



Mi Universidad

Casandra Solis Pinto

Parcial 3

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vásquez

Medicina Humana

Cuarto Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 06 de Junio del 2025.

Índice

01. HIPERSENSIBILIDAD

02. INMUNODEFICIENCIAS

Introducción

El sistema inmunológico constituye una de las principales líneas de defensa del organismo frente a agentes infecciosos y otras amenazas externas. Sin embargo, su funcionamiento no siempre es óptimo. Existen condiciones en las que este sistema puede presentar respuestas inadecuadas, ya sea por un exceso o por una deficiencia en su actividad. En este contexto, se distinguen dos grandes alteraciones inmunológicas: la **hipersensibilidad** y las **inmunodeficiencias**.

La **hipersensibilidad** se refiere a respuestas inmunes exageradas o inapropiadas frente a estímulos que normalmente no representarían un peligro para el organismo, como ciertos alérgenos o incluso tejidos propios. Estas respuestas pueden causar daño tisular significativo y están implicadas en una variedad de enfermedades alérgicas y autoinmunes. Por otro lado, las **inmunodeficiencias** representan fallas en uno o varios componentes del sistema inmune, lo que conlleva una mayor susceptibilidad a infecciones recurrentes, persistentes o inusuales, así como a ciertos tipos de cáncer.

El estudio de estas alteraciones es fundamental para comprender la fisiopatología de múltiples enfermedades y para el desarrollo de estrategias diagnósticas, preventivas y terapéuticas eficaces.

HIPERSENSIBILIDAD

DEFINICIÓN

La hipersensibilidad alude a cuando el organismo reacciona con una respuesta inmune exagerada o inapropiada frente a algo que percibe como una sustancia extraña.

EPIDEMIOLOGIA/CAUSA DE LAS ENF. POR HIPERSENSIBILIDAD

- Antígenos tanto exógenos como endógenos pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad.
- La aparición de enfermedades por hipersensibilidad (trastornos tanto alérgicos como autoinmunitarios) con frecuencia se asocia a la herencia de determinados genes de susceptibilidad → HLA
- Se ha planteado el principio general de que la hipersensibilidad refleja un desequilibrio entre los mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias y los mecanismos de control que normalmente limitan dichas respuestas

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERSENSIBILIDAD (Gell y Coombs)

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	
Mediador	IgE Mastocitos Eosinófilos Th2	IgG / IgM Complemento Neutrófilos Macrófagos	IgG / IgM Complemento Neutrófilos Macrófagos	Th1 Macrófagos	TCD8+
Mecanismo efector	Activación del mastocito	Fagocitosis	Activación de neutrófilos y macrófagos por complejos inmunes	Activación de macrófagos por IFN-γ	Activación de células TCD8+
Patología	Asma alérgica	Citopenias Nefritis	Enfermedad del suero	TBC: lesión granulomatosa	Dermatitis por contacto
	Rinitis alérgica Alergias Alimentarias Anafilaxia	Vasculitis Sinovitis	Nefritis Vasculitis Sinovitis	Lesiones asociadas a enfermedades infecciosas y autoinmunes	

Recordar que un mismo estímulo puede ocasionar distintos tipos de hipersensibilidad como por ejemplo la penicilina (+ prot. Carrier ya que se comporta como un hapteno) que causa típicamente Hipersensibilidad de Tipo I pero puede causar II, III, y IV.

Hipersensibilidad inmediata (hipersensibilidad tipo I)

- Se desarrolla rápidamente y ocurre en minutos tras la combinación de un antígeno con un anticuerpo ligado a mastocitos en individuos previamente sensibilizados al antígeno.
- Con frecuencia a estas reacciones se les denomina "alergia" y a los antígenos "alergenos".
- Pueden ser reacciones locales o sistémicas.

Células que participan en rxHS1:

- Mastocitos
- Basófilos
- Eosinófilos

ETIOLOGIA/FISIOPATOLOGIA

- Las células B secretoras de IgE se diferencian gracias a las CD4 Th2.
- El primer paso para la síntesis de IgE es la presentación de antígeno a las CD4 vírgenes por las células dendríticas.
- En respuesta al antígeno y otros estímulos las células T se diferencian en TH2 que producen citocinas como I4, IL-5 e IL-13.
- IL-4 Promueve la conversión de células B en productoras de IgE.
- IL-5 activa los eosinófilos
- IL-13 promueve la producción de IgE y secreción de moco
- Mastocitos y basófilos expresan receptores para la Fc de IgE.
- Cuando un mastocito armado con IgE se reexpone al alérgeno específico suceden las reacciones responsables de la hipersensibilidad inmediata
- El alérgeno se une a los IgE (unidos a los mastocitos) y se desencadena la degranulación de mediadores mastocíticos

