



# INMUNOLOGÍA BÁSICA Y SU CORRELACIÓN CLÍNICA

D

C

B<sub>4</sub>

B<sub>3</sub>

B<sub>8</sub>

A

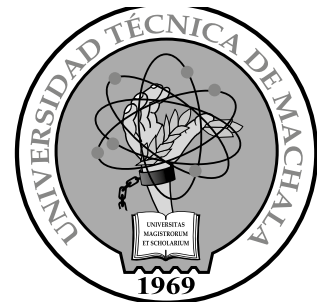
**Autores del libro:**

Ángel José Chú Lee

Carina Alexandra Serpa Andrade

Lina Maribel Barreto Huilcapi

Sylvana Alexandra Cuenca Buele



Ediciones UTMACH

475 pág: 21x25,5cm

**Título:** Inmunología básico y su correlación clínica -  
Ángel José Chú Lee; Carina Alexandra Serpa Andrade;  
Lina Maribel Barreto Huilcapi; Sylvana Alexandra Cuenca Buele  
(Autores)

Primera edición - octubre 2021

ISBN: 978-9942-24-150-4

CDD 610

1. Medicina,

2. Inmunología

-Temas relacionados

Publicación PDF

# Inmunología básica y su correlación clínica

Ángel José Chú Lee  
Carina Alexandra Serpa Andrade  
Lina Maribel Barreto Huilcapi  
Sylvana Alexandra Cuenca Buele

**AUTORES**



## Autoridades

César Quezada Abad - **Rector**  
Amarilis Borja Herrera - **Vicerrector Académico**  
Jhonny Pérez Rodríguez - **Vicerrector Administrativo**

Luis Brito Gaona  
**Director de Investigación**

© Ediciones UTMACH

### **Título original:**

Inmunología básica y su correlación clínica

**ISBN:** 978-9942-24-150-4

DOI: <http://doi.org/10.48190/9789942241504>

Libro con revisión de pares ciegos especializados

©Autores

Ángel José Chú Lee  
Carina Alexandra Serpa Andrade  
Lina Maribel Barreto Huilcapi  
Sylvana Alexandra Cuenca Buele

Karina Lozano Zambrano

**Jefe editor / Diseño y edición editorial**

Edison Mera León - **Diseño de portada**

Cristhina Álvarez Marin - **Asistente editorial**

Fernanda Tusa Jumbo - **Corrector de estilos**

Jorge Maza-Cordova - **Asesor tecnológico**

Karla Ibañez y Cyndi Aguilar - **Equipo de difusión**

Primera edición

Octubre 2021

Machala-Ecuador

Universidad Técnica de Machala - UTMACH

Correo: [editorial@utmachala.edu.ec](mailto:editorial@utmachala.edu.ec)



## **Colaboradores**

**Josselyn Ariana Cabrera Honores**

Estudiante 7mo. Semestre - Medicina - Universidad Tecnica de Machala

**Jose Pablo Chu Lee**

Doctor en Medicina y Cirugía - Universidad de Guayaquil

**Meiling Paulette Chu Lee Riofrio**

Estudiante 7mo.Semestre - Medicina - Universidad de Cuenca

**Pedro Sebastian Espinoza Guaman**

Profesor Carrera Medicina - Universidad Tecnica de Machala

**Ximena Damaris Maldonado Riofrio**

Graduado - Universidad Tecnica de Machala

Doctora - Hospital SOLCA - Machala

**Ashley Marushka Santander Ramón**

Estudiante 7mo. Semestre - Medicina - Universidad Tecnica de Machala

**Yuliana Mía Tamayo Romero**

Estudiante 7mo. Semestre - Medicina - Universidad Tecnica de Machala

**Bárbara Fernanda Verdaguer Granda**

Estudiante 7mo. Semestre - Medicina - Universidad Tecnica de Machala

# Prefacio

---

Ángel José Chú Lee

Meiling Paulette Chú Lee Riofrio

## Maravilloso mundo de la inmunología

Hablar de inmunología es conocer el Sistema Inmune que protege el organismo a través de tres propiedades principales a) Capacidad de reconocer lo propio y oponerse a lo extraño b) Especificidad, y c) Memoria Inmunológica.

Haciendo un vistazo a la Historia de la Humanidad, vemos que desde La China Milenaria 2000 A.C, se empezó la valorización, luego en 1796, Edward Jenner llevó más lejos su experimento al inyectar un fluido extraído de una llaga de viruela de vaca de una sirvienta en un niño de ocho años, por lo que, Jenner es considerado Padre de la Inmunología Moderna, llegando hasta la década de los 80 en donde aparece el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). en individuos enfermos sin respuesta Inmunitaria. Y es aquí, que la Inmunología inicialmente considerada como un Capitulo de la Biología se separa y se convierte en una asignatura nueva e independiente que se dicta en el pen-sum de estudios de la mayoría de las Carreras de Ciencias Médicas – Medicina a nivel Mundial.

Hasta la presente fecha, todas las enfermedades con etiología desconocida, idiopática, encuentran respuesta en el campo de la Inmunología y con el empleo de las Terapias Biológicas en las Enfermedades Autoinmunes el control y la mejoría es actualmente una gran realidad.

Desde 11 marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretó PANDEMIA COVID 19 como consecuencia de un Virus que ingresan a las Vías Respiratorias produciendo además de infección respiratoria complicaciones mortales asociadas a la tormenta de citocinas. Por tal motivo, debido a esta Emergencia Sanitaria la humanidad ha sido confinada en sus hogares debido a la Segunda Oleada del COVID 19 que están afectando a todos los países del Mundo, incluyendo Ecuador.

Cada día hay nuevos estudios en relación al COVID 19, que implica compromiso del Sistema Inmunológico. Desde diciembre 2020 se dio inicio al plan de vacunación de la población vulnerable con la vacuna PFIZER la cual ha demostrado tener los mejores resultados.

Respecto al presente Texto INMUNOLOGIA BASICA y SU CORRELACION CLINICA es iniciativa de un grupo selecto de 14 estudiantes del 4to semestre Paralelo A II Promoción de la Malla Rediseño, quienes se propusieron investigar, revisar, analizar y plasmar los conocimientos más elementales y actualizados que deberían conocer todos los estudiantes de Pregrado de la Carrera de Medicina.

El Texto se encuentra redactado en un lenguaje sencillo para tener una lectura amena y comprensible de la misma. La obra se divide en 4 Unidades: Historia y Generalidades de la Inmunología, Inmunología Básica, Inmunología Clínica y Terapia Inmunitaria.

El presente Libro servirá como Texto Guía en la asignatura de Inmunología y habrá cumplido sus objetivos cuando sea utilizado por estudiosos de la Inmunología, incluyendo a los estudiantes de la Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Machala-Ecuador.

# Dedicatoria

---

A todos los estudiantes de la carrera de Medicina, a quienes brindamos una guía didáctica y científica para actualizar sus conocimientos en inmunología, y forjar bases para la investigación científica.

A todos los profesionales de la salud a quienes les proporcionamos con este texto un apoyo para el ejercicio de sus actividades en el extenso campo de la inmunología.

“Dedicado a los estudiantes que cursan la disciplina médica “

Quienes conformamos el 4 semestre paralelo “A” II promoción de Rediseño año 2020 dedicamos el presente texto primero a Dios, luego a nuestras familias quienes son nuestro pilar fundamental y a todos los compañeros que cursan la “Carrera de Medicina” para que les sirva como apoyo en su formación como futuros profesionales en la “Campo de la Medicina”.

# Agradecimiento

---

Agradezco a mi Padre Celestial, por iluminarme en el camino correcto en la revisión del presente texto. A cada una de las autoridades de la Universidad Técnica de Machala, forjadora de brillantes e ilustres profesionales.

A cada uno de los docentes que colaboraron en la revisión, corrección y actualización de los diferentes capítulos que conforman el texto de Inmunología Básica y Clínica Agradecimiento especial a mi esposa Mercy Catalina e Hija Meiling Paulette, por su amor, su apoyo incondicional y comprensión que permanentemente me hacen sentir

Pero, mi eterno agradecimiento va sobre todo al grupo de estudiantes que, directa e indirectamente, pusieron sus conocimientos y habilidades en la recolección de la información para la elaboración del presente texto.

“Enseñar no es transferir conocimientos, sino crear las posibilidades para su propia producción o construcción” Paulo Freire

# Contenido

<b>Prefacio</b>	6
<b>UNIDAD I</b>	
<b>Generalidades de la Inmunología</b>	
Filogenia de la inmunidad en invertebrados y vertebrados	13
Generalidades de inmunología como ciencia	29
Inmunidad Organoespecífica	46
<b>UNIDAD II</b>	
<b>Inmunología básica</b>	
Células inflamatorias y fagocitosis	62
Células linfoides en la inmunidad innata	80
Sistema de complemento	94
Inflamación	114
Antígenos e inmunógenos	130
Organos linfoides primarios y secundarios	150
Inmunidad celular (Linfocitos T)	165
Inmunidad humoral (Linfocitos B)	181
Inmunidad de las mucosas	194
Citocinas	206
Inmunología de la reproducción	222
Tolerancia central y periférica	237
Apoptosis celular	251
Evaluación del estado inmunológico y pruebas de histocompatibilidad	260

### **UNIDAD III**

#### **Inmunología clínica**

Inmunidad frente infecciones	271
Sepsis y trauma	298
Cáncer e inmunidad	308
Inmunodeficiencias primarias (Congénitas) y secundarias (Adquiridas) S.I.D.A.	328
Hipersensibilidad	341
Enfermedades autoinmunes	454
Enfermedad por coronavirus (COVID-19)	409

### **UNIDAD IV**

#### **Terapias inmunitarias**

Inmunomodulación	424
Inmunizaciones	438
Desensibilización a alergias	448
Transplantes e Injertos	454

<b>Glosario de abreviaturas en inmunología</b>	<b>470</b>
--	------------





## ***Generalidades de la inmunología***

Historia

Filogenia de la inmunidad en  
invertebrados y vertebrados

# Filogenia de la inmunidad en invertebrados y vertebrados<sup>1</sup>

## Objetivos

- Conocer el origen, desarrollo y evolución de las respuestas inmunitarias en el ser humano.
- Comprender la diversa escala filogénica de los invertebrados y vertebrados

## Introducción

La base de la inmunología tiene una larga trayectoria en la ciencia, ya que con el paso de los años su evolución y nuevos descubrimientos se asocian al desarrollo del ser humano. La inmunología se destaca como una ciencia de gran interés, no solo estudia los componentes del sistema inmune sino que también analiza los comportamientos frente a la presencia de microorganismos patógenos capaces de alterar el equilibrio inmunológico.

En este capítulo analizaremos los cambios a nivel funcional y estructural que sufren ciertos animales invertebrados y vertebrados, para realizar una comparación en relación con el ser humano y ver qué sucede en el sistema inmune cuando este es invadido.

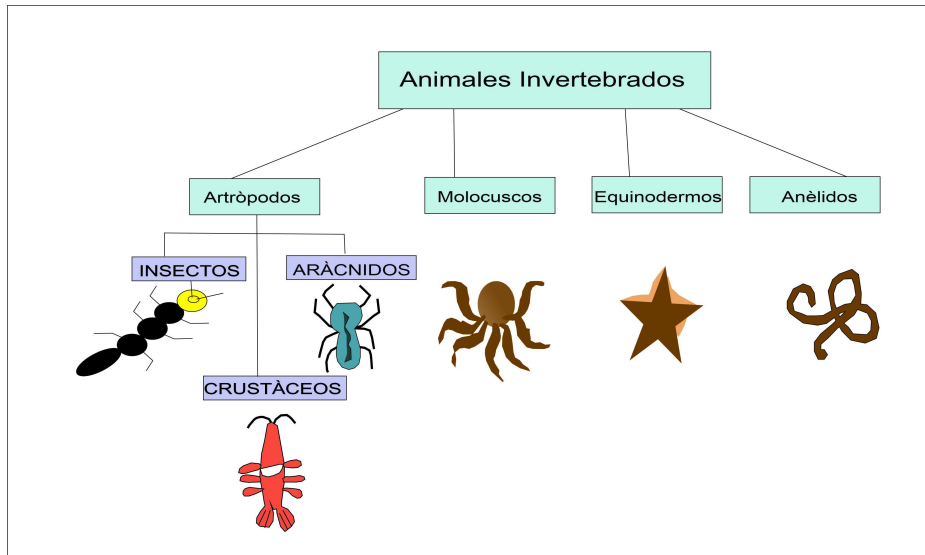
---

<sup>1</sup>En este capítulo dará a conocer la filogenia del sistema inmune en los animales vertebrados e invertebrados para su diferenciación con la respuesta inmunitaria en los seres humanos.

---

# Filogenia de los invertebrados

Actualmente, los animales tanto vertebrados como invertebrados ocupan un gran porcentaje de especies vivientes en el planeta, aproximadamente un total de un millón de especies; de las cuales el grupo de los invertebrados constituyen más del 95%, y se clasifican en cuatro grupos muy característicos: artrópodos, moluscos, equinodermos y anélidos (1).



**Ilustración 1.** Clasificación de los principales invertebrados.  
Fuente: Autor

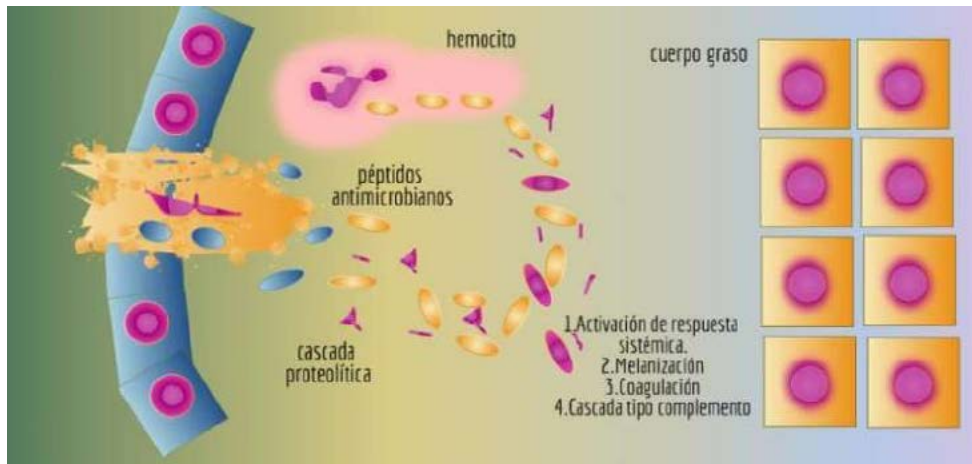
Hasta hace poco tiempo los inmunólogos consideraban que la respuesta inmune innata era sencilla, rápida e inespecífica, carente de memoria y constituida por barreras físicas, químicas. Sin embargo, se ha demostrado que es una respuesta compleja, como las conchas de los moluscos, el exoesqueleto de los crustáceos, las enzimas antimicrobianas y células especializadas como los macrófagos (2).

El desarrollo inmunológico en la evolución del hombre tiene mucho que ver con los mecanismos que fueron descubiertos en primera instancia en animales como los invertebrados; un claro ejemplo es el fenómeno conocido como “fagocitosis” descubierto por Ilyá Mechnikov, así mismo se mencionan otros descubrimientos por investigadores importantes que marcaron la evolución de la inmunología, entre estos personajes se mencionan a: Hans G. Boman, Jules Hoffmann y Bruno Lemaitre (1).

Tiempo atrás cuando la ciencia no estaba ligada a los avances científicos que hoy se conocen en la actualidad, mencionan que los invertebrados sólo presentaban una respuesta inmunológica

innata, pero actualmente se manifiesta la presencia de una respuesta inmune adaptativa alterna. Con fines didácticos y para una mayor comprensión de la temática, estudiaremos la respuesta inmunológica de los invertebrados a partir de cuatro etapas importantes (1):

- Reconocimiento de lo propio y lo no propio.
- Activación de la respuesta celular.
- Amplificación.
- Activación de mecanismos efectores.



**Ilustración 2.** Etapas de la respuesta inmunológica en organismos invertebrados  
Fuente: Autor

### 1.- Reconocimiento de lo propio y de lo no propio

Normalmente en los seres humanos existen reacciones que se generan cuando microorganismos no propios invaden el cuerpo, entonces el sistema inmunológico tiene la capacidad de detectar lo que pertenece y lo que no.

Lo mismo ocurre en los invertebrados, tienen la capacidad para reconocer lo propio y no propio con el fin de mantener un equilibrio de su integridad genética, una característica importante de este grupo de animales es que carecen de anticuerpos o receptores de Linfocitos T (TCR), pero desarrollan otros mecanismos y reconocen los agentes no propios a través del uso de los receptores para PAMP (patrón molecular asociado a patógenos) (1).

Mientras que los patrones moleculares asociados a daño (DAMP) son un punto de investigación importante para relacionarlo con la respuesta inmune de los animales invertebrados. En un estudio publicado por Matzinger, se mencionó que normalmente se necesitan de señales de daño para activar la defensa contra agentes no propios, dichas señales se las puede encontrar

en producto de tejido o células irritadas, infectadas y lesionadas. De igual forma sucede en los invertebrados, se necesita de estas señales las cuales se expresan al tener presencia de un tejido dañado por liberación indirecta o directa de sustancias tóxicas que deben correlacionarse a un umbral de daño establecido de la infección para que el sistema inmunológico reaccione y actúe frente a patógenos (1).

**Tabla 1.** Ejemplos de Receptores para PAMP en Invertebrados

NOMBRE	ACRÓNIMO	GRUPO DE INVERTEBRADOS
Proteínas de unión a bacterias gramnegativas	GNBP	Artrópodos (insectos, crustáceos y arácnidos)
Proteínas de unión a peptidoglicano	PGRP	Artrópodos (insectos, crustáceos y arácnidos)
Lectinas	Lectinas	Esponjas, moluscos, artrópodos, nematodos, equinodermos, urocordados, cefalocordados
Proteínas con enlace tioéster	Proteínas TEP	Cnidarios, artrópodos, equinodermos, urocordados y cefalocordados
Proteínas con dominios de inmunoglobulinas: hemolinfa, Dscam, AgD scam	Superfamilia de las Inmunoglobulinas (IgSF)	Esponjas, artrópodos, moluscos, urocordados, cefalocordados
Proteínas de reconocimiento a P-1-3 Glucano	P-1-3 GRP	Esponjas, cnidarios, artrópodos, nemátodos, moluscos, anélidos, equinodermos, urocordados y cefalocordados

## 2.- Activación de la respuesta celular

Dado el paso del reconocimiento de lo no propio, como respuesta del sistema se da una señal que puede ser local que hace referencia a los epitelios dañados por invasión microbiana y acción de hematocitos, estos epitelios tienen una respuesta que se da por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y péptidos antimicrobianos. Como se menciona a lo largo del capítulo los insectos son los invertebrados más estudiados en estas etapas, según estudios realizados en estos se ha observado (1):

- Rápida producción de óxido nítrico (NO).
- Generación de O<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
- La activación de enzimas relacionadas con el metabolismo de ROS, entre otras la glutatión peroxidasa y la NADPH oxidasa.

Las especies reactivas de oxígeno generados en estos tejidos como una respuesta no solo actúan de manera local, ya que difunden en la hemolinfa y pueden activar la expresión de moléculas efectoras de manera sistémica, por ejemplo, los péptidos antimicrobianos en tejidos como en el cuerpo graso (1). Diversas citocinas llevan a cabo la organización de reacciones complejas de la respuesta inmunológica. En los invertebrados, se ha demostrado el efecto de citocinas recombinantes de vertebrados en la activación de la respuesta inmunológica; al mostrar que el *TNF- $\alpha$* , *IFN- $\gamma$*  e *IL- $\delta$*  inducen reacciones en gusanos, moluscos e insectos se sugiere que estos animales utilizan moléculas del tipo de las citocinas (1).

## 3.- Amplificación o activación de cascadas proteolíticas

En los invertebrados se presenta una característica importante, esta es la activación de cascadas proteolíticas que amplifican la respuesta; entre las principales cascadas están el sistema de la fenoloxidasa, la coagulación y la activación de la vía Toll (1).

### Fenoloxidasa

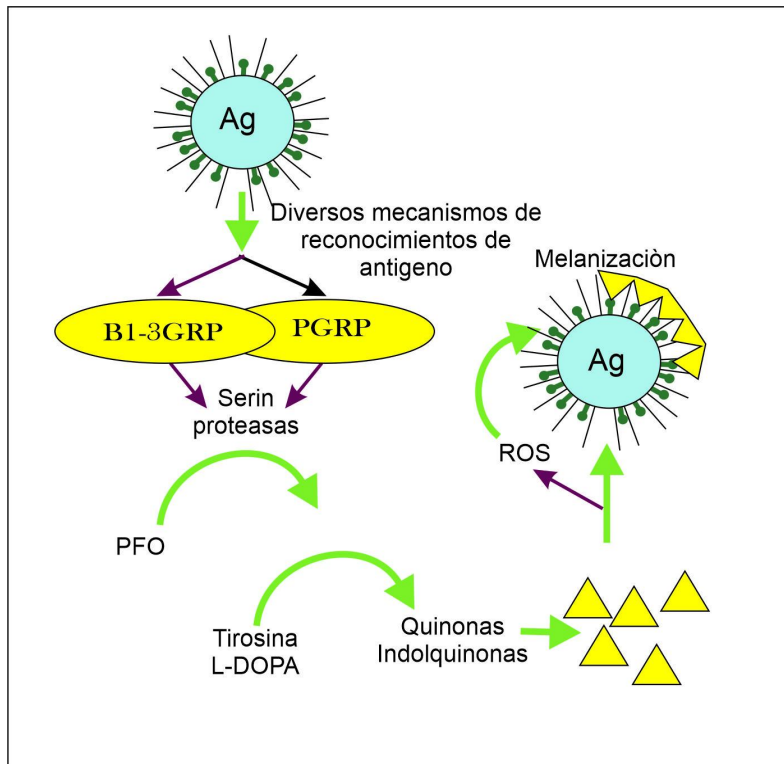
Se menciona que la melanización de los agentes patógenos y los tejidos dañados, es uno de los mecanismos de protección más importante en el grupo de invertebrados; el proceso va a iniciar con una enzima que está en circulación o dentro de los hemocitos, denominada fenoloxidasa (FO), esta enzima FO en un inicio se encuentra en su aspecto inactivo como profenoloxidasa (PFO) (1).

El sistema es activado por proteínas que se unen a diversos PAMP, por ejemplo,  $\beta$  1-3GRP, PGRP de unión a LPS y otras proteínas. Los complejos de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y los patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) activan proteasas del grupo de las serin-proteasas, las cuales generan la profenoloxidasa (PFO) a su forma activa fenoloxidasa (FO). Esta enzima tiene como sustratos la tirosina y derivados; transforma estas

moléculas en quinonas e indolquinonas que, de manera no enzimática, se unen para formar la melanina (1).

En la activación de la melanización se generan compuestos tóxicos que son inespecíficos, por ello se necesita controlar y regular la activación de la cascada proteolítica (1).

**Ilustración 3.** Cascada de activación de la fenoloxidasa



### Activación de la vía toll

Son receptores transmembrana de tipo I que contienen dominios repetidos ricos en leucinas (LRR) con capacidad de interactuar con distintos tipos de ligandos; y dominios TIR (toll/IL-1 receptor) intracitoplasmáticos que inician la vía de señalización (3).

Son sensores inmunitarios innatos asociados a la membrana que reconocen distintos patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y también detectan alarminas asociados al peligro del hospedador como: HMGB1, ARN y ADN endógenos que se encuentran en compartimentos intracelulares de difícil acceso a los TLR, pero quedan expuestos al momento de un proceso inflamatorio o infeccioso (4,5).

### Proteínas del complemento

La cascada del complemento con sus tres vías de activación y moléculas efectoras sólo están



presentes en los vertebrados. Sin embargo, las proteínas C3 y el factor B se encuentran en equinodermos, tunicados y anfibios. Varias proteasas activadoras de la vía de las lectinas se hallan en equinodermos (1)

Una de las características de las proteínas C3, C4 y C5 es la presencia del enlace tioéster. Las proteínas con tal característica forman un grupo llamado TEP (proteínas con enlace tioéster). Las TEP se aislaron de *Drosophila* y del mosquito *Anopheles*, lo mismo que de otros artrópodos. Aunque las moléculas de insectos tienen una función similar a C3, el análisis filogenético muestra que están más relacionadas con la  $\alpha 2$ -macroglobulina, que es una proteína de fase aguda (1).

#### **4.-Activación de Mecanismos Efectores**

Una vez que los microorganismos son reconocidos como extraños y se activan las cascadas proteolíticas, los invertebrados producen distintas moléculas efectoras. Entre éstas se encuentran los péptidos antimicrobianos que se producen principalmente en el tejido graso de los insectos, hepatopáncreas de los crustáceos y por los hemocitos (1).

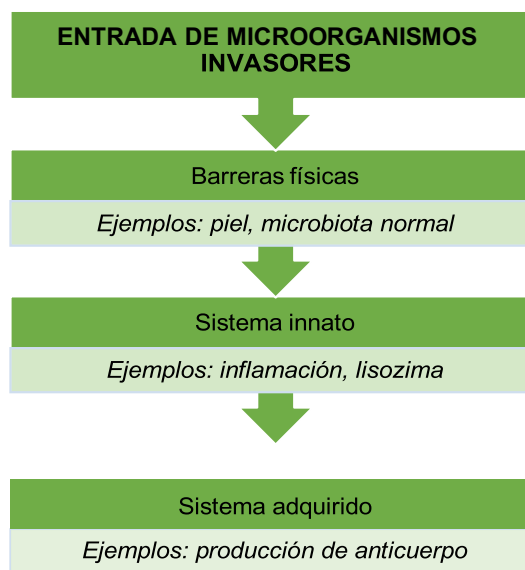
Asimismo, se observó que diversos epitelios (epitelio intestinal y membrana pleural de insectos) expresan los mensajeros de los péptidos antimicrobianos. Aunque la labor principal de los péptidos antimicrobianos es distorsionar la función de las membranas de los microorganismos y, por lo tanto, provocar su muerte, hace poco se determinaron funciones alternativas como quimioquinesis y quimiotaxis (1).

## **Mecanismos de defensa de vertebrados**

El sistema inmunitario resguarda al animal contra la intrusión de microbios y por tanto es importante para su supervivencia. Requiere varios mecanismos para mantener su lado, donde encontramos barreras físicas como la piel, la inmunidad innata que actúa rápidamente y la inmunidad adquirida que es prolongada, pero efectiva (6).

Los animales suelen ser un gran atractivo para los microorganismos, porque son cálidos y contienen los nutrientes necesarios para su desarrollo. Por esto su defensa inmune se trata de múltiples mecanismos que actúan en conjunto para que la respuesta a microbios sea efectiva. Los microbios que penetran las barreras y causan enfermedades se denominan patógenos primarios, algunos ejemplos son el virus del moquillo canino y la *Brucella abortus* que induce al aborto espontáneo en las vacas.

**Tabla 2.** Principales mecanismos de los animales vertebrados



### **Barrera Físicoquímica**

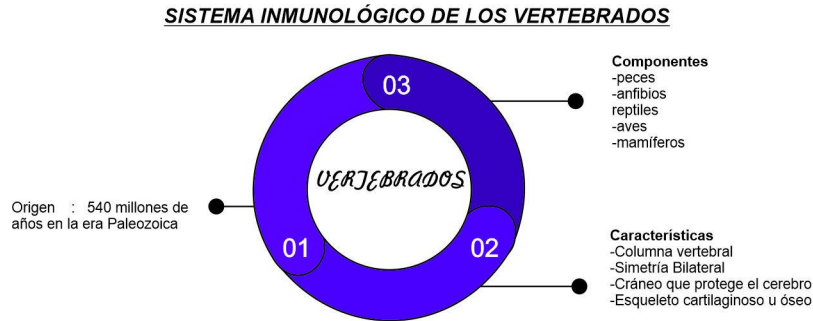
Los animales suelen estar expuestos a patógenos a cada momento, por eso necesitan barreras para protegerse. Esta será diferente en cada animal por sus distintas necesidades (6). Existe una barrera común y primordial, que se conoce como la piel. Recorre casi toda la superficie corporal y dependiendo del tipo de animal estará formada por escamas, pelos o plumas. Una vez que el organismo atraviese la primera barrera, debe superar otra con un mayor grado de complejidad y así sucesivamente hasta lograr causar la enfermedad. Un ejemplo de barrera primaria es la piel, si esta no tiene cortes ni lesiones será difícil de atravesar, en otros lugares como el tracto respiratorio las defensas serán: tos, estornudos y la presencia de moco, mientras que en el sistema gastrointestinal un mecanismo defensa será el vómito o la diarrea.

**Tabla 3.** Los animales vertebrados tienen una barrera en común conocida como piel

BARRERA COMÚN DE LOS ANIMALES VERTEBRADOS (LA PIEL)	
Anfibios	Piel húmeda
Reptiles	Escamas
Aves	Plumas
Peces	Escamas
Mamíferos	Pelos

# Sistema inmunológico de los vertebrados

Los animales vertebrados tienen sus orígenes hace 540 millones de años, los peces son los más antiguos, seguidos de los anfibios, reptiles, aves y mamíferos (1).



**Ilustración 4.** Sistema inmunológico de los vertebrados

# Sistema inmunológico de los peces

La aparición de los peces data de 500 millones de años su clase más antigua son los agnatos (lamprea) los cuales carecían mandíbula posteriormente evolucionaron peces cartilagosos, como los condriictios (rayas y los tiburones) (1).

A diferencia de los peces óseos y cartilagosos, los peces agnatos, como las lampreas, poseen células que tienen en su superficie receptores variables de linfocitos (VLR) tales receptores no están relacionados con la superfamilia de las inmunoglobulinas; además, su recombinación no está mediada por enzimas RAG (1). En los peces teleosteos, las funciones hematopoyéticas se llevan a cabo en el riñón primitivo, el timo y el bazo (1).

Además, hay que tener en cuenta que la respuesta adaptativa en peces parece ser menos eficiente que en mamíferos debido principalmente a la ausencia de centros germinales y cambio de clase de anticuerpos. Estas características del sistema inmune de teleosteos provocan que las respuestas adaptativas sean más lentas y menos eficaces (7).

**Ilustración 5.** Sistema inmunológico de los peces



## **Sistema inmunológico de los anfibios**

Los anfibios son descendientes de peces pulmonados tras 350 millones de años de evolución están representados por los urodelos (salamandra) y los anuros (sapos y ranas) (1). En los anfibios, entre los mecanismos de inmunidad innata humoral destacan los péptidos antimicrobianos, presentes en particular en la piel y el tracto digestivo. En cuanto a las células de respuesta inmunológica innata celular destacan aquellas con propiedades fagocíticas, como macrófagos y neutrófilos (1).

## **Sistema inmunológico de los reptiles**

Los reptiles son los primeros vertebrados terrestres tras 320 años de evolución este proceso implicó un cambio acelerado en el genoma de los vertebrados (1).

En la actualidad existen tres subclases de reptiles: Anápsidos (tortugas), Lepidosaurios (serpientes), Arcosaurios (cocodrilos). Debido a su naturaleza poiquiloterma, los tejidos linfoides varían con las estaciones del año la respuesta inmunológica innata destacan enzimas (por ejemplo, la lisozima), péptidos antimicrobianos, proteínas del complemento y leucocitos (como los macrófagos, monocitos, neutrófilos) (1).

## **Sistema inmunológico de las aves**

Las aves se originaron hace unos 150 a 200 millones de años a partir de los dinosaurios son organismos amniotas de sangre caliente existen más de 10 mil especies (1).

La producción de linfocitos desde la formación del embrión se genera en órganos linfoides especializados. Los linfocitos T se desarrollan en el timo y los linfocitos B en la bolsa de Fabricio. Las aves poseen la capacidad de reconocer lo propio de lo extraño a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y para iniciar una respuesta inmune adquirida, las moléculas procesadas de los antígenos son identificados por los receptores antigénicos de los linfocitos (8).

Otro tipo de células importantes en las aves son los monocitos/macrófagos, que fagocitan y realizan la presentación antigénica en el contexto molecular del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 (CMH-I) y tipo 2 (CMH-II) (1).

## **Aspectos particulares del sistema inmunológico de los mamíferos**

Los vertebrados más desarrollados son los mamíferos, datan de 200 millones de años y tuvieron que pasar por mecanismos de adaptación en los ecosistemas acuáticos y terrestres (1).

En el ser humano, al igual que en el resto de los mamíferos, el establecimiento de un sistema inmunológico funcional requiere de una secuencia específica y coordinada de eventos durante

su desarrollo, que inician en la vida embrionaria temprana y continúan después del nacimiento (9). Este desarrollo inicia en la región aorta-gónada-mesonefros (AGM) del embrión, donde a partir de la cuarta semana de gestación se originan las células troncales hematopoyéticas (HSC) a partir del endotelio de la aorta dorsal (9,10).

En la actualidad existen tres subclases principales de mamíferos: Monotremas (ornitorrinco y los equidnas); Marsupiales, el producto se traslada al marsupio (bolsa) donde termina su desarrollo; Placentarios o euterios, esta última representa el 93% del total de los mamíferos y en esta subclase se encuentra la especie humana.

## Resumen

El grupo de los invertebrados constituyen más de 95% de todas las especies estudiadas hasta la actualidad, las cuales se encuentran clasificadas en cuatro grupos muy característicos de: artrópodos, moluscos, equinodermos y anélidos. El desarrollo inmunológico en la evolución del hombre tiene amplia relación con los diferentes mecanismos descubiertos en primera instancia en animales invertebrados, como es el caso de la fagocitosis, el cual es un mecanismo inmunológico descubierto por Ilyá Mechnikov.

La respuesta inmunológica de los invertebrados se estudia a partir de cuatro etapas importantes.

- Reconocimiento de lo propio y lo no propio.
- Activación de la respuesta celular.
- Amplificación.
- Activación de mecanismos efectores

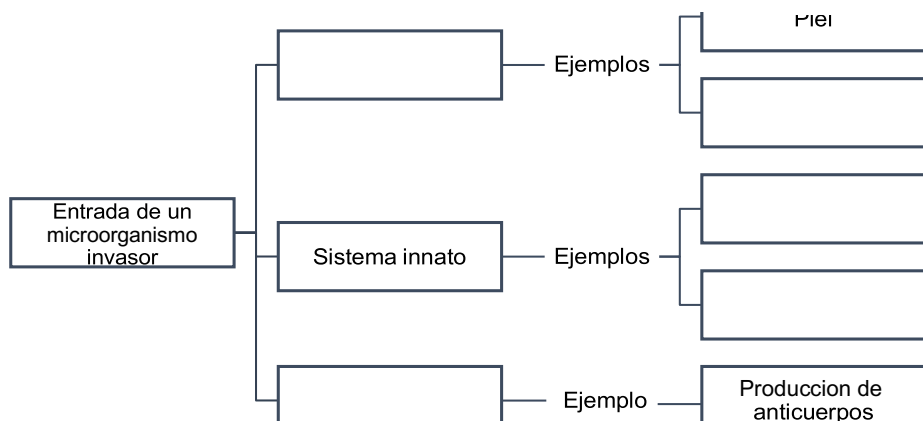
Una característica importante de los invertebrados es que carecen de anticuerpos o receptores de linfocitos T (TCR); desarrollan otros mecanismos y reconocen los agentes no propios a través del uso de los receptores para PAMP (Patrón molecular asociado a patógenos). Los principales mecanismos de defensa cuando se produce la invasión de un microorganismo son las barreras físicas, el sistema innato y adquirido.

## Actividades

1. Una con líneas acorde al grupo de invertebrados de la columna izquierda con los ejemplos de la columna derecha.

ARTRÓPODOS	Ejemplos: lombrices de tierra, sanguijuelas.
EQUINODERNOS	Ejemplos: arácnidos, insectos, miriápodos, crustáceos.
MOLUSCOS	Ejemplos: estrellas de mar, erizos de mar.
ANÉLIDOS	Ejemplos: almejas, calamares, pulpos, caracoles.

2. Completar el cuadro sobre los principales mecanismos de defensa de los animales vertebrados.



3. Conteste verdadero (v) o falso (f) según corresponda:

- 1) Los mecanismos de defensa de los animales vertebrados son: barreras físicas, inmunidad innata e inmunidad adquirida ( )
- 2) Algunos ejemplos de enfermedades causadas por patógenos primarios son: virus del moquillo canino y aborto espontáneo en el ganado vacuno inducido por la bacteria *Brucella abortus* ( )
- 3) Una barrera que solo tienen los animales es la piel ( )

4. Completar el siguiente cuadro de ejemplos de receptores para PAMP en invertebrados

NOMBRE	ACRÓNIMO	GRUPO DE INVERTEBRADOS
	GNBP	
		Artrópodos (insectos, crustáceos y arácnidos)
Lectinas		
	Proteínas TEP	



## Glosario

- 1. Fagocitosis:** Tipo de endocitosis por el cual algunas células (fagocitos y protistas) rodean con su membrana citoplasmática partículas sólidas y las introducen al interior celular.
- 2. PAMP:** “Patrón molecular asociado a patógenos”, son pequeñas secuencias de moléculas que se repiten en grupos de patógenos.
- 3. DAMP:** “Patrones moleculares asociados a daño”, alertan al organismo y participan colaborando en el reconocimiento del antígeno tumoral y en la inducción de una eficiente respuesta inmunológica antitumoral.
- 4. Purinérgica:** Conocidos como purinoceptores, son una familia de moléculas de membrana plasmática que se encuentran en casi todos los tejidos de mamíferos.
- 5. Hematócrito:** Es el porcentaje que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre anticoagulada, al separarse de su fase líquida.
- 6. Equinodermos:** Fílum de invertebrados marinos con simetría radial, dotados de celoma, con un exoesqueleto provisto de placas y espinas calcáreas; tienen en el interior del cuerpo un conjunto de canales (sistema ambulacral) con unas proyecciones externas que les permiten el desplazamiento.
- 7. Hemolinfa:** Líquido interno de los invertebrados, generalmente incoloro, que contiene sustancias nutrientes, aunque no oxígeno.
- 8. Fenoloxidasa:** Enzima responsable del pardeamiento y oxidación de muchos productos.
- 9. Serpinas:** Son una superfamilia de proteínas caracterizadas principalmente por ser inhibidores de proteasa.
- 10. LRR:** Receptores ricos en leucina de células vegetales.
- 11. Lisozima:** Es una enzima bactericida que impide infecciones y que está presente en numerosas sustancias segregadas por los seres vivos, como las lágrimas, la saliva o la leche.
- 12. Ciclóstomos:** Se refiere a unos peces agnatos que se caracterizan por tener el cuerpo de forma cilíndrico, esqueleto cartilaginoso, con piel que carece de escamas, con seis o siete pares de branquias que contiene en la cavidad en forma de bolsa y una boca redonda que se emplea en la succión de los alimentos como la lamprea.
- 13. Basófilo:** Tipo de célula inmunitaria que tiene gránulos con enzimas que se liberan durante las reacciones alérgicas y el asma. Un basófilo es un tipo de glóbulo blanco y un tipo de granulocito.
- 14. Quimiocinas:** Son una familia de citocinas quimio atrayentes, que juegan un papel vital en la migración celular a través de las vénulas de la sangre hacia los tejidos y viceversa.

**15. Citotóxica:** Sustancia que elimina células, como las cancerosas.

**16. Fagocito:** Tipo de célula inmunitaria que puede rodear y destruir microorganismos, ingerir material extraño y eliminar células muertas.

**17. Anticuerpos:** Sustancia segregada por los linfocitos de la sangre para combatir una infección de virus o bacterias que afecta al organismo.

**18. Bolsa de Fabricio:** Es un órgano linfoide primario en las aves. Tiene función de hematopoyesis y es el lugar donde maduran los linfocitos B. Tiene forma de saco y está situado próximo a la cloaca. Los mamíferos carecen de un órgano semejante.

**19. Interleucinas:** Son un conjunto de proteínas que son sintetizadas y expresadas por los leucocitos, más específicamente por los Linfocitos TCD4 y por los histiocitos y que tienen como función la intercomunicación entre las distintas subpoblaciones leucocitarias, participando en la respuesta del sistema inmune.

**20. Histocompatibilidad:** Semejanza o identidad inmunológica entre los tejidos de un donante y el receptor del injerto o el trasplante.

## Referencias bibliográficas

1. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
2. Magaña MB, Garciglia RS, Meza JEL. Inmunidad innata entrenada. *Milenaria, Ciencia y arte*. 2019; (13): 2–4.
3. Díaz Martín D, Úbeda Cantera M, López Suárez A, Álvarez de Mon Soto M. Respuesta inmune innata y sus implicaciones fisiopatológicas. *Medicine*. 2017; 12 (24): 1388–97.
4. Anthony N, Foldi I, Hidalgo A. Toll and Toll-like receptor signalling in development. *Development*. 2018; 145 (9): dev156018.
5. Leifer CA, Medvedev AE. Molecular mechanisms of regulation of Toll-like receptor signaling. *J Leukoc Biol*. 2016; 100 (5): 927–41.
6. Tizard I. *Introducción a la inmunología veterinaria*. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
7. Fernández IS. Interacción entre la respuesta inmune innata y adaptativa en peces teleósteos: El papel de las células dendríticas y citoquinas reguladoras de células B. *Revista AquaTIC*. 2020; 0 (55): 5–7.
8. Salazar JJ. Respuesta del sistema inmune de las aves al estímulo con  $\beta$ -glucanos. *Revista Veterinaria y Zootecnia*. 2019; 13 (1): 83–92.
9. Torres Y, Bermúdez V, Garicano C, Vilasmil N, Bautista J, Martínez MS, et al. Desarrollo del sistema inmunológico ¿naturaleza o crianza? *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2017; 36 (5): 144–51.
10. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem*. 2016; 60 (3): 275–301.

# Generalidades de inmunología como ciencia<sup>1</sup>

## Objetivos

- Reconocer los mecanismos de defensa de nuestro cuerpo mediante la comprensión de terminología básica.
- Diferenciar la inmunidad innata de la inmunidad adquirida para comprender la efectividad de su función en el organismo.

## Introducción

La historia de la vida del hombre es un complejo libro interminable, todo lo que sucede en su ser, en su organismo, procesos normales de supervivencia, antes eran vistos como procesos asombrosos e inexplicables. Actualmente todo lo que ocurre en el ser humano tiene una explicación, por ejemplo, cuando una bacteria, virus, hongo o algún organismo exógeno patógeno intenta entrar al organismo con el fin de causar daño, el sistema inmunológico actúa de manera inmediata y precisa para acabar o disminuir la lesión en el ser humano.

Dicho esto, el hombre se va a encontrar expuesto a cualquier microorganismo no propio del cuerpo, entonces ahí entra en acción el importante sistema inmune, que en primera instancia se presenta como inmunidad innata o inespecífica, la que es propia de nuestro cuerpo, existe incluso antes de nacer y con el paso de los años esta se consolida para mejorar su respuesta. Cuando existe algún fallo o deficiencia a nivel de esta respuesta inmunológica, aparece la inmunidad adquirida o específica, que se compone de células y procesos sistémicos altamente especializados que eliminan o evitan las amenazas de patógenos que en su mayoría se han registrado con anterioridad.

---

<sup>1</sup>En este capítulo se desarrollará las generalidades de la inmunología como ciencia y las respuestas que se producen ante la entrada de patógenos.

---

## Generalidades

El cuerpo en condición patológica expresa miles de genes para que el sistema inmunológico no pierda su homeostasis. Algunos linfocitos, desarrolla un proceso de “aprendizaje” para poder enfrentar a los patógenos mediante los diversos mecanismos adquiridos, cuando se da una agresión estos se caracterizan por ser linfocitos de “memoria”, es decir almacenan las características del patógeno para que en otra lesión repetitiva sepa cómo defenderse y destruirlo (1).

El sistema inmunitario es parte esencial de procesos fisiológicos importantes como el desarrollo, reproducción y cicatrización de heridas, además de una estrecha intervención con otros sistemas corporales como el metabolismo, sistema nervioso central y cardiovascular (2,3).

Los linfocitos expresan función a otras células, en este caso a los macrófagos, los cuales activan procesos enzimáticos para combatir diversos patógenos. Las células del sistema inmune circulan por todo el organismo, se relacionan con todos los tejidos y órganos y actúan sinérgicamente para defendernos de las agresiones externas e internas (1).

### Respuesta inmune

Se define como la función que cumplen las células y moléculas del sistema inmune ante las agresiones de agentes patógenos exógenos, es decir nos defienden para no sufrir alteraciones externas por agentes infecciosos o internas por infecciones virales o alteraciones celulares que se producen dentro del organismo, por ejemplo, el desarrollo de tumores.

La primera línea de defensa del ser humano está constituida por la inmunidad innata la cual se activa de manera simultánea con el ingreso de un agente patógeno, en caso de que no se cumpla el objetivo de eliminar al agresor se activa la inmunidad adquirida para continuar con su eliminación y evitar el desarrollo de una enfermedad (1).

#### 1.1 Inmunidad innata o inespecífica

Es la inmunidad que actúa en el primer contacto del microorganismo patógeno con el ser humano, también se la conoce como la primera línea de defensa. Actúa de forma inmediata y se caracteriza por no tener especificidad, es decir no diferencia la clase o especie del organismo agresor y no guarda memoria sobre él . Si este sistema falla, induce una serie de procesos que llevan al desarrollo de la otra inmunidad, la adquirida o específica (1).

