



Mi Universidad

INMUNOLOGÍA

Williams Said Pérez García

Inmunología

Tercer parcial

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vázquez

Medicina humana

Cuarto semestre



Comitán de Domínguez, Chiapas a 27 de mayo del 2025

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I (INMEDIATA o ALÉRGICA)

1. DEFINICIÓN

La hipersensibilidad tipo I es una respuesta inmunitaria exagerada e inadecuada que se presenta **inmediatamente (segundos a minutos) tras la exposición a un alérgeno**, mediada por **anticuerpos IgE**, que activan células cebadas (mastocitos) y basófilos. Es la base de **enfermedades alérgicas comunes** como rinitis alérgica, asma alérgica, urticaria, dermatitis atópica y anafilaxia.

2. FISIOPATOLOGÍA

2.1. Fase de sensibilización

1. El alérgeno (ej. polen, ácaros, alimentos) es captado por células dendríticas.
2. Se presenta a linfocitos **Th2** → liberación de **IL-4 e IL-13**.
3. Estimulan a los linfocitos B para producir **IgE específica**.
4. La IgE se une a receptores **FcεRI** de mastocitos y basófilos (fase de sensibilización).

2.2. Fase de activación (reexposición)

1. En contacto subsecuente, el alérgeno se une a la IgE en mastocitos → **reticulación del FcεRI**.
2. Desgranulación inmediata → liberación de:
 - **Histamina**: vasodilatación, broncoconstricción, aumento de la permeabilidad.
 - **Proteasas** (triptasa): daño tisular.
 - **Leucotrienos y prostaglandinas**: inflamación prolongada.

2.3. Fase tardía (4–8 h después)

- Infiltración de eosinófilos, neutrófilos, Th2.
- Producción de IL-5, IL-9, IL-13 → perpetúan la inflamación.

3. CUADRO CLÍNICO

3.1. Leve a moderado

- **Rinitis alérgica:** estornudos, rinorrea, congestión, prurito nasal.
- **Conjuntivitis alérgica:** lagrimeo, prurito ocular.
- **Asma alérgica:** disnea, tos, sibilancias.
- **Dermatitis atópica:** prurito crónico, eccema.
- **Urticaria:** habones transitorios, prurito intenso.

3.2. Grave – Anafilaxia

- Multisistémica: piel (urticaria, angioedema), respiratorio (broncoespasmo, estridor), cardiovascular (hipotensión, shock).
- Puede ser **letal sin tratamiento inmediato**.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Historia clínica

- Temporalidad estrecha entre exposición y síntomas.
- Antecedentes personales y familiares de atopia.

4.2. Pruebas diagnósticas

- **Prick test cutáneo:** detección de sensibilización inmediata.
- **IgE específica sérica (RAST, ImmunoCAP).**
- **Pruebas de provocación controladas** (oro para alimentos y fármacos, bajo supervisión).
- **Tryptasa sérica:** útil en sospecha de anafilaxia.

5. TRATAMIENTO

5.1. Evitación del alérgeno

- Dieta de exclusión, control ambiental (ácaros, moho, animales), evitar medicamentos desencadenantes.

5.2. Tratamiento farmacológico

- **Antihistamínicos H1:** alivio sintomático.
- **Corticoides** tópicos/inhalados/orales: inflamación persistente.
- **Antileucotrienos:** asma, rinitis.
- **Cromonas:** preventivos en rinitis/asma leve.
- **Adrenalina intramuscular (IM):** tratamiento de elección en **anafilaxia**.

5.3. Inmunoterapia alérgeno-específica (ITA)

- Subcutánea (SCIT) o sublingual (SLIT).
- Modifica la historia natural de la enfermedad.
- Indicada en rinitis, asma leve-moderada, alergia a himenópteros.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO II (CITOTÓXICA MEDIADA POR ANTICUERPOS)

1. DEFINICIÓN

La hipersensibilidad tipo II, también denominada **citotóxica o citolítica**, es una reacción inmunológica en la que **anticuerpos IgG o IgM dirigidos contra antígenos específicos presentes en la superficie celular o en componentes tisulares** inducen **lesión celular, disfunción o destrucción**, mediada por diversos mecanismos como activación del complemento, fagocitosis o citotoxicidad celular.