Mediadores Mastocíticos

Mediadores primarios:

- Aminas biogénicas → Histamina

- Enzimas: proteasas, hidrolasas
- Proteoglicanos: heparina (anticoagulante) y condroi

Mediadores secundarios:

- Factor activador de plaquetas
- Prostaglandina D₂
- Leucotrienos → C₄ y D₄
- B₄ es quimiotactico de neutrofilos, eosinofilos y monolitos.

TABLA 6-3 Resumen de la acción de los mediadores de los mastocitos en la hipersensibilidad inmediata (de tipo I)

Acción	Mediadores
Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular	Histamina PAF Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄ Proteasas neutras que activan el complemento y las cininas Prostaglandina D ₂
Espasmo del músculo liso	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄ Histamina Prostaglandinas PAF
Infiltración celular	Citocinas (p. ej., quimiocinas, TNF) Leucotrieno B ₄ Factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos (no definidos bioquímicamente)

PAF, factor activador plaquetario; TNF, factor de necrosis tumoral.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Inmediata:

- Inicia de 5-30 minutos tras la exposición al alérgeno y remiten en 60 min.
- Vasodilatación, permeabilidad vascular, espasmo del músculo liso o secreciones glandulares.

Tardía:

- Inicia entre 2 y 24 h mas tarde sin exposición adicional del antígeno y puede durar días.
- Se caracteriza por infiltración de tejidos con eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos y CD4.

CUADRO CLINCO

- Anafilaxia localizada: el Ag es inhalado o ingerido en dosis pequeñas. Depende del punto de entrada.

- Anafilaxia sistémica: cuando el Ag proteico es administrado vía parenteral (fármacos), también por picaduras de abejas y avispas en un individuo sensibilizado.
- Shock anafiláctico.

SÍNDROME	ALERGENOS COMUNES	VÍA DE ENTRADA	RESPUESTA
Anafiláxis sistémica	Drogas Suero Venenos Maní	Intravenoso Absorción oral	Edema Aumento de permeabilidad vascular Oclusión traqueal Colapso circulatorio Muerte
Urticaria aguda	Picadura de insectos Test de alergia	Subcutáneo	Aumento local de vasos y de permeabilidad
Rinitis alérgica	Polen Ácaros	Inhalación	Edema e irritación de mucosa nasal
Asma	Pelo de gatos Polen Ácaros	Inhalación	Bronquioconstricción Aumentode mucus Inflamación vía aérea
Alergia a alimentos	Nueces Maní Pescado / mariscos Leche Huevo	Oral	Vómito Diarrea Prurito Urticaria Anafilaxis (raro)

ALÉRGENOS MÁS COMUNES

- Polen, Pasto, Hierbas, Fármacos, Polvo y ácaros, Caspa Hongos, Comidas (nueces, leche, pescado, etc) y Lancetas de insectos.

Hipersensibilidad de tipo II (Ag ubicados en la superficie celular o en la MEC)

- Es producida por anticuerpos que reaccionan contra antígenos presentes en las superficies celulares o MEC.
- La reacción se produce por la unión del Ac con Ag normales o alterados de la célula.

Destrucción se produce por:

- Oponización y fagocitosis
- Inflamación mediada por complemento y receptor Fc
- Disfunción celular mediada por Ac

ETIOLOGIA/FISIOPATOLOGIA

1. Oponización y fagocitosis mediada por complemento y receptor Fc:

La eliminación de células por anticuerpos se debe en gran medida a que estas han sido opsonizadas. Los anticuerpos IgM o IgG se depositan en las superficies celulares y pueden activar el sistema de complemento que genera subproductos C3b, C4b, que se depositan y son reconocidos por los fagocitos. La activación del complemento sobre las células también conduce a la formación del complejo de ataque a la membrana que produce lisis osmótica. La destrucción celular mediada por anticuerpos puede ocurrir mediante la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) que puede estar mediada por monocitos, neutrófilos, eosinófilos y NK que destruyen las células revestidas con IgG.

