



Mi Universidad

Tarea Unidad

Ramón de Jesús Aniceto Mondragón

Parcial III

Inmunología

Dr. Juan Carlos Gómez Vásquez

Medicina Humana

Cuarto Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 5 de Junio de 2025

Índice

INTRODUCCION.....	3
Hipersensibilidad tipo I o inmediata.....	4
Fase de sensibilización:	4
Fase efectora	5
Temprana	5
Tardía	5
Hipersensibilidad tipo II, mediada por anticuerpos	6
Hipersensibilidad tipo III, mediada por inmunocomplejos	6
Hipersensibilidad tipo IV, tardía o mediada por células	8
Fase de sensibilización:	8
Fase de desencadenamiento:.....	9
Fase de resolución:	9
Subtipos de hipersensibilidad tipo IV	9
Reacción tipo IVa:.....	9
Reacción tipo IVb:	9
Reacción tipo IVc:.....	9
Reacción tipo IVd:	9
GENERALIDADES	11
INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (CONGÉNITAS).....	11
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS GRAVES	14
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES	16
INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS O ADQUIRIDAS	18
CONCLUSIÓN.....	23
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	24

INTRODUCCION

La inmunología es una rama de la biología que se dedica al estudio del sistema inmunitario y su respuesta frente a agentes patógenos. Este campo es fundamental para comprender cómo el cuerpo humano se defiende de infecciones y enfermedades. Dentro de la inmunología, dos temas de gran relevancia son las hipersensibilidades y las inmunodeficiencias, cada uno con mecanismos y consecuencias clínicas distintas.

Las hipersensibilidades se refieren a las reacciones exageradas o inapropiadas del sistema inmunitario ante ciertos antígenos. Estas reacciones pueden clasificarse en cuatro tipos principales: hipersensibilidad tipo I, tipo II, tipo III y tipo IV. La hipersensibilidad tipo I, también conocida como hipersensibilidad inmediata, es responsable de la fisiopatología de las enfermedades alérgicas. Durante la fase de sensibilización, el contacto con alérgenos en individuos predispuestos desencadena una serie de eventos inmunológicos que culminan en la producción de anticuerpos IgE. En la fase efectora, la reexposición al alérgeno provoca la activación de mastocitos y basófilos, liberando mediadores inflamatorios como histamina, heparina y serotonina, que causan síntomas alérgicos. La hipersensibilidad tipo II está mediada por anticuerpos IgG o IgM que reconocen antígenos en la superficie de células o tejidos, activando el sistema del complemento y resultando en la lisis de la célula blanco o su eliminación por células fagocíticas. La hipersensibilidad tipo III se produce cuando los complejos inmunes formados por antígenos solubles y anticuerpos se depositan en los vasos sanguíneos, la piel o las articulaciones, provocando inflamación y daño tisular. Finalmente, la hipersensibilidad tipo IV es mediada principalmente por linfocitos T y macrófagos, caracterizándose por la formación de granulomas y la inflamación crónica.

Por otro lado, las inmunodeficiencias son trastornos graves que resultan de defectos en uno o más componentes del sistema inmunitario. Estas enfermedades se clasifican en dos grandes grupos: inmunodeficiencias primarias y secundarias. Las inmunodeficiencias primarias son causadas por defectos genéticos que aumentan la propensión a las infecciones y suelen manifestarse en la infancia. Estas enfermedades son monogénicas y se deben a mutaciones en genes que regulan el desarrollo o la función del sistema inmunitario. Los pacientes con inmunodeficiencias primarias suelen presentar infecciones recurrentes y son propensos a ciertos tipos de cáncer. Las inmunodeficiencias secundarias no son hereditarias y aparecen como consecuencia de factores externos como la malnutrición, el cáncer diseminado, el tratamiento con fármacos inmunosupresores o infecciones como el VIH. La principal consecuencia de estas inmunodeficiencias es una mayor propensión a las infecciones. Los pacientes con inmunodeficiencias secundarias también pueden desarrollar ciertos tipos de cáncer debido a defectos en la inmunidad antivírica.

Hipersensibilidad tipo I o inmediata

Responsable en gran parte de la fisiopatología de las enfermedades alérgicas. Puede dividirse en dos fases:

Fase de sensibilización:

- El contacto con antígenos, denominados *alérgenos*, en individuos con predisposición atópica, desencadena una cascada de eventos inmunológicos que se manifiestan desde alteraciones moleculares hasta síntomas clínicos evidentes.
- Un alérgeno es una proteína o hapteno que puede inducir la formación de anticuerpos específicos de tipo IgE.
- Ejemplos: Polen, epitelios descamados de otros seres vivos, ácaros.
- El alérgeno ingresa al organismo aun sin causar daño, al atravesar por distintas barreras físicas, químicas y mecánicas, al cuerpo es imposible expulsarlo, es captado por células presentadoras de antígenos (APC) a través de endocitosis.
- Los alérgenos son degradados por las APC y son presentados a los linfocitos Th CD4+ vírgenes (naive), en los ganglios linfáticos, a partir del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II.
- La interacción de los linfocitos Th CD4+ vírgenes y citocinas como la IL-3 e IL-4, se provoca la diferenciación celular hacia el linaje Th2.
- Además, la IL-13 y IL-4 promueven la diferenciación de linfocitos B, en células plasmáticas, consecuentemente, se promueve la producción de anticuerpos, específicamente inmunoglobulina E.
- Los linfocitos Th2 interactúan con los linfocitos B mediante moléculas transmembranales, como CD40L (ligando del CD40) en los linfocitos T y CD40 en los linfocitos B. Esta interacción, junto con la secreción de citocinas como la IL-4, induce el cambio de isotipo en los linfocitos B, promoviendo la conmutación de la cadena pesada de IgM (μ) o IgD (δ) hacia IgE (ϵ), culminando en la producción de inmunoglobulina E.
- La IgE es el anticuerpo encargado de mediar las reacciones alérgicas. Se encuentra en baja concentración en forma soluble en el plasma, pero principalmente unida a la superficie de células como mastocitos, basófilos y eosinófilos, mediante receptores de alta afinidad para la fracción constante de la IgE (Fc ϵ RI). Al unirse a estos receptores, estas células se denominan **sensibilizadas**, ya que quedan preparadas para responder ante una futura exposición al alérgeno específico.