A diferencia de la hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE y mastocitos), la tipo II se **dirige contra estructuras propias del organismo** (autoantígenos), por lo que muchas de sus formas se consideran **enfermedades autoinmunes o reacciones inmunológicas adquiridas** (como las secundarias a fármacos).

2. FISIOPATOLOGÍA

La lesión tisular ocurre a través de **tres mecanismos inmunológicos principales**, todos mediados por **anticuerpos IgG o IgM** que reconocen **antígenos fijos en la superficie celular o matriz extracelular**.

2.1. Activación del sistema del complemento

- Los anticuerpos se unen a antígenos celulares (ej. eritrocitos, leucocitos).
- Se activa la **vía clásica del complemento** → formación del complejo de ataque a membrana (MAC) → **lisis celular directa**.
- Además, se generan productos proinflamatorios (C3a, C5a) → reclutan neutrófilos y macrófagos → daño adicional.

2.2. Fagocitosis mediada por opsonización

- Las células recubiertas por **IgG o fragmentos C3b del complemento** son reconocidas por **receptores Fcγ o CR1 en fagocitos** (macrófagos, neutrófilos).
- Esto promueve la **ingestión y destrucción intracelular**.

- Ejemplo clásico: **anemia hemolítica autoinmune**.

2.3. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)

- Las células blanco recubiertas por IgG son reconocidas por **linfocitos NK (CD16)** → liberación de perforinas y granzimas → **apoptosis de la célula diana**.
- Relevante en enfermedades virales y algunas reacciones a fármacos.

2.4. Disfunción sin destrucción celular

- En algunos casos, el anticuerpo **bloquea o estimula receptores celulares sin destruir la célula**:
 - **Anticuerpos anti-receptor TSH** → estimulación persistente → **enfermedad de Graves**.
 - **Anticuerpos anti-receptor acetilcolina** → bloqueo → **miastenia gravis**.

3. CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones dependen del **tipo celular afectado**, del **mecanismo inmunológico implicado** y de la **naturaleza del antígeno blanco**.

3.1. Enfermedades hematológicas autoinmunes

- **Anemia hemolítica autoinmune (AHAI)**:
 - IgG (tipo cálido): destrucción extravascular (bazo).
 - IgM (tipo frío): lisis intravascular por complemento.
 - Clínica: palidez, ictericia, fatiga, esplenomegalia.
- **Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)**:
 - Anticuerpos contra glicoproteínas plaquetarias (GPIIb/IIIa).
 - Clínica: petequias, equimosis, hemorragias mucosas.
- **Neutropenia autoinmune**:
 - Destrucción de neutrófilos → infecciones recurrentes.

3.2. Reacciones transfusionales

- Incompatibilidad ABO o Rh → hemólisis aguda.
- Clínica: fiebre, escalofríos, dolor lumbar, hemoglobinemia, hipotensión, shock.

3.3. Eritroblastosis fetal (enfermedad hemolítica del recién nacido)

- Madre Rh- sensibilizada produce anti-D que atraviesa la placenta y destruye eritrocitos fetales Rh+.
- Clínica fetal: anemia, ictericia, hidropesía fetal, muerte neonatal.

3.4. Enfermedades autoinmunes órgano-específicas

- **Miastenia gravis:**
 - Ac anti-receptor de acetilcolina → debilidad fluctuante.
 - Afecta músculos extraoculares, bulbares y respiratorios.
- **Enfermedad de Graves-Basedow:**
 - Ac anti-receptor TSH (TRAb) → hipertiroidismo.
- **Pemphigus vulgaris:**
 - Ac anti-desmogleína 3 → acantólisis intraepidérmica → ampollas mucocutáneas.
- **Penfigoide ampoloso:**
 - Ac contra proteínas de la membrana basal (BP180, BP230) → ampollas subepidérmicas tensas.

