REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD I Y II

Michelle Roblero Álvarez

Parcial III

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vásquez

Medicina Humana

4to Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas, a 12 de mayo de 2025

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I Y II

DEFINICIÓN: Se refiere a la respuesta inmunitaria excesiva o inadecuada frente a antígenos ambientales o propios, que causan inflamación tisular y mal funcionamiento orgánico.

FISIOPATOLOGÍA:

1. **Autoinmunidad → Tipo IV**
   - Reacciones contra los antígenos propios
   - + frecuente en mujeres
   - Edad prevalente entre los 20-40 años
2. **Reacciones contra los microbios**
   - Reacciones excesivas o MIC persistentes
   - Linfocitos T (inflamación acentuada o granulomas)
   - Inmunocomplejos
3. **Reacciones contra antígenos ambientales**
   - 20% responde de manera anómala (IgE)
   - Linfocitos T (inflamación por citocinas)

CLASIFICACIÓN

- **Hipersensibilidad Tipo 1** → inmediata → mediada por IgE
- **Hipersensibilidad Tipo 2** → mediada por los Acs → IgG e IgM
- **Hipersensibilidad Tipo 3** → mediada por inmunocomplejos → Ac- Ag
- **Hipersensibilidad Tipo 4** → tardía o mediada por células → Ac- Ag = activación de los LT CD4 → inflamación de las células

TABLA 19-1 Clasificación de las enfermedades inmunitarias

Tipo de hipersensibilidad	Mecanismos inmunitarios patológicos	Mecanismos de lesión tisular y enfermedad
Inmediata: tipo I	Anticuerpo IgE, linfocitos T_H2	Mastocitos, eosinófilos y sus mediadores (aminas vasoactivas, mediadores lipídicos, citocinas)
Mediada por anticuerpos: tipo II	Anticuerpos IgM e IgG contra antígenos de la superficie celular o de la matriz extracelular	Opsonización y fagocitosis de células Reclutamiento mediado por el complemento y el receptor para el Fc y activación de leucocitos (neutrófilos, macrófagos) Alteraciones de las funciones celulares, por ejemplo, señales de receptores hormonales, bloqueo de receptores para neurotransmisores
Mediada por inmunocomplejos: tipo III	Inmunocomplejos de antígenos circulantes y anticuerpos IgM o IgG	Reclutamiento mediado por el complemento y el receptor para el Fc y activación de leucocitos
Mediada por linfocitos T: tipo IV	1. Linfocitos T $CD4^+$ (linfocitos T_H1 y T_H17) 2. CTL $CD8^+$	1. Inflamación mediada por citocinas 2. Muerte directa de célula diana, inflamación mediada por citocinas

MECANISMOS DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

- Causada por anticuerpos (IgE específicos frente a antígenos ambientales)
- Trastornos alérgicos o atopía
- Linfocito T cooperadores (IL-4-IL-5-IL-13)

- AC (IgM e IgG provocan daño tisular
- Activación sistema complemento (Vía clásica)
- Reclutar células inflamatorias
- Interferir con las funciones de células normales
- Actividad células particulares o matriz extracelular

- Otros anticuerpos pueden formar inmunocomplejos
- Los complejos se depositan después en los tejidos particularmente en las paredes de los vasos sanguíneos y producir lesiones.
- La lesión tisular puede deberse a linfocitos T que inducen inflamación o matan directamente a las células diana.
- Activación de linfocitos T cooperadores CD4+, inflamación y activan neutrófilos y los macrófagos.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I

También se conoce como reacción inmediata e implica la liberación de anticuerpos mediada por inmunoglobulina E (IgE) contra el antígeno soluble. Esto da lugar a la degranulación de los mastocitos y a la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios.

Parte de la fisiopatología de las enfermedades alérgicas, parásitos y helmintos.

Etiología

La hipersensibilidad de tipo I se produce como resultado de la exposición a un antígeno. La respuesta al antígeno se produce en dos etapas: la **etapa de sensibilización** y la **etapa de efecto**. En la etapa de sensibilización, el huésped experimenta un contacto asintomático con el antígeno. Posteriormente, en el período de "efecto", el huésped presensibilizado se reintroduce en el antígeno, lo que a su vez conduce a una respuesta inmunitaria anafiláctica o atópica de tipo I. Hay varios tipos de antígenos a los que el huésped puede estar expuesto.

Epidemiología

- La incidencia es difícil de predecir

- Un estudio predijo que la frecuencia con la que una persona experimenta anafilaxia es del 1% al 2% en todo el mundo, y que la incidencia aumenta en la población más joven.
- La investigación europea estima que el 0,3% (IC del 95%: 0,1-0,5) de la población sufrirá episodios de anafilaxia a lo largo de su vida.
- La prevalencia de trastornos atópicos, como alergias alimentarias, rinitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis, asma) ha ido en aumento y ocurre en aproximadamente el 20-30% de la población.

Fisiopatología

División

1. **Fase sensibilización**: Formación de anticuerpos IgE contra alérgenos

Alergenos:

- Proteína o heptano que puede inducir la formación de anticuerpos específicos (IgE)
    - Ejemplos: Ácaros, pólenes, epitelios de animales y hongos

Alérgenos → CPA (C. Langerhans) → LFT CD4+ Vírgenes → CD193

Receptores de AC

- Mastocitos
- C. Cebadas
- Basófilos

Membrana

- M. Plasmática
- Función de receptor BCR
- Mastocitos
- Basófilos
- Eosinófilos

Soluble

- Responsable de activación
- <200 NG/ML (2.5 días)

Resultado:

Las células B producen **anticuerpos IgE** específicos para el alérgeno.

La **IgE** se une por su región Fc (cola) a receptores **FcεRI** de alta afinidad en la membrana de **mastocitos** y **basófilos**.

2. Fase efectora

Esta fase ocurre **cuando la persona se reexpone al mismo alérgeno**.

Se divide en:

a) Fase temprana (minutos después de la exposición)

- El alérgeno se une a la IgE ya anclada en mastocitos. Esta unión cruzada (cross-linking) de las IgE dispara la **degranulación inmediata** de los mastocitos.
- **Mediadores liberados:**
    - **Histamina**: vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular (edema), contracción del músculo liso (broncoespasmo).
    - **Proteasas**: daño tisular.
    - **Factores quimiotácticos**: atracción de eosinófilos y otras células inflamatorias.
- **Manifestaciones clínicas:**
  Ronchas, picazón, estornudos, broncoespasmo, hipotensión (en casos severos como anafilaxia).
- **Células implicadas:**
    - **Mastocitos** (principales)
    - **Basófilos** (menos cantidad)

b) Fase tardía (4-6 horas después)

- Tras la degranulación inicial, los mastocitos y basófilos también sintetizan **nuevos mediadores** que mantienen e intensifican la respuesta.
- **Mediadores producidos:**
    - **Leucotrienos** (LTC4, LTD4, LTE4): más potentes que histamina en causar broncoconstricción y aumento de permeabilidad.
    - **Prostaglandina D2 (PGD2)**: broncoconstricción, reclutamiento de células inflamatorias.

- **Citocinas**: IL-5, TNF-α → promueven la llegada y activación de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos Th2.

- **Células implicadas:**
  - **Eosinófilos**: liberan proteínas citotóxicas (por ejemplo, proteína básica mayor) que dañan el tejido.
  - **Neutrófilos** (en menor medida)
  - **Linfocitos Th2** (continúan produciendo IL-4, IL-5, IL-13)
- **Manifestaciones clínicas:**
  Inflamación más severa, edema persistente, daño tisular, hiperreactividad bronquial (por ejemplo, en asma alérgica).

✓ **El mastocito es la célula central** de la hipersensibilidad tipo I.
✓ **Los eosinófilos** son responsables del **daño tisular** en fases tardías.
✓ Las **reacciones anafilácticas** son ejemplos extremos de hipersensibilidad inmediata.
✓ La repetida exposición al alérgeno **favorece la persistencia** de **células Th2** y **eosinófilos** en los tejidos, generando **hipersensibilidad crónica**.

Clínica

La información sobre los antecedentes del paciente debe incluir:

- Signos y síntomas
- Tiempo: aparición de signos y síntomas
- Si el paciente ingirió algo o cualquier cambio nuevo o desencadenante que causó la reacción
- Cualquier exposición previa al alérgeno
- Antecedentes de reacciones alérgicas
- Antecedentes de atopia (rinitis alérgica, asma, eccema) o alergias alimentarias
- Si el paciente está febril, ya que no se observa fiebre en las reacciones de tipo I
- Revisión de historias clínicas y alergias, especialmente en pacientes que no pueden comunicarse

✓ La queja principal y los síntomas físicos más comunes pueden incluir erupción cutánea, **urticaria, eritema, prurito, edema, enrojecimiento, broncoespasmo, sibilancias, rinitis y síntomas gastrointestinales** como **calambres abdominales**.
✓ La presencia de reacciones de "ronchas y brotes" (protuberancias y enrojecimiento de la piel) son el sello distintivo de las reacciones mediadas por IgE.

- ✓ Los pacientes que presentan anafilaxia también pueden experimentar episodios de pérdida de conciencia, **náuseas, vómitos, angioedema, hipotensión, taquicardia, taquipnea**, etc. Al evaluar la anafilaxia, los primeros pasos son **evaluar las vías respiratorias**, la respiración, la circulación y la mentación.