2. Inflamación mediada por complemento y receptor Fc:

Cuando los anticuerpos se depositan en los tejidos extracelulares como membranas basales y matriz, la lesión resultante se debe a la inflamación. Los anticuerpos depositados activan al complemento y generan subproductos quimiotáxicos de neutrófilos y monocitos. Los leucocitos se activan liberando enzimas, intermediarios reactivos de oxígeno → daño tisular.

La inflamación mediada por anticuerpos es responsable de algunas formas de glomerulonefritis, rechazo vascular en injertos de órganos, etc.

3. Disfunción celular mediada por anticuerpos:

En algunos casos los Ab contra receptores de superficie dificultan o alteran la función sin producir lesión celular ni inflamación. Ac dirigidos contra receptores de la superficie celular alteran la función (induce o neutraliza la actividad celular correspondiente) sin provocar lesión ni inflamación).

MANIFESTACIONES CLINICAS

PENFIGOIDE. →



PÉNFIGO. →



TABLA 6-4 Ejemplos de enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismos de la enfermedad	Manifestaciones clínico-patológicas
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana de los eritrocitos (antígenos del grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Opsonización y fagocitosis de los eritrocitos	Hemólisis, anemia
Púrpura trombocitopénica idiopática	Proteínas de membrana plaquetaria (GpIIb; integrina IIIa)	Opsonización y fagocitosis de las plaquetas	Hemorragia
Pénfigo vulgar	Proteínas de las uniones intercelulares de las células epidérmicas (cadherina epidérmica)	Activación mediada por anticuerpos de proteasas, alteración de las adhesiones intercelulares	Vesículas cutáneas (ampollas)
Vasculitis producida por ANCA	Proteínas de los gránulos de los neutrófilos, probablemente liberadas por los neutrófilos activados	Desgranulación de los neutrófilos e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína no colágena de las membranas basales de los glomérulos renales y los alvéolos pulmonares	Inflamación mediada por el complemento y por el receptor de Fc	Nefritis, hemorragia pulmonar
Fiebre reumática aguda	Antígeno de la pared celular estreptocócica; el anticuerpo establece reacción cruzada con un antígeno miocárdico	Inflamación, activación de los macrófagos	Miocarditis, artritis
Miastenia grave	Receptor de la acetilcolina	El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina, inhibe los receptores	Debilidad muscular, parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor de la TSH	Estimulación de los receptores de la TSH mediada por anticuerpos	Hipertiroidismo
Diabetes resistente a la insulina	Receptor insulínico	El anticuerpo inhibe la unión de la insulina	Hiper glucemia, cetoacidosis
Anemia perniciosa	Factor intrínseco de las células parietales gástricas	Neutralización del factor intrínseco, disminución de la absorción de la vitamina B ₁₂	Eritropoyesis anormal, anemia

Hipersensibilidad de Tipo III (Ac contra Ag solubles / deposito de complejos inmunes)

Sólo cuando la producción de complejos inmunes es excesiva o cuando su depuración se encuentra comprometida, estos tenderán a depositarse en diversos tejidos e inducirán respuestas inflamatorias conducentes a lesiones tisulares.

Pueden distinguirse 3 etapas:

1. La formación de complejos inmunes circulantes.
2. El depósito tisular de complejos inmunes.
3. La inducción de una respuesta inflamatoria.

ETIOLOGIA/FISIOPATOLOGIA

- Depósito en los vasos u otros tejidos extravasculares de complejos Ag-Ac circulantes solubles.
- La reacción patológica se inicia cuando el Ag se combina con el Ac dentro de la circulación.
- Ag que forman inmunocomplejos pueden ser exógenos o endógenos.
- Enfermedades sistémicas o localizadas.
- Los complejos Ag-Ab producen lesión tisular induciendo inflamación en los sitios en que se depositan
- Inmunocomplejos circulantes se depositan en las paredes de los vasos o los complejos pueden formarse en zonas extravasculares donde el Ag se deposito previamente
- (inmunocomplejos in situ)
- Dos tipos generales de Ag producen lesión por inmunocomplejos: Ag exógeno (proteína, bacteria o virus) y Ag endógeno (Ag circulantes o componentes Ag de las propias células)

CUADRO CLÍNICO/ ENF.

- Glomerulonefritis aguda (Ag tumorales, bacterianos y parasitarios).
- Glomerulonefritis Postestreptocócica. (Ac dirigidos contra estrepto del grupo A que reaccionan con proteínas del miocardio y membrana basal del glomérulo)
Miocarditis, artritis y glomerulonefritis.