3.5. Reacciones inducidas por fármacos

- Algunos medicamentos actúan como haptenos, se unen a membranas celulares → desencadenan producción de Ac.
- Ejemplo: metildopa → anemia hemolítica; quinidina → trombocitopenia.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Historia clínica y antecedentes

- Evaluación de síntomas compatibles (anemia, debilidad, púrpura, ampollas).
- Historia de transfusiones, embarazo, exposición a fármacos.

4.2. Pruebas de laboratorio generales

- **Hemograma completo:** anemia, leucopenia o trombocitopenia.
- **Reticulocitos:** elevados si hay hemólisis.
- **LDH, bilirrubina indirecta, haptoglobina:** indicativos de hemólisis.

4.3. Estudios específicos

- **Prueba de Coombs (antiglobulina directa):**
 - Detecta IgG o complemento adheridos a eritrocitos.
 - Positiva en anemia hemolítica autoinmune.
- **Prueba de Coombs indirecta:**

- Detecta anticuerpos libres en el suero (útil para compatibilidad transfusional).
- **Anticuerpos específicos:**
 - Anti-TSHR (Graves), anti-AChR (miastenia), anti-desmogleína (pénfigo), anti-plaquetarios (PTI).
- **Biopsia de piel:** en enfermedades ampollosas autoinmunes → inmunofluorescencia directa.

5. TRATAMIENTO

5.1. Tratamiento general

- **Suspender exposición a antígenos o fármacos.**
- **Corticosteroides sistémicos:** primera línea en muchas enfermedades autoinmunes tipo II (ej. PTI, AHAI, pénfigo).
- **Inmunoglobulina IV (IGIV):** especialmente útil en PTI aguda, AHAI refractaria.
- **Agentes inmunosupresores:** azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, ciclosporina.
- **Terapias biológicas:**
 - **Rituximab** (anti-CD20): útil en enfermedades refractarias.
 - **Eculizumab:** inhibidor de C5 en hemoglobinuria paroxística nocturna.

5.2. Manejo específico según enfermedad

- **Anemia hemolítica autoinmune:** corticoides, IGIV, esplenectomía en casos crónicos.
- **PTI:** corticoides, IGIV, agonistas del receptor de trombopoyetina (eltrombopag).
- **Miastenia gravis:**
 - Inhibidores de acetilcolinesterasa (piridostigmina).
 - Inmunosupresores, plasmaféresis en crisis.
- **Graves:** antitiroideos (metimazol), betabloqueantes; yodo radiactivo.
- **Pénfigo vulgar:** corticoides + inmunosupresores.

5.3. Tratamientos de soporte

- Transfusiones (compatibles).
- Control de infecciones oportunistas en inmunosuprimidos.
- Tratamiento sintomático y rehabilitación en enfermedades crónicas.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO III (MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS)

1. DEFINICIÓN

La hipersensibilidad tipo III es una reacción inmunológica en la que se forman **inmunocomplejos circulantes (anticuerpo-antígeno)** que, al depositarse en tejidos o vasos, desencadenan una **respuesta inflamatoria mediada por el sistema del complemento, neutrófilos y citoquinas**. Estos complejos pueden ser endógenos (autoantígenos) o exógenos (infecciones o fármacos) y causan daño tisular en lugares donde se acumulan, como riñones, articulaciones, piel o vasos.

Este tipo de hipersensibilidad está involucrado en múltiples **enfermedades sistémicas autoinmunes e infecciosas**, como **lupus eritematoso sistémico (LES), glomerulonefritis postestreptocócica, vasculitis por inmunocomplejos y enfermedad del suero**.

2. FISIOPATOLOGÍA

La base del daño es la **formación y depósito patológico de inmunocomplejos** en diversos tejidos, con activación subsecuente del complemento e inflamación.

