



**Mi Universidad**

## **Resúmenes**

*Erwin Emmanuel Pérez Pérez*

*Parcial III*

*Inmunología*

*Dr. Juan Carlos Gómez Vázquez*

*Medicina Humana*

*Cuarto Semestre*

*Comitán de Domínguez, Chiapas a 6 de junio del 2025*

## Introducción:

El sistema inmunológico desempeña un papel fundamental en la protección del organismo frente a patógenos y en el mantenimiento de la homeostasis. Sin embargo, en ciertas circunstancias, este sistema puede generar respuestas inadecuadas o insuficientes que comprometen la salud. Las reacciones de hipersensibilidad son un ejemplo de una respuesta exagerada del sistema inmunológico, que puede dañar tejidos propios del organismo en lugar de protegerlos. Según la clasificación de Gell y Coombs, estas respuestas se dividen en cuatro tipos principales:

**Hipersensibilidad Tipo I:** Una reacción inmediata mediada por IgE que ocurre en personas sensibilizadas, frecuentemente asociada a alergias como rinitis, asma y anafilaxia.

**Hipersensibilidad Tipo II:** Implica la destrucción de células propias mediada por anticuerpos IgG o IgM, observada en enfermedades como anemia hemolítica autoinmune y la enfermedad hemolítica del recién nacido.

**Hipersensibilidad Tipo III:** Se genera por la formación de complejos inmunes que se depositan en tejidos y causan inflamación, como ocurre en el lupus eritematoso sistémico y la glomerulonefritis postestreptocócica.

**Hipersensibilidad Tipo IV:** También conocida como hipersensibilidad retardada, es mediada por linfocitos T y se presenta en reacciones como la dermatitis por contacto y el rechazo de trasplantes.

Paralelamente, las inmunodeficiencias representan el espectro opuesto de la actividad inmune, donde la incapacidad del sistema inmunológico para responder adecuadamente predispone a infecciones recurrentes y otras complicaciones. Estas se clasifican en:

**Inmunodeficiencia primaria:** De origen genético, afecta directamente componentes del sistema inmunológico.

**Inmunodeficiencia secundaria:** Surge por factores externos como infecciones, desnutrición o tratamientos inmunosupresores. El análisis detallado de estas alteraciones inmunológicas es crucial para comprender su impacto clínico y orientar estrategias terapéuticas adecuadas

## Hipersensibilidad tipo 1

### Definición:

La hipersensibilidad de tipo I, también conocida como **reacción inmediata**, implica la liberación de anticuerpos contra el antígeno soluble mediada por inmunoglobulina E (IgE). Esta actividad revisa la evaluación y el manejo de la hipersensibilidad de tipo I y el papel de los equipos interprofesionales en el manejo de pacientes con esta afección.

### Epidemiología:

La incidencia de la hipersensibilidad de tipo I es difícil de predecir, ya que existen discrepancias en la evaluación del tipo de reacción. Por ejemplo, algunos pacientes documentan un estado de reacción anafiláctica tras síntomas leves, mientras que otros informan de anafilaxia con una presentación completa. Un estudio predijo que la frecuencia de anafilaxia en una persona a nivel mundial es del 1% al 2%, con un aumento de la incidencia en la población más joven.

Estudios europeos estiman que el 0,3 % (IC del 95 %: 0,1-0,5) de la población sufrirá episodios de anafilaxia a lo largo de su vida.

Mientras que se predice que entre el 1,21 % y el 15,04 % de la población estadounidense experimentará anafilaxia, la prevalencia de trastornos atópicos, como alergias alimentarias, rinitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis y asma, ha ido en aumento y se presenta en aproximadamente el 20 % al 30 % de la población.

### Fisiopatología:

Los alérgenos (o antígenos) son presentados a los linfocitos T por las células presentadoras de antígenos (CPA) durante la fase de sensibilización de la hipersensibilidad de tipo I. Los linfocitos T entonces envían señales para estimular a los linfocitos B a producir anticuerpos IgE, que se unen a los receptores Fc en los mastocitos y basófilos.

Posteriormente, el antígeno libre induce la reticulación de estos anticuerpos IgE unidos a mastocitos y basófilos. Esto resulta en la degranulación de las células y la liberación de histamina, enzimas proteolíticas y otros mediadores (es decir, prostaglandinas, citocinas, leucotrienos, factores activadores de plaquetas, proteínas inflamatorias de macrófagos, triptasa, etc.). Como resultado, se produce un aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación periférica y contracción del músculo liso, lo que puede manifestarse en un aumento de las secreciones mucosas, broncoespasmo, calambres abdominales, rinitis y,

potencialmente, hipovolemia o hipoxia. También puede producirse edema pulmonar o edema generalizado debido al desplazamiento de líquido al espacio intersticial. Se puede experimentar prurito y una respuesta local de asma o una respuesta sistémica de anafilaxia.

### **Cuadro clínico:**

La presentación clínica de la hipersensibilidad tipo I es amplia y abarca diversos órganos y sistemas, dependiendo del tipo de exposición al alérgeno, la cantidad del mismo, y la respuesta inmune individual. A continuación, se detalla un cuadro clínico más exhaustivo:

#### **1. Manifestaciones Cutáneas**

- **Urticaria:**
  - Aparición súbita de ronchas pruriginosas, elevadas y eritematosas.
  - Puede ser localizada o generalizada.
  - Suele desaparecer en horas sin dejar marcas.
- **Angioedema:**
  - Edema subcutáneo profundo, generalmente no pruriginoso.
  - Afecta labios, párpados, lengua, y extremidades.
  - Puede comprometer las vías aéreas (edema laríngeo).

#### **2. Manifestaciones Respiratorias**

- **Rinitis alérgica:**
  - Prurito nasal intenso, estornudos recurrentes, rinorrea acuosa.
  - Congestión nasal persistente.
  - Pueden coexistir síntomas oculares (conjuntivitis alérgica).
- **Asma alérgica:**
  - Sibilancias audibles, disnea, opresión torácica.
  - Tos, a menudo nocturna o inducida por ejercicio o exposición a alérgenos.
  - Episodios recurrentes que pueden evolucionar a exacerbaciones graves.
- **Edema laríngeo:**
  - Estridor inspiratorio, dificultad para hablar y tragar.

- Puede progresar rápidamente a insuficiencia respiratoria.

### 3. Manifestaciones Gastrointestinales

- **Alergia alimentaria:**
  - Náuseas, vómitos, dolor abdominal tipo cólico.
  - Diarrea acuosa, a veces con sangre (casos severos).
  - Edema de labios, lengua, y garganta tras la ingestión del alimento alérgeno.
- **Síndrome de alergia oral:**
  - Prurito o hinchazón en labios, lengua o garganta inmediatamente después del consumo de alimentos (asociado a sensibilización por pólenes).

### 4. Manifestaciones Cardiovasculares

- **Hipotensión:**
  - Causada por vasodilatación sistémica y aumento de la permeabilidad capilar.
  - Puede presentarse como mareo, síncope o colapso cardiovascular.
- **Shock anafiláctico:**
  - Emergencia médica caracterizada por hipotensión severa, taquicardia y alteración del estado de conciencia.

### 5. Manifestaciones Neurológicas

- **Cefalea:**
  - Frecuente en reacciones sistémicas, puede deberse a vasodilatación cerebral.
- **Ansiedad o sensación de muerte inminente:**
  - Común en anafilaxia debido a la hipoxia o al compromiso sistémico

## 6. Manifestaciones Multisistémicas (Anafilaxia)

- Inicio súbito de síntomas que afectan múltiples sistemas:
  1. **Piel/mucosas:** Urticaria, angioedema, prurito, rubor.
  2. **Respiratorio:** Disnea, estridor, sibilancias.
  3. **Gastrointestinal:** Dolor abdominal, vómitos, diarrea.
  4. **Cardiovascular:** Hipotensión, taquicardia, shock.

### Características Clínicas Según la Exposición al Alérgeno

1. **Inhalación (alérgenos ambientales):**
  - Rinitis alérgica, asma, conjuntivitis.
2. **Ingestión (alimentos/medicamentos):**
  - Síntomas gastrointestinales, urticaria, anafilaxia.
3. **Contacto (látex, sustancias químicas):**
  - Dermatitis de contacto, angioedema localizado.
4. **Picaduras de insectos:**
  - Reacciones locales extensas, anafilaxia.

### Diagnóstico:

#### 1. Historia Clínica

La base del diagnóstico es una historia clínica completa y dirigida a identificar patrones y desencadenantes específicos.

#### Datos a investigar:

- **Inicio de los síntomas:** Relación temporal entre la exposición al posible alérgeno y la aparición de los síntomas.
- **Tipo de síntomas:**
  - Respiratorios: Rinitis, asma, disnea.
  - Cutáneos: Urticaria, angioedema, prurito.
  - Sistémicos: Anafilaxia, hipotensión.

- **Frecuencia y gravedad:** Determinar si los síntomas son episódicos o persistentes, y su impacto en la calidad de vida.
- **Desencadenantes posibles:**
  - Alimentos, medicamentos, picaduras de insectos, exposición ocupacional, cambios estacionales.
- **Antecedentes personales y familiares:** Predisposición genética (atopia).

#### Herramientas útiles:

- **Diarios de exposición:** Identificar correlaciones entre la exposición y los síntomas.
- **Cuestionarios estructurados:** Por ejemplo, cuestionarios de rinitis alérgica o asma.

## 2. Examen Físico

Puede revelar hallazgos sugestivos de hipersensibilidad tipo I:

- **Piel:**
  - Lesiones de urticaria o angioedema.
  - Dermatitis atópica (piel seca, eccema, liquenificación).
- **Ojos:**
  - Conjuntivitis alérgica (hiperemia conjuntival, lagrimeo, edema periorbital).
- **Nariz:**
  - Cornetes nasales hipertrofiados, secreción nasal acuosa, congestión crónica.
- **Pulmones:**
  - Sibilancias, disminución del murmullo vesicular en asma.

## 3. Pruebas de Laboratorio y Diagnóstico

### Pruebas Cutáneas (Gold Standard)

- **Prueba de punción cutánea (prick test):**

- Se aplican extractos de alérgenos en la piel. Una reacción positiva (habón >3 mm) indica sensibilización.
- Resultados rápidos (15-20 minutos).
- Útil para alérgenos comunes (pólenes, alimentos, ácaros, epitelios de animales).
- **Prueba intradérmica:**
  - Más sensible pero con mayor riesgo de reacción sistémica.
  - Indicada en casos específicos, como alergias a medicamentos o venenos de insectos.

### Pruebas Serológicas

- **IgE específica en suero:**
  - Determina la presencia de IgE frente a alérgenos específicos.
  - Útil cuando las pruebas cutáneas están contraindicadas (dermatitis severa, uso de antihistamínicos).
  - Ejemplo: InmunoCAP.
- **IgE total:**
  - Elevada en individuos atópicos, pero poco específica.

### Pruebas de Provocación Controlada

- **Provocación alimentaria:**
  - Administrar dosis crecientes de un alimento bajo supervisión estricta.
  - Gold standard para alergias alimentarias.
- **Provocación nasal/bronquial:**
  - Exposición controlada al alérgeno para evaluar síntomas respiratorios.

### Pruebas Funcionales

- **Espirometría:**
  - Evalúa el impacto de la hipersensibilidad en las vías respiratorias (asma).
  - Reversibilidad del flujo aéreo tras el uso de broncodilatadores es indicativa de asma alérgica.
- **Pruebas de metacolina:**

- Evalúan hiperreactividad bronquial.

#### 4. Diagnósticos Diferenciales

Algunos cuadros pueden simular hipersensibilidad tipo I y deben excluirse:

- **Hipersensibilidad no mediada por IgE:** Intolerancia alimentaria, reacciones tóxicas o farmacológicas.
- **Angioedema hereditario:** Deficiencia de C1 inhibidor.
- **Reacciones cutáneas no alérgicas:** Urticaria idiopática o inducida por frío/calor/estrés.
- **Trastornos funcionales respiratorios:** Asma inducida por ejercicio o infecciones respiratorias.

#### Tratamiento:

##### 1. Tratamiento No Farmacológico

##### Evitar el alérgeno

- **Identificación y evitación:** Fundamental para reducir las reacciones alérgicas.
  - **Alérgenos alimentarios:** Leer etiquetas de alimentos.
  - **Alérgenos ambientales:** Uso de filtros HEPA, control de ácaros, evitar exposición al polen.
  - **Alérgenos ocupacionales:** Cambios en el entorno laboral si es necesario.

##### Modificaciones en el estilo de vida

- Mantener ambientes limpios y libres de polvo.
- Evitar animales si hay alergia a epitelios.
- Uso de ropa que minimice la exposición a insectos.

## Immunoterapia específica (vacunas contra alérgenos)

- Indicado en pacientes con síntomas persistentes o que no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico.
- Proceso: Administración subcutánea o sublingual de extractos de alérgenos en dosis crecientes para inducir tolerancia.
- Beneficios: Reduce síntomas a largo plazo y disminuye la progresión de la enfermedad alérgica (ej. rinitis a asma).