Diagnostico

1. **Pruebas in vitro**
   a. La triptasa sérica elevada una hora tras la activación mastocítica sugiere mayor riesgo de anafilaxia.

   b. El recuento de eosinófilos y la IgE total pueden aumentar en trastornos atópicos, pero la IgE no es definitiva para diagnóstico.

   c. Los ensayos de IgE específica son preferidos sobre las pruebas cutáneas para identificar alérgenos.

   d. La medición de histamina es poco fiable debido a su corta duración.

   e. La prueba de activación de basófilos (BAT) mediante citometría de flujo ayuda a diagnosticar hipersensibilidad inmediata a fármacos como betalactámicos o relajantes musculares.
2. **Pruebas in vivo**

La medición in vivo puede ser útil para identificar alergias alimentarias, alergia al veneno, rinitis alérgica, asma alérgica, penicilina y otras alergias a medicamentos.

Consiste en realizar una prueba cutánea en un entorno ambulatorio que introduce pequeñas cantidades del alérgeno en la piel para observar una respuesta alérgica. Una reacción cutánea positiva está representada por una respuesta de ronchas y brotes dentro de los 15-20 minutos posteriores a la exposición al alérgeno.

a. La **prueba de provocación de drogas (DPT)** es el estándar para confirmar hipersensibilidad a medicamentos, pero implica riesgo de anafilaxia y debe usarse tras valorar riesgo-beneficio.

b. La **espirometría** y las **pruebas de función pulmonar** evalúan el asma. Los **desafíos de inhalación** con alérgenos específicos, histamina, manitol o metacolina se usan para estudiar la hipersensibilidad de las vías respiratorias.

c. El **recuento de eosinófilos** en frotis nasal o esputo inducido puede confirmar hipersensibilidad.

Tratamiento/ Manejo

El tipo de tratamiento que se proporciona al paciente para la hipersensibilidad tipo I depende de la presentación y la etiología de la reacción.

Anafilaxia

- **Tratamiento de emergencia** inmediato: retirar el agente causal, colocar al paciente en decúbito supino, administrar **epinefrina IM** como primera línea.
- **Epinefrina**: agonista alfa-1, beta-1 y beta-2; reduce edema, mejora la perfusión y disminuye mediadores inflamatorios. Dosis basada en peso, puede repetirse cada 5-15 min. Puede administrarse IM, IV, intraósea o endotraqueal.
- **Broncodilatadores**: albuterol se usa si persiste broncoespasmo tras epinefrina.
- **Antihistamínicos**: (difenhidramina, famotidina, ranitidina) son tratamiento adyuvante para urticaria/prurito, no reemplazan a la epinefrina.
- **Glucocorticoides**: (metilprednisolona) se usan para prevenir reacciones bifásicas, aunque no actúan de forma aguda.
- **Otros soportes**: oxígeno, líquidos IV, glucagón, vasopresores, atropina.
- **Monitoreo** continuo de PA, respiración, oxigenación, diuresis y FC.

Urticaria / Angioedema

- **Tratamiento**: eliminar el agente causal y administrar antihistamínicos H1 y glucocorticoides.
- **Epinefrina** solo si se sospecha anafilaxia.
- **Urticaria crónica resistente**: se puede tratar con omalizumab o ciclosporina.

Enfermedades Alérgicas (Asma, Rinitis, Conjuntivitis, Dermatitis, Alergia a alimentos, medicamentos o venenos)

- **Primer paso**: evitar el alérgeno.
- **Tratamiento sintomático**: antihistamínicos H1, glucocorticoides orales o inhalados, descongestionantes tópicos en rinitis.
- **Asma**: uso de beta-agonistas inhalados ± corticosteroides según gravedad.
- **Inmunoterapia** (desensibilización o hiposensibilización) en casos persistentes con alergias IgE-mediadas, buscando inducir un cambio de isotipo hacia IgG; dura unos 3 años y es más exitosa en pacientes jóvenes o sensibilizados a un solo alérgeno.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO II

La reacción de hipersensibilidad de tipo II se refiere a una reacción inmunitaria mediada por anticuerpos en la que los anticuerpos (IgG o IgM) se dirigen contra antígenos de la matriz celular o extracelular, lo que provoca la destrucción celular, la pérdida funcional o el daño tisular. El daño puede ocurrir a través de tres mecanismos diferentes:

- Anticuerpo que se une a los receptores de la superficie celular y altera su actividad
- Activación de la vía del complemento
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Etiología

La reacción de hipersensibilidad de tipo II se desarrolla en **respuesta a modificaciones en la superficie celular o antígenos asociados a la matriz que generan epítopos antigénicos que el sistema inmunitario considera extraños**. Las causas más comunes incluyen medicamentos como la penicilina, las tiazidas, las cefalosporinas y la metildopa. La molécula del fármaco se une a la superficie de las células, lo que da lugar a un neoantígeno, o altera los epítopos del autoantígeno existente en la superficie celular. Esto hace que el sistema inmunitario reconozca los antígenos modificados como extraños, con la ruptura de la tolerancia inmunitaria y la producción de anticuerpos dirigidos a los antígenos propios.

La tolerancia inmunitaria es el fenómeno por el cual el sistema inmunitario reconoce sus antígenos y no genera una respuesta de anticuerpos contra sus antígenos. Los factores que contribuyen a la ruptura de la tolerancia promueven la producción de anticuerpos contra los antígenos propios.

Epidemiología

- Hay datos escasos
- 1/3 se producen debido a los medicamentos son, de hecho, reacciones de hipersensibilidad.
- Factores genéticos predisponentes siguen sin explorarse
- Se estima que 1 a 3 de cada 1000 mujeres Rh negativas todavía desarrollan aloinmunización en la actualidad.

Fisiopatología

En la hipersensibilidad tipo II, tras la exposición al agente provocador, se producen autoanticuerpos (IgG e IgM) contra las células huésped (fase de sensibilización), promoviendo una serie de resultados patogénicos (fase efectora).

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

AGOTAMIENTO O DESTRUCCIÓN CELULAR SIN INFLAMACIÓN:

1. Los anticuerpos pueden unirse a la superficie de la célula diana, en particular los anticuerpos IgG. A través de su porción Fc, se unen a su respectivo receptor Fc en la superficie de los macrófagos y, por lo tanto, actúan como una opsonina. Una opsonina es cualquier molécula que potencie la fagocitosis de cualquier sustancia. Por lo tanto, **al unirse tanto a la célula diana como al receptor Fc del macrófago, activa el macrófago y hace que fagocite la célula diana**.
2. Los anticuerpos también pueden unirse a la célula diana y activar la vía del complemento, lo que da lugar a la formación del componente **C3b del complemento**, que también **actúa como opsonina** y se une a los receptores de la superficie de los macrófagos. Esto, a su vez, activa los macrófagos, lo que hace que engullan la célula, lo que resulta en el agotamiento de la célula.
3. Los anticuerpos también pueden unirse a la célula diana, lo que resulta en la **activación de la vía del complemento** y la **formación del complejo de ataque a la membrana que involucra los componentes del complemento C5b6789**.
4. El complejo de ataque a la membrana crea un canal para inducir la lisis de las células. Un solo canal es suficiente para inducir la lisis de las células anucleadas como los eritrocitos, pero las células nucleadas requieren múltiples complejos de ataque de membrana para destruir dichas células.
5. La citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos es un fenómeno por el cual los anticuerpos se unen a la célula diana y luego a las células efectoras del sistema inmunitario. Se trata principalmente de células asesinas naturales que se adhieren a la porción Fc del anticuerpo y luego se activan, liberando perforinas y granzimas, lo que provoca la lisis de la célula diana.

Ejemplos: Este tipo de depleción o destrucción celular sin inflamación se observa en la **anemia hemolítica autoinmunitaria, la trombocitopenia autoinmunitaria**, ciertas reacciones a las transfusiones de sangre y la **eritroblastosis fetal**.

INFLAMACIÓN MEDIADA POR EL COMPLEMENTO O EL RECEPTOR FC

1. Los anticuerpos pueden activar la vía del complemento uniéndose a los antígenos propios, lo que da lugar a la **formación** de los componentes del complemento **C3a y C5a**, que **actúan** como **factores quimiotácticos** para los neutrófilos, lo que provoca el reclutamiento de neutrófilos en el sitio y la activación de los neutrófilos. Estos neutrófilos liberan enzimas y especies reactivas de oxígeno, que dañan los tejidos.

Ejemplo: en el **síndrome de Goodpasture**, los autoanticuerpos se dirigen contra el colágeno en las membranas basales glomerulares y alveolares. La unión de estos

anticuerpos conduce a una fuerte activación del sistema del complemento, que recluta leucocitos, lo que provoca inflamación.

2. Los anticuerpos contra antígenos extraños también pueden desencadenar la activación del complemento y la inflamación mediante un mecanismo de mimetismo molecular.