Fase efectora

Temprana

- Ocurre la reexposición al mismo antígeno, lo que provoca una respuesta más rápida y eficiente del sistema inmune. La síntesis de IgE se acelera, y esta inmunoglobulina se une a su receptor de alta afinidad (FcεRI), presente en la membrana de mastocitos y basófilos, células que previamente fueron sensibilizadas.
- Ante el contacto con el antígeno, la IgE lo reconoce e induce la activación inmediata de estas células, desencadenando señales intracelulares que culminan en la liberación del contenido de sus gránulos.
- Entre los mediadores liberados destacan histamina, heparina, serotonina, bradicinina y β-triptasa, cuya acción conjunta provoca:
 - Vasodilatación
 - Aumento de la permeabilidad vascular (extravasación del plasma)
 - Mayor adhesión de leucocitos y plaquetas
 - Desgranulación de mastocitos cercanos al sitio de activación

Tardía

- Se inicia entre 6 y 9 horas después de la exposición al alérgeno.
- Se caracteriza por el reclutamiento de células inflamatorias como eosinófilos, basófilos y linfocitos T, favorecido por la acción tanto de mediadores preformados (como histamina y triptasa) como de mediadores recién sintetizados (*de novo*), como leucotrienos, citocinas proinflamatorias y quimiocinas.
- Estos mediadores inducen la expresión de moléculas de adhesión como **VCAM-1** y **E-selectina**, facilitando la migración celular al sitio inflamado.
- Además, la **IL-5** secretada por los linfocitos Th2 estimula la infiltración de eosinófilos, neutrófilos, basófilos, linfocitos T y macrófagos en la mucosa. IL-5 actúa sinérgicamente con **IL-3** y el **factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)** para promover la diferenciación de estas células en la médula ósea.
- Estos procesos se traducen clínicamente en una amplia gama de síntomas:
 - **congestión nasal**
 - **prurito**
 - **habones**
 - **tos**
 - **sibilancias**
 - y su forma más severa, **anafilaxia**.

Hipersensibilidad tipo II, mediada por anticuerpos

- Las reacciones de hipersensibilidad tipo II están mediadas por anticuerpos IgG o IgM, los cuales reconocen antígenos presentes en
 - superficies celulares o tejidos del propio individuo (autoantígenos)
 - de otro individuo (aloantígenos)
 - antígenos extraños, como ciertos fármacos.
- La unión del anticuerpo con su antígeno específico provoca un cambio conformacional en la porción Fc del anticuerpo, lo que favorece la interacción con el sistema del complemento.
- Esto resulta en la formación del **complejo de ataque a la membrana (CAM)**, una estructura que puede inducir la lisis de la célula blanco mediante la disrupción de su membrana.
- Si el anticuerpo no activa el complemento, puede unirse a los receptores Fcγ (**FcγR**) en células fagocíticas (como macrófagos y neutrófilos), que eliminarán las células marcadas de la circulación.
 - Este mecanismo es común en trastornos como **anemia hemolítica autoinmune** y **trombocitopenia inmune**.
- Otro mecanismo involucrado es la **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)**, en la que células con potencial citotóxico (como células NK y macrófagos) que expresan FcγR interactúan con el fragmento Fc del anticuerpo unido al antígeno.
- Esto activa la célula, aumentando su metabolismo, liberando enzimas lisosomales y especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en daño celular.
 - Un ejemplo de esto es el **síndrome de Goodpasture**.
- En ocasiones, los anticuerpos no causan destrucción celular, pero se unen a receptores en la superficie de las células y alteran su función.
- Esto puede resultar en:
 - **hiperfunción** (estimulación)
 - **hipofunción** (bloqueo) de la célula.
- Un ejemplo típico es la **miastenia gravis**, en la que los anticuerpos bloquean los receptores nicotínicos de acetilcolina en las células musculares, provocando debilidad muscular.

Hipersensibilidad tipo III, mediada por inmunocomplejos

- Mediadas por **complejos inmunes (CI)**, que se forman cuando antígenos solubles poco degradados se combinan con anticuerpos (Ah) de varios isotipos, principalmente IgG.