2.1. Formación de inmunocomplejos

- Ocurre cuando hay un **exceso de antígeno respecto a anticuerpos**.
- Se forman **complejos solubles (Ag-Ac)**, usualmente con **IgG o IgM**.
- Estos no son eliminados eficientemente por el sistema mononuclear fagocítico.

2.2. Deposición en tejidos

- Se acumulan en **áreas de alta presión capilar**:
 - Glomérulos renales
 - Vasos pequeños (piel, pulmones)
 - Articulaciones
 - Membranas serosas (pleura, pericardio)

2.3. Activación del complemento

- Se activa la **vía clásica** → genera C3a, C4a y C5a (anafilotoxinas).
- **C5a** es un potente **quimiotáctico para neutrófilos**.

2.4. Daño tisular mediado por inflamación

- Neutrófilos son reclutados → liberan enzimas lisosomales, ROS y proteasas.
- Células endoteliales son dañadas → vasculitis, hemorragia, necrosis.
- En casos crónicos, hay **fibrosis e isquemia progresiva**.

3. CUADRO CLÍNICO

Dependerá de:

- La **naturaleza y cantidad del antígeno**.
- La capacidad de **eliminación de complejos**.
- El **tejido blanco** donde se depositan.

3.1. Enfermedad del suero (clásico tipo III)

- Aparece 7–14 días después de la exposición a proteínas heterólogas (como antitoxinas o fármacos).
- Síntomas:
 - Fiebre
 - Artralgias
 - Exantema urticariforme
 - Adenopatías
 - Proteinuria
- Autolimitada en la mayoría de los casos.

3.2. Lupus eritematoso sistémico (LES)

- Anticuerpos anti-ADN forman complejos que se depositan en:
 - **Glomérulos** → glomerulonefritis proliferativa (nefritis lúpica)
 - **Piel** → eritema malar, fotosensibilidad
 - **Articulaciones** → poliartritis
 - **Pleura/pericardio** → serositis

3.3. Glomerulonefritis postinfecciosa

- Secundaria a infección estreptocócica (faringitis o piodermis).
- Depósito de inmunocomplejos en glomérulos.
- Clínica:
 - Hematuria macroscópica (color coca-cola)
 - Hipertensión
 - Edema
 - Proteinuria
 - ↓ C3 sérico

3.4. Vasculitis por inmunocomplejos

- **Vasculitis leucocitoclástica cutánea:**
 - Púrpura palpable, localizada en extremidades inferiores.
- **Vasculitis sistémicas:**
 - Crioglobulinemia tipo II/III
 - Vasculitis por hipersensibilidad a fármacos

3.5. Artritis inducida por inmunocomplejos

- Lesión sinovial estéril en enfermedades como LES o hepatitis B/C.
- Dolor articular, sinovitis moderada.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Evaluación clínica

- Historia compatible (fármacos, infecciones, enfermedades autoinmunes).
- Síntomas sistémicos: fiebre, exantema, artralgias, hematuria, púrpura.

4.2. Pruebas de laboratorio

Inmunología

- **Hipocomplementemia (C3, C4 bajos)** → indicador indirecto de consumo por inmunocomplejos.
- **Detección de inmunocomplejos circulantes** (test de C1q o Raji cell assay).
- **ANA, anti-DNA, anti-SM:** positivos en LES.
- **Crioglobulinas** en crioglobulinemia.
- **FR (factor reumatoide):** positivo en crioglobulinemia mixta.

Bioquímica urinaria

- Hematuria, proteinuria, cilindros hemáticos: daño glomerular.

Histopatología

- **Biopsia renal o cutánea:** infiltrado inflamatorio, necrosis fibrinoide, vasculitis leucocitoclástica.
- **Inmunofluorescencia directa:**
 - Depósitos granulares de IgG, C3 (patrón “en empalizada” en glomérulos).