## 2. Tratamiento Farmacológico

### Fase Aguda

#### 1. Anafilaxia:

- **Epinefrina (adrenalina):**
  - **Dosis:**
    - Adultos: 0.3-0.5 mg IM en cara anterolateral del muslo, repetir cada 5-15 minutos según necesidad.
    - Niños: 0.01 mg/kg IM (máximo 0.3 mg por dosis).
  - Primera línea de tratamiento en anafilaxia.
- **Oxígeno suplementario:** En caso de hipoxia.
- **Antihistamínicos:**
  - **H1 bloqueadores** (ej. difenhidramina):
    - Adultos: 25-50 mg IM/IV.
    - Niños: 1 mg/kg IM/IV (máximo 50 mg).
- **Corticosteroides:**
  - Metilprednisolona 1-2 mg/kg IV para prevenir la fase tardía.
- **Líquidos intravenosos:** Cristaloides (solución salina) para tratar hipotensión.

#### 2. Urticaria/angioedema no grave:

- **Antihistamínicos orales:**
  - Loratadina: 10 mg/día (adultos); 5 mg/día (niños de 2-6 años).
  - Cetirizina: 10 mg/día (adultos); 5 mg/día (niños).

- **Corticosteroides orales:**
  - Prednisona 0.5 mg/kg/día por 5 días en casos moderados/graves.
- 3. **Asma alérgica aguda:**
  - **Broncodilatadores:**
    - Salbutamol (albuterol): 100-200 mcg por inhalación, repetir cada 4-6 horas según necesidad.
  - **Corticosteroides inhalados o sistémicos:**
    - Budesonida (inhalada): 200-400 mcg dos veces al día.
    - Prednisolona (oral): 1 mg/kg/día por 3-5 días en exacerbaciones.

### Manejo Crónico y Preventivo

1. **Antihistamínicos H1 de segunda generación** (para uso diario):
  - Loratadina: 10 mg/día.
  - Desloratadina: 5 mg/día.
  - Cetirizina: 10 mg/día.
2. **Corticosteroides tópicos** (en rinitis y dermatitis):
  - **Rinitis alérgica:**
    - Fluticasona nasal: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día.
  - **Dermatitis atópica:**
    - Hidrocortisona 1%: Aplicar en zonas afectadas 1-2 veces al día.
3. **Antagonistas de leucotrienos:**
  - Montelukast:
    - Adultos: 10 mg/día por vía oral.
    - Niños de 6-14 años: 5 mg/día.
4. **Cromonas** (estabilizadores de mastocitos):
  - Cromoglicato de sodio:
    - Inhalado: 20 mg cada 6-8 horas.
    - Nasal: 1 pulverización por fosa nasal 3-4 veces al día.
5. **Anticuerpos monoclonales:**
  - Omalizumab (anti-IgE):

- Indicado en asma alérgica severa y urticaria crónica.
- Dosis: 75-375 mg SC cada 2-4 semanas según niveles séricos de IgE y peso corporal.

## Dosis de Fármacos Comunes

### Antihistamínicos

- **Loratadina:**
  - Adultos: 10 mg/día.
  - Niños: 5 mg/día (2-6 años).
- **Cetirizina:**
  - Adultos: 10 mg/día.
  - Niños: 5 mg/día (2-6 años).

### Corticosteroides orales

- **Prednisona:**
  - Adultos: 0.5-1 mg/kg/día, máximo 60 mg/día.
  - Niños: 0.5-1 mg/kg/día, máximo 30 mg/día.

### Broncodilatadores

- **Salbutamol:**
  - Adultos: 100-200 mcg/inhalación.
  - Niños: Misma dosis.

### Antagonistas de Leucotrienos

- **Montelukast:**
  - Adultos: 10 mg/día.
  - Niños (6-14 años): 5 mg/día.

## Hipersensibilidad tipo 2

### Definición:

La reacción de hipersensibilidad de tipo II se refiere a una reacción inmunitaria mediada por anticuerpos, en la que estos (IgG o IgM) se dirigen contra antígenos de la matriz celular o extracelular, lo que provoca destrucción celular, pérdida funcional o daño tisular. El daño puede ocurrir por múltiples mecanismos. Esta actividad define los mecanismos patogénicos implicados, las presentaciones clínicas, la evaluación y el manejo de las formas comunes de reacciones de hipersensibilidad de tipo II y destaca el papel del equipo interprofesional en la atención de estos pacientes.

### Epidemiología:

Los datos epidemiológicos sobre las reacciones de hipersensibilidad son escasos. Un tercio de las reacciones adversas a medicamentos son, de hecho, reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones pueden resultar letales y prolongar las hospitalizaciones. Los factores genéticos predisponentes siguen sin explorarse, pero es posible que en el futuro podamos identificar poblaciones de alto riesgo con el avance de los estudios genéticos.

La epidemiología también varía según la causa subyacente de la reacción de hipersensibilidad de tipo II, como en el caso de la enfermedad hemolítica del recién nacido; a pesar de la inmunoprofilaxis avanzada, se estima que entre 1 y 3 de cada 1000 mujeres Rh negativas aún desarrollan aloinmunización en la actualidad.

### Fisiopatología:

La fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad tipo II se puede clasificar en tres tipos:

- Agotamiento o destrucción celular sin inflamación
- Inflamación mediada por el complemento o el receptor Fc
- Disfunción celular por anticuerpos

El proceso implica una serie de eventos inmunomediados que pueden tomar diferentes formas.

### **Agotamiento o destrucción celular sin inflamación:**

Los anticuerpos, en particular los anticuerpos IgG, pueden unirse a la superficie de la célula diana. A través de su porción Fc, se unen a su respectivo receptor Fc en la superficie de los macrófagos, actuando así como una opsonina. Una opsonina es una molécula que potencia la fagocitosis de cualquier sustancia. Por lo tanto, al unirse tanto a la célula diana como al receptor Fc del macrófago, activa al macrófago y provoca su fagocitosis.

Los anticuerpos también pueden unirse a la célula diana y activar la vía del complemento, lo que resulta en la formación del componente del complemento C3b, que también actúa como una opsonina y se une a los receptores en la superficie de los macrófagos. Esto, a su vez, activa a los macrófagos, haciendo que engullan la célula, lo que resulta en su depleción.

Los anticuerpos también pueden unirse a la célula diana, lo que provoca la activación de la vía del complemento y la formación del complejo de ataque a la membrana, que involucra a los componentes del complemento C5b6789. Este complejo crea un canal para inducir la lisis celular. Un solo canal es suficiente para inducir la lisis de células anucleadas, como los eritrocitos, pero las células nucleadas requieren múltiples complejos de ataque a la membrana para destruirlas.

La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos es un fenómeno mediante el cual los anticuerpos se unen a la célula diana y posteriormente a las células efectoras del sistema inmunitario. Estas son principalmente células asesinas naturales (NK) que se unen a la porción Fc del anticuerpo y se activan, liberando perforinas y granzimas, lo que provoca la lisis de la célula diana.

Este tipo de agotamiento o destrucción celular sin inflamación se observa en la anemia hemolítica autoinmune, la trombocitopenia autoinmune, ciertas reacciones a transfusiones de sangre y la eritroblastosis fetal.

### **Inflamación mediada por el complemento o receptor Fc:**

Los anticuerpos pueden activar la vía del complemento uniéndose a autoantígenos, lo que resulta en la formación de los componentes del complemento C3a y C5a. Estos actúan

como factores quimiotácticos para los neutrófilos, provocando su reclutamiento al sitio y su activación. Estos neutrófilos liberan enzimas y especies reactivas de oxígeno que dañan los tejidos. Por ejemplo, en el síndrome de Goodpasture, los autoanticuerpos se dirigen contra el colágeno de las membranas basales glomerular y alveolar. La unión de estos anticuerpos provoca una fuerte activación del sistema del complemento, que recluta leucocitos, lo que provoca inflamación.

Los anticuerpos contra antígenos extraños también pueden desencadenar la activación del complemento y la inflamación mediante un mecanismo de mimetismo molecular. Este es el rasgo distintivo de la fiebre reumática aguda, en la que los anticuerpos dirigidos contra antígenos estreptocócicos imitan estructuralmente la miosina cardíaca en el corazón humano, lo que provoca reactividad cruzada de estos anticuerpos contra antígenos bacterianos y del huésped, uniéndose así a la miosina y dañando el tejido cardíaco.

### **Disfunción celular por anticuerpos**

Los autoanticuerpos se unen a los receptores de las células diana, causando disfunción sin causar inflamación ni destrucción. Por ejemplo, en la enfermedad de Graves, los autoanticuerpos se unen al receptor de tirotropina en las células foliculares tiroideas, lo que provoca una sobreproducción de hormonas tiroideas. Normalmente, la producción de tirotropina por la hipófisis está regulada por los niveles de hormonas tiroideas en sangre, pero estos anticuerpos inducen la producción autónoma de hormonas tiroideas por las células foliculares, que no se ven inhibidas por niveles elevados de hormonas tiroideas en sangre, lo que resulta en niveles mucho más altos que los que causan síntomas de tirotoxicosis.

En la miastenia gravis, los autoanticuerpos dirigidos contra el receptor nicotínico de acetilcolina no permiten que la acetilcolina se una a su receptor en las células musculares, lo que provoca debilidad muscular.

### **Cuadro clínico:**

La hipersensibilidad de tipo II, también conocida como hipersensibilidad citotóxica mediada por anticuerpos, se caracteriza por la destrucción de células diana debido a la unión de anticuerpos (principalmente IgG e IgM) a antígenos presentes en la superficie celular. Esto desencadena reacciones inmunológicas que involucran el sistema del complemento,

células citotóxicas y fagocitos. Las manifestaciones clínicas varían según los tejidos afectados y los mecanismos de daño.

## 1. Manifestaciones Hematológicas

Los glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos son blancos comunes de los anticuerpos en la hipersensibilidad tipo II.

### **Anemia hemolítica autoinmune (AHAI)**

- Destrucción de eritrocitos mediada por autoanticuerpos.
- **Síntomas:**
  - Fatiga, palidez, disnea de esfuerzo.
  - Ictericia (por hemólisis).
  - Esplenomegalia (por hiperfunción del bazo).
- **Formas específicas:**
  - **AHAI caliente:** Anticuerpos IgG activos a 37 °C.
  - **AHAI fría:** Anticuerpos IgM activos a temperaturas frías.

### **Trombocitopenia inmune primaria (PTI)**

- Destrucción de plaquetas por anticuerpos.
- **Síntomas:**
  - Petequias, equimosis, epistaxis, sangrado gingival.
  - Menorragia, hemorragia digestiva en casos graves.

### **Leucopenia autoinmune**

- Reducción de leucocitos mediada por anticuerpos.
- **Síntomas:**
  - Infecciones recurrentes debido a inmunosupresión.

## 2. Reacciones Transfusionales

- **Causa:** Anticuerpos contra antígenos de eritrocitos incompatibles en transfusiones sanguíneas (ej. sistema ABO).
- **Síntomas:**
  - Fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos.
  - Dolor lumbar (por hemólisis intravascular).
  - Hemoglobinemia, hemoglobinuria, ictericia.
  - Insuficiencia renal aguda (por depósito de hemoglobina en los túbulos renales).
  - Shock en casos severos.

## 4. Enfermedades Autoinmunes Asociadas

- **Síndrome de Goodpasture:**
  - Anticuerpos contra la membrana basal glomerular y alveolar.
  - **Síntomas:**
    - Hematuria, insuficiencia renal progresiva.
    - Hemoptisis, disnea, tos.
- **Pénfigo vulgar:**
  - Anticuerpos contra desmogleínas en los desmosomas de la piel.
  - **Síntomas:**
    - Ampollas flácidas en piel y mucosas.
    - Dolor e infecciones secundarias frecuentes.

## 5. Reacciones Farmacológicas

Algunos medicamentos pueden actuar como haptenos, induciendo la producción de anticuerpos contra células sanguíneas.

- **Fármacos comunes:** Penicilinas, cefalosporinas, metildopa.
- **Síntomas:**

- Anemia, trombocitopenia, neutropenia dependiendo del tipo de célula afectada.

## 6. Otros Cuadros Clínicos Asociados

### **Miastenia gravis**

- **Causa:** Anticuerpos contra los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular.
- **Síntomas:**
  - Debilidad muscular fluctuante.
  - Ptosis, diplopía, dificultad para hablar y tragar.

### **Fiebre reumática**

- **Causa:** Reacción cruzada de anticuerpos contra estreptococos con proteínas del tejido cardíaco.
- **Síntomas:**
  - Fiebre, artritis migratoria, carditis, corea de Sydenham.

### **Tiroiditis autoinmune**

- **Causa:** Anticuerpos contra receptores de la hormona tiroidea.
- **Síntomas:**
  - Hipotiroidismo (tiroiditis de Hashimoto).
  - Hipertiroidismo (enfermedad de Graves).