Ejemplo: Esta es la característica distintiva de la **fiebre reumática aguda** en la que los anticuerpos dirigidos contra los antígenos estreptocócicos imitan estructuralmente la miosina cardíaca en el corazón humano, lo que conduce a la reactividad cruzada de estos anticuerpos contra los antígenos bacterianos y del huésped y, por lo tanto, se une a la miosina y daña el tejido cardíaco.

DISFUNCIÓN CELULAR POR ANTICUERPOS

1. Los **autoanticuerpos se unen a los receptores de las células diana, causando disfunción sin causar inflamación o destrucción**.

Ejemplos: en la **ENFERMEDAD DE GRAVES**, los autoanticuerpos se unen al receptor de tirotropina en las células foliculares tiroideas, lo que resulta en la sobreproducción de hormonas tiroideas. Normalmente, la producción de tirotropina por la hipófisis está regulada por los niveles de hormonas tiroideas en la sangre, pero estos anticuerpos conducen a la producción autónoma de hormonas tiroideas por parte de las células foliculares, que no son inhibidas por los altos niveles de hormonas tiroideas en la sangre, lo que resulta en niveles mucho más altos que los que causan los síntomas de la 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.

Clínica

Los hallazgos de la anamnesis y la exploración física **difieren según la categoría** de la enfermedad presentada. Con las reacciones de hipersensibilidad tipo II, durante la anamnesis, el paciente puede informar:

- **transfusiones de sangre repetidas**
- **incompatibilidad del grupo sanguíneo o del Rhesus**
- **antecedentes de ingesta reciente de fármacos**

El paciente puede presentar clínicamente características de autoinmunidad, por ejemplo, **trombocitopenia inmunitaria** (caracterizada por trastornos hemorrágicos), **anemia hemolítica autoinmunitaria** (caracterizada por ictericia) y otras **discrasias sanguíneas** (neutropenia autoinmunitaria).

En miastenia gravis, el paciente podría tener síntomas sugestivos de debilidad muscular generalizada con dificultad para movilizarse, comer, hablar y realizar actividades rutinarias.

Diagnóstico

- Recuento completo de células sanguíneas con hemoglobina (anemia hemolítica autoinmune), recuento de glóbulos rojos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas para citopenias.
- Evaluación de inmunoglobulinas con un ensayo cuantitativo de IgG, IgM e IgE según el tipo de reacción de hipersensibilidad.
- Los animales, las plantas, los alimentos y los contaminantes ambientales se pueden utilizar en las pruebas de punción cutánea, y se puede realizar una prueba de radioalergosorbente (RAST para IgE).
- Las alergias a medicamentos también se pueden detectar a través de pruebas intradérmicas, como la hipersensibilidad a la ceftriaxona y la carbamazepina.
- La detección de autoanticuerpos puede evaluarse en **enfermedades autoinmunes** sistémicas como el LES y la artritis reumatoide (AR).
- Los autoanticuerpos también se pueden hacer contra órganos específicos, por ejemplo, el autoanticuerpo contra las **células de los islotes** en la diabetes mellitus, el anticuerpo del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) para diferenciarlo de otras causas de tirotoxicosis y la prueba de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (altamente específica para la miastenia gravis).

Tratamiento/ Manejo

El tratamiento después del diagnóstico dependerá de las pautas de tratamiento y las recomendaciones para cada subgrupo de enfermedades. Es muy importante evitar el desencadenante incitante en caso de eventos adversos a medicamentos, hemólisis o enfermedades autoinmunes inducidas por medicamentos. El tratamiento de las citopenias debe realizarse de acuerdo con un protocolo definido. Los glucocorticoides sistémicos representan otra intervención importante para suprimir la respuesta de anticuerpos y prevenir el daño tisular.

Ejemplos de protocolos de gestión:

- En eventos adversos por medicamentos, como lupus inducido o citopenias, se debe suspender el fármaco.

- En fiebre reumática aguda, se inicia tratamiento antibiótico para erradicar el estreptococo del grupo A, usando penicilina V o bencilpenicilina, y cefalosporinas en pacientes alérgicos. Además, se maneja sintomáticamente la artritis (AINEs), carditis (aspirina o prednisona) y corea (diazepam), y se previene el daño cardíaco mediante

profilaxis con penicilina G benzatínica.

- En tirotoxicosis inmunomediada (enfermedad de Graves), se emplean antitiroideos (propiltiouracilo, metimazol), ablación con yodo radioactivo, cirugía y glucocorticoides para la oftalmopatía.

- En miastenia gravis, se usan inhibidores de la acetilcolinesterasa (piridostigmina), inmunosupresores para casos refractarios, y se considera la timectomía; en crisis miasténicas se administra recambio plasmático o inmunoglobulina intravenosa.

Consecuencias

Si no se tratan, los pacientes pueden desarrollar daño tisular u orgánico, que depende de la presentación clínica, por ejemplo, las citopenias pueden contribuir a infecciones, tendencias hemorrágicas y anemias graves.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Inmunología celular y molecular* (10.ª ed.). Elsevier.
2. Murphy, K., & Weaver, C. (2016). *Janeway's Immunobiology* (9th ed.). Garland Science.
3. Bajwa, S. F., & Mohammed, R. H. (2023, July 4). *Type II Hypersensitivity Reaction*. Nih.gov; StatPearls Publishing.
4. Abbas, M., Moussa, M., & Akel, H. (2023, July 17). *Type I Hypersensitivity Reaction*. Nih.gov; StatPearls Publishing.

UDS
Mi Universidad

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD III Y IV

Michelle Roblero Álvarez

Parcial III

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vásquez

Medicina Humana

4to Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas, a 19 de mayo de 2025

HIPERSENSIBILIDAD TIPO III- REACCIÓN MEDIADA POR COMPLEJOS INMUNITARIOS

La característica principal que separa las reacciones de tipo III de otras reacciones de hipersensibilidad es que en las reacciones de tipo III, los **complejos antígeno-anticuerpo se preforman en la circulación antes de su deposición en los tejidos**. Pueden precipitar en diversos tejidos, como la piel, las articulaciones, los vasos o los glomérulos, y desencadenar la vía clásica del complemento. La activación del complemento conduce al reclutamiento de células inflamatorias (monocitos y neutrófilos) que liberan enzimas lisosomales y radicales libres en el sitio de los complejos inmunes, causando daño tisular.

ETIOLOGÍA

La enfermedad del suero es causada por fármacos que contienen una fracción proteica de otras especies (proteína heteróloga), como antídotos, vacunas, antitoxinas y estreptoquinasas. La **proteína heteróloga** puede actuar como antígeno desencadenante de la respuesta inmunitaria. Se ha descubierto que los anticuerpos monoclonales y policlonales preparados a partir de 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) se pueden observar con anticuerpos monoclonales sintéticos (**proteína quimérica**). Se sabe que el infliximab, utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, y el omalizumab, utilizado para tratar el asma, están asociados con la SSLR.

Las picaduras de insectos, garrapatas y picaduras de mosquitos pueden causar enfermedad del suero. Las enfermedades infecciosas como la hepatitis B y la endocarditis bacteriana presentan una fuente continua de antígenos para formar complejos inmunitarios circulantes.

Otros ejemplos de medicamentos implicados en las reacciones de hipersensibilidad tipo III son las **cefalosporinas,** la ciprofloxacina, la furazolidona, la griseofulvina, la lincomicina, el metronidazol, el ácido paraaminosalicílico, la penicilina, la estreptomicina, las sulfonamidas, la tetraciclina, el alopurinol, los barbitúricos, el bupropión, el captopril, la carbamazepina, la fluoxetina y la penicilamina.

EPIDEMIOLOGÍA

- ➔ La tasa anual de incidencia de enfermedad sérica es baja.
- ➔ En un metanálisis, la incidencia de enfermedad del suero tras la administración del antídoto Fab inmune polivalente Crotalidae utilizado para el envenenamiento de serpientes crotalinas fue del 0,13%.
- ➔ Las reacciones tipo enfermedad sérica a la **inmunoglobulina antirrábica equina** fueron del **0,05%** en menores de 10 años.
- ➔ A la **inmunoglobulina antirrábica humana**, fueron del **0,01%** en el mismo grupo.
- ➔ La incidencia de enfermedad sérica asociada con **cefaclor** fue **menor del 0,2% por ciclo de fármaco**, predominando en **niños menores de 5 años**.
- ➔ La **probabilidad de desarrollar enfermedad sérica** depende de la **dosis y tipo de antígeno**.

FISIOPATOLOGÍA

Después de la exposición al antígeno, el sistema inmunológico de un individuo responde creando anticuerpos después de 4 a 10 días. El anticuerpo reacciona con el antígeno, formando complejos inmunes que circulan y pueden difundirse en las paredes vasculares, donde pueden iniciar la fijación y activación del complemento. Estos complejos inmunes, junto con el complemento, **producen una afluencia de leucocitos polimorfonucleares** en el sitio, donde se produce el daño tisular por la liberación de enzimas proteolíticas. El proceso se lleva a cabo en 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 que se generan autoanticuerpos (autoinmunidad). En ambos casos, los antígenos se unen a los anticuerpos, formando

complejos inmunitarios circulantes, que luego migran fuera del plasma y se depositan en los tejidos del huésped.

2. **Depósito de complejos inmunes:** La patogenicidad de los complejos inmunes 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 los órganos donde la sangre se transforma en fluidos como la orina y el líquido sinovial. Por lo tanto, los complejos inmunes afectan a los **glomérulos y las articulaciones**.

