben sospecharse inmunodeficiencias si se presentan:

- ≥ 4 otitis medias en un año
- ≥ 2 sinusitis severas o neumonías al año
- ≥ 2 infecciones graves (sepsis, meningitis)
- Abscesos profundos recurrentes
- Candidiasis oral persistente
- Infecciones por gérmenes oportunistas
- Retraso del crecimiento
- Historia familiar de IDP

Manifestaciones según tipo

Inmunodeficiencias Primarias

- **Infecciones recurrentes:** pulmonares, gastrointestinales, cutáneas
- **Afección por gérmenes encapsulados:** *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*
- **Candidiasis mucocutánea crónica**
- **Autoinmunidad:** anemia hemolítica autoinmune, artritis, etc.
- **Enfermedades linfoproliferativas o neoplasias**

Inmunodeficiencias Secundarias

- Infecciones oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmosis, criptococosis)
- Reactivación de infecciones latentes (herpesvirus, TB)
- Neoplasias (sarcoma de Kaposi, linfomas)
- Mayor toxicidad por vacunas vivas atenuadas

DIAGNÓSTICO

Enfoque Diagnóstico General

Evaluación inicial:

1. Historia clínica detallada

- Antecedentes familiares
- Edad de inicio
- Tipo y frecuencia de infecciones
- Respuesta a tratamientos previos

2. Exploración física completa

- Signos de linfadenopatía, esplenomegalia, malformaciones asociadas, retraso de crecimiento

Pruebas básicas:

- **Biometría hemática completa**
- **Recuento de linfocitos T, B y NK (inmunofenotipificación)**
- **Niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE)**
- **Función de complemento (CH50, AH50)**
- **Estudios funcionales:** proliferación linfocitaria, quimiotaxis, estallido oxidativo

Diagnóstico confirmatorio:

- Pruebas genéticas: secuenciación de genes candidatos
- Biopsia de médula ósea o ganglios, si se sospechan linfoproliferaciones

Guías de práctica clínica (GPC México, SEIMC, IDSA):

- Recomiendan un abordaje escalonado
- Se enfatiza el diagnóstico precoz para iniciar inmunoterapia (p. ej. inmunoglobulinas IV) y evitar daño orgánico irreversible
- En IDCV o agammaglobulinemia, el diagnóstico requiere:
 - Disminución de IgG y otra Ig
 - Mala respuesta a vacunas
 - Exclusión de otras causas secundarias

TRATAMIENTO

Objetivos

- Controlar infecciones
- Prevenir complicaciones
- Restaurar inmunidad (si es posible)
- Tratar enfermedades autoinmunes o neoplásicas asociadas

Enfoque terapéutico

Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)

- Indicadas en:
 - Agammaglobulinemia
 - Inmunodeficiencia común variable
 - Deficiencias combinadas leves
- Dosis: 400–600 mg/kg/mes IV o 100–150 mg/kg/semana SC

Antibióticos profilácticos

- Ej. TMP-SMX en:
 - Deficiencia de fagocitos
 - Prevención de Pneumocystis

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

- Curativo en inmunodeficiencias graves:
 - SCID
 - Wiskott-Aldrich
 - Enfermedad granulomatosa crónica

Terapias biológicas y génicas

- Terapia génica aprobada para SCID por ADA y Wiskott-Aldrich
- En desarrollo para más entidades

Vacunas

- Contraindicadas: vacunas vivas (BCG, sarampión, varicela) en IDP graves
- Recomendadas: antineumocócica, antiinfluenza, Hepatitis B (idealmente con niveles adecuados de anticuerpos)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Fármacos usados en inmunodeficiencias

1. Inmunoglobulinas (IGIV / IGSC)

- Mecanismo: reemplazo de anticuerpos faltantes; modulan la inflamación en IDP con autoinmunidad.
- Efectos adversos: cefalea, fiebre, reacciones anafilácticas (más en deficiencia IgA)