5. TRATAMIENTO

5.1. Retiro del antígeno (si es posible)

- Suspensión de fármacos o agentes etiológicos.
- Tratamiento de infecciones subyacentes (estreptococo, hepatitis B/C).

5.2. Inmunosupresión

- **Corticoides sistémicos:** prednisona 0.5–1 mg/kg/día, especialmente en LES, vasculitis severa, glomerulonefritis.
- **Agentes inmunosupresores:**
 - Azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, metotrexato (según la patología).
- **Rituximab** (anti-CD20): en crioglobulinemia, LES refractario.

5.3. Plasmaféresis

- Útil en enfermedades graves mediadas por inmunocomplejos:
 - Nefritis lúpica proliferativa
 - Crioglobulinemia sintomática
 - Vasculitis severa con compromiso multiorgánico

5.4. Tratamiento sintomático

- AINEs para artralgias leves.
- Antihipertensivos y diuréticos en glomerulopatías.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV (MEDIADA POR CÉLULAS T)

1. DEFINICIÓN

La hipersensibilidad tipo IV, también llamada **hipersensibilidad tardía**, es una respuesta inmune **celular mediada principalmente por linfocitos T CD4⁺ (Th1 y Th17) y T CD8⁺ citotóxicos**, sin participación directa de anticuerpos. Su desarrollo ocurre en un periodo de **24 a 72 horas** después de la exposición al antígeno.

A diferencia de las otras hipersensibilidades (tipos I-III), esta reacción depende del **reconocimiento del antígeno por linfocitos T previamente sensibilizados**, lo cual induce liberación de citoquinas, activación de macrófagos y destrucción celular.

Está implicada en **enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas intracelulares y reacciones por contacto** (como dermatitis por hiedra venenosa o níquel).

2. FISIOPATOLOGÍA

2.1. Fase de sensibilización

- Exposición inicial al antígeno → es procesado por **células presentadoras de antígeno (CPA)** (dendríticas, macrófagos).
- El antígeno se presenta en MHC-II (para linfocitos T CD4⁺) o MHC-I (para linfocitos T CD8⁺).
- Activación y expansión clonal de linfocitos T específicos → formación de células de memoria.

2.2. Fase efectora (tras nueva exposición)

- Reexposición al mismo antígeno → activación de linfocitos T de memoria → respuesta inflamatoria local.

a) Linfocitos T CD4⁺ (Th1, Th17)

- Secretan **IFN- γ , TNF- α y IL-2** → activan macrófagos y amplifican la inflamación.
- Los macrófagos liberan enzimas lisosomales, óxido nítrico, ROS y citoquinas proinflamatorias.
- Puede formarse **granuloma** en infecciones persistentes (ej. tuberculosis).

b) Linfocitos T CD8⁺ citotóxicos

- Reconocen células con antígenos extraños en MHC-I.
- Inducen apoptosis por **perforinas, granzimas** o vía Fas-FasL.
- Implicados en el rechazo de trasplantes y ciertas enfermedades autoinmunes.

3. CUADRO CLÍNICO

3.1. Dermatitis por contacto alérgico (DCA)

- Causada por haptens (pequeñas moléculas que se unen a proteínas de la piel).
- Ejemplos: níquel, hiedra venenosa (urushiol), tintes, cosméticos.

- Clínica:
 - Aparece 24–48 h después de la exposición.
 - Eritema, prurito, vesículas, descamación localizada.
 - Resolución espontánea si se evita el antígeno.

3.2. Prueba de tuberculina (PPD)

- Inyección intradérmica de derivado proteico purificado (PPD).
- En individuos previamente expuestos a *Mycobacterium tuberculosis*, los linfocitos T CD4⁺ inducen una reacción:
 - Induración local >10 mm a las 48–72 h.
 - Ejemplo clásico de hipersensibilidad tipo IV.