3. **Reacción inflamatoria:** Después de la deposición de los complejos inmunes, el paso final es la activación de la vía clásica, lo que conduce a la liberación de C3a y C5a, que luego reclutan macrófagos y neutrófilos y causan daño inflamatorio a los tejidos.

Dependiendo del sitio, se desarrollan síntomas de vasculitis (vasos sanguíneos), artritis (articulaciones) o glomerulonefritis (glomérulos).

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad mediada por inmunocomplejos dependen del tipo de antígeno y de la vía de exposición. Por ejemplo, la entrada intravenosa de antígenos puede provocar vasculitis, artritis y glomerulonefritis. La entrada por inhalación puede manifestarse con un síndrome pulmonar denominado neumonitis por hipersensibilidad. La inyección local del antígeno puede causar lesiones cutáneas necrotizantes llamadas **reacción de Arthus**. La inflamación de los vasos de la dermis y la grasa subcutánea asociada al inmunocomplejo puede tener manifestaciones como erupción purpúrica, eritema nodoso (nódulos rojos sensibles en la superficie anterior de las extremidades inferiores) o eritema multiforme (lesiones diana con afectación mínima de la mucosa, a menudo presentes en las extremidades inferiores).

DIAGNOSTICO

Enfermedad del suero (ES):

- ➔ **Laboratorio**:
  - Hemograma: neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia.
  - VSG y PCR elevadas.
  - Disminución de C3, C4 y CH50.
  - Proteinuria leve en EGO.
- ➔ **Diagnóstico**:
  - Clínico: fiebre, artritis, rash con antecedente de exposición a antígeno.
  - Biopsia cutánea: vasculitis leucocitoclástica inespecífica.
  - No hay prueba diagnóstica única.

Neumonitis por hipersensibilidad (HP):

- ➔ **Laboratorio**:
  - IgG elevada.
  - Eosinófilos periféricos normales.
  - Anticuerpos precipitantes posibles, pero baja sensibilidad.
- ➔ **Imagen**:
  - Rx de tórax: infiltrados intersticiales y alveolares.
  - TCAR: más sensible, útil en formas crónicas.
- ➔ **Otros**:
  - Lavado broncoalveolar: >50% linfocitos.
  - No existe prueba diagnóstica de oro.

Lupus eritematoso sistémico (LES):

➔ **Laboratorio**:
  - ANA: sensible (presente en casi todos los casos).
  - Anti-dsDNA y anti-Smith: específicos.
  - Niveles de complemento bajos.
  - Análisis de orina y relación proteína/creatinina para nefritis.

➔ **Confirmación**:
  - Biopsia renal: necesaria para clasificación de nefritis lúpica.
  - Imagen según síntomas (articulares, pulmonares).

Glomerulonefritis postestreptocócica (GNSP):

➔ **Laboratorio**:
  - Anticuerpos anti-estreptocócicos (ASO, ASK, anti-DNasa B): elevados en >90%.
  - Complemento bajo.
  - EGO: hematuria, proteinuria, cilindros eritrocitarios.

➔ **Biopsia renal**:
  - Microscopía: cambios proliferativos.
  - Inmunofluorescencia: patrón granular (C3, IgG).
  - Microscopía electrónica: jorobas subepiteliales.

➔ **Cultivo de garganta**: poco fiable (positivo solo en 10-20%).

Estudios comunes en enfermedades por complejos inmunes:

➔ **Sangre**:
  - BH, VSG, PCR, función renal.
  - Complemento (C3, C4), inmunoglobulinas.
  - Serología viral (ej. hepatitis).
  - Anticuerpos específicos: ANA, anti-dsDNA, anti-Smith, entre otros.
  - Pruebas antiestreptocócicas (ASO, anti-DNasa B, etc.).

➔ **Orina**:
  - EGO, relación proteína/creatinina.
  - Proteinuria en 24 h.

➔ **Imagen**:
  - Radiografía, TC.

➔ **Otros**:
  - Biopsia (piel o riñón), broncoscopia.
  - Cultivos (sangre, piel, garganta).
  - Pruebas cutáneas para alérgenos.

TRATAMIENTO/MANEJO

La reacción de hipersensibilidad de tipo III se puede tratar en función de la presentación clínica:

➔ La eliminación del agente agresor es el pilar del tratamiento de la reacción de hipersensibilidad tipo III.

➔ Los antihistamínicos y los antiinflamatorios no esteroideos pueden proporcionar alivio sintomático.

➔ Los corticosteroides se utilizan en casos graves para suprimir la inflamación. También se utilizan como premedicación para evitar que se produzca la hipersensibilidad.

➔ Evitar la exposición a un alérgeno es fundamental para el tratamiento de la HP. Además, los corticosteroides son útiles en pacientes con características inflamatorias.

➔ El LES se trata en función de la condición de la enfermedad de cada paciente. La hidroxicloroquina es esencial para el tratamiento a largo plazo en todos los pacientes con LES. Los antipalúdicos, los corticosteroides, los DMARD no biológicos, los antiinflamatorios no esteroideos y los DMARD biológicos son otros medicamentos que se usan para tratar el LES.

➔ El paciente debe ser hospitalizado en casos de inestabilidad hemodinámica, síntomas potencialmente mortales o diagnóstico poco claro.

- ➔ Muchas enfermedades infecciosas y autoinmunes están relacionadas con reacciones de hipersensibilidad de tipo III. Se debe considerar una consulta con el reumatólogo, el inmunólogo y el especialista en enfermedades infecciosas.
- ➔ El tratamiento de los trastornos autoinmunitarios (por ejemplo, LES) incluye una o una combinación de hidroxicloroquina, AINE, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato y tacrolimus.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV- REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

Son respuestas inmunitarias mediadas por células T que suelen manifestarse entre 48 y 72 horas después de la exposición al antígeno, aunque pueden tardar semanas en manifestarse. A diferencia de las reacciones mediadas por anticuerpos, estas respuestas involucran a las células T **CD4+ y CD8+,** que conducen a la liberación de citocinas, inflamación y daño tisular. Si bien estas reacciones son esenciales para defenderse contra patógenos intracelulares como micobacterias, hongos y parásitos, también contribuyen a afecciones graves como dermatitis de contacto, rechazo de trasplantes, exantemas relacionados con medicamentos, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

ETIOLOGÍA

Las reacciones de hipersensibilidad retardada son una respuesta inmunitaria común que se produce cuando las células T sensibilizadas se activan al entrar en contacto con un antígeno. Estas reacciones son cruciales para defender al cuerpo contra patógenos intracelulares como micobacterias, hongos, ciertos parásitos y en la inmunidad tumoral. La disfunción de este sistema es evidente en los pacientes con SIDA. La pérdida de linfocitos CD4+ debilita la respuesta inmunitaria, dejando a las personas afectadas incapaces de combatir eficazmente los patógenos intracelulares. Como resultado, son muy susceptibles a las infecciones oportunistas, incluidas las infecciones fúngicas, la candidiasis mucocutánea y las infecciones micobacterianas. Además, la hipersensibilidad de tipo IV sirve como base para la prueba de derivados de proteínas purificadas, que se utiliza para diagnosticar la tuberculosis.

Los eventos adversos ocurren debido a reacciones de hipersensibilidad tardía cuando el sistema inmunológico tiene una interacción indeseable con un antígeno. Las causas comunes de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV son:

- ➔ Mycobacterium tuberculosis
- ➔ Hongos
- ➔ Parásitos
- ➔ Metales, como el níquel
- ➔ Órganos trasplantados
- ➔ Medicamentos
- ➔ Cosméticos y artículos de cuidado personal
- ➔ Infecciones virales
- ➔ Infecciones por micoplasma
- ➔ Género Rhus de plantas, como la hiedra venenosa, el roble y el zumaque
- ➔ Látex

Estas exposiciones pueden provocar dermatitis de contacto, rechazo de trasplantes, erupciones maculopapulares, AGEP, fiebre por medicamentos, SJS, TEN, DIHS, autoinmunidad inducida por medicamentos, tuberculosis y erupciones fijas con medicamentos (FDE).

EEPIDEMIOLOGÍA

➔ **Alergia de contacto**:

- Afecta al **20% de la población general**.
- El **níquel** es el alérgeno más común.
- **Mayor prevalencia en mujeres** y aumenta con la edad.

➔ **Exantemas maculopapulares**:

- Ocurren en **2–4% de pacientes hospitalizados**.

➔ **Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET)**:

- Incidencia: **1,4 a 12,7 casos por millón/año**.
- **Mayor riesgo**:
    - Mujeres (el doble que hombres).
    - Personas ≥50 años.
    - Pacientes con VIH, enfermedades del tejido conectivo, cáncer.
    - Personas de ascendencia **negra o asiática**.

➔ **Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)**:

- Incidencia: **1–2 por cada 100.000 personas/año**.
- Más frecuente en **adultos** que en niños.