- Los **CI ricos en IgG** son eliminados continuamente por **células fagocíticas** mediante receptores del complemento (**CD35** o **CR1**) y receptores Fcγ (**FcγR**).
- Cuando los CI no se eliminan adecuadamente (por ejemplo, cuando hay un exceso de antígeno o los complejos son de tamaño pequeño), se **depositan en los vasos sanguíneos**, en la **piel** o en las **articulaciones**.
- Este depósito activa el sistema del complemento y recluta leucocitos que expresan **FcγR**.
- Una vez depositados los CI, se activa el sistema del complemento, una cascada de proteínas plasmáticas cuya función es amplificar la respuesta inmune. Esto puede ocurrir a través de tres vías:
 - Vía clásica: iniciada por los anticuerpos del CI.
 - Vía alterna: dependiente de la properdina.
 - Vía de la lectina: desencadenada por manosa.
- Cualquiera de estas vías converge en la activación de la proteína C3, seguida por la generación de productos como C3a, C5a (anafilotoxinas) y C3b.
- Estas moléculas son potentes mediadores proinflamatorios: C3a y C5a inducen la quimiotaxis de neutrófilos, mastocitos y macrófagos, además de aumentar la permeabilidad vascular, mientras que C3b actúa como opsonina, marcando los CI para su fagocitosis por células que expresan receptores de complemento.
- La **liberación de enzimas líticas** por parte de los neutrófilos durante la fagocitosis de los CI produce daño en los tejidos afectados.
- Los receptores Fcγ se clasifican según su afinidad por IgG y su distribución en **FcγRI (CD64)**, **FcγRII (CD32)**, **FcγRIII (CD16)** y **FcγRIV**.
- La activación de estos receptores desencadena cascadas intracelulares que pueden potenciar o atenuar las respuestas efectoras.
- El potencial patogénico de los complejos inmunes depende de factores como:
 - El **isotipo** de los anticuerpos involucrados.
 - El **tamaño** del complejo inmunológico.
 - La **afinidad** del anticuerpo por el antígeno.
- Las enfermedades causadas por este mecanismo incluyen:
 - **Lupus eritematoso sistémico (LES)**: donde los CI depositados en la piel, riñones y articulaciones causan lesiones inflamatorias crónicas.
 - **Glomerulonefritis postestreptocócica**: con CI depositados en los glomérulos.
 - **Vasculitis sistémicas**, como la poliarteritis nodosa.
 - **Reacción de Arthus**: inflamación localizada por inyección de un antígeno en sujetos previamente sensibilizados.
 - **Enfermedad del suero**: cuadro sistémico tras exposición a proteínas extrañas, típicamente con fiebre, exantema y artritis.

Hipersensibilidad tipo IV, tardía o mediada por células

- La **hipersensibilidad tipo IV** es una respuesta inmunológica mediada principalmente por células, en la que **los linfocitos T**, junto con **macrófagos activados**, son los protagonistas en la generación de daño tisular.
- A diferencia de las otras formas de hipersensibilidad (tipos I a III), en las que predominan los anticuerpos como mediadores del daño, en este tipo la inmunidad adaptativa celular es la responsable del proceso inflamatorio.
- Inicialmente descrita por **Robert Koch**, al observar la reacción necrótica localizada provocada por el bacilo de la tuberculosis en individuos previamente sensibilizados.
- Este fenómeno fue posteriormente llamado "reacción de hipersensibilidad retardada" o **DTH** por sus siglas en inglés (*Delayed-Type Hypersensitivity*), dada su aparición característica entre **24 a 72 horas** después del contacto con el antígeno.
- Entre las manifestaciones clínicas más representativas se encuentra la **reacción a la tuberculina (PPD)**, que consiste en la inyección intradérmica de antígenos derivados de *Mycobacterium tuberculosis*.
- En individuos previamente expuestos al bacilo, esta prueba provoca una **respuesta inflamatoria localizada**, con formación de induración cutánea y, en casos más intensos, necrosis tisular.
- Esta prueba no solo revela exposición previa, sino también la activación de una memoria inmunológica específica mediada por linfocitos T.
- En infecciones como la tuberculosis activa, donde el bacilo se establece en los tejidos, se forma una estructura organizada de defensa llamada **granuloma**.
- Este se compone principalmente de **macrófagos activados (células epitelioides)**, **linfocitos T**, y en algunos casos, células gigantes multinucleadas.
- El granuloma intenta contener la diseminación del microorganismo, pero también puede contribuir al daño tisular y a la fibrosis.
- Condiciones clínicas, como la **dermatitis por contacto alérgica**, que se desencadena por exposición a diversos agentes ambientales, como metales (níquel), cosméticos, productos químicos, plantas (hiedra venenosa), fármacos tópicos, entre otros.
- Esta forma de dermatitis se presenta con **prurito, eritema, vesículas, ampollas, descamación y liquenificación** de la piel en fases crónicas.

Fase de sensibilización:

- Aquí, el antígeno es captado por **células presentadoras de antígenos (CPA)** como células dendríticas o macrófagos, que procesan el antígeno y lo presentan en conjunto con moléculas del **complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)** a los **linfocitos T vírgenes** en los ganglios linfáticos regionales.
- Si el sistema inmune reconoce ese antígeno como extraño, se genera una memoria inmunológica con expansión clonal de linfocitos T específicos.

Fase de desencadenamiento:

- En una segunda exposición, estos linfocitos T de memoria reconocen nuevamente el antígeno, se activan y migran hacia el sitio de contacto, donde liberan diversas **citoquinas y quimioquinas**, promoviendo el reclutamiento y activación de otras células inmunes como **macrófagos, eosinófilos y neutrófilos**, provocando inflamación local.

Fase de resolución:

- Con el tiempo, si el estímulo antigénico desaparece, la respuesta inflamatoria cesa mediante mecanismos reguladores, incluyendo la acción de **linfocitos T reguladores (Treg)** y la secreción de citoquinas antiinflamatorias.

Subtipos de hipersensibilidad tipo IV

Reacción tipo IVa:

- **Mediada por linfocitos Th1**, que secretan grandes cantidades de **interferón gamma (IFN- γ)**.
- Esta citocina activa a **macrófagos**, los cuales liberan **enzimas lisosomales, óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno (ROS)** y otras citoquinas como **TNF- α** e **IL-1**, que intensifican el daño tisular.
- Se observa en enfermedades como la **tuberculosis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide**, y en **dermatitis por contacto crónica**.
- Esta inflamación suele ser crónica y conduce a fibrosis por la destrucción tisular y reparación excesiva.