3.3. Reacciones granulomatosas

- Ocurren cuando el organismo no puede erradicar un antígeno intracelular persistente.
- Formación de **granulomas epitelioides**, compuestos por macrófagos activados, células gigantes multinucleadas y linfocitos.
- Enfermedades asociadas:
 - **Tuberculosis**, lepra
 - Sarcoidosis
 - Paracoccidioidomicosis
 - Histoplasmosis
 - Enfermedad de Crohn

3.4. Enfermedades autoinmunes

- **Diabetes tipo 1**: destrucción de células β pancreáticas por linfocitos T CD8⁺.
- **Esclerosis múltiple**: ataque contra oligodendrocitos y mielina por linfocitos T CD4⁺ autoreactivos.
- **Artritis reumatoide**: infiltración articular por T CD4⁺, secreción de TNF- α e IL-17.

3.5. Rechazo de trasplante

- **Rechazo celular agudo**: mediado por linfocitos T CD8⁺ que atacan células del injerto.
- Puede ocurrir en días o semanas tras el trasplante.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Evaluación clínica

- Historia de exposición a alérgenos o antígenos (fármacos, metales, infecciones).
- Reacción retardada con signos inflamatorios localizados.

4.2. Pruebas cutáneas

- **Patch test (prueba epicutánea):**
 - Aplicación de alérgenos comunes en la piel.
 - Lectura a las 48 y 72 horas.
 - Positivo si hay eritema, vesiculación, edema.
- **Prueba de tuberculina (PPD):**
 - Se mide induración (no eritema) tras 48–72 h.
 - 10 mm: positiva en inmunocompetentes con exposición previa.
 - 5 mm: positiva en inmunodeprimidos.

4.3. Histopatología

- Infiltrado dérmico perivascular de linfocitos T y macrófagos.
- En granulomas: células epitelioides, multinucleadas y fibrosis periférica.
- En enfermedades autoinmunes: destrucción tisular linfocítica focal.

5. TRATAMIENTO

5.1. Evitación del antígeno

- Fundamental en dermatitis de contacto: evitar cosméticos, metales, fármacos implicados.

5.2. Corticoides

- **Tópicos:** para dermatitis leve a moderada.
- **Sistémicos (prednisona, metilprednisolona):**
 - En formas graves o enfermedades autoinmunes.

5.3. Inmunomoduladores

- Inhibidores de calcineurina tópicos (tacrolimus, pimecrolimus): dermatitis refractaria.
- Fármacos sistémicos para autoinmunidad:
 - Metotrexato
 - Azatioprina
 - Ciclosporina
 - Biológicos (anti-TNF, anti-IL-17, anti-CD20)

5.4. Antibióticos o antimicobacterianos

- En infecciones crónicas como tuberculosis, lepra o histoplasmosis.

5.5. Rechazo de trasplantes

- Inmunosupresión combinada:
 - Corticoides
 - Inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus)
 - Antimetabolitos (micofenolato)

Biológicos (basiliximab, belatacept) **INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS**

1. DEFINICIÓN

El término **inmunodeficiencia** se refiere a una alteración en uno o más componentes del sistema inmunológico que compromete la capacidad del organismo para responder adecuadamente a antígenos infecciosos, tumorales o incluso propios (autoinmunidad). Estas alteraciones pueden afectar:

- La inmunidad humoral (linfocitos B, anticuerpos),
- La inmunidad celular (linfocitos T),
- El sistema fagocítico (neutrófilos, monocitos/macrófagos),
- El sistema del complemento.

Se clasifican en:

1.1. Inmunodeficiencias Primarias (IDP)

También conocidas como **errores innatos de la inmunidad (IEI)**, son trastornos **congénitos, de base genética**, que afectan el desarrollo, la diferenciación o la función de los componentes del sistema inmune. Representan más de **500 entidades clínicas** con herencias autosómicas dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X.

Estas condiciones suelen manifestarse en la **infancia o adolescencia**, aunque algunas formas leves o de aparición tardía pueden detectarse en adultos.