➔ **Dermatitis por plantas (hiedra venenosa, zumaque, roble)**:

- **50–75%** de los estadounidenses están sensibilizados.
- **10 a 50 millones** de casos al año requieren atención médica en EE.UU.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la hipersensibilidad tipo IV varía dependiendo de la causa subyacente. Las reacciones de hipersensibilidad retardada se clasifican en 4 tipos distintos, según el tipo de linfocito T involucrado, ya sea CD4 T auxiliar tipo 1 (Th1) o tipo 2 (Th2), y las citocinas o quimiocinas específicas que producen.

Muchas reacciones de hipersensibilidad tardía son el resultado de la exposición a los medicamentos.

En su estado nativo, la mayoría de los medicamentos son demasiado pequeños para interactuar con los receptores inmunitarios lo suficientemente fuertes como para estimular las células B y T. Sin embargo, cuando se unen a proteínas intracelulares como la albúmina o las integrinas, se vuelven lo suficientemente grandes como para actuar como haptenos. Este complejo hapteno-portador funciona como un nuevo antígeno propio y puede estimular una respuesta inmunológica de las células B y T cuando se presenta al complejo HLA. Los fármacos que no son inicialmente reactivos, pero que se vuelven reactivos después de ser metabolizados en el hígado, formando un hapteno, se denominan "**prohaptens**". Alternativamente, algunos medicamentos pueden unirse directa y reversiblemente a los receptores inmunológicos, un mecanismo conocido como "reacciones p-i". Esta interacción estimula las células T y provoca reacciones de hipersensibilidad.

Subdivisiones de las reacciones de hipersensibilidad IV

➔ **Tipo IVa – Mediado por células Th1 y macrófagos**

Ejemplos: Dermatitis de contacto, sarcoidosis, tuberculosis, Crohn.

- Mecanismo:

  En estas reacciones, las células Th1 activadas secretan citocinas como el interferón (IFN)-γ y el factor de necrosis tumoral (TNF)-α, que activan aún más a los macrófagos. Estas citocinas reclutan células inmunitarias adicionales en el sitio de la infección. Los macrófagos se transforman en histiocitos epitelioides, lo que mejora su capacidad para matar patógenos intracelulares. Luego, las células epitelioides se fusionan para formar células gigantes multinucleadas y, junto con macrófagos y linfocitos, crean un granuloma para contener el antígeno.

- En dermatitis de contacto:
    - El alérgeno se une a proteínas cutáneas formando haptenos.
    - Activación de células T CD8+ que causan apoptosis de queratinocitos → vesículas, edema, prurito e inflamación.
    - CD4+ también participan con liberación de citocinas.

➔ **Tipo IVb – Mediado por células Th2 y eosinófilos/mastocitos**

Ejemplos: DRESS/DIHS, asma alérgica.

- Citocinas clave: IL-4, IL-5, IL-13.
- Asociado a respuesta tipo Th2 con producción de IgE/IgG4 al tiempo que desencadenan una respuesta inflamatoria de eosinófilos y mastocitos.
- En DRESS/DIHS:
  - Posible combinación de activación por el fármaco y reactivación de virus Herpes (HHV-6, EBV, CMV).
  - Común con ciertos alelos HLA, como *HLA-B*58:01* (alopurinol) o *HLA-B*57:01* (abacavir).

➔ **Tipo IVc – Mediado por linfocitos T citotóxicos CD8+**

Ejemplos: SJS/TEN, hepatitis por fármacos, neumonitis o nefritis inducida.

Involucran células T citotóxicas que migran a sitios de inflamación, como el hígado o la piel, induciendo la muerte celular principalmente por apoptosis. Los expertos creen que estas células T citotóxicas están involucradas en reacciones a los medicamentos, como dermatitis de contacto, erupciones maculopapulares y ampollosas con medicamentos, y hepatitis inducida por medicamentos, nefritis intersticial o neumonitis.

- Mecanismo: Apoptosis celular vía perforina, granzima B y granulisina.
- Predisposición genética:
  - Fármacos como carbamazepina y fenitoína en portadores de alelos específicos (ej. *HLA-B*15:02* en asiáticos).
- Modelos propuestos:
  - Unión del fármaco al HLA, al receptor T, o formación de haptenos → activación masiva de células T → necrosis epidérmica.

➔ **Tipo IVd – Mediado por células CD8+ y Th17 con neutrófilos**

- Citocinas clave: IL-8, IFN-γ, GM-CSF.
- Manifestaciones:
  - AGEP (pustulosis exantemática generalizada aguda).
  - Psoriasis pustulosa.
- Mecanismo: La hipersensibilidad de tipo IVd está impulsada por las respuestas inmunitarias CD8+ y Th17, lo que da lugar a una inflamación neutrofílica. Durante la sensibilización, las células CD8+ y Th17 se preparan y, en la fase de elicitación, migran a la piel, liberando quimiocinas como IFN-8, IFN-γ y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Estas quimiocinas atraen a los neutrófilos, lo que conduce a la formación de pústulas estériles.

Subtipo	Células clave	Citocinas	Manifestaciones principales
IVa	Th1 + macrófagos	IFN-γ, TNF-α	Dermatitis de contacto, granulomas
IVb	Th2 + eosinófilos	IL-4, IL-5, IL-13	DRESS, asma alérgica
IVc	T citotóxicas (CD8+)	Perforina, granzima	SJS, TEN, hepatitis o nefritis por fármacos
IVd	CD8+ y Th17 + neutrófilos	IL-8, GM-CSF	AGEP, psoriasis pustulosa

CLINICA

Reacciones de hipersensibilidad de tipo IV que se presentan en varias formas clínicas, cada una de las cuales representa condiciones distintas con características específicas.

DIAGNÓSTICO

La evaluación de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad tardía requiere un enfoque sistemático, que comience con una anamnesis completa y un examen físico. Por ejemplo:

Dermatitis de contacto

- **Diagnóstico clínico**: basado en anamnesis detallada (exposición ocupacional, recreativa, uso de productos).
- **Pruebas útiles**: pruebas de parche si el diagnóstico es incierto.
- **Pruebas innecesarias rutinarias**: biopsia poco útil para diferenciar entre tipos de dermatitis.
- **Mejoría con tratamiento empírico** apoya el diagnóstico.

Hipersensibilidad granulomatosa

- **Tuberculosis**:
    - Cribado: prueba cutánea (TST) o IGRA.
    - Confirmación: Rx de tórax, baciloscopia, PCR.
- **Sarcoidosis**:
    - Evaluación clínica amplia para descartar causas alternativas.
    - Estudios: Rx/TC de tórax, pruebas de laboratorio generales, enzima convertidora de angiotensina (poca utilidad).
    - Frecuente: hipercalciuria, hipercalcemia por aumento de calcitriol no regulado.

Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)

- **Estudios necesarios**: hemograma, perfil hepático, marcadores inflamatorios, cultivos, PCR para Mycoplasma pneumoniae, Rx de tórax.

Síndrome DRESS/DIHS

- **Claves clínicas**: exantema, fiebre, linfadenopatía tras exposición farmacológica (2–8 semanas).
- **Laboratorio**: hemograma completo, función hepática y renal, serologías virales.
- **Diagnóstico auxiliar**: sistema de puntuación RegiSCAR.
- **Características comunes**: eosinofilia (hasta 95%), linfocitosis, resolución lenta.

Erupciones maculopapulares farmacológicas

- **Diagnóstico clínico** basado en historia y exploración.
- **Biopsia no útil** para diferenciar de exantemas virales.

Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)

- **Diagnóstico**: hemograma (neutrofilia >7000/μL), cultivo negativo, biopsia con neutrófilos en epidermis.
- **Inicio rápido y resolución tras suspender el fármaco**.
- **Pruebas de parche** (baja sensibilidad) tras 4–6 semanas.

Fiebre por drogas

- **Diagnóstico de exclusión** (infección, cáncer, autoinmunidad).
- **Anomalías comunes**: leucocitosis, eosinofilia (20%), neutropenia, transaminasas elevadas.
- **Confirmación**: resolución en 72–96 h tras suspender el medicamento.

Erupción fija medicamentosa (FDE)

- **Diagnóstico clínico**: lesiones recurrentes en el mismo sitio tras exposición.
- **Pruebas**: parche (baja sensibilidad), provocación oral (preferida si segura).
- **Biopsia**: útil si el diagnóstico es incierto o hay síntomas atípicos.

Lesión hepática inducida por fármacos (DILI)

- **Diagnóstico de exclusión**.

- **Evaluación**: relación temporal, exclusión de otras causas, mejora al suspender fármaco.
- **Pruebas**: hepatitis viral, autoinmunidad, toxicología, estudios de imagen.
- **Biopsia hepática**: no siempre necesaria.

TRATAMIENTO/ MANEJO

El tratamiento de la hipersensibilidad tipo IV varía en función de la afección clínica asociada a la reacción. En general, el enfoque principal implica la eliminación o evitación del agente agresor.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Usman, N., & Pavan Annamaraju. (2023, May 22). *Type III Hypersensitivity Reaction*. Nih.gov; StatPearls Publishing.
2. Khaled Marwa, Goldin, J., & Kondamudi, N. P. (2025, May 4). *Type IV Hypersensitivity Reaction*. Nih.gov; StatPearls Publishing.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIA Y SECUNDARIA

Michelle Roblero Álvarez

Parcial III

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vásquez

Medicina Humana

4to Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas, a 27 de mayo de 2025

INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS/PRIMARIAS

Las inmunodeficiencias congénitas o primarias son defectos génicos que aumentan la propensión a las infecciones y que se manifiestan con frecuencia en la lactancia y la infancia, pero a veces en fases posteriores de la vida.