### **Diagnóstico:**

Este proceso involucra una combinación de historia clínica, exámenes físicos y pruebas específicas de laboratorio.

## 1. Historia Clínica

La anamnesis es fundamental para identificar posibles causas y contextos asociados con la hipersensibilidad tipo II:

### Aspectos clave:

- **Síntomas iniciales:**
  - Fatiga, ictericia, sangrado espontáneo, infecciones recurrentes.
  - Manifestaciones respiratorias (hemoptisis, disnea) o urinarias (hematuria).
- **Exposición previa:**
  - Transfusiones sanguíneas recientes o pasadas.
  - Embarazos previos con posible incompatibilidad Rh.
  - Uso de medicamentos conocidos por inducir reacciones inmunológicas (penicilinas, cefalosporinas, etc.).
- **Antecedentes familiares:**
  - Enfermedades autoinmunes hereditarias.
- **Historia ocupacional o ambiental:**
  - Exposición a alérgenos o tóxicos que puedan inducir autoanticuerpos.

## 2. Examen Físico

Los hallazgos dependen del órgano o sistema afectado:

- **Hematológicos:**
  - Palidez, ictericia, esplenomegalia (por hemólisis).
  - Petequias, equimosis (por trombocitopenia).
- **Renales:**
  - Edema, hipertensión arterial (en síndrome de Goodpasture).
- **Respiratorios:**
  - Crepitantes, hemoptisis (daño alveolar).
- **Neuromusculares:**
  - Ptosis, debilidad muscular progresiva (en miastenia gravis).

### 3. Pruebas de Laboratorio y Diagnósticas

#### A. Estudios Generales

##### 1. Hemograma completo:

- **Anemia normocítica normocrómica:** Indicativa de hemólisis.
- **Trombocitopenia:** En casos de destrucción de plaquetas.
- **Leucopenia:** Por destrucción autoinmune de leucocitos.

##### 2. Frotis de sangre periférica:

- **Esferocitos:** Sugerentes de anemia hemolítica.
- **Fragmentos celulares:** Hemólisis intravascular.

##### 3. Pruebas de función hepática:

- Aumento de bilirrubina indirecta (hemólisis).
- Elevación de LDH.

##### 4. Pruebas de función renal:

- Creatinina y urea elevadas (en síndrome de Goodpasture).
- Hematuria y proteinuria en análisis de orina.

#### B. Pruebas Inmunológicas Específicas

##### 1. Prueba de Coombs Directa:

- Detecta anticuerpos o componentes del complemento adheridos a los eritrocitos.
- Positiva en:
  - Anemia hemolítica autoinmune.
  - Reacciones transfusionales.

##### 2. Prueba de Coombs Indirecta:

- Detecta anticuerpos libres en el suero dirigidos contra antígenos eritrocitarios.
- Utilizada en:
  - Compatibilidad transfusional.
  - Identificación de anticuerpos en embarazos (incompatibilidad Rh).

### 3. Pruebas de anticuerpos específicos:

- **Anti-membrana basal glomerular (anti-MBG):** En síndrome de Goodpasture.
- **Anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AChR):** En miastenia gravis.
- **Anticuerpos antidesmogleína:** En pénfigo vulgar.

## C. Estudios Complementarios

### 1. Análisis de orina:

- Hematuria y cilindros eritrocitarios en síndrome de Goodpasture.
- Hemoglobinuria en reacciones hemolíticas.

### 2. Biopsias:

- **Renal:** Inmunofluorescencia con depósitos lineales de IgG en síndrome de Goodpasture.
- **Cutánea:** Depósitos de IgG en los desmosomas (pénfigo vulgar).

### 3. Electromiografía y estudios de conducción nerviosa:

- Para evaluar la debilidad muscular en miastenia gravis.

### 4. Imagenología:

- Radiografía de tórax o tomografía computarizada:
  - Hemorragia alveolar difusa en síndrome de Goodpasture.
- Ultrasonido abdominal: Esplenomegalia en hemólisis crónica.

## 4. Diagnóstico Diferencial

Algunos cuadros pueden simular hipersensibilidad tipo II y deben ser descartados:

- **Hipersensibilidad tipo III:** Depósito de complejos inmunes (lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis postestreptocócica).
- **Deficiencias congénitas:** Talasemias o esferocitosis hereditaria (causan anemia hemolítica).
- **Hipersensibilidad no inmunológica:** Reacciones tóxicas o mecánicas que afectan células sanguíneas.

## Tratamiento:

### 1. Tratamiento No Farmacológico

#### Medidas generales

- **Evitar el desencadenante:** Suspender medicamentos o evitar antígenos que puedan estar causando la reacción (por ejemplo, un fármaco que actúe como hapteno).
- **Soporte específico:**
  - Transfusiones controladas en caso de anemia severa.
  - Diálisis en casos de insuficiencia renal aguda (ej. síndrome de Goodpasture).
  - Ventilación asistida si hay hemorragia alveolar grave.

#### *Modificación del estilo de vida*

- En enfermedades crónicas como miastenia gravis o pénfigo vulgar:
  - Evitar infecciones, estrés y temperaturas extremas.
  - Terapias físicas o de rehabilitación para mantener la funcionalidad en casos neuromusculares.

### 2. Tratamiento Farmacológico

El tratamiento farmacológico depende del mecanismo y la enfermedad subyacente.

#### A. Inmunosupresores

1. **Corticosteroides** (primera línea en muchas condiciones):
  - **Mecanismo:** Reducen la producción de anticuerpos y disminuyen la inflamación.
  - **Indicaciones:**
    - Anemia hemolítica autoinmune.
    - Pénfigo vulgar.
    - Miastenia gravis.
  - **Dosis:**

- **Prednisona:**
    - Adultos: 1-2 mg/kg/día por vía oral.
    - Niños: 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día).
  - **Metilprednisolona:**
    - En crisis aguda: 1 g/día IV durante 3 días.
2. **Inmunomoduladores:**
- **Azatioprina:**
    - Adultos: 1-3 mg/kg/día por vía oral.
  - **Micofenolato mofetilo:**
    - Adultos: 1-2 g/día dividido en dos dosis.
3. **Ciclofosfamida:**
- Indicada en casos graves, como síndrome de Goodpasture.
  - **Dosis:** 1-2 mg/kg/día por vía oral.
4. **Rituximab** (anticuerpo monoclonal anti-CD20):
- Usado en anemia hemolítica autoinmune resistente o pénfigo vulgar severo.
  - **Dosis:**
    - 375 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 4 semanas.

## B. Terapias Biológicas Específicas

1. **Plasmaféresis:**
- Indicada en condiciones como síndrome de Goodpasture o miastenia gravis severa.
  - Elimina anticuerpos circulantes.
2. **Inmunoglobulina intravenosa (IVIG):**
- Indicada en trombocitopenia inmune severa y miastenia gravis.
  - **Dosis:**
    - 0.4 g/kg/día durante 5 días.

## C. Tratamientos Específicos por Enfermedad

1. **Miastenia gravis:**
- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa:**
    - **Piridostigmina:**

- Dosis inicial: 30-60 mg cada 4-6 horas por vía oral.
  - Máximo: 360 mg/día.
  - Corticosteroides e inmunosupresores en casos resistentes.
2. **Anemia hemolítica autoinmune:**
- Corticosteroides (dosis inicial alta).
  - Rituximab en refractariedad.
  - Transfusiones de sangre compatibles en hemólisis severa.
3. **Síndrome de Goodpasture:**
- **Plasmaféresis** para eliminar anticuerpos anti-MBG.
  - Prednisona y ciclofosfamida para suprimir la producción de anticuerpos.

## Hipersensibilidad tipo 3

### Definición:

La hipersensibilidad tipo III, también conocida como hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos, se produce cuando los anticuerpos y los antígenos forman inmunocomplejos en la circulación y se depositan en tejidos susceptibles. El sistema del complemento desencadena la respuesta inmune, lo que provoca reclutamiento de leucocitos y lesión de los tejidos. No existe un único síndrome clínico para esta hipersensibilidad. Los síntomas reflejan la afectación de múltiples sistemas orgánicos en función de los lugares de depósito de inmunocomplejos. La evaluación diagnóstica depende en gran medida de los antecedentes e incluye pruebas de laboratorio, imagenología y biopsia del órgano afectado.

### Epidemiología:

#### Distribución y prevalencia:

##### 1. Enfermedades asociadas:

- **Lupus eritematoso sistémico (LES):**
  - Prevalencia mundial: 20-150 casos por cada 100,000 habitantes.
  - Más común en mujeres en edad fértil (relación mujer:hombre de 9:1).
- **Artritis reumatoide (vasculitis secundaria):**
  - Prevalencia global: 0.5-1% de la población general.
- **Glomerulonefritis postestreptocócica:**
  - Frecuente en niños de 5-15 años en regiones con alta prevalencia de infecciones por estreptococo del grupo A.
  - Incidencia global: 9.5 casos por cada 100,000 habitantes/año.

##### 2. Factores geográficos y ambientales:

- Alta prevalencia en regiones con infecciones bacterianas recurrentes (países en desarrollo).
- Relación con infecciones virales y bacterianas en comunidades con poca higiene.

##### 3. Factores de riesgo:

- Genéticos: Presencia de HLA específicos asociados a enfermedades autoinmunes.
- Condiciones de inmunosupresión (p. ej., VIH, cáncer).

### **Etiología:**

La enfermedad del suero es causada por fármacos que contienen una fracción proteica de otras especies (proteína heteróloga), como antivenenos, vacunas, antitoxina y estreptoquinasa. Esta proteína heteróloga puede actuar como antígeno, desencadenando la respuesta inmunitaria. Se ha observado que los anticuerpos monoclonales y policlonales preparados a partir de la globulina antitimocítica similar al suero de conejo, caballo o ratón, OKT-3, causan reacciones de hipersensibilidad de tipo III.

Las reacciones similares a la enfermedad del suero (SSLR) pueden observarse con anticuerpos monoclonales sintéticos (proteína quimérica). Se sabe que el infliximab, utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, y el omalizumab, utilizado para el tratamiento del asma, se asocian con SSLR.

Las picaduras de insectos, garrapatas y mosquitos pueden causar la enfermedad del suero.

Las enfermedades infecciosas como la hepatitis B y la endocarditis bacteriana presentan una fuente continua de antígeno para formar complejos inmunes circulantes.

### **Fisiopatología:**

Tras la exposición al antígeno, el sistema inmunitario de un individuo responde creando anticuerpos después de 4 a 10 días. El anticuerpo reacciona con el antígeno, formando inmunocomplejos que circulan y pueden difundirse a las paredes vasculares, donde pueden iniciar la fijación y activación del complemento. Estos inmunocomplejos, junto con el complemento, producen una afluencia de leucocitos polimorfonucleares en el sitio, donde se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas proteolíticas. El proceso consta de tres pasos:

**1: Formación de inmunocomplejos:** La exposición a antígenos endógenos o exógenos desencadena la formación de anticuerpos. Los antígenos exógenos son proteínas extrañas, como microbios infecciosos o productos farmacéuticos. Los antígenos endógenos son autoantígenos contra los cuales se generan autoanticuerpos (autoinmunidad). En ambos casos, los antígenos se unen a los anticuerpos, formando inmunocomplejos circulantes, que posteriormente migran fuera del plasma y se depositan en los tejidos del huésped.

**2: Depósito de inmunocomplejos:** La patogenicidad de los inmunocomplejos depende en parte de la relación antígeno-anticuerpo. Cuando el anticuerpo está en exceso, los complejos son insolubles, no circulan y son fagocitados por los macrófagos en los ganglios linfáticos y el bazo. Sin embargo, cuando el antígeno está en exceso, los agregados son más pequeños. Se filtran libremente fuera de la circulación en órganos donde la sangre se transforma en fluidos como la orina y el líquido sinovial. Por lo tanto, los inmunocomplejos afectan a los glomérulos y las articulaciones.

**3: Reacción inflamatoria:** Tras la deposición de los inmunocomplejos, el paso final es la activación de la vía clásica, lo que lleva a la liberación de C3a y C5a, que posteriormente reclutan macrófagos y neutrófilos y causan daño inflamatorio tisular. Dependiendo de la localización, se presentan síntomas de vasculitis (vasos sanguíneos), artritis (articulaciones) o glomerulonefritis (glomérulos).

#### **Cuadro clínico:**

Cuadro clínico general: Los síntomas dependen de los tejidos afectados por los inmunocomplejos, pero generalmente incluyen:

##### **1. Síntomas generales:**

- Fiebre
- Malestar general
- Fatiga

##### **2. Manifestaciones cutáneas:**

- **Vasculitis cutánea:** erupciones purpúricas, petequias o úlceras en piel.
- Lesiones urticariales o eritematosas.