Reacción tipo IVb:

- Dominada por linfocitos **Th2**, que secretan **IL-4, IL-5 e IL-13**.
- Promueve una infiltración de **eosinófilos**, característico de enfermedades como el **asma alérgico, rinitis alérgica, dermatitis atópica**, y algunos **exantemas inducidos por fármacos**.
- En enfermedades como el **síndrome de Churg-Strauss**, la IL-5 es clave para la diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos, que a su vez liberan proteínas catiónicas con potente efecto citotóxico y pro-fibrótico.

Reacción tipo IVc:

- Mediada por linfocitos **T citotóxicos CD8+**, que inducen **lisis directa** de células blanco mediante liberación de **perforinas, granzimas**, o mediante la interacción de moléculas **Fas/FasL**.
- Involucrada en enfermedades como la **necolisis epidérmica tóxica** y algunas **hepatitis virales** con daño citotóxico directo a hepatocitos.

Reacción tipo IVd:

- Caracterizada por inflamación dominada por **neutrófilos**.

- Los linfocitos T secretan quimioquinas como **CXCL8 (IL-8)** y **GM-CSF**, atrayendo y activando neutrófilos, prolongando su supervivencia.
- Este subtipo se asocia a enfermedades como la **pustulosis exantemática aguda generalizada** inducida por fármacos y el **síndrome de Behçet**.

GENERALIDADES

Los defectos de uno o más componentes del sistema inmunitario pueden llevar a trastornos graves y, a menudo, mortales, que se denominan en conjunto **enfermedades por inmunodeficiencias**.

Estas enfermedades se clasifican ampliamente en dos grupos. Las **inmunodeficiencias primarias** son defectos genéticos que aumentan la propensión a las infecciones y que se manifiestan con frecuencia en la lactancia y la infancia, pero a veces se detectan clínicamente por primera vez en fases posteriores de la vida.

Las **inmunodeficiencias secundarias** o **adquiridas** no son hereditarias, sino que aparecen como consecuencia de la malnutrición, el cáncer diseminado, el tratamiento con fármacos inmunosupresores o la infección de las células del sistema inmunitario, sobre todo por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el microorganismo etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

La principal consecuencia de la inmunodeficiencia es una mayor propensión a la infección. La naturaleza de la infección en un paciente en particular depende, en gran medida, del componente del sistema inmunitario que sea defectuoso.

La deficiencia de la inmunidad humoral da lugar habitualmente a la infección por bacterias encapsuladas y formadoras de pus y por algunos virus, mientras que los defectos en la inmunidad celular llevan a la infección por virus y otros microbios intracelulares, o a la reactivación de infecciones latentes. Las deficiencias combinadas de las inmunidades humoral y celular hacen a los pacientes proclives a infecciones provocadas por todas las clases de microorganismos. Los pacientes con inmunodeficiencias suelen presentar infecciones por microbios que las personas sanas contraen con frecuencia, pero eliminan con eficacia; de esas infecciones se afirma que son **oportunistas**.

Los pacientes con inmunodeficiencias también son proclives a algunos tipos de cáncer. Muchos de estos cánceres parecen causados por virus oncógenos, como el virus de Epstein Barr (VEB) y los virus del papiloma humano (VPH), y, por tanto, reflejan defectos en la inmunidad antivírica, aunque también está aumentada en la incidencia de linfoma y cánceres de piel, estómago y otros órganos sin una asociación conocida con infecciones víricas.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (CONGÉNITAS)

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades monogénicas causadas por mutaciones en la línea germinal de genes que regulan el desarrollo o la función del sistema inmunitario.

- La **mayor parte** de las inmunodeficiencias primarias tienen una herencia **autosómica recesiva**.
 - Los alelos autosómicos recesivos a menudo se observan en **familias consanguíneas** cuando se hereda la misma mutación de **ambos** progenitores.
 - En **familias no consanguíneas**, a veces, un heterocigoto compuesto (se hereda un alelo defectuoso de un gen específico de un progenitor y una mutación defectuosa diferente del mismo gen del otro progenitor) puede tener **uno o ambos alelos** hipomorfos o con defectos parciales.
- Algunas **inmunodeficiencias primarias** se transmiten con un **patrón autosómico dominante**
 - Mutaciones activadoras de **PIK3CD**
 - Mutaciones con **pérdida de función en un alelo** de un gen que produce pérdida de función parcial
 - Mutaciones de **CTLA4**
 - Pueden causar enfermedad por **haploinsuficiencia**
- Mutaciones **no hereditarias** en la línea germinal
 - Aparecen en una célula germinal de **uno** de los progenitores o en el **ovocito fertilizado** (mutación causal nueva en el paciente que no está presente en ninguno de los progenitores).
- Las enfermedades por inmunodeficiencia primaria salen generalmente a la luz debido a una historia clínica de **infecciones repetidas**.
 - Algunos diagnósticos son bastante fáciles de hacer
 - Cuantificación de las concentraciones séricas de **inmunoglobulinas (Ig)**
 - **Citometría de flujo** de las células inmunitarias
 - Evaluando la función del **neutrófilo** en el laboratorio.
 - Las inmunodeficiencias primarias del **linfocito T** se diagnostican por:
 - Número reducido de linfocitos T en la sangre periférica
 - Bajas respuestas proliferativas de linfocitos sanguíneos a los activadores policlonales del linfocito T, como la fitohemaglutinina
 - Reacciones cutáneas deficientes de hipersensibilidad tipo retardado (HTR) frente a antígenos microbianos ubicuos
- **La inmunodeficiencia puede deberse a defectos en el desarrollo o la activación del linfocito o a defectos en los mecanismos efectores de las inmunidades innata y adaptativa.**
- Algunas **inmunodeficiencias** se asocian, paradójicamente, a **mayor incidencia** de autoinmunidad ya que se observa generalmente en inmunodeficiencias en las que hay una **pérdida incompleta de una población** o de una **función inmunitaria** debido a una **mutación hipomorfa**, lo que posiblemente dé lugar a una **atenuación** de algún **mecanismo regulador**.