- Artritis reactiva (Ag bacterianos).
- Lupus Eritomatoso Sistemico (LES) (ADN e Histonas). Glomerulonefritis, vasculitis y artritis.
- Enfermedad del Suero (Prot. Animales presentes en sueros). Glomerulonefritis, vasculitis y artritis.
- Fenómeno de Arthus (Prot. Animales presentes en sueros y cuando se inyectan por vía subcutánea una gran cantidad de Ag en un individuo sensibilizado). Vasculitis Local.

Enfermedad	Ag implicado
Lupus eritematoso sistémico	DNA, nucleoproteínas, otros
Poliarteritis nodosa	Ag de superficie del virus de hepatitis B
Glomerulonefritis postestreptocócica	Ag de la pared celular del estreptococo puede depositarse en la membrana basal glomerular
Glomerulonefritis aguda	Ag bacterianos (treponema)), parasitarios (malaria, esquistosomas) y tumorales
Artritis reactiva	Ag bacterianos (yersinia)
Reacción de Arthus	Proteínas extrañas
Enfermedades del suero	Proteínas como la globulina antitimocito

Hipersensibilidad de Tipo IV

A diferencia de las anteriores que son mediadas por Ac, las reacciones de Tipo IV son mediadas por linfocitos T.

Estas reacciones pueden clasificarse en 2 grupos según el mecanismo efector involucrado:

1. Hipersensibilidad retardada: Aquellas donde el daño es producido por Linfocitos Thi y macrófagos activados.
2. Citotoxicidad celular: Aquellas donde el daño es producido por Linfocitos TCD8+ citotóxicos.

ETIOLOGIA/FISIOPATOLOGIA

Hipersensibilidad retardada:

- Iniciada por LT CD4 (TH, y TH17)
- TH1: IFNy (antivirico y activador de macrófagos), TNFa= Activación de macrófagos.
- TH17: IL-22, 21 (amplifica TH17), 17 y quimioquinas= atraen PMNN y monocitos al foco.
- Ej: Enfermedades Granulomatosas.

Citotoxicidad mediada por células T:

- Las células T CD8 destruyen a las células diana. portadoras de antígeno
- Los linfocitos T citotóxicos dirigidos contra antígenos de histocompatibilidad de la superficie celular desempeñan importante papel en el rechazo de transplantes.

Muerte dependiente de perforina-granzima:

- Perforina y granzimas se encuentran en los gránulos lisosomales de los LyT citotóxicos
- Perforinas perforan las membranas plasmáticas de las células diana bajo ataque de CD8 (lisis osmótica) |
- Granzimas se liberan a través de los poros inducidos por la perforina y una vez adentro activan caspasas que inducen apoptosis en la célula diana.

Muerte dependiente de Fas- Fas ligando:

- Los LyT citotóxicos expresan el ligando Fas que puede unirse al Fas expresado en las células diana.
- interacción da lugar a apoptosis.

CUADRO CLÍNICO/ ENF.

TABLA 6-2 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad inmunológicas			
Tipo de reacción	Trastorno prototípico	Mecanismos inmunitarios	Lesiones anatomopatológicas
Hipersensibilidad celular (tipo IV)	Dermatitis de contacto, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis	Linfocitos T activados → (i) Liberación de citocinas → inflamación y activación de los macrófagos; (ii) Citotoxicidad mediada por linfocitos T	Infiltrados celulares perivasculares, edema, formación de granulomas, destrucción celular

BIBLIOGRAFIA

1. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018).

Inmunología celular y molecular (9.^a ed.). Elsevier.

2. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2021).

Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional (10.^a ed.). Elsevier.

3. Fernández, J. (2024).

Generalidades sobre los trastornos alérgicos y atópicos. En *Manual MSD – Versión profesional*. Merck Sharp & Dohme.

INMUNODEFICIENCIAS

Immunodeficiencias Primarias (Congenitas)

1. DEFINICIÓN

Las Immunodeficiencias Primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de trastornos congénitos del sistema inmunológico causados por mutaciones genéticas heredadas o de novo que afectan el desarrollo, maduración o función de las células inmunitarias, incluidos los linfocitos T, B, células NK, fagocitos y el sistema del complemento.

- Se manifiestan por infecciones recurrentes o graves, enfermedades autoinmunes, atopia o linfoproliferación.
- La presentación clínica varía desde formas leves hasta cuadros severos con amenaza vital.