##### **3. Manifestaciones articulares:**

- **Artralgias** o dolor articular sin inflamación evidente.
- **Artritis transitoria** en casos más severos.

##### **4. Manifestaciones renales:**

- **Glomerulonefritis:** hematuria, proteinuria, hipertensión arterial, edemas.

##### **5. Manifestaciones pulmonares:**

- Inflamación en los alvéolos que puede conducir a dificultad respiratoria (neumonitis por hipersensibilidad).

##### **6. Manifestaciones cardiovasculares:**

- Vasculitis que afecta vasos de mediano o pequeño calibre.

#### 7. Otras manifestaciones:

- **Síndrome de Arthus:** inflamación localizada en el sitio de inyección de un antígeno.
- **Enfermedad del suero:** fiebre, linfadenopatías, artralgias, urticaria, con inicio días después de la exposición a un antígeno extraño (p. ej., medicamentos o sueros heterólogos).

#### Ejemplos de enfermedades asociadas

- **Lupus eritematoso sistémico (LES):** depósitos de inmunocomplejos en piel, riñón, y otros órganos.
- **Artritis reumatoide (AR):** inflamación articular asociada a depósitos de inmunocomplejos.
- **Glomerulonefritis postestreptocócica:** inflamación renal tras infecciones estreptocócicas.
- **Vasculitis por inmunocomplejos:** como la púrpura de Schönlein-Henoch.

#### Diagnóstico:

El diagnóstico de la hipersensibilidad tipo III se basa en identificar la presencia de inmunocomplejos circulantes y su asociación con los síntomas clínicos característicos. A continuación, se detalla un enfoque general para el diagnóstico:

##### 1. Historia clínica

- **Antecedentes relevantes:**
  - Exposición reciente a antígenos como medicamentos, vacunas, sueros heterólogos o infecciones.
  - Síntomas relacionados con vasculitis, artritis, nefritis o neumonitis.
- **Patrón de síntomas:**
  - Inicio de los síntomas de 1 a 3 semanas después de la exposición al antígeno.
  - Manifestaciones cutáneas (púrpura, urticaria), articulares, renales o sistémicas

## 2. Exploración física

- **Signos clínicos:**
  - Lesiones cutáneas (purpúricas, eritematosas o ulceradas).
  - Artralgias o artritis.
  - Edema o hipertensión (indicativos de compromiso renal).
  - Fiebre y linfadenopatías (enfermedad del suero).

## 3. Pruebas de laboratorio

- **Pruebas específicas:**
  - **Niveles de complemento (C3, C4):** generalmente están disminuidos debido a la activación del sistema del complemento.
  - **Detección de inmunocomplejos circulantes:** mediante técnicas como la precipitación en agar o ensayos inmunoenzimáticos.
  - **Autoanticuerpos:** si se sospecha de enfermedades autoinmunes (ANA, anti-ADN en lupus eritematoso sistémico).
- **Pruebas generales:**
  - Hemograma: puede mostrar leucocitosis o eosinofilia.
  - Velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva (PCR): elevadas en procesos inflamatorios.
  - Análisis de orina: hematuria, proteinuria o cilindros celulares en casos de glomerulonefritis.

## 4. Estudios de imagen

- Radiografías, ecografías o tomografías según el órgano afectado:
  - **Riñón:** ecografía renal para descartar glomerulonefritis.
  - **Pulmón:** imagen de tórax para detectar neumonitis por hipersensibilidad.

## 5. Biopsia

- Si es necesario, una biopsia del tejido afectado (piel, riñón, etc.) puede mostrar depósitos de inmunocomplejos (detectados mediante inmunofluorescencia directa) y evidencia de inflamación.

### Diagnósticos diferenciales

- Otras formas de vasculitis.
- Hipersensibilidad tipo II (mediada por anticuerpos citotóxicos).
- Enfermedades infecciosas con manifestaciones inflamatorias similares.

### **Tratamiento:**

#### Tratamiento de la hipersensibilidad tipo III

El tratamiento tiene como objetivos principales controlar la inflamación, evitar el daño tisular y tratar la causa subyacente. Se combina manejo no farmacológico con medicamentos específicos según la gravedad del caso y los órganos afectados.

#### **Tratamiento no farmacológico**

##### **1. Identificación y eliminación del antígeno desencadenante:**

- Suspender medicamentos, sueros o vacunas relacionados con la reacción.
- Tratar infecciones subyacentes (como estreptococos en glomerulonefritis postestreptocócica).

##### **2. Medidas generales:**

- Reposo en casos de afectación sistémica o daño articular.
- Hidratación adecuada, especialmente si hay compromiso renal.
- Dieta baja en sal y proteínas en caso de afectación renal (glomerulonefritis).

##### **3. Educación al paciente:**

- Informar sobre la necesidad de evitar reexposición al antígeno.
- Enseñar signos de alarma (fiebre persistente, hematuria, dificultad respiratoria).

## Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico dependerá de la severidad y del órgano afectado:

### 1. Casos leves (artralgias, erupciones cutáneas)

- **Antihistamínicos:**
  - **Loratadina:** 10 mg/día por vía oral.
  - **Cetirizina:** 5-10 mg/día por vía oral.
- **AINEs (para artralgias y fiebre):**
  - **Ibuprofeno:** 400-600 mg cada 6-8 horas por vía oral.
  - **Naproxeno:** 250-500 mg cada 12 horas por vía oral.
  - Evitar en caso de compromiso renal.

### 2. Casos moderados a severos (vasculitis, glomerulonefritis, neumonitis)

- **Corticosteroides sistémicos:**
  - **Prednisona:** 0.5-1 mg/kg/día por vía oral durante 2-4 semanas, con reducción gradual.
  - **Metilprednisolona (en pulsos para casos graves):** 500-1000 mg/día por vía intravenosa durante 3 días.
- **Inmunosupresores (enfermedades autoinmunes graves):**
  - **Ciclofosfamida:**
    - Dosis: 1-2 mg/kg/día por vía oral o 500-1000 mg/m<sup>2</sup> en pulsos intravenosos cada mes.
    - Monitorizar toxicidad hematológica y renal.

### 3. Tratamiento complementario (en afectación renal severa o refractaria)

- **Plasmaféresis:**
  - Indicada en casos de depósitos extensos de inmunocomplejos, como en glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- **Terapias biológicas (para enfermedades autoinmunes específicas):**
  - **Rituximab:**

- Dosis: 375 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez por semana durante 4 semanas.

#### 4. Casos asociados a infecciones

- **Antibióticos específicos (si hay infección subyacente):**
  - **Penicilina benzatínica:** 1.2 millones de unidades intramuscular, dosis única (en glomerulonefritis postestreptocócica).
  - Alternativas en caso de alergia: cefalosporinas o macrólidos.

### Hipersensibilidad tipo 4

### **Definición:**

La reacción de hipersensibilidad tipo IV, o hipersensibilidad retardada, es una respuesta mediada por células a la exposición de antígenos. La reacción implica a los linfocitos T, no a los anticuerpos, y se desarrolla durante varios días. Los linfocitos T previamente sensibilizados inician la defensa inmune, lo que provoca daño tisular. Los linfocitos T colaboradores activan un proceso mediado por citoquinas, mientras que los linfocitos T citotóxicos liberan directamente citotoxinas a las células infectadas o disfuncionales, provocando lisis celular. Las manifestaciones clínicas dependen del sistema implicado, por lo que las pruebas de diagnóstico se basan en los antecedentes y los hallazgos.

### **Epidemiología:**

#### Distribución y prevalencia

Este tipo de hipersensibilidad ocurre en enfermedades alérgicas, infecciosas y autoinmunes, así como en reacciones a fármacos y trasplantes.

- **Enfermedades específicas:**
  - **Dermatitis por contacto alérgica:**
    - Prevalencia mundial: 15-20% de la población general.
    - Más común en mujeres (contacto frecuente con cosméticos, níquel).
  - **Tuberculosis:**
    - Incidencia: 10 millones de casos nuevos al año (2022), con hipersensibilidad mediada por células.
  - **Neumonitis por hipersensibilidad:**
    - Frecuencia: 2-8% en personas expuestas a alérgenos ambientales específicos.
  - **Rechazo de trasplantes:**
    - Frecuencia variable según el órgano trasplantado y la eficacia de la inmunosupresión.
  - **Tiroiditis de Hashimoto (autoinmune):**
    - Prevalencia: 1-2% de la población mundial.

## Factores de riesgo

### 1. Factores genéticos:

- HLA-DR4 en enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1.

### 2. Exposición ocupacional o ambiental:

- Contacto con alérgenos (níquel, látex, productos químicos).
- Trabajos agrícolas (exposición a alérgenos en neumonitis por hipersensibilidad).

### 3. Inmunosupresión:

- En trasplantes o infecciones crónicas como tuberculosis.

## Tendencias globales

- La hipersensibilidad tipo III tiene mayor prevalencia en áreas con acceso limitado a tratamiento adecuado para infecciones.
- La hipersensibilidad tipo IV, especialmente dermatitis de contacto, está en aumento debido al uso creciente de productos químicos y alérgenos en el entorno urbano.

### **Etiología:**

Las reacciones de hipersensibilidad retardada son una respuesta inmunitaria común que se produce cuando los linfocitos T sensibilizados se activan al entrar en contacto con un antígeno. Estas reacciones son cruciales para la defensa del organismo contra patógenos intracelulares como micobacterias, hongos y ciertos parásitos, así como para la inmunidad tumoral. La disfunción de este sistema es evidente en pacientes con SIDA. La pérdida de linfocitos CD4+ debilita la respuesta inmunitaria, incapacitando a las personas afectadas para combatir eficazmente los patógenos intracelulares. Como resultado, son altamente susceptibles a infecciones oportunistas, como infecciones fúngicas, candidiasis mucocutánea e infecciones micobacterianas. Además, la hipersensibilidad de tipo IV sirve de base para la prueba del derivado proteico purificado, que se utiliza para diagnosticar la tuberculosis.

Los eventos adversos se producen debido a reacciones de hipersensibilidad retardada cuando el sistema inmunitario tiene una interacción indeseable con un antígeno. Las causas comunes de las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV incluyen:

- *Mycobacterium tuberculosis*
- Hongos
- Parásitos
- Metales, como el níquel
- Órganos trasplantados
- Medicamentos
- Cosméticos y artículos de cuidado personal
- Infecciones virales
- Infecciones *por micoplasma*

### **Fisiopatología:**

La fisiopatología de la hipersensibilidad de tipo IV varía según la causa subyacente. Las reacciones de hipersensibilidad retardada se clasifican en cuatro tipos distintos, según el tipo de linfocito T implicado (CD4 T cooperador tipo 1 [Th1] o tipo 2 [Th2]) y las citocinas o quimiocinas específicas que producen.

Muchas reacciones de hipersensibilidad retardada se deben a la exposición a fármacos. En su estado nativo, la mayoría de los fármacos son demasiado pequeños para interactuar con los receptores inmunitarios con la suficiente fuerza como para estimular los linfocitos B y T. Sin embargo, al unirse a proteínas intracelulares como la albúmina o las integrinas, alcanzan el tamaño suficiente para actuar como haptenos. Este complejo hapteno-transportador funciona como un nuevo autoantígeno y puede estimular una respuesta inmunitaria tanto de los linfocitos B como de los linfocitos T al presentarse al complejo HLA. Los fármacos que inicialmente no son reactivos, pero que se vuelven reactivos tras metabolizarse en el hígado, formando un hapteno, se denominan "prohaptenos". Por otro lado, algunos fármacos pueden unirse directa y reversiblemente a los receptores inmunitarios, un mecanismo conocido como "reacciones pi". Esta interacción estimula los linfocitos T y provoca reacciones de hipersensibilidad.

### **Subdivisiones de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV**

**Tipo IVa:** Ejemplos comunes de reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo IVa incluyen la dermatitis de contacto, que también puede presentar reacciones de tipo IVc, y la hipersensibilidad granulomatosa. En estas reacciones, las células Th1 activadas secretan citocinas como el interferón (IFN)- $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , que activan aún más a los macrófagos. Estas citocinas reclutan células inmunitarias adicionales al foco de infección. Los macrófagos se transforman en histiocitos epitelioides, lo que aumenta su capacidad para eliminar patógenos intracelulares. Las células epitelioides se fusionan para formar células gigantes multinucleadas y, junto con los macrófagos y los linfocitos, crean un granuloma que contiene el antígeno. Ejemplos de hipersensibilidad granulomatosa incluyen la sarcoidosis, la tuberculosis y la enfermedad de Crohn.

La dermatitis de contacto ocurre cuando los alérgenos de contacto penetran el estrato córneo de la piel y se unen a las proteínas de la piel, formando complejos hapteno-proteína. Las células de Langerhans engullen el complejo hapteno y lo presentan a las células T en los ganglios linfáticos. Después de la exposición inicial, el paciente desarrolla células T de memoria específicas del hapteno, que experimentan una expansión clonal y circulan por todo el cuerpo hasta que son reclutadas a la piel tras la reexposición al antígeno agresor. Después de la exposición inicial al hapteno, las células de Langerhans maduran y expresan CD83, moléculas de adhesión (como la molécula de adhesión intercelular-1 [ICAM-1]) y moléculas estimuladoras (incluidas CD40, CD80 y CD86). Tras la reexposición al mismo antígeno, las células presentadoras de antígeno presentan el complejo hapteno a las células T de memoria en la dermis y la epidermis.