- También es posible que **infecciones persistentes** asociadas a inmunodeficiencias causen una activación **inmunitaria innata** y una **lesión tisular**, y promuevan la activación de linfocitos autorreactivos.
- **Defectos de la inmunidad innata:**
 - **Trastornos congénitos del fagocito**
 - Infecciones de la piel y de la vía respiratoria por bacterias u hongos, también frecuentes los abscesos de asiento profundo y la estomatitis oral.
 - ***La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) se debe a mutaciones en los componentes del complejo enzimático de la oxidasa (PHOX) del fagocito.***
 - 2/3 de los casos son de herencia recesivo ligado al cromosoma X.
 - Mutación del gen PHOX 91 = producción defectuosa de anión superóxido,
 - La producción defectuosa de especies reactivas del oxígeno hace que los microbios fagocitados no mueran.
 - La EGC se caracteriza por infecciones recurrentes por *Staphylococcus*, habitualmente desde el principio de la infancia.
 - Neutrófilos no controlan infecciones → estimulan respuestas inmunitarias celulares crónicas = activación del macrófago mediada por el linfocito T y formación de granulomas compuestos de macrófagos activados, que tratan de eliminar los microbios.
 - La infección invasora por el hongo *Aspergillus* es la principal causa de muerte.
 - **Deficiencia en la adhesión del leucocito tipo 1**
 - Adhesión y migración defectuosas del leucocito ligadas a expresión reducida o nula de integrinas $\beta 2$; infecciones bacterianas y micóticas recurrentes.
 - Mutaciones en el gen que codifica la cadena β (CD18) de las integrinas $\beta 2$
 - **Deficiencia en la adhesión del leucocito tipo 2**
 - Rodamiento y migración defectuosos del leucocito a los tejidos ligados a expresión reducida o nula de ligandos del leucocito para las selectinas E y P endoteliales, lo que impide la migración del leucocito a los tejidos; infecciones bacterianas y micóticas recurrentes.
 - Mutaciones en el gen que codifica el transportador 1 de la GDP fucosa, necesario para el transporte de la fucosa al aparato de Golgi y su incorporación al sialil Lewis X, el ligando de las selectinas
 - **Deficiencia en la adhesión del leucocito tipo 3**
 - Adhesión y migración defectuosas del leucocito a los tejidos ligadas a defectos en la activación de las integrinas estimuladas por quimiocinas.

- Mutaciones en el gen que codifica KINDLIN-3, una proteína del citoesqueleto ligada a la activación de la integrina.
- **Síndrome de Chédiak-Higashi**
 - Fusión de vesículas y función lisosómica defectuosas en neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos NK, linfocitos T citotóxicos y muchos otros tipos celulares; infecciones recurrentes por bacterias piógenas.
 - Mutación en LYST que lleva a un defecto en la exocitosis de gránulos secretores y en la función lisosómica.
 - 1/3 es autosómico recesivo.
- **Deficiencias del linfocito NK (*natural killer*)**
 - Deficiencias de linfocitos NK
 - Linfocitos NK reducidos o ausentes
 - Mutaciones en el gen que codifica el factor de transcripción GATA2 y en el gen que codifica la ADN-helicasa MCM4
- **Defectos génicos en la transducción de señales del receptor tipo Toll**
 - Infecciones piógenas recurrentes y a infecciones víricas graves
- Defectos en las señales del TLR
 - Infecciones recurrentes debidas a defectos en las señales del TLR y el CD40, y producción defectuosa de interferón tipo I
 - Las mutaciones en TLR3, TRIF, TBK1, NEMO, UNC93B, MyD88, IκBα e IRAK4 afectan a la activación del NF-κB situado a continuación de los TLR.
- Trastornos en la vía de la interleucina 12.
 - Aumentan la propensión a microorganismos patógenos intracelulares, particularmente a las infecciones micobacterianas.
- Trastornos en la vía IFN γ
 - Infecciones piógenas recurrentes y a infecciones víricas graves.
 - Aumentan la propensión a microorganismos patógenos intracelulares, particularmente a las infecciones micobacterianas.

INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS GRAVES

Las inmunodeficiencias combinadas graves (SCID, por sus siglas en inglés) son un grupo de trastornos caracterizados por un compromiso profundo en la función de linfocitos T, generalmente acompañado de defectos en los linfocitos B y, en algunos casos, también en las células NK. Estas condiciones se manifiestan desde los primeros meses de vida con infecciones graves, persistentes y recurrentes, crecimiento deficiente y, sin intervención, suelen ser letales en la infancia temprana.