2. EPIDEMIOLOGÍA

- Prevalencia estimada: 1:1,200 a 1:50,000 dependiendo del país y del sistema de salud.
- Más de 500 trastornos clasificados por la IUIS (International Union of Immunological Societies) en 10 grupos.
- La edad de aparición puede variar desde la infancia hasta la edad adulta.
- Algunas formas son más prevalentes en hombres (ej. agammaglobulinemia ligada al X).
- La consanguinidad aumenta el riesgo, especialmente en IDP autosómicas recesivas.

3. FISIOPATOLOGÍA

Las Inunodeficiencias primarias (congénitas) se clasifican según el componente del sistema inmunológico afectado.

A) DEFECTOS DE ANTICUERPOS (INMUNIDAD HUMORAL)

Afectan células B y producción de inmunoglobulinas.

● Enfermedades:

- Agammaglobulinemia ligada al X (mutación BTK): Ausencia de células B maduras, Ig muy bajas.
- Inmunodeficiencia Común Variable (CVID): Hipogammaglobulinemia con función deficiente de células B; clínica variable.
- Deficiencia selectiva de IgA: La más común; puede ser asintomática o presentar infecciones respiratorias.
- Hipogammaglobulinemia transitoria del lactante: Retraso madurativo en síntesis de IgG.
- Síndrome de hiper-IgM (CD40L, AID): Defecto en cambio de clase; IgM elevada, otras Ig bajas.

B) INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS (DEFECTOS DE LINFOCITOS T Y B.

Afectan tanto la inmunidad humoral como la celular. Muchas son formas de SCID

● Enfermedades:

- SCID ligada al X (IL2RG): Forma más común; ausencia de T, B presentes pero no funcionales.
- SCID autosómico recesivo (ADA, RAG1/2, JAK3): Afectan señales para desarrollo o función T/B.
- Síndrome de Omenn (RAG): Variante de SCID con erupción eritrodérmica, eosinofilia, linfadenopatía.

- Deficiencia de MHC clase II (síndrome del linfocito desnudo): Fallo en presentación antigénica.
- Síndrome de DiGeorge (deleción 22q11.2): Hipoplasia tímica, hipocalcemia, malformaciones cardíacas.

C) DEFECTOS EN FAGOCITOS

Falla en quimiotaxis, fagocitosis o destrucción de microbios por neutrófilos/macrófagos.

● Enfermedades:

- Enfermedad granulomatosa crónica (CGD, mutación en NADPH oxidasa): Deficiencia en estallido respiratorio; infecciones por catalasa-positivos (Staph, Aspergillus).
- Síndrome de Chediak-Higashi (LYST): Albinismo parcial, infecciones bacterianas recurrentes, neutropenia.
- Deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD-1, LAD-2): Defecto en integrinas (CD18), mala migración de neutrófilos, retraso en caída del cordón umbilical.

D) DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO

Inmunidad innata defectuosa; afecta opsonización, quimiotaxis o formación del complejo de ataque a membrana (MAC).

● Enfermedades:

- Déficit de C1q, C2, C4 (vía clásica): asociado a lupus, infecciones encapsuladas.
- Déficit de C3: afecta todas las vías; infecciones bacterianas graves desde la infancia.
- Déficit de C5-C9 (MAC): susceptibilidad a Neisseria (meningitis, gonorrea).
- Déficit de properdina o factor D: vía alternativa; infecciones bacterianas graves.

E) SÍNDROMES CON DISFUNCIÓN INMUNOLÓGICA

Alteraciones multisistémicas con inmunodeficiencia como parte del cuadro.

● Enfermedades:

- Síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP): trombocitopenia, eccema, infecciones.
- Ataxia-telangiectasia (ATM): ataxia, telangiectasias, defectos en linfocitos T, predisposición a cáncer.
- Síndrome hiper-IgE (Job, STAT3): abscesos fríos, eczema, eosinofilia.
- Anemia de Fanconi: pancitopenia, malformaciones, cáncer.

4. CLÍNICA

Signos de sospecha:

1. Infecciones respiratorias recurrentes.
2. Diarrea crónica e infecciones GI.
3. Fallo de medro, pérdida de peso.
4. Reacciones adversas a vacunas vivas (BCG, MMR).
5. Infecciones graves o inusuales (Pneumocystis, Aspergillus, CMV).
6. Autoinmunidad precoz (artritis, lupus, anemia hemolítica).
7. Alergias severas o múltiples.
8. Cánceres hematológicos en la infancia.
9. Historia familiar de muertes tempranas o infecciones graves.