**Ilustración 12.** Clases de Inmunidad



Tiene los siguientes componentes:

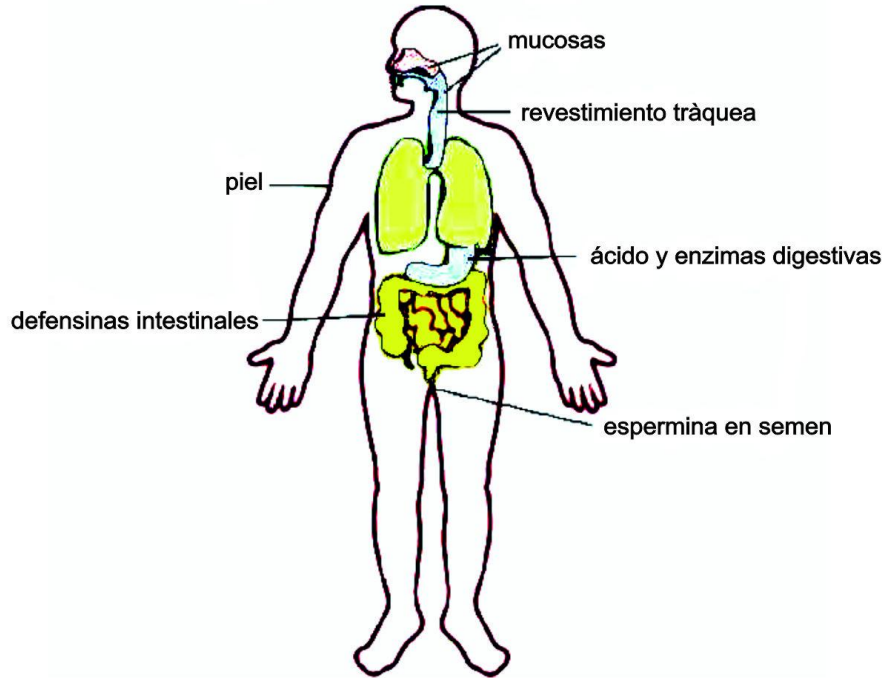
- Barreras naturales
- Sistema de complemento
- Múltiples células sanguíneas
- Proteínas de la fase aguda
- Interferones

## Barreras naturales (4)

- **Piel:** contiene una capa de queratina y se considera una barrera física, posee glándulas sudoríparas que secretan sudor, cuyo pH evita la proliferación y permanencia de ciertos microorganismos dañinos.
- **Mucosas:** el mucus tiene la capacidad de captar microorganismos y los cilios impulsan la eliminación de gérmenes hacia el exterior.
- **Boca:** saliva, enzimas y lisozima (muramidasa) y actúa contra bacterias, especialmente las Gram positivas, al romper los enlaces glicosídicos.
- **Estómago:** enzimas digestivas, pH ácido.
- **Intestino delgado:** enzimas digestivas.
- **Colón:** equilibrio de la comunidad bacteriana, defecación.
- **Nariz, nasofaringe y bronquios:** células vibrátiles, estornudo, escala mucociliar, tos, secreciones bronquiales.
- **Ojos:** parpadeo, lágrimas, lisozima.
- **Vagina:** epitelio, pH ácido, lactobacilos, lisozima, inhibina.
- **Esperma:** pH alcalino, espermina.
- **Micción:** eliminaciones de microorganismos, pH

**Ilustración 13.** Barreras Naturales del hombre

# Barreras Naturales



## Sistema de complemento

Tiene una importante función frente a bacterias extracelulares, sobre todo en bacterias que impiden su reconocimiento por células fagocíticas al poseer en su estructura una cápsula de polisacárido, en otro punto, en bacterias intracelulares, este sistema de complemento desarrolla una función secundaria. Al momento de activarse el sistema de complemento cumple con múltiples funciones, entre ellas (5):

- Conducir sustancias activas que se depositarán en la superficie de los microorganismos.
- Interviene en el proceso inflamatorio al producir factores quimiotácticos.
- Atrae diferentes tipos de células del sistema inmune hacia el foco de la infección.
- Inmunidad adquirida o específica

Inicia la respuesta con la presencia de los linfocitos de moléculas extraídas de un patógeno para estimular, exclusivamente la función de defensa específica contra el agente. Los linfocitos son células sanguíneas, específicamente leucocitos que aprenden a reconocer y atacar un cuerpo extraño en un proceso que tarda de 7 a 10 días y gracias al cual desarrollan mecanismos para destruirlo (1).

Estos también tienen la función de guardar memoria para activar mecanismos de eliminación.



Se logra responder ante la agresión por segunda vez del patógeno de una manera rápida, eficaz y específica (1).

Hacen parte de esta clase de inmunidad (1):

- Una clase de linfocitos, conocidos como linfocitos T, que se originan en la médula ósea, maduran en el timo y se convierten en células productoras de moléculas conocidas como citoquinas.
- Otra clase de linfocitos que maduran en la médula se conocen como Linfocitos B; al ser activados producen anticuerpos (Ac), moléculas que ayudan a la destrucción de los patógenos.

La inmunidad adquirida puede ser activa o pasiva:

### **Inmunidad activa**

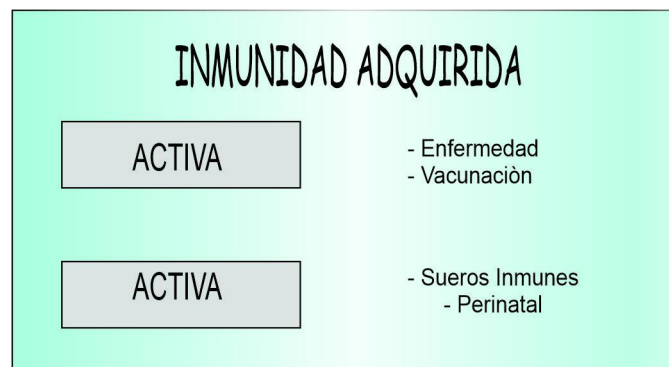
Se desarrolla en el proceso de una enfermedad infecciosa y tiene la función de guardar memoria. Esta inmunidad activa, explica el “por qué” de la resistencia que se adquiere contra enfermedades infecciosas, gracias a esto la persona que sufre la infección queda protegida de por vida de ese mismo germen o patógeno (1).

### **Inmunidad pasiva**

Esta inmunidad consiste en el proceso de defensa mediante el uso de anticuerpos protectores producidos en otro organismo de la misma clase o diferente. A través de esta inmunidad es posible evitar el desarrollo de una enfermedad en una persona infectada, en el cual su sistema inmune es deficiente (1).

A medida que el campo de la medicina sigue en constante progreso, los profesionales de la salud han aprendido cómo poner en práctica la comprensión de los fundamentos de la inmunología para fortalecer la respuesta inmunitaria en los pacientes, ofreciendo una mayor protección contra las infecciones o cánceres. La inmunoterapia ha reforzado la salud humana después de que Edward Jenner acuñó el término vacunación (6).

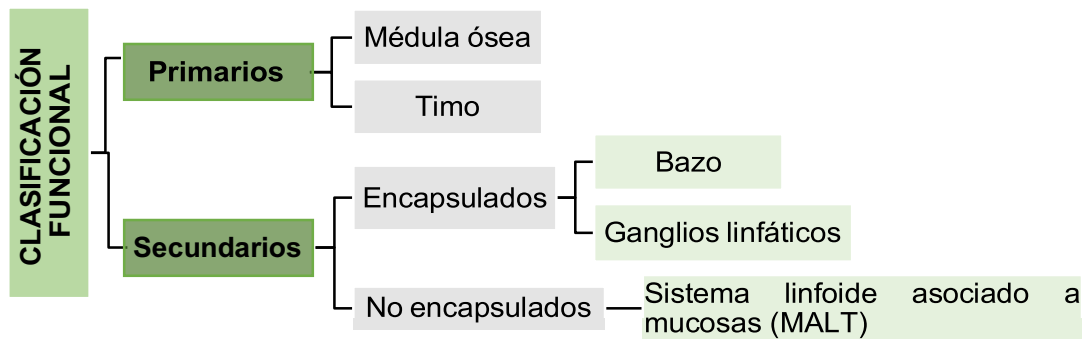
**Ilustración 14.** Otro tipo de clasificación de Inmunidad Adquirida



## **Clasificación de los organos linfoides**

Los tejidos linfáticos podemos encontrarlos alrededor de todo nuestro organismo, es así debido a que en cualquier parte del cuerpo puede producirse una lesión y permitir la entrada de agentes. Según su clasificación funcional pueden ser primarios y secundarios. Se denomina órganos linfoides primarios al lugar donde los linfocitos maduran y “aprenden” su función de atacar patógenos extraños mediante el desarrollo de receptores específicos. Los órganos linfoides secundarios se conocen como el lugar donde los linfocitos madurados pueden desarrollar la respuesta inmunitaria (7).

**Ilustración 15.** Clasificación de los órganos linfoides según su función

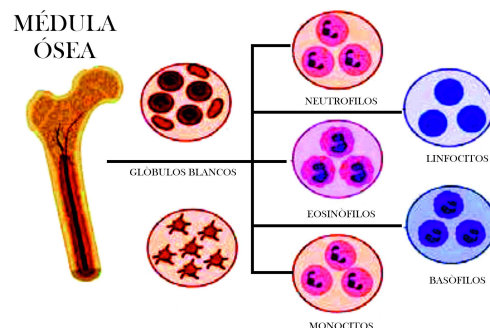


## Órganos linfáticos primarios

### Médula ósea (MO)

Se ubica dentro de los huesos. Debido a que cumple la función de producir tanto células del sistema inmunitario como células sanguíneas es conocida como un órgano linfohematopoyético. Es activa desde el nacimiento del individuo y podemos encontrar dos tipos (1).

**Ilustración 16.** Médula ósea



Desde la pubertad la médula ósea pasa de ser roja y en su mayoría se vuelve de coloración

amarilla por la presencia de adipocitos y se torna casi inactiva. La MO no tiene vasos linfáticos y se dividirá en dos compartimientos (8): vascular el cual se refiere a las arterias y venas que atraviesan el hueso por el foramen nutricio, y el compartimiento hematopoyético que contiene células de la línea mieloide y linfoide.

**Tabla 4.** Tipos de médula ósea

TIPOS DE MÉDULA OSEA	Médula ósea roja o activa	Médula osea amarilla inactiva
Función	Producir las células del sistema inmune.	Almacena células adiposas.
Localización	Huesos esponjosos: esternón, huesos ilíacos y vértebras.	Huesos largos: canales medulares.

### **Timo**

Se encuentra situado en el tórax, entre el corazón y el esternón. Tiene un peso de 40 gramos hasta que el individuo tiene una edad aproximada de siete años, luego hacia la edad adulta llega a pesar solo 12 gramos, pero seguirá cumpliendo sus funciones con la misma eficacia (1). Está formado por una parte medular y una corteza, a esta segunda llegan los linfocitos T inmaduros para pasar por un proceso selectivo a través de la médula, donde los linfocitos que reconocen las moléculas de los antígenos leucocitarios son seleccionados, y los que no, son eliminados para evitar que se produzcan reacciones autoinmunes.

### **Órganos linfáticos secundarios**

Pueden ser encapsulados y no encapsulados:

#### **Ganglios linfáticos**

Están ampliamente distribuidos por todo el cuerpo y pueden encontrarse agrupados cerca de las axilas y las glándulas mamarias. Recogen la linfa que proviene de los vasos linfáticos, por lo que estos van a contener una gran cantidad de antígenos. En si, los ganglios linfáticos almacenan linfocitos, macrófagos y algunas células dendríticas, las cuales son liberadas cuando es necesario combatir un agente invasor.

## Bazo

Mide 12 cm y está localizado en el lado superior izquierdo del cuadrante abdominal, su función principal es filtrar la sangre ya que el 5% del gasto cardíaco se dirige a este órgano, además contiene a los antígenos que son transportados por la misma. Esta estructura no contiene vasos linfáticos, solo una arteria esplénica por donde llegan los linfocitos y una vena esplénica por donde salen nuevamente (9).

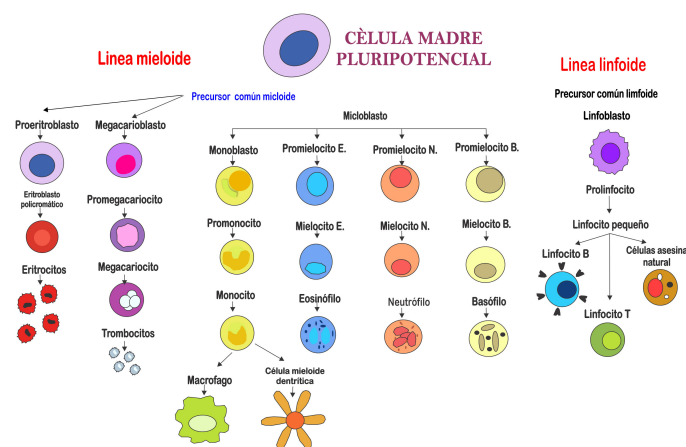
Está conformado por una pulpa roja que se encarga de destruir los eritrocitos estropeados y así mismo contiene eritrocitos sanos, plaquetas y algunos granulocitos, mientras que la pulpa blanca tiene células linfoides que intervienen en la respuesta inmune.

## Tejido linfoide asociado a mucosa

En conjunto con la piel participan en la primera barrera de defensa y respuesta inmunitaria innata. Estos son conjuntos de tejido linfoide y se encuentran en las áreas submucosas del tubo gastrointestinal (GALT), vías respiratorias (NALT y BALT), tracto genitourinario (UALT) y MALT del oído y ojo. Algunos ejemplos son: amígdalas, placas de Peyer y apéndice cecal.

## Órganos linfáticos terciarios

Hace referencia a las formaciones linfoides que se inducen por estímulos inflamatorios y son denominados granulomas (1). Se desarrollan cuando ocurre una infección inflamatoria crónica que no es controlada o afecciones autoinmunitarias, algunos ejemplos de estas enfermedades son artritis reumatoide, enfermedad de Lyme y tuberculosis.



**Ilustración 17.** Células del sistema inmune: línea mieloide que produce granulocitos y agranulocitos, y línea linfoide: que produce linfocitos B, linfocitos T y células asesinas naturales.

## Células del sistema inmune

La médula ósea contiene las células madre pluripotenciales de la cual se originan dos líneas diferenciadas: linaje mieloide y linfoide.

### Línea mieloide

Son las primeras en responder a la invasión de un agente extraño.

- **Eritrocitos:** también conocidos como glóbulos rojos, permanecen en el torrente sanguíneo y tienen la forma de un disco bicóncavo, participan en el intercambio gaseoso, capturan oxígeno y lo liberan en los tejidos y capturan el dióxido de carbono para eliminarlo de los tejidos (8). Su función en el sistema inmune consiste en fijar complejos inmunes para llevarlos hacia el hígado, lugar donde serán descompuestos y eliminados para impedir efectos dañinos en el organismo (1).
- **Polimorfonucleares:** constituyen un tipo de célula que contienen gránulos, las principales son basófilos, eosinófilos y neutrófilos.
- **Fagocitos:** circulan de manera normal en el torrente sanguíneo y poseen la capacidad de tomar sustancias extrañas, rodearlas con su membrana e introducirlas en el interior para eliminarlas. Los fagocitos son: monocitos, neutrófilos y macrófagos.
- **Células dendríticas:** son las células presentadoras de antígenos más activas, se encuentran en los tejidos linfoides tanto como el parénquima de los órganos (7). Debido a que actúan como centinelas tienen una función fagocítica y circulan por la sangre en forma inmadura y una vez que abordan los tejidos se diferencian para cumplir su función de transportar los antígenos hasta la sangre.
- **Monocitos y macrófagos:** los monocitos se encuentran en la circulación y migran hacia el tejido para convertirse en macrófagos e incluso células dendríticas, que pueden vivir de semanas a años. Los macrófagos tienen denominaciones distintas dependiendo del lugar donde se encuentren y las funciones que cumplan (7). Participan en la defensa del individuo al ingerir microbios, células dañadas, células muertas por isquemia o hipoxia para luego fagocitarlas.

### Leucocitos granulocitos

- **Neutrófilos:** se encuentran en mayor cantidad. Debido a que una gran parte está fijada al endotelio, son los primeros en aparecer en una respuesta inmunitaria. Una cantidad permanece en la médula ósea como reserva y otra se transporta por la sangre, los neutrófilos cumplen la función de fagocitar a los distintos agentes invasores. Además, responden a moléculas de la inflamación, como las quimiocinas que pueden ser producidas por células innatas (7).
- **Basófilos:** son granulocitos que no fagocitan. Circulan en el torrente sanguíneo y no se encuentran en cantidades elevadas pero su efecto en la respuesta inflamatoria es muy potente. En conjunto con los mastocitos, secretan mediadores de la inflamación (7).

- **Eosinófilos:** son móviles y cumplen la función de fagocitar, viajan desde el torrente sanguíneo hacia el espacio tisular. Participan mayoritariamente en la defensa contra parásitos, estos granulocitos secretan enzimas que dañan a sus paredes celulares, aunque en algunos casos ejercen una función negativa contra los tejidos del anfitrión (7).

## **Línea linfoide**

Es la encargada de producir células progenitoras linfoides, que fabrican linfocitos T y B. Estos linfocitos son las células más importantes de la respuesta inmune, pueden dividirse en tres tipos: linfocitos T, linfocitos B y células asesinas naturales (naturales killer.NK). Estos tipos de células tienen receptores específicos que están capacitados para reconocer el antígeno (1).

## **Linfocitos T**

Se localizan en tejidos y órganos, como sinusoides y amígdalas. Estos linfocitos son activados cuando el receptor de la célula T (TCR), reconoce moléculas unidas a los antígenos leucocitarios en el desarrollo de la interacción celular.

### **Tipos de linfocitos T (7):**

- **Linfocitos T reguladores:** controlan la reacción inmune facilitando la permisividad hacia los autoantígenos.
- **Linfocitos T colaboradores (helper):** presentan una proteína denominada CD4 que los diferencia. Una vez activado induce a una mayor producción de linfocitos T y además participa en la activación de los linfocitos B para la producción de anticuerpos.
- **Linfocitos T citotóxicos:** son capaces de liberar perforinas y granzimas que inducen a la apoptosis de las células infectadas.

## **Linfocitos B**

Durante el desarrollo fetal, la maduración ocurre en el hígado, luego del nacimiento este proceso es llevado a cabo en la médula ósea. Los linfocitos B producen cinco tipos de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Constituyen la inmunidad humoral y poseen receptores antigénicos. Una vez que llegan a través de la sangre a los ganglios linfáticos, puede evolucionar a células plasmáticas que participan en la producción de anticuerpos, o desarrollarse a células de memoria, que son aquellas que guardan la información sobre un antígeno que ya estuvo presente en nuestro organismo (7).



**Ilustración 18.** Maduración de los linfocitos T y B

## Resumen

La respuesta inmune se define como la función que cumplen las células y moléculas del sistema inmunológico antes las agresiones de agentes patógenos, la primera línea de defensa se conoce como inmunidad innata y la segunda inmunidad que se desarrolla cuando no se cumple el objetivo de eliminar al agente agresor, se denomina inmunidad adquirida, la inmunidad innata actúa de forma inmediata y se caracteriza por no tener especificidad, es decir no guarda memoria sobre los microorganismos agresores mientras la inmunidad adquirida inicia su respuesta con la presencia de los linfocitos, desarrollan mecanismos para destruir al agresor, estos también tienen la función de guardar memoria para activar mecanismos de eliminación. Por su parte, los linfocitos T, se originan en la médula ósea y pertenecen a la inmunidad celular, mientras que los linfocitos B que al ser activados producen anticuerpos (Ac), pertenecen a la inmunidad humoral.

El sistema inmune está conformado por órganos linfoides primarios (timo y médula ósea), órganos linfoides secundarios (bazo, ganglios linfáticos y MALT), y los acúmulos de formaciones linfoides que se conocen como órganos linfoides terciarios. La médula ósea produce dos líneas de células sanguíneas, la línea mieloide que origina eritrocitos, fagocitos, células dendríticas, monocitos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos, y la línea linfóide que produce los linfocitos B y linfocitos T, estos a su vez se dividen en reguladores, citotóxicos y helper.

## Corrección clínica

Una descripción clínica de afectaciones a órganos linfoides nos dirigirá a un grupo de patologías llamadas inmunodeficiencias, pueden ser causadas ya sea por un defecto intrínseco en las células del sistema inmune, o por que algún factor o agente ambiental extrínseco dañe el sistema inmune (10).

Las inmunodeficiencias primarias pueden diferir unas de otras en varias formas, pero comparten una característica en común todas resultan de un defecto en una de las funciones del sistema inmune normal, estos defectos se ubicarán en los linfocitos T, linfocitos B, células fagocíticas o del sistema complemento (10).

Las causas principales son: tratamiento inmunosupresor, infecciones bacterianas incluidas las micobacterias y parasitarias las más común malaria, neoplasias y enfermedades autoinmunes (10).

### Caso clínico

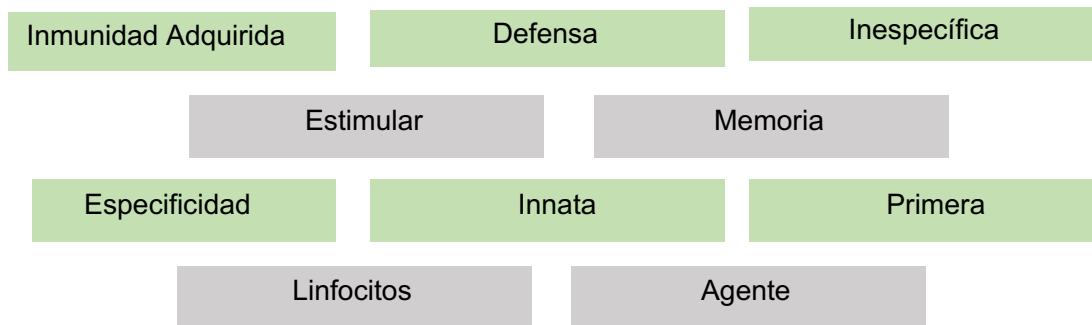
Paciente mujer de 35 años con antecedente de púrpura trombocitopénica idiopática que se manejó con esteroides y esplenectomía. Sin antecedente de vacunación ni seguimiento. Diez años después de la esplenectomía inició con cuadro de presentación súbita caracterizado por fiebre de 39.5° C y ataque al estado general. En las 24 h previas al ingreso hospitalario se agregó desorientación y disnea a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos manifestó presión arterial de 80/40 mmHg, frecuencia cardiaca de 120 lpm, frecuencia respiratoria de 26 rpm, temperatura axilar de 39° C, SpO2 al aire ambiente del 70% que corrigió al 80% con mascarilla facial más bolsa reservorio (10).



## Actividades

1. De acuerdo a las clases de Inmunidad complete lo siguiente:

1. La inmunidad \_\_\_\_\_ o \_\_\_\_\_ es la que actúa en el primer contacto del microorganismo patógeno con el ser humano, también se la conoce como \_\_\_\_\_ línea de \_\_\_\_\_
2. Se caracteriza por no tener \_\_\_\_\_ y no guarda \_\_\_\_\_
3. La \_\_\_\_\_ va a iniciar su respuesta con la presencia de los \_\_\_\_\_ de moléculas extraídas de un patógeno para \_\_\_\_\_, exclusivamente la función de defensa específica contra el \_\_\_\_\_.



2. Realice un cuadro comparativo entre Inmunidad Innata e Inmunidad Adquirida

Inmunidad Innata	Inmunidad Adquirida

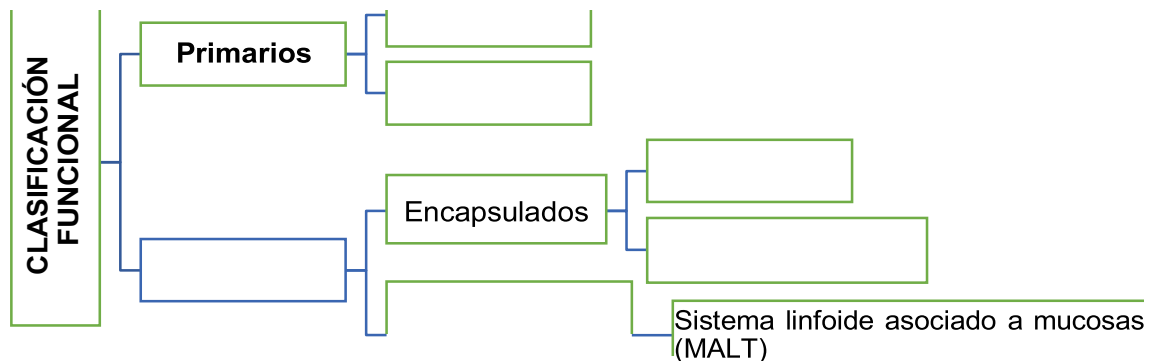
3. De acuerdo a lo estudiado con sus propias palabras defina lo siguiente:

<b>INMUNOLOGÍA</b>	_____
	_____
	_____
<b>RESPUESTA INMUNE</b>	_____
	_____
	_____

4. Conteste Verdadero(V) o Falso(F) según corresponda:

1. Los órganos linfoides primarios son: médula ósea, bazo y timo ( )
2. La médula ósea se divide en dos compartimentos: vascular el cual se refiere a arterias y venas y el compartimento hematopoyético que contiene células de la línea mieloide y linfoide ( )
3. El timo es un órgano linfoide primario que a la edad de siete años se degenera y pierde todas sus funciones ( )
4. Algunos ejemplos de MALT son: amígdalas, placas de Peyer y apéndice cecal ( )

5. Completar el cuadro sinóptico acerca de la clasificación funcional de los órganos linfoides



## Glosario

- 1. Homeostasis:** Es una propiedad de los organismos que consiste en su capacidad de mantener una condición interna estable compensando los cambios en su entorno.
- 2. Linfocitos:** Son uno de los principales tipos de células inmunitarias; los linfocitos se dividen principalmente en células B y T.
- 3. Exógeno:** Que se forma o nace en el exterior de otro; en medicina las enfermedades exógenas son aquellas originadas por elementos externos al enfermo, dentro de estas afecciones se encuentran: las infecciones parasitarias, enfermedades venéreas y traumáticas, los virus entre otros.
- 4. Especificidad:** Se refiere: A la “cualidad y condición de específico.”
- 5. Muramidasa:** Enzima de 14,4 kilodalton que daña las células bacterianas catalizando la hidrólisis de las uniones beta 1,4 entre los residuos de ácido N- acetilmurámico y N-acetil-D-glucosamina en un peptidoglicano.
- 6. Interferones:** Son un grupo de proteínas señalizadoras producidas y secretadas por las células anfitrionas como respuesta a la presencia de diversos patógenos, tales como virus, bacterias, parásitos y células tumorales.
- 7. Mucus:** Sustancia viscosa secretada por las glándulas en las membranas mucosas; ayuda a proteger y lubricar las superficies dentro del cuerpo.
- 8. Cilios:** Tienen una estructura interna formada por proteínas y microtúbulos que permiten el movimiento de la célula y el transporte de materiales sobre los epitelios
- 9. Gérmenes:** Se utiliza para referirse a bacterias, virus, hongos y protozoos microscópicos que pueden provocar enfermedades.
- 10. Enlaces glicosídicos:** Es denominado así cuando todos los monómeros son de glucosa exclusivamente; y enlace glucosídico si el enlace se establece entre diversos hidratos de carbono.
- 11. Lactobacilos:** Es un género de bacterias grampositivas, facultativas o microaerófilas, baciliforme, no productora de esporas.
- 12. Inhibina:** Es una glicoproteína secretada por las células de la granulosa (mujer) y las células de Sertoli (varón) en respuesta a la Hormona Folículo Estimulante (FSH).
- 13. Espermina:** El semen contiene espermina, la cual es un poderoso antioxidante con propiedades que pueden retrasar el envejecimiento y las arrugas en un 20%.

**14. Fagocito:** Célula libre, presente en la sangre y otros líquidos orgánicos de los seres pluricelulares, que tiene la propiedad de capturar y digerir partículas (especialmente microbios) mediante el proceso de la fagocitosis.

**15. Citocinas:** Son proteínas que regulan la función de las células que las producen sobre otros tipos celulares.

**16. Timo:** Es un órgano linfoide primario y especializado del sistema inmunológico; dentro del timo maduran las células T.

**17. Anticuerpos:** Sustancia segregada por los linfocitos de la sangre para combatir una infección de virus o bacterias que afecta al organismo.

**18. Antígenos:** Es una sustancia que desencadena la formación de anticuerpos y puede causar una respuesta inmunitaria. La definición moderna abarca todas las sustancias que pueden ser reconocidas por el sistema inmunitario adaptativo, bien sean propias o ajenas.

**19. Polisacárido:** Son biomoléculas formadas por la unión de una gran cantidad de monosacáridos. Se encuentran entre los glúcidos, y cumplen funciones diversas, sobre todo de reservas energéticas y estructurales.

**20. Lisozima:** Enzima bactericida que impide infecciones y que está presente en numerosas sustancias segregadas por los seres vivos, como las lágrimas, la saliva o la leche.

## Referencias bibliográficas

1. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
2. Sattler S. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1003: 3–14.
3. Brodin P, Davis MM. Human immune system variation. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17 (1): 21–9.
4. Negroni M. *Microbiología Estomatológica: Fundamentos y guía práctica.* 2a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2009.
5. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. *Inmunología Básica y Clínica.* 1a ed. Machala: 2015.
6. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem.* 2016; 60 (3): 275.
7. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología celular y molecular.* 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
9. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. *Inmunología molecular, celular y traslacional.* 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
10. Owen J, Punt J, Stranford S, Jones P. *Kuby inmunología.* 8a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2020.
11. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML, Franco JL, Gaspar HB. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015; 35 (8): 696-726.

# Inmunidad Organoespecífica<sup>1</sup>

## Objetivos

- Comprender la actividad inmunológica innata y adquirida sobre órganos específicos del cuerpo humano que contribuyen a la defensa contra organismos patógenos.
- Analizar el proceso que lleva a cabo la inmunidad organo-específica de los diferentes órganos del cuerpo humano.

## Introducción

La defensa contra los microbios está mediada por las respuestas secuenciales y coordinadas que se denomina inmunidad innata y adaptativa. La inmunidad innata (también llamada inmunidad natural o nativa) es esencial para defenderse contra los microbios en las primeras horas o días siguientes a la infección, antes de que se desarrollen las respuestas inmunitarias adaptativas. Al contrario que la inmunidad innata, existen otras respuestas inmunitarias estimuladas por la exposición a patógenos infecciosos que aumentan en magnitud y capacidades defensivas con cada exposición a un microbio en particular (1).

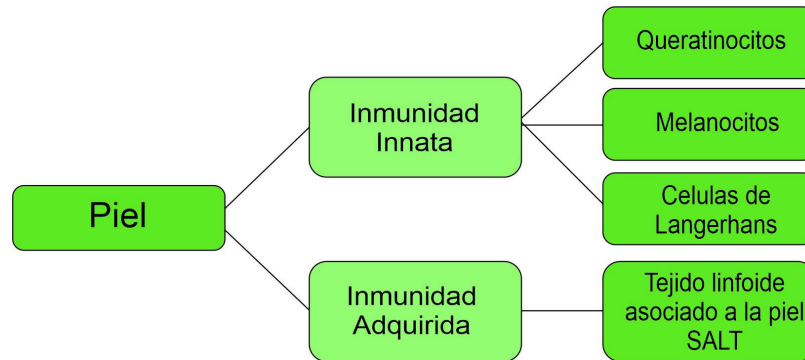
---

<sup>1</sup>En este capítulo dará a conocer cómo está conformada la inmunidad órgano-específica en la piel, tracto respiratorio, gastrointestinal y genital para el desarrollo de la respuesta inmunitaria óptima.

---

## Piel

La piel es la superficie epitelial más grande del organismo y es la principal barrera contra la entrada de microorganismos y agentes externos. Está formada por la epidermis, en su parte más externa, y la dermis en su interior (2).



**Ilustración 19.** Componentes de la Inmunidad de la Piel

### Inmunidad innata

En ella participan las siguientes células:

**Queratinocitos:** forman la barrera más externa de la piel que unidos por uniones llamadas desmosomas constituidas por diferentes proteínas citoplasmáticas (1).

Se reconoce a los queratinocitos como una especie de células presentadoras de antígenos no especializada, que expresan complejo de histocompatibilidad I (CMH tipo I) y se han descrito como capaces de expresar complejo de histocompatibilidad II (CMH tipo II) e inducir la expresión de citoquinas Th1 y Th2 por parte de los LT CD4+, además de activar la respuesta citotóxica de los LT CD8+ (3).

Las principales son (1):

- Péptidos antimicrobianos como defensinas y catelicidinas
- Citocinas, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 y TNF
- Quimioquinas, que controlan la migración de los granulocitos.

**Células de Langerhans:** constituyen del 1% al 3% de las células de la piel. Son ricas en moléculas CMH-II se encargan de detectar PAMP de patógenos presentes en la piel e inducir el desarrollo de una respuesta Th1 con producción de interferones (1,2).

**Melanocitos:** se ubican sobre la membrana basal de la dermis y sintetizan melanina, para proteger de los rayos ultravioleta (1).

### **Inmunidad adquirida**

Está compuesta por tejido linfoide asociado a la piel, se conoce como tejido linfoide asociado a la piel (SALT) y está constituido por linfocitos de memoria que expresan la molécula de adhesión (LAA) , que si son LT CD8+ se ubican en la epidermis y si LT CD4+ en la dermis (1).

## **Tracto respiratorio**

El sistema respiratorio tiene componentes físicos y químicos que participan en la defensa (1):

- **Anillo de Waldeyer:** conformado por estructuras linfoides, amígdalas tonsilas, palatinas, linguales y los adenoides, que poseen folículos linfoides, reconoce antígenos (Ag) de patógenos que ingresen por vía aérea o digestiva.
- **Bronquios:** recubiertos por una barrera epitelial conformada por células con cilios y otras células productoras de mucus esta acción se ve reforzada por células natural killer (NK) y células inflamatorias como macrófagos y eosinófilos.

### **Inmunidad innata**

Está a cargo de las siguientes estructuras y células (1):

- La barrera epitelial está conformada por células ciliadas y productoras de mucus. Macrófagos especializados que traspasan la pared del alvéolo para fagocitar los gérmenes.
- Polimorfonucleares (PMN) que llegan cuando se presenta una agresión por bacterias y se inicia un proceso inflamatorio en el cual participan las NK, macrófagos y eosinófilos.

### **Inmunidad adquirida**

Los linfocitos constituyen el 10% de todas las células detectadas en el contenido bronquial, de los cuales solo el 10% son linfocitos B (LB) y el 85% linfocitos T (LT). De estos últimos el 85% son de memoria, lo que indica que el pulmón tiene “guardianes” que están permanentemente en alerta y preparados para responder con prontitud al ingreso de casi cualquier patógeno (1).



# Tracto gastrointestinal

El primer contacto de la mucosa intestinal con los microorganismos del ambiente constituye un evento sumamente importante en el desarrollo del ser vivo ya que ejerce una influencia directa hasta la vida adulta. Esta colonización determina en gran medida la composición de la microbiota en la adultez, e igualmente moldea el desarrollo del tracto gastrointestinal y del sistema inmunológico (4).

De esta manera, ciertos factores ambientales pueden modificar la heterogeneidad del microbioma, provocando la presencia o ausencia de ciertas cepas bacterianas y predisponer al desarrollo de enfermedades como la obesidad, las alergias alimentarias y la enfermedad inflamatoria intestinal (4).

Sus principales componentes son (1):

- **Cavidad oral:** la saliva tiene enzimas con actividad bactericida moderada los cambios en la dieta alimentaria.
- **Anillo de Waldeyer:** Esta estructura ya la mencionamos al hablar del árbol respiratorio. La mencionamos porque también captura patógenos que puedan llegar con los alimentos.
- **Estómago:** La aclorhidria propicia el desarrollo de infecciones intestinales.

## Inmunidad Innata

- **Linfocitos:** son muy abundantes y cumplen importantes funciones. En conjunto constituyen tejido asociado con el intestino (GALT), de diferentes subpoblaciones. Algunos se intercalan entre las células epiteliales, otros se encuentran en la base de las células M de las placas de Peyer (PP) que carecen de vellosidades. Los inductores de tejido linfoide, (LTi): estas células necesitan de la interacción del receptor AhR, presente en su membrana, con ligandos especiales, para iniciar vías de señalización necesarias para el desarrollo prenatal de las placas de Peyer (1).

## Inmunidad adquirida

El sistema inmune desarrolla tolerancia hacia la microbiota intestinal para evitar el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Bacteroides fragilis* induce en el colon el desarrollo de LTreg productores de IL-10 que inhiben los procesos inflamatorios locales y frenan la producción local de IL-17 (1).

## Tracto genital femenino

La mucosa del tracto genital femenino está adaptada para facilitar funciones fisiológicas como relaciones sexuales, menstruación, implantación de óvulos fecundados, embarazo y parto (5). La defensa del tracto genital femenino resulta de la colaboración entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa (6).

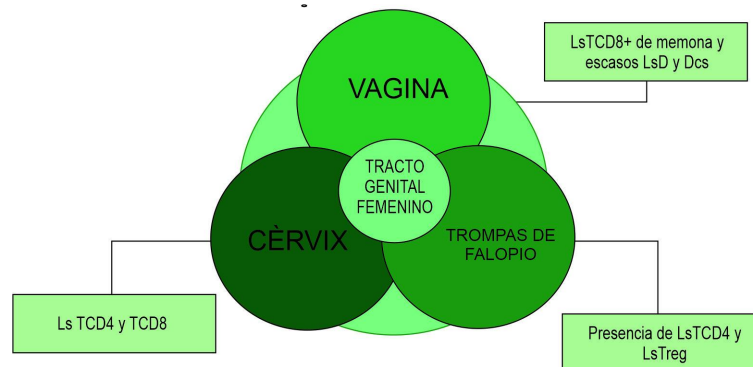
El sistema inmune innato a través de macrófagos, células de Langerhans y células dendríticas actúa como primera línea de defensa; no tiene memoria, pero es responsable de activar la inmunidad adaptativa, la cual por medio de mecanismos efectores humorales y celulares exquisitamente específicos hacia los antígenos foráneos puede generar células de memoria de larga vida (6).

## Inmunidad innata

En el tracto genital femenino hay producción de defensinas y se secretan dos tipos de moléculas con funciones antiinflamatorias: Inhibidor de proteasas secretado por leucocitos (SLPI) y una inhibidora de la elastasa de los PMN (elafina) que se encuentran en gran cantidad en la vagina, tapón mucoso del cérvix, útero y trompas (1).

Los distintos microambientes tienen características inmunes:

- La vagina, que está cubierta por un epitelio estratificado, cuenta con abundantes LT CD8+ de memoria y escasos LB y células dendríticas.
- El cérvix, es el sitio de mayor actividad de inmunidad adquirida. Hay presencia de LT CD4+ y TCD8+.
- Las trompas de Falopio, están recubiertas por una mucosa que presenta cilios. Hay presencia de LT CD4+ y LTreg así como de células plasmáticas con capacidad de producir anticuerpos: IgA, IgG e IgM (1).



**Ilustración 20.** Inmunidad del Tracto Genital Femenino

## Tracto genital masculino

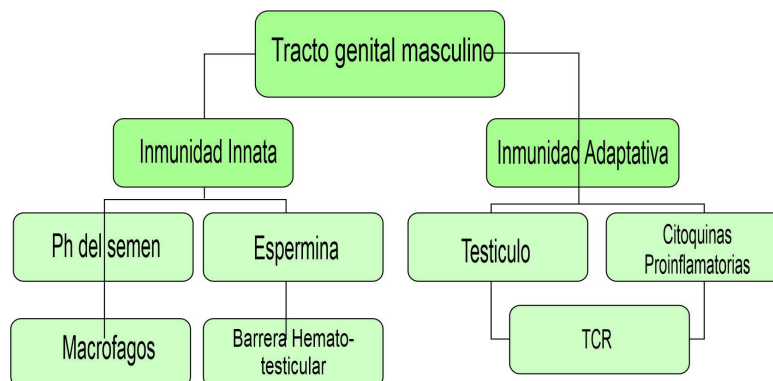
Se encuentra protegido por un epitelio plano, mucus rico en enzimas y anticuerpos. Incluso, el pH ácido de la orina en conjunto con su hipertonicidad son bactericidas ante la presencia de bacterias (5).

### Inmunidad innata

- **pH del semen:** 7,2 - 7,8. Por encima del valor, indica que el paciente presenta una infección de vías urinarias (5).
- **Espermina:** enzima prostática inhibidora de microorganismos gramnegativos, que funciona como bactericida y se encuentra en el semen (5).
- **Macrófagos:** participan en la defensa del tracto genital masculino y ayudan al tejido testicular a producir 25-hidroxicolesterol el cual se transforma en testosterona (5).
- **Barrera hemato-testicular:** Formada por las células de Sertoli, recubiertas por células peritubulares siendo esencial para la regulación de nutrientes, moléculas y células inmunitarias. Producen factores que evitan respuestas inflamatorias nocivas y protege a los túbulos seminíferos.

### Inmunidad adquirida

- **Testículo:** órgano inmunoprivilegiado en donde la inmunidad adquirida genera más tolerancia que rechazó. Las células de Sertoli secretan moduladores que frenan la respuesta inmune local (7).
- **Citoquinas proinflamatorias:** que promueven la formación de esperma en lugar de inducir un proceso inflamatorio (7).
- **TCR:** cuando los auto antígenos testiculares llegan a la circulación, son capturadas por células presentadoras de antígenos como las células dendríticas del intersticio testicular. Estas células procesan el antígeno y lo transportan nuevamente a su superficie, para que ser reconocidos por los receptores para el antígeno de los linfocitos T (TCR) (5).



**Ilustración 21.** Clasificación de la Inmunidad del Tracto Genital Masculino

## Sistema nervioso central

Se encuentra aislado del ambiente externo por estructuras como el cráneo y la columna vertebral. Debajo de dichas estructuras están las meninges, membranas que rodean totalmente el SNC y participan en la formación de las barreras (7).

### Inmunidad innata

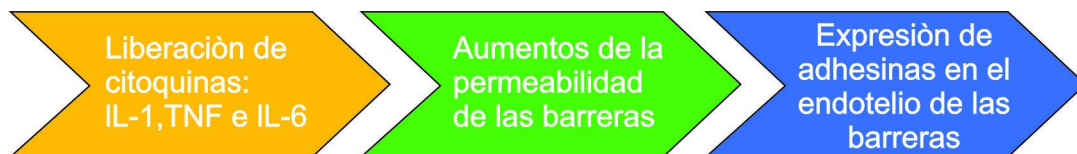
Barreras especiales: Se encarga de brindarle protección al SNC (7):

Barrera Hematoencefálica (BBB): Es una barrera endotelial recubierta por prolongaciones de células gliales. Pocos patógenos bacterianos son los que invaden el cerebro como consecuencia de invasión hematogénea contribuyendo en la liberación de citoquinas pro inflamatorias como IL-1b y TNF- $\alpha$ , y metaloproteinasas.

Barrera sanguínea del líquido cefalorraquídeo: Es una de las barreras que existe entre la sangre circulante y el espacio del LCR. En reposo, permite el paso de las de células de vigilancia y especialmente LT de memoria.

Barrera sangre-leptomeninges: Está formada por células endoteliales fuertemente adheridas entre sí por uniones estrechas. Hace parte de los espacios subaracnoideos por donde se absorbe el LCR.

Cuando existe una respuesta inmune se produce:



**Ilustración 22.** Desarrollo de la respuesta inmune en el SNC

Este proceso nos facilita la entrada de células inflamatorias (5).

- **Microglía:** células neurogliales del tejido nervioso con capacidad fagocítica. “Posee en su membrana TLR que al ser activado por PAMP inician una respuesta porque reconocen un cuerpo extraño y produce citoquinas proinflamatorias”.
- **Astroцитos:** al activarse por un proceso inflamatorio, expresan TLR-3 que al ser activado produce el inicio de actividades antiinflamatorias que protegen neuronas.
- **CXCL10 e Interferón de tipo  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ):** CXCL10 es una quimiocina secretada por células estimuladas con IFN- $\gamma$ . Sólo las células T helper 1 (Th1), que expresan CXCR3, el receptor para

CXCL10, pueden detectar esta quimiocina. Ambas regulan la proliferación y maduración de las células secretoras de IL-1, IL-10, IL-11.

- **Oligodendrocitos:** al ser activados por el factor activador de oligodendrocitos (OLIG2) induce la producción de mielina y protege los axones.

## **Inmunidad adquirida**

**Inmunidad celular:** Dos subpoblaciones de LT CD4+, Th1 y Th17, así como los LT CD8+ participan activamente en la defensa contra las afecciones autoinmunes del SNC (7).

**Inmunidad humoral:** Los LB son destruidos durante su maduración en la médula ósea y la barrera hematoencefálica (BHE) previene la entrada al cerebro de los que sobreviven a la selección inicial.