2. Antibióticos profilácticos

- **TMP-SMX:** para prevenir Pneumocystis
- **Azitromicina:** en IDCV con bronquiectasias
- **Fluconazol o itraconazol:** en inmunodeficiencias con candidiasis crónica
- **Antivirales (aciclovir, valganciclovir):** según riesgo y antecedentes

3. Inmunosupresores y biológicos

- Rituximab (anti-CD20): en IDCV con autoinmunidad
- Sirolimus, micofenolato, corticoides: para enfermedades autoinmunes

4. Terapia génica

- Terapias aprobadas:
 - **Strimvelis®** para SCID-ADA
- Mecanismo: corrección del defecto genético en células madre hematopoyéticas

Conclusión

El sistema inmunológico, en condiciones normales, actúa como un mecanismo de defensa fundamental contra agentes patógenos y células anormales. No obstante, cuando su regulación se ve alterada, puede dar lugar tanto a respuestas inmunitarias exageradas —como en las reacciones de hipersensibilidad— como a respuestas insuficientes —como ocurre en las inmunodeficiencias.

Las **reacciones de hipersensibilidad tipo I al IV** representan distintos mecanismos patológicos del sistema inmune que, en lugar de proteger al organismo, ocasionan daño tisular y enfermedad. La **hipersensibilidad tipo I**, mediada por IgE, se asocia a enfermedades alérgicas agudas como la anafilaxia o el asma bronquial. La **tipo II**, mediada por anticuerpos citotóxicos IgG o IgM, genera daño directo a células o tejidos, como ocurre en la anemia hemolítica autoinmune. En la **hipersensibilidad tipo III**, la formación de inmunocomplejos circulantes y su depósito en tejidos lleva a inflamación crónica y daño estructural, como se observa en el lupus eritematoso sistémico. Por último, la **hipersensibilidad tipo IV**, mediada por células T, es clave en procesos como el rechazo de trasplantes, dermatitis de contacto y enfermedades granulomatosas crónicas.

Por otro lado, las **inmunodeficiencias** implican una disminución o ausencia de la función inmunológica, lo que predispone a infecciones recurrentes, enfermedades autoinmunes y ciertos tipos de cáncer. Las **inmunodeficiencias primarias**, de origen genético, suelen manifestarse en la infancia e incluyen trastornos como la agammaglobulinemia de Bruton o el síndrome de DiGeorge. Las **inmunodeficiencias secundarias**, adquiridas a lo largo de la vida, tienen etiologías múltiples, incluyendo infecciones como el VIH, tratamientos inmunosupresores, malnutrición, neoplasias hematológicas y enfermedades metabólicas.

Ambos grupos de patologías —hipersensibilidades e inmunodeficiencias— comparten una raíz común: la disfunción del sistema inmune. Sin embargo, difieren radicalmente en su presentación clínica, fisiopatología y abordaje terapéutico. Mientras que en las hipersensibilidades el objetivo del tratamiento es modular o suprimir una respuesta inmune exacerbada, en las inmunodeficiencias se busca estimular, restaurar o suplir los componentes inmunológicos ausentes.

El conocimiento profundo de estos mecanismos es esencial para un diagnóstico oportuno, una clasificación precisa y un tratamiento eficaz. Asimismo, permite comprender el equilibrio inmunológico necesario para mantener la homeostasis, evitando tanto la inmunorreactividad excesiva como la inmunodeficiencia. La medicina moderna, con apoyo en la inmunoterapia, la terapia génica y los tratamientos biológicos, avanza hacia intervenciones más específicas y personalizadas, que prometen mejorar sustancialmente el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- *Porth CM. Fisiopatología: Conceptos Alterados de la Salud (10ª ed.)*
- *Manual AMIR. Inmunología e Inmunodeficiencias*
- *Manual CTO. Inmunología Clínica*
- *GPC México. Diagnóstico y tratamiento de inmunodeficiencias primarias en menores de 18 años.*