5. DIAGNÓSTICO

A) Estudios iniciales:

- Hemograma completo: linfopenia, neutropenia, eosinofilia.
- IgG, IgA, IgM, IgE séricas.
- Subpoblaciones linfocitarias: CD3 (T), CD4, CD8, CD19 (B), CD16/56 (NK).
- CH50/AH50 para evaluación del complemento.

B) Estudios funcionales:

- Proliferación linfocitaria ante mitógenos (PHA, ConA).
- Estallido oxidativo (DHR, NBT) en CGD.
- Producción de anticuerpos tras vacunación (tétanos, neumococo).

C) Estudios genéticos:

- Paneles IDP, secuenciación de exoma/genoma.
- Confirmación de mutaciones específicas.
- Consejería genética.

6. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Inmunoglobulina IV o SC (IgIV/IgSC): en agammaglobulinemia, CVID, Hiper-IgM, etc.
- Profilaxis antimicrobiana prolongada:
 - TMP-SMX (Pneumocystis, SCID, CGD).
 - Azitromicina, itraconazol.
- Tratamiento dirigido a infecciones activas.
- Esteroides o inmunomoduladores si hay autoinmunidad asociada.
- Ruxolitinib, anti-IL1, anti-TNF, en síndromes autoinflamatorios.

7. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

A) Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH):

- Curativo en SCID, Wiskott-Aldrich, CGD severa, etc.
- Ideal realizarlo antes de infecciones severas.

B) Terapia génica:

ADA-SCID, SCID-X, WAS: vectores lentivirales con buenos resultados.

C) Apoyo general:

- Aislamiento protector en casos severos.
- Evitar vacunas vivas.
- Educación familiar y seguimiento multidisciplinario.
- Apoyo nutricional y psicológico.

8. ENFERMEDADES ASOCIADAS POR CATEGORÍA

- Deficiencia de anticuerpos: Agammaglobulinemia ligada al X, CVID, IgA deficiente, Hiper-IgM, Hipogammaglobulinemia
- Inmunodeficiencia combinada: SCID (ligada al X, ADA, RAG1/2), Omenn, DiGeorge, linfocito desnudo
- Defectos de fagocitos: CGD, LAD-1, LAD-2, Chediak-Higashi, neutropenia congénita severa
- Deficiencias del complemento: C1q, C2, C4, C3, C5-C9, Properdina, Factor D
- Síndromes de disfunción inmune: WAS, Ataxia-telangiectasia, Hiper-IgE, Anemia de Fanconi.

9. PRONÓSTICO

- Depende del tipo de IDP, tiempo al diagnóstico, acceso a tratamiento y complicaciones.
- SCID sin tratamiento: letalidad >90% antes del año.
- TCMH temprano: sobrevida >90%.
- CVID y otras IDP leves: calidad de vida cercana a normal si bien tratadas.

Inmunodeficiencias Secundarias (Adquiridas)

1. DEFINICIÓN

Las inmunodeficiencias secundarias o adquiridas son estados patológicos en los cuales el sistema inmunológico pierde parcial o totalmente su capacidad funcional debido a causas externas o enfermedades subyacentes. A diferencia de las inmunodeficiencias primarias, que son de origen genético, las secundarias son el resultado de factores externos o alteraciones adquiridas durante la vida. Esto provoca un aumento en la susceptibilidad a infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes.

2. EPIDEMIOLOGIA

- Las inmunodeficiencias secundarias representan la gran mayoría de los casos de inmunodeficiencia en la población general.
- Pueden afectar a todas las edades, pero la prevalencia aumenta con la edad y con la exposición a factores de riesgo (fármacos, enfermedades crónicas, infecciones).
- Su incidencia está directamente relacionada con la prevalencia de las causas subyacentes, como el VIH, cáncer, y el uso creciente de inmunosupresores.
- La desnutrición, especialmente en países en desarrollo, es una causa importante y frecuente.
- La mejora en terapias oncológicas e inmunosupresoras ha incrementado la población con inmunodeficiencia secundaria.

3. FISIOPATOLOGIA

La inmunodeficiencia secundaria puede afectar a distintas ramas del sistema inmune, tanto a la inmunidad innata como adaptativa, con mecanismos variables:

A) Alteraciones en la inmunidad celular

- Reducción numérica o funcional de linfocitos T, especialmente CD4+.
- Alteración en la activación, proliferación y producción de citoquinas de células T y NK.
- Defectos en la presentación antigénica por células dendríticas y macrófagos.