## **Ojo**

El microambiente del ojo es de carácter inmunosupresora y antiinflamatoria siendo un privilegio inmunológico ya que presenta una gran cantidad de mecanismos que regulan a las células inmunitarias tanto innatas como adaptativas evitando lesiones irreversibles a causa de la inflamación intraocular (9).

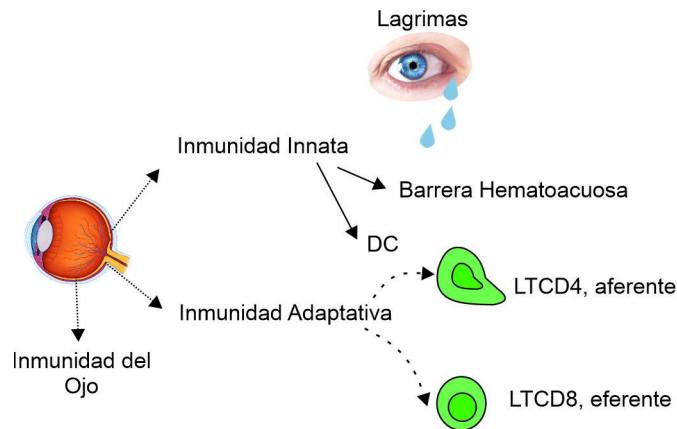
## **Inmunidad innata**

- **Barrera Hematoacuosa:** formada por el epitelio del cuerpo ciliar y el endotelio de los vasos sanguíneos del iris. Existen unas uniones estrechas que juntan las células adyacentes dejando continuidad en la barrera para evitar el ingreso de patógenos (5).
- **Lágrimas:** ricas en lisozima (bactericida) e IgA, y con la ayuda de células de defensa, son capaces de proteger eficazmente las estructuras oculares. Además la acción refleja del parpadeo contribuye a la protección periódica de los ojos, favoreciendo la lubricación (5).
- **Células Dendríticas:** atrapan Ag en la cámara anterior del ojo para después ir al bazo y presentarlos a los LT, con la finalidad de iniciar una respuesta inmune sistémica (5).

## **Inmunidad adquirida**

Subtipos de LTreg, existen dos (5):

- LT CD4+, aferente: Suprimen la inducción de la respuesta inmune.
- LT CD8+, eferente: suprimen las células efectoras de la respuesta inmune.



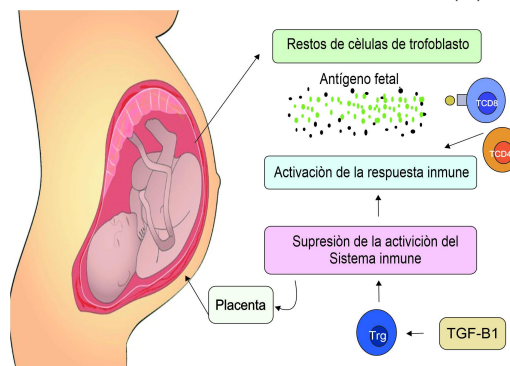
**Ilustración 23.** Componentes Inmunidad Innata y Adaptativa del Ojo

## Privilegio inmune

El privilegio inmune es la característica que poseen ciertos órganos, quienes tienen la función de controlar la inflamación para prevenir el daño en tejidos especiales. Este término es utilizado para describir aquellos sitios en el cuerpo que tienen la capacidad de tolerar el ingreso del antígeno, sin provocar una respuesta inmune inflamatoria. Estos órganos, son (5):

- Cámara anterior del ojo
- Parte de los testículos y ovarios
- Folículos pilosos en anágeno.

El embarazo es una condición inmunológica, en donde el feto actúa como un injerto semialogénico y llega a expresar antígenos heredados del padre, que al ser reconocidos como “no propios” por la madre, deberían generar una respuesta inmune de rechazo. No obstante, en condiciones normales este hecho no se da, y la madre no rechaza al feto (5).



**Ilustración 24.** Privilegio inmune durante el embarazo.

## Resumen

La defensa contra los microbios está mediada por las respuestas innatas y adaptativas que se desarrollan en los diferentes órganos de nuestro cuerpo. Así, por ejemplo: La inmunidad de la piel está conformada por dos componentes, una parte innata que corresponde a los queratinocitos, células de Langerhans, melanocitos y una inmunidad adquirida compuesta por SALT.

Por otro lado, el tracto respiratorio está compuesto por componentes físicos y químicos como el anillo de Waldeyer, pulmones y bronquios; de igual manera, presenta dos componentes: Innato mediante células productoras de mucus y adquirida mediada por los linfocitos.

El tracto gastrointestinal está compuesto por la inmunidad innata por linfocitos, los inductores del tejido linfoide, los reguladores de la inflamación y los mastocitos, mientras que en la inmunidad adquirida intervienen los linfocitos T.

Finalmente, uno de los temas más relevantes estudiados en el presente capítulo es acerca del privilegio inmune, el cual se lo utiliza para describir aquellos sitios en el cuerpo que tienen la capacidad de tolerar el ingreso del antígeno, sin provocar una respuesta inmune inflamatoria.

## Corrección clínica

### **Esclerodermia: la enfermedad que endurece y engorda nuestra piel**

La esclerodermia según el Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas de la Piel es un conjunto de enfermedades que afectan el tejido conectivo del cuerpo, la cual hace que el tejido conectivo se endurezca y se ponga grueso, causando hinchazón o dolor en músculos y articulaciones (10).

La afección cutánea es la manifestación clínica más característica su patocronia pasa por tres fases sucesivas: en la primera, o edematosa, se afectan principalmente los dedos de las manos, que adoptan la morfología de una «salchicha»; le sigue la fase indurativa, en la que la piel aparece engrosada y a la vez tirante, y, por último, una fase de atrofia y adelgazamiento cutáneos. En la piel esclerodérmica también se pueden observar áreas de hipopigmentación e hiperpigmentación, telangiectasias en manos, cara, tórax y mucosas y úlceras con cicatrices puntiformes, sobre todo en las puntas de los dedos (en «mordedura de rata») (10).

**Diagnóstico:** Se realiza mediante la clínica y la confirmación de exámenes complementarios junto a datos inespecíficos (VSG acelerada, anemia multifactorial, Factor reumatoide (FR) positivo (25%), hipergammaglobulinemia, los Anticuerpos antinucleares (ANA) constituyen el dato inmunológico de mayor interés. Su frecuencia es aproximadamente del 90% y el patrón de inmunofluorescencia más habitual es el moteado, aunque el nucleolar es el más específico (10).

**Tratamiento:** Sintomático y de apoyo, se centra en los sistemas de órganos implicados. No existe una terapia eficaz para el proceso de la enfermedad subyacente. Sin embargo, las intervenciones para el manejo de manifestaciones específicas de órganos de esta enfermedad han mejorado sustancialmente (10).



## Actividades

### 1. Seleccione la respuesta correcta:

En el tracto genital masculino, ¿Cuáles son los elementos que intervienen en la inmunidad innata?

- A. Células endoteliales del sinusoides hepático (LSEC), células natural killer (NK), linfocitos.
- B. pH del semen, espermia, macrófagos, barrera hemato-testicular.
- C. LTCD4, aferente y LTCD8, eferente.
- D. Testículo, IL-1 $\alpha$  e IL-6 y activin A, TCR.

### 2. Marque con una "X" en los órganos que se caracterizan por poseer privilegio Inmune:

	Organo
	Cámara Anterior del Ojo
	Corteza Adrenal
	Intestinos grueso y delgado
	Papilas gustativas
	Esófago
	Parte de testículos y ovarios

### 3. Coloque V o F en los órganos que se caracterizan por ser componentes del ojo:

Componentes del Ojo	Marque F o V
Lágrimas	
Barrera Hematoacuosa	
LTCD4, LTCD8, eferente	

### 4. En la inmunidad del ojo ¿Cuáles son los elementos que forman parte de la Inmunidad Adquirida?

---

---

---

## Glosario

1. **Barrera Hematoacuosa:** Barrera selectivamente permeable, en el ojo, constituida por la capa no pigmentada del epitelio del cuerpo ciliar.
2. **Células de Kupffer:** Célula localizada en los sinusoides hepáticos, pertenecientes al sistema reticuloendotelial.
3. **Microglía:** Son células neurogliales del tejido nervioso con capacidad fagocitaria y de soporte, que forman el sistema inmunitario del sistema nervioso central (SNC).
4. **Vaginitis:** La vaginitis, también llamada vulvovaginitis, es una inflamación o infección de la vagina. También puede afectar la vulva, la parte externa de los genitales de la mujer. La vaginitis puede causar picazón, dolor, secreción y olor. La vaginitis es común, especialmente en las mujeres en edad reproductiva.
5. **Aferente:** Que transmite sangre o linfa, una secreción o impulso nervioso desde una parte del organismo a otras que respecto a ellas son consideradas internas.
6. **Eferente:** Que transmite algo (impulsos nerviosos, sangre, etc.) desde una parte central a otra más periférica; ejs: nervios eferentes, vías nerviosas eferentes; se contraponen a aferente.
7. **Anillo de Waldeyer.** Anillo de tejido linfático que se encuentra en la garganta. El anillo de Waldeyer está formado por las amígdalas, las adenoides y otros tejidos linfoides. Contiene linfocitos (un tipo de célula inmunitaria) que ayudan al cuerpo a combatir infecciones y enfermedades.
8. **Interferón:** Proteína de bajo peso molecular producida por células de los animales vertebrados, que, al entrar en contacto con un virus, actúa impidiendo la entrada y la proliferación de cualquier otro virus.
9. **Endocérvix:** Parte interna del cuello uterino que forma el canal que conecta la vagina con el útero. La endocérvix está revestida con células que elaboran moco. Durante un examen pélvico se raspan las células de la endocérvix
10. **Homeostasis:** Conjunto de fenómenos de autorregulación, conducentes al mantenimiento de una relativa constancia en la composición y las propiedades del medio interno de un organismo.
11. **pH:** Medida del grado de acidez o alcalinidad de una sustancia o una solución. El pH se mide en una escala de 0 a 14.
12. **Bactericida:** Es una sustancia que tiene la capacidad de matar bacterias, microorganismos unicelulares u otros organismos. Los bactericidas pueden venir en forma de desinfectantes, antisépticos o antibióticos.

13. **Hipertonicidad:** Estado de un líquido o de una solución que tienen una presión osmótica más elevada que la de otro líquido con el que se pone en contacto.
14. **LCR:** El líquido cefalorraquídeo es un líquido de color transparente, que baña el encéfalo y la médula espinal. Circula por el espacio subaracnoideo, los ventrículos cerebrales y el canal medular central sumando un volumen entre 100 y 150 ml.
15. **Espacio subaracnoideo:** El que se halla entre la aracnoides y la piamadre. Está ocupado por el líquido cefalorraquídeo.
16. **Remielinización:** Las CPO (células precursoras de oligodendrocitos) viajan hasta las lesiones que se han producido, proliferan y se transforman en oligodendrocitos, que son los responsables finales de la generación de nueva mielina. Esta nueva mielina vuelve a envolver al axón protegiéndolo y restaurando la transmisión del impulso nervioso.
17. **Tolerancia inmunológica:** Incapacidad de producir una respuesta específica frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno.
18. **Injerto:** Es un procedimiento quirúrgico para trasladar tejido de una parte del cuerpo a otra, o de una persona a otra, sin llevar su propio riego sanguíneo con él.
19. **Trasplante:** Procedimiento quirúrgico mediante el que se trasfiere tejido o un órgano de un área a otra del cuerpo o de una persona (el donante) a otra persona (el receptor).
20. **Inmunosupresores:** Se definen por su capacidad para ejercer una acción inhibidora sobre el funcionamiento del sistema inmunitario.

## Referencias bibliográficas

1. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
2. Handfield C, Kwock J, MacLeod AS. Innate Antiviral Immunity in the Skin. *Trends Immunol.* 2018; 39 (4): 328–40.
3. Erazo-Luna EV, Velásquez-Lopera MM. Immunological response to human papilloma virus. *Dermatol Rev Mex.* 2019; 63 (1): 40–59.
4. Torres Y, Bermúdez V, Garicano C, Vilasmil N, Bautista J, Martínez MS, et al. Desarrollo del sistema inmunológico ¿naturaleza o crianza? *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 2017; 36 (5): 144–51.
5. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. Inmunología Básica y Clínica. 1a ed. Machala: 2015.
6. Mora-García M de L, Monroy-García A. Respuesta inmune en cáncer cervicouterino. Estrategias para el desarrollo de vacunas terapéuticas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(2):S206–11.
7. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
8. Hesari FS, Hosseinzadeh SS, Sardroud MAA. Review of COVID-19 and male genital tract. *Andrologia.* 2020; e13914.
9. Keino H, Horie S, Sugita S. Immune Privilege and Eye-Derived T-Regulatory Cells. *Journal of Immunology Research.* 2018; 1679197.
10. Medina F. Esclerodermia, la enfermedad que endurece y engorda nuestra piel. Elsevier; 2017. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/esclerodermia>



# 2 UNIDAD

## ***Inmunología básica*** Células inflamatorias y fagocitosis

# Células inflamatorias y fagocitosis<sup>1</sup>

## Objetivos

- Identificar las diferentes células inflamatorias que participan en el sistema inmunitario.
- Conocer los mecanismos de fagocitosis que contribuyen en la homeostasis inmunológica.

## Introducción

La respuesta inflamatoria ayuda al control y regulación del organismo, actúa contra estímulos nocivos externos, que pueden derivarse de infecciones o daño en el tejido por agresiones físicas, químicas o autoinmunes, donde su función es proteger y reparar tejidos. Puede ser aguda o grave (a causa de la falta de resolución de una inflamación aguda, infecciones persistentes o enfermedades autoinmunitarias) generando una alteración de la función normal del tejido. Este tipo de respuesta se genera a partir de la interacción de diferentes tipos de células y moléculas, donde existen dos componentes: el local que tiene la participación de células polimorfonucleares y mastocitos mientras que la parte sistémica se encarga de la activación de los sistemas de complemento, coagulación, cininas, generación de metaloproteinasas, metabolitos del ácido araquidónico y citoquinas, que en conjunto producen vasodilatación que permite incrementar la permeabilidad capilar y cause edema, calor, rubor y dolor (1,2).

---

<sup>1</sup>En este capítulo se dará a conocer el origen, localización, estructura y función de las células inflamatorias que participan en defensa del organismo frente a patógenos.

---

## Células participantes en la inflamación

Al momento que un patógeno ingresa al organismo las células que se encargan del proceso inflamatorio generan mediadores para el paso de los leucocitos al sitio afectado. Algunas células inflamatorias tienen como función la fagocitosis como los neutrófilos y macrófagos, mientras que otras participan en la secreción de mediadores de la inflamación como las células cebadas o mastocitos, basófilos y eosinófilos, así como también la participación de las plaquetas y células endoteliales ya que son parte fundamental dentro del proceso inflamatorio.

### Neutrófilos

Son células inmunitarias de tipo granulocito, conocidas como leucocitos polimorfonucleares (PMN) que se originan de la médula ósea. Los neutrófilos se encuentran en grandes cantidades en un adulto sano, sin embargo, no están presentes en todos los tejidos normales ya que predominan en sitios infectados, de forma que estos participan en la generación de la respuesta inflamatoria (1,3).

#### Localización

En la médula ósea, bazo, hígado, pulmones y sangre, por lo general no están presentes en los tejidos, pero cuando se inicia un proceso inflamatorio, acuden rápidamente y en gran cantidad debido a que son las primeras en llegar al lugar en donde se desarrolla el proceso inflamatorio o infeccioso y tienen la capacidad de eliminar los patógenos a través de un sin número de mecanismos además de atraer más células inflamatorias al sitio de combate por la producción de quimiocinas como IL-17 y leucotrieno B4 (1).

#### Estructura

Son células esféricas, de 12 a 15  $\mu\text{m}$  de diámetro, tienen un núcleo segmentado y citoplasma rico en gránulos: primarios o azurófilos, lisosomas que contienen las enzimas para la digestión intracelular y actividad bactericida como fosfatasa ácida,  $\beta$ -galactosidasa, mieloperoxidasa, etc.; y los gránulos secundarios o específicos que contienen lisozima, proteasas neutras (colagenasa), fosfatasa alcalina y lactoferrina (4,5).

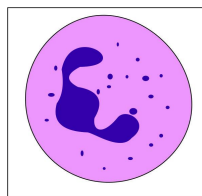


Ilustración 25. Neutrófilo

## Funciones

Son los principales fagocitos que se encuentran en la sangre periférica y corresponde al 50-70% del total de la serie blanca. Se consideran la primera línea de defensa contra las infecciones bacterianas y fúngicas (1).

Son los primeros en llegar al tejido afectado, seguidos por los macrófagos y linfocitos. El desplazamiento del neutrófilo desde la luz de los capilares sanguíneos hasta la lesión en el tejido consta de varias etapas (6):

1. **Marginación:** contacto de los PMN con las paredes endoteliales a causa de la estasis vascular.
2. **Adherencia al endotelio:** de manera transitoria los neutrófilos se unen y se separan del endotelio por la interacción entre la selectina L (en los leucocitos) y la selectina E (endotelio) en un proceso denominado rodamiento. Luego, cuando las células se encuentran en reposo, interacciona la glicoproteína de superficie de los neutrófilos y la ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1) presente en las células endoteliales.
3. **Diapédesis:** proceso mediante el cual el neutrófilo migra a través del endotelio. Se activan las proteínas contráctiles, se introducen entre los espacios interendoteliales para llegar al espacio extravascular, y para ello, las células deben ser atraídas hacia el sitio de infección por un mecanismo denominado quimiotaxis y se consigue mediante diferentes moléculas como: IL-8, factor del complemento C5a, leucotrieno B4 y factor activador de plaquetas.
4. **Fagocitosis y muerte celular:** cuando los PMN llegan al sitio afectado, identifican a las moléculas específicas en la superficie del agente extraño y por consiguiente la eliminación de dicho invasor. Este proceso se ve facilitado por proteínas opsonizantes, como la inmunoglobulina o el fragmento C3b del complemento.

## Mastocitos

También llamados células cebadas, representan una de las primeras barreras innatas defensivas inmediatas frente al ingreso de los patógenos (7).

## Localización

Se encuentran mayoritariamente en el tejido conectivo y áreas donde exista facilidad de contacto con los microorganismos invasores como la dermis, cerca de los vasos sanguíneos, linfáticos, nervios, mucosas y submucosas del tracto digestivo, conjuntiva, y vías respiratorias. Son células de vida prolongada, aunque no se presentan en grandes cantidades en el organismo, su activación produce la liberación imprevisible de moléculas proinflamatorias frente a los patógenos (7). Durante las alergias e infecciones parasitarias, su número aumenta considerablemente (1,8).



## Estructura

Presenta un diámetro de 12  $\mu\text{m}$  con un núcleo ovoide. En los lisosomas, almacenan una gran cantidad de enzimas (lisozima, proteasas neutras, hidrolasas ácidas y arginasa) que destruyen componentes celulares y tisulares (1). Expresan en su superficie celular receptores tipo Toll (TLR) que interactúan con PAMP, lectinas que reconocen lipopolisacáridos, receptores Fc que les permiten reconocer IgM, IgG e IgE que se unen a los patógenos (opsonización) y receptores para varios factores del complemento (1,7).

## Funciones

Los Inician la inflamación y son responsables, junto con los basófilos y eosinófilos, de reacciones severas del sistema inmunitario como las reacciones alérgicas (7). Además, colaboran en el combate contra los parásitos y promueven la tolerancia a los injertos de piel.

Responde inmediatamente a lesiones físicas, químicas, infecciosas o traumáticas liberando mediadores vasoactivos e inflamatorios como la histamina, factores quimiotácticos, factor activador de plaquetas y leucotrienos produciendo vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar promoviendo la entrada de más células inflamatorias exacerbando la inflamación (1,9).

## Basófilos

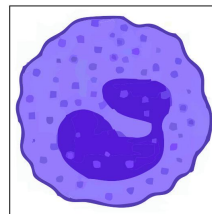
Son granulocitos cuyo aspecto es similar a los mastocitos, constituyen el 1% de los glóbulos blancos (3), y se originan en la médula ósea. Estas células no proliferan después de madurar y tienen una vida media de horas.

## Localización

Se encuentran principalmente en la sangre circulante, pero pueden migrar a los órganos linfoides y cooperar en el desarrollo de la respuesta de las citoquinas del grupo Th2 (10).

## Estructura

Poseen un núcleo lobulado y presentan muchos gránulos en su citoplasma que contienen proteoglicanos (sulfato de condroitina) y cristales de Charcot-Leyden. Después de la desgranulación, liberan una proteína específica llamada neurogranina y algunas moléculas de adhesión como ICAM-1, citoquinas como IL-3, IL-5 y GM-CSF, así como quimiocinas CCR2, CCR3, expresan receptores TLR2 y TLR4 (1).



**Ilustración 26.** Basófilo

## Funciones

Presentan un papel primordial frente a los parásitos; no obstante, junto con los mastocitos, son las principales células responsables de la inducción de las respuestas alérgicas inflamatorias mediadas por IgE (7). Aumentan el proceso inflamatorio y cooperan en la reparación de tejidos y la formación de nuevos capilares gracias al factor de crecimiento (VEGF) (1).

## Eosinófilos

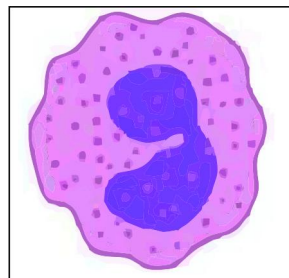
Son granulocitos derivados de la médula ósea que se encuentran distribuidos en distintas zonas ya sea en sangre, piel, médula ósea, timo y mucosas. Colaboran en la respuesta inmunológica innata enfrentándose a microorganismos lesivos que ingresan al organismo, y también participan en la presentación de antígenos a los linfocitos T (3). La función normal es destruir de forma directa a microorganismos invasores, y debido a que su respuesta es en gran medida tóxica tanto para el huésped como para el microorganismo, se los asocia con patologías autoinmunes, proliferativas y alérgicas. Presentan una vida media de 6 a 12 horas en la circulación, aunque en tejidos, como el conectivo, llegan a permanecer por varios días (8).

El daño tisular causado por los eosinófilos es evidenciado en los pacientes con eosinofilia, y su presencia suele ser indicativo de una inflamación alérgica crónica, además son responsables de producir lesiones respiratorias como en el asma crónico.

## Estructura

Expresan receptores Fc para IgG, IgA e IgE. El núcleo de los eosinófilos es lobulado y su citoplasma presenta gránulos de dos clases: gránulos primarios, pequeños similares a los PMN cuyo interior se encuentran las hidrolasas ácidas; y gránulos secundarios que contiene proteínas específicas del eosinófilo (proteína principal básica y la proteína catiónica del eosinófilo) que son tóxicas para los helmintos (10).

Además, contienen peroxidasa y neurotoxinas del eosinófilo que catalizan la producción de ácido hipocloroso o hipobromoso, que son tóxicos para los helmintos, protozoos y células del anfitrión (10).



**Ilustración 27.** Eosinófilo

## Funciones

Su principal participación es en la protección frente a infecciones originadas por parásitos, sobre todo helmintos, ayuda en la remodelación de tejidos e inmunomodulación. Estas funciones se llevan a cabo por la liberación de citoquinas, factores de crecimiento, prostaglandinas y leucotrienos (10). Son indispensables para la correcta supervivencia de células plasmáticas en la médula ósea y se asocian con los mastocitos para generar reacciones alérgicas (1,7).

## Macrófagos

Son leucocitos que intervienen en la defensa del organismo encargándose de fagocitar y eliminar a cualquier organismo invasor que ocasione daño, liberan factores que median el proceso inflamatorio y para la defensa del organismo (8,11).

Participa como célula presentadora de antígenos para la generación de la inmunidad adquirida, además tienen una vida media de larga duración e intervienen en lesiones inflamatorias después de transcurridas las primeras 8 a 12 horas (1,12).

### Formación de monocitos y macrófagos

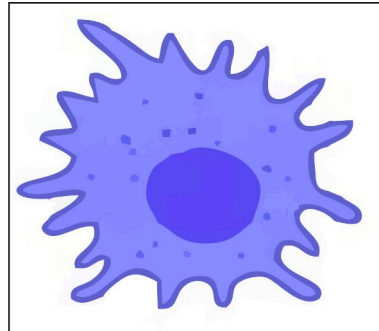
Se lleva a cabo en la médula ósea y aproximadamente cerca de 6 días, los progenitores gránulo-monocito (CFU-GM) se convierte en un precursor monocitario común que genera pro-monocitos y por consiguiente los monocitos que circulan en el torrente sanguíneo y permanecen cerca de uno a tres días. Sin embargo, al cabo de un tiempo, los monocitos se extravasan a los tejidos, pueden diferenciarse en distintos tipos celulares dependiendo del tejido y ambiente molecular (1,7,8).

**Tabla 5.** Localización de macrófago

FAGOCITOS MONONUCLEARES	
LOCALIZACIÓN	NOMBRE MACRÓFAGO
Hígado	Células de Kupffer
Pulmones	Macrófagos alveolares
Tejido conectivo	Histiocitos
Hueso	Osteoclastos
Piel	Células de Langerhans
Sistema nervioso central	Microglía

## Estructura

Presentan un único núcleo y proyecciones citoplasmáticas (filopodios) que permiten la movilidad de la célula (8). Posee receptores y moléculas que facilita el reconocimiento de los patógenos e interactuar con otras células, los más relevantes son: receptores de superficie (TLR) que reconocen a los PAMP, receptores para el factor C3 del complemento, moléculas CMH-I y CMH-II y moléculas de adherencia ICAM-1 y selectina L que facilitan su extravasación a los tejidos (1,10).



**Ilustración 28.** Macrófagos.

## Activación

Cuando los macrófagos están inactivos, se encuentran vigilando los tejidos no inflamados identificando a los patógenos y restos celulares; cuando detecta un agente extraño a través de los receptores de membrana, principalmente TLR, se activan y liberan una gran cantidad de las citoquinas como el TNF, IL-1 o IL-8, indispensable para iniciar la inflamación y el reclutamiento celular (7).

También tienen como objetivo destruir a los microorganismos patogénicos a través de procesos como pinocitosis el cual ingiere material soluble extracelular o fagocitosis mediada por receptor que interioriza a los microorganismos patógenos en compartimentos vesiculares intracelulares que se unen con los lisosomas (fagolisosoma) y son destruidos e hidrolizados a péptidos que se incorporan al CMH-II para presentarlos a los linfocitos T CD4+ (6,8).

## Funciones

Además de la capacidad fagocítica, tienen un papel crucial en el desarrollo, homeostasis y reparación de tejidos mediante la estimulación de la angiogénesis y la fibrosis que promueven la reparación de los tejidos dañados, estimulación de las células madre y progenitoras locales, antitumoral, inmunoreguladoras y eliminación de células autólogas. En una infección, se liberan diversos factores en el sitio afectado mediante la liberación de factores quimiotácticos por parte de los linfocitos T, los cuales tienen la capacidad de activar macrófagos y aumentar el número de células inflamatorias como linfocitos, neutrófilos y fibroblastos (8).

## Fagocitosis

La ingestión y destrucción de los agentes extraños es uno de los mecanismos más importantes de defensa. Entre los mecanismos usados está la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) y la digestión proteolítica (8). La ingestión de células muertas del organismo como parte del proceso de limpieza después de la lesión o infección celular promueven la secreción de citoquinas, las cuales se unen a receptores productores de señales en otras células para que participen en el mecanismo de defensa (10).

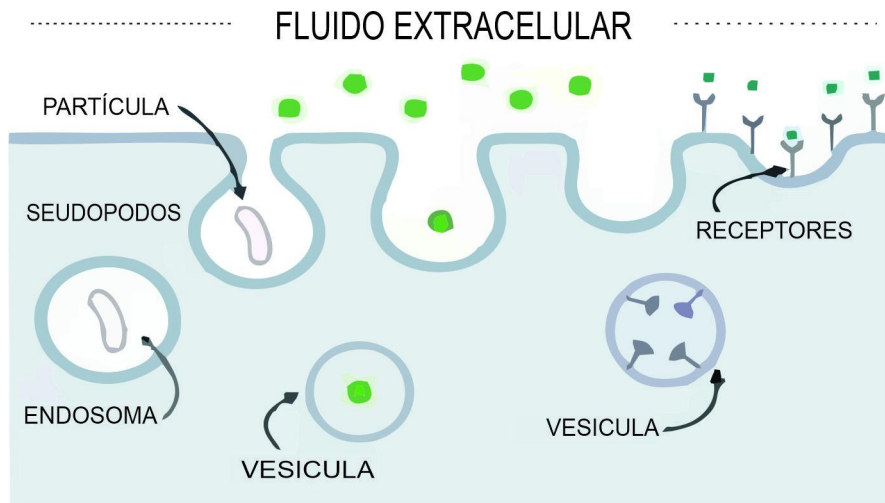


Ilustración 29. Endocitosis-pinocitosis-Endocitosis mediada

## Plaquetas

Tiene su origen en la médula ósea a partir de los megacariocitos; son células que carecen de núcleo con un tamaño aproximado de 2  $\mu$ m de diámetro, presentan tres tipos de gránulos: alfa, densos y lisosomales (8). Son elementos ideales para iniciar una respuesta inmunitaria adecuada contra patógenos, secretando sustancias antibacterianas y quimioquinas que ayuden a reclutar otras células inmunitarias al sitio de lesión. Tanto la hemostasia y/o trombosis, como la respuesta inmune parecen apoyarse de la activación plaquetaria (13).

Las plaquetas poseen en su  $\alpha$ -gránulos que continenen proteínas antibacterianas (trombocidinas) que se liberan tras la activación. Además, las plaquetas activadas por patógenos son capaces de activar a los neutrófilos, los cuales liberan ADN en forma de trampas extracelulares o NET que inactivan a los microorganismos patógenos (13).

## Endotelio

Las células del endotelio participan en la modulación de la respuesta inflamatoria. Cuando se activan por medio de citoquinas inflamatorias como IL-1 o TNF se genera un incremento de la expresión de moléculas de adhesión para distintas células circulantes inflamatorias, que permiten la extravasación de las mismas hacia el lugar donde se encuentra la infección (8).

En condiciones fisiológicas, el endotelio vascular mantiene un estado anticoagulante pero ante la generación de un daño, este cambia de conformación a un estado procoagulante, lo que produce la creación de un trombo que disminuye la hemorragia y el reclutamiento de células del sistema inmune que evitan la entrada de agentes externos (14).

## Resumen

La inflamación es un proceso complejo, que es caracterizado por la modificación local y una coordinación de los vasos sanguíneos con el tejido conectivo, de tal manera se relaciona al proceso de reparación el cual consiste en la regeneración de células parenquimatosas dañadas con la cicatrización por la proliferación de tejido fibroblástico. Participan varios tipos de células como: granulocitos, monocito/macrófagos, plaquetas, endotelio vascular y fibroblastos, estos últimos con un importante rol en la inflamación crónica. Se caracteriza a nivel clínico por la presencia de calor, rubor, tumor, dolor y pérdida de función.

## Consideraciones clínicas

### **Agranulocitosis medicamentosa**

La agranulocitosis es un estado patológico poco frecuente y una de las causas de leucopenia grave, puede ser de origen central o periférico, con afectación de la granulopoyesis o lesión de los granulocitos maduros. En algunos casos, los pacientes presentan trastorno agranulocítico de manera espontánea, aunque es común que esté asociado con medicamentos y tratamientos como sulfonamidas, medicamentos antitiroideos, quimioterapia, fenotiazinas o radiación (15).

Los medicamentos pueden producir agranulocitosis por tres mecanismos (15):

- Citotoxicidad directa sobre la médula ósea o la célula.
- Sensibilidad anormal de los precursores mieloides a concentraciones terapéuticas del fármaco o metabolitos.
- Inmunológico por hipersensibilidad alérgica.

## **Anafilaxia**

La anafilaxia se define como una reacción de hipersensibilidad de tipo 1 mediada por inmunoglobulina E, es sistémica, de instauración rápida y puede ser mortal, debido a mecanismos inmunológicos y no inmunológicos; con el establecimiento de sintomatología clínica secundarios a la liberación excesiva de mediadores por parte de los mastocitos y basófilos. Las manifestaciones clínicas se generan a nivel cutáneo, respiratorio, cardiovascular y digestivo. Dentro de la definición no incluye el término shock anafiláctico, debido a que la hipotensión y shock no se presentan generalmente en todos los casos (16,17).

## **Caso clínico**

Paciente de 51 años, de sexo masculino, que acuden al servicio de emergencias por presentar dolor abdominal tipo cólico de 6 días de evolución, indicó que durante ese lapso de tiempo se automedicó con analgésicos y antiespasmódicos sin presentar mejoría, al cuadro clínico se añadió distensión abdominal y sensación de náusea (18).

Como antecedentes patológicos importantes, diagnóstico de asma bronquial de 15 años de evolución con tratamiento intermitente con salbutamol. Al examen físico, en la inspección: abdomen distendido; auscultación: ruidos hidroaéreos abolidos; percusión: timpanismo colónico; palpación superficial y profunda: intenso dolor abdominal con signo de Mussy + y consecutivamente evolucionó a irritación peritoneal generalizada (18).

En la biometría hemática se encontró: leucocitosis moderada con neutrofilia, que orienta en una reacción inflamatoria, y en conjunto con la sintomatología se consideró el diagnóstico de abdomen agudo de tipo quirúrgico; al mismo tiempo, llamó la atención la hipereosinofilia debido a que, por lo general, se presenta en cuadros de alergias e infecciones parasitarias intestinales (18).

En el Rx de abdomen, a nivel de la fosa ilíaca derecha se observa radioopacidad, presencia de íleo a nivel de mesogástrico, aire en la ampolla rectal y opacidad de las sombras de los músculos ilíacos. En la ecografía abdominal, a nivel de la fosa ilíaca derecha, se observó imágenes cilíndricas con aspecto de diana que se encuentran rodeadas de contenido anecoico relacionado con líquido libre (aproximado 20-30 cc) en fondo de saco, signo de proceso inflamatorio (18).

Se realizó una laparotomía exploratoria en donde se identificaron asas distendidas, y en el íleon, a 80 cm de la válvula ileocecal, se presentaron cambios en la coloración con presencia de petequias. Además, abundante líquido libre serosanguinolento en cavidad y se tomó una muestra para análisis. Se resecó 10 cm aproximadamente de íleon para su análisis patológico. Luego, se procedió con el cierre de la cavidad abdominal y enviado a sala de recuperación (18).

El resultado de anatomía patológica indicó: íleon presenta, a nivel macroscópico, cambio de coloración, y microscópico, se observó infiltrado de células tipo polimorfonucleares eosinófilos maduros en serosa y capa muscular. En el análisis bioquímico del líquido peritoneal: Aspecto serosanguinolento, leucocitos  $< 50/\text{mm}^3$ , eosinófilos  $> 100/\text{mm}^3$ . Resultando en el diagnóstico de enteritis eosinofílica (18).

Paciente presentó evolución favorable durante los 5 días de permanencia hospitalaria, luego de lo cual recibe alta médica. En el control a los 10 días se evidenció una evolución clínica favorable con el retiro de puntos de sutura de piel, fue revalorado a los 30 días con buen proceso de cicatrización, abdomen sin patología aparente y paciente en buen estado general (18).

La enteritis eosinofílica es una enfermedad primaria poco frecuente que se manifiesta con un infiltrado eosinofílico excesivo en la mucosa intestinal y presenta sintomatología gastrointestinal diversa e inespecífica conforme a la profundidad de la mucosa, ocasionando en última instancia complicaciones severas (19).



## Actividades

1. ¿De qué manera se da la inflamación?

---

---

---

---

---

---

---

---

2. Escriba el concepto de:

**Neutrófilo:**

**Basófilo:**

**Eosinófilo:**

3. Describir los fagocitos mononucleares:

---

---

---

---

---

---

---

---

4. Cómo funcionan las plaquetas en la inmunidad

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

5. Escriba verdadero (V) o falso (F) según corresponda.

- A. Los neutrófilos son los principales fagocitos que se encuentran en la sangre periférica y corresponde al 50-70% ( )
- B. Los macrófagos residentes en la piel se denominan histiocitos ( )
- C. Los mastocitos, presentan gránulos con enzimas que participan en la destrucción de componentes celulares y tisulares ( )
- D. Los eosinófilos pertenecen al grupo de las células fagocíticas ( )

6. Una con líneas según corresponda.

Neutròfilos	●	●	Tiene un papel primordial frente a los parásitos.
Mastocitos	●	●	Su presencia suele ser indicativo de una inflamación alérgica crónica.
Basòfilos	●	●	Liberan mediadores vasoactivos e inflamatorios como la histamina.
Eosinòfilos	●	●	Participa como célula presentadora de antígenos (CPA)

3. En el siguiente cuadro, coloque las funciones de las plaquetas y endotelio en la inmunidad.

<b>PLAQUETAS</b>	<b>ENDOTELIO</b>

## Glosario

- 1. Hipersensibilidad:** Reacción inmunitaria exagerada anormalmente fuerte del organismo que produce un cuadro patológico como rechazo a una sustancia, especialmente un medicamento o una vacuna, causando trastornos, incomodidad y a veces, la muerte súbita.
- 2. Neurotoxina:** Una clase extensa de sustancias químicas exógenas neurológicamente dañinas que pueden causar efectos adversos en la función tanto del tejido nervioso en desarrollo como en el maduro.
- 3. Parasitosis intestinales:** Son infecciones del tubo digestivo, que pueden producirse por la ingestión de quistes de protozoos, huevos o larvas de gusanos.
- 4. Angiogenia:** Proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos.
- 5. Fibrosis:** Formación patológica de tejido fibroso en un órgano del cuerpo.
- 6. Autólogo:** Término médico adaptado de la palabra inglesa autologous para designar a los trasplantes y las transfusiones en las que la misma persona es a la vez donante y receptora.
- 7. Peroxidasa:** Tipo de enzima muy extendido en todo el árbol filogenético de la vida.
- 8. Hidrolasa:** Enzima capaz de catalizar la hidrólisis de un enlace químico.
- 9. Megacariocito:** Son células muy conspicuas que forman parte del tejido hematopoyético de la médula ósea y de otros tejidos hematopoyéticos.
- 10. Antígeno:** Sustancia que al introducirse en el organismo induce en éste una respuesta inmunitaria, provocando la formación de anticuerpos.
- 11. Permeable:** capacidad que tiene un material de permitirle a un fluido que lo atraviese sin alterar su composición.
- 12. Polimorfonucleares:** hace referencia a los leucocitos neutrófilos y, de forma genérica, aunque más desacertada, a todos los leucocitos granulocitos del sistema inmunitario.
- 13. Metaloproteinasas:** Es una enzima que genera proteólisis, y que en su funcionamiento es necesaria la presencia de metales como átomos de zinc o cobalto.
- 14. Quimotripsina:** Consiste en una cadena polipeptídica de 245 residuos, con cinco enlaces disulfuro siendo una enzima digestiva encargada de degradar las proteínas de los alimentos en el intestino.
- 15. Gránulos:** Cualquier estructura apenas visible por microscopio óptico.

**16. Helmintos:** Sinónimo de verme o gusano, sin valor clasificatorio, que se usa sobre todo en parasitología, para referirse a especies animales de cuerpo largo o blando que infestan el organismo de otras especies.

**17. Proteolítica:** Degradación de proteínas ya sea mediante enzimas específicas, llamadas peptidasas, o por medio de degradación intracelular.

**18. Inmunoreguladoras:** Sustancia que estimula o deprime el sistema inmunitario, y puede ayudar al cuerpo a combatir el cáncer, las infecciones u otras enfermedades.

**19. Antitumoral:** Relacionado a cualquier sustancia química, sintética, externa o interna que impide el crecimiento anormal de las células.

**20. Polisacáridos:** Moléculas formadas por la unión de una gran cantidad de monosacáridos. Se encuentran entre los glúcidos, y cumplen funciones diversas, sobre todo de reservas energéticas y estructurales.

## Referencias bibliográficas

1. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
2. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
3. Parham P. Inmunología. 4a ed. Saavedra JLM, editor. Editorial El Manual Moderno S. A. de C. V. 2016.
4. Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 13a ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
5. Fernández IV. El neutrófilo como célula reguladora y efectora en la respuesta inmune alérgica [Internet]. Universidad de Sevilla; 2012. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=109052>
6. Kumar V, Abbas A, Aster J. Patología Estructural y Funcional. 9a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
7. Monserrat Sanz J, Gómez Lahoz AM, D. y Prieto Martín A. SRM. Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. Medicine. 2017; 24 (24): 1369–78.
8. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. Inmunología Básica y Clínica. 1a ed. Machala: 2015.
9. Ortiz LMG. Alergias y el sistema inmune: una revisión desde el aula. Revista Facultad de Ciencias de la Salud UDES. 2014; 1 (1): 43–51.
10. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 9a ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
11. Delves P, Martin S, Burton D, Roitt I. Roitt - Inmunología. Fundamentos. 12a ed. Madrid: Panamericana; 2014.
12. Murphy K, Walport M, Travers P. Inmunobiología de Janeway. 7a ed. McGraw-Hill; 2014.
13. Rivera J, Palma-Barqueros V, Vicente V, Lozano ML. Funciones no hemostáticas de las plaquetas. Hematología. 2018; 22: 299–303.
14. López-Bago A, Reyes REG, Santana JER, Jiménez JR. Inmunidad e inflamación en el proceso quirúrgico. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2018; 61 (4): 7–15.
15. Valiente OD, Sánchez MS, Martín MMP. Drug-induced agranulocytosis. Rev Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2017; 21 (5): 760–4.

16. Londoño J, Raigosa MM, Vásquez M, Sánchez J. Anafilaxia: estado del arte. *Iatreia*. 2018; 31 (2): 166–79.
17. Sienra-Monge JJJ, Navarrete-Rodríguez EM, Chávez-Flores U, Lezana-Fernández MA, Baeza-Bastarrachea RA, Baeza-Bacab MA, et al. Anafilaxia en niños y adultos: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev CONAMED*. 2019; 24 (3): 107–64.
18. Avilés PAS, Avilés JJS, Cordero RMS. Enteritis eosinofílica, una causa extraña de abdomen agudo. Reporte de caso clínico. *Rev Fac Cienc Méd Univ Cuenca*. 2020; 38 (2): 39–46.
19. Muñoz-Guzmán M, Hernández-Suyo A, Deriaz-Alvarez J, Rodríguez-Hurtado D. Gastroenteritis eosinofílica: A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol*. 2017; 37 (2): 177–81.

# Células linfoides en la inmunidad innata<sup>1</sup>

## Objetivos

- Reconocer las células linfoides en la inmunidad innata.
- Identificar los diferentes procesos en los cuales participan las células linfoides dentro de la inmunidad innata.
- Aprender las funciones y características de cada una de las células linfoides de la inmunidad innata.

## Introducción

Frente al ingreso de diferentes microorganismos patógenos, el sistema inmune actúa mediante dos clases de inmunidad: la innata y la adaptativa que se diferencian uno de otro debido a que la inmunidad innata no posee especificidad a la hora de enfrentarse contra agentes extraños y carece de memoria para una posible reinfección, en contraste con la inmunidad adaptativa que posee una respuesta muy específica.

Las células linfoides innatas son consideradas como mediadores de la homeostasis y patología inmunitaria. Son linfocitos que carecen de receptores de reconocimiento de antígenos, y a diferencia de los linfocitos T y B, no sufren los procesos de selección y expansión clonal en el timo. En cambio, su activación se genera por citoquinas y señales de peligro que se originan en los tejidos afectados produciendo más citoquinas que dirigen la respuesta inmunitaria hacia un tipo específico de célula para limitar el proceso lesivo (1–3).

---

<sup>1</sup>En este capítulo se dará a conocer las diferentes células linfoides que participa en la inmunidad innata, su estructura y respectivas funciones en los que participa para la defensa contra patógenos.

---



En este capítulo se describe la clasificación de las células linfoides que participan en la inmunidad innata, actuando inmediatamente en el primer encuentro contra un microorganismo patógeno. Las células linfoides innatas son:

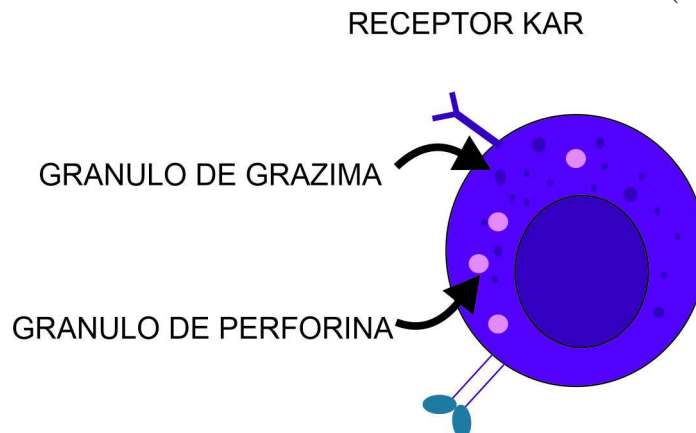
- Células asesinas naturales (NK, natural killer)
- Linfocitos delta y gamma
- Linfocitos B1
- Células asesinas naturales invariantes (iNKT)

## Células asesinas naturales (NK, NATURAL KILLER)

Son células citotóxicas naturales, pero, a diferencia de los linfocitos T citotóxicos (TCD8+), no precisan de la exposición a antígenos para mediar su efectividad (4). Representan del 5 al 20% de los linfocitos circulantes en los seres humanos (5). Se originan a partir de las células madres linfoblásticas por efectos de las IL-3, IL-7, IL-15, esta última induce la migración de los NK a los ganglios linfáticos y al bazo, donde se realiza el proceso de maduración gracias al efecto producido por citoquinas IL-12, IL-15 e IL-18 producidas por las células dendríticas (6,7). Las células NK se encuentran en la mayoría de los órganos como la médula ósea, pulmón, ganglios linfáticos, sangre periférica, bazo e hígado (8).