El daño inicial se debe principalmente a la infiltración de células T CD8<sup>+</sup> de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la piel, lo que induce la apoptosis de los queratinocitos a través de la vía perforina/granzima o Fas/FasL. Esto provoca edema intercelular y vesiculación debido a la escisión de las moléculas de adhesión intracelular y la infiltración de linfocitos en la epidermis. Las células T CD8<sup>+</sup> infiltradas liberan citocinas como IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , que estimulan a los queratinocitos, lo que resulta en la regulación positiva de las moléculas ICAM-1 y MHC de clase II. Esta cascada recluta neutrófilos, macrófagos y eosinófilos, lo que causa inflamación, hinchazón, picazón y dolor en la piel. El papel preciso de las células T CD4<sup>+</sup> sigue sin estar claro, ya que aparecen más tarde en la reacción que las células T CD8<sup>+</sup>. Estas células T CD4<sup>+</sup> también secretan grandes cantidades de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  y pueden contribuir a la citotoxicidad contra las células que

expresan MHC II, actuar como mediadores de la respuesta inflamatoria o cumplir una función reguladora.

**Tipo IVb:** Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IVb involucran a células Th2 que secretan interleucinas, como IL-4, IL-13 e IL-5, lo que promueve la producción de IgE e IgG4 por parte de las células B, a la vez que desencadena una respuesta inflamatoria de eosinófilos y mastocitos. Es probable que estas reacciones se asocien con DRESS/DIHS y asma alérgica.

La fisiopatología exacta del DRESS/DIHS sigue siendo incierta. Actualmente, se cree que dos mecanismos predominantes contribuyen a su patogénesis: una respuesta inmunitaria específica a fármacos y la reactivación del VHH, seguida de una respuesta inmunitaria antiviral posterior. El fármaco causante actúa como un hapteno, con evidencia de sesgo Th2 en la respuesta inmunitaria, indicado por el aumento de los niveles de IL-5. Además, casi el 75 % de los pacientes con DRESS/DIHS experimentan la reactivación de virus de la familia Herpesviridae, como el VHH-6, el VHH-7, el VEB y el CMV.

Algunos autores sugieren que la reactivación del síndrome DRESS/DIHS se debe a un estado de inmunodepresión en las etapas iniciales, ya que el número de células T reguladoras aumenta mientras que el recuento de células B y los niveles de inmunoglobulinas disminuyen. Otros creen que ciertos fármacos, como el ácido valproico y la amoxicilina, promueven directamente la replicación del HHV-6 y el CMV. El síndrome DRESS/DIHS es más común en pacientes que toman alopurinol y son portadores del alelo HLA-B\*58:01. Curiosamente, el síndrome DRESS/DIHS asociado al abacavir se presenta solo en pacientes con el alelo HLA-B\*57:01. La carbamazepina es otro desencadenante común, especialmente en pacientes de ascendencia china Han, tailandesa, malaya e india con el alelo HLA-B\*15:02.

**Tipo IVc:** Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IVc involucran linfocitos T citotóxicos que migran a focos de inflamación, como el hígado o la piel, induciendo la muerte celular principalmente por apoptosis. Los expertos creen que estos linfocitos T citotóxicos participan en reacciones a fármacos, como dermatitis de contacto, erupciones medicamentosas maculopapulares y ampollas, hepatitis inducida por fármacos, nefritis intersticial o neumonitis. Se cree que tanto el SSJ como la NET también involucran reacciones de hipersensibilidad de tipo IVc. La perforina, la granzima B y la granulisina

median los efectos citotóxicos. Las reacciones de tipo IVc pueden presentarse como reacciones medicamentosas exantemáticas o limitarse a un solo órgano sin afectación cutánea.

Los pacientes con ciertos haplotipos HLA tienen predisposición al SSJ y la NET. Estos haplotipos son específicos de ciertas etnias y medicamentos. Por ejemplo, los pacientes con variantes de la enzima citocromo P450 2C9, que resultan en una depuración reducida del fármaco, tienen mayor riesgo de reacciones cutáneas graves debido a la fenitoína. De igual manera, las personas con un fenotipo acetilador lento, que altera la desintoxicación de los metabolitos reactivos del fármaco, tienen un riesgo elevado de NET al exponerse a sulfonamidas. El paso inicial en la patogénesis del SSJ y la NET implica la unión del fármaco al receptor HLA en las células presentadoras de antígenos o directamente al receptor de células T.

Los investigadores proponen varios modelos que explican cómo diferentes fármacos inducen la activación de las células T en pacientes con SJS y TEN:

- Hipersensibilidad a fármacos inducida por betalactámicos: El antígeno se une covalentemente a una proteína, formando un complejo hapteno-transportador. Este complejo desencadena una respuesta inmunitaria al presentarse al receptor de células T con la molécula HLA.
- SJS/NET inducido por carbamazepina: en pacientes con HLA B\*15:02, la carbamazepina o su metabolito se une directamente a la molécula HLA o al receptor de células T, causando así SJS y NET.
- SJS y TEN relacionados con abacavir: esto ocurre cuando el fármaco se une a la molécula HLA, lo que induce un cambio conformacional que altera los péptidos presentados a las células T, desencadenando así una respuesta de las células T.
- Unión al receptor de células T: cuando un fármaco se une al receptor de células T, puede inducir cambios conformacionales que modifican los péptidos presentados a las células T, desencadenando así una respuesta de las células T.

Una vez activados, los linfocitos T CD8+ citotóxicos liberan proteínas que inducen la necrólisis epidérmica. Las células asesinas naturales (NK) y las células Th17 también contribuyen al proceso. El desprendimiento epidérmico completo se produce con la

participación de la granulicina, el ligando Fas, la perforina o granzima, el TNF- $\alpha$ , la IL-15 y el ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF.

Los expertos creen que la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) inmunomediada ocurre cuando un fármaco se une covalentemente a los tejidos del huésped, alterando los péptidos presentes. Estos péptidos alterados pueden actuar como toxinas directas o aparecer como nuevos antígenos, desencadenando una respuesta inmunitaria.

**Tipo IVd:** La hipersensibilidad de tipo IVd se debe a las respuestas inmunitarias CD8+ y Th17, lo que provoca inflamación neutrofílica. Durante la sensibilización, las células CD8+ y Th17 se activan y, en la fase de elicitación, migran a la piel, liberando quimiocinas como IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$  y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Estas quimiocinas atraen a los neutrófilos, lo que provoca la formación de pústulas estériles. Una manifestación clínica clave de esta reacción incluye la AGEP y la psoriasis pustulosa.

### Cuadro clínico:

Cuadro clínico general de hipersensibilidad tipo IV

Las manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado y del tipo de exposición al antígeno. A continuación, se describen los signos y síntomas generales:

#### 1. Manifestaciones cutáneas (las más comunes)

- **Dermatitis por contacto:**
  - Eritema (enrojecimiento de la piel).
  - Vesículas o ampollas que pueden romperse y formar costras.
  - Prurito intenso (picazón).
  - Aparición en áreas expuestas al alérgeno (ejemplo: níquel, hiedra venenosa, látex).

#### 2. Manifestaciones respiratorias

- **Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca):**
  - Tos seca.

- Disnea progresiva (dificultad para respirar).
- Fiebre leve y malestar general.
- Aparición de síntomas tras la exposición a antígenos inhalados (moho, polvos orgánicos).

### 3. Manifestaciones sistémicas

- **Reacciones granulomatosas crónicas:**
  - Asociadas a infecciones como **tuberculosis, lepra o histoplasmosis**.
  - Formación de granulomas en los tejidos, que consisten en agregados de macrófagos y linfocitos T.

### 4. Afectación en órganos específicos

- **Tiroiditis autoinmune (p. ej., tiroiditis de Hashimoto):**
  - Hipotiroidismo progresivo.
  - Bocio (agrandamiento de la tiroides).
- **Diabetes tipo 1:**
  - Hiperglucemia.
  - Pérdida de peso y poliuria (orina excesiva) en etapas iniciales.
- **Rechazo de trasplantes (rechazo agudo mediado por células):**
  - Inflamación localizada en el órgano trasplantado.
  - Disfunción progresiva del órgano (por ejemplo, insuficiencia renal en trasplante de riñón).
- **Esclerosis múltiple (afectación neurológica):**
  - Parestesias, debilidad muscular.
  - Alteraciones visuales (neuritis óptica).

### 5. Ejemplos clínicos frecuentes

- **Tuberculina positiva (prueba de Mantoux):**
  - Induración y eritema en el sitio de inyección de PPD (antígeno tuberculoso) entre 48-72 horas.
- **Reacciones a fármacos mediadas por células T:**
  - Exantemas o erupciones cutáneas.

- Síndrome de Stevens-Johnson (en casos severos).

#### Características clave del cuadro clínico

1. **Inicio tardío:** entre 24 y 72 horas tras la exposición al antígeno.
2. **Localización específica:** según el sitio de exposición (piel, pulmones, órganos trasplantados).
3. **Crónica en enfermedades granulomatosas:** persistencia de inflamación y formación de granulomas en respuesta a antígenos difíciles de eliminar.

#### Diagnóstico:

#### Diagnóstico de la Hipersensibilidad Tipo IV

El diagnóstico de la hipersensibilidad tipo IV se basa en una combinación de historia clínica, pruebas específicas y hallazgos relacionados con la activación de la respuesta inmune mediada por células T. A continuación, se describen los pasos generales para su diagnóstico:

#### 1. Historia clínica

- **Exposición previa a antígenos sospechosos:**
  - Contacto con sustancias alergénicas (níquel, hiedra venenosa, látex, etc.).
  - Infecciones previas (tuberculosis, hongos, etc.).
  - Uso de medicamentos asociados a reacciones retardadas (antibióticos, anticonvulsivantes).
- **Síntomas relacionados con inflamación localizada o sistémica:**
  - Dermatitis de contacto, rechazo de trasplantes, reacciones respiratorias o granulomatosas.

#### 2. Exploración física

- **Evaluación cutánea:**
  - Presencia de eritema, vesículas, ampollas o placas hiperqueratósicas.
- **Signos sistémicos o locales:**
  - Disfunción de órganos (p. ej., en el rechazo de trasplantes).

- Formación de granulomas visibles en estudios de imagen o biopsias.

### 3. Pruebas diagnósticas específicas

#### **A. Pruebas cutáneas**

- **Prueba de parche (patch test):**
  - Se aplica el antígeno sospechoso sobre la piel con parches adhesivos.
  - Se evalúa la reacción a las 48-72 horas.
  - Resultados positivos: eritema, induración o vesículas en el sitio de aplicación.
- **Prueba de la tuberculina (Mantoux):**
  - Inyección intradérmica de 0.1 mL de PPD (derivado proteico purificado de *Mycobacterium tuberculosis*).
  - Evaluación a las 48-72 horas:
    - **Positivo:** Induración  $\geq 10$  mm (en personas sin factores de riesgo) o  $\geq 5$  mm (en inmunocomprometidos).

#### **B. Estudios serológicos y microbiológicos**

- **Detección de infecciones subyacentes:**
  - Cultivos o PCR para identificar micobacterias, hongos u otros microorganismos.

### 4. Estudios de imagen

- **Radiografías o tomografías:**
  - Útiles en casos de granulomatosis crónica, neumonitis por hipersensibilidad o tuberculosis.
  - Ejemplo: cavitaciones pulmonares o patrones intersticiales en la tuberculosis.

### 5. Biopsia

- **Hallazgos histopatológicos:**

- Infiltrados de linfocitos T y macrófagos.
- Granulomas (en infecciones crónicas o enfermedades granulomatosas).
- Ausencia de depósitos de inmunocomplejos (diferencia con hipersensibilidad tipo III).

## 6. Diagnósticos diferenciales

- **Dermatitis atópica o seborreica.**
- **Reacciones de hipersensibilidad tipo I, II o III.**
- **Enfermedades autoinmunes específicas (lupus, artritis reumatoide).**
- 

### **Tratamiento:**

El tratamiento de la hipersensibilidad tipo IV tiene como objetivo eliminar la exposición al antígeno, controlar la inflamación y prevenir complicaciones. Este manejo incluye tanto medidas no farmacológicas como farmacológicas, ajustadas según la severidad y el órgano afectado.

### **Tratamiento no farmacológico**

#### **1. Identificación y eliminación del antígeno desencadenante:**

- Suspender el uso de sustancias o productos que hayan provocado la reacción (p. ej., joyas con níquel, guantes de látex, medicamentos específicos).
- En neumonitis por hipersensibilidad, evitar la exposición a partículas orgánicas (moho, polvo de aves).