B) Alteraciones en la inmunidad humoral

- Disminución en la producción o función de anticuerpos.
- Alteración en la maduración y diferenciación de células B.
- Deficiencias en el sistema de complemento y en receptores Fc.

C) Alteraciones en la inmunidad innata

- Disminución en el número y función de neutrófilos (neutropenia, neutrofilia funcional).
- Alteración en la fagocitosis, quimiotaxis y producción de radicales libres.
- Defectos en la barrera mucocutánea y en la microbiota protectora.

D) Otros mecanismos

- Alteración de las citoquinas reguladoras (IL-2, IFN-gamma, TNF-alpha).
- Producción de anticuerpos bloqueadores o autoanticuerpos que afectan a células inmunes.
- Apoptosis acelerada o senescencia celular inducida.

4. CAUSAS PRINCIPALES

A) Infecciosas

- Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
- Progresiva destrucción de linfocitos T CD4+.
 - Permite infecciones oportunistas y neoplasias.

- Infecciones virales crónicas: citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus de la hepatitis B y C, pueden alterar la función inmune.
- Infecciones bacterianas y parasitarias severas y crónicas pueden agotar el sistema inmune.

B) Iatrogénicas (medicamentosas)

Corticosteroides

- Inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias.
- Reducen la migración y función de leucocitos.
- Suprimen la respuesta de anticuerpos.

Quimioterapia

- Toxicidad directa sobre médula ósea.
- Mielosupresión que afecta producción de leucocitos y plaquetas.

Inmunosupresores específicos

- Ciclosporina: inhibe activación de linfocitos T.
- Azatioprina y micofenolato: inhiben proliferación celular.
- Rituximab: destruye linfocitos B CD20+.
- Anticuerpos monoclonales dirigidos a moléculas inmunes.

Radioterapia

- Daño directo en médula ósea y órganos linfoides.
- Induce apoptosis celular.

C) Neoplásicas

Leucemias

- Reemplazo medular por células malignas.
- Deficiencia en producción de células sanguíneas normales.

Linfomas

- Alteración de ganglios linfáticos y función inmune.
- Producción de sustancias inmunosupresoras.

Cánceres sólidos

- Desnutrición y estado catabólico.
- Producción de factores inmunosupresores.

D) Nutricionales

Desnutrición proteico-calórica

- Afecta la producción y función de linfocitos.
- Disminuye la síntesis de inmunoglobulinas.
- Reduce producción de citoquinas.

Deficiencias de micronutrientes

- Zinc: necesario para función y desarrollo de linfocitos T.
- Vitamina A: mantiene integridad de mucosas.
- Hierro: es cofactor en enzimas inmunes.

E) Enfermedades crónicas y otros factores

Envejecimiento (inmunosenescencia)

- Disminución de la producción de células inmunes.
- Menor respuesta a vacunas.

Diabetes mellitus

- Alteración en función de neutrófilos y macrófagos.
- Incremento en infecciones bacterianas.

Insuficiencia renal crónica

- Acumulación de toxinas que alteran función inmune.
- Terapias dialíticas que afectan células inmunes.

Cirrosis hepática

- Alteración en síntesis de proteínas plasmáticas.
- Disfunción en fagocitosis.

Estrés físico y emocional severo

- Aumento de cortisol endógeno con efectos inmunosupresores.

5. CLINICA

La presentación clínica es variable y depende del tipo y grado de inmunodeficiencia, así como de la causa:

Infecciones recurrentes o inusuales

- Frecuentes infecciones bacterianas de vías respiratorias, piel, tracto urinario.
- Infecciones virales recurrentes (herpes, citomegalovirus).
- Infecciones fúngicas (candidiasis, aspergilosis).
- Infecciones oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmosis).

Síntomas sistémicos

- * Fiebre prolongada o recurrente.
- * Pérdida de peso y astenia.
- * Adenopatías, esplenomegalia.

Manifestaciones propias de la enfermedad subyacente

Lesiones cutáneas, hepatoesplenomegalia, síntomas constitucionales.

Complicaciones

- Sepsis.
- Insuficiencia orgánica secundaria a infecciones.
- Neoplasias asociadas (linfomas, sarcoma de Kaposi).

6. DIAGNOSTICO

A) Evaluación clínica

- Historia detallada de infecciones, enfermedades crónicas, tratamientos previos.
- Evaluación del estado nutricional y factores de riesgo.