- **DEFECTOS EN EL DESARROLLO DEL TIMO**
 - **Punto de control en pre-TCR defectuoso**
 - Se caracteriza por la reducción de linfocitos T; los linfocitos B pueden estar normales o reducidos, y hay disminución de inmunoglobulinas séricas.
 - El defecto se origina por mutaciones en genes clave como *CD45*, *CD3D*, *CD3E*, *ORAI1* (componente del canal de CRAC) y *STIM1*.
 - **Síndrome de DiGeorge**
 - Implica una eliminación del cromosoma 22q11, que afecta el desarrollo de la tercera y cuarta bolsa faríngea, interfiriendo con la formación del timo.
 - Provoca una reducción de linfocitos T, linfocitos B normales, e inmunoglobulinas normales o reducidas.
 - Está asociado a la pérdida del factor de transcripción T-box 1 (*TBX1*).
 - **Deficiencia de FOXN1**
 - La mutación en el gen *FOXN1* ocasiona aplasia tímica con agenesia de linfocitos T.
 - Este gen es fundamental para la diferenciación epitelial tímica.
 - **Deficiencia de la cadena α del TCR**
 - Se produce por eliminación autosómica recesiva de la región $C\alpha$ del receptor de células T.
 - No hay linfocitos $T\alpha\beta$, aunque los $T\gamma\delta$ pueden estar presentes. Se manifiesta con infecciones recurrentes y autoinmunidad.
 - **Defectos en la salida del timo**
 - Las mutaciones en *RHOH* y *MST1* generan una reducción acentuada de los linfocitos T periféricos debido a fallos en la migración y supervivencia post-tímica.
 - **Pérdida selectiva de linfocitos T CD4⁺**
 - Mutaciones en *LCK* y *UNC119* provocan una disminución específica de linfocitos T CD4⁺, afectando la inmunidad adaptativa mediada por células T cooperadoras.
 - **Síndrome del linfocito desnudo**
 - Este síndrome se caracteriza por la ausencia de expresión del MHC clase II en linfocitos T CD4⁺, afectando tanto la activación de estos linfocitos como la inmunidad humoral dependiente de ellos.
 - Se debe a defectos en factores de transcripción que regulan la expresión de genes MHC clase II: *CIITA*, *RFXANK*, *RFX5* y *RFXAP*.
 - **Deficiencia de MHC clase I**
 - Asociada a mutaciones en *TAP1*, *TAP2* y *TAPASIN*, produce reducción de linfocitos T CD8⁺ por falla en la presentación antigénica intracelular.
 - **Disgenesia reticular**
 - Provoca una deficiencia combinada de linfocitos T, B y células mieloides debido a mutaciones en *AK2*.
- **DEFECTOS EN LAS VÍAS DE RESCATE DE NUCLEÓTIDOS**

- Deficiencia de ADA (adenosina desaminasa)
 - o Conduce a una reducción progresiva de linfocitos T, B y NK, junto con disminución de Ig séricas.
 - o La mutación en el gen *ADA* genera una acumulación tóxica de metabolitos que dañan a los linfocitos.
- Deficiencia de PNP (purina nucleósido fosforilasa)
 - o Similar a la deficiencia de ADA, afecta los linfocitos T, B y NK, con reducción de inmunoglobulinas.
 - o Las mutaciones en el gen *PNP* causan acumulación de metabolitos tóxicos.

DEFECTOS EN LAS SEÑALES DE LAS CITOCINAS

- IDCG ligada al cromosoma X
 - o Cursa con una reducción acentuada de linfocitos T, linfocitos B normales o aumentados, e Ig séricas reducidas.
 - o Se debe a mutaciones en la cadena γ común del receptor de diversas citocinas, afectando la señalización mediada por *IL-2*, *IL-4*, *IL-7*, *IL-9*, *IL-15* e *IL-21*.
- IDCG autosómica recesiva
 - o Presenta la misma inmunofenotipia que la forma ligada al X, pero causada por mutaciones en *IL7RA* o *JAK3*.

DEFECTOS EN LA RECOMBINACIÓN V(D)

- Deficiencia en RAG1 o RAG2
 - o Impide la recombinación V(D)J durante el desarrollo de linfocitos T y B, lo que lleva a su ausencia.
 - o Las mutaciones en *RAG1* y *RAG2* bloquean esta etapa clave del desarrollo linfocitario.
- Defectos en la reparación de rotura de doble hebra del ADN
 - o Mutaciones en genes como *ARTEMIS*, *DNAPKcs*, *Cernunnos/XLF*, *LIG4*, *HES1*, *MRE11* y *ATM* comprometen la reparación de las uniones de extremos durante la recombinación, impidiendo la formación del repertorio inmunológico.

INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES

Las inmunodeficiencias humorales afectan principalmente a los linfocitos B y la producción de inmunoglobulinas. Estas condiciones se caracterizan por una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, especialmente del tracto respiratorio, así como por una pobre respuesta a las vacunas. Las formas más graves se manifiestan en la infancia, mientras que otras pueden diagnosticarse en etapas más tardías de la vida.

AGAMMAGLOBULINEMIAS

- **Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X**

- Es causada por mutaciones en el gen *BTK* (tirosina quinasa de Bruton), que interfiere con el punto de control del prereceptor del linfocito B.
- Como consecuencia, hay una reducción del número de linfocitos B y una ausencia de todos los isotipos de inmunoglobulinas séricas.
- Se manifiesta en los primeros meses de vida con infecciones bacterianas recurrentes.
- **Formas autosómicas recesivas**
 - Al igual que la forma ligada al X, hay una reducción significativa de linfocitos B y ausencia de inmunoglobulinas séricas.
 - Las mutaciones afectan diversas moléculas involucradas en el desarrollo del linfocito B, como la cadena pesada μ , las cadenas ligeras sustitutas ($\lambda 5$), *Iga*, *BLNK*, *PI3K* y *p85a*.