### Estructura

Las células NK poseen morfología linfoide, teniendo como característica esencial la presencia de gránulos líticos citoplasmáticos que están constituidos por perforinas y granzimas, caracterizados por presentar varias glicoproteínas de membrana asociadas a lisosomas (LAMP) en la membrana (4).



**Ilustración 30.** Estructura de los NK.

Expresan varios miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF), como ligando Fas (FasL) y el ligando inductor de la apoptosis relacionado con el TNF- $\beta$  (TRAIL), que inducen la apoptosis de las células diana mediante la unión a sus receptores Fas o TRAILR, respectivamente (8).

La regulación de la función efectora de las células NK está dada por un equilibrio entre los receptores inhibidores y activadores, existen dos grupos de receptores: los KAR (Killer Activation Receptor) que se encargan del reconocimiento de células alteradas por infecciones virales e inducen a su apoptosis; y KIR (Killer Inhibitory Receptor) que reconoce varias formas de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase 1 (CMH-I) que se expresan en todas células del organismo y mantiene tolerancia inmunitaria (4,6,8).

### **Funciones**

- Los linfocitos NK cumplen múltiples funciones entre las cuales se encuentran:
- Capacidad citotóxica mediada por receptores de membrana y gránulos líticos.
- Capacidad citolítica dependiente de anticuerpo (ADCC).
- Intervienen en el rechazo de trasplantes.
- Regulan la respuesta inmune destruyendo células neoplásicas.

Son las células más importantes en la inmunidad innata debido a que participan en la defensa inmunitaria eliminando por acción citotóxica directa o con la producción de citoquinas activadoras de otras células del sistema inmunitario a células que son invadidas por microorganismos, en particular virus, o células neoplásicas o con estrés celular, permitiendo una reacción mucho más inmediata que el sistema inmune adaptativo (7).

Algunas células tumorales que han sido infectadas por ciertos virus pierden la expresión de la molécula CMH de clase 1 y por lo tanto pueden escapar al control de los linfocitos T citotóxicos, y en ese caso las células NK son muy eficientes en la detección y eliminación de estos tipos de células (9).

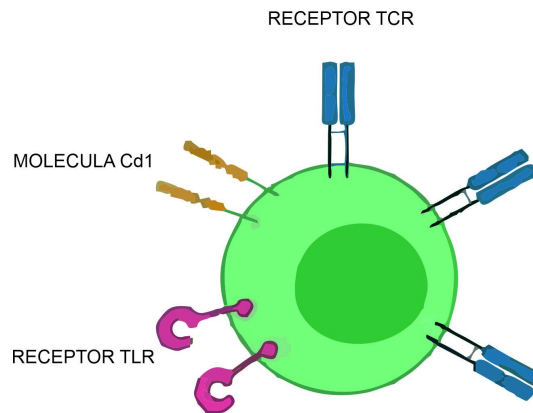
## **Linfocitos (Gamma y Delta)**

Son un prototipo de células T “no convencionales” y se caracteriza por la expresión del receptor de célula T (TCR) compuesto por cadenas gamma y delta. La mayoría de las células T gamma delta se activan a través de procesos independientes al complejo mayor de histocompatibilidad, debido al rápido reconocimiento de células infectadas y estresadas, produciendo citoquinas y quimiocinas (9).

Se originan en la médula ósea, maduran en el timo y se programan en la periferia, se ubican principalmente en las mucosas del tracto digestivo, respiratorio y genitourinario, así como la piel y el hígado (9).

### Estructura

Su morfología es muy similar a la de los NK que expresan una serie de receptores como los TCR y TLR. Por medio de moléculas de CD1 reconoce antígenos, componentes lipídicos como fosfolípidos, glucolípidos, oligonucleótidos y fosforilados que se encuentran presente en las moléculas extrañas (10).



**Ilustración 31.** Estructura de los linfocitos gamma delta

### Funciones (7,11):

- Reconocer la presencia de patógenos o moléculas del estrés celular.
- Responden a estímulos de IL-1, IL-2, IL-5 E IL-7.
- Ayudan en la defensa contra nocardia, listeria, mycobacterium, plasmodium y virus de Epstein Barr.
- Liberan quimiocinas para atraer a los PMN y monocitos.

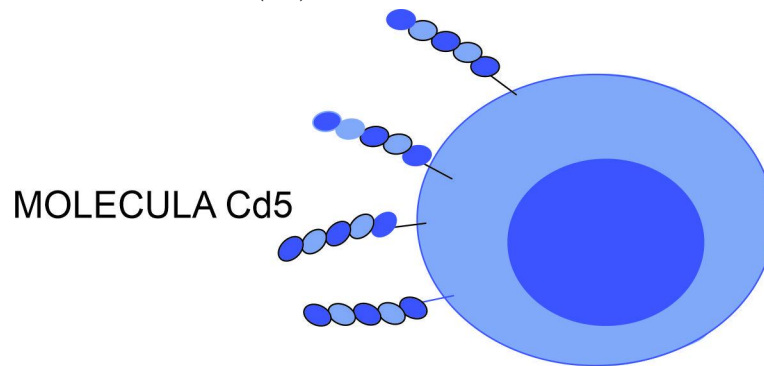
## Linfocitos B1

Los linfocitos B constituyen poblaciones B1 y B2 que se distinguen por el fenotipo, ontogenia, localización y producción de anticuerpos. Los linfocitos B2, o linfocitos B clásicos, generan anticuerpos de alta afinidad en respuesta a estímulos externos y son primordiales para el sistema inmune adaptativo. Se originan de la médula ósea y se encuentran en tejidos linfoides como el bazo. Por otra parte, los linfocitos B1 se generan a partir de progenitores del hígado embrionario y permanecen generalmente en las cavidades peritoneal y pleural. Producen anticuerpos naturales

de manera espontánea en ausencia de un proceso infeccioso o de inmunización y son fuentes considerables de IgM natural circulante que mantienen la homeostasis tisular al reclutar fagocitos o activar el complemento para eliminar las células apoptóticas o con estrés oxidativo (12–14).

### Estructura

En su superficie celular expresa la molécula CD5 que es parte del complejo antígeno-receptor y actúa como inhibidor de la señalización tanto de TCR como de BCR, y esta molécula se encuentra en las células T, y permitió identificar en primer lugar a los linfocitos B1 como células diferentes a los linfocitos B clásicos (13).



**Ilustración 32.** Estructura de los linfocitos B1

### Funciones (7,11,14)

- Producción de IgM natural que proporciona protección inmunitaria contra un sin número de patógenos y reducen el riesgo de sepsis.
- Participan en el procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T.
- Participa en la defensa microbiana y la homeostasis inmunitaria.
- Estimular directamente a los LB sin necesidad de colaborar con los LT.

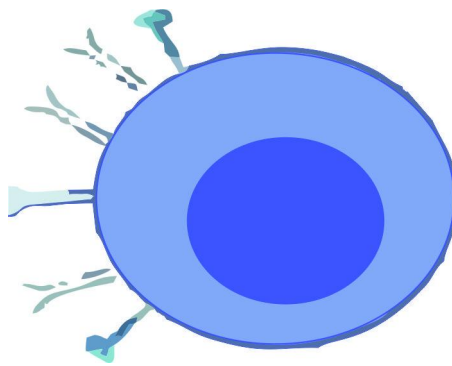
## Células naturales killer invariante (iNKT)

Son un subconjunto único de linfocitos T innato que se asemejan tanto en fenotipo y función a las células natural killer, así como también a los linfocitos T de memoria. Secretan varias citoquinas que influyen muchas respuestas inmunitarias; a pesar de tener especificidades de receptor de linfocitos T, las células iNKT se diferencian en el timo en distintos subconjuntos que son similares a los linfocitos T ayudantes o helper de tipo 1 (Th1), Th2 y Th17 subpoblaciones de los linfocitos T CD4+ (15,16).

## Estructura

Son una población particular de linfocitos T que expresan un receptor de célula T (TCR) semivariable, compuesto por una cadena invariante  $V\alpha 24J\alpha 18$  que se combina con un conjunto limitado de cadenas  $\beta$  ( $V\beta 11$ ) con el propósito de reconocer antígenos lipídicos (17).

Expresan de manera abundante el receptor para la IL-2, citoquina con la cual llevan a cabo su proceso de activación, también producen Th1, que secretan iNKT. Fuente: Elaboración propia.  $IFN-\gamma$ , IL-2 y  $TNF-\beta$ , activando a los macrófagos. En contraste con los Th2, que producen IL-4, IL-5, IL-10, e IL-13, responsables de una respuesta por anticuerpos e inhiben las funciones del macrófago (7,11).



**Ilustración 33.** Estructura de los linfocitos iNKT

## Funciones (11,18):

- Producir rápidamente citoquinas como el  $IFN-\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-13 e IL-17A.
- Estimulan las respuestas inmunes innatas al activar las células presentadoras de antígenos (CPA) y NK.
- Intervienen en respuestas inmunes tanto innatas como adquiridas contra microorganismos patógenos (bacterias, hongos, virus y parásitos protozoarios).
- Participa en el asma bronquial desviando la respuesta Th1 a una respuesta Th2.

## Resumen

Las células NK son células linfoides que se encuentran dentro de la inmunidad innata, aunque, se describió otro grupo de células de morfología linfoide, que expresan un marcador hematopoyético (CD45) se denominan células linfoides innatas debido a que carecen de los receptores específicos para antígenos generados por recombinación genética y tampoco sufren

de mecanismos de selección y expansión clonal en comparación con los linfocitos T, B y NKT. Las células linfocíticas innatas se activan en respuesta a MAMP, citoquinas, mediadores liberados por tejidos lesionados (alarminas), neuropéptidos, hormonas y eicosanoides; además participan en la respuesta inmunitaria contra infecciones y contribuyen al mantenimiento y restablecimiento de la homeostasis tisular. Con el paso del tiempo, varias investigaciones en el campo de la inmunología sobre las células linfocíticas innatas se han reforzado, dentro de la práctica clínica todavía es un tema poco conocido el cual debe tener su importancia para el establecimiento de un buen diagnóstico.

## Caso Clínico

Paciente de 10 años, sexo femenino, sin antecedentes personales ni familiares de interés y con esquema de vacunación completa se encuentra en seguimiento en la consulta de enfermedades infecciosas pediátricas tras ser diagnosticada de parotiditis izquierda por virus de Epstein-Barr (VEB), confirmado mediante serología. Luego de 12 meses, refiere otros tres episodios de parotiditis, de igual forma en la glándula izquierda, de vez en cuando acompañados de fiebre, cefalea inespecífica o síntoma catarral (19).

Entre las pruebas complementarias para estudio de parotiditis recurrente, se realizó una ecografía cervical, que reveló una glándula moderadamente aumentada de tamaño, de ecoestructura heterogénea y pequeñas áreas hipoeoica en su interior que correspondían a sialectasias o infiltración linfocitaria (19).

Se solicitó hemograma, frotis de sangre periférica, bioquímica, coagulación, perfil férrico, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, despistaje de celiaquía, subpoblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas, complemento y estudio serológico frente a virus de la inmunodeficiencia humana, VEB, VHB y C, citomegalovirus y paramixovirus. Los resultados no presentaron alteraciones significativas salvo un déficit de células natural killer (NK): 4,68% del total de poblaciones linfocitarias; 94 cél/ $\mu$ l (valor de referencia 200-400 cél/ $\mu$ l) (19).

Es una enfermedad benigna cuyo tratamiento es sintomático: analgesia, adecuada higiene oral, masajes de la glándula parotídea y calor local. Es de curación espontánea con la llegada de la pubertad en el 90% de casos. Sin embargo, en algunos casos esta patología persiste en la edad adulta. Dado que la etiología puede ser múltiple debido a factores hereditarios, infecciones víricas o bacterianas, alergias, malformaciones congénitas o manifestaciones locales de enfermedades, es útil tener en cuenta la posible relación causal entre el déficit de células NK y el desarrollo de parotiditis recurrente para sus posteriores estudios (19).

## Actividades

1. Enumere cuales son las Células Linfoides de la Inmunidad Innata

---

---

---

---

---

2. Explique que constituye el mecanismo de citotoxicidad en las NK.

---

---

---

---

---

3. Si las células NK derivan de la línea linfoide ¿Por qué se consideran células de la inmunidad innata y no de la adquirida como los otros linfocitos?

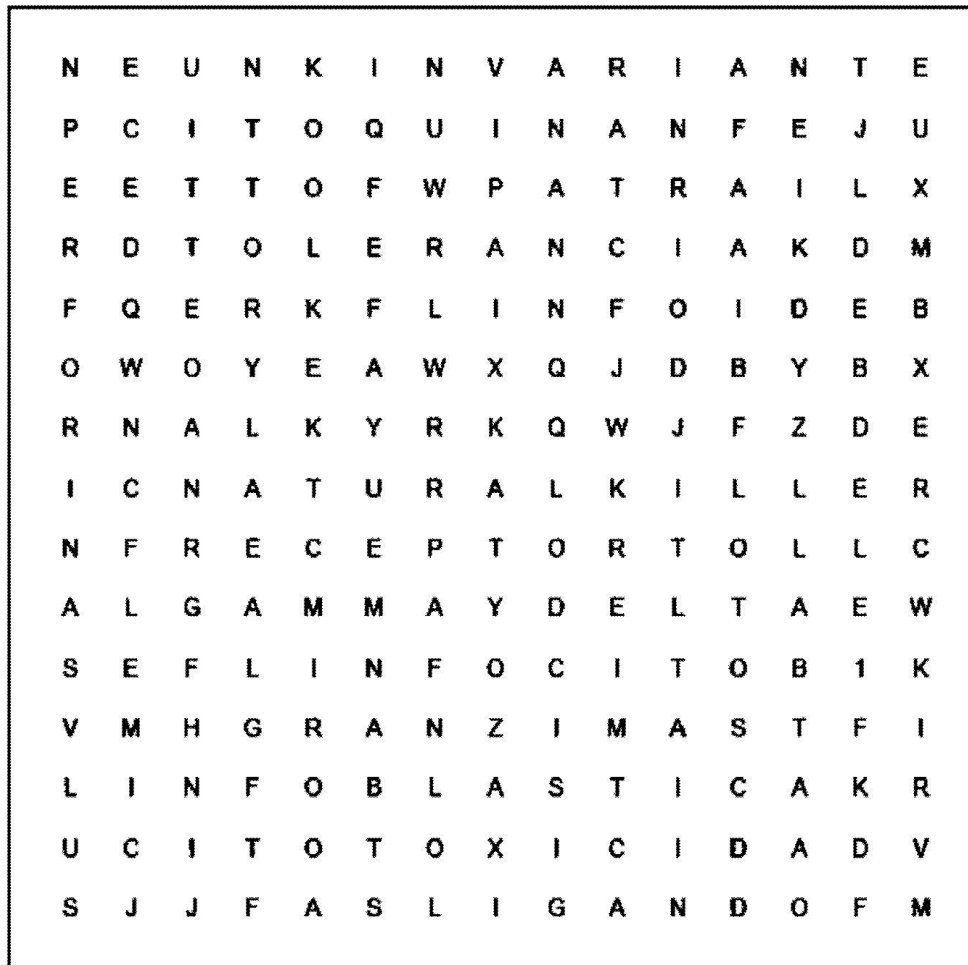
---

---

4. Mediante un cuadro indique la localización de cada una de las células linfoides de la inmunidad innata

--

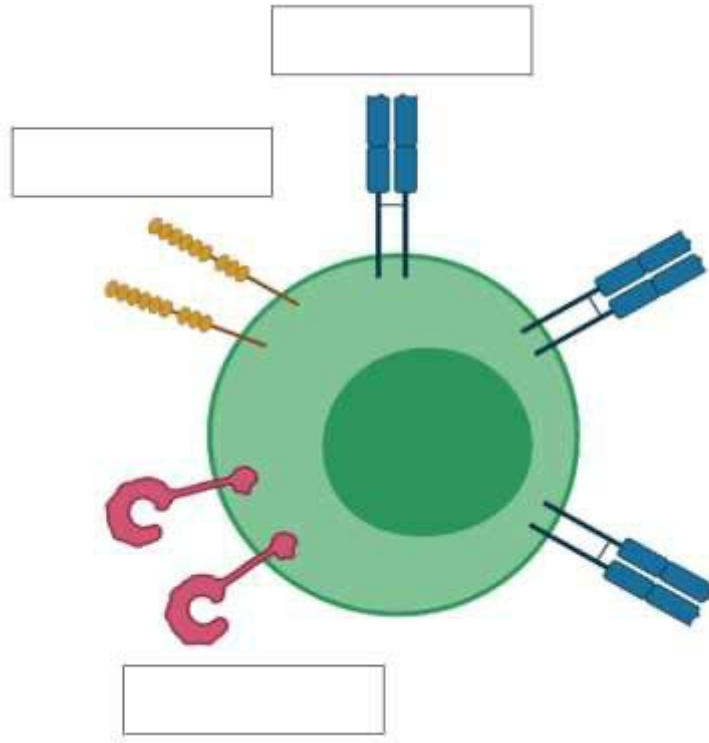
5. Encontrar las palabras en la sopa de letras en relación al tema de las células linfoides innatas.



CITOQUINA	CITOTOXICIDAD
FASLIGANDO	GRANZIMAS
KAR	KIR
LGAMMAYDELTA	LINFOBLASTICA
LINFOCITOB1	LINFOIDE
NATURALKILLER	NKINVARIANTE
PERFORINAS	RECEPTORTOLL
TOLERANCIA	TRAIL



6. Colocar los respectivos nombres de los receptores del linfocito gamma y delta.



7. Colocar el nombre de las células a las que pertenece cada receptor de superficie de membrana.

Receptor KAR y KIR	Receptor TCR, CD1 y TLR	Molecula CD5	Receptor V $\alpha$ 24J $\alpha$ 18 e IL-2

## Glosario

- 1. Proliferación:** Es el crecimiento o multiplicación de células de tejidos.
- 2. Microorganismos:** Los microorganismos son aquellos organismos que, por su tamaño reducido, son imperceptibles a la vista. También denominados “microbios”, estos organismos cuentan con una organización biológica muy básica: una proporción importante de ellos cuentan con apenas una única célula.
- 3. Patógenos:** Los patógenos son agentes infecciosos que pueden provocar enfermedades a su huésped. Este término se emplea normalmente para describir microorganismos como los virus, bacterias y hongos, entre otros.
- 4. Basófilos:** Los basófilos son muy importantes para el sistema inmunológico. Son un tipo de célula inmunitaria, formada en la médula ósea, con pequeñas partículas que tienen enzimas que se liberan durante las reacciones alérgicas y el asma.
- 5. Eosinófilos:** Los eosinófilos son uno de los distintos tipos celulares que forma parte del sistema inmunitario. Estas células participan en la respuesta inmune ante infecciones, pero pueden estar implicadas en variedad de patologías, como procesos inflamatorios o alergias.
- 6. Neutrófilos:** Un neutrófilo es un tipo de glóbulo blanco, un tipo de granulocito y un tipo de fagocito.
- 7. Inmunidad innata:** El sistema inmune innato brinda una temprana e inespecífica respuesta contra los microorganismos
- 8. Subpoblación:** Nivel demográfico inferior al que permite que una población se constituya en sociedad.
- 9. Canónico:** La palabra canónico es lo relativo al canon, palabra que deriva del griego “kanon” de donde pasó al latín “canon” siendo su significado el de regla o norma
- 10. Mucosa:** Revestimiento interior húmedo de algunos órganos y cavidades del cuerpo (como la nariz, la boca, los pulmones y el estómago). Las glándulas de la mucosa producen el moco (líquido espeso y resbaloso). También se llama membrana mucosa.
- 11. Origen:** Fenómeno o hecho que es el principio, causa o motivo de otro fenómeno o hecho o de una cosa.
- 12. Membrana:** La membrana de la célula, también llamada membrana citoplasmática, se encuentra en las células y separa su interior del medio exterior que las rodea.
- 13. Receptores:** Los receptores de superficie celular son proteínas ancladas a la membrana que se unen al ligando en la parte exterior de la célula.

**14. Inhibición:** Suspender transitoriamente una función o actividad del organismo mediante la acción de un estímulo adecuado.

**15. Tolerancia:** La tolerancia inmunitaria se define como la ausencia específica de respuesta del sistema inmunitario frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno.

**16. Telómero:** Extremo de los brazos de un cromosoma, que evita que se adhiera a otros cromosomas.

**17. Maligna:** Término que describe las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control e invaden los tejidos cercanos. Es posible que las células de las neoplasias malignas también se diseminen a otras partes del cuerpo a través de los sistemas sanguíneo y linfático.

**18. Neoplasia:** En general, los tumores ocurren cuando las células se dividen y se multiplican excesivamente en el cuerpo. Normalmente, el cuerpo controla la división y el crecimiento de las células. Se crean nuevas células para reemplazar a las viejas o para desempeñar nuevas funciones.

**19. Hiperplasia:** En la hiperplasia, hay un aumento del número de células en un órgano o un tejido, que parecen normales al microscopio.

**20. Hipertrofia:** La hipertrofia, como es bien conocida, hace referencia al aumento del tamaño de la célula, pudiendo esta dividirse en sarcoplasmática (aumento de tamaño de los elementos no contráctiles) o sarcomérica (aumento de tamaño de los elementos contráctiles)

## Referencias bibliográfica

1. Zwirner NW, Fuertes MB, Domaica CI. Las células linfoides innatas. Los nuevos actores en la homeostasis tisular y las respuestas inflamatorias. *Medicina*. Buenos Aires. 2019; 64 (3): 564–9.
2. Ruiz-Sánchez BP, Cruz-Zárate D, Estrada-García I, Wong-Baeza I. Las células linfoides innatas y su papel en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64 (3): 347–63.
3. Mjösberg J, Spits H. Human innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138 (5): 1265–76.
4. Pontrelli P, Rascio F, Castellano G, Grandaliano G, Gesualdo L, Stallone G. The Role of Natural Killer Cells in the Immune Response in Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2020; 11: 1454.
5. Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. *Front Immunol*. 2018; 9: 1869.
6. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
7. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. *Inmunología de Rojas*. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
8. Crinier A, Narni-Mancinelli E, Ugolini S, Vivier E. SnapShot: Natural Killer Cells. *Cell*. 2020; 180 (6): 1280–1280.
9. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015
10. Delves P, Martin S, Burton D, Roitt I. *Roitt - Inmunología. Fundamentos*. Madrid: Panamericana; 2014. 548 p.
11. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. *Inmunología Básica y Clínica*. 1a ed. Machala: 2015.
12. Laule CF, Odean EJ, Wing CR, Root KM, Towner KJ, Hamm CM, et al. Role of B1 and B2 lymphocytes in placental ischemia-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019; 317 (4): H732–42.
13. Smith FL, Baumgarth N. B-1 cell responses to infections. *Curr Opin Immunol*. 2019; 57: 23–31.

14. Enyindah-Asonye G, Nwankwo A, Hogge C, Rahman MA, Hait SH, Hunegnaw R, et al. A Pathogenic Role for Splenic B1 Cells in SIV Disease Progression in Rhesus Macaques. *Front Immunol.* 2019; 10: 511.
15. Fatma Zehra Hapil GW. The interaction between invariant Natural Killer T cells and the mucosal microbiota. *Immunology.* 2018; 155 (2): 164.
16. Catherine M. Crosby MK. Tissue-specific functions of invariant natural killer T cells. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18 (9): 559.
17. Baena A, Gómez-Giraldo L, Carreño LJ. Mecanismos de activación de las células T asesinas naturales invariantes (iNKT). *Iatreia.* 2016; 29 (1): 51–64.
18. Kinjo Y, Takatsuka S, Kitano N, Kawakubo S, Abe M, Ueno K, et al. Functions of CD1d-Restricted Invariant Natural Killer T Cells in Antimicrobial Immunity and Potential Applications for Infection Control. *Front Immunol.* 2018; 9: 1266.
19. Berzosa López R, Piñeiro Pérez R, Figueroa Ospina L, Gallego Gómez P. Parotiditis recurrente y déficit de células natural killer: ¿coincidencia o patogenia? *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2019; 21 (81): e11–3.

# Sistema de complemento<sup>1</sup>

## Objetivos

- Reconocer los componentes que intervienen en la cascada del complemento, sus vías de activación y las correlaciones patológicas asociadas a su desregulación mediante la recopilación bibliográfica para mayor comprensión de la temática.

## Introducción

El sistema de complemento es un conjunto de proteínas solubles y receptores de membrana las cuales intervienen en la defensa del anfitrión contra agentes infecciosos, microbios y en reacciones inflamatorias patológicas. Este sistema se activa a través de tres vías: la vía alternativa o de properdín, clásica y la vía de las lectinas, las cuales se diferencian porque su estímulo activador es diferente al igual que las moléculas y componentes que participan en su fase inicial, sin embargo, las tres vías convergen en la unión de una C3 convertasa con actividad de C5 convertasa y en la formación del complejo de ataque a la membrana y lisis del microorganismo. De manera general, la activación de este sistema de complemento es fundamental en la defensa del anfitrión debido a su participación en el proceso inflamatorio por medio de las anafilotoxinas y también se encargan de favorecer a la fagocitosis debido a que actúan como opsoninas, marcando al agente agresor para su posterior eliminación con ayuda de los fagocitos.

---

<sup>1</sup>En este capítulo dará a conocer el complejo sistema de complemento esencial en la respuesta inflamatoria, para la defensa del organismo frente agentes extraños, sus funciones, vías de activación y las moléculas y componentes implicados en su actividad.

---

# Sistema de complemento

El sistema de complemento está formado por un conjunto aproximado de 30 proteínas, las cuales son sintetizadas en su mayoría por el hígado, por receptores de membrana para esas proteínas y por moléculas reguladoras que inhiben su activación al cumplir con su determinada función (1). Este sistema forma parte del componente humoral del sistema inmune innato o inespecífico en conjunto con los fagocitos, es decir que pertenecen a la primera línea de defensa del organismo (1). La característica principal de este sistema es que una vez activo, sus proteínas actúan en forma de cascadas con la finalidad de eliminar el agente invasor, y de paso, dar inicio al proceso inflamatorio.

## Funciones

- Opsonización
- Liberación de péptidos quimiotácticos
- Activación de la fagocitosis
- Amplificación de la inflamación
- Lisis del agente invasor
- Sirve como puente entre la inmunidad innata y la adquirida, debido a que estimula a los linfocitos B para que produzcan más anticuerpos y a la diferenciación de los linfocitos T reguladores.
- Participan en el transporte e inactivación de complejos inmunes y la eliminación de cuerpos apoptóticos (1,2)

## Nomenclatura

El término complemento que se le atribuye a este sistema es debido a que cumple un rol importante complementando la acción de los anticuerpos. Algunas de estas moléculas se denominan componentes y, por ello, se designan con la letra C y un número para identificarlos (C1 a C9). Estos componentes suelen ser zimógenos (1).

Para activarse requieren escindir una porción proteica de bajo peso molecular (identificada con la letra a [C4a]) de una de mayor peso molecular (identificada con la letra b [C4b]). Cuando uno de estos fragmentos se inactiva se agrega la letra i antes de la C (iC3b) (2).

Las proteínas del complemento se activan en cascada para formar el complejo de ataque a la membrana (MAC), provocando la lisis de los microorganismos invasores y de la eliminación de los inmunocomplejos (1). Este método permite amplificar la respuesta inmunitaria. El sistema que se activa en forma de cascada se debe a la actividad de las proteasas de parte de sus componentes, las cuales son enzimas que actúan hidrolizando a otras proteínas del sistema. La activación de un componente hace que se implemente el siguiente, y el proceso conduce a la

formación de los complejos de moléculas del componente terminal C9, que actúan como poros poniendo en contacto directo el citoplasma de la célula atacada con el medio extracelular.

Como consecuencia de la activación del sistema, se originan también moléculas con funciones biológicas importantes, como los fragmentos C3b y C4b, que favorecen la opsonización e ingestión por los fagocitos de microorganismos y partículas extrañas, y los fragmentos C3a, C4a y C5a que actúan como anafilotoxinas, induciendo la respuesta inflamatoria (1).

### Componentes

La cascada de activación se desarrolla en tres fases: reconocimiento, activación y ataque a la membrana. En la fase inicial de cada vía de activación participan factores diferentes como C1q, C1r, C1s, C2 y C4 para la vía clásica; Factores B, D y Properdín, C3a para la vía alterna y la lectina ligadora de manosa (MBL), ficolinas y proteasas de serina, MASP1 y MASP2, para la vía de las lectinas (2).

Se debe señalar que la fase de activación de cada vía es diferente, pero su semejanza radica en que las tres convergen en la unión de una C3 convertasa y la posterior formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) con la participación de factores C5, C6, C7, C8 y C9, en algunos libros no se toma en cuenta esta vía, pero podemos decir que esta vía en donde convergen las tres vías se la puede denominar como la vía común.

La mayoría de las proteínas de este sistema a excepción del C1q, factor D y C 7 se sintetizan en el hígado. Los factores que participan en las etapas iniciales de la vía clásica (C1, C2, C4 y C3), la producen también los macrófagos. De hecho, macrófagos y células epiteliales de bazo, timo, intestino y corazón, son la principal fuente del factor C1q (2). Los PMN (polimorfonucleares) producen Properdín. En el bazo, células como los fibroblastos, los adipocitos, neumocitos y células dendríticas también participan en la formación de varias proteínas de complemento (2).

CÈLULA	PROTEÍNA
Macrófagos	C1,C2,C3,C4, C1q
Bazo	C6,C8,C1q
Riñón	C3,C4
Fibroblastos	C2,C3,C5,C9
Neumocitos	C3,C9
CD	C1q,C4BP,C7,C8
PMNs	Factor P,C7,C6,C3
Adipocitos	Factor D

**Ilustración 34.** Células que participan en la producción de las proteínas del complemento.



En la tabla 6 y 7 se menciona a todas las proteínas que forman parte del sistema de complemento, tanto proteínas activas, receptores y moléculas inhibidoras, reguladoras de la actividad del complemento.

**Tabla 6.** Proteínas del sistema de complemento y sus funciones.

Proteína	Fragmentos activos	Función
C1	C1q C1r C1s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconoce a Fe de IgM y algunas IgG</li> <li>• Fragmenta a C1s, C2 y C4</li> </ul>
C2	C2a C2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formación del C3 convertasa de la vía clásica y la de las lectinas.</li> </ul>
C3	C3a C3b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafilatoxina (C3a), Favorecer a la fagocitosis, opsonización.</li> <li>• (C3b) acción de enzima C3 convertasa.</li> </ul>
C4	C4a C4b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activación del C3 por vía clásica y de lectinas.</li> <li>• Acción de Opsonina</li> </ul>
C5	C5a C5b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafilatoxina (C5a)</li> <li>• Formación del complejo de ataque a la membrana (CAM)</li> </ul>
C6	-	Citotoxicidad mediada por el CAM.
C7	-	
C8	-	
C9	-	
Factor B	Ba	
Factor D	Bb	Activa y fragmenta el factor B
Factor P	-	Formación de un complejo C3bBbP más estable y con actividad de C3 convertasa en la vía alterna.
MBL	-	Reconoce polisacáridos que se encuentran en la superficie de bacterias o virus.

C4bBP	-	Inhibidor del fragmento C4b.
Factor H	-	Favorece la rotura de C3b por FI.
Factor I	-	Genera iC3b, inactivando a C3b
C1INH	-	Inhibe a C1 de la vía clásica y a las MASP de la vía de las lectinas.
CR1 (CD35)	-	• Cofactor de factor I para generar iC3b. Inhibe la formación de C3bBb.
MCP(CD46)	-	Cofactor de factor I para generar iC3b.
DAF(CD55)	-	Disocia a C3 convertasa e inhibe la formación de C3bBb.
CD50	-	Inhibe la formación de CSb-9 (CAM).
Proteína S		Inhibe la formación del CAM.
Clusterina		• Inhibe la inserción del CAM en la membrana. Inhibe la C5 convertasa de la vía alterna.

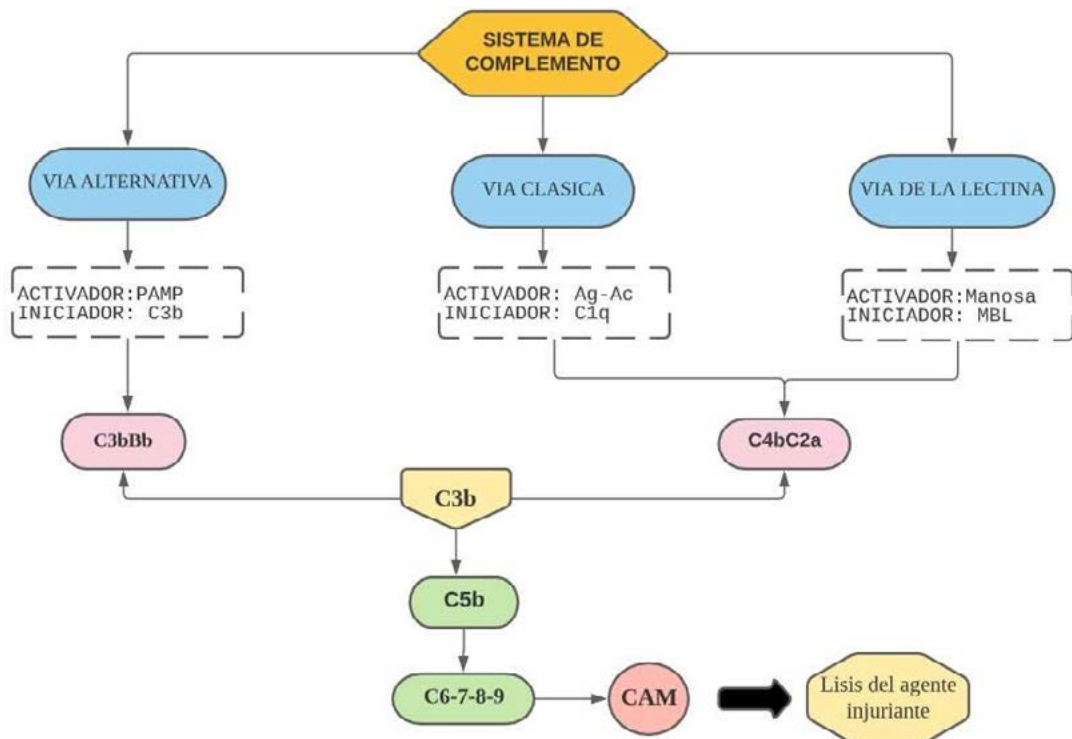
**Tabla 7.** Receptores del sistema de complemento y sus funciones.

Receptor	Células que lo expresan:	Función
C1R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monocitos/macrófagos</li> <li>• Neutrófilos, linfocitos T y B</li> </ul>	<p>En fagocitos funcionan como opsoninas.</p> <p>En eritrocitos favorecen el aclaramiento de complejos Ag-Ac por el hígado.</p>
C2R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitos B</li> <li>• Células dendríticas foliculares</li> <li>• Células epiteliales</li> </ul>	<p>En linfocitos B es parte del correceptor B y favorece la respuesta de reconocimiento al antígeno.</p> <p>En células dendríticas foliculares, favorece el atrapamiento de complejos Ag-Ac en la zona marginal.</p>
C3R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monocitos/ macrófagos</li> <li>• Neutrófilos</li> <li>• Células cebadas</li> <li>• NK</li> </ul>	Opsonización Migración de fagocitos

## Vías del complemento

El sistema de complemento se activa por medio de tres vías: la vía alterna o de properdín, la vía de las lectinas y la vía clásica, las cuales difieren en el estímulo inicial que activan la cascada y en los componentes que reconocen dichos estímulos. En la etapa final estas tres vías convergen en una sola para formar poros en la membrana del agente invasor o extraño sobre las que actúan generando su lisis.

La vía clásica se inicia por la activación del complejo C1, ya sea por la unión de C1q de manera directa sobre la superficie del patógeno, o a través del reconocimiento de complejos antígeno-anticuerpo. La vía de las lectinas se activa por el reconocimiento de residuos de manosa en la superficie de bacterias o virus, por medio de la MBL y la ficolina. La vía alterna se inicia cuando un componente del complemento, C3, se activa de forma espontánea y se une a la superficie de un patógeno.



**Ilustración 35.** Vías del Complemento: Cada vía presenta su activador y su iniciador, pero todas convergen en formación de la c3 convertasa y el complejo de ataque a la membrana.

## Vía alternativa o de properdín

Requiere en un inicio cuatro proteínas: C3, factor B, factor D y factor P.

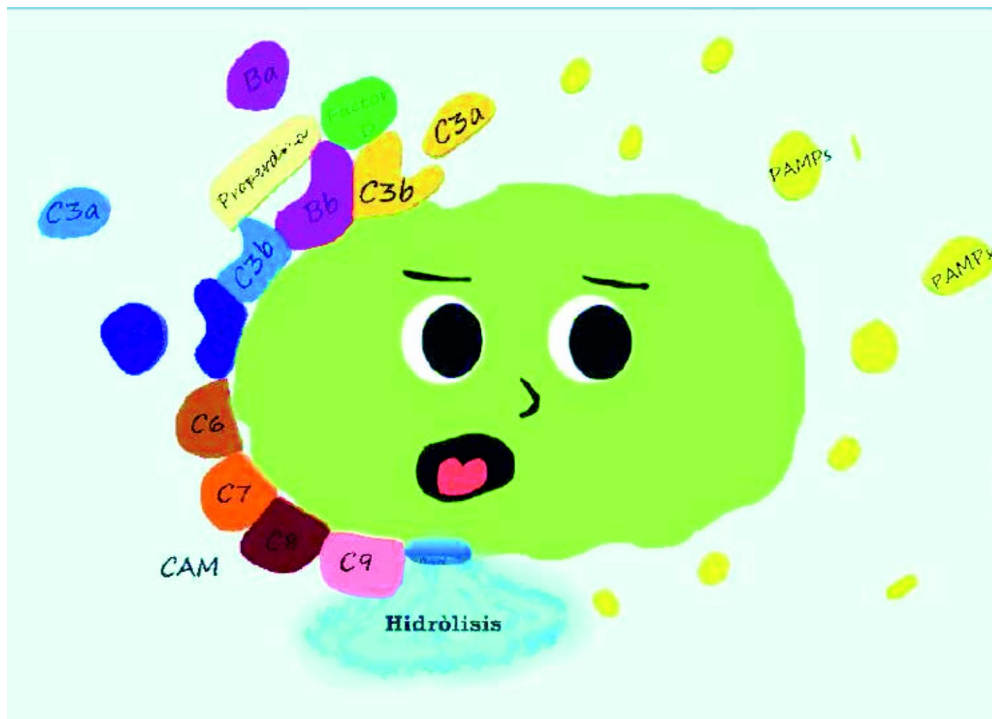


Ilustración 36. Vía alternativa

La unión de C3b a una superficie bacteriana inicia la cascada enzimática característica del sistema de complemento. Con la unión del factor D al Factor B permite que este se fragmente y libere su molécula de bajo peso molecular (Ba) y la de mayor peso (Bb) se une a C3b formando el complejo C3bBbC3b el cual tiene acción como C3 convertasa lo cual permite perpetuar el circuito de fragmentación de C3. Cuando a este complejo se le une una C3b se forma un complejo C3b2Bb el cual tiene actividad de C5 convertasa (incluso este complejo también se puede formar por la unión del factor P y formar un complejo C3bBbP el cual luego se transforma en C3bBbC3b), lo cual quiere decir que permite la fragmentación de la proteína C5, C5a se libera con su función de anafilotoxina y C5b se une a la superficie del patógeno en conjunto con las demás proteínas del complejo. Finalmente, C5b atrae a las proteínas C6, C7, C8 que forman el complejo de ataque a la membrana y por último C9, que es una proteína formadora de poro, que con la ayuda de C8 forma un anillo compuesto por 12 o más moléculas de C9, el cual perfora la membrana del patógeno y permite su lisis por hidrólisis terminando con su muerte y con la liberación de PAMPs.

## Vía de las lectinas

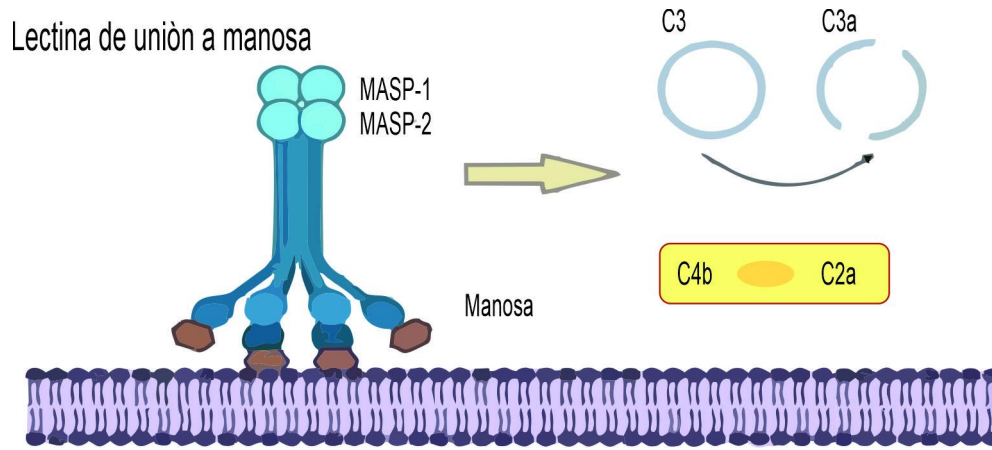


Ilustración 37. Vía de las lectinas. Ejemplificación: Vía de las lectinas.

Las proteínas MASP1 y MASP2 son activadas mediante la proteína MBL que unida a azúcares actúan sobre C4 y C2 para formar C3 convertasa C4b2a que transforma a C3 en C3b y su fragmento C3a. El complejo C4b2a3b activa a C5 produciendo C5b y C5a; de aquí en adelante la activación del resto de los componentes del complemento (C6, C7, C8 y C9) ocurre como en las vías clásicas y alternativas (1).

Además de su alta afinidad a la manosa, la lectina MBL se une a moléculas que tiene residuos de N-acetilglucosamina, N-acetilmanosamina, fucosa, maltosa y glucosa, presente en la superficie de distintos microorganismos y exhibe actividad microbicida mediante el efecto lítico de los últimos componentes del complemento o al promover su fagocitosis (1,3).

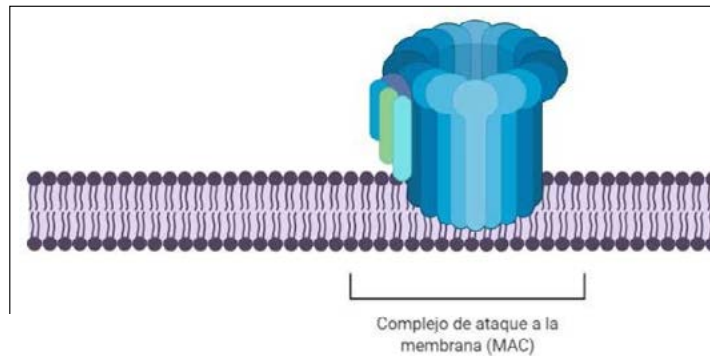
## Vía clásica

Ésta comienza cuando el anticuerpo se une a la superficie celular y termina con la lisis de la célula. La vía clásica de activación del complemento incluye los siguientes componentes (1,3):

- **Complejos antígeno-anticuerpo:** La activación del complemento se inicia cuando dos o más fragmentos Fc de los anticuerpos en los complejos inmunes reaccionan con el componente C1; la interacción ocurre a través del subcomponente C1q, requiriendo para ello al menos una molécula de IgM o dos moléculas de IgG situadas en estrecha proximidad.
- **Enzimas del complemento:** C1 está constituido por 3 subcomponentes (C1q, dos de C1r y dos de C1s). Cr1 y C1s son proenzimas que, al activarse, adquieren actividad de proteasa. C1r actúa sobre C1s y, C1s sobre C4 y C2. Los productos formados son C4b, C2a y dos péptidos pequeños C4a y C2b. C4b se une firmemente a la superficie del patógeno en conjunto con C2a, forman el complejo C4bC2a con actividad de C3 convertasa. La C3 convertasa hidroliza a C3, generando C3b y C3a. El fragmento C3b se une al complejo C4bC2a reclutando a una C5 y forman el complejo (C4b2a3b)

el cual hidroliza a C5 liberando el C5a y activando a C5b el cual reclutara a los demás componentes útiles en la formación del MAC.