Las inmunodeficiencias primarias son trastornos hereditarios del sistema inmunológico. Pueden afectar:

1. **Sistema inmunitario innato**, especialmente:
    - Complemento
    - Fagocitos
2. **Sistema inmunitario adaptativo**, en:
    - Desarrollo de linfocitos (por mutaciones en genes de enzimas, proteínas de transporte, factores de transcripción, etc.)
    - Respuesta de linfocitos maduros a antígenos

Defectos específicos:

- **Linfocitos B**:
    - Disminución de anticuerpos.
    - Diagnóstico: bajos niveles séricos de Ig, respuesta deficiente a vacunas, pocos linfocitos B o células plasmáticas.
- **Linfocitos T**:
    - Fallas en inmunidad celular.
    - Diagnóstico: bajo número de linfocitos T, respuesta proliferativa pobre a mitógenos (como fitohemaglutinina), y reacciones HTR (hipersensibilidad tipo retardada) deficientes frente a antígenos comunes como *Candida*.
- **Inmunodeficiencias combinadas graves (SCID)**:
    - Afectan tanto la inmunidad humoral (anticuerpos) como celular (linfocitos T).

Importancia del estudio genético:

- Las mutaciones hereditarias ayudan a entender el desarrollo y función inmunitaria (estudios en ratones han sido clave).

Tratamiento:

- Existen estrategias terapéuticas específicas para cada tipo de inmunodeficiencia según el defecto genético involucrado.

Defectos en la Inmunidad Innata

La inmunidad innata, primera línea de defensa frente a infecciones, incluye principalmente a fagocitos y al sistema del complemento, que también cooperan con la inmunidad adaptativa. Los defectos congénitos en estos componentes provocan infecciones recurrentes.

1. Deficiencias del sistema del complemento:

- Afectan las vías clásica, alternativa y de la lectina.

2. Defectos del fagocito:

- Producen infecciones cutáneas, respiratorias, abscesos profundos y estomatitis oral.
- Involucran bacterias y hongos como **Aspergillus** y **Candida**.

3. Defectos en receptores TLR e IL-12/IFN-γ:

- **TLR y tipo I de interferón**: predisponen a infecciones piógenas y víricas graves.
- **IL-12 e IFN-γ**: aumentan el riesgo de infecciones por patógenos intracelulares, especialmente micobacterias.

Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC):

- **Causa**: mutaciones en genes del complejo enzimático oxidasa (phox) de los fagocitos.
- **Frecuencia**: rara, afecta a 1 por millón en EE. UU.
- **Genética**:
    - 2/3 de los casos son **recesivos ligados al cromosoma X**.
    - Resto: **autosómicos recesivos**.
- **Mutación más común**: en el gen de la subunidad de 91 kDa (**phox-91**, citocromo b558), que impide la formación de **anión superóxido**, clave para destruir microbios fagocitados.
- **Consecuencia**: los microorganismos sobreviven dentro del fagocito → **infecciones graves y recurrentes**.

Características clínicas:

- Comienza en la **infancia**.
- Infecciones por bacterias y hongos intracelulares (**Staphylococcus, Aspergillus**).
- **Aspergillus invasor**: principal causa de muerte.
- Microbios con **catalasa** (destruyen peróxido de hidrógeno) son especialmente problemáticos.
- El sistema inmune responde con **granulomas** (acumulación de macrófagos activados por linfocitos T), que da nombre a la enfermedad.

Tratamiento con interferón-γ (IFN-γ):

- Estimula la transcripción del gen **phox-91** y otros componentes del complejo oxidasa.
- Mejora la producción de superóxido en neutrófilos, incluso con expresión parcial del gen.
- Si se alcanza al menos 10% de la producción normal de superóxido, se mejora la resistencia a infecciones.
- El tratamiento con IFN-γ se usa frecuentemente en la forma ligada al X de la EGC.

Deficiencias en la Adhesión del Leucocito (DAL)

Las **DAL** son **trastornos autosómicos recesivos** que afectan el reclutamiento de leucocitos, especialmente neutrófilos, hacia los sitios de infección, debido a defectos en moléculas de adhesión. Se caracterizan por:

- Infecciones recurrentes desde la infancia
- Periodontitis severa
- Falta de formación de pus
- Mala cicatrización de heridas

Se conocen tres tipos principales:

1. DAL Tipo 1 (DAL-1):

- **Causa**: Mutaciones en el gen **CD18**, que reduce o elimina la expresión de **integrinas β2** (LFA-1, Mac-1, p150,95).
- **Consecuencias**:
    - Adhesión defectuosa al endotelio.
    - Fallos en quimiotaxis, fagocitosis y citotoxicidad de neutrófilos, linfocitos T y NK.
- **Clínica**: Infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes, mala cicatrización.

2. DAL Tipo 2 (DAL-2):

- **Causa**: Mutación en un **transportador de GDP-fucosa**, impidiendo la síntesis de **sialil Lewis X** (ligando necesario para unirse a selectinas E y P).
- **Efecto**:
    - Incapacidad del leucocito para **"rodar" sobre el endotelio** y reclutarse en sitios de infección.
    - Defecto en **fucosilación**.
- **Manifestaciones adicionales**:
    - Fenotipo de grupo sanguíneo Bombay (ausencia de antígenos A y B).

- Retraso mental y otras alteraciones del desarrollo.

3. DAL Tipo 3 (DAL-3):

- **Causa**: Mutaciones en el gen de **KINDLIN-3**, proteína que participa en la señalización intracelular necesaria para activar integrinas.
- **Consecuencias**:
  - Leucocitos no se adhieren firmemente al endotelio.
  - Además, las **plaquetas** también se ven afectadas → hemorragias frecuentes.

Defectos en linfocitos NK y fagocitos

- ***Déficit de linfocitos NK*:**
  - **Mutación en GATA-2** (autosómica dominante): pérdida de NK, monocitos, células dendríticas y linfocitos B → infecciones virales graves.
  - **Mutación en MCM4** (recesiva): pérdida de NK + insuficiencia suprarrenal y retraso del crecimiento.
  - **Mutación en CD16 (FcγRIIIA)**: afecta citotoxicidad NK y otras funciones → infecciones por herpesvirus y papilomavirus.
- ***Síndrome de Chédiak-Higashi*:**
  - **Mutación en LYST** (autosómica recesiva): defecto en el tráfico lisosómico.
  - Características:
    - Lisosomas gigantes, quimiotaxis y fagocitosis defectuosas.
    - Albinismo oculocutáneo parcial, infecciones piógenas recurrentes.
    - Alteración en linfocitos NK y CTL, trastornos hemorrágicos y neurológicos.

Defectos en la vía del TLR y señalización del interferón tipo I

- ***Mutaciones en MyD88 o IRAK-4*:**
  - Alteran señalización de TLR/IL-1R → reducen activación de NF-κB.
  - **Causa**: infecciones bacterianas graves (neumocócicas) en la infancia.
- ***Mutaciones en TLR3, TRIF, TRAF3, TBK1, UNC93B*:**
  - Afectan reconocimiento de ácidos nucleicos → ↓ interferón tipo I.
  - **Causa**: mayor susceptibilidad a encefalitis por herpes simple.

- ***Mutaciones en STAT1*:**
  - ↓ respuesta a interferón tipo I → infecciones virales graves.

Defectos en la activación del NF-κB

- ***Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia (DEA-ID)*:**
  - Mutación en NEMO (IKKγ) (ligado al X) o IκBα (autosómico recesivo).
  - Consecuencias:
    - Defecto en estructuras ectodérmicas (p. ej., falta de glándulas sudoríparas).
    - Alteración de señales de TLR y CD40.
    - Infecciones por bacterias encapsuladas, micobacterias, virus y Pneumocystis jiroveci.

Los defectos en estas células y rutas alteran la respuesta innata y adaptativa, aumentando la susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales y micóticas. La alteración puede ser por:

- Falta o mal funcionamiento de células (NK, fagocitos).
- Defectos en vías de señalización (TLR, NF-κB, interferón).
- Mutaciones en genes reguladores clave (GATA-2, LYST, NEMO, STAT1, etc.).

Defectos en la vía IL-12/IFN-γ y susceptibilidad a micobacterias (MSMD)

- IL-12 (secretada por macrófagos y células dendríticas) estimula a linfocitos T y NK para producir IFN-γ.
- **Mutaciones en IL-12p40, IL-12Rβ1, IFN-γR1/2, STAT1, NEMO (IKKγ)**:
  - Aumentan susceptibilidad a **micobacterias ambientales** (p. ej., *M. avium*, *M. kansasii*, BCG).
  - Se conoce como MSMD (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease).
- **Mutaciones en ISG15** (factor inducido por IFN): también causan MSMD, al impedir la inducción de IFN-γ.

Defectos del desarrollo esplénico

- **Asplenia congénita aislada**:
  - Causada por mutaciones en **NKX2.5** o genes de lateralidad izquierda-derecha.
  - Pacientes tienen infecciones graves por bacterias encapsuladas, especialmente *Streptococcus pneumoniae*.

Inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG)

- Afectan inmunidad humoral y celular.
- Se deben a defectos en el desarrollo o maduración de linfocitos T y B.
- **Síntomas**:
  - Infecciones graves recurrentes: neumonía, meningitis, bacteriemia.
  - Infecciones por Pneumocystis jiroveci, rotavirus, CMV, y otros virus latentes o vacunales.
  - Diarrea persistente y malabsorción.
  - Posible reacción injerto contra huésped por linfocitos T maternos.
- **Causas genéticas**:
  - Reordenamiento defectuoso de genes del receptor de antígeno.
  - Mutaciones que impiden maduración y selección de linfocitos.
  - 50% son **autosómicas recesivas** (p. ej., deficiencia de adenosina desaminasa).
  - Resto son ligadas al X, como la mutación en la cadena γ común del receptor de citocinas.

- ✓ **IL-12/IFN-γ**: Esencial para defensa contra micobacterias; defectos → **MSMD**.
- ✓ **Bazo**: Su ausencia congénita → infecciones graves por bacterias encapsuladas.
- ✓ **IDCG**: Trastorno grave del sistema inmune, con infecciones severas y múltiples causas genéticas.

IDCG por defectos en la recombinación V(D)J y en señales del pre-TCR

Causas genéticas principales

1. **Fallo en recombinación V(D)J**:
   - Genes afectados: RAG1, RAG2, ARTEMISA, ADN-PK, ADN-ligasa 4.
   - Consecuencia: no se forman pre-TCR ni pre-BCR → bloqueo del desarrollo de linfocitos T y B.
   - Presentación: ausencia total de linfocitos T y B, alta susceptibilidad a infecciones.
2. **Sensibilidad a radiación y defectos adicionales**:
   - Asociados a mutaciones en genes de reparación del ADN.
   - Manifestaciones: microcefalia, dismorfias faciales, defectos dentales.

Síndrome de Omenn

- Mutaciones hipomorfas en RAG, ARTEMISA o IL7RA.
- Producción limitada de linfocitos T y B.
- Inmunodeficiencia combinada + autoinmunidad + alergia.
- Posibles causas:
    - Desequilibrio entre T reguladores y T efectores.
    - Edición fallida de receptores en linfocitos B.

Otros genes implicados en señales del pre-TCR

1. **CD45 y componentes del CD3**:
    - Alteran la señal del pre-TCR → bloqueo del desarrollo del linfocito T.
2. **RHOH (GTPasa de la familia Rho)**:
    - Impide señalización del TCR.
    - Clínica: epidermodisplasia verruciforme (infección cutánea diseminada por VPH).
3. **Mutaciones en la cadena constante alfa del TCR (TCRα)**:
    - Solo linfocitos T γδ presentes.
    - Clínica: infecciones virales crónicas (VEB, varicela zóster), autoinmunidad, atopia.
    - Manifestaciones: vitíligo, eccema, alopecia, anemia hemolítica autoinmune.
4. **Mutaciones en LCK (tirosina cinasa)**:
    - Alteración de señales del TCR y pre-TCR.
    - Resultados: déficit de linfocitos T y T reguladores, infecciones recurrentes y autoinmunidad.

✓ La **IDCG** puede deberse a:

- Fallos en **recombinación V(D)J** (defectos en RAG, ARTEMISA, reparación de ADN).
- Alteraciones en la **señalización del pre-TCR/TCR** (CD45, CD3, RHOH, TCRα, LCK).

✓ Puede presentarse con:

- **Inmunodeficiencia severa** (ausencia de T y B).

- **Autoinmunidad y alergias** (como en el síndrome de Omenn).
- **Infecciones virales y cutáneas recurrentes**.

Defectos en la selección positiva y activación del linfocito T

1. Síndrome del linfocito desnudo (deficiencia del MHC clase II)

- **Causa:** Mutaciones en genes reguladores de la transcripción del MHC clase II (REX5, CIITA).
- **Consecuencia:** No se expresan HLA-DP, DQ ni DR → las APC no activan linfocitos T CD4+.
- **Efectos inmunológicos:**
  - Falla en selección positiva de linfocitos T CD4+ en el timo.
  - Déficit en respuestas de anticuerpos dependientes de linfocitos T.
- **Clínica:** Inmunodeficiencia severa desde el primer año de vida; requiere **trasplante de médula ósea**.

2. Deficiencia del MHC clase I

- **Causa:** Mutaciones en **TAP-1, TAP-2** o **tapasina**, que impiden la carga de péptidos sobre MHC I.
- **Consecuencia:** Menor expresión de MHC I en superficie → disminución de linfocitos T CD8+.
- **Clínica:**
  - Lesiones cutáneas necrosantes.
  - Infecciones respiratorias bacterianas frecuentes.
  - *Curiosamente, no infecciones virales frecuentes.*

3. Deficiencia de ZAP-70

- **Causa:** Mutaciones en **ZAP-70**, implicada en la señalización del TCR.
- **Consecuencia:** Linfocitos T CD4+ normales pero T CD8+ ausentes o no funcionales.
- **Clínica:** CD4+ presentes pero **no proliferan ante antígenos**.

4. Mutaciones en UNC119

- **Causa:** Mutaciones dominantes negativas en **UNC119**, que transporta proteínas como **LCK** a la membrana.
- **Consecuencia:** Defecto en selección positiva de T CD4+ por falta de LCK.

- **Clínica:** Linfopenia CD4+, infecciones virales y micóticas recurrentes.

IDCG por activación defectuosa del linfocito T

- **Causa:** Mutaciones en **ORAI1** o **STIM1**.
    - ORAI1: canal CRAC dependiente de calcio.
    - STIM1: sensor de agotamiento de calcio en el retículo.
- **Consecuencia:** Linfocitos T se desarrollan normalmente pero **no se activan adecuadamente**.
- **Clínica:** Inmunodeficiencia grave sin defectos en el número de linfocitos T.

Deficiencias de anticuerpos: defectos del linfocito B

Las inmunodeficiencias por defectos en linfocitos B afectan la producción de anticuerpos, sin comprometer necesariamente la inmunidad celular. Estas pueden deberse a fallos en el desarrollo, diferenciación o activación del linfocito B.

1. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (Bruton)

- **Causa:** Mutaciones en el gen Btk (tirosina cinasa de Bruton).
- **Consecuencia:** Bloqueo en la maduración de linfocitos B en médula ósea.
- **Clínica:** Ausencia de Ig en sangre, linfocitos B ausentes, T normales. Infecciones recurrentes y trastornos autoinmunes (~20%).
- **Tratamiento:** Inmunoglobulinas intravenosas periódicas.
- **Modelos murinos:** Menos severos debido a compensación por la cinasa Tec.

2. Agammaglobulinemias autosómicas recesivas

- **Causa:** Mutaciones en genes del pre-BCR (cadena pesada μ, cadena ligera sustituta, Igα, PI3K p85α, BLNK).
- **Consecuencia:** Defecto en señalización del pre-BCR, impide maduración de linfocitos B.

3. Deficiencias selectivas de isotipos

- **IgA:**
    - Inmunodeficiencia más frecuente (1 en 700 caucásicos).
    - Mayoría asintomáticos; algunos presentan infecciones mucosas o autoinmunidad.
    - Causa: Bloqueo en la diferenciación hacia células plasmáticas productoras de IgA.
    - Asociada a mutaciones en **TACI**, receptor de BAFF y APRIL.
- **Subclases de IgG:**

- IgG3 (adultos) e IgG2 asociada a IgA (niños) son las más afectadas.
- Muchos casos clínicamente silenciosos.

4. Inmunodeficiencia variable común (CVID)

- **Descripción:** Grupo heterogéneo con bajos niveles de Ig, pobre respuesta vacunal e infecciones recurrentes.
- **Presentación clínica:** Infecciones piógenas, enfermedades autoinmunes (anemia, artritis, EII) y linfomas.
- **Causa:** Defectos intrínsecos del B o ayuda deficiente del T. Mutaciones en **ICOS**, **TACI**, **CD19**.

5. Síndromes con hipergammaglobulinemia M

- **Ligado a X (CD40L defectuoso):**
  - Falla en el cambio de clase a IgG/IgA → predomina IgM.
  - Inmunidad celular afectada (ej. infecciones por *Pneumocystis jiroveci*).
- **Autosómicos recesivos:**
  - Mutaciones en **CD40**, **AID**, **UNG**, o **NEMO**.
  - Afectan cambio de clase e hipermutación somática.

Defectos en la activación y función del linfocito T

Los avances en inmunología han permitido identificar múltiples **inmunodeficiencias congénitas** que afectan la activación y función de los linfocitos T, muchas de ellas relacionadas con fallos en la transducción de señales, la exocitosis de gránulos o mutaciones génicas.

1. Defectos en la señalización del TCR

- Mutaciones en genes como **ZAP70, CD3, IL-2R, LCK y ORAI1** afectan la señalización del receptor de célula T (TCR), reduciendo la producción de citoquinas o la respuesta inmunológica.
- Clínicamente se manifiestan con deficiencias variables de linfocitos T o inmunodeficiencias combinadas T y B.

2. Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)

- Enfermedad ligada al X, caracterizada por **eccema, trombocitopenia e infecciones**.
- Mutaciones en el gen **WASP**, afectan la reorganización del citoesqueleto, lo que compromete la activación linfocitaria y la movilidad leucocitaria.
- Puede acompañarse de un defecto en los linfocitos B.

3. Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (LPX)

- Se debe principalmente a mutaciones en **SAP**, afectando la activación de linfocitos NK, T y B, y la eliminación del virus de Epstein-Barr (VEB).
- Puede haber mutaciones en **XIAP**, lo que incrementa la apoptosis de linfocitos.
- Se asocia con mononucleosis severa, linfomas y **hipogammaglobulinemia**.

4. Síndromes de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHH)

- Los **linfocitos NK y CTL** tienen defectos en su capacidad citotóxica.
- Causas frecuentes: mutaciones en **perforina, RAB27A, MUNC13-4**, entre otros.
- Se caracteriza por infecciones virales persistentes, activación exagerada de macrófagos, hemofagocitosis y linfadenopatía.

5. Ataxia-telangiectasia

- Trastorno multisistémico con ataxia, telangiectasias, defectos neurológicos e inmunodeficiencia.
- Mutaciones en el gen **ATM**, afectan la reparación del ADN y recombinación V(D)J.
- Se observa deficiencia en **IgA, IgG2** y linfocitos T, con mayor incidencia de infecciones, enfermedades autoinmunes y cáncer.

Tratamiento de inmunodeficiencias congénitas

- Objetivos: **control de infecciones** y **reposición del sistema inmune**.
- Métodos terapéuticos:
    - **Inmunoglobulinas intravenosas** (para agammaglobulinemias).
    - **Trasplante de células madre hematopoyéticas** (opción preferida en muchos casos).
    - **Terapia génica**: En desarrollo, con avances en deficiencias como ADA; algunos riesgos incluyen mutagénesis e inducción de leucemias, aunque se ha reducido con vectores lentivirales más seguros.

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

Las **inmunodeficiencias adquiridas** no tienen origen genético, sino que se desarrollan a lo largo de la vida. Se clasifican según su causa:

1. **Complicación de enfermedades**:
    - La **malnutrición proteico-calórica**, común en países en desarrollo, afecta la inmunidad celular y humoral, favoreciendo infecciones.

- Las **neoplasias** (como el linfoma de Hodgkin) alteran la función inmunitaria, especialmente la de los linfocitos T, provocando anergia (falta de respuesta inmune).
- Algunas **infecciones crónicas** (como tuberculosis, hongos, paludismo) suprimen la inmunidad.

2. **Causa infecciosa directa**:
   - El **VIH** es el ejemplo más relevante.
   - Otros virus, como el del sarampión y el **HTLV-1**, también infectan linfocitos T y suprimen el sistema inmune. El HTLV-1 puede causar leucemia/linfoma T del adulto.
3. **Inmunosupresión yatrógena**:
   - Provocada por medicamentos inmunosupresores (corticoides, ciclosporina) usados en enfermedades inflamatorias o trasplantes.
   - La **quimioterapia** para el cáncer causa inmunosupresión al dañar células inmunitarias proliferativas.
4. **Esplenectomía** (ausencia de bazo):
   - Aumenta el riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas (ej. *Streptococcus pneumoniae*), debido a la reducción en la eliminación de microbios y defectos en la respuesta de anticuerpos.

Estas causas hacen que los pacientes sean más vulnerables a infecciones, especialmente las oportunistas.

VIH y SIDA

El **SIDA** es una enfermedad causada por el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**, caracterizada por inmunosupresión profunda, infecciones oportunistas, tumores malignos, caquexia y daño al sistema nervioso central. El VIH infecta principalmente a **linfocitos T CD4+**, **macrófagos** y **células dendríticas**.

Se conocen dos tipos:

- **VIH-1**: el más común y agresivo.
- **VIH-2**: menos frecuente, con progresión más lenta.

Estructura del VIH

- Contiene dos cadenas de ARN envueltas por una cápside y una envoltura lipídica con proteínas virales (gp120 y gp41).
- Genes principales:
  - **gag**: proteínas del núcleo.
  - **pol**: transcriptasa inversa, integrasa y proteasas.

- **env**: glicoproteínas de la envoltura.
- Genes reguladores (tat, rev, nef, etc.) que modulan replicación y evasión inmune.

Ciclo vital del VIH

1. gp120 se une a **CD4** y a un **correceptor de quimiocinas** (CCR5 o CXCR4).
2. gp41 facilita la fusión del virus con la célula diana.
3. El ARN viral se convierte en ADN por transcriptasa inversa.
4. El ADN viral se integra al genoma de la célula huésped (provirus).
5. Puede permanecer latente o activarse para producir nuevos viriones.

Variabilidad viral

- Existen cepas con diferente tropismo:
  - **M-trópicas (CCR5)**: infectan macrófagos y linfocitos memoria.
  - **T-trópicas (CXCR4)**: infectan linfocitos T.
  - **Dual-trópicas (CCR5 y CXCR4)**.

El cambio de cepas M a T-trópicas suele marcar el avance de la enfermedad. La ausencia genética del correceptor **CCR5** confiere resistencia a la infección.

Expresión génica del VIH

- **Regulación transcripcional**: El promotor LTR (en 5') regula la transcripción del ADN proviral. Factores como NF-kB y SP1 activan la transcripción al unirse al LTR, especialmente durante la activación inmunitaria por citocinas como IL-2, TNF, IL-6 y otras.
- **Papel de Tat**: Tat es esencial para la transcripción eficiente del VIH; estabiliza a la ARN polimerasa para generar ARNm completos.
- **Fases de expresión génica**:
  - *Temprana*: Se expresan genes reguladores (Tat, Rev, Nef) desde ARNm completamente empalmados.
  - *Tardía*: Se expresan genes estructurales (env, gag, pol) desde ARNm parcialmente empalmados.
- **Procesamiento de proteínas**:
  - Gag → p24, p17, p15 (estructurales).
  - Pol → transcriptasa inversa, integrasa, proteasa.
  - Env → gp160, escindida en gp120 y gp41 (entrada viral).

- **Montaje y liberación**: Se ensamblan viriones en la membrana plasmática, incluyendo proteínas virales y glucoproteínas de la célula huésped.

Factores de restricción del huésped

- **Teterina**: Inhibe la gemación del VIH; contrarrestada por la proteína Vpu.
- **APOBEC3G**: Enzima antiviral que es degradada por Vif del VIH.
- **TRIM5α**: Bloquea la infección destruyendo el complejo de transcriptasa inversa y evitando la integración.

Fases de la infección por VIH

1. **Fase aguda**:
    - Infección inicial de linfocitos T CD4+ en mucosas.
    - Alta replicación viral y destrucción masiva de linfocitos T.
    - Viremia y síndrome agudo inespecífico.
2. **Fase crónica (latencia clínica)**:
    - Replicación constante en ganglios linfáticos.
    - Pérdida progresiva de linfocitos T CD4+ en tejidos linfáticos.
    - El número de CD4+ en sangre baja lentamente.

Mecanismos de inmunodeficiencia

- **Directos**:
    - Apoptosis por gp41, gemación y entrada de calcio.
    - Interferencia en síntesis proteica.
    - Piroptosis por infección abortiva.
    - Formación de sincitios letales (in vitro).
- **Indirectos**:
    - Apoptosis por activación crónica del sistema inmune.
    - Citotoxicidad mediada por CTL y anticuerpos.
    - Bloqueo de la maduración tímica de CD4+.
    - Interferencia en la expresión de CD4 por gp120.

Síntesis del texto sobre la inmunodeficiencia causada por VIH:

La infección por VIH produce una profunda inmunodeficiencia no solo por la destrucción de linfocitos T CD4+, sino también por defectos funcionales de la respuesta inmunitaria. Estos incluyen

una respuesta disminuida de linfocitos T a antígenos y producción ineficaz de anticuerpos, a pesar de niveles elevados de inmunoglobulinas. La proteína gp120 del VIH interfiere con la interacción entre CD4 y el MHC II, afectando la activación de linfocitos T. Además, la proteína viral Tat altera funciones celulares y puede afectar células vecinas de forma paracrina.

El VIH también afecta a otras células inmunitarias:

- **Macrófagos**: se infectan, pero son más resistentes a la destrucción, sirviendo como reservorio viral; presentan menor capacidad de presentar antígenos y secretar citocinas.
- **Células dendríticas**: pueden propagar el virus al contactar con linfocitos T vírgenes.
- **Células dendríticas foliculares**: retienen virus en su superficie, alteran la arquitectura de los ganglios linfáticos y el bazo, y contribuyen a la disfunción inmunitaria.

En cuanto a los reservorios del VIH y el recambio viral:

- La mayoría del virus en sangre es producida por linfocitos T CD4+ activados de vida corta.
- Los macrófagos producen una porción menor y tienen un recambio más lento.
- Una pequeña fracción permanece latente en linfocitos T memoria, dificultando la erradicación completa del virus incluso con tratamiento antirretroviral.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S., & Henrickson, S. (2025). *Cellular and molecular immunology* (11.ª ed.). Elsevier.