HIPOGAMMAGLOBULINEMIAS / DEFECTOS DE ISOTIPOS

- **Deficiencia selectiva de IgA**
 - Es la inmunodeficiencia más común. Se caracteriza por niveles muy bajos o indetectables de IgA, con niveles normales de otros isotipos.
 - Puede ser asintomática o asociarse a infecciones respiratorias y gastrointestinales recurrentes, así como a enfermedades autoinmunes.
 - En algunos casos, se identifican mutaciones en el gen *TACI*.
- **Deficiencia selectiva de IgG2**
 - Esta forma se presenta con infecciones bacterianas recurrentes, especialmente en la infancia.
 - En un subgrupo de pacientes, se ha detectado eliminación en el locus *IgHy2*.
- **Inmunodeficiencia común variable (ICV)**
 - Se caracteriza por hipogammaglobulinemia con número normal o reducido de linfocitos B, y una respuesta deficiente a antígenos.
 - Puede manifestarse en la adolescencia o adultez temprana. Se han identificado mutaciones en varios genes, incluidos *ICOS*, *TACI*, *CTLA4*, y otros, lo que sugiere una base genética heterogénea.
- **Síndrome ICF**
 - Enfermedad rara caracterizada por hipogammaglobulinemia, con defectos leves del linfocito T.
 - Se asocia a mutaciones en el gen *DNMT3B*, involucrado en la metilación del ADN.

SÍNDROMES CON HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M

Estos síndromes se caracterizan por niveles elevados de IgM con una reducción marcada o ausencia de otros isotipos de inmunoglobulinas, como IgG, IgA e IgE.

El defecto subyacente reside en la incapacidad para realizar el cambio de clase de isotipo en los linfocitos B, generalmente debido a alteraciones en la interacción con los linfocitos T cooperadores.

- **Forma ligada al cromosoma X**
 - Causada por mutaciones en *CD40L*, que afecta la interacción entre linfocitos T CD4⁺ y linfocitos B.
 - Hay defectos tanto en la activación de linfocitos B como de macrófagos y células dendríticas. Se observa una inmunidad celular deficiente, alteraciones en la mutación somática y fallo en la formación de centros germinales.
- **Forma autosómica recesiva con defectos inmunitarios celulares**
 - Similar a la forma ligada al X, pero causada por mutaciones en *CD40* y *NEMO*.
 - Compromete múltiples aspectos de la respuesta inmunitaria adaptativa.
- **Forma autosómica recesiva con defectos solo de anticuerpos**
 - Hay mutaciones en genes como *AID* y *UNG*, que afectan exclusivamente el cambio de isotipo e hipermutación somática, sin comprometer la inmunidad celular.
 - Los linfocitos T permanecen funcionales.

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS O ADQUIRIDAS

Las deficiencias inmunológicas también pueden aparecer como consecuencia de factores adquiridos a lo largo de la vida, y no necesariamente por mutaciones genéticas.

Este tipo de trastornos se conocen como inmunodeficiencias secundarias, y son más frecuentes que las inmunodeficiencias primarias o congénitas.

Pueden desarrollarse por diversos mecanismos patogénicos, los cuales alteran la función normal del sistema inmunitario y aumentan la susceptibilidad a infecciones y otras complicaciones.

Se reconocen tres grandes causas o mecanismos:

1. Puede originarse como efecto colateral de intervenciones médicas, principalmente terapias inmunosupresoras, lo que se conoce como inmunodeficiencia iatrogénica.
2. Puede deberse a la infección directa de células inmunitarias, como ocurre con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
3. Entre las causas biológicas más comunes de inmunodeficiencia secundaria se encuentra la **malnutrición proteico-calórica**, especialmente en regiones de bajos recursos económicos, donde el acceso limitado a alimentos ricos en nutrientes esenciales compromete la inmunidad celular y humoral.

Los individuos malnutridos muestran una alta morbilidad y mortalidad por infecciones recurrentes y graves, debido a un deterioro generalizado en la función inmunológica.

Aunque los mecanismos específicos aún no están completamente definidos, se considera que el déficit prolongado de proteínas, lípidos, vitaminas y minerales afecta de forma crítica la maduración, diferenciación y función efectora de células como linfocitos, fagocitos y células dendríticas.

Otra causa destacada es el **cáncer diseminado**, que puede alterar directamente la producción celular en médula ósea o inducir inmunosupresión secundaria por secreción de factores inhibitorios.

Asimismo, los tratamientos oncológicos, como la quimioterapia y radioterapia, afectan de manera significativa el número y función de células inmunitarias, lo que conduce a una reducción transitoria o persistente de la inmunocompetencia del paciente.

Las **inmunodeficiencias iatrogénicas** son particularmente importantes, ya que resultan de intervenciones terapéuticas que buscan controlar enfermedades inflamatorias, autoinmunes o neoplásicas. Estas incluyen el uso de corticosteroides, anticuerpos monoclonales, inhibidores de citocinas, fármacos citotóxicos y agentes biológicos que interfieren con la activación linfocitaria o bloquean señales intracelulares esenciales.

El grado de inmunodeficiencia inducido varía según el tipo, dosis y duración del tratamiento, y puede involucrar tanto la inmunidad innata como la adaptativa.

Otra causa de inmunodeficiencia adquirida es la **asplenia anatómica o funcional**, que puede derivarse de una **esplenectomía** realizada tras traumatismo abdominal, o como parte del tratamiento de **enfermedades hematológicas** como la anemia hemolítica autoinmune y la trombocitopenia inmune.

También puede producirse una pérdida funcional del bazo en el contexto de **infartos esplénicos repetidos**, como sucede en pacientes con **anemia falciforme**.

La ausencia del bazo compromete la depuración de bacterias encapsuladas, debido a la disminución de fagocitos esplénicos y producción de anticuerpos, lo que incrementa significativamente el riesgo de infecciones invasivas por patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.

INFECCIÓN POR VIH Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la causa más estudiada de inmunodeficiencia adquirida, y representa un modelo paradigmático de deterioro progresivo del sistema inmunitario.