#### **2. Cuidado de la piel (en dermatitis de contacto):**

- Lavado suave con agua y jabón para eliminar residuos del alérgeno.
- Uso de ropa de algodón para evitar irritación adicional.
- Compresas frías para aliviar la inflamación.

#### **3. Rehabilitación en casos de afectación crónica:**

- En rechazo de trasplantes, educación sobre signos de alerta para buscar atención oportuna.
- Terapia respiratoria en neumonitis o enfermedades pulmonares crónicas.

## Tratamiento farmacológico

### 1. Casos leves (*dermatitis de contacto localizada*)

- **Corticosteroides tópicos:**
  - **Hidrocortisona crema al 1%:**
    - Aplicar una capa fina 2-3 veces al día durante 7-10 días.
  - **Betametasona crema (0.1%):**
    - Aplicar 1-2 veces al día por 7 días en lesiones más severas.
- **Antihistamínicos orales** (para aliviar el prurito):
  - **Loratadina:** 10 mg/día por vía oral.
  - **Cetirizina:** 10 mg/día por vía oral.

### 2. Casos moderados (*inflamación extensa o sistémica*)

- **Corticosteroides sistémicos:**
  - **Prednisona:**
    - Dosis: 0.5-1 mg/kg/día por vía oral durante 1-2 semanas, con reducción progresiva.
- **Inmunomoduladores tópicos** (alternativa en dermatitis de contacto crónica):
  - **Tacrolimus pomada (0.03-0.1%):**
    - Aplicar 2 veces al día en áreas afectadas.

### 3. Casos severos (*neumonitis por hipersensibilidad, rechazo de trasplantes, granulomatosis*)

- **Corticosteroides intravenosos** (en reacciones graves):
  - **Metilprednisolona:**
    - Dosis: 500-1000 mg/día por vía intravenosa durante 3 días (en pulsos), seguida de prednisona oral.
- **Inmunosupresores (en rechazo de trasplantes o enfermedades autoinmunes graves):**
  - **Ciclofosfamida:**
    - Dosis: 1-2 mg/kg/día por vía oral.
  - **Tacrolimus:**

- Dosis inicial: 0.1-0.3 mg/kg/día por vía oral en dos dosis divididas.
- **Micofenolato mofetilo:**
  - Dosis: 1-3 g/día por vía oral.
- **Antibióticos específicos** (si hay infecciones subyacentes):
  - Ejemplo: **Isoniazida (INH)** para tuberculosis latente.
    - Dosis: 5 mg/kg/día por vía oral durante 6-9 meses.

#### **4. Terapias biológicas (casos refractarios)**

- **Rituximab:**
  - Dosis: 375 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana durante 4 semanas (en enfermedades autoinmunes específicas o rechazo crónico).

#### Seguimiento y prevención

##### **1. Monitoreo clínico:**

- Revisión periódica de la respuesta al tratamiento y control de efectos adversos.

##### **2. Medidas preventivas:**

- Uso de protectores cutáneos o guantes en pacientes expuestos a alérgenos.
- Vacunación y tratamiento profiláctico en pacientes con infecciones crónicas (como tuberculosis).

## Inmunodeficiencia primaria

### Definición

La inmunodeficiencia primaria (IDP) es un grupo heterogéneo de trastornos genéticos caracterizados por defectos en uno o más componentes del sistema inmunológico, lo que resulta en una respuesta inmunitaria deficiente o ausente. Esto predispone a las personas afectadas a infecciones recurrentes, severas o inusuales, así como a enfermedades autoinmunes, inflamatorias o cáncer.

### Clasificación inmunodeficiencias primaria:

1. Deficiencia de linfocitos B (humoral)
2. Deficiencia de linfocitos T (celular) Deficiencia de linfocitos B y T (combinada)
3. Defectos de fagocitosis
4. Defectos de complemento
5. Asociadas a un fenotipo característico
6. Otras

### Epidemiología

En Corea, se observaron un total de 152 pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) entre 2001 y 2005. La prevalencia fue de 11,25 por millón de niños. Las inmunodeficiencias más frecuentes fueron las deficiencias de anticuerpos (53,3 %) (n = 81), seguidas de los trastornos fagocíticos (28,9 %) (n = 44). Suecia realizó un estudio sobre la frecuencia de este problema entre 1974 y 1979, que dio como resultado 201 casos notificados. Las deficiencias de anticuerpos fueron las más frecuentes (45,0 %), seguidas de los trastornos fagocíticos (22,0 %) y las deficiencias combinadas de células T y B (20,8 %). En un hospital terciario de Taiwán, de enero de 1985 a octubre de 2004, se identificaron 37 pacientes con inmunodeficiencias primarias: la prevalencia más alta correspondió a la deficiencia de anticuerpos (46%), seguida de la función fagocítica defectuosa (24%) y las inmunodeficiencias de células T (19%). En Sudáfrica, se realizó un estudio en 168 pacientes diagnosticados con EIP de 1983 a 2009, predominaron las deficiencias de anticuerpos (51%). De manera similar, en Singapur, entre 1990 y 2000, se identificaron 39

pacientes con EIP, y la deficiencia de anticuerpos (41%) fue la más prevalente. La prevalencia de la inmunodeficiencia variable común (IDCV) varía ampliamente en todo el mundo.

## Etiología

Las inmunodeficiencias primarias son resultado de defectos intrínsecos en las células inmunitarias, como los linfocitos T, los componentes del complemento y los fagocitos. La neumonía recurrente causada por bacterias extracelulares sugiere una deficiencia de anticuerpos. Por otro lado, las infecciones fúngicas recurrentes pueden deberse a una deficiencia de linfocitos T.

Los trastornos de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) son incompatibles con la vida y los niños afectados suelen fallecer en los dos primeros años de vida. La IDCG es más frecuente en varones. En más del 50 % de los casos, está causada por un defecto genético en el cromosoma X. El gen defectuoso codifica la cadena gamma del receptor de la interleucina-2 (IL-2). Esta cadena forma parte molecular de los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-11, IL-15 e IL-21. Por otro lado, pocos casos de IDCG son causados por genes defectuosos que codifican la adenosina deaminasa o la nucleósido fosforilasa. La deficiencia de estas enzimas provoca la inhibición de la ribonucleótido reductasa, lo que conlleva un defecto en la síntesis de ADN y la replicación celular. La mutación en los genes que codifican *RAG1* o *RAG2* causa una forma autosómica recesiva de IDCG.

La anomalía de DiGeorge se debe a un defecto en la tercera y cuarta bolsas faríngeas que causa una anomalía del desarrollo del timo. El defecto de las células T varía según la gravedad de la lesión tímica. Estos bebés presentan una monosomía parcial de 22q11-pter o 10p.

En el síndrome del leucocito desnudo, existe una mutación en el gen que codifica el transactivador del MHC de clase II (CIITA), lo que provoca la ausencia de la molécula del MHC de clase II en las células presentadoras de antígenos, como los macrófagos y las células dendríticas. Una mutación en el gen que codifica la proteína asociada al transporte (TAP) provoca la ausencia de la expresión de la molécula del MHC de clase I, lo que se manifiesta por una deficiencia de linfocitos T CD8+.

## Fisiopatología

Su fisiopatología se centra en alteraciones intrínsecas que afectan las líneas celulares inmunológicas, las moléculas efectoras o los procesos que median la respuesta inmunitaria. Estas alteraciones están determinadas por mutaciones genéticas que impactan diferentes componentes del sistema inmune innato y adaptativo.

En el sistema inmune **innato**, los defectos pueden involucrar a células fagocíticas (macrófagos y neutrófilos), células NK, o proteínas del complemento. Por ejemplo, en enfermedades como la enfermedad granulomatosa crónica, los neutrófilos son incapaces de generar especies reactivas de oxígeno para eliminar microorganismos ingeridos, lo que predispone a infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes. Asimismo, las deficiencias en el sistema del complemento, como en la deficiencia de C3, comprometen la opsonización y la lisis de patógenos, debilitando la primera línea de defensa inmunológica.

En el sistema inmune **adaptativo**, los defectos pueden ser consecuencia de anomalías en las células T, células B o ambas. Por ejemplo, en los síndromes de inmunodeficiencia combinada grave (SCID), la función de los linfocitos T está gravemente comprometida debido a mutaciones que afectan el desarrollo de estas células (como en la deficiencia de la cadena gamma común) o su respuesta a señales cruciales. Esto no solo afecta la inmunidad celular, sino que también impide la activación adecuada de las células B, dado que las células T colaboradoras son esenciales para la producción de anticuerpos. Las inmunodeficiencias humorales, como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, están marcadas por la incapacidad de las células B para madurar adecuadamente y producir anticuerpos funcionales, lo que resulta en infecciones recurrentes por bacterias encapsuladas.

Además, existen alteraciones genéticas que afectan tanto el sistema inmune adaptativo como el innato, como ocurre en el síndrome de hiper-IgM, donde una deficiencia en las interacciones entre las células T y B conduce a niveles anormales de inmunoglobulinas y una incapacidad para combatir infecciones adecuadamente. En algunos casos, las mutaciones afectan a componentes regulatorios del sistema inmunológico, lo que resulta en autoinmunidad, ya que las células inmunes no logran distinguir adecuadamente entre tejidos propios y no propios.

En el núcleo de la fisiopatología de las IDP también se encuentra una disfunción en los mecanismos de reparación del ADN, señalización intracelular y tráfico de proteínas, los cuales son fundamentales para el desarrollo y función inmunitaria. Estas anomalías pueden causar un espectro de presentaciones clínicas que van desde infecciones recurrentes hasta manifestaciones autoinflamatorias y malignas, dependiendo de los componentes afectados.

### **Cuadro clínico:**

Cuadro clínico general de las inmunodeficiencias primarias (IDP)

Aunque el cuadro clínico puede variar según el tipo específico de IDP, hay características comunes que indican una alteración del sistema inmunológico. Estos síntomas suelen incluir:

**1. Infecciones recurrentes:**

- Respiratorias: sinusitis, otitis media, neumonía.
- Gastrointestinales: diarrea crónica, infecciones por *Giardia lamblia*.
- Piel: abscesos cutáneos recurrentes, celulitis.
- Sistémicas: sepsis, meningitis.

**2. Infecciones graves o poco comunes:**

- Causadas por microorganismos oportunistas, como *Pneumocystis jirovecii* o micobacterias no tuberculosas.

**3. Resistencia inadecuada a tratamientos estándar:**

- Infecciones que no responden bien a los antibióticos habituales.

**4. Complicaciones autoinmunes:**

- Artritis, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia inmune.

**5. Retraso en el crecimiento y desarrollo:**

- Asociado con infecciones crónicas y desnutrición por malabsorción.

**6. Alergias o inflamación excesiva:**

- Eczema, asma o reacciones alérgicas graves.

**7. Predisposición al cáncer:**

- Linfomas, leucemias u otros tumores relacionados con el sistema inmunológico.

Cuadro clínico específico según el tipo de IDP

**1. Deficiencias de anticuerpos (inmunidad humoral):**

- Infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior e inferior (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).
- Diarrea crónica por *Giardia*.
- Ejemplo: Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

**2. Inmunodeficiencia combinada severa (SCID):**

- Infecciones graves por virus, bacterias, hongos u oportunistas.
- Candidiasis oral crónica, diarrea crónica, neumonitis intersticial.
- Retraso en el crecimiento desde los primeros meses de vida.

**3. Deficiencia de fagocitos:**

- Infecciones cutáneas recurrentes, abscesos profundos, y neumonías por bacterias piogénicas.
- Ejemplo: Enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

**4. Deficiencias del sistema del complemento:**

- Infecciones recurrentes por bacterias encapsuladas (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*).
- Mayor riesgo de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico.

**5. Síndrome de Hiper-IgE (Síndrome de Job):**

- Eczema severo, abscesos cutáneos recurrentes con poca inflamación.
- Infecciones respiratorias recurrentes, fracturas óseas frecuentes.

**6. Deficiencia de linfocitos T (inmunidad celular):**

- Infecciones graves por virus (CMV, EBV), hongos (*Candida*, *Aspergillus*) y protozoos (*Cryptosporidium*).
- Retraso en la curación de heridas quirúrgicas o infecciones de sitio quirúrgico.

Criterios de alerta para sospecha de IDP (10 señales de la Jeffrey Modell Foundation):

1. Ocho o más infecciones nuevas de oído en un año.
2. Dos o más infecciones graves de senos paranasales en un año.
3. Dos o más meses de uso de antibióticos con poca efectividad.

4. Dos o más neumonías en un año.
5. Retraso en el crecimiento o en la ganancia de peso.
6. Abscesos recurrentes en piel u órganos profundos.
7. Aftas persistentes en la boca o infecciones micóticas en la piel.
8. Necesidad de antibióticos intravenosos para tratar infecciones.
9. Dos o más infecciones profundas, como septicemia.
10. Antecedentes familiares de IDP.