- **El complejo de ataque a la membrana:** Está formado por los componentes C5b, C6, C7, C8 y un polímero de C9. Esto propicia alteración en la estructura de la membrana que facilitan la penetración parcial de C8 y la polimerización e inserción de C9. El MAC causa la destrucción lítica de las células al favorecer la desorganización de los lípidos de la membrana y al producir en ella poros o agujeros a través de los cuales ocurre la salida y entrada de agua, iones y macromoléculas.



**Ilustración 38.** Complejo de ataque a la membrana (MAC).

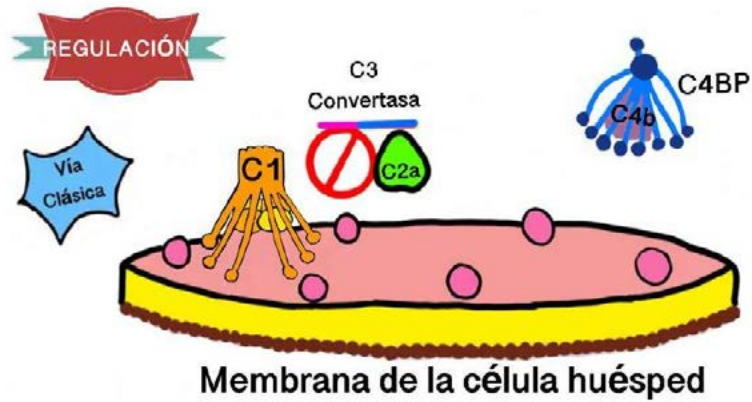
## Regulación de complemento

En ocasiones el sistema de complemento puede llegar a ser desfavorable al actuar en ciertas células. Por esta razón se requiere evitar que el proceso se difunda más de lo que se necesite. De tal manera este mecanismo está regulado por (1):

1. La labilidad de varios de sus componentes facilita que haya una desactivación efímera de estos cuando no se desarrollan con la célula diana entre sí, para iniciar la cascada.
2. Otro mecanismo muy importante es la acción de proteínas que se encargan de regular diferentes componentes del complemento.

Por ejemplo, las células sanas se protegen de la vía clásica con la síntesis de la proteína C1 inhibitoria, que bloquea la activación de la C1.

Si no se consigue parar el complemento en C1, las células sanas también expresan una proteína ligadora de C4: que es la C4bp, que atrapa a C4b e impide la formación de C3-convertasa clásica.



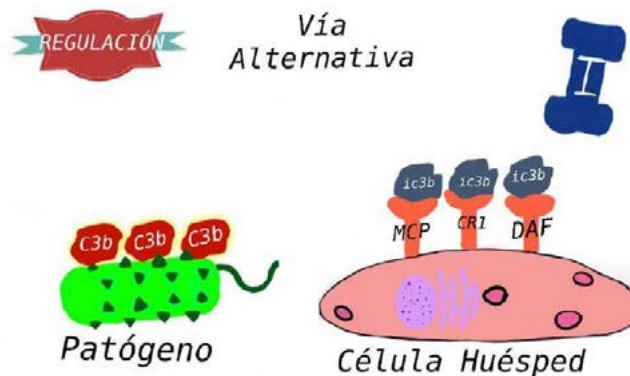
**Ilustración 39.** Regulación Sistema de complemento. Ejemplificación vías del Sistema de Complemento.

Para evitar que C3b se una espontáneamente a las células del huésped, existe el factor I que inactiva C3b dando lugar a iC3b.



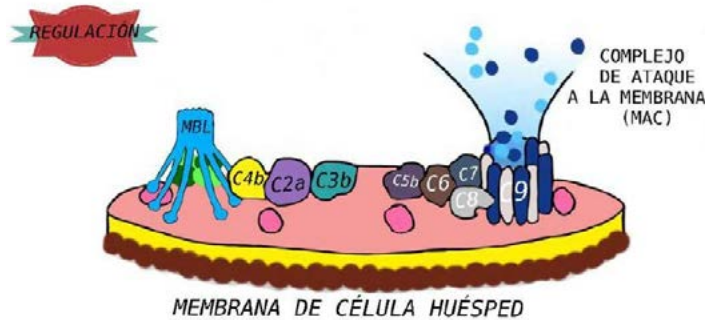
**Ilustración 40.** Regulación Sistema de complemento. Ejemplificación vías del Sistema de Complemento.

Para proteger solo las células del huésped, estas expresan proteínas tales como MCP, CR1 o DAF que atrapan a C3b de la membrana y promueven el factor I para bloquear el complemento.



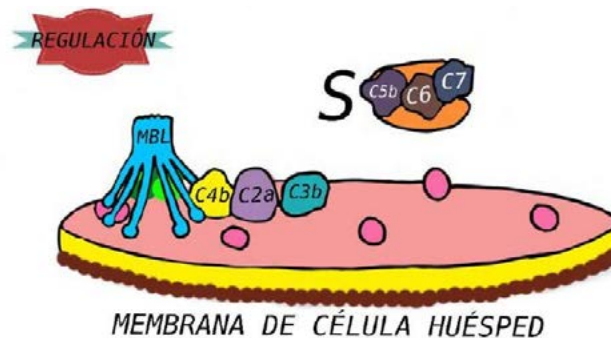
**Ilustración 41.** Regulación Sistema de complemento. Ejemplificación vías del Sistema de Complemento.

Finalmente, la formación del complejo de ataque de la membrana es también un punto de control.



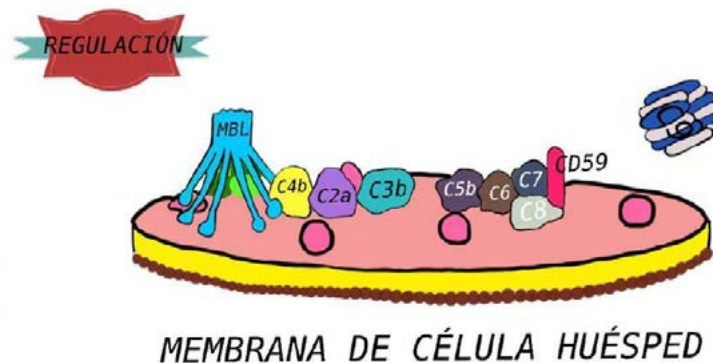
**Ilustración 42.** Regulación Sistema de complemento. Ejemplificación vías del Sistema de Complemento.

Existe la proteína S que bloquea el inicio de la formación de complejo, impidiendo la inserción a la membrana de C5b a C7.



**Ilustración 43.** Regulación Sistema de complemento. Ejemplificación vías del Sistema de Complemento.

Por otra parte, CD59 bloquea la formación del complejo de ataque a la membrana en el último paso, impidiendo la unión de C9 y la formación del poro (4).



**Ilustración 44.** Regulación Sistema de complemento. Ejemplificación vías del Sistema de Complemento.



## El complemento y la respuesta inmunológica adaptativa

La relación de linfocitos T con las APC (células presentadoras de antígeno) ocasiona la regulación positiva y la liberación de componentes de la vía alterna del complemento (C3, factor B y factor D). Dicho proceso mencionado da como resultado el aumento de activación producida por linfocitos T a través del reconocimiento de C3a y C5a. Este proceso incrementa la proliferación y reduce la muerte celular programada (apoptosis) de células linfoides.

Al unirse a sus receptores en las APC, incita la liberación de citoquinas y aumenta la expresión de moléculas coestimuladoras lo que beneficia que la respuesta inmunológica de los linfocitos T aumenta y dé como resultado una respuesta de tipo Th1. Los linfocitos T reguladores, o también denominados Treg, se encargan de generar C3aR y C5aR y por último inhibir la función de los linfocitos T. El acontecimiento mencionado con anterioridad se ha relacionado con el desarrollo de ciertas enfermedades que afectan al sistema inmune (2).

## Efectos de C3a, C4a y C5a en la respuesta inflamatoria

En la presente tabla se muestra la caracterización que tienen en común C3a, C4a y C5a

**Tabla 8.** Acción de proteínas de complemento.

C3a	C4a	C5a
Se enlazan a su debido receptor dando como resultado una respuesta inflamatoria.		
Ayudan a la contracción del músculo liso.		
Aumentan la permeabilidad vascular.		

### C5a y C3a actúan (4):

- A nivel de las células endoteliales y se encargan de aumentar la producción de moléculas de adhesión e involucra anticuerpos, complemento y fagocitosis en el sitio de infección.
- Favorecen la llegada de las células presentadoras de antígeno a los ganglios linfáticos.
- Promueven los mastocitos que se encuentran en las submucosas y aumenta la excreción de histamina y TNF- $\alpha$ .
- Una vez se encuentran en el plasma, son metabolizadas arduamente por las carboxipeptidasas plasmáticas y las dispersa en partículas menos potentes: C3aDesArg y C5aDesArg.

## C5:

- Molécula proteica que se encarga de precursar la formación de la C5a y C5b.
- Produce cambios tanto en neutrófilos como en monocitos para incrementar su fijación en las paredes endoteliales e ir al sitio donde se encuentra el antígeno.
- Actúa en la quimiotaxis de leucocitos.
- El efecto que produce la C5a es gracias al enlace con su receptor C5aR.
- Un receptor secundario de C5a es C5aL2 (al igual que C5aR son proteínas estructurales de la membrana).
- C5aR se expresa en la superficie celular en cambio C5aL2 de la misma manera lo realiza en las vesículas intracelulares (1).

El sistema del complemento está integrado por un conjunto de más de 50 proteínas solubles y de membrana que se activan de forma secuencial en forma de cascada enzimática que debe ser estrechamente regulada (5). La activación de este sistema consiste en formar un recubrimiento proteico, sin el cual muchas bacterias resistieron la fagocitosis, en especial las cubiertas por gruesas cápsulas de polisacárido (6).

Su activación como defensa del anfitrión contra agentes patógenos lo realiza a través de tres vías: La vía alternativa, clásica y la vía de las lectinas. Las funciones principales al momento de realizar su activación son la opsonización, favorece al proceso de fagocitosis, se encarga además de la producción de citoquinas, anafilotoxinas y de la activación y quimiotaxis de células fagocíticas o inmunitarias con la única finalidad de amplificar la respuesta inmune y con ello destruir con éxito al agente injuriante. Su activación como defensa es muy beneficiosa pero cuando esta se presenta de una manera prolongada desencadena cierto proceso patológicos que ponen en riesgo la salud del individuo, por tal motivo, este sistema es regulado por moléculas inhibitoras de la actividad del complemento que una vez que se cumple el objetivo de eliminación del invasor, se activan y permite a su vez regular, modular la activación del sistema de complemento.

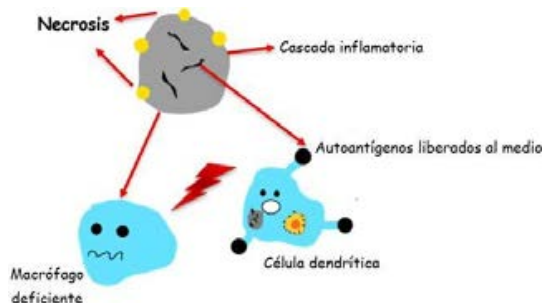
## Correlaciones clínicas

### Sistema de complemento en enfermedades

**Enfermedades renales:** El riñón es un órgano con capacidad de producir factores de complemento, en los glomérulos se produce el factor C1q, sintetizado en las células mononucleares y epiteliales, el cual cumple una función importante en el aclaramiento de complejos inmunes y los cuerpos apoptóticos; mientras que el factor D es un componente de la vía alterna del complemento, su función es la supresión humoral de agentes infecciosos (1). Los componentes de los complementos C2, C4, C3 y factor B son expresados por los túbulos renales siendo deficientes como reguladores del complemento, y presentando vulnerabilidad del túbulo renal al ataque del complemento. Las células epiteliales glomerulares, endoteliales, mesangiales y las de los túbulos proximales tienen la capacidad de secretar C3 en grandes cantidades (1). La deficiencia hereditaria de C3 es común las infecciones recurrentes bacterianas y la glomerulonefritis. El sistema de complemento en el riñón al ser activado secunda la inflamación y el desarrollo de diferentes tipos de glomerulonefritis, como la nefritis lúpica, la nefropatía por IgA, el síndrome de Goodpasture o ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) (1).

**Lupus eritematoso sistémico (LES):** Enfermedad autoinmune, donde los anticuerpos reaccionan contra componentes intra y extracelulares, ocasionando lesiones renales, dermatológicas y tisulares. Se presencian auto anticuerpos o linfocitos T que reaccionan contra los antígenos propios; dichos anticuerpos poseen reactividad limitada o persistente, reconociendo muchos antígenos del huésped, por lo general son IgM (1). Los autoanticuerpos son capaces de inducir la opsonización de factores solubles o de células, la activación de la cascada de complemento, e interferir con la función fisiológica de las moléculas solubles o de las células (1).

Las características del LES son hiperactividad generalizada del sistema inmunológico humoral, hipersensibilidad sistémica de los linfocitos B e hipergammaglobulinemia policlonal. El daño que se produce en los tejidos en el LES ocasionado por la adherencia de autoanticuerpos y complejos inmunes (1). La forma grave del LES está asociada a la deficiencia de C1q debido a la sobreproducción de autoanticuerpos anti DNA y la acumulación de células apoptóticas (1).



**Ilustración 45.** LES: Defectos en la depuración de células apoptóticas en enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

**Diabetes mellitus:** En la diabetes mellitus tipo 2 se presenta la acumulación extracelular de fibras de péptido amiloide, mediada por ácidos grasos en grandes cantidades, activando la vía de C1q, produciéndose una respuesta inflamatoria y activación de macrófagos y posteriormente la muerte de las células  $\beta$  pancreáticas (1). El depósito del MAC, y la interacción de las mismas fibras de amiloide con el C4BP y el factor H, inhiben la activación del complemento en los islotes de Langerhans. En la diabetes mellitus tipo 1, se manifiestan los niveles elevados de C3 en comparación con individuos sanos, y también una correlación con la lisis prolongada de coágulo, que puede ser resultado de una interacción entre el C3 y la fibrina (1).

## Caso clínico

### Fracaso de anticoagulación oral en síndrome antifosfolipídico

#### Anamnesis

Mujer de 28 años, fumadora, con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa a los 27, tipo trombosis venosa profunda (TVP) en miembro inferior con tromboembolismo pulmonar (TEP) secundario, por el que toma rivaroxabán con buena adherencia, que acude al servicio de urgencias por cefalea de dos meses de evolución con perfil de organicidad. En la exploración presenta edema de papila bilateral con hallazgos en resonancia cerebral de trombosis de seno venoso longitudinal (7).

Ingresa en Neurología. Los hallazgos de los exámenes solicitados fueron (7):

- Linfopenia, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y de anticuerpos anti DNA doble cadena y anti antígeno nuclear extraíble (antiENA) tipo antiRo positivos.
- Hipocomplementemia: C3 y C4 de 83 mg/dl y 7.6 mg/dl.
- Triple positividad de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF): Anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (AC) con IgM e IgG de 145 y 150 mpl/ml respectivamente y anti-B2 glicoproteína I.

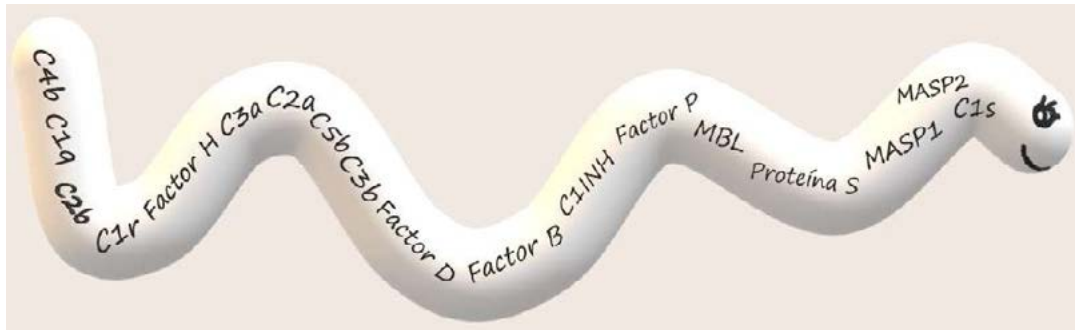
Ante estos resultados se interconsulta a Medicina Interna. En anamnesis más exhaustiva, la paciente describe artritis episódica en manos, aftas orales recurrentes y Raynaud trifásico en meses fríos (7).

Se le diagnosticó Lupus eritematoso sistémico (LES), prototipo de enfermedad autoinmune. Es de mayor prevalencia en mujeres en la segunda y tercera décadas. El SAF se asocia a LES en un 30%. Es de alto riesgo trombótico cuando cumple triple positividad, AL positivo y AC con títulos medio-altos, como es el caso de nuestra paciente. El principal tratamiento anticoagulante descrito es la heparina seguida de terapia oral con antivitaminas K (7).

## Actividades

1. Mencione las funciones principales del sistema de complemento:


2. Encierre las respuestas correctas referentes a las proteínas del complemento y moléculas que participan en la vía clásica, alternativa y de las lectinas.



VIA ALTERNATIVA	VIA CLASICA	VIA DE LAS LECTINAS

3. Grafique y explique los procesos que se dan en el complejo de ataque a la membrana.

4. Escoja el literal correcto respecto a cuáles son las enfermedades asociadas a una desregulación del sistema de complemento:

- a) Isquemia
- b) Lupus Eritematoso
- c) Insuficiencia cardiaca
- d) Hepatitis
- e) Diabetes Mellitus
- f) Aterosclerosis
- g) Anemia

## Glosario

- **Opsonización:** Proceso por el que se marca a un patógeno para su ingestión y destrucción por un fagocito. La opsonización implica la unión de una opsonina a un receptor en la membrana celular del patógeno. Tras la unión de la opsonina a la membrana, los fagocitos son atraídos hacia el patógeno.
- **Zimógeno:** También denominado como pro enzima, es un precursor enzimático inactivo. Un zimógeno requiere un cambio bioquímico (como una reacción de hidrólisis que revele el sitio activo, o que cambie la configuración para revelar el sitio activo) para convertirse en un enzima activo.
- **Manosa:** Azúcar simple que forma parte de algunos polisacáridos de las plantas (como el manano, el glucomanano, etc.), y en algunas glucoproteínas animales.
- **MBL:** La lectina de unión a la manosa (MBL) es una colectina que se sintetiza en el hígado y es secretada al torrente sanguíneo, la cual es capaz de unirse con estructuras repetidas de azúcares presentes en una amplia variedad de bacterias y otros microorganismos promoviendo su eliminación mediante la activación del complemento a través de serín proteasas asociadas.
- **Ficolina:** Las ficolinas son proteínas de defensa que forman oligómeros a partir de tallos homólogos al colágeno y dominios semejantes a fibrinógeno. Son capaces de sentir señales de peligro tales como patrones moleculares asociados patógenos o a células apoptóticas. En el hombre, las ficolinas L y H se han caracterizado en el suero, mientras que la ficolina M es secretada por células monocíticas.
- **Quimiotaxis:** es un tipo de fenómeno en el cual las bacterias y otras células de organismos unipluricelulares dirigen sus movimientos de acuerdo con la concentración de ciertas sustancias químicas en su medio ambiente.
- **Polimerización:** es un proceso químico por el que los reactivos, monómeros se agrupan químicamente entre sí, dando lugar a una molécula de gran peso, llamada polímero, o bien una cadena lineal o una macromolécula tridimensional.
- **Anafilotoxinas:** También llamadas péptidas son fragmentos de proteínas del sistema de complemento, que se producen como parte de la activación del mismo. Los componentes del complemento C3, C4 y C5 son grandes glicoproteínas que poseen funciones importantes en la respuesta inmunológica y la defensa del huésped.
- **Carboxipeptidasa:** enzima del grupo de las peptidasas o proteasas capaces de hidrolizar un enlace peptídico situado en el extremo carboxi-terminal de una proteína o polipéptido, liberando de esta forma el aminoácido situado al final de la cadena
- **Mitógenos:** factores que actúan en el ciclo celular estimulando la división celular. Pueden estimular la proliferación de muchos tipos celulares o ser específicos. Actúan estimulando la GTPasa Ras, que inicia la cascada de MAP quinasas.
- **Hemólisis:** Proceso que se genera cuando los glóbulos rojos se desintegran y la hemoglobina que contenían es liberada en el plasma de la sangre.

- **Trombocitopenia:** Enfermedad en la que existe un nivel anormalmente bajo de plaquetas en la sangre.
- **Islas CpG:** Son regiones de ADN y conforman aproximadamente un 40% de promotores de los genes de mamíferos. Son regiones donde existe una gran concentración de pares de citosina y guanina enlazados por fosfatos.
- **Leucocito polimorfonuclear:** Tipo de célula inmunitaria que tiene gránulos (partículas pequeñas) con enzimas que se liberan durante las infecciones, las reacciones alérgicas y el asma.
- **Fibras amiloides:** Son agregados proteicos estables y ordenados formados por proteínas que, aunque en su conformación nativa son solubles, bajo determinadas circunstancias son capaces de ensamblarse para formar fibras que serán insolubles y resistentes a la degradación. La formación de estas fibras está relacionada con aproximadamente unas 50 enfermedades, como la enfermedad de Alzheimer o la Diabetes tipo II.



## Referencias bibliográficas

1. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
2. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
3. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015
4. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. Inmunología Básica y Clínica. 1a ed. Machala: 2015.
5. Nozal P, López-Trascasa M. Autoanticuerpos frente a proteínas de la vía alternativa del complemento en enfermedad renal. Nefrología. Madrid. 2016; 36 (5): 489–95.
6. Alarcón JE. El Sistema del Complemento: Describiendo su historia, funciones y nomenclatura [Internet]. ResearchGate. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/>
7. Torres Trenado L, Velázquez Ríos L, La Rosa Salas B, Torres Delgado P, Callejas Rubio L, Ortego Centeno N. Fracaso de anticoagulación oral en síndrome antifosfolípido. In: Casos clínicos XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) / XV Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de Madrid – Castilla la Mancha (SOMIMACA). Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); 2017.

# Inflamación<sup>1</sup>

## Objetivos

- Reconocer el mecanismo inflamatorio ante un agente extraño en nuestro organismo y su relación con la inmunología celular.

## Introducción

La inflamación es la respuesta del sistema inmunológico frente al estado de daño causado a sus células y tejidos por agentes extraños al organismo, el cual tiene como finalidad, localizar, eliminar o aislar al agente patógeno permitiendo la recuperación de los tejidos por medio de mecanismos regenerativos o cicatrizales. Cuando la célula o los tejidos están siendo alterados por un agente externo patógeno o inclusive por un agente endógeno, el sistema inmunitario como mecanismo de defensa genera la respuesta inflamatoria en conjunto con la activación de las funciones de las células del sistema inmune, por eso, se debe tener en cuenta que el proceso inflamatorio actúa sinérgicamente con la inmunidad innata y adaptativa. Este proceso es benéfico y normal para el organismo, puesto a que permite inducir la eliminación del agente agresor, por lo que una vez que desaparece la amenaza de infección o lesión, este mecanismo cesa y el estado de equilibrio se restablece, caso contrario, una inflamación prolongada tienen efectos lesivos en los tejidos y puede desencadenar el inicio de un proceso patológico.

---

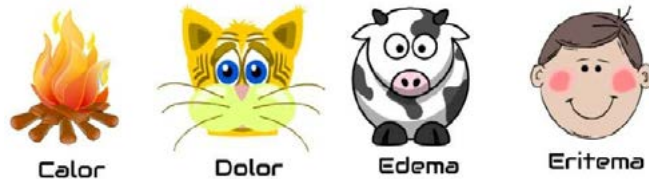
<sup>1</sup>En este capítulo trataremos sobre los aspectos básicos que se destacan en el proceso y la respuesta inflamatoria para la defensa del organismo frente agentes extraños, los mecanismos de resolución y reparación de los tejidos lesionados.

---

# Inflamación

La inflamación se define como una respuesta inmune de los tejidos a estímulos nocivos de origen externo, provenientes de infecciones o de lesiones tisulares (1,2). Las funciones principales de la inflamación son la protección contra las infecciones y la reparación de los tejidos. La respuesta inflamatoria inducida por estímulos externos es aguda, pero si no hay resolución de la misma y esta se prolonga puede volverse crónica (3). A la inflamación también se la considera como una respuesta de adaptación y defensa por parte del organismo para poder restaurar la homeostasis, conservar el equilibrio de los sistemas biológicos, independientemente de cual sea el origen de la perturbación (3).

## Características



**Ilustración 46:** Signos cardinales de la inflamación

A pesar de que las características clínicas de la inflamación ya fueron descritas en un papiro egipcio en el año 3000 a.C., Cornelio Celso, escritor romano perteneciente al siglo I fue el primero en enumerar a los cuatro signos cardinales de la inflamación: Calor, dolor, rubor (eritema) y el tumor (hinchazón –edema) (2).

Un quinto signo fue luego añadido dentro de este proceso inflamatorio por Rudolf Virchow en el siglo XIX, la pérdida de la función (*Functio laesa*) refiriéndose a la dificultad de actividad o trabajo que suelen presentar ciertos órganos o tejidos lesionados (2).

Las presencias de estos signos cardinales son características en la inflamación y por lo general son consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular, la vasodilatación, extravasación de líquido del plasma al espacio extravascular y estimulación de las terminaciones nerviosas por acción de los mediadores inflamatorios principalmente la histamina y prostaglandinas.

**Tabla 9.** Sustancias implicadas en la formación de los patrones característicos de la inflamación.

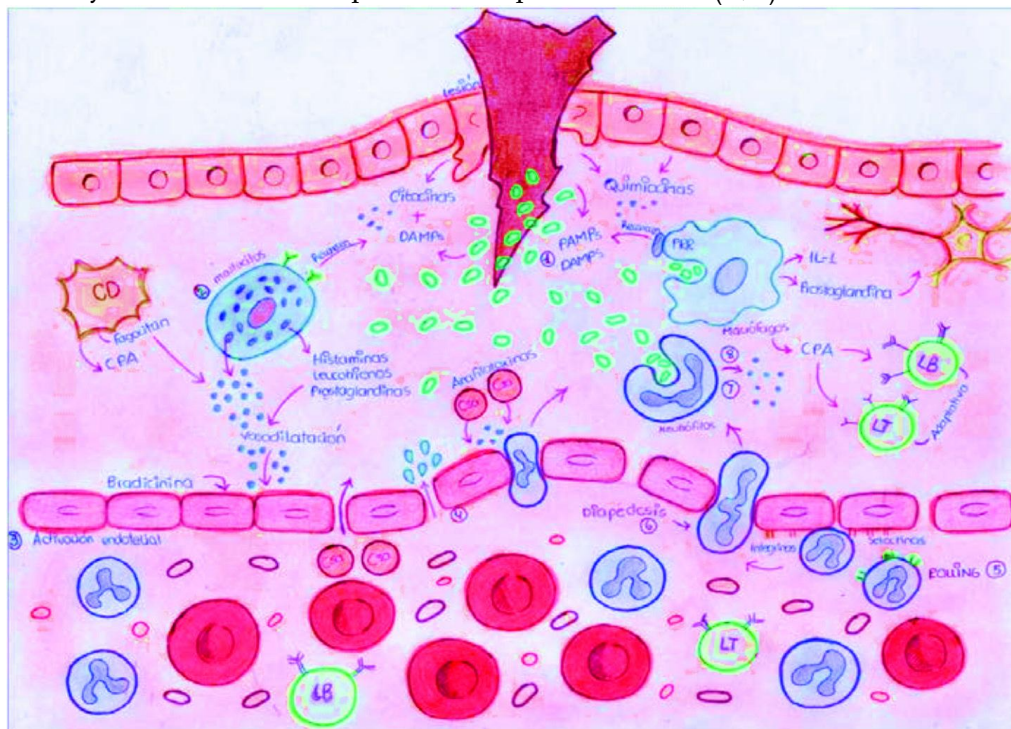
<b>Signo</b>	<b>Causa</b>
Calor	Vasodilatación (Histamina-Prostaglandinas)
Rubor	Vasodilatación (Histamina-Prostaglandinas)
Edema (Tumor)	Permeabilidad de los vasos sanguíneos (Histamina-Bradicinina)
Dolor	Prostaglandinas Neuropéptidos (Sustancia P)

## Descripción del proceso inflamatorio

En la Ilustración 47 podemos observar como la lesión de la barrera física (piel) por medio de un cuerpo extraño (astilla) acompañado de microorganismos inicia una serie de acontecimientos como respuesta del sistema biológico del individuo al agente extraño, invasor que ha lesionado la primera barrera de defensa.

1. Las células lesionadas realizan intercomunicación con otras células e inician la liberación de citoquinas y quimiocinas como respuesta al agente extraño. Los agentes invasores pueden a la vez liberar toxinas y estos expresan PAMP y el tejido lesionado expresa los DAMP los cuales serán reconocidos por los PRR presente en los leucocitos residentes que son los mastocitos, macrófagos y las células dendríticas los cuales se encuentran en los tejidos como vigilantes; una vez que reciben señales de alerta por parte de las células lesionadas estos reconocen los PAMP, DAMP e inician su activación.
2. En el caso de los mastocitos estos se caracterizan por presentar gránulos los cuales contienen los mediadores inflamatorios, por lo que una vez activados, liberan hacia el medio extracelular, histamina, prostaglandinas, leucotrienos y también producen citoquinas en fin de aumentar la proliferación de las células inmunes.
3. Los efectos de estos mediadores actúan sobre el endotelio dando inicio a la activación endotelial. La histamina se va a encargar de la vasodilatación y aumento de la permeabilidad de las células endoteliales, permitiendo la separación de los espacios interendoteliales. La bradicinina también participa en este acto e incluso permite la expresión mayor de histamina para que el trabajo sea más amplio.

4. El aumento de la permeabilidad en el endotelio permite que cierta cantidad de líquido del plasma se extravase hacia el espacio extravascular, produciendo el edema.
5. Además, el flujo sanguíneo empieza a disminuir, y con la liberación de los mediadores inflamatorios, el endotelio expresa moléculas de adherencia (selectinas), principalmente la selectina P y E las cuales entran en contacto con las selectinas L expresadas en la superficie del leucocito (PMN) esto permite que el neutrófilo se adhiera de manera transitoria al endotelio y empiece a rodar sobre él, lo cual se conoce como efecto de rodamiento (1). El endotelio también se expresa ligando para las integrinas que se encuentran en la superficie de los leucocitos, y esta interacción permite que el neutrófilo se adhiera con firmeza al endotelio.
6. El siguiente paso es el proceso de diapédesis el cual consiste en el paso de los neutrófilos desde el sistema vascular hacia el espacio extravascular.
7. Los neutrófilos viajan siguiendo un gradiente de concentración quimiotáctica, hacia el sitio en donde se está produciendo las quimiocinas, es decir, el sitio de la lesión tisular o invasión microbiana.
8. En el sitio, los neutrófilos se activan e inician el proceso de fagocitación del agente injuriente, liberación de citoquinas para aumentar la proliferación de más células inmunitarias y de esta manera amplificar la respuesta inmune (2,3).



**Ilustración 47.** Descripción del proceso inflamatorio

Todas las células descritas anteriormente pertenecen a la segunda línea de defensa que corresponde a la inmunidad innata en donde podemos observar la participación de los PMN, células dendríticas, macrófagos, proteínas del sistema de complemento.

Esta inmunidad innata se caracteriza por ser inespecífica, de acción inmediata y por carecer de memoria inmunológica, si el agente agresor no puede ser eliminado por esta inmunidad, inmediatamente se activa el sistema adaptativo en donde participan células especializadas, como los linfocitos T y B los cuales aumentara la respuesta inflamatoria y destruirán al agente invasor, además también las células dendríticas y los macrófagos tienen un rol importante en la inmunidad adaptativa por ser células profesionales presentadoras de antígenos.

Una vez eliminado el agente agresor, se inicia la resolución de la inflamación con la liberación de mediadores anti inflamatorios y finalmente se produce la reparación de los tejidos lesionados dependiendo del tiempo de inflamación que se produjo a través de los mecanismos de regeneración celular o cicatrizales.

## Fases de la inflamación

1. **Reconocimiento:** consiste en el reconocimiento del agente injuriante o invasor por parte de las centinelas o células residentes del anfitrión (macrófagos, células dendríticas y mastocitos) (2).
2. **Reclutamiento leucocitario:** los leucocitos y las proteínas plasmáticas implicadas en la reacción inflamatoria se dirigen hacia el sitio donde se localiza el agente agresor por efecto de las citoquinas y quimiocinas (2).
3. **Activación:** los leucocitos y las proteínas plasmáticas una vez en el sitio de agresión se activan y juntas se encargará de destruir y eliminar a la sustancia lesiva.
4. **Regulación del proceso inflamatorio:** la reacción inflamatoria es regulada y controlada una vez que se logra eliminar al agente agresor por acción de los mediadores antiinflamatorios.
5. **Reparación:** el tejido lesionado es reparado por medio de mecanismos de regeneración celular o por métodos cicatrizales, que consiste en el depósito de tejido conjuntivo en el sitio de la lesión (4).

**Tabla 10.** Mediadores químicos de la respuesta inflamatoria

<b>Respuesta</b>	<b>Mediadores</b>
Vasodilatación	Histamina. Prostaglandinas (PG) PGI2, PGE1, PGE2, PGD2. Óxido nítrico (NO).
Permeabilidad vascular aumentada	Aminas vasoactivas (histamina y serotonina). C3a, C5a (componentes del complemento). Bradicinina. Leucotrienos (LT), especialmente LTC4, LTD4, LTE4. Factor activador plaquetario (PAF). •Sustancia P. Péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP).
Quimiotaxis y activación leucocitaria	C5a. LTB4, lipoxinas (LX) LXA4, LXB4. Productos bacterianos.
Daño tisular	Productos lisosomales de neutrófilos y macrófagos. Radicales de oxígeno NO.
Fiebre	Interleucina-1 (IL-1), IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) LTB4, LXA4, LXB4.
Dolor	PGE2, PGI2 Bradicinina CGRP

## Clasificación de la inflamación

Inflamación aguda: Es una forma de respuesta natural frente a un agente lesivo, tiene funciones protectoras en nuestro organismo, se caracteriza por que tiene una iniciación repentina y permanece activa durante un corto período.

Se desarrolla mediante 3 procesos fundamentales:

- Aumento en el tamaño de los vasos sanguíneos que proliferan el flujo sanguíneo.
- Alteraciones a nivel morfológico en la microvasculatura que nos brinda ayuda para que proteínas plasmáticas y leucocitos dejen la circulación.
- Migración, almacenamiento y estimulación de leucocitos en el sitio de afectación

Inflamación crónica: A diferencia de la inflamación aguda, ésta es de duración prolongada (semanas, meses, años) la inflamación se presenta de forma mantenida, la presencia de lesión tisular y cicatrización ocurren al mismo tiempo.

Si se produce inflamación aguda y el agente nocivo permanece provoca que no se pueda llevar a cabo una curación correcta frente a la respuesta aguda, dando como resultado el cambio de inflamación aguda a inflamación crónica. Sus principales características son las alteraciones vasculares, edema (hinchazón) e influencia de infiltración inflamatoria (2).

Se pueden presentar diversas reacciones (2):

- Infiltración por células mononucleares, comprende a macrófagos, células plasmáticas y linfocitos.
- Destrucción celular mediada por los desechos de células inflamatorias.
- Reparación, que favorece la angiogénesis.

## Reparación de la inflamación

El proceso inflamatorio es una respuesta a la lesión tisular. Los tejidos lesionados pueden repararse mediante la restauración de la integridad de las células del tejido lesionado con células iguales o del parénquima para dar lugar a la formación de tejido cicatricial. Este proceso suele dividirse en tres fases: Fase inflamatoria, proliferativa y de remodelación.

### 1. Fase inflamatoria

Empieza al instante de la lesión, formándose un coágulo sanguíneo, inmediatamente los glóbulos blancos con capacidad fagocítica migran hacia el lugar de la lesión, siendo los primeros en llegar los neutrófilos, ingiriendo y eliminando bacterias y los detritos celulares que son el material procedente de la disociación de materiales sólidos, de productos de desechos celulares, y células muertas en partículas (5). Después de 24 horas, los macrófagos se unen a los neutrófilos, que cumplen la función de producir factores de crecimiento (5).



## 2. Fase proliferativa

Durante la fase proliferativa, se da la construcción de un nuevo tejido interviniendo los fibroblastos los cuales sintetizan y secretan colágeno, proteoglicanos y glicoproteínas indispensables para la formación de tejido. Los fibroblastos también producen factores de crecimiento que incitan a la angiogénesis, la proliferación y migración de células endoteliales.

La epitelización como componente final de la fase proliferativa durante la cual en los bordes de lesión las células epiteliales constituyen una nueva capa superficial parecida a la capa destruida durante la lesión (5).

## 3. Fase de remodelación

Aproximadamente 3 semanas luego de la lesión da lugar al desarrollo de una cicatriz fibrosa, que incluso puede persistir por 6 meses o más, de acuerdo a la extensión de la herida. Además, existe una reducción de la vascularidad y posterior remodelación del tejido cicatricial debido a la síntesis de colágeno, función llevada a cabo por los fibroblastos, y la lisis producida por enzimas colagenasas. Resultando así un aumento de la fuerza tensil y retracción de la cicatriz, haciéndose menos visible (5).

# Resumen

La inflamación es una respuesta que tienen los organismos frente a diferentes agresiones endógenas o exógenas, el cual consiste en cinco signos clínicos: rubor, calor, dolor, tumor e impotencia funcional (8).

Este proceso ocurre a nivel tisular y se caracteriza por una serie de fenómenos celulares, moleculares, bioquímicos, los cuales trabajan en conjunto con la única finalidad de defender al organismo frente a agresiones o lesiones físicas, químicas o biológicas. Las etapas, en primer lugar son, el reconocimiento del agente injuriente por parte de las células inmunitarias y vigilantes de la respuesta inmune, en segundo lugar, el reclutamiento de los leucocitos y proteínas plasmáticas hacia el sitio de la lesión, tercero, la activación de estas células y proteínas para destruir al patógeno, cuarto la regulación del proceso inflamatorio una vez eliminado el agente causal llegando al quinto paso que consiste en la reparación del tejido lesionado ya sea por regeneración a partir de células residuales o por el proceso de cicatrización.

La inflamación además presenta dos fases bien diferenciadas: aguda y crónica; La inflamación aguda de evolución breve; se caracteriza por: exudación de líquido y proteínas plasmáticas (edema), y la migración de leucocito (9). La inflamación crónica es de duración mayor y se caracteriza por la proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis tisular (9).

## Correlación clínica

### Reacciones de Hipersensibilidad Tipo III

#### Reacción de Arthus:

Es una reacción cutánea que se caracteriza por una aceleración aguda del proceso de inflamación en respuesta del depósito de complejos inmunitario o antígeno, en vasos sanguíneos dérmicos. La zona más afectada es la piel que se encuentra próxima a la inyección subcutánea de un antígeno. La reacción puede ocurrir en dos días como un mes después de la administración del fármaco. En promedio, esto ocurre en el octavo día. La presencia de alergias de este tipo indica lo siguiente: la aparición de necrosis, reacciones intensas a su alrededor, la rápida formación de una cápsula alrededor del foco de inflamación, la formación de granulomas (6).

#### Enfermedad del suero:

La enfermedad del suero es una reacción de hipersensibilidad que se debe a la administración de suero extraño, como el antitetánico y antidiftérico de caballo, el individuo receptor reacciona produciendo anticuerpos específicos para las proteínas del suero que se le ha administrado; los anticuerpos a la vez, forman inmunocomplejos circulantes con los antígenos séricos extraños (6).

## Caso clínico

### **Bacteriemia con afectación inflamatoria pélvica y miositis secundaria a histeroscopia diagnóstica.**

**Antecedentes:** Las complicaciones infecciosas por histeroscopia diagnóstica son poco frecuentes, siendo solo el 0,6% de todas las complicaciones (7).

**Caso clínico:** Paciente de 46 años que, 6 días después de realizar una histeroscopia diagnóstica ambulatoria por pólipos endometriales, ingresa en el Servicio de Ginecología, por piomiositis del músculo piriforme izquierdo secundaria a bacteriemia por *Streptococcus pyogenes* tras procedimiento ginecológico. Se inició tratamiento antitrombótico con Enoxaparina 40 mg, 1 / 24h vía subcutánea y antibioterapia con Ceftriaxona 2g / 24h vía intravenosa (iv) y Gentamicina 240 mg / 24h IV, que 48 horas después se cambió a Amoxicilina 1g / 8h vía oral (VO) y Clindamicina. 300 mg / 8 horas por vía oral durante otros 7 días. En el control de imágenes por resonancia magnética (MRI) de 10 días, se observó tromboflebitis

séptica en la vena ilíaca interna izquierda, así como persistencia de la condición de piomiositis, con colecciones pélvicas intra y extramusculares. Por tanto, se decidió un nuevo ingreso para reiniciar la antibioterapia con Amoxicilina 1g / 8h IV y Clindamicina 900 mg / 8h IV, que se suspendió 24 horas después de la valoración por la Unidad de Enfermedades Infecciosas; y nuevo tratamiento antitrombótico con Fraxiparin Forte 0.5 mL / 24h subcutáneo, por consenso con el Servicio de Cirugía Vasculat. Se realizó ECO-DOPPLER, que descartó Trombosis Venosa Profunda (TVP); y hemocultivos negativos. El paciente fue dado de alta con Fraxiparina Forte 0,5 mL / 24h durante 6 semanas presentando buena evolución clínica. Se programó un nuevo control de resonancia magnética para el mes siguiente, encontrándose una resolución completa del proceso inflamatorio. Actualmente, un año después, el paciente se encuentra asintomático y continúa en seguimiento anual en nuestras consultas (7).

## Actividades

1. Resolver la siguiente sopa de letras acerca de las células y moléculas que participan en el proceso inflamatorio.

### INFLAMACIÓN



Anafilotoxinas	Bradicinina
CD	CPA
Citocinas	Endotelio
Histaminas	Integrinas
Macrófagos	Mastocitos ✓
Neutrófilos	PRR
Plaquetas	Prostaglandina
Quimiocinas	Selectinas

2. Complete la siguiente tabla con los mediadores de la inflamación que se han estudiado según su respuesta inflamatoria.

<b>Respuesta</b>	<b>Mediadores</b>
Vasodilatación	
Permeabilidad vascular aumentada	
Quimiotaxis y activación leucocitaria	
Daño tisular	
Fiebre	
Dolor	

3. Ordene las características de cada tipo de inflamación:

Inflamación Aguda	Inflamación Crónica

Respuesta natural frente a un agente lesivo, tiene funciones protectoras en nuestro

Infiltración por células mononucleares.

Inducen a enfermedades inflamatorias

Migración, almacenamiento y estimulación de leucocitos en el sitio de

Es de duración prolongada la inflamación se presenta de forma

Destrucción celular mediada por los desechos de células inflamatorias

Reparación, que favorece la angiogénesis

Tiene una iniciación repentina y permanece activa durante un corto

Cuerpos ajenos a nuestro organismo que puedan ingresar y causarnos daño.

Necrosis tisular y agresiones físicas y químicas.

155

## Glosario

- **Diapédesis:** Proceso de salida de los elementos formes de la sangre, principalmente los leucocitos, a través de las paredes íntegras de los vasos.
- **Citocinas:** Tipo de proteína que elaboran ciertas células inmunitarias y no inmunitarias, y que tiene un efecto en el sistema inmunitario. Algunas citocinas estimulan la respuesta inmunitaria y otras la disminuyen. Estas sustancias también se pueden producir en el laboratorio y se usan para ayudar al cuerpo a combatir el cáncer, las infecciones y otras enfermedades. Las interleucinas, los interferones y los factores estimulantes de colonias (filgrastim, sargramostim) son ejemplos de citocinas. También se llama citocina.
- **Quimiocinas:** Cada una de las proteínas de un grupo numeroso producidas por determinadas células inmunitarias y otras células del cuerpo. Las quimiocinas cumplen una función importante en la respuesta inmunitaria, estimulan el movimiento de ciertos tipos de glóbulos blancos y los atraen a las áreas de inflamación para ayudar al cuerpo a combatir infecciones, afecciones inflamatorias y otras enfermedades. Además, sirven para mantener el funcionamiento normal del sistema inmunitario. Una quimiocina es un tipo de citocina. También se llama citocina quimiotáctica y quimioquina.
- **Quimiotáxis:** Mecanismo mediante el cual las células se mueven como respuesta a un estímulo químico. El estímulo puede ser cualquier sustancia difusible, la cual es detectada por receptores en la superficie de la célula.
- **Necrosis Tisular:** consiste en la muerte celular de una porción del tejido. Cuando hay áreas extensas de muerte tisular debido a la falta de suministro de sangre, y presentan infección bacteriana asociada y descomposición, se denomina gangrena.
- **Células Mononucleares:** es una célula sanguínea caracterizada por poseer un único núcleo redondo, como los linfocitos o los monocitos. Estas células sanguíneas son un componente crítico en el sistema inmune, concretamente para combatir las infecciones.
- **Angiogénesis:** es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. La angiogénesis es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de las heridas.
- **Hipersensibilidad retardada:** Reacción inflamatoria que se presenta entre 24 y 72 horas después de la exposición a un antígeno que el sistema inmunitario no reconoce. Este tipo de respuesta inmunitaria incluye sobre todo a los linfocitos T, más que a los anticuerpos
- **Enfermedades inflamatorias:** son un grupo de enfermedades que comparten una inflamación crónica sistémica, causada por una alteración del sistema inmune que puede afectar a distintos

órganos. Por ejemplo: (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, lupus, uveítis...)