B) Exámenes de laboratorio

- Hemograma completo: Linfopenia, neutropenia o pancitopenia.
- Inmunofenotipo por citometría de flujo: Conteo de linfocitos T (CD3+, CD4+, CD8+), B (CD19+), NK (CD16+/CD56+).
- Inmunoglobulinas séricas: Niveles de IgG, IgA, IgM.

Pruebas funcionales

- Respuesta a vacunas (anticuerpos específicos).
- Pruebas de proliferación linfocitaria con mitógenos.
- Medición de actividad fagocítica y producción de radicales libres.

Pruebas específicas para VIH: ELISA, Western blot, carga viral.

Estudios de función orgánica: Pruebas hepáticas, renales, nutricionales.

C) Estudios de imagen y biopsias

- Radiografías, tomografías para evaluar infecciones o neoplasias.
- Biopsias de ganglios o médula ósea en casos sospechosos.

8. ENFERMEDADES ASOCIADAS POR CATEGORÍA

1. Infecciones Virales Crónicas

- VIH/SIDA
- Hepatitis B y C crónicas

- Citomegalovirus (CMV)
- Virus de Epstein-Barr (EBV)

2. Cánceres Hematológicos y Tumores Sólidos

- Leucemias (linfoblásticas, mieloides)
- Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin)
- Mieloma múltiple
- Cánceres sólidos con terapia citotóxica

3. Enfermedades Crónicas Sistémicas

- Insuficiencia renal crónica
- Cirrosis hepática+
- Diabetes mellitus

4. Desnutrición y Deficiencias Nutricionales

- Desnutrición proteico-calórica
- Deficiencia de micronutrientes

5. Tratamientos y Medicamentos Inmunosupresores

- Corticoides en dosis altas o prolongadas
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Inmunosupresores específicos

6. Trasplantes

- Trasplante de médula ósea
- Trasplante de órganos sólidos

7. Enfermedades Endocrinas

- Hipotiroidismo e hipertiroidismo
- Síndrome de Cushing (endógeno o exógeno)

8. Enfermedades Inflamatorias y Autoinmunes

- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso sistémico
- Esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis

9. Envejecimiento (Inmunosenescencia)

- Disminución de la función de linfocitos T y B.
- Aumento de células senescentes y proinflamatorias.

10. Factores Ambientales y Sociales

- **Estrés crónico**
Elevación de cortisol endógeno con efecto inmunosupresor.
- **Alcoholismo y tabaquismo**
Alteran funciones inmunes y predisponen a infecciones.
- **Exposición a contaminantes y tóxicos**
Daño a barreras mucosas e inmunidad local.

7. TRATAMIENTO

A) Tratamiento de la causa subyacente

VIH/SIDA

- Terapia antirretroviral combinada (TAR).
- Profilaxis y tratamiento oportunista.

Ajuste de medicamentos

- Reducir o suspender inmunosupresores si es posible.
- Cambiar esquemas quimioterapéuticos.

Tratamiento del cáncer

- Quimioterapia dirigida, radioterapia, cirugía.

Corrección nutricional

- Dieta hipercalórica e hipercarbohidratos, suplementos vitamínicos y minerales.

B) Soporte inmunológico

Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)

- En pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria.
- Reduce infecciones bacterianas.

Factores estimulantes hematopoyéticos

- G-CSF para neutropenia severa.

Vacunación

- Refuerzos de vacunas inactivadas.
- Evitar vacunas vivas en inmunocomprometidos.

C) Tratamiento de infección

- Antibióticos, antifúngicos y antivirales según la infección.

- Profilaxis antimicrobiana en pacientes de alto riesgo (ej. trimetoprim-sulfametoxazol en VIH con CD4+ < 200).

8. TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

- Medidas higiénicas para evitar infecciones (lavado de manos, evitar contacto con personas enfermas).
- Evitar ambientes con alta concentración de patógenos (hospitales, lugares con polvo o moho).
- Control estricto de enfermedades crónicas.
- Manejo psicológico y social para minimizar estrés.

9. PRONOSTICO

- Depende de la causa subyacente, la rapidez del diagnóstico y el tratamiento adecuado.
- Las inmunodeficiencias adquiridas pueden ser reversibles o temporales, especialmente si se elimina la causa (suspensión de fármacos, tratamiento antirretroviral).
- En casos avanzados, como el SIDA sin tratamiento, el pronóstico es reservado.
- El riesgo de complicaciones infecciosas y neoplásicas es alto si no se trata.

BIBLIOGRAFIA

01. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *inmunología celular y molecular* (10th ed.). Elsevier.