### **Diagnóstico:**

El diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria (IDP) implica una combinación de evaluación clínica, pruebas de laboratorio específicas y, en algunos casos, análisis genéticos. El objetivo es identificar el tipo específico de defecto inmunológico y dirigir un tratamiento adecuado.

Pasos para el diagnóstico

#### **1. Historia clínica detallada**

- Infecciones recurrentes, graves, poco comunes o persistentes.
- Antecedentes familiares de IDP o muerte infantil por infecciones.
- Presencia de enfermedades autoinmunes, alergias graves o tumores.

#### **2. Examen físico**

- Signos de infecciones crónicas (linfadenopatía, hepatoesplenomegalia).
- Retraso en el crecimiento y desarrollo.
- Alteraciones cutáneas como eccema, abscesos o infecciones micóticas.

#### **3. Pruebas de laboratorio básicas**

- **Hemograma completo:**
  - Cuenta total y diferencial de leucocitos (linfopenia o neutropenia).
- **Velocidad de sedimentación globular (VSG) o PCR:** para identificar inflamación crónica.

#### **4. Evaluación inmunológica inicial**

- **Cuantificación de inmunoglobulinas** (IgG, IgA, IgM, IgE):
  - Hipogammaglobulinemia o ausencia de ciertos isotipos.
- **Prueba de respuesta a vacunas:**
  - Evaluación de anticuerpos específicos tras la vacunación (ej., vacuna neumocócica o tétanos).
- **Medición del complemento sérico** (CH50 o AH50):
  - Para detectar deficiencias en la vía clásica o alternativa del complemento.

#### **5. Evaluación funcional del sistema inmunológico**

- **Estudios de linfocitos T y B:**
  - Fenotipificación por citometría de flujo para determinar subpoblaciones de linfocitos.
  - Evaluación de la proliferación linfocitaria ante estímulos mitogénicos (ej., fitohemaglutinina).
- **Pruebas de fagocitosis:**
  - Test de reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) o pruebas de oxidación del dihidrorodamina (DHR) en sospecha de enfermedad granulomatosa crónica.

#### **6. Pruebas específicas**

- **Estudios genéticos:**
  - Identificación de mutaciones genéticas específicas relacionadas con IDP.
  - Ejemplo: *BTK* en agammaglobulinemia ligada al X, *IL2RG* en inmunodeficiencia combinada severa.
- **Pruebas de funcionalidad del complemento:**
  - CH50 reducido en deficiencias del complemento clásico.

#### **7. Imágenes diagnósticas (según indicación)**

- Radiografía o tomografía para evaluar infecciones pulmonares o senos paranasales.
- Ecografía abdominal en casos de hepatoesplenomegalia o abscesos profundos.

## 8. Diagnóstico diferencial

Es crucial descartar:

- Inmunodeficiencias secundarias (infección por VIH, desnutrición, quimioterapia).
- Enfermedades autoinmunes aisladas.
- Alergias graves o enfermedades inflamatorias.

Indicadores clave para sospechar IDP

- Infecciones graves, recurrentes o persistentes desde la infancia.
- Respuesta inadecuada a tratamientos antimicrobianos estándar.
- Antecedentes familiares de IDP o consanguinidad.

Criterios de sospecha de IDP (10 señales de alerta)

1. **Ocho o más infecciones nuevas de oído** en un año.
2. **Dos o más infecciones graves de senos paranasales** en un año.
3. **Dos o más meses de uso de antibióticos** con poca mejoría.
4. **Dos o más neumonías** en un año.
5. **Retraso en el crecimiento** o en la ganancia de peso.
6. **Abscesos recurrentes profundos** en piel u otros órganos.
7. **Aftas persistentes en la boca** o infecciones micóticas en la piel después de un año de edad.
8. **Necesidad de antibióticos intravenosos** para tratar infecciones.
9. **Dos o más infecciones profundas** (ej., septicemia, meningitis).
10. **Historia familiar de IDP.**

Si un paciente presenta **dos o más de estas señales**, se recomienda evaluar en profundidad su sistema inmunológico.

Criterios diagnósticos específicos según el tipo de IDP

1. **Deficiencias de anticuerpos**

- Niveles bajos o ausentes de IgG, IgA o IgM en suero.
- Falta de respuesta adecuada a vacunas específicas (neumocócica, tétanos).
- Ejemplo:
  - *Agammaglobulinemia ligada al X*: Ausencia de células B CD19+ y mutación en el gen *BTK*.

## 2. Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

- Linfopenia severa (<3000 células/ $\mu$ L) con linfocitos T marcadamente reducidos o ausentes.
- Alteración funcional de linfocitos T en pruebas in vitro.
- Mutaciones en genes como *IL2RG*, *ADA* o *RAG1/2*.

## 3. Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)

- Alteración en la prueba de oxidación del dihidrorodamina (DHR) o test de reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT).
- Infecciones recurrentes por organismos catalasa positivos (*Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*).
- Mutación en genes como *CYBB*.

## 4. Deficiencia del complemento

- Actividad reducida o ausente en pruebas funcionales del complemento (CH50, AH50).
- Infecciones recurrentes por bacterias encapsuladas (*Neisseria meningitidis*).

## 5. Síndrome de Hiper-IgE (Síndrome de Job)

- Niveles de IgE sérica >2000 UI/mL.
- Abscesos cutáneos recurrentes, fracturas óseas frecuentes, eczema severo.
- Mutación en el gen *STAT3*.

### Tratamiento:

#### Tratamiento no farmacológico

##### 1. Medidas generales

- **Higiene estricta:**
  - Lavado frecuente de manos y evitar el contacto con personas enfermas.

- Uso de mascarillas en situaciones de alto riesgo de exposición.
- **Vacunación:**
  - Aplicación de vacunas **no vivas** (ej., vacuna antineumocócica, antigripal inactivada).
  - Contraindicadas: Vacunas vivas atenuadas (*sarampión, rubéola, varicela, BCG*) en pacientes con defectos de inmunidad celular o combinada severa.
- **Nutrición adecuada:**
  - Dieta rica en proteínas, vitaminas y minerales para fortalecer el sistema inmunológico.
  - Suplementos nutricionales en casos de malabsorción o retraso en el crecimiento.

## **2. Rehabilitación y soporte psicológico**

- **Terapia psicológica:**
  - Para abordar el impacto emocional de infecciones recurrentes y enfermedades crónicas.
- **Grupos de apoyo:**
  - Contacto con asociaciones de pacientes y familiares para mejorar la calidad de vida.

## **3. Educación del paciente y la familia**

- Reconocimiento temprano de infecciones para evitar complicaciones graves.
- Información sobre la importancia de la adherencia al tratamiento.

## **4. Protección ambiental**

- Evitar exposición a ambientes contaminados (moho, polvo, humo de cigarrillo).
- Uso de agua potable segura para prevenir infecciones por *Cryptosporidium*.

## Tratamiento farmacológico

### 1. Terapia de reemplazo con inmunoglobulinas (IgIV o IgSC)

- Indicada en deficiencias de anticuerpos.
- Dosis:
  - **IgIV:** 400-600 mg/kg cada 3-4 semanas.
  - **IgSC:** 100-150 mg/kg semanalmente.

### 2. Antibióticos profilácticos

- Prevención de infecciones recurrentes.
  - **Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX):** 5 mg/kg/día (de TMP).
  - **Azitromicina:** 10 mg/kg una vez a la semana.

### 3. Tratamiento de infecciones activas

- Selección basada en el microorganismo causal:
  - **Bacterianas:** Cefalosporinas, carbapenémicos o quinolonas.
  - **Fúngicas:** Voriconazol, fluconazol o anfotericina B.
  - **Virales:** Aciclovir para herpes, ganciclovir para CMV.

### 4. Trasplante de médula ósea o células madre hematopoyéticas (TMO/HSCT)

- Curativo en inmunodeficiencias combinadas severas (SCID) y otras IDP graves.
- Requiere acondicionamiento previo con quimioterapia leve o ablativa.

### 5. Terapia génica

- Opcional en algunas IDP con defectos genéticos identificados, como SCID ligada al X o deficiencia de ADA.

### 6. Factores de crecimiento hematopoyético

- **Filgrastim (G-CSF):** Para neutropenia severa.
  - Dosis: 5 µg/kg/día subcutáneo.

## 7. Corticoides e inmunosupresores

- Manejo de complicaciones autoinmunes (artritis, anemia hemolítica):
  - **Prednisona:** 1-2 mg/kg/día.
  - **Rituximab:** 375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 semanas.

### Combinación de enfoques

El tratamiento farmacológico y no farmacológico debe ser complementario:

- La terapia de reemplazo con IgG reduce infecciones graves, pero las medidas no farmacológicas mejoran la prevención y calidad de vida.
- El manejo personalizado por un inmunólogo es esencial para optimizar la estrategia terapéutica.

## **Inmunodeficiencia secundaria:**

### **Definición:**

La **inmunodeficiencia secundaria (IDS)** se refiere a un estado de disfunción o debilitamiento del sistema inmunológico que se desarrolla como resultado de factores externos o condiciones adquiridas, a diferencia de las inmunodeficiencias primarias, que son de origen genético.

En las inmunodeficiencias secundarias, la función inmune previamente normal se ve alterada por causas subyacentes como enfermedades, tratamientos médicos, infecciones, desnutrición o exposición a agentes tóxicos.

### **Epidemiología:**

Siete de cada diez mujeres embarazadas viviendo con VIH recibían tratamiento antirretroviral. Una expansión masiva de la terapia antirretroviral (TAR) ha reducido el número global de personas que mueren por causas relacionadas con el VIH a aproximadamente 1,1 millones en 2015, un 45 % menos que en 2005. Desde 2003, las muertes anuales relacionadas con el sida han disminuido un 43 %. En la región más afectada del mundo, África oriental y meridional, había 10,3 millones de personas en tratamiento; este número se ha duplicado desde 2010. Las muertes por infecciones oportunistas y otras enfermedades relacionadas con el SIDA han disminuido un 36% desde 2010. La población con alto riesgo de contraer VIH/SIDA incluye a los hombres que tienen sexo con hombres, las personas en prisiones y otros entornos cerrados, los consumidores de drogas inyectables, los trabajadores sexuales, las personas transgénero, los pacientes que reciben transfusiones de sangre o productos sanguíneos y los bebés nacidos de madres infectadas por el VIH.

### **Etiología:**

La inmunodeficiencia secundaria puede ser causada por fármacos, como esteroides, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato, metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus

y rapamicina, que afectan la función de los linfocitos T y B. Las infecciones virales también pueden causar inmunodeficiencia. Por ejemplo, el VIH causa el SIDA, que afecta principalmente a los linfocitos T CD4+ y regula negativamente la respuesta inmunitaria celular, lo que produce infecciones oportunistas y cánceres, que representan una amenaza para la salud humana.

La desnutrición es causa de deficiencia secundaria; por ejemplo, la desnutrición proteico-energética afecta la inmunidad celular y la fagocitosis; la ingestión de microorganismos se mantiene intacta, pero la capacidad de las células fagocíticas para destruir organismos intracelulares se ve afectada. La deficiencia nutricional puede ser consecuencia de cáncer, quemaduras, enfermedad renal crónica, politraumatismos e infecciones crónicas. Las deficiencias de zinc y hierro tienen diversos efectos sobre la inmunidad, incluyendo la reducción de la hipersensibilidad cutánea retardada. La suplementación con vitaminas (B6 y B12), selenio y cobre también es importante para el funcionamiento normal del sistema inmunitario

### **Fisiopatología:**

La fisiopatología de la inmunodeficiencia secundaria, también llamada inmunodeficiencia adquirida, se caracteriza por el deterioro de la función del sistema inmunitario debido a causas externas al propio sistema. Estos factores pueden ser infecciones, medicamentos, radioterapia, enfermedades crónicas o desnutrición, entre otros. El resultado final es una mayor susceptibilidad a infecciones y enfermedades.

El proceso fisiopatológico se puede resumir en los siguientes puntos:

1. **1. Causa extrínseca:**

La inmunodeficiencia secundaria se produce cuando una causa externa al sistema inmunitario afecta su funcionamiento.

2. **2. Deterioro de la función inmunitaria:**

La causa externa puede dañar o inhibir las células y moléculas del sistema inmunitario, como los linfocitos, anticuerpos o componentes del complemento.

3. **3. Mayor susceptibilidad a infecciones:**

La disminución de la función inmunitaria hace que el cuerpo sea más vulnerable a infecciones por patógenos que normalmente serían controlados por el sistema inmunitario.

#### 4. **4. Enfermedades asociadas:**

Dependiendo de la causa y la gravedad de la inmunodeficiencia, pueden manifestarse diversas enfermedades, como infecciones recurrentes, enfermedades autoinmunes o incluso algunos tipos de cáncer.