- **Detritos celulares:** Son residuos, generalmente sólidos, permanentes, que provienen de la descomposición de fuentes orgánicas. Cuando tiene lugar una herida, estos “residuos” están presentes y retrasan el proceso de cicatrización o de restauración del tejido perdido.
- **Granuloma:** Es un conjunto de células que nuestro sistema inmunológico no ha sido capaz de eliminar. Forma una especie de nódulo, inflamación o tumor en el que se agrupan una serie hongos o bacterias que se han convertido en inmunes.



## Referencias bibliográficas

1. Broom LJ, Kogut MH. Inflammation: ¿friend or foe for animal production? *Poult Sci.* 2018; 97 (2): 510–4.
2. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología celular y molecular.* 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
3. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. *Inmunología molecular, celular y traslacional.* 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
4. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. *Inmunología Básica y Clínica.* 1a ed. Machala: 2015.
5. Norris T, Lalchandani R. *Porth: Fisiopatología.* 10a ed. Madrid: Wolters Kluwer Health; 2019.
6. Valdés Cabrera F, Insua Arseguí C, Gil Agramonte M, Menéndez Veitía A, Silva Cruz Y, Serrano Mirabal J. Vasculitis por reacción de hipersensibilidad tipo III. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2018; 34 (2): 159– 67.
7. Ruiz-Conde MÁ, Gabasa-Gorgas L, Negredo-Quintana I, Chóliz-Ezquerro M, Berdejo-Alloza M, Navarro-Sierra J. Bacteremia with pelvic inflammatory involvement and secondary myositis due to diagnostic hysteroscopy. A case report. *Ginecol Obstet Mex.* 2020; 88 (02): 105–10.
8. González-Costa M, González AAP. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Rev haban cienc méd.* 2019; 18 (1): 30–44.
9. León Regal M, Alvarado Borges A, de Armas García J, Miranda Alvarado L, Varens Cedeño J, Cuesta del Sol J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares: cifras alarmantes. *Rev Finlay.* 2015; 5 (1): 47–62.

# Antígenos e inmunógenos<sup>1</sup>

## Objetivos

- Reconocer los diferentes tipos de antígenos, funciones y su participación dentro de la inmunidad adaptativa.
- Identificar las funciones y procesamiento de antígenos por las células presentadoras de antígenos.
- Determinar las moléculas, funciones e importancia del complejo mayor de histocompatibilidad en la inmunidad.

## Introducción

Los antígenos (Ag) e inmunógenos forman parte de la respuesta inmunitaria adaptativa o específica debido a su participación en el estímulo de una respuesta inmune (inmunogenicidad). Por lo general, una de las principales funciones de la respuesta inmunológica es ofrecer protección a largo plazo contra agentes infecciosos al generar una respuesta inmunológica específica. Estos agentes infecciosos (virus, bacterias, hongos y parásitos) tienen una gran variedad de antígenos, y por ese motivo son considerados como mosaicos antigénicos debido a que son inductores de respuestas inmunes específicas. Aunque la inmunogenicidad va a depender de las propiedades químicas del antígeno, de igual manera estará relacionada con la capacidad de respuesta del organismo (1). En este capítulo se describe las características de los antígenos e inmunógenos, además de las moléculas y células involucradas en su presentación para efectuar la respuesta adaptativa.

---

<sup>1</sup>En este capítulo se basa en el comienzo de la inmunidad adaptativa y de las células que participan en la inmunidad celular, así como también las células que actúan en la presentación antigénica donde intervienen las moléculas del CMH, y de los conceptos básicos para entender el sistema específico.

---

# Antígenos e inmunógenos

## Definiciones

Aunque estos términos parecen expresar similitudes, tienen una gran diferencia (2,3):

- Un antígeno es una molécula exógena o endógena que se une a los receptores tanto de linfocitos T (TCR) como de linfocitos B (BCT) o anticuerpos (Ac), pero no precisamente generan una respuesta inmune.
- Un inmunógeno es una molécula orgánica capaz de interactuar con receptores de los linfocitos T y B e inducir una respuesta inmunológica específica.

Por eso, no todos los antígenos son inmunógenos, pero todos los inmunógenos son antígenos. Entonces, la antigenicidad es la capacidad del antígeno de unirse a los anticuerpos o receptores de linfocitos T y B, mientras que la inmunogenicidad es la inducción del antígeno para generar una respuesta inmune dependiendo de su naturaleza y del individuo. En la siguiente tabla se muestran las características de los inmunógenos:

**Tabla 11.** Características de los inmunógenos

Características	
Origen	Microorganismos y células
Peso molecular	> 100.000 Da son antígenos eficaces
Composición	Polisacáridos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos
Complejidad	Mayor complejidad mejor respuesta inmune
Vía de ingreso	Dérmica (solución de continuidad), aérea o digestiva

## Clases de antígenos

### Según su origen

- **Antígenos naturales:** Proviene de la naturaleza (microorganismos, células animales, alimentos, artrópodos, etc.)
- **Antígenos artificiales:** Resultado de la unión de una proteína inmunogénica (transportadora) con un hapteno. Se utiliza dentro de la experimentación y diagnóstico.

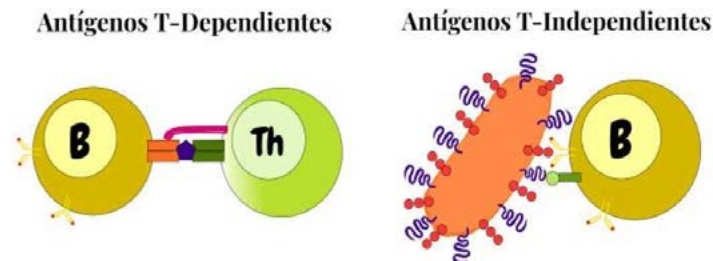
- **Antígenos sintéticos:** Se producen a través de procesos químicos en el laboratorio. Utilizados para la creación de vacunas sintéticas (1).

### Según la distancia filogenética

- **Autoantígenos:** Moléculas del propio organismo que no son reconocidos como extraños. El autoinjerto se realiza gracias a la tolerancia inmunológica hacia los autoantígenos.
- **Aloantígenos:** Moléculas que provienen de otro individuo de una misma especie. Por ejemplo, los antígenos de los grupos sanguíneos a través de la transfusión sanguínea.
- **Xenoantígenos:** Moléculas que derivan de una especie diferente al individuo. Por ejemplo en un trasplante de un riñón porcino en un ser humano (1-3).

### Según su dependencia de linfocitos T para activar a los linfocitos B

- **Antígenos timo-independiente (TI):** Activan a LB sin la participación de los LT. En presencia de grandes cantidades de Ag se genera una activación policlonal de LB formando Ac IgM en respuesta rápida, pero no se generan linfocitos de memoria o células plasmáticas.
- **Antígenos timo-dependientes (TD):** Activan a los linfocitos B con la participación de los linfocitos T en los órganos linfoides secundarios (Bazo, MALT o ganglios linfáticos). Los Ag TD producen linfocitos B de memoria e inducen la producción de IgM y grandes cantidades de IgG (1).

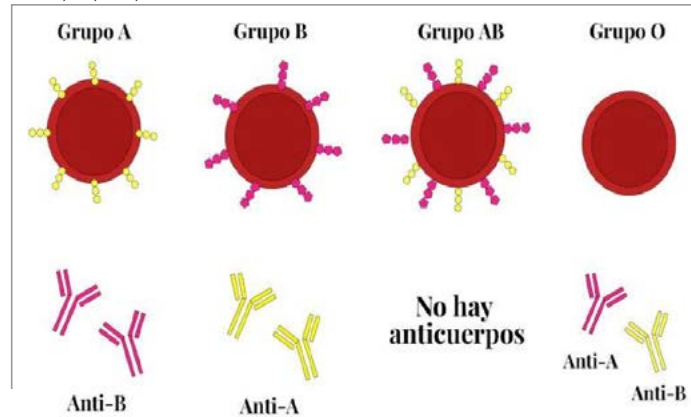


**Ilustración 48.** Antígenos según su dependencia de linfocitos T para activar a los linfocitos B

### Otros antígenos

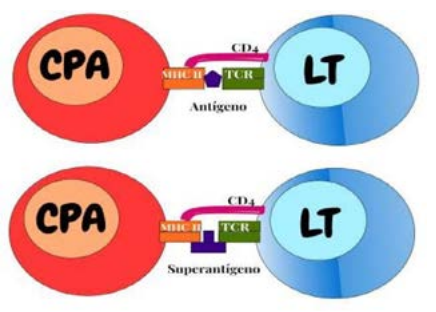
- **Antígenos tumorales.** Se encuentran en la superficie de la membrana de moléculas determinadas que pueden ser detectadas por el sistema inmunitario, permitiendo su uso en el manejo del diagnóstico e inmunoterapia (2,3).
- **Antígenos de reacción cruzada.** El complejo Antígeno – Anticuerpo (Ag-Ac) tiene gran especificidad. No obstante, algunos Ac reaccionan con moléculas que no son antígenos por tener una morfología semejante y los confunden. Por esta razón, se producen reacciones autoinmunes (2,3).
- **Alérgenos.** Moléculas inocuas que, en personas susceptibles genéticamente, inducen una respuesta inmune produciendo AC de la clase IgE contra estos alérgenos generando respuesta inflamatoria aguda (2,3).

- **Antígenos de los hematíes.** Presentan glicoproteínas que actúan como moléculas antigénicas, clasificándolas en diferentes grupos y subgrupos (A, B, O, AB, Rh). Por consiguiente, la producción de Ac contra estos Ag ocasiona reacciones transfusionales cuando el grupo sanguíneo del donante es distinto al receptor (2,3).
- **Antígenos de los leucocitos.** Los leucocitos poseen moléculas HLA (Sistema del antígeno leucocitario humano) que permite la presentación de antígenos a las células de la inmunidad celular adaptativa (linfocitos) (2,3).



**Ilustración 49.** Antígenos eritrocitarios. El tipo de sangre es establecido, por una parte, por los antígenos de los grupos sanguíneos A, B, O que se encuentran presentes en los eritrocitos.

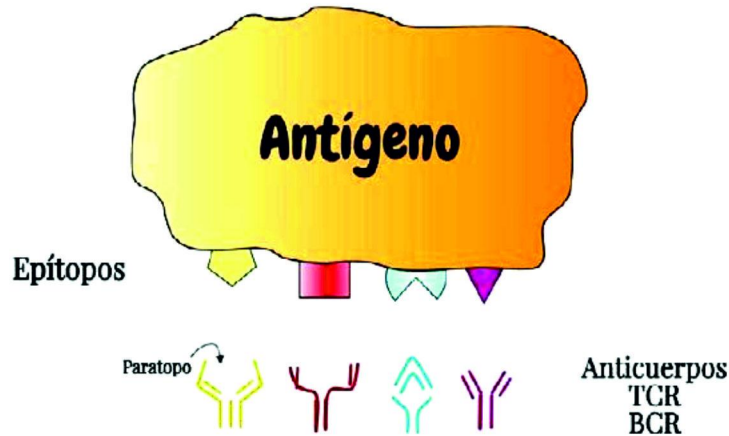
- **Superantígenos.** Antígenos que activan a linfocitos T al unirse en los laterales entre la unión de las moléculas CMH clase II y TCR estableciendo un puente inespecífico que activan muchos clones de linfocitos T (2,3).



**Ilustración 50.** Mecanismo de acción de antígenos generales (arriba) y superantígenos (abajo)

## Epítipo (determinante antigénico)

Un epítipo es una región de una proteína que es reconocida por el sistema inmunitario y que interactúa con el sitio de unión (paratopo) de los receptores de los linfocitos T (TCR), receptores de los linfocitos B (BCR) o anticuerpo. Un antígeno o inmunógeno debe tener al menos un epítipo y si es compleja tendrá más epítipos (1-3).



**Ilustración 51.** Antígenos con diversos determinantes antigénicos específicos con sus respectivos paratopos (zona de reconocimiento del antígeno específico)

Los **epítomos lineales** son característicos de péptidos procesados por las células presentadoras de antígenos a través del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II a los linfocitos T mediante su receptor TCR; y los epítomos conformacionales son reconocidos por los linfocitos B de forma libre y permite identificar epítomos discontinuos (1,2).

### Haptenos

Molécula pequeña antigénica que no induce de manera independiente una respuesta inmune, pero al interactuar con una proteína de gran tamaño denominada “Transportador”, forma un complejo hapteno-transportador que provoca una respuesta inmunitaria. Por ejemplo, se ha utilizado para la elaboración de vacunas y farmacovigilancia de drogas (1,4).



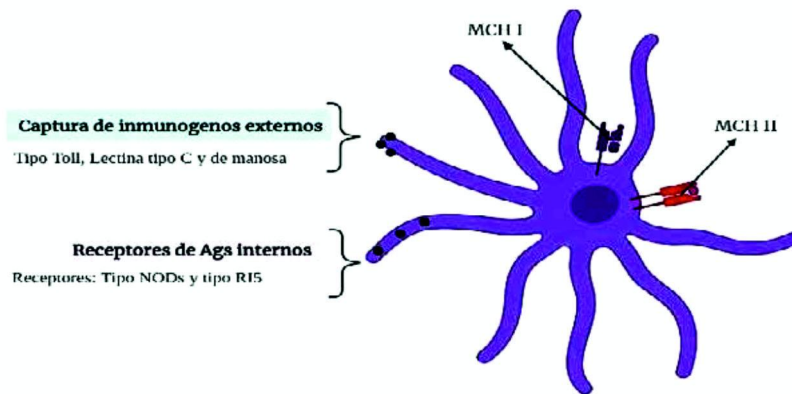
**Ilustración 52.** Los haptenos necesitan unirse a una proteína transportadora para tener la capacidad de generar una respuesta inmune

## Células presentadoras de antígenos

Las células presentadoras de antígenos (CPA), son aquellas que tienen la capacidad de capturar, procesar y presentar microorganismos a los linfocitos T, logrando así iniciar la respuesta inmune adaptativa. Las CPA están conformadas por la mayoría de células nucleadas del organismo y son aquellas que solo contienen moléculas de CMH clase I, mientras que las células presentadoras de antígenos profesionales (CPAp) presentan tanto moléculas de CMH clase I como de clase II, y se clasifican en Células Dendríticas, Macrófagos y Linfocitos B (2,5).

### Células dendríticas (CD)

Las CD se producen a partir de las células madres de la médula ósea y salen a la circulación sanguínea a colonizar la mayor parte de tejidos, generalmente este tipo de células se encuentra en la piel, recubrimiento de mucosas y linfa, son células que tienen la capacidad de moverse, pues una vez que han capturado al antígeno van a migrar hacia los órganos linfoides secundarios y van a presentar los antígenos a los linfocitos T (2,4).



**Ilustración 53.** Morfología de las células dendríticas Tiene forma de estrella con múltiples prolongaciones, en las cuales expresan receptores tipo Toll (TLR2, TLR3,TLR4,TLR9), lectina tipo C y de manosa.

#### Sus principales funciones son (2):

- Activar las células pertenecientes al sistema inmunitario innato.
- Producir tolerancia a los Ag propios en el timo, en la selección negativa a través de la apoptosis de los linfocitos T (LT) autorreactivos.

- Inducir tolerancia periférica mediante la activación de los LT reguladores para frenar los LT con capacidad de atacar a las células propias del organismo, de esta manera se evita el surgimiento de enfermedades autoinmunes.
- Estimular a los linfocitos B a convertirse en células plasmáticas productoras de anticuerpos.

## **Subpoblaciones**

- **Células Dendríticas Mieloides (mDCs)**

Se desarrollan a partir de los monocitos que pasan de la circulación hacia los tejidos para transformarse en macrófagos o CD. Expresan moléculas de CCR5, CCR7, CCR8 Y CCR9, las cuales le permiten tener una capacidad migratoria eficaz (2).

- **Células de Langerhans**

Se encuentran localizadas en la epidermis y presentan langerina (CD207), una lectina capaz de identificar Ags glucoprotéicos, los cuales se expresan en la superficie de diferentes tipos de virus; además este tipo de células tienen una gran capacidad migratoria debido permite trasladar los antígenos de la periferia hacia los ganglios linfáticos para iniciar una respuesta inmune adaptativa (2).

- **Células Dendríticas Plasmacitoides (pDC)**

Se caracterizan por su amplia distribución y la gran cantidad de IFN tipo 1 que generan, además cuando interactúan con un virus, capturan sus ácidos nucleicos a través de TLR7 y TLR9 (2).

- **Astroцитos.** Pertenecen al sistema nervioso central.

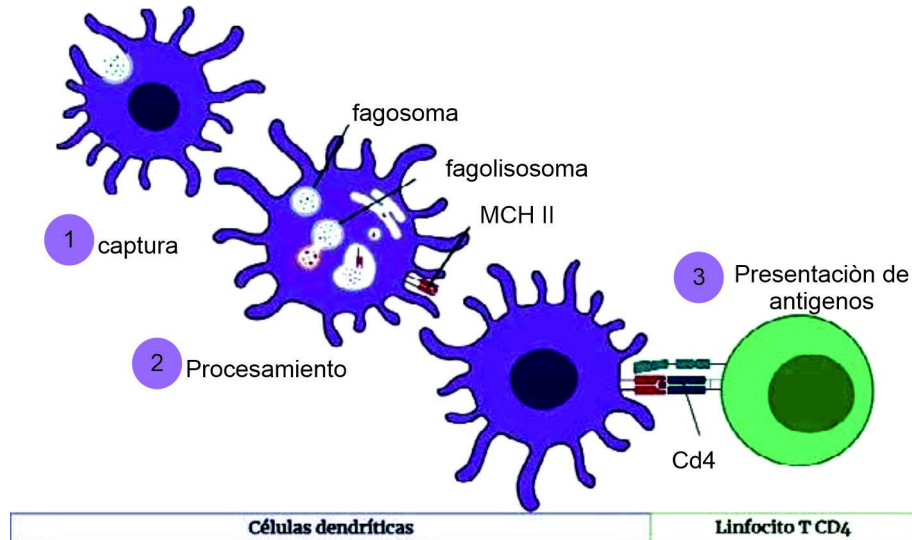
## **Maduración**

Estas células suelen permanecer en estado de inmadurez, pero ante la presencia de microorganismos infecciosos, se activan y adquieren la capacidad para procesar y presentar antígenos. Desde el momento en que una CD captura a un antígeno, experimenta cambios en su fenotipo y función, pues produce ceramida que impide capturar a otros Ag y ya no puede expresar cadherina E, por lo que no puede estar unida a las células de la mucosa o piel y se desprende hacia la circulación linfática, con el fin de llegar a los ganglios linfáticos (2).

El trayecto hacia los ganglios linfáticos tiene una duración de 24 horas y una vez que llegan su sitio de destino permanecen allí durante una semana, hasta que las CD interactúan con un LT con receptor TCR para su antígeno, para realizar este recorrido las CD expresan en su membrana el CCR7, que les permite reaccionar ante las señales de las CCL19 y CCL21, elaboradas en las zonas T del ganglio linfático (2).



## Captura, procesamiento y presentación de antígenos



**Ilustración 54.** Pasos del proceso de presentación de antígenos. 1) Comienza con la captura de los antígenos a través de los receptores tipo de Toll de la superficie extracelular, para de esta forma poder fagocitarlo; 2) Se da inicio a la formación del fagosoma, el cual se fusiona con el lisosoma para que las enzimas de este organelo permitan degradar el antígeno; 3) La proteínas resultantes de la degradación enzimática se unen a la molécula MCH II y se dirigen a la superficie celular para presentar el antígeno a los linfocitos T CD4.

### Macrófagos

Son células fagocíticas que procesan y presentan antígenos igual que las células dendríticas. Antes de diferenciarse eran monocitos que circulaban en la sangre y se les conoce como células estáticas debido a que una vez que ingresan a un tejidos, permanecen dentro de ellos y adquieren diferentes denominaciones dependiendo del tejido en el cual se ubiquen (2). A continuación, se describen las principales características de los macrófagos:

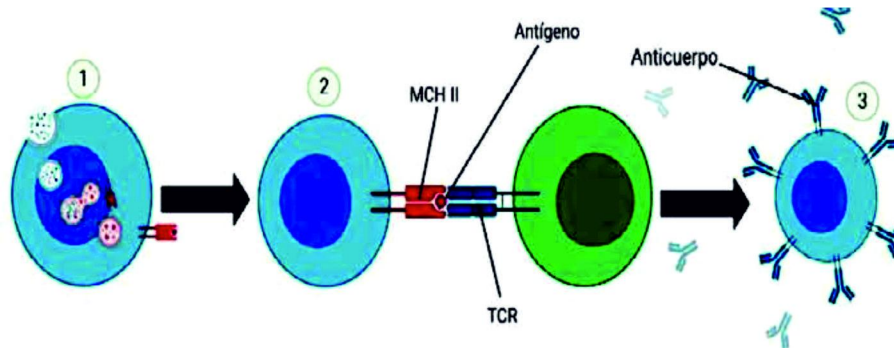
- Pueden procesar y presentar Ag a los linfocitos T.
- Liberan citocinas.
- Se encarga de la destrucción de los microorganismos que han sido fagocitados.
- Presenta moléculas de CMH I y II.

### Linfocitos B (LB)

Son componentes esenciales en la activación de la respuesta inmune adaptativa, y se localizan de forma habitual en los ganglios linfáticos, MALT, y bazo, en los cuales forma folículos linfoides. El resto de LB que circulan en circulación periférica corresponde el 5-15% de los linfocitos y pueden llegar a transformarse en células plasmáticas, las cuales tienen la función de producir y secretar anticuerpos (2).

### Las funciones principales de estas células son (2):

- La producción de anticuerpos contra los antígenos presentados por las células dendríticas foliculares.
- Presentación del antígeno a los linfocitos T para iniciar señales de activación



**Ilustración 55.** Diferentes etapas de los linfocitos B. 1) Captura, procesamiento y presentación de antígenos; 2) Activación del linfocitos T efector; 3) Se produce la respuesta de lo linfocitos B que consiste en la producción de anticuerpos.

## Complejo mayor de histocompatibilidad

En los primeros experimentos que se realizaron para conocer los efectos del rechazo de los trasplantes, se descubrió en trasplantes de tejidos murinos; el injerto tumoral dependía de la cercanía genética entre el donador y el receptor, el segundo injerto del mismo origen era rechazado con mayor rapidez. Debido a esos resultados los genes involucrados en el rechazo de tejidos eran los genes de histocompatibilidad (1).

Son un grupo de más de 200 genes, estos genes codifican a proteínas de membrana que son moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que se encuentran en una región del cromosoma 6 en los humanos. Entre sus características fundamentales se encuentran que son (1):

- Poligénico: se refiere a un grupo de 200 genes por ende se denomina poligénico.
- Polimórfico: los genes se ubican en diferente orden en los individuos, los resultados de expresión de estos genes son diferentes en cada individuo.
- Codominante: Se expresan en los genes paternos y maternos, ya que son heredados.

Es la razón que garantiza la supervivencia del individuo y la especie, gracias a que es poligénico hace que cuando un gen del CMH está dañado, hace que el individuo no se quede sin la expresión de esa molécula, al ser polimórfico se ubican de forma diferente en cada individuo y su codominancia hace que se presente los antígenos que otros individuos no lo pueden presentar.

## Moléculas de clase I

Se expresan en casi todas las células nucleadas que es de gran importancia ya que son capaces de presentar antígenos víricos y tumorales, para que sean captados por los Linfocitos TCD8 +, que matan estas células altamente nocivas en nuestro organismo.

Están compuestas por una cadena polipeptídica codificada en el MHC denominada cadena alfa (cadena pesada) y una segunda cadena no modificada por el MHC que se trata de la microglobulina, está codificada por los loci HLA-A, B y C. Cada cadena alfa está orientada en sus tres cuartas partes de los polipéptidos hacia el espacio extracelular, un segmento hidrófobo que se une a la membrana plasmática celular, además hay un sitio de unión a péptido donde se agregan los péptidos microbianos (péptido endógeno) para que sean presentados a los LTC8+ (4).

## Moléculas de Clase II

Se expresan en células dendríticas, linfocitos B, macrófagos y algunos tipos celulares, estas moléculas presentan antígenos a los linfocitos TCD4+ cooperadores en los órganos linfáticos secundarios, en donde estos linfocitos ayudan activando a los macrófagos para que eliminen los microbios extracelulares que han sido fagocitados por las células y a su vez para la producción de anticuerpos por los linfocitos B.

Estas compuestas por dos cadenas polipeptídicas unidas de forma no covalente, una cadena alfa (cadena pesada) y una cadena beta (cadena ligera) donde ambas son modificadas por el CMH, además el sitio de unión a péptido donde se agrega el péptido que fue endocitado del espacio extracelular (péptido exógeno). Ambas cadenas están codificadas por los genes A y B ubicados en la región 11 del CMH; en humanos corresponden a los loci HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ (4).

## Diferencias entre el CMH tipo 1 y CMH tipo 2

**Tabla 12.** Características de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad

Moléculas de clase I	Moléculas de clase II
Se encuentra en la membrana de todas las células del organismo	Células dendríticas, fagocitos mononucleares, linfocitos B; células endoteliales, epitelio tímico
En su sitio de unión a péptido se une un péptido endógeno.	En su sitio de unión a péptido se une un péptido exógeno.
Tiene afinidad por el correceptor CD8+.	Tiene afinidad por el correceptor CD4+.
Interviene en la activación de los CD8+.	Interviene en la activación de los CD4+.

# Procesamiento antigénico del CMH

## Vía de la molécula de clase I

Llamada endógena o biosintética, esta vía de procesamiento que genera los péptidos presentados por moléculas del MHC I se orienta en medida a las proteínas sintetizadas por las células es decir proteínas endógenas, localizadas en el citoplasma, núcleo y las mitocondrias (1).

Los patógenos intracelulares que se encuentran en el citosol de células infectadas, generan proteínas extrañas para el huésped, estos pueden ser virus, bacterias, hongos, parásitos. Las células cancerosas alteran las proteínas propias y generan péptidos en base a esa proteína y después son presentados a los LTCD8+ (1).

## Degradación de antígenos citosólicos

La maquinaria proteolítica que se encarga de la degradación del 80-90% de las proteínas intracelulares, tanto propia como extraña, es un complejo enzimático macromolecular llamado proteosoma que degrada de forma selectiva proteínas marcadas por la proteína ubiquitina (1).

El proteosoma tiene actividad tipo caspasa (hidroliza el enlace peptídico después de residuos aminoácidos cargados negativamente), tipo tripsina (hidroliza la unión a péptido, después de aminoácidos cargados positivamente) tipo quimiotripsina (hidroliza enlaces peptídicos después de grandes residuos de aminoácidos hidrofóbicos). Depende de ATP para llevar a cabo su función: reconocimiento de proteínas poli ubiquitinadas y selecciona a las proteínas sustrato (1).

Los péptidos degradados por el proteosoma o por las aminopeptidasas citosólicas, son translocados hacia el retículo endoplásmico por medio de un transportador asociado con el procesamiento de antígenos (TAP), allí en el retículo los péptidos se unen a las moléculas de MHC I recién sintetizadas (1).

El transportador TAP es un heterodímero compuesto de subunidades TAP1 y TAP2, correspondiente a la familia ABC transportadores, y esta se encuentra asociado a las moléculas de CMH I y en presencia de cadena invariante bloquea al CMH II para que no sean activadas estas moléculas de clase II (1).

Durante la biogénesis de la molécula de CMH I en el RE participan principalmente los miembros del complejo de ensamblaje (calnexina y la calreticulina). Se sintetiza la cadena alfa que se une a la calnexina y después se sustituye por la calreticulina, que se une a la cadena alfa y la b microglobulina, además se asocia con otras proteínas como la ERP57 que está encargado de cortar el péptido para que se una al surco de unión a péptido y la tapasina que es la editora

de péptidos y permite que la molécula de CMH I pueda intercambiar péptidos para favorecer una mayor variedad de estos y la unión de otros de mayor afinidad (1).

Los sucesos que se producen desde que un agente nocivo intracelular ingresa en la célula, hacen que las moléculas de clase I presenten sus antígenos a los linfocitos TCD8+.

### **Proceso de presentación de antígenos CMH-1 (1):**

1. Adquisición de antígenos citosólicos.
2. Las proteínas se marcan con ubiquitina para después ser degradadas.
3. El proteasoma degrada las proteínas en péptidos.
4. Los péptidos son translocados al RE por el TAP.
5. El péptido se une a moléculas recién sintetizada del CMH tipo I, y es facilitado por los miembros del complejo de ensamblaje como la tapasina, la calreticulina y el ERp57.
6. Las moléculas de MHC I con el péptido son transportadas a la superficie celular a través del complejo de Golgi.
7. Las moléculas de MHC I en la superficie presentan antígeno a los Linfocitos TCD8+.

### **Vía de la clase II del CMH**

También es conocida como vía exógena o endocítica que deriva de antígenos proteínicos que se capturan del ambiente extracelular y se interiorizan en los endosomas gracias a las células presentadoras de antígenos especializadas. Tras interiorizar al antígeno, los antígenos proteínicos se localizan en las vesículas intracelulares rodeadas de membrana llamados endosomas, los microbios particulados se interiorizan en vesículas llamadas fagosomas, que pueden fusionarse con los lisosomas y formar el fagolisosoma, y al degradar este péptido se una a la molécula de clase II que ya ha migrado a esta vesícula en donde, para unirse con el péptido, las enzimas deben degradar la cadena invariante y así quedar libre en el sitio de unión al péptido para finalmente ser presentado por las APC profesionales a los linfocitos T CD4+ (4).

### **Vía cruzada**

La presentación cruzada es la habilidad de ciertas células presentadoras de antígeno, como macrófagos y células dendríticas, de procesar antígenos que residen dentro de la vía endosomal y/o fagosomas, y de presentarlos en moléculas CMH I a linfocitos TCD8+. Este tipo de presentación es muy importante, ya que permite que antígenos exógenos por lo regular presentados por moléculas de CMH clase II sean presentados en el contexto de moléculas de CMH clase I (1).

Se puede dar en dos escenarios de los que mencionamos anteriormente en la vía de presentación de clase I y II del CMH.

1. Una proteína que ha sido endocitada se escapa del fagosoma (CMH clase II) y en el citoplasma se une a la ubiquitina y es procesada por la vía endógena (CMH clase I).
2. Una molécula de CMH I esté unida a un péptido endógeno presente en un fagosoma y sea presentada por la vía exógena (CMH clase II).

## Resumen

Un antígeno es una molécula que se une a los receptores de linfocitos T y B, o anticuerpos, que pueden generar una respuesta inmune. Un inmunógeno es una molécula que interactúa con los receptores de linfocitos T y B y genera una respuesta inmune específica. Los antígenos se pueden clasificar según su origen, distancia filogénica, dependencia de linfocitos T para activar a los linfocitos B y otros tipos de antígenos. Un epítipo es la región de una proteína y que interactúa con el sitio de unión de los receptores de linfocitos T. Un hapteno es una pequeña molécula antigénica que no induce una respuesta inmunitaria. Las células presentadoras de antígenos son las que capturan, procesan y presentan a los antígenos extraños a los linfocitos para que se lleve a cabo la inmunidad específica.

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) es un grupo de genes que participan en la activación de la respuesta inmunitaria en cada ser humano, existen las moléculas de clase I que se expresan en todas las células nucleadas y son afines con los linfocitos TCD8+, mientras que las moléculas de clase II se expresan en las CPA profesionales y otras células y son afines con los linfocitos TCD4+.

## Consideraciones clínicas

### **Enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave (SCID)**

Los pacientes con la enfermedad de inmunodeficiencia combinada (déficit de linfocitos T y B) son susceptibles a infecciones por una gran variedad de agentes patógenos tanto comunes como oportunistas debido a que las funciones de los linfocitos T y B, los componentes del sistema inmunitario adaptativo, se encuentran disfuncionales o ausentes en su totalidad (6,7). De manera específica, los genes encargados de la función de las células T y B se ven perjudicados en la SCID; y el defecto crónico de los linfocitos T puede dificultar el funcionamiento normal de los linfocitos B debido a que estos precisan de las señales de los linfocitos T para generar

anticuerpos específicos. Las células asesinas naturales (NK) se desarrollan independientemente de los linfocitos T y B aportando hasta cierto punto protección en los individuos con deficiencias de las células T y B (7).

### **Enfermedad Celíaca (EC)**

Es un trastorno multifactorial, poligénico y autoinmunitario debido a una respuesta inmunológica mediada por linfocitos T hacia el gluten en la dieta de los individuos susceptibles genéticamente que ocasiona un daño a nivel del intestino delgado proximal (8,9). Tanto los genes CMH como los no CMH favorecen a la predisposición genética cuya asociación principal es con algunos alelos CMH de tipo II que codifican HLA-DQ2.5, HLA-DQ8 y HLA-DQ2.2 que ocasionan la susceptibilidad en la EC (8).

Existe una pérdida de las vellosidades intestinales e infiltración de leucocitos tanto a nivel epitelial como de la lámina propia y además se presentan disfunciones en la respuesta inmunitaria innata que se debe a una sobreexpresión de IL-15 y la activación de linfocitos intraepiteliales del tipo NK que efectúa un proceso de citotoxicidad hacia los enterocitos; y la respuesta adaptativa que está encabezada por linfocitos TCD4+ que se activan al entrar en contacto con la molécula de gluten presentada por las CPA generando la liberación de citocinas proinflamatorias y desencadenar una cascada inflamatoria con liberación de metaloproteinasas 1, 3 y 9 que producen daño tisular (10,11).

### **Diabetes Mellitus Tipo 1**

La diabetes mellitus es un trastorno autoinmune crónico cuya principal observación es la hiperglucemia crónica debido a una secreción inadecuada o un efecto alterado de la insulina (12). Los dos haplotipos HLA de clase II relacionado en la presentación del antígeno DR3 y DR4-DQ8 están ligados en aproximadamente el 50% de la herencia de la enfermedad (13).

Se estima que el desarrollo de diabetes tipo 1 comienza por la presentación de péptidos de células  $\beta$  del páncreas por células presentadoras de antígeno que trasladan estos autoantígenos hacia los ganglios linfáticos pancreáticos en donde entran en contacto con los linfocitos TCD4+ autorreactivos, que de igual modo contribuye a la activación de los linfocitos TCD8 + autorreactivos y por lo tanto una vez activados retornan hacia el islote de langerhans y destruyen a las células  $\beta$  que expresan auto antígenos inmunogénicos en las moléculas CMH de clase I y el daño se intensifica por la liberación de citocinas proinflamatorias y ROS por parte de las células inflamatorias (macrófagos y neutrófilos). Además, también estimulan a los linfocitos B para que produzcan autoanticuerpos contra las proteínas de las células  $\beta$  que se pueden cuantificar en el suero y se lo considera como un biomarcador decisivo en la diabetes tipo 1. Los defectos en los linfocitos T reguladores que no suprimen de manera eficiente la autoinmunidad amplifican aún más la enfermedad (13).

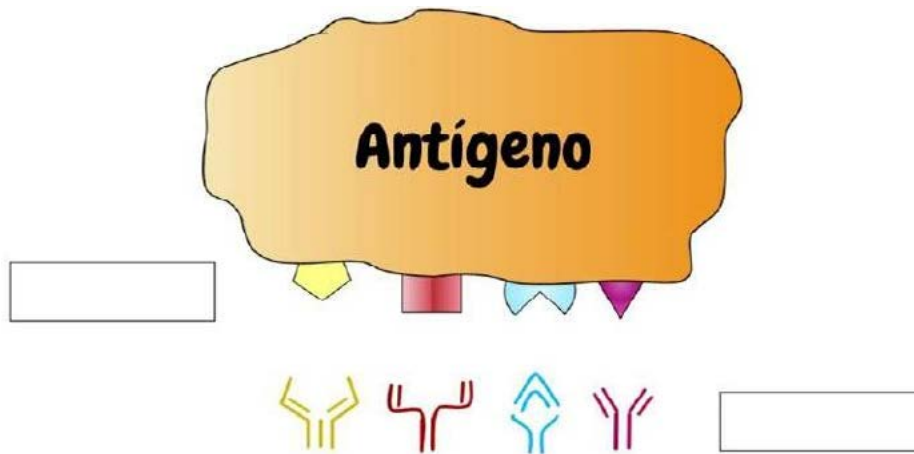
## Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 21 años de edad, acude a una clínica de diabetes especializada por descontrol glucémico persistente a pesar del correcto uso de insulina de acción prolongada. Dentro de sus antecedentes se encuentra que fue diagnosticada a los 19 años de diabetes mellitus tipo 1, es por esto que se origina una alta sospecha de diabetes MODY, por lo que se solicita la determinación de autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD65), autoanticuerpos antiinsulina (anti-IAA) y autoanticuerpos antiinsulinoma 2 (anti-IA-2), cuyo resultado fue negativo, además se pidió la realización de una prueba oral de tolerancia a la glucosa (basal 130 mg/dL y dos horas después de la carga de glucosa: 240 mg/dL) y de concentraciones séricas de péptido C 1.83 ng/mL (Valor normal: 0.5 a 2.0 ng/mL), para de esta forma confirmar el diagnóstico (14).



## Actividades

1. Colocar los nombres correspondientes en el siguiente gráfico y explique la definición de cada uno.




2. Escriba Verdadero o Falso según corresponda.

Todos los antígenos son inmunógenos, pero todos los inmunógenos no son antígenos	
Los xenoantígenos provienen de una especie diferente al individuo	
Un epítopo es una región de una proteína que interactúa con el sitio de unión (paratopo) de los TCR, BCR o con un Ac presente	
Los haptenos son moléculas que inducen una potencial respuesta inmunitaria de manera independiente	
La inmunogenicidad es la capacidad del antígeno para unirse a los receptores de los linfocitos o anticuerpos	

3. Escriba las principales diferencias entre los tipos de células presentadoras de antígenos profesionales.

Células Dendríticas	Macrófagos	Linfocitos B

4. Resuelve

- El proteosoma es un complejo proteico muy importante en la presentación de CLASE I del MHC, ¿con qué proteína deben unirse las proteínas de los agentes patógenos para ser degradados?
  
- Las moléculas de CLASE I del MHC ¿a qué linfocitos se encarga de activar?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- Las moléculas de CLASE II del MHC ¿a qué linfocitos se encarga de activar?

5. Completar la siguiente tabla con una semejanza y las diferencias de las moléculas del CMH.

CMH-1	CMH-2
<b>SEMEJANZA:</b>	
<b>DIFERENCIAS</b>	

## Glosario

- 1. Anticuerpo:** Es una proteína generada en respuesta a la inmunización con un antígeno, que específicamente reacciona con el antígeno que indujo su formación.
- 2. Antígeno:** toda sustancia capaz de inducir una respuesta inmune y de reaccionar específicamente con los productos desarrollados en dicha respuesta.
- 3. Autoanticuerpo:** anticuerpo que reacciona contra antígenos del huésped donde fue generado.
- 4. Autoinmunidad:** estado inmunitario que se caracteriza por la pérdida de la tolerancia a lo propio.
- 5. Célula presentadora de antígenos (CPA):** Usualmente se refiere a células que expresan moléculas HLA clase II en su superficie, que pueden procesar y presentar antígenos a los linfocitos T colaboradores. Este término es poco usado para describir células que presentan antígenos a células T citotóxicas.
- 6. Citocinas:** proteínas producidas por las células en respuesta a una gran variedad de estímulos y que son capaces de alterar de alguna manera el comportamiento de otras células.
- 7. Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC):** Es un locus genético muy polimórfico que determina la expresión de los antígenos de histocompatibilidad que participan en las interacciones celulares durante la respuesta inmune.
- 8. Hapteno:** molécula de bajo peso molecular (menos de 1000 daltons) capaz de reaccionar con un anticuerpo, pero incapaz de desencadenar su producción en un animal. Puede hacerse inmunógeno uniéndose a una proteína transportadora.
- 9. Isoanticuerpo:** Anticuerpo que está específicamente dirigido contra un isoantígeno.
- 10. Isoantígeno:** Sustancia celular o disuelta de un individuo que puede provocar la formación de anticuerpos específicos en otro representante de la misma especie pero no en el propio individuo.
- 11. Polimorfismo:** Existencia de múltiples alelos en un locus de un gen.

## Referencias bibliográfica

1. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
2. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. *Inmunología de Rojas*. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
3. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. *Inmunología Básica y Clínica*. 1a ed. Machala: 2015.
4. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
5. Gardner A, Ruffell B. Dendritic Cells and Cancer Immunity. *Trends Immunol*. 2016 Dec; 37 (12): 855–65.
6. Puck JM. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019; 287 (1): 241.
7. Justiz Vaillant AA, Mohseni M. *Severe Combined Immunodeficiency*. StatPearls Publishing. 2020.
8. Jabri B, Sollid LM. T cells in celiac disease. *J Immunol*. 2017; 198 (8): 3005.
9. Rubin J, Crowe S. Celiac Disease. *Ann Intern Med*. 2020; 172 (1): ITC1-ITC16.
10. Moscoso JF, Quera PR. Update on celiac disease. *Rev méd Chile*. 2016; 144 (2): 211–21.
11. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019; 127 (S01): S1–7.
12. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018; 391 (10138): 2449.
13. Rangel-Coronado R, Chávez-García T, Mendoza-Zubieta V, Ferreira-Hermosillo
14. Diabetes del adulto de inicio juvenil: reporte de un caso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019; 57: 252–8.

# Organos linfoides primarios y secundarios<sup>1</sup>

## Objetivos

- Identificar las bases anatómicas especializadas dentro del sistema inmune.
- Conocer el desarrollo de los componentes celulares de la inmunidad específica.
- Comprender la anatomía y funcionamiento de los órganos linfoides primarios y secundarios.

## Introducción

Para que exista una eficaz respuesta inmunitaria depende de las interacciones entre la inmunidad innata, es la primera línea de defensa contra el agente infeccioso, y por lo tanto las células presentadoras de antígeno establecen contacto con las células linfoides pertenecientes a la inmunidad adaptativa para establecer una respuesta específica sea celular o humoral para potenciar la respuesta y evitar infecciones futuras (1).

Los tejidos linfáticos se clasifican en órganos linfáticos primarios o centrales (médula ósea y timo), donde los linfocitos entran en contacto por primera vez con el antígeno, generando receptores para el mismo; y órganos periféricos o secundarios (ganglios linfáticos, bazo y MALT) en donde se inicia y se lleva a cabo las respuestas específicas de los linfocitos a los antígenos extraños para generar células efectoras y de memoria. Los sistemas vasculares y linfáticos enlazan estos órganos formando un equipo eficaz (1,2).

---

<sup>1</sup>En el presente capítulo analizaremos sobre los diferentes órganos linfoides que participan en el desarrollo, maduración y diferenciación de los diversos componentes celulares de la inmunidad específica.

---

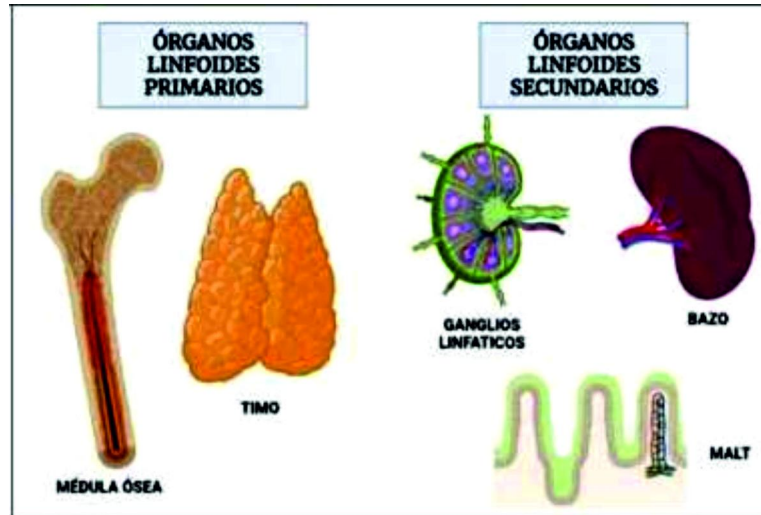


Ilustración 56. Órganos linfoides primarios y secundarios

## Organos linfoides primarios

### Médula ósea

Órgano linfoide primario que colabora con la regeneración y diferenciación de células madre hematopoyéticas (HSC) a células sanguíneas maduras. Después del nacimiento hasta los 7 años de edad, la médula ósea suele tener sitios de hematopoyesis más activa en casi todo el esqueleto, aunque se limita cada vez más a la médula de los huesos planos, por ende en la pubertad, la hematopoyesis se produce sobre todo en los huesos largos (fémur, húmero), los huesos ilíacos, vértebras, esternón y costillas. En torno a los 18 años de edad, la médula ósea de los huesos largos están constituidos de adipocitos (células del tejido adiposo) es de coloración; solo persiste roja en el hueso esponjoso de algunas epífisis (1,3).