Este retrovirus afecta de forma preferente a los linfocitos T CD4⁺, así como a otras células que expresan la molécula CD4, como macrófagos y células dendríticas.

El curso clínico de la infección por VIH se divide en tres fases principales, cada una con características clínicas e inmunológicas distintivas.

- **Fase aguda**

Durante las primeras semanas posteriores a la infección, se presenta un síndrome clínico similar a una enfermedad viral aguda, frecuentemente confundido con infecciones comunes.

Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen:

- Fiebre
- Cefaleas
- Faringitis
- Linfadenopatía generalizada
- Erupciones cutáneas

Esta fase coincide con una alta carga viral en sangre y una disminución temporal de los linfocitos T CD4⁺.

- **Fase de latencia clínica**

Posteriormente, la infección entra en una fase de latencia clínica, que puede durar varios años en ausencia de tratamiento.

Durante esta etapa, el paciente puede estar clínicamente asintomático, aunque de forma progresiva se observa una disminución constante del número de linfocitos T CD4⁺ en sangre periférica.

A nivel inmunológico, existe una disfunción progresiva del sistema inmunitario adaptativo, aunque el sistema innato también puede verse comprometido.

- **SIDA**

La etapa final es el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)**, caracterizado por una inmunosupresión profunda y una susceptibilidad extrema a infecciones oportunistas y neoplasias.

Las manifestaciones clínicas incluyen:

- **Infecciones oportunistas:**

- Protozoos:
 - Toxoplasma
 - Cryptosporidium
- Bacterias
 - Mycobacterium avium
 - Nocardia
 - Salmonella
- Hongos:

- Candida
- Cryptococcus neoformans
- Coccidioides immitis
- Histoplasma capsulatum
- Pneumocystis
- Virus
 - Citomegalovirus
 - Virus herpes simple
 - Varicela zóster

Neoplasias:

- Linfomas (especialmente linfomas de linfocitos B asociados al virus de Epstein-Barr)
- Sarcoma de Kaposi
- Carcinoma de cuello uterino

Otras complicaciones:

- Trastorno neurocognitivo asociado al VIH
- Síndrome consuntivo (pérdida progresiva de peso y masa muscular)

CAUSAS Y MECANISMOS DE INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

Las inmunodeficiencias secundarias pueden originarse por una gran variedad de condiciones adquiridas. Cada una de estas condiciones produce disfunción inmunitaria a través de mecanismos específicos, como se resume a continuación:

- **Infección por el VIH**
 - Pérdida progresiva de linfocitos T CD4⁺
 - Disminución de la inmunidad celular y humoral
- **Malnutrición proteico-calórica**
 - Alteraciones metabólicas profundas
 - Inhibición de la maduración y función del linfocito
 - Disminución de la síntesis de proteínas inmunológicas
- **Irradiación y quimioterapia para el cáncer**
 - Daño directo a células madre hematopoyéticas
 - Reducción de precursores linfocitarios en médula ósea
- **Metástasis neoplásicas y leucemias en médula ósea**
 - Ocupación del nicho hematopoyético
 - Menor sitio funcional para el desarrollo del leucocito
- **Inmunodepresión por trasplantes o enfermedades autoinmunes**
 - Bloqueo de citocinas proinflamatorias
 - Menor activación del linfocito
 - Alteración del tráfico celular inmunológico

- **Ausencia o pérdida del bazo**
 - Reducción en la fagocitosis de bacterias encapsuladas
 - Mayor susceptibilidad a sepsis por patógenos como *S. pneumoniae*

CONCLUSIÓN

La inmunología es una disciplina esencial para comprender cómo el sistema inmunitario protege al cuerpo humano de infecciones y enfermedades. Sin embargo, cuando este sistema se desregula, puede causar reacciones adversas y trastornos graves. Las hipersensibilidades representan una respuesta exagerada del sistema inmunitario ante ciertos antígenos, y se clasifican en cuatro tipos principales: hipersensibilidad tipo I, tipo II, tipo III y tipo IV. Cada tipo tiene mecanismos y consecuencias clínicas distintas, desde reacciones alérgicas inmediatas hasta inflamaciones crónicas y daño tisular.

Por otro lado, las inmunodeficiencias son trastornos que resultan de defectos en uno o más componentes del sistema inmunitario. Estas enfermedades se dividen en inmunodeficiencias primarias, causadas por defectos genéticos, e inmunodeficiencias secundarias, que aparecen como consecuencia de factores externos como la malnutrición, el cáncer diseminado, el tratamiento con fármacos inmunosupresores o infecciones como el VIH. La principal consecuencia de las inmunodeficiencias es una mayor propensión a las infecciones, y los pacientes también pueden desarrollar ciertos tipos de cáncer debido a defectos en la inmunidad antivírica.

El estudio de las hipersensibilidades e inmunodeficiencias es crucial para entender cómo el sistema inmunitario puede protegernos de enfermedades, pero también cómo puede causar daño cuando su respuesta es desregulada. Este conocimiento es fundamental para el desarrollo de tratamientos y terapias que puedan controlar y prevenir las reacciones inmunitarias adversas, mejorando así la calidad de vida de los pacientes afectados.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Inmunología Celular y Molecular. (2022).. Abdul K. Abbas, Andrew H Litchman, Shiv Pillai. Décima Edición-
2. Salinas, Jessica. “Mecanismos de Daño Inmunológico.” Revista Médica Clínica Las Condes, vol. 23, no. 4, 1 July 2012, pp. 458–463, www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-mecanismos-dano-inmunologico-S071686401270336X, [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70336-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70336-X).