### **Cuadro clínico:**

El cuadro clínico de la **inmunodeficiencia secundaria (IDS)** es heterogéneo y depende de la causa subyacente, la gravedad de la inmunosupresión y la duración de la condición. A continuación, se describen las principales manifestaciones clínicas generales y específicas:

#### 1. Manifestaciones generales

Son comunes en la mayoría de los casos de IDS:

- **Infecciones recurrentes o severas:**
  - Más frecuentes, graves, o persistentes en comparación con individuos inmunocompetentes.
  - Mal controladas con tratamientos antimicrobianos estándar.
- **Infecciones oportunistas:**
  - Por microorganismos poco comunes en personas inmunocompetentes (ej., *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Mycobacterium avium*).
- **Fiebre persistente o recurrente:**
  - Sin una causa evidente en etapas iniciales.
- **Fatiga crónica y debilidad:**
  - Relacionadas con la disfunción inmune y el estrés metabólico.
- **Retraso en la curación de heridas:**
  - Indicativo de respuesta inmune comprometida.

- **Aumento de enfermedades malignas:**
  - Mayor riesgo de cánceres asociados a infecciones (ej., linfomas relacionados con *Epstein-Barr*, sarcoma de Kaposi en VIH).

## 2. Manifestaciones específicas según la causa subyacente

### a. Causas infecciosas

- **VIH/SIDA:**
  - Infecciones oportunistas: *Candida albicans* (candidiasis oral o esofágica), *Pneumocystis jirovecii* (neumonía), *Toxoplasma gondii* (encefalitis).
  - Síndrome constitucional: fiebre, pérdida de peso, diarrea crónica.
  - Neoplasias asociadas: sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt.
- **Tuberculosis:**
  - Reactivación de tuberculosis latente con formas extrapulmonares.
- **Citomegalovirus (CMV):**
  - Retinitis, colitis, neumonía o hepatitis en inmunodeprimidos.

### b. Tratamientos médicos (quimioterapia, corticoides, inmunosupresores)

- **Neutropenia inducida por quimioterapia:**
  - Infecciones bacterianas y fúngicas graves (*Escherichia coli*, *Candida*, *Aspergillus*).
  - Fiebre neutropénica persistente.
- **Uso crónico de corticoides:**
  - Reactivación de infecciones como *Mycobacterium tuberculosis* o herpes zóster.
  - Propensión a infecciones cutáneas recurrentes y mala cicatrización.

### c. Desnutrición

- Infecciones recurrentes y crónicas (respiratorias y gastrointestinales).

- Signos de deficiencia nutricional: piel seca, cabello quebradizo, pérdida de masa muscular.

#### **d. Enfermedades autoinmunes y tratamientos inmunosupresores**

- Mayor susceptibilidad a infecciones por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).
- Reactivación de virus latentes: VZV, CMV.

#### **e. Enfermedades malignas (linfomas, leucemias, mieloma múltiple)**

- Infecciones frecuentes debido a alteraciones en la producción de células inmunes.
- Infecciones respiratorias y septicemia por bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*.

#### **f. Diabetes mellitus**

- Propensión a infecciones cutáneas, urinarias y pie diabético.
- Infecciones fúngicas invasivas como mucormicosis o aspergilosis.

#### **g. Inmunosenescencia (adultos mayores)**

- Incremento de infecciones respiratorias (*influenza*, neumonía bacteriana).
- Inmunidad reducida a vacunas (ej., gripe, neumococo).

#### **h. Estrés crónico**

- Mayor incidencia de infecciones virales recurrentes (herpes simple, resfriados).

### **3. Inmunodeficiencia clínica asociada**

- **Complicaciones autoinmunes:**
  - Anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
  - Enfermedades autoinmunes coexistentes en pacientes con inmunodeficiencia secundaria.

- **Trastornos inflamatorios crónicos:**
  - Retraso en la resolución de procesos inflamatorios (abscesos, osteomielitis).

## Diagnóstico

El diagnóstico de una inmunodeficiencia secundaria (IDS) se basa en la identificación de una causa subyacente y en la evaluación de la función inmunológica comprometida. El proceso incluye la historia clínica, examen físico, pruebas de laboratorio y estudios específicos según la etiología sospechada.

### 1. Historia clínica y antecedentes

- **Factores de riesgo:**
  - Enfermedades crónicas: diabetes mellitus, insuficiencia renal o hepática.
  - Infecciones previas: *VIH*, tuberculosis.
  - Tratamientos inmunosupresores: quimioterapia, corticoides, biológicos.
  - Desnutrición o deficiencias nutricionales.
- **Patrón de infecciones:**
  - Infecciones recurrentes o severas.
  - Microorganismos oportunistas o inusuales.
  - Respuesta inadecuada al tratamiento antimicrobiano.
- **Síntomas asociados:**
  - Pérdida de peso, fiebre prolongada, fatiga crónica.

### 2. Examen físico

- **Hallazgos comunes:**
  - Linfadenopatías, esplenomegalia (*VIH*, linfomas).
  - Lesiones cutáneas recurrentes o crónicas (infecciones, cánceres).
  - Signos de deficiencias nutricionales: piel seca, cabello quebradizo.

### 3. Pruebas de laboratorio generales

- **Hemograma completo:**
  - Leucopenia, neutropenia, linfopenia.
  - Anemia normocítica (enfermedad crónica).
- **Niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM):**
  - Hipogammaglobulinemia en casos avanzados o por medicamentos.
- **Estudio de linfocitos T y B:**
  - Linfocitopenia absoluta en infecciones virales como VIH.
- **Pruebas de función renal y hepática:**
  - Identificación de insuficiencia metabólica como causa subyacente.

### 4. Pruebas específicas según la sospecha clínica

#### ***a. Inmunodeficiencia secundaria por infecciones***

- **Prueba de VIH:**
  - *ELISA* para detección inicial y *Western Blot* o prueba molecular (PCR) para confirmación.
- **Pruebas de tuberculosis:**
  - *IGRA* (Interferon Gamma Release Assay) o prueba de tuberculina.
- **Serologías virales:**
  - Citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (EBV), virus de la hepatitis B y C.

#### ***b. Tratamientos médicos (quimioterapia o corticoides)***

- Cuantificación de neutrófilos y células NK (por quimioterapia).
- Evaluación de cortisol sérico y función suprarrenal.

#### ***c. Desnutrición y deficiencias nutricionales***

- Determinación de niveles de:
  - Albúmina, prealbúmina, transferrina (estado proteico).
  - Zinc, hierro, vitamina D y B12.

#### **d. Enfermedades malignas**

- Biopsia de ganglios linfáticos o médula ósea si hay sospecha de linfoma o leucemia.

#### **e. Diabetes mellitus**

- Glucosa plasmática en ayuno y hemoglobina glucosilada (HbA1c).

### 5. Evaluación inmunológica avanzada

- **Pruebas funcionales de células T y B:**
  - Respuesta a estímulos mitogénicos (fitohémaglutinina).
- **Pruebas de fagocitosis:**
  - Test de reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) o flujo citométrico para evaluar función fagocítica.
- **Pruebas de complemento:**
  - Niveles de C3, C4 y CH50 si hay sospecha de defectos del complemento.

### 6. Imagenología

- **Radiografía de tórax:**
  - Sospecha de infecciones pulmonares o linfadenopatías mediastínicas (tuberculosis, linfoma).
- **Tomografía computarizada (TC):**
  - Identificar infecciones profundas, abscesos o masas tumorales.

## **Tratamiento**

### **1. Tratamiento No Farmacológico**

- **Corrección o manejo de la causa subyacente:**

- Ejemplo: Control adecuado de diabetes, tratamiento de infecciones (VIH, tuberculosis), mejora nutricional en desnutrición.
- **Medidas de prevención de infecciones:**
  - Higiene personal estricta (lavado de manos frecuente).
  - Evitar contacto con personas enfermas.
  - Protección ambiental: uso de mascarillas, evitar lugares con alta exposición a microorganismos.
- **Vacunación:**
  - Aplicar vacunas inactivadas o subunidades (influenza, neumococo).
  - Evitar vacunas vivas atenuadas en pacientes con inmunosupresión severa.
- **Nutrición adecuada:**
  - Dieta balanceada, con aporte adecuado de proteínas, vitaminas y minerales (especialmente zinc, vitamina D, vitamina C).
  - Suplementos nutricionales si hay deficiencias documentadas.
- **Educación del paciente y familia:**
  - Reconocimiento temprano de signos de infección.
  - Adherencia al tratamiento y seguimiento médico.
- **Soporte psicológico y social:**
  - Apoyo para manejo emocional y mejora de calidad de vida.

## 2. Tratamiento Farmacológico

### A. Terapia dirigida a la causa subyacente

- **VIH/SIDA:** Terapia antirretroviral (TAR) según protocolos (no detallo dosis aquí porque varían según régimen).
- **Tuberculosis:** Tratamiento antituberculoso estándar (ej., isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol).
- **Control de diabetes:** Insulina o antidiabéticos orales según indicación.
- **Manejo de desnutrición:** Suplementos nutricionales específicos.

## **B. Terapia de reemplazo inmunológico**

- **Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)** o subcutánea (IgSC)
  - Indicada en hipogammaglobulinemia sintomática o grave.
  - Dosis IgIV: 400-600 mg/kg cada 3-4 semanas.
  - Dosis IgSC: 100-150 mg/kg semanalmente.

## **C. Antibióticos profilácticos**

- En pacientes con riesgo elevado de infecciones recurrentes:
  - **Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX):**
    - Profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*.
    - Dosis: 5 mg/kg/día (de TMP) en dosis única diaria o 3 veces por semana.
  - **Azitromicina** (para infecciones bacterianas crónicas en casos seleccionados):
    - Dosis: 10 mg/kg una vez a la semana.

## **D. Tratamiento de infecciones activas**

- Según el agente etiológico, siguiendo protocolos estándar:
  - **Antibacterianos** (ej., cefalosporinas, carbapenémicos).
  - **Antifúngicos** (ej., fluconazol, voriconazol).
  - **Antivirales** (ej., aciclovir, ganciclovir).

## **E. Factores hematopoyéticos**

- Para neutropenias severas:
  - **Filgrastim (G-CSF)**
    - Dosis: 5 µg/kg/día subcutáneo, ajustar según respuesta.

## Conclusión:

Las reacciones de hipersensibilidad y las inmunodeficiencias son manifestaciones opuestas pero igualmente significativas de la disfunción inmunológica. Las hipersensibilidades destacan por una respuesta inmune desproporcionada que resulta en daño tisular y enfermedad. Por ejemplo, la hipersensibilidad tipo I subraya la rapidez y gravedad con la que una respuesta inmunológica mal dirigida puede poner en peligro la vida, mientras que las reacciones tipo II, III y IV ilustran cómo diferentes mecanismos inmunes pueden contribuir a patologías específicas, desde la destrucción celular hasta inflamaciones crónicas.

Por otro lado, las inmunodeficiencias, tanto primarias como secundarias, resaltan la vulnerabilidad inherente del organismo ante la falta de una respuesta inmunológica efectiva. Las primarias, al ser de origen genético, presentan retos diagnósticos y terapéuticos desde edades tempranas, mientras que las secundarias, aunque prevenibles en algunos casos, reflejan el impacto de factores ambientales y enfermedades adquiridas como el VIH.

El estudio y manejo de estas condiciones requieren un enfoque multidisciplinario que abarque desde el diagnóstico precoz hasta el tratamiento dirigido, promoviendo así una mejor calidad de vida para los pacientes. Entender estas disfunciones inmunológicas no solo mejora el abordaje clínico, sino que también aporta a la comprensión global del sistema inmunológico y su relevancia en la salud humana.

Además, estas patologías subrayan la importancia de la prevención y la educación en salud. La identificación temprana de factores de riesgo, la implementación de estrategias para reducir la exposición a alérgenos, y la promoción de estilos de vida saludables pueden mitigar el impacto de las hipersensibilidades e inmunodeficiencias.

En un mundo cada vez más interconectado, donde las enfermedades infecciosas y crónicas tienen un impacto global, una comprensión integral de las hipersensibilidades e inmunodeficiencias no solo es crucial para los profesionales de la salud, sino también para la sociedad en general. Así, el conocimiento y la colaboración interdisciplinaria se convierten en herramientas esenciales para afrontar los desafíos inmunológicos del presente y del futuro.

### Bibliografías:

- 1.- Clínica Universidad de Navarra. (s.f.). *Hipersensibilidad*. Diccionario Médico. Recuperado el 6 de junio de 2025
- 2.- Medycyna Praktyczna. (s.f.). *Tipos de hipersensibilidad*. En *Manual MIBE*. Recuperado el 6 de junio de 2025
- 3.- Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. (2018). *Hipersensibilidad*. Seminario 7.
- 4.- Mayo Clinic. (s.f.). *Inmunodeficiencia primaria: Síntomas y causas*. Recuperado el 6 de junio de 2025
- 5.- Immunodeficiency UK. (2025). *Secondary Immunodeficiency*. Recuperado el 6 de junio de 2025