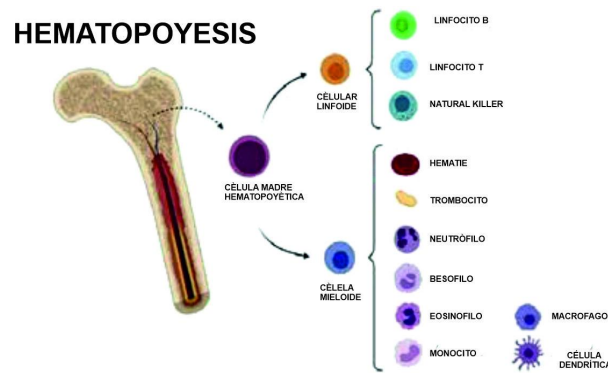


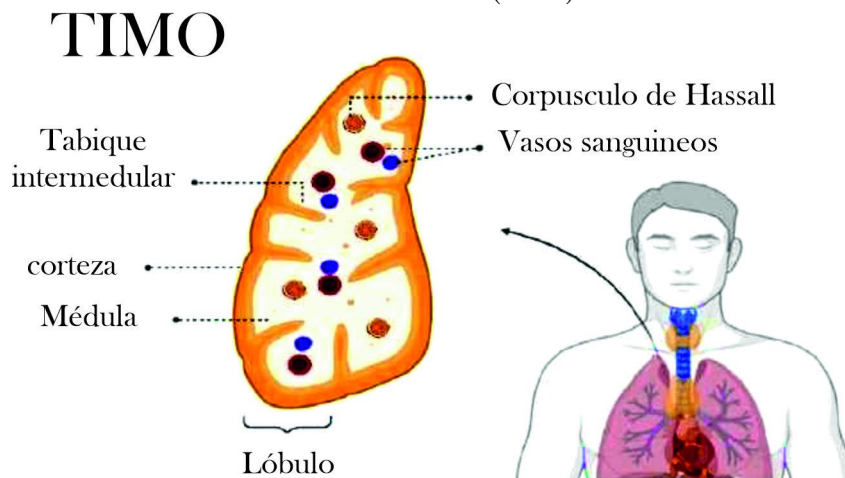
Ilustración 57. Generación de las diferentes células sanguíneas a partir del proceso de hematopoyesis

Las HSC son pluripotenciales, es decir que puede generar diferentes tipos de células sanguíneas maduras, dando lugar a dos tipos de células progenitoras pluripotentes, una que genera la línea de las células linfoides que produce a los linfocito T, linfocito B o la célula linfocítica innata, así como algunas células mielocíticas; y otra una línea mieloide que produce a los granulocitos, eritrocitos y plaquetas (2). Los linfocitos B se originan a partir de la médula ósea, en donde desarrollan los receptores de antígenos (BCR) a través de la maduración y selección ayudando a la tolerancia central. Así pues, la médula ósea no solo se encarga del desarrollo de células sanguíneas, sino también ayuda en la maduración de los linfocitos B para luego liberarlos a la circulación para dirigirse a los órganos linfoides secundarios y tejidos donde pueden hallar al antígeno (1,4).

### Timo

El timo es un órgano linfoepitelial bilobulado muy organizado y especializado en donde se lleva a cabo la maduración y diferenciación de los linfocitos T. Se encuentra en la región anterior del mediastino formado por dos lóbulos los cuales se dividen por medio de tabiques fibrosos, y se encuentran envueltos por una capa de tejido conjuntivo que forma la cápsula y se localizan los vasos sanguíneos, linfáticos e inervación (2,3,5).

Está compuesto de una región cortical y una región medular. En la corteza llegan los precursores de los linfocitos T (timocitos) procedentes de la médula ósea por quimiotaxis de las células dendríticas y células epiteliales del timo (CET) y en ese lugar donde adquieren los receptores de antígeno (TCR) y se produce la maduración, proliferación, selección y diferenciación hasta convertirse en linfocitos T maduros funcionales (1,3,6).



**Ilustración 58.** Diagrama esquemático que ilustra una porción dividida de un lóbulo del timo con sus respectivas estructuras.



Dentro de la médula del timo se localizan unas células denominadas células epitelioides medulares (TMC) las cuales tienen la capacidad de presentar los antígenos del anfitrión a los linfocitos T en proceso de maduración, y por lo tanto, los que se unen a los complejos de MHC propio con gran afinidad son incitados a morir para no generar LT autorreactivos, y los que se acoplan a complejos de MHC propios con poca afinidad logran sobrevivir y continuar con su maduración (1,2,5). Además, se localizan los corpúsculos de Hassall que producen linfopoyetina estromal tímica que atraen a los linfocitos inmaduros para convertir a linfocitos en una tercera subpoblación de LT, conocidos como LT reguladores (LTreg) (3,6).

Después de estos procesos, los linfocitos T maduros se trasladan a los órganos linfoides secundarios, donde reconocerán a los antígenos presentados por las APC en los tejidos linfoides, bazo y ganglios linfáticos.

## Organos linfoides secundarios

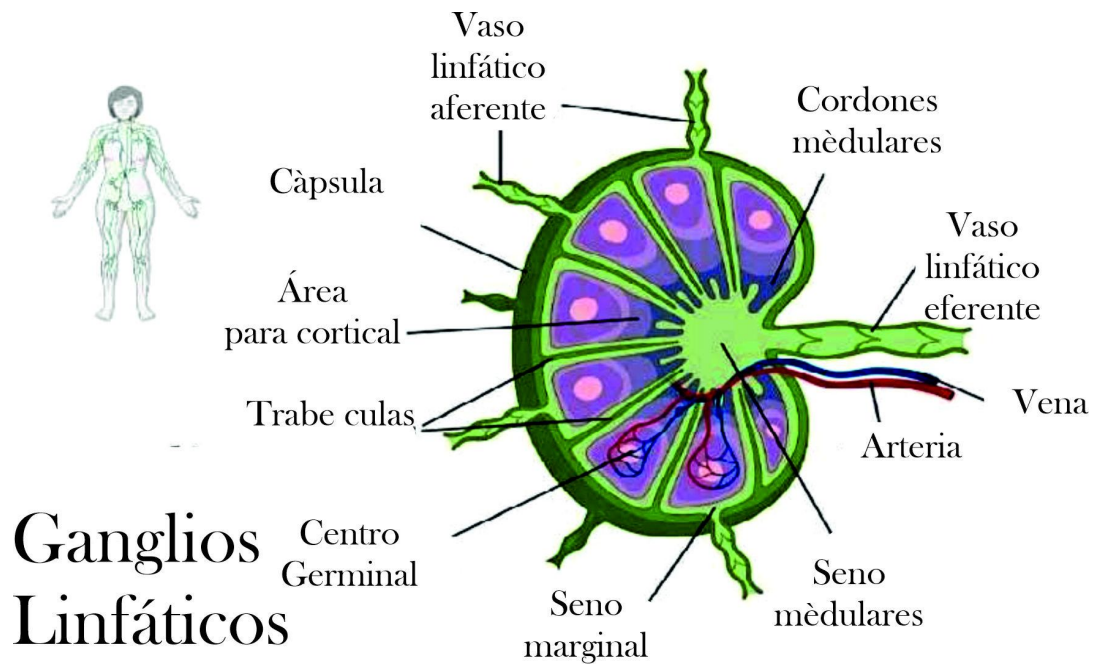
### Ganglios linfáticos

Existen más de 450 ganglios linfáticos, que se localizan a lo largo del conducto linfático en zonas específicas como el cuello, las axilas, el mediastino y cavidad abdominal (2,6).

Los ganglios linfáticos son los sitios principales donde se lleva inicio la respuesta inmune adaptativa, puesto que es la zona de encuentro entre los linfocitos vírgenes y su antígeno, esta interacción produce la activación y transformación de los linfocitos B vírgenes en células plasmáticas productoras de anticuerpo (3).

Los ganglios linfáticos tienen forma redondeada, miden de 2 a 12mm de diámetro, y tienen en su superficie externa una cápsula que lo rodea y le da forma, esta va a estar perforada por los vasos linfáticos aferente que drenan su contenido del seno subscapular a los senos trabeculares y medulares, hasta que sale por el vaso linfático eferente. Cuando el ganglio está perfundido por la linfa se da una interacción entre las CD presentadoras de antígenos, los antígenos de la linfa y los linfocitos provenientes de la sangre, esto da inicio a la activación del sistema inmunológico adaptativo (3).

En el caso de las células B vírgenes, estas usan receptores del sistema de complemento para trasladar los inmunocomplejos del seno subscapular a las células dendríticas foliculares (CDF) para la presentación de antígeno (7).



**Ilustración 59.** Anatomía del ganglio linfático

En el parénquima de los ganglios linfáticos existe un sistema de conductos formado por una red de fibras de colágeno con una vaina que las recubre conformada por células reticulares fibrosas (FRC), las cuales no forman un sello completo en los canales, por lo que los linfocitos y las células dendríticas pueden extender las prolongaciones hacia la parte interna del conducto, logrando así el acceso a la linfa que contiene al antígeno (3,7).

**La organización del parénquima se divide en tres regiones que son:**

- Corteza, que contiene una zona de linfocitos B. La CXCL13 es secretada por las células del estroma de la corteza y capta a los linfocitos B CXCR5+ (3).
- Paracorteza, es la zona de linfocitos T. Las células del estroma del ganglio linfático expresan CCL19 y CCL21 en la paracorteza que se deposita localmente en las superficies de las vénulas de endotelio alto (VEA) y FRC, lo que permite la captura de linfocitos T que contiene CCR7. La paracorteza contiene células presentadoras de antígeno que expresan moléculas del MHC de clase II, estas pueden ser células de Langerhans o dendríticas (3).
- Médula: En ella están presentes abundantes células plasmáticas, macrófagos, linfocitos T y linfocitos B. Está organizada por cordones de células efectoras separados por senos medulares que drenan en un seno terminal que da origen a un vaso efector (3).

## Áreas de linfocitos B

En la corteza de los ganglios linfáticos están presentes los folículos primarios que después de la exposición al antígeno se transforman en folículos secundarios, conformados por un manto de linfocitos B en reposo ubicados de forma concéntrica, que contienen en su superficie IgM e IgD, rodeando un centro germinal (3,6,7).

## Centros Germinales

Los centros germinales están compuestos por una gran cantidad de linfocitos B, FDC, macrófagos y en minoría linfocitos Th foliculares. Están conformados por:

- Zona oscura, que es el sitio por el cual los linfocitos B entran al folículo primario y proliferan activamente produciendo la expansión clonal, estos linfocitos se conocen por el nombre de centrofoblastos (3).
- Zona blanca, los centriocitos (Linfocitos B) se reúnen con el antígeno en la superficie de las FDC, donde sólo permanecen aquellos linfocitos con alta afinidad por el antígeno, los que presentan baja afinidad sufren apoptosis y son fagocitados por los macrófagos (3).

Los linfocitos B del centro germinal que sobreviven se diferencian en linfocitos B de memoria o en precursores de las células plasmáticas (3,6). Dentro de las funciones se encuentran:

- Incitar la apoptosis de los linfocitos B de los centros germinales
- Promover la fagocitosis temprana por los macrófagos de los cuerpos apoptóticos

## Bazo

Es un órgano linfoide secundario que se encuentra localizado en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, es impar, y en el adulto mide 13 × 8 cm y pesa 150 g. La superficie externa del bazo está conformada por una cápsula de tejido conjuntivo denso que entra en el parénquima del órgano y forma trabéculas creando una red que divide el parénquima en compartimentos, compuesto por dos tipos de tejido esplénico conocidos como pulpa blanca y pulpa roja, también existe un tercer compartimento llamado zona marginal (3).

- **Pulpa Blanca (PALS)**

Se encuentra localizada en el centro del bazo dispuesta alrededor de la arteriola central para formar la vaina linfática periarteriolar. La pulpa blanca está compuesta por linfocitos T y B, CD y macrófagos (3).

- Los linfocitos T están ubicados en torno a la arteriola central.
- Los linfocitos B componen folículos primarios (linfocitos B vírgenes) y folículos secundarios (contienen un centro germinal con células de memoria)

Los centros germinales presentan células foliculares dendríticas (CDF) y macrófagos, estas células se encargan de presentar el antígeno a los linfocitos B.

- **Pulpa Roja**

Se encuentra ubicado en la periferia del bazo, está compuesto por arterias y arteriolas peniciladas, senos venosos y cordones esplénicos de Billorth, los cuales funcionan como lecho de filtración y de resistencia al flujo de la sangre, estos cordones contienen (3,6):

- Macrófagos esplénicos, encargados de la destrucción de eritrocitos senescentes dañados o defectuosos.
- UFC de Eritrocitos, plaquetas, y granulocitos
- Linfocitos
- Células plasmáticas

### **Funciones**

- Elabora tuftsin que estimula la fagocitosis, sobre todo en microorganismos opsonizados con factores del complemento (6).
- Sirve como órgano de reserva de plaquetas, eritrocitos y granulocitos
- Producir factores de coagulación (6).
- Se encarga de la hemocatéresis, es decir la destrucción de plaquetas eritrocitos. Las células que no son fagocitadas salen a la circulación sanguínea (6).

- **Zona Marginal**

Ésta se encuentra entre la pulpa blanca y la pulpa roja, generalmente se dispone alrededor de los folículos linfoides (zona folicular). Esta zona presenta capilares envainados con macrófagos que se abren a espacios sin endotelio compuestos por la red de fibras reticulares y FRC; y en su superficie externa se funciona con los cordones esplénicos. La zona marginal es una zona B dependiente con linfocitos B IgM e IgD (3).

Los linfocitos T y B, CD y macrófagos se dirigen desde la sangre hacia la zona marginal e interaccionan con circunferencia y fibras para migrar hacia la pulpa blanca (3).

### **MALT (Tejido linfoide asociado a las mucosas)**

La mucosa se encuentra constituida por un epitelio, que difiere en base a las funcionalidades de la estructura anatómica y puede formar glándulas; y una lámina propia, la cual es un tipo de tejido conjuntivo laxo, en el cual se localiza la microcirculación y diversos tipos de leucocitos. En algunas zonas de las mucosas, el tejido linfoide forma folículos linfoides solitarios o agregados rodeados por tejido linfoide difuso. En toda la mucosa pueden encontrar DC, macrófagos, LT y B maduros, NK, linfocitos NKT y diversos granulocitos como mastocitos perivasculares y subepiteliales (3).

Las células dendríticas contribuyen en la captación de los antígenos a través de las prolongaciones citoplasmáticas que alcanzan la luz de la mucosa y las células M (micropliegues), un tipo especial de célula epitelial, aplanada, que transfiere antígenos y patógenos desde la luz del órgano hacia el compartimiento subepitelial donde se localizan los LT, LB y CD. Cuando las CD captan y procesan Ag, migran por los vasos linfáticos eferentes hacia los ganglios linfáticos regionales para entrar en contacto con los linfocitos T y B, activarlos e incrementar la respuesta inmune (3).

### **Sitios inductivos**

Son áreas específicas de las mucosas en donde un antígeno induce una respuesta adaptativa primaria (3):

- En el GALT son las placas de Peyer, apéndice cecal y folículos solitarios difusos, localizados a lo largo de la lámina propia del intestino.
- En el BALT (tejido linfoide asociado a los bronquios) es el epitelio traqueobronquial.
- En el NALT (tejido linfoide asociado a la nariz) son las tonsilas palatinas (amígdala palatina), nasofaríngea (adenoides), tubarias y lingual.

### **GALT (Tejido linfoide asociado al intestino)**

La mucosa del GALT la integra un epitelio cilíndrico simple de enterocitos con microvellosidades, células caliciformes, linfocitos intraepiteliales, células de Paneth y células indiferenciadas (3). La otra capa de la mucosa es la lámina propia, una capa de tejido conjuntivo laxo que presenta pliegues o invaginaciones y proyecciones digitiformes hacia la luz intestinal. Al conjunto del epitelio intestinal y las invaginaciones se le llama criptas o glándulas intestinales, mientras que el conjunto del epitelio y las proyecciones se denominan vellosidades intestinales (3).

En la región de los cúmulos de tejido linfoide no hay criptas ni vellosidades, sino una superficie convexa conformada por numerosos folículos intestinales, regiones interfoliculares y domo de folículos linfoides cercano a las células M del epitelio que están cubiertas por el epitelio asociado al folículo (EAF). La superficie epitelial apical está cubierta por una capa de moco y organismos comensales (microbiota) que generan la resistencia a la colonización por patógenos (3).

#### **• Lámina propia**

Es el microambiente de numerosos macrófagos, neutrófilos, linfocitos T (CD4+ y CD8+), linfocitos B de memoria, linfocitos efector Th17, además existe un número reducido de linfocitos NKT, mastocitos y CD inmaduras. Asimismo, contiene células plasmáticas, secretoras de IgA, contenidas en los ganglios linfáticos, bazo y médula ósea. Casi todos los linfocitos están distribuidos de modo difuso en la lámina propia, mientras que otros conforman folículos linfoides pero por lo general son zonas de linfocitos B (3).

- **Epitelio asociado al folículo**

Las agrupaciones de folículos linfoides están cubiertas por el EAF que en un 80%-90% son enterocitos y el porcentaje restante está representado por las células M, carentes de glucocálix y microvellosidades, que internalizan a los antígenos por medio de la clatrina, macropinocitosis y fagocitosis (opsonizados con IgA) hacia una invaginación o bolsa basolateral profunda e irregular que limita el domo que es una región subepitelial donde hay CD y macrófagos que atrapan a los antígenos y los presentan a los linfocitos TCD4+ y TCD8+, linfocitos B en reposo y subpoblaciones de linfocitos Treg (3).

- **Placas de peyer**

Son estructuras linfoides ubicadas estratégicamente por debajo de la mucosa intestinal y en un adulto tiene un aproximado de 200 a lo largo del intestino en donde llegan, a través de los capilares venosos de epitelio cuboide, linfocitos de memoria generados en los ganglios linfáticos luego de ser activados por la interacción con el Ag y se dirigen al intestino para ingresar en las placas de peyer para iniciar de inmediato la producción de anticuerpos o la activación de linfocitos TCD8+. No llegan canales linfáticos, pero si se originan en ellos los que se comunican con los ganglios linfáticos del mesenterio. Al igual que otros tejidos linfoides, también presentan células M por el cual los péptidos proveniente de la luz del intestino son evaluados por los linfocitos de memoria que se encuentran en las zonas B y que están programados para producir anticuerpos de clase IgA contra los Ag de esos microorganismos. Si ingresan nuevos patógenos, serán destruidos por macrófagos y sus Ag serán capturados por CD y llevados a los ganglios mesentéricos para iniciar la respuesta inmune específica (3,6).

## **NALT y BALT**

El NALT está formado por las tonsilas palatinas, nasofaríngeas, tubarias y lingual, las glándulas mucosas y el epitelio de revestimiento de la vía aérea superior; mientras que el BALT comprende las glándulas submucosas traqueales y bronquiales, el epitelio respiratorio, el epitelio bronquiolar, los nódulos linfoides y el tejido linfoide difuso subyacente a estos epitelios (3).

Las vibrisas del vestíbulo nasal, el sistema mucociliar, los reflejos de la tos y estornudo son mecanismos de defensa innata no inducidos que cumplen una función relevante en la depuración de partículas antigénicas y patógenos presentes en el aire inspirado. No sólo las glándulas seromucosas sino también las células caliciformes forman parte del NALT (3):

El moco que cubre la superficie apical epitelial del NALT contiene IgA, lactoferrina, lisozima, péptidos antimicrobianos y microbiota. El BALT presenta mecanismos de protección semejante a los del NALT. Un punto en común entre ambos es la transmigración epitelial hacia la luz de la vía aérea de gran cantidad de leucocitos, en su mayoría neutrófilos, sobre todo en procesos infecciosos agudos (3).

El epitelio respiratorio de bronquios y el bronquiolar son una fuente importante de IL-5, IL-6, IL-10 y TGF  $\beta$ 1, mismas que promueven la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas con producción de IgA (3).

### **Anillo de Waldeyer**

Compuesto por amígdalas faríngeas, palatinas y linguales que están recubiertas por epitelio escamoso que presentan criptas en cuyo interior hay células dendríticas y linfocitos T y B. Estos últimos, si son linfocitos B responden rápidamente ante estímulos antigénicos generando células plasmáticas productoras de IgM e IgA que son secretados localmente (6).

## **Resumen**

La organización anatómica de las células y tejidos del sistema inmune tiene una gran relevancia para la inducción de respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas eficientes. Las células que conforman al sistema inmunitario se forman en tejidos y órganos que se denomina sistema linfoide el cual se clasifica en órganos linfoides primarios (médula ósea y timo) que son los encargados de la linfopoyesis en donde la médula ósea produce a los precursores de las células sanguíneas y del sistema inmune, además, donde se desarrollan y maduran los linfocitos B; en cambio los precursores de los linfocitos T se dirigen al timo donde pasan por distintos procesos de selección, diferenciación, maduración, y una vez desarrollados definitivamente migren hacia el torrente sanguíneo y alcancen los órganos linfoides secundarios (ganglios linfáticos, bazo y MALT) que son localizaciones donde se encuentran los leucocitos que contribuyen en la interacción con las células de la inmunidad adaptativa (linfocitos T y B) para identificar el antígeno de manera oportuna al activarse y pasar por un proceso de expansión clonal y diferenciación hacia células efectoras generando una respuesta inmune específica.

## **Consideraciones clínicas**

### **Anemia aplásica adquirida**

Trastorno poco frecuente y potencialmente mortal y se caracteriza por una pancitopenia, es decir, disminución o ausencia de los precursores de las células sanguíneas (hematíes, leucocitos y/o trombocitos) por la incapacidad de la médula para formarlas y presencia de distintas citopenias en la sangre periférica. Los síntomas que encontramos por las citopenias son: anemia, trombocitopenia (hemorragia) o leucopenia (infecciones) (8,9).

Se ha identificado una extensa diversidad de drogas, quimioterapia, radiación, químicos, virus, enfermedades autoinmunes o embarazo como agentes etiológicos. Sin embargo, el daño a la médula ósea se origina con mayor frecuencia de forma iatrogénica. Se considera como un proceso autoinmune debido a la activación de linfocitos T citotóxicos autorreactivos, a través de la liberación del **IFN-  $\gamma$  y TNF** que impiden la hematopoyesis y además favorecen la apoptosis de células madres hematopoyéticas y sus progenitoras (9).

### **Rotura esplénica**

El bazo es el órgano visceral que con mayor frecuencia se lesiona debido a los traumatismos abdominales. Una de las causas más comunes es el trauma por una caída o un golpe directo en el abdomen. Presentan dos categorías principales: rotura traumática (50% a 75%) que puede generarse de manera inmediata después de un traumatismo o se puede presentar de forma tardía; y no traumática, que es muy infrecuente, muchas veces puede estar vinculada con carácter patológico subyacente (infección por mononucleosis) o idiopática. En la actualidad se conoce la importancia del bazo en la función inmunológica y del sistema fagocítico mononuclear para lidiar contra las infecciones por patógenos. Además, estudios han identificado una alta tasa de mortalidad relacionada con la sepsis postesplenectomía presente hasta en el 50% de los casos (10,11).

## **Caso clínico**

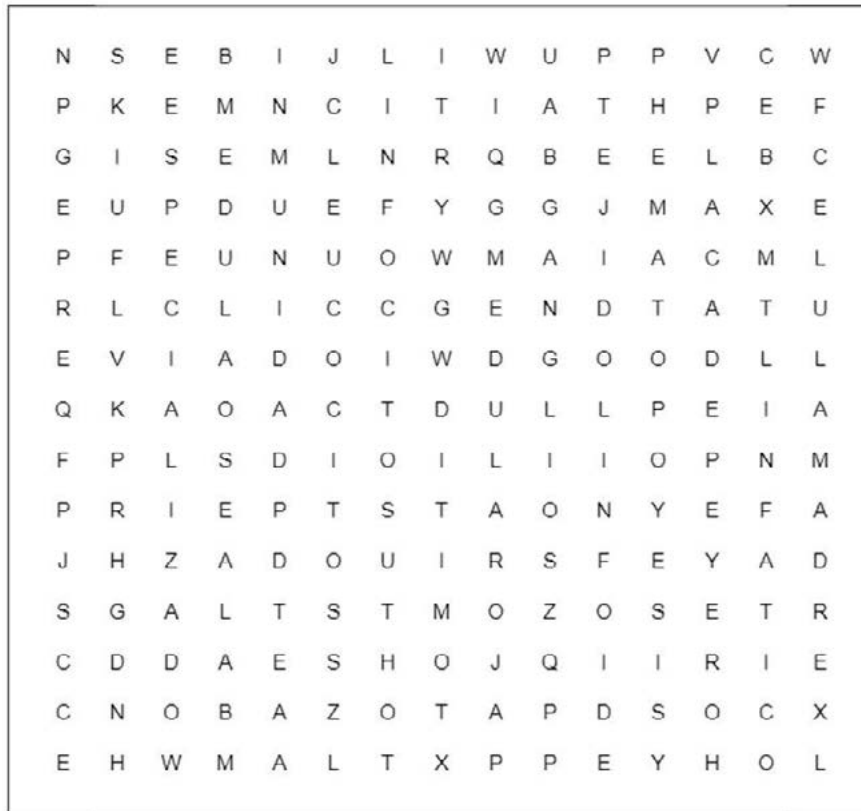
Paciente de 20 años de edad, boxeador, que acudió al centro de salud más cercano al departamento de emergencias en estado de shock. Refiere debilidad general al bajar del automóvil y al inicio no presentaba antecedentes de traumatismo ni dolor abdominal. En la exploración física se presenta afebril, tez pálida, frecuencia cardíaca de 78 Lpm, presión arterial de 80/70 mmHg y saturación de oxígeno al 95%. En la exploración abdominal fue normal y el rectal no manifestó melena. Se sospechó de shock secundario a hemorragia oculta. Además, refiere que unos meses antes se golpeó el costado izquierdo al caerse de un árbol. A través de una laparotomía se confirmó un diagnóstico de rotura esplénica y se procedió a una esplenectomía. El paciente se recuperó por completo. La ausencia de taquicardia se atribuyó originalmente a su condición de deportista. Sin embargo, se ha descrito bradicardia respectiva a la rotura esplénica se asocia a un mal pronóstico (12).



## Actividades

1. Encontrar los términos relacionados con los órganos linfoides

### ÓRGANOS LINFOIDES



Bazo	Célula Madre
Especializado	Galt
Ganglios	Hematopoyesis
Inmunidad	Leucocitos
Linfático	Linfocitos
Malt	Médula Ósea
Médula Roja	Placa De Peyer
Tejido Linfoide	Timo

2. Escriba las principales características de los compartimentos del parénquima del bazo

Pulpa Blanca	Pulpa Roja

3. Complete el significado de los siguiente:

**MALT:**

**BALT:**

**NALT:**

**GALT:**

## Glosario

- 1. Adenopatía:** Agrandamiento de las glándulas, especialmente de los ganglios linfáticos.
- 2. Aplásica:** Insuficiencia medular global que origina una producción insuficiente de los elementos formes de la sangre, con la consiguiente pancitopenia: anemia, granulocitopenia y trombocitopenia.
- 3. Células reticulares:** Son parte de la estructura cortical y medular del timo. Sin embargo, histológicamente, son más fácilmente identificadas en la médula.
- 4. Epífisis:** Porción distal de los huesos largos, generalmente más ancha que la diáfisis, desarrollada a partir de un centro secundario de osificación durante el periodo de crecimiento, o bien formada por completo de cartílago
- 5. Flogosis:** Enrojecimiento y calor que caracteriza la inflamación.
- 6. Hipoecoico:** Que produce menos eco o rebote de ondas.
- 7. Laparotomía:** Incisión en la totalidad de las capas de la pared abdominal para penetrar en la cavidad abdominal y poder operar en su interior.
- 8. Mamografía:** Técnica radiográfica basada en la radiología convencional, que emplea un material (equipo, chasis y película) específico para obtener imágenes radiológicas de la mama, caracterizadas por su alto contraste y buena definición.
- 9. Mastitis retroareolar:** Infección recidivante de los conductos galactóforos subareolares de la mama. En su fase aguda requiere drenaje quirúrgico del absceso retroareolar o periareolar que se produce.
- 10. Quimiotaxis:** Tendencia de las células u órganos a moverse en dirección determinada por la influencia de estímulos químicos.
- 11. Células efectoras.** Concepto funcional que en su contexto se refiere a aquellos linfocitos o fagocitos que ejercen el efecto final.
- 12. Endocitosis.** Internalización de material por una célula, mediante fagocitosis o pinocitosis. Proceso por el cual una célula engloba dentro de su citoplasma materiales del medio externo.

## Referencias bibliográficas

1. Owen J, Punt J, Stranford S, Jones P. Kuby inmunología. 8a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2020.
2. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
3. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
4. Monserrat J, Gómez A, Paule L, Prieto A. Componentes celulares y organización tisular del sistema inmune adaptativo. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Alcalá. 2017; 12 (24): 1379-87 .
5. Chávez F, Rojas-Lemus M, Fortoul van der Goes T, Tenorio E. Células T reguladoras tímicas: su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad. Rev Fac Med. México. 2017; 60 (5): 36–44.
6. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
7. Delves P, Martin S, Burton D, Roitt I. Inmunología: Fundamentos. 12ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2014.
8. Rodgers G, Young N. Bethesda: Manual de Hematología Clínica. 5ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
9. León P, Cardemil D, Osorio R, Peña C, Valladares X, Puga B, et al. Aplasia medular adquirida, experiencia en un hospital público de referencia. Rev méd Chile. 2018; 146 (2): 175–82.
10. Akoury T, Whetstone DR. Splenic Rupture. StatPearls Publishing; 2020.
11. Cárdenas D, Montufar S. Valoración del trauma esplénico. RECIMUNDO. 2019; 3 (3 ESP): 239–64.
12. Fegan D. Splenic rupture. Clin Med. 2019; 19 (2): 188.

# Inmunidad celular (Linfocitos T)<sup>1</sup>

## Objetivos

- Identificar las clasificaciones de los tipos y subtipos de linfocitos T.
- Conocer sobre la maduración de los linfocitos T en el timo.
- Comprender el proceso que tiene lugar en la activación de los linfocitos T.

## Introducción

El sistema inmune de los seres humanos ha estado en constante evolución al pasar del tiempo logrando perfeccionar una inmunidad eficaz y específica contra antígenos de diversos microorganismos patógenos y desarrollar mecanismos que le permiten responder más rápidamente ante el ingreso del agente invasor para generar una inmunidad específica a largo plazo y está mediada por las respuestas coordinadas que se denominan: Inmunidad innata y adaptativa (1). Los linfocitos son células especializadas que están relacionadas con la respuesta inmunológica adaptativa. Representan del 20 al 50% de los leucocitos totales en el torrente sanguíneo. Estos se clasifican en tres grupos (2):

- Linfocitos T (LT) derivados del timo.
- Linfocitos B (LB) derivados de la médula ósea.
- Células NK (células asesinas naturales)

---

<sup>1</sup>En este capítulo analizaremos la inmunidad celular que constituye un conjunto diverso de células que cooperan una manera particularidad en el reconocimiento de antígenos. La importancia de los linfocitos T es fundamental para el control y la regulación de la respuesta inmunitaria específica.

---

La clasificación y subclasificación de linfocitos T y B depende de la expresión de moléculas en la superficie de la membrana de los linfocitos. Así es posible identificar linfocitos T por la expresión de los receptores TCR, los linfocitos B por la expresión de BCR, y las células NK por la expresión de CD16 y CD56 (2).

## Inmunidad celular

Es un tipo de defensa mediado por los linfocitos T que reconocen antígenos del microorganismo que se presentan en las superficies de las células infectadas a través de los péptidos unidos a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Así pues, la inmunidad celular ayuda a la eliminación de microorganismos intracelulares y fagocitados (3).

### Linfocitos T

Inician la respuesta inmunitaria celular específica al interactuar, a través de sus receptores TCR, con los MHC que se encuentran en las membranas de las células presentadoras de antígeno (CPA) que han fagocitado a los agentes patógenos y las células del anfitrión infectadas (4). La producción de las distintas poblaciones sucede en el timo y pasan por varios procesos de selección, diferenciación y maduración para generar células T maduras que presentan diversidad de receptores que contribuyen a la tolerancia a lo propio. A continuación se presentan algunas características de los linfocitos T (5):

**Tabla 13.** Características de los linfocitos T del sistema inmunitario adaptativo

Características	
Especificidad antigénica	Cada LT tiene su receptor que reconoce un Ag determinado
Diversidad	LT específicos para cada uno de los Ag
Expansión clonal	Proceso de proliferación con el mismo receptor
Especialización	LT dan origen a subpoblaciones con funciones definidas
Memoria	LT guardan memoria en el primer encuentro con su Ag

# Clasificación de los linfocitos

## Linfocitos T cooperadores

Los linfocitos TCD4+ son células que cooperan con otras células del sistema inmunitario para el reclutamiento, activación de los fagocitos y otros leucocitos para la destrucción de los microorganismos extracelulares e intracelulares mediante la secreción de citocinas y la presentación de los mismos a través de las moléculas CMH clase II en las CPA, además colaboran con los linfocitos B para la producción de anticuerpos (2,3).

### Subpoblación de los linfocitos TCD4+

El linfocito TCD4 + activa diferentes subpoblaciones: Th1, Th2, Th17, Tfh, o Treg que generan distintos tipos de respuestas inmunes, ayudando de manera oportuna en la defensa de ciertos antígenos presentes en el organismo (3,5).

#### Subgrupo Th1

Gracias a la liberación de citocinas IL-12 e IFN- $\gamma$  se produce la activación de los linfocitos Th1 y es considerado como la reacción central de la inmunidad celular en la defensa del individuo mediada por los fagocitos que engullen al microorganismo. Son células productoras de IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$  y TNF- $\beta$  que estimulan a las células fagocíticas de la inmunidad innata y las respuestas del LT citotóxico ayudando en la protección contra patógenos intracelulares (2,5).

#### Subgrupo Th2

Son células productoras de IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13 y es el mediador de la defensa autónoma al fagocito, en el cual los eosinófilos y mastocitos desempeñan funciones importantes en la generación de respuestas alérgicas por la liberación de IgE mediada por IL-4. Son relevantes para exterminar las infecciones parasitarias causadas por helmintos. También su respuesta se asocia con la inducción de la respuesta humoral adaptativa (2,5).

#### Subgrupo Th17

Contribuye en la producción, movilización e infiltración de los neutrófilos al tejido infectado y provocan la inflamación. Producen la secreción de IL-17a, IL-17F e IL-21, que son potenciales citocinas pro inflamatorias, cuyas reacciones generadas eliminan a las bacterias extracelulares y hongos en las mucosas. Por otra parte, promueven la síntesis de las proteínas involucradas en la formación de las uniones estrechas mediado por células epiteliales ayudando a la integridad de la barrera epitelial (2,5).

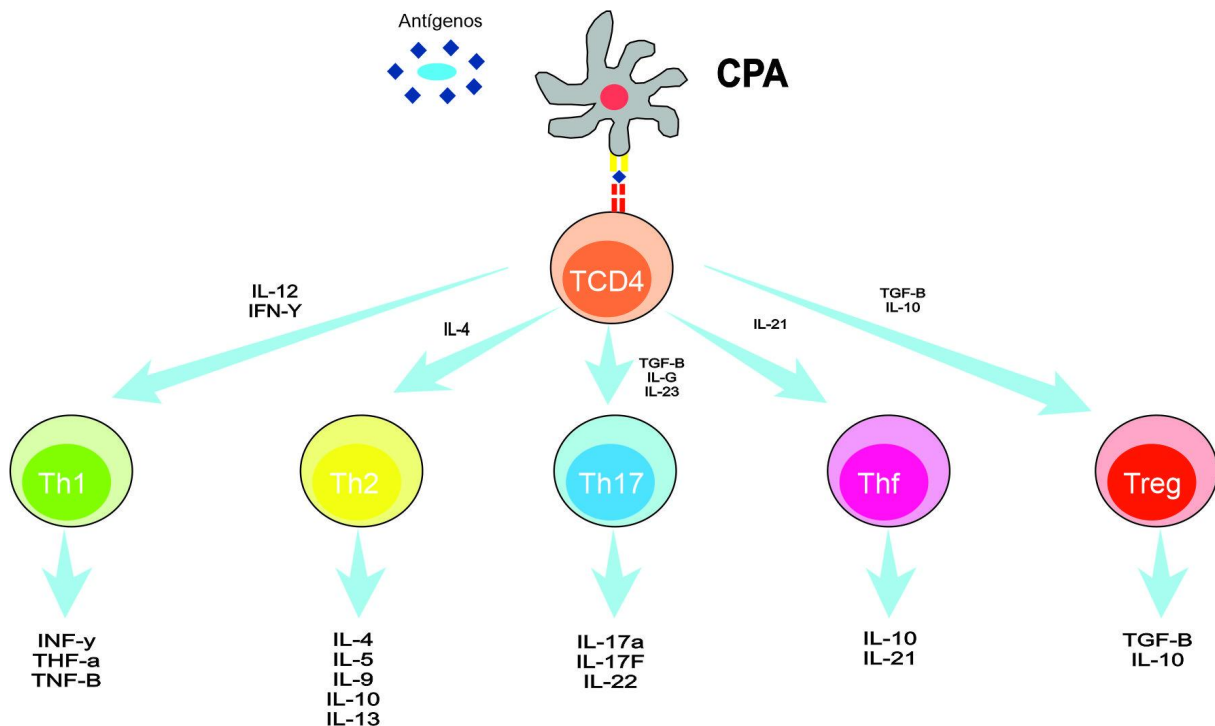
#### Subgrupo Tfh

Se denominan LT ayudadores foliculares y en su activación intervienen IL-6, IL-12 e IL-21. Se encuentran retenidas en los órganos linfoides secundarios y se dirigen hacia la región de los LB y

al establecer unión con ellos estimulan la formación de centros germinales, generación de células plasmáticas que inducen la producción de anticuerpos con diversidad de isotipos y linfocitos B de memoria (2,5).

### Subgrupo Treg

Una respuesta inmune notablemente regulada implica la participación de células T específicas con funciones supresoras para impedir daños colaterales. Por lo tanto, se identificaron a las células T reguladoras (Treg) que son células activadas por la  $TGF-\beta$  e  $IL-10$  y son inmunomoduladores negativos que participan en el sostenimiento de la tolerancia y homeostasis inmunológica. La existencia de los LTreg es fundamental para evitar el desarrollo de enfermedades autoinmunes, procesos alérgicos, activación de células TCD4+ y TCD8+ autorreactivos, y para el mantenimiento de la homeostasis. Incluso, pueden impedir la generación de respuestas antitumorales favoreciendo el desarrollo de algunos tumores siendo esta respuesta perjudicial en el individuo (2,5,6).



**Ilustración 60.** Subpoblaciones de LT CD4+. Se presentan las diferentes citocinas que participan en la diferenciación del linfocito cooperador para generar distintas respuestas a determinados antígenos

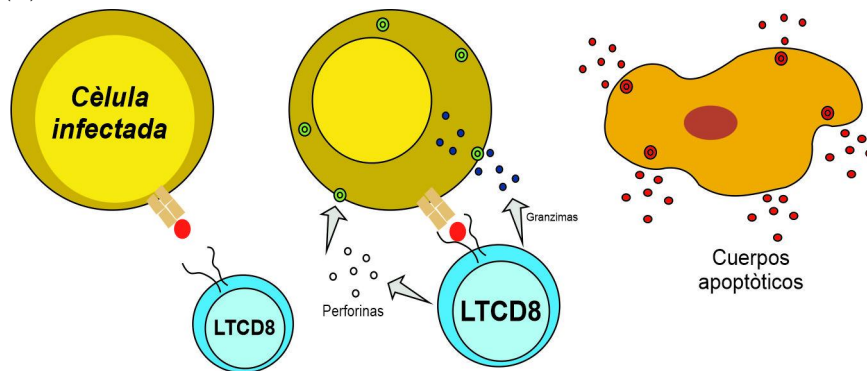


**Tabla 14.** Principales características de la subpoblación de los LTCD4+

Subpoblaciones de linfocitos T			
Linfocitos	Citocinas inductoras	Citocinas generadas	Respuesta inmune
Th1	IL-12 IFN- $\gamma$	IFN- $\gamma$ TNF $\alpha$ y $\beta$	Activación de las células fagocíticas y LT citotóxicos
Th2	IL-4	IL-4 IL-5 IL-9 IL-10 IL-13	Genera la respuesta inmunológica adaptativa humoral y protección contra parásitos extracelulares
Th17	TGF- $\beta$ IL-6 y 23	IL-17a IL-17F IL-22	Inmunidad contrabacterias y hongos extracelulares
Tfh	IL-21	IL-10 IL-21	Estimula a la respuesta inmunológica adaptativa humoral
Treg	TGF- $\beta$ IL-10	TGF- $\beta$ IL-10	Sostenimiento de la autotolerancia y homeostasis inmunológica

## Linfocitos T citotóxicos

Los linfocitos TCD8 + son capaces de reconocer péptidos procesados por las células y presentados por medio de las moléculas del MHC de clase I. La presentación del antígeno es posible por la migración de las CPA hacia los ganglios linfáticos en donde enseñarán el antígeno capturado a los linfocitos (3).



**Ilustración 61.** Linfocito T citotóxico. Regula inmunorespuestas secretando citocinas citotóxicas hacia células infectadas o cancerígenas que conllevan a la muerte celular mediante apoptosis.

El mecanismo citotóxico se realiza a través del reconocimiento de su antígeno en la célula blanco por medio del MHC de clase I; luego secretan perforinas, que producen poros transmembrana en las células, y granzimas, que activan la vía de las caspasas provocando la muerte celular por apoptosis. Además de la inducción de muerte celular, también secretan **IFN- $\gamma$**  generando la activación clásica del macrófago en la defensa del individuo y en reacciones de hipersensibilidad (2).

Durante la infección se pueden generar linfocitos efectores o de memoria; y una vez terminado el proceso infeccioso, los linfocitos TCD8+ mueren por apoptosis a excepción de los linfocitos TCD8+ de memoria que tienen una vida más extensa. Los gránulos citotóxicos de los linfocitos TCD8+ contienen estas proteínas (5):

- **Perforinas o citolisinas:** Son proteínas que se inducen a la formación de poros transmembranales en la membrana plasmática de la célula blanco y permite la entrada de agua generando un desequilibrio hidro-electrolítico en la célula y de las granzimas.
- **Granzimas o fragmentinas.** Son proteasas que activan las caspasas de las mitocondrias y fragmentan el ADN. Inducen la muerte celular programada (apoptosis) además de participar en la regulación de la respuesta inmunológica que ejecutan.
- **Granulolisinas.** Intervienen en la degradación lipídica de la membrana plasmática. Liberan **IFN- $\gamma$**  y TNF que son sustanciales en la defensa contra infecciones víricas y células tumorales.
- **Calreticulina y catepsina G.** Son inhibidores de las perforinas y protegen a los linfocitos T citotóxicos de la autólisis.

## Inmunometabolismo: Un campo emergente

El metabolismo es la esencia de todas las funciones biológicas, y existen dos tipos importantes: el metabolismo anabólico el cual utiliza elementos básicos que derivan de nutrientes o se sintetizan para producir la infraestructura biológica; y el metabolismo catabólico genera energía para suministrar en todos los procesos biológicos. En la actualidad, inmunólogos clínicos han evidenciado cómo las señales que intervienen y controlan la proliferación e inactivación y diferenciación celular también provocan los programas metabólicos adecuados. En particular, nuevos estudios en el campo del inmunometabolismo han demostrado conexiones entre el metabolismo, funciones inmunes, decisiones sobre el propósito celular y la fisiología del organismo (7,8).

Esta modulación de las respuestas inmunitarias por nutrientes es un área de estudio significativo en la biología celular y ciencias clínicas en el contexto de terapias contra el cáncer y las respuestas inmunitarias. Múltiples sistemas biológicos que incluyen la naturaleza de los suplementos nutricionales, antecedentes genéticos, exposiciones previas a antígenos y el estado de la microflora intestinal tienen una repercusión en el rendimiento celular y la competitividad

inmunológica contra los agentes extraños. La interrupción de estas interacciones ocasiona la aparición de un sin número de patologías, en concreto enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes y obesidad (7,9).

## **Tomo**

El timo es un órgano linfoide primario que se encarga de producir linfocitos T maduros, pues es allí donde llegan los pre-linfocitos T que han migrado desde la médula ósea y expresan el receptor CCR9 que reacciona a la señal de la quimioquina CCL25 secretada en la corteza del timo. Estos linfocitos se caracterizan porque no presentan moléculas CD4, CD8 y TCR (5,10).