1.2. Inmunodeficiencias Secundarias (IDS)

Son **adquiridas**, y su etiología se relaciona con enfermedades crónicas, infecciones (especialmente VIH), fármacos inmunosupresores, malnutrición, o

neoplasias. Son **más frecuentes** que las inmunodeficiencias primarias y afectan a personas de todas las edades.

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1. Inmunodeficiencias Primarias

- Incidencia estimada: 1 por cada **1.200–2.000 nacidos vivos**, pero varía según el tipo de defecto.
- Las formas más graves, como la inmunodeficiencia combinada severa (SCID), tienen una incidencia de **1 en 58.000 nacidos vivos** (datos de EE. UU.).
- En América Latina, el subdiagnóstico es importante por falta de acceso a pruebas moleculares y educación médica.
- Las más frecuentes son:
 - **Inmunodeficiencia común variable (ICV)**,
 - **Deficiencia selectiva de IgA**,
 - **Déficits de fagocitos** y
 - **Síndromes combinados**.

2.2. Inmunodeficiencias Secundarias

- Mucho más prevalentes a nivel global.
- Las principales causas incluyen:
 - **Infección por VIH**: más de 38 millones de personas viven con VIH/SIDA.
 - **Cáncer y tratamiento oncológico**.
 - **Uso de inmunosupresores** (enfermedades autoinmunes y trasplantes).
 - **Malnutrición** (prevalente en países en desarrollo).
 - **Edad avanzada**: inmunosenescencia.
- La pandemia por COVID-19 también ha expuesto a más individuos a inmunodeficiencia secundaria temporal o prolongada.

3. FISIOPATOLOGÍA

3.1. Inmunodeficiencias Primarias

Según el sistema inmunológico afectado:

a. Inmunidad humoral

- **Déficit en linfocitos B** o su diferenciación en células plasmáticas.
- **Disminución en producción de anticuerpos IgG, IgA, IgM.**
- Ejemplo: Agammaglobulinemia de Bruton (mutación BTK).

b. Inmunidad celular

- **Defectos en linfocitos T** (cantidad o función).
- Repercute también en inmunidad humoral, dado que los linfocitos T CD4+ ayudan a los B.
- Ejemplo: Síndrome de DiGeorge (delección 22q11.2), SCID.

c. Sistema fagocítico

- Alteraciones en:
 - Número (neutropenia severa congénita).
 - Adhesión (deficiencia de adhesión leucocitaria).
 - Mecanismos microbicidas (enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de MPO).

d. Complemento

- Defectos en:
 - Vía clásica: aumenta riesgo de enfermedades autoinmunes (ej. deficiencia de C1q, C2).
 - Vía alternativa o terminal: aumenta susceptibilidad a infecciones por *Neisseria* spp.

3.2. Inmunodeficiencias Secundarias

Los mecanismos incluyen:

- **VIH/SIDA:** Infección crónica de linfocitos CD4+ → depleción → alteración funcional de otras células inmunes (macrófagos, linfocitos B, NK).
- **Cánceres hematológicos:** infiltración de médula ósea y linfáticos → pancitopenia, hipogammaglobulinemia.
- **Inmunosupresores:**
 - Corticoides: supresión de citoquinas, linfocitos T, fagocitosis.
 - Ciclosporina/Tacrolimus: inhiben la activación de linfocitos T.
 - Biológicos: anti-TNF, rituximab (anti-CD20), anti-IL-6, etc.
- **Desnutrición severa:** atrofia del timo, pérdida de tejido linfoide, disminución de citoquinas y anticuerpos.
- **Iatrogenia:** trasplantes, hemodiálisis, cirugías extensas.

4. CUADRO CLÍNICO

4.1. Inmunodeficiencias Primarias

Síntomas frecuentes

- Infecciones recurrentes, graves o inusuales.
- Afección multiorgánica.
- Respuesta deficiente a antibióticos.
- Retraso del crecimiento en niños.
- Enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias.

Enfermedades características

- **Agammaglobulinemia ligada al X:** infecciones sin pus, sinusitis, otitis, neumonías.
- **SCID:** diarrea crónica, candidiasis mucocutánea persistente, sepsis, infecciones oportunistas.
- **Enfermedad granulomatosa crónica:** abscesos hepáticos, infecciones por catalasa (+).
- **ICV:** hipogammaglobulinemia, bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial, linfomas.
- **Deficiencia de IgA:** asintomática o infecciones mucosas recurrentes.

Manifestaciones no infecciosas

- Lupus, púrpura trombocitopénica, artritis idiopática juvenil.
- Linfadenopatías persistentes.
- Enfermedades granulomatosas.

4.2. Inmunodeficiencias Secundarias

Clínica según causa

- **VIH:** infecciones oportunistas (*P. jirovecii*, CMV, criptococo), tumores (sarcoma de Kaposi), pérdida de peso.
- **Cáncer/Quimioterapia:** mucositis, neutropenia febril, infecciones nosocomiales.
- **Trasplante:** infecciones por CMV, EBV, BK virus; enfermedad injerto contra huésped.
- **Uso de biológicos:** reactivación de TB, hepatitis B, infecciones por hongos o virus.
- **Desnutrición:** diarreas, tuberculosis, candidiasis oral, anergia cutánea.

5. DIAGNÓSTICO

5.1. Historia clínica y examen físico

- Edad de inicio, frecuencia y tipo de infecciones.
- Historia familiar.
- Respuesta a tratamientos previos.
- Comorbilidades (cáncer, VIH, nutrición).

5.2. Estudios de laboratorio iniciales

- Hemograma completo con diferencial.
- Cuantificación de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE).
- Subpoblaciones linfocitarias: CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56.
- Pruebas de función del complemento: CH50, AH50, C3, C4.
- Serologías posvacunales: respuesta a vacunas con polisacáridos (neumococo) y proteínas (tétanos).

5.3. Estudios especializados

- Test de dihidrorhodamina (DHR) para enfermedad granulomatosa crónica.
- Proliferación linfocitaria (mitógenos: PHA, concanavalina A).
- Estallido respiratorio de neutrófilos.
- Pruebas genéticas: NGS, WES, estudios dirigidos.
- Cultivos e imágenes según localización clínica.

6. TRATAMIENTO

6.1. Inmunodeficiencias Primarias

- **Terapia de reemplazo con inmunoglobulina (IVIg o SCIg):** indicada en déficits humorales.
- **Antimicrobianos profilácticos:**
 - TMP/SMX en granulomatosa crónica y SCID.
 - Azitromicina en bronquiectasias.
- **Terapia génica:** aprobada para ADA-SCID, X-SCID.
- **Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH):** curativo en muchos casos (SCID, Wiskott-Aldrich, CGD).
- **Vacunas:** No se recomiendan las vivas atenuadas en inmunodeficientes graves.

6.2. Inmunodeficiencias Secundarias

- **Tratar enfermedad subyacente:** TARV en VIH, suspensión/modulación de inmunosupresores si es posible.
- **Terapias coadyuvantes:**

- Filgrastim (G-CSF) en neutropenia.
- Antivirales y antifúngicos profilácticos.
- Suplementación nutricional.
- **Vacunación preventiva y adaptada.**
- **Ig intravenosa** en hipogammaglobulinemia secundaria.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sullivan KE, Stiehm ER. *Stiehm's Immune Deficiencies*. 2nd ed. Academic Press; 2020.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*. 10.^a ed. Elsevier; 2021.
3. López-Hellín J, et al. *Inmunodeficiencias secundarias: mecanismos y abordaje clínico*. Rev Clin Esp. 2020;220(6):347–357.
1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 10.^a ed. Elsevier; 2021.
2. Rosenblum MD, Gratz IK, Abbas AK. *Mechanisms of human autoimmunity*. J Clin Invest. 2015;125(6):2228–2233.