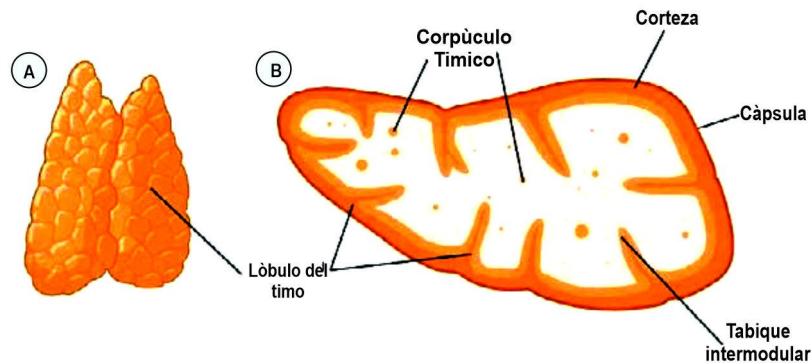
Para una mejor comprensión se describe a continuación las regiones de los dos lóbulos del Timo:

- **Cortical discreta (Zona exterior)**

Está conformada por timocitos inmaduros que están en continua comunicación con las células epiteliales y macrófagos, los cuales participan en la remoción de timocitos apoptóticos. El 95% de los timocitos muere en esta zona como resultado de la selección positiva (2,5).

- **Medular (Zona central)**

Existen los denominados corpúsculos de Hassall que son estructuras que secretan la linfopoyetina TSLP y CCL22, las cuales son moléculas que atraen a los linfocitos que tengan CCR4 para inducir su cambio con el fenotipo CD4 y CD25 conocidos como LTreg y cumplen la función de tolerancia en el exterior de la superficie tímica de forma que reconocen lo propio (4). En esta zona los timocitos maduros que expresan TCR interactúan directamente con las células dendríticas, células epiteliales y macrófagos. También se produce la selección negativa (1,4).



**Ilustración 62.** Anatomía del Timo. A) Superficie externa de los lóbulos del timo; B) Cara interna del timo, donde se observa sus diferentes estructuras como cápsula, corteza, corpúsculo tímico

## Selección Positiva

La selección positiva es el proceso en el que las células del estroma proporcionan señales para iniciar estadios de diferenciación y selección de células que no sean autorreactivas y respondan señales endógenas (autorrestricción) (2).

Cuando los linfocitos llegan al timo, entran a la corteza tímica a lo que se conoce como células nodrizas, y se reconocen por la ausencia de la expresión en la superficie de CD4 y CD8 llamado doble negativo (DN), pierden las moléculas CD34+ y CD7+, y adquieren las TCR para de esta manera poder interactuar con las células epiteliales, después se dirigen hacia la zona medular para obtener moléculas CD4 y CD8 (dobles positivas) (5).

Estos timocitos van a pasar varias fases de maduración que pueden ser clasificadas de acuerdo a la expresión de la molécula de adhesión CD44 y CD25 (Subunidad  $\alpha$  del receptor de IL2) son (2):

- Estadio DN1: Los timocitos (CD44+CD25-) pueden diferenciarse en células B.
- Estadio DN2: Los timocitos (CD44+CD25+) ya no tienen la capacidad de diferenciarse en linfocitos B, pero aun no pueden diferenciarse por completo a linfocitos T.
- Estadio DN3: Los timocitos (CD44-CD25+) se encargan del arreglo de genes de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ .

Para que los linfocitos continúen su proceso de diferenciación es necesario el arreglo génico de la cadena  $\beta$ , el cual se detiene por la activación del receptor preTCR, produciendo ciclos de proliferación que se siguen de la coexpresión de CD4 y CD8, a esto se conoce como doble positivo (DP) (2).

Cuando el arreglo génico de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  finalizan, las células DP se dirigen hacia unión corticomédular donde interactúan con las células epiteliales que presentan moléculas CMH. Durante los tres días siguientes al arreglo génico de las cadenas, si el TCR de los timocitos DP se une con alta afinidad a las moléculas CMH I o II se activan señales de supervivencia para evitar la apoptosis y dependiendo la molécula CMH a la que una el timocito, se va a producir la diferenciación de los linfocitos, pues si el timocito DP se une a la molécula CMH I se originan los linfocitos TCD8+ , lo mismo sucede en caso contrario si se unen a la molécula CMH II dan origen a los linfocitos T CD4+ y se conocen como sencillos positivos (SP) que migran a la zona medular (2).

## Selección Negativa

La selección negativa es un proceso que ocurre cuando los TCR de los timocitos SP que muestran alta afinidad a los antígenos propios son eliminados por apoptosis, para de esta forma evitar la aparición de clonas autorreactivas (2).

## Activación de los linfocitos

El proceso de activación de los linfocitos T se produce gracias a la interacción de un antígeno con un linfocito virgen específico generando una gran cantidad de linfocitos efectores contribuyen en la eliminación del antígeno y de una población de linfocitos de memoria que reaccionan de manera rápida con el antígeno al momento que ingrese por segunda ocasión (3).

### Generalidades de la activación

El comienzo de la activación de los linfocitos T vírgenes se produce a nivel de los órganos linfoides secundarios en donde estas células circulan y pueden encontrarse con los antígenos presentados por las células dendríticas. El reconocimiento del antígeno y la estimulación por diversas citocinas ayudan a la activación de los LT incrementando el número de células en clones específicos frente a un antígeno (expansión clonal) y además en la diferenciación de LT efectores y de memoria (3).

Los linfocitos T efectores identifican antígenos en los órganos linfáticos o tejidos periféricos extra linfáticos, se activan para destruir al agente causal (3)::

- Los linfocitos TCD4+ liberan citocinas que inducen la inflamación, promueven la barrera de las mucosas, colaboran con los LB para la producción de anticuerpos, además de activar a las células inflamatorias.
- Los linfocitos TCD8+ inducen la muerte a las células infectadas y células tumorales mediante la liberación de citocinas citotóxicas gracias a la interacción con la molécula CMH tipo I.

Los linfocitos T de memoria se desarrollan tras la activación del LT y son de larga duración debido a que actúan con rapidez al posterior encuentro con el antígeno y generan nuevas células efectoras que destruyen al antígeno. Una vez que se elimina al agente causal, las respuestas de los linfocitos T disminuye debido a la apoptosis generada para el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmunitario, ocurre sobre todo porque los LT efectores activados mueren por apoptosis (3).

## Fases de las respuestas por los linfocitos

### 1-. Reconocimiento del antígeno

Es la principal señal que se necesita para la activación de los LT, esto asegura que la respuesta inmunológica resultante sea específica al antígeno. Los antígenos que ingresan al torrente sanguíneo pueden ser capturados por las CD del bazo que junto con los linfocitos T vírgenes son atraídos hacia los órganos linfáticos secundarios por quimiocinas que se unen al receptor

de quimioquinas CCR7 situado en las células. Los linfocitos T diferenciados pueden responder a antígenos presentados por las diferentes células dendríticas (3):

**Respuesta inmunitaria humoral:** Los linfocitos B presentan antígenos a los linfocitos Th y son los receptores de las señales activadoras procedentes de las células cooperadoras en la respuesta inmune.

**Respuesta inmunitaria celular:** Los macrófagos presentan antígenos a los linfocitos TCD4+ y casi todas las células nucleadas pueden presentar antígeno a los TCD8+.

## 2-. Activación del linfocito

La activación de los linfocitos T vírgenes se requiere de la identificación del Ag por las CD, y de la acción de moléculas coestimuladoras, ya que sin la acción de esta última los linfocitos T no responden y mueren por apoptosis, o entran en un estado de inactividad prolongada (3).

La principal vía coestimuladora en la activación de linfocitos T es aquella en el que interviene el receptor de superficie de LT llamado CD28+, el cual se une a la molécula coestimuladora B7 expresadas en las CPA e intervienen en la promoción de la supervivencia, proliferación y diferenciación de LT específicos (3).

Las CPA que se encuentran en reposo expresan pocos o ningún coestimulador, por lo que no activan los linfocitos T vírgenes y se vuelven arreactivos. Los patógenos y citocinas generadas durante las respuestas inmunitarias innatas activan las CPA para que expresen coestimuladores (como las moléculas B7) y permiten la activación de los linfocitos T vírgenes. Además, las CPA activadas producen citocinas, como la IL-12, que estimulan la diferenciación de los LT vírgenes en células efectoras (3).

## 3-. Proliferación

La IL-2 es un factor de crecimiento, supervivencia y diferenciación para los LT que desempeña una función importante en la inducción de las respuestas a los linfocitos T y el control de las respuestas inmunes. Se produce de forma rápida y transitoria por los linfocitos TCD4+, y comienza de 1 a 2 h después del reconocimiento del antígeno con una declinación de 24h (3).

### Funciones:

- Induce proteínas antiapoptóticas, estimula la progresión del ciclo celular y aumenta la producción de citocinas (3).
- Es necesaria para la supervivencia y función de los LT reguladores: que en este caso suprimen las respuestas inmunitarias con los antígenos propios y otros antígenos. Los LT reguladores no producen cantidades excesivas de IL-2, lo que implica que dependen de esa pero producida por otros LT que responden a antígenos (3).
- La IL-2 estimula la proliferación y diferenciación de los NK y linfocitos B (3).

#### **4- Expansión clonal**

La proliferación de los linfocitos T en respuesta al reconocimiento del antígeno está mediada por una combinación de señales procedentes del receptor para antígeno, coestimuladores, factores de crecimiento autocrino e IL-2 y las células que identifican al antígeno producen IL-2 asegurándose que los linfocitos T preferentes por estos antígenos sean los únicos que proliferen en mayor cantidad (3).

Como resultado de esta proliferación es un incremento del tamaño de los clones específicos frente al antígeno conocido como expansión clonal, con lo cual se genera el número de células necesarias para eliminar al antígeno, esto se hace a partir de una pequeña reserva de linfocitos vírgenes y la diferenciación en células efectoras se da por la estimulación propia del antígeno (3).

### **Linfocitos T de memoria**

Estas células brindan defensa eficiente contra agentes patógenos y pueden generarse a partir de células efectoras una trayectoria lineal o continuar una diferenciación distinta que los LT efectores. Los mecanismos que permiten identificar si un linfocito será de memoria o efector aún no se ha determinado, no obstante se deduce lo siguiente (3):

- A partir del modelo lineal de diferenciación de LT memoria, la gran mayoría de células efectoras mueren y varios sobrevivientes se desarrollan como células de memoria.
- Según el modelo de la ramificación diferencial, las células efectoras y de memoria son rutas alternativas de los LT activados.

#### **Características (3):**

- Expresan gran cantidad de proteínas antiapoptóticas (BCL2, BCLX) evitando la salida del citocromo C de la mitocondria para bloquear la apoptosis que puede ser responsable de la supervivencia a largo plazo.
- Responden con mayor rapidez (1 a 3 días) a la estimulación por el antígeno específico que los linfocitos vírgenes (5 a 7 días).
- El número de linfocitos T de memoria específicos es mayor que de células vírgenes específicas.
- Capacidad de trasladarse a tejidos periféricos, identificar a los Ag y pueden reaccionar con los Ag presentados por las CPA.
- Presentan una proliferación reducida y su potencial para autorrenovarse puede colaborar con la longevidad de este grupo de células.
- La persistencia de los linfocitos T de memoria depende de citocinas, aunque no necesita reconocer al Ag.

## Resumen

Los linfocitos T participan en la inmunidad celular, porque se encargan de reconocer antígenos extraños para la posterior eliminación y fagocitosis de microorganismos, es por eso que se dice que se encargan del control de infecciones intracelulares. Estas células pasan por un proceso de diferenciación, selección y maduración en el timo que produce diferentes poblaciones de linfocitos, principalmente TCD4+ y TCD8+. Cada célula contiene un receptor de antígeno propio conocido como TCR, este se encarga de reconocer un antígeno para después iniciar una expansión clonal que lleve a la formación de células efectoras y de memorias que permitan adquirir una inmunidad adaptativa específica.

Los linfocitos T helper sensibilizados reconocen a antígenos procesados y junto con las moléculas CMH de clase II presente en la superficie celular de las APC secretan citocinas que contribuyen a la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B y a la activación de macrófagos, por lo que puede iniciar la destrucción de sitios intracelulares.

## Correlaciones clínicas

### Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, crónica y degenerativa producida por las lesiones inflamatorias desmielinizadas que aparecen en el sistema nervioso central (SNC), es reconocida como una enfermedad autoinmune, debido a la participación de los linfocitos T autorreactivos en la etiopatogenia de la misma, puesto que estas células son capaces de reconocer específicamente los fragmentos de mielina del propio organismo como autoantígenos, de forma que inducen una respuesta inmunológica e inflamatoria que causa desmielinización y daño axonal subsecuente, que junto a la aparición del daño tisular agudo que contribuye al desarrollo de lesiones del SNC (11).

### Síndrome de Wiskott-Aldrich

Es un trastorno genético ligado al cromosoma X, se caracteriza porque se puede presentar como inmunodeficiencia, trombocitopenia y eczema. Se produce por una mutación en el gen que codifica la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp). La importancia de esta proteína está en su participación dentro de la inmunidad innata y adaptativa, pues regula procesos celulares dependientes del citoesqueleto de actina, entre los que se incluye la formación de sinapsis inmunes, la señalización celular, la migración y la liberación de citocinas. Las mutaciones a esta proteína causan anomalías en la organización del citoesqueleto que producen una disfunción de las células T provocando una formación anormal de la sinapsis inmunológica,



esto causa una migración alterada, adhesión e interacción insuficiente con otras células y afecta a la homeostasis de las células B, además puede causar un bloqueo en la progresión de células T doble negativas (CD4 - CD8 - ) a células T doble positivas (CD4 + CD8 +), de forma que genere una disminución linfocitos (12,13).

## Caso clínico

Niño de 5 años de edad, que durante su primer año de vida presentó alergia a las proteínas de la leche, íleo metabólico secundario a un desequilibrio hidroelectrolítico. Dos años después el paciente presentó un cuadro clínico de abdomen agudo, por lo que se le realizó una apendicectomía y resección intestinal con anastomosis término-terminal. Durante este período, se observó que el volumen plaquetario del paciente oscilaba entre 3,4 y 4,4 fl. En el análisis de inmunoglobulinas se observó que la IgM e IgG estaban disminuidas, mientras que la IgA como IgE se encontraban elevadas. Dentro del diagnóstico diferencial se propuso una inmunodeficiencia congénita y un síndrome de falla medular, y fue por la presencia de trombocitopenia, infecciones recurrentes y eczema que se diagnosticó Síndrome de Wiskott-Aldrich. Una vez establecido el diagnóstico definitivo se inició con tratamiento de inmunoglobulinas intravenosas (14).

## Actividades

1. Unir con líneas según corresponda sobre las funciones de cada una de las subpoblaciones de los linfocitos TCD4+.

Th1	•	•	Generar una respuesta inmunológica adaptativa humoral y protección contra parásitos extracelulares.
Th2	•	•	Inmunidad de mucosas contra las bacterias y hongos extracelulares.
Th17	•	•	Sostenimiento de la autolocalización y homeostasis inmunológica.
Tfh	•	•	Estimula a la respuesta inmunológica adaptativa humoral.
Treg	•	•	Activación de las células fagocíticas y linfocitos T citotóxicos.

2. Escriba verdadero (V) o falso (F) según corresponda:

- Los timocitos CD44+CD25- ya no pueden diferenciarse en células B.
- Los pre-linfocitos se caracterizan porque no presentan moléculas CD4, CD8 y TCR.
- Los timocitos CD44-CD25+ se encargan del arreglo de genes de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ .
- Si el timocito DP se une a la molécula MHC I se originan los linfocitos T CD8+
- Los TCR de los timocitos SP que presentan baja afinidad a los antígenos propios sufren apoptosis

3. Mencione las 4 fases de activación de los linfocitos

---

## Glosario

- 1. Anastomosis:** Procedimiento para conectar las secciones sanas de una estructura tubular del cuerpo, luego de haber extirpado quirúrgicamente las partes disfuncionales.
- 2. Autotolerancia:** Término empleado para describir la tolerancia que el sistema inmunitario presenta frente a las moléculas del propio organismo, a las que reconoce como propias, de forma que no desarrolla respuesta frente a ellas.
- 3. Citotóxico:** Sustancia que elimina células, como las cancerosas. Estos medicamentos pueden impedir que las células cancerosas se dividan y crezcan, y pueden disminuir el tamaño de los tumores.
- 4. Eczema:** Término general para describir la inflamación de la piel.
- 5. Estroma:** Tejido conjuntivo que constituye la matriz o sustancia fundamental de un órgano y sostiene los elementos celulares que lo conforman.
- 6. Quimiocina:** Es una pequeña molécula proteica que producen diversos tipos celulares en respuesta a estímulos exógenos o endógenos.
- 7. Selección clonal:** Proceso de estimulación específica por un antígeno concreto del linfocito individual capaz de reconocerlo, activarlo e inducir la proliferación celular, dando lugar a un clon linfocitario específico de antígeno.
- 8. Timocito:** También denominada célula T o linfocito T. Son parte del sistema inmunitario y se forman a partir de células madre en la médula ósea. Contribuyen en la protección del cuerpo contra las infecciones y a combatir el cáncer.
- 9. Tolerancia inmunitaria:** Insuficiencia del sistema inmunitario para responder a un antígeno que ya había provocado antes una respuesta inmunitaria.
- 10. Trombocitopenia:** Afección en la cual hay un número menor que el normal de plaquetas en la sangre.

## Referencias bibliográficas

1. Elsevier Connect. Tipos de inmunidad adaptativa, la respuesta “mutante” contra la infección [Internet]. Elsevier. 2020 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-tipos-de-inmunidad-adaptativa>
2. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
3. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
4. Owen J, Punt J, Stranford S, Jones P. Kuby inmunología. 8a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2020.
5. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
6. Kaufmann SHE. Immunology’s Coming of Age. *Front Immunol*. 2019; 10: 684.
7. Ramalho R, Rao M, Zhang C, Agrati C, Ippolito G, Wang F-S, et al. Immunometabolism: new insights and lessons from antigen-directed cellular immune responses. *Semin Immunopathol*. 2020; 42 (3): 279–313.
8. Wang A, Luan H, Medzhitov R. An Evolutionary Perspective on Immunometabolism. *Science*. 2019; 363 (6423): eaar3932.
9. Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity*. 2017; 47 (3): 406.
10. Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity*. 2018; 48 (2): 202–13.
11. Cuevas-García C. Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Rev alergía Méx*. [Internet]. 2017; 64 (1). Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-91902017000100076](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902017000100076)
12. Malik MA, Masab M. Wiskott-Aldrich Syndrome. StatPearls Publishing; 2021.
13. Rivers E, Thrasher AJ. Wiskott-Aldrich syndrome protein: Emerging mechanisms in immunity. *Eur J Immunol*. 2017; 47 (11): 1857–66.
14. Pacheco-Rosas D, Pomerantz A, Blachman-Braun R. Wiskott-Aldrich syndrome: Case report. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113 (3): e137–9.

# Inmunidad humoral (Linfocitos B)<sup>1</sup>

## Objetivos

- Conocer la importancia de la inmunidad humoral (Linfocitos B).
- Identificar las diferentes características y funciones de los linfocitos B.

## Introducción

De manera general conocemos que nuestro sistema inmunológico se caracteriza por presentar dos tipos de respuestas inmunitarias: 1) Inmunidad innata o inespecífica, 2) Inmunidad adquirida o específica. En esta última destaca el componente humoral, en el cual están presentes los linfocitos B que generan una respuesta ante la presencia de antígenos y se caracterizan por la producción de anticuerpos.

La inmunidad humoral es parte de la respuesta específica del sistema inmune frente a patógenos que lo invaden, en donde los linfocitos B tienen un papel fundamental mediante la producción de anticuerpos (Ac) al diferenciarse en plasmocitos a través de procesos como la presentación de antígenos y producción de citocinas (1,2).

---

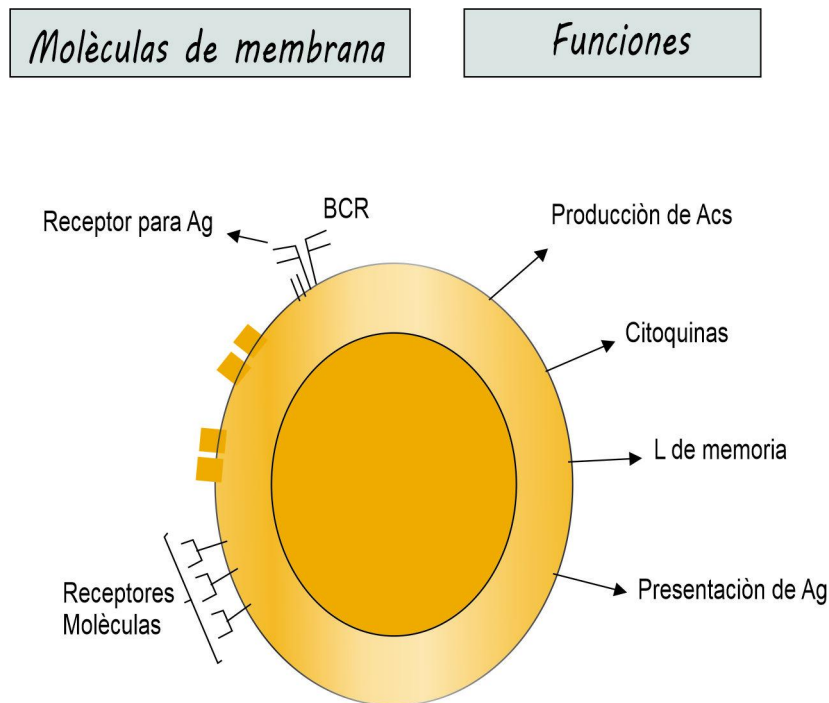
<sup>1</sup>En el presente capítulo daremos a conocer cuál es el mecanismo de la inmunidad humoral, sus características principales y funciones de los linfocitos B en la respuesta inmunitaria.

---

## Características generales de los linfocitos B

Los linfocitos B (LB) se originan en la médula ósea, en donde inician su maduración y durante el proceso adquieren un receptor para el reconocimiento de un solo antígeno determinado (BCR). Cuando salen al torrente sanguíneo como linfocitos transicionales, finalizan su maduración e ingresan a los tejidos linfoides secundarios para localizar antígenos específicos presentados por las células dendríticas foliculares (3-5).

El BCR está formado por un componente variable que se une al antígeno (región Fab) y una región constante (región Fc) responsable de la función inmunitaria y conforma un complejo molecular multiproteico que identifica a los antígenos específicos y los transduce en señales al interior de la célula (6).



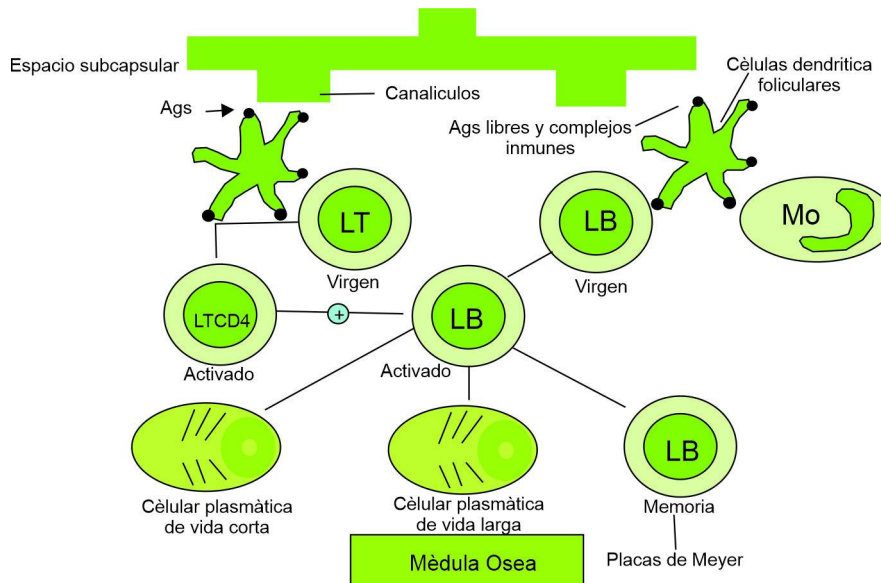
**Ilustración 63.** Características del Linfocito B

## Ingreso de los LB a los órganos linfoides secundarios

Los LB una vez que cumplen su proceso de maduración son atraídos por los CXCL13, conocida como factor quimioattractante de los LB, generada en los folículos linfoides de los ganglios linfáticos.

Algunas de las moléculas como la LFA-1 e ICAM-1, les permiten adherirse al endotelio vascular de las venas postcapilares, para que así puedan pasar a buscar su Ag específico.

Si la búsqueda falla, sales consecutivamente al torrente circulatorio para ir a otros ganglios y continuar la búsqueda, si pasado dos o tres días no logran encontrar el antígeno, estos inducen la muerte celular por apoptosis. En caso contrario si lo encuentran se localizan en los folículos linfoides donde entran en un proceso de activación.



**Ilustración 64.** Activación de LsB dentro de un ganglio linfático

## Acciones de los linfocitos B

El proceso de activación de un linfocito B empezará con la presencia del Ag por algunas de estas células: CD, células dendríticas foliculares, macrófagos, LT; por consiguiente en este proceso se lleva a cabo mecanismos como proliferación y transformación de los LB, una vez activado aumentará su tamaño, incrementará su función de movilidad y activará su ciclo para generar un clon de LB con su propio BCR (3).

Se conocen dos tipos de respuestas (7):

### **Respuesta Primaria**

Empieza con la activación de los LB vírgenes los cuales no se han relacionado con ningún Ag, se inicia la inducción de Ac de IgM de especificidad baja.

### **Respuesta Secundaria**

Es correspondiente a la primera, empieza una vez que el LB de memoria encuentra a su Ag que lo inició. Esta respuesta es más eficaz de 24 a 72 horas, creando así otros anticuerpos para lograr mayor especificidad para el Ag.

## **Generación de células plasmáticas**

Cuando se produce el mecanismo de activación de los LB conlleva a que se transformen en células plasmáticas, inducidas por citocinas IL-2 e IL-10, además se dan cambios morfológicos en sus estructuras. Estas nuevas transformaciones no se multiplican, pero su citoplasma aumenta de tamaño en consecuencia de su retículo endoplásmico, para aumentar la capacidad de guardar cantidades excesivas de ribosomas encargados de la producción masiva de Ac (3).

Existen dos tipos de células plasmáticas:

**Células de larga duración:** Migran a la médula ósea y se sitúan en su nicho e inician la producción de Ac IgG, gracias a esto asegura una defensa, la cual puede ser permanente, contra el Ag (3).

**Células de corta duración:** Se ubica en la médula del ganglio y luego sale de la circulación rápidamente para buscar el sitio donde ingresó el Ag (3).

Los anticuerpos se caracterizan por:

- Especificidad.
- Cantidad
- Clase
- Isotipo
- Afinidad

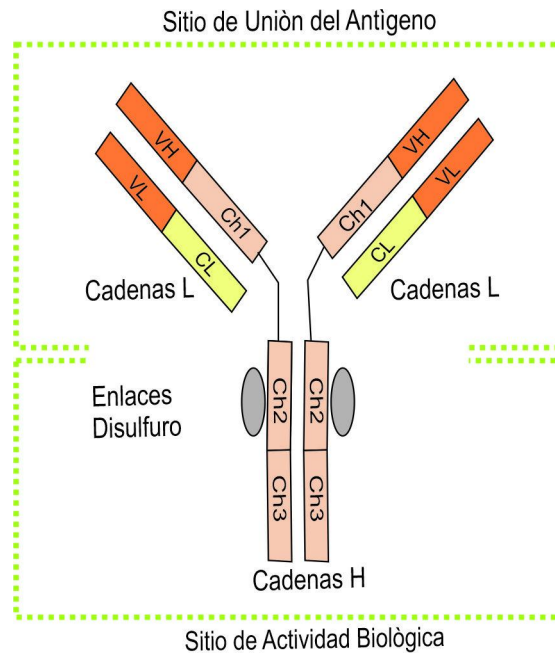


## Anticuerpos o inmunoglobulinas

Las Inmunoglobulinas (Ig) o Anticuerpos (Ac) se definen como proteínas plasmáticas sintetizadas por los LB en respuesta a la presentación de un antígeno, interviene en la defensa particular de nuestro cuerpo.

Se originan de las células plasmáticas y se encuentran en el suero y en secreciones corporales; los anticuerpos son importantes ya que brindan protecciones específicas contra ciertos microorganismos con los que el individuo mantiene un contacto a lo largo de su vida, ya sea de forma artificial o natural (8).

Un Ac tendrá una estructura de dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) las cuales se unen por enlaces disulfuro, así mismo cada grupo de cadenas contiene una región variable y una constante (8).



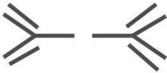




**Ilustración 65.** Estructura Química de las Inmunoglobulinas

Consiste en una mayor parte que es proteica y una menor composición de carbohidratos, la primera está formada por un tetrapéptido, el cual tiene dos regiones que difieren en sus funciones. Una se encarga del reconociendo del Ag y otro cumple función efectora, facilita el paso de Ac por medio de ciertas barreras (3).

Entre las principales funciones biológicas de los anticuerpos, se encuentra la neutralización, bloqueo, opsonización, fijación de complemento y citotoxicidad celular. En algunas personas con susceptibilidad intervienen los anticuerpos en la patogénesis de algunas enfermedades autoinmunes (8).

De acuerdo a la cantidad de proteínas totales en plasma, los Ac representan entre un 10%-20%. Van a existir varias clases de estos Ac con nombres diferentes para su identificación, entre ellos destacan: IgE, IgM, IgG, IgA e IgD (3).

CLASE	ESTRUCUTRA BÁSICA	FUNCIONES PRINCIPALES
IgG		Protege el compartimiento tisular.
IgM		Protege el torrente circulatorio.
IgA		Protege las mucosas.
IgE		Protege contra parásitos intestinales
IgD		Evita la tolerancia

**Ilustración 66.** Funciones de cada Inmunoglobulina

## Resumen

En la inmunidad adquirida o específica, se presenta una inmunidad humoral, en la cual los linfocitos B son característicos por la producción de diferentes anticuerpos. Estos linfocitos pueden actuar como células productoras de anticuerpos y como células presentadoras de antígeno. Desde el origen de los linfocitos B, estos pierden CXCR4 y adquieren un receptor llamado BCR, luego la activación de estos lleva a una transformación en células plasmáticas inducidas por diferentes citocinas, especialmente IL-2 e IL-10.

Las inmunoglobulinas son proteínas plasmáticas sintetizadas por los LB en respuesta a la presentación de un antígeno, se originan de las células plasmáticas y se encuentran en el suero y en secreciones corporales; los anticuerpos son importantes ya que brindan protecciones específicas contra ciertos microorganismos con los que el individuo mantiene un contacto a lo largo de su vida. Un Ac tendrá una estructura de dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) las cuales se unen por enlaces disulfuro.

## Correlaciones clínicas

### Linfocitos B y las inmunodeficiencias primarias

Son enfermedades que se distinguen por alteraciones genéticas que afectan la diferenciación o la función de las células del sistema inmunitario, lo que conlleva a una susceptibilidad exacerbada a contraer infecciones graves por diferentes tipos de microorganismos (9).

Estas enfermedades se clasifican en diversos grupos de acuerdo con el componente del sistema inmunitario que se ve afectado, así tenemos, por ejemplo, inmunodeficiencias primarias en las que se ve afectada la función de los fagocitos, los linfocitos T, el complemento y de manera importante, la producción de anticuerpos o inmunoglobulinas. Las inmunodeficiencias primarias de anticuerpos (también conocidas como humorales) son los trastornos diagnosticados con más frecuencia en todo el mundo; aproximadamente 55% del total de las inmunodeficiencias primarias diagnosticadas son de este tipo (9).

Las inmunodeficiencias primarias humorales, a su vez, se subclasifican en tres tipos principales (9):

- La agammaglobulinemia (caracterizada por la disminución drástica de todos los isotipos de inmunoglobulinas).
- La inmunodeficiencia común variable (en la que existe una reducción de las concentraciones de dos de los tres isotipos de inmunoglobulinas que se encuentran en suero: IgM, IgG e IgA).
- El síndrome de hiper-IgM, en el que sólo hay producción de IgM y la producción de IgG e IgA está disminuida; existe, además, una serie de defectos humorales como la deficiencia de IgA, la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, la deficiencia de subclases de IgG y la deficiencia específica de anticuerpos.

## Caso clínico

Paciente femenino de 7 años de edad, sin antecedentes patológicos relevantes, presenta una historia de dos ingresos al centro de salud, el primero a los tres meses por una infección bacteriana y el segundo y actual por una hematuria microscópica con fascitis necrotizante. Durante el primer año de vida del infante ha presentado varias lesiones en la piel de origen infeccioso como piodermia, forúnculos e impétigos (10).

En el examen físico se evidencia la presencia de lesiones cicatrizales en la piel y sobretodo en el cráneo (fibróticas), la paciente no ha presentado adenopatías aun con infecciones activas y severas. Se encuentra en seguimiento por inmunología desde los primeros siete meses de vida, en este periodo de tiempo se han hecho varias cuantificaciones de inmunoglobulinas, donde se han encontrados valores de la IgA e IgM normales, mientras una deficiencia constante de la IgG, aunque se realizaron tratamientos de este anticuerpo (10).

Luego en sospecha de la existencia de una inmunodeficiencia primaria se realizó una cuantificación por citometría de flujo, que resultó con un déficit absoluto de linfocitos B, con estos valores se le diagnóstico al paciente una inmunodeficiencia primaria de linfocitos B, con una carencia constante de anticuerpos a causa de una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (10).

## Actividades

1.- Realice un mapa mental de lo que considere importante de la Inmunidad Humoral.

2.-Describa de manera breve las formas de respuestas que se dan en la activación de los Linfocitos B.

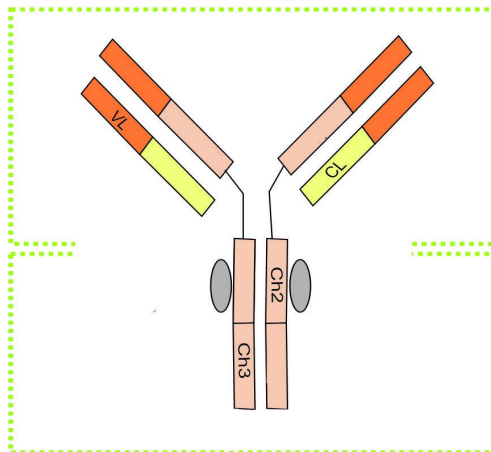
---

---

---

---

3.-En la siguiente imagen de la Estructura Química de las Inmunoglobulinas, coloque el nombre de las partes características. 4.- Según la característica de los Linfocitos B, complete:



4.- Según la característica de los Linfocitos B, complete:

- Se originan en la \_\_\_\_\_, en donde inician su maduración y adquieren un receptor para un antígeno determinado o \_\_\_\_\_
- En la médula los LsB pierden la molécula \_\_\_\_\_, la cual es la que los mantiene unidos en la médula y así es como salen al torrente circulatorio como Ls \_\_\_\_\_
- Todo LsB maduro posee en su membrana moléculas de \_\_\_\_\_ que se fijan a ella a través de la \_\_\_\_\_.

5.- En el siguiente cuadro, complete las funciones de las inmunoglobulinas, (diferente a las descritas en el libro).

CLASE	FUNCIONES PRINCIPALES
IgG	
IgM	
IgA	
IgE	
IgD	

## Glosario

- 1. Célula Dendrítica:** Células presentes en tejidos que capturan antígenos y migran a ganglios linfáticos y bazo donde son particularmente activas en procesar y presentar antígenos a células T.
- 2. BCR:** Receptor antigénico de los linfocitos B; está constituido por una inmunoglobulina (Ig) asociada con un heterodímero.
- 3. Factor quimioattractante:** Sustancia química que atrae o repele células. El concepto denota en aquellos factores liberados como resultado de daño en los tejidos, invasión microbiana, o actividad inmunológica.
- 4. Endotelio:** Tejido formado por una sola capa de células que tapiza interiormente el corazón y otras cavidades internas.
- 5. Apoptosis:** Vía de destrucción o muerte celular programada o provocada por el mismo organismo, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento.
- 6. Especificidad:** Capacidad del anticuerpo de unirse al antígeno que lo estimuló.
- 7. Cininas:** Grupo de mediadores vasoactivos producidos tras la injuria a un tejido.
- 8. Citocinas:** Proteínas producidas por las células en respuesta a una gran variedad de estímulos y que son capaces de alterar de alguna manera el comportamiento de otras células.
- 9. Retículo endoplásmico:** Orgánulo que se encuentra en el citoplasma de la célula eucariota y su función primordial es la síntesis de proteínas y lípidos.
- 10. Ribosoma:** Partícula celular hecha de ARN y proteína que sirve como el sitio para la síntesis de proteínas en la célula.
- 11. Anticuerpos:** Proteínas que forman parte del sistema inmune y circulan por la sangre. Cuando reconocen sustancias extrañas para el organismo, como los virus y las bacterias o sus toxinas, las neutralizan.
- 12. Antígeno:** Sustancia que desencadena la formación de anticuerpos y puede causar una respuesta inmunitaria.
- 13. Avidéz:** Fuerza con que un anticuerpo se une a un antígeno y, por lo tanto, tiene relación con la afinidad y el antígeno y del anticuerpo.
- 14. Afinidad:** “Afinidad de un anticuerpo”, la fuerza de la interacción entre un epítipo del antígeno y el sitio de combinación de un anticuerpo.

- 15. Epítopo:** También llamado grupo determinante. Cada uno de los grupos químicos reconocidos como extraños por el organismo y que va a determinar la formación de un Ac específico.
- 16. Agretopo:** Porción del antígeno que interacciona con la molécula de HLA.
- 17. Autoanticuerpo:** Anticuerpo que reacciona contra antígenos del huésped donde fue generado
- 18. Cadena ligera (L):** Cadena de polipéptidos presente en todas las moléculas de inmunoglobulinas. Existen dos tipos de cadenas ligeras: kappa y lambda.
- 19. Cadena pesada (H):** Dos cadenas de polipéptidos idénticos que caracterizan una molécula de inmunoglobulina. Hay cinco tipos de cadenas pesadas: a, b, g, d y e.
- 20. Hapteno:** Molécula de bajo peso molecular (menos de 1000 daltons) capaz de reaccionar con un anticuerpo, pero incapaz de desencadenar su producción en un animal. Puede hacerse inmunógeno uniéndose a una proteína transportadora.



## Referencia bibliográfica

1. Elsevier Connect. Tipos de inmunidad adaptativa, la respuesta “mutante” contra la infección [Internet]. Elsevier. 2020. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-tipos-de-inmunidad-adaptativa>
2. Matsushita T. Regulatory and effector B cells: Friends or foes? *J Dermatol Sci.* 2019; 93 (1): 2–7.
3. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. *Inmunología de Rojas.* 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular.* 8a ed. Madrid: Elsevier; 2018.
5. Sánchez ML. Activación y cascada de señalización de linfocitos B. *ByPC.* 2016; 80 (2): 34–44.
6. Prieto Martín A, Barbarroja Escudero J, Haro Girón S, Monserrat Sanz J. Respuesta inmune adaptativa y sus implicaciones fisiopatológicas. *Medicine.* 2017; 12 (24): 1398–407.
7. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. *Inmunología Básica y Clínica.* 1a ed. Machala: 2015.
8. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. *Inmunología molecular, celular y traslacional.* 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
9. López-Herrera G. Los linfocitos B y las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg.* 2016; 63 (1): 58–70.
10. Hernández IC, de la Caridad Addine Ramírez B, González RM, Fonseca MH. Aganmaglobulinemia de Bruton. Presentación de un caso. *Multimed Tools Appl.* 2018; 22 (4): 853–61.

# Inmunidad de las mucosas<sup>1</sup>

## Objetivos

- Analizar la importancia que ejercen las mucosas para mantener su inmunidad en nuestro organismo.
- Comprender la importancia en el mantenimiento de la homeostasis del organismo.

## Introducción

A diario el cuerpo humano se encuentra expuesto a sustancias nocivas y agentes infecciosos que amenazan el equilibrio entre salud y enfermedad. De hecho, una de las regiones que posee mayor carga antigénica es el tracto gastrointestinal debido al tipo de función que ejerce y por entrar en contacto con sustancias provenientes del exterior (1).

La importancia de las mucosas se basa en que produce con gran eficiencia el intercambio de nutrientes, en donde muchas de ellas son antígenos. Por lo tanto, al existir una continua exposición a dichos antígenos, es posible que se produzca el ingreso de microorganismos o agentes patógenos a nuestro organismo (2).

Los mecanismos físicos y químicos de la inmunidad innata nos permiten estar en contacto con patógenos y que no ocasionen daño, pero eso no es suficiente y para ello es necesario dotar de mecanismos de control y de defensa en superficies (1).

---

<sup>1</sup>En este capítulo se describirá las diferentes funciones que desarrollan las mucosas para proteger sus membranas y prevenir el desarrollo de enfermedades antes la presencia de agentes patógenos.

---

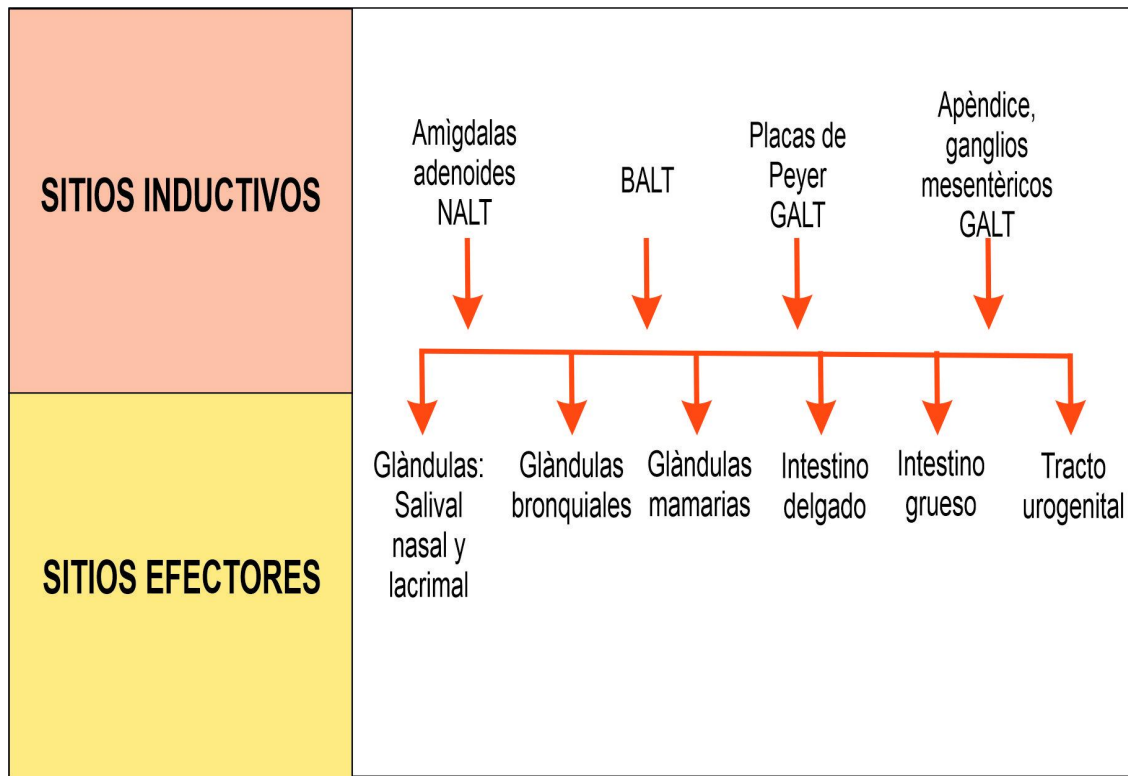
# Inmunidad de las mucosas

Desde un punto de vista morfológico y funcional, el sistema inmune se encuentra separado en dos tipos de estructuras:

**1. Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT):** Representa las áreas linfoides aferentes o inductivas, en donde se produce el encuentro con los antígenos, su captura y procesamiento por células presentadoras (células dendríticas subepiteliales y macrófagos).

Poseen una inmunidad muy particular ya que constantemente se encuentran en contacto con microorganismos y antígenos derivados de la dieta, por los cuales se inicia una respuesta inmune; sin embargo, esta respuesta es controlada por el sistema inmune en conjunto con el epitelio intestinal, logrando así la tolerancia inmunológica (3).

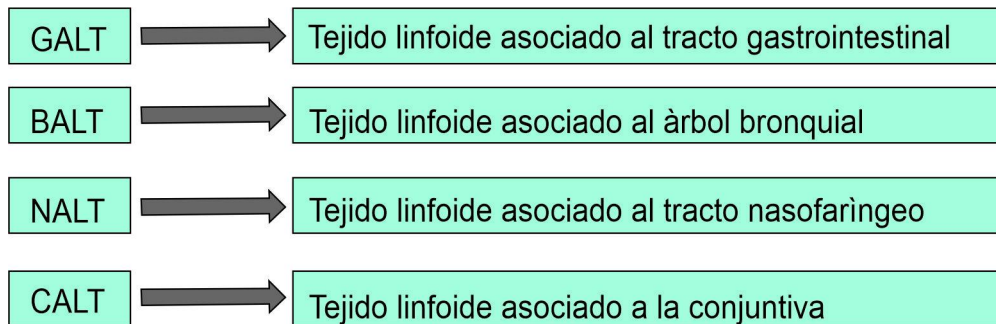
**2. Tejido linfoide difuso:** Consiste de linfocitos intraepiteliales y células presentadoras de antígeno. Representan las áreas linfoides eferentes donde los antígenos entran en contacto con células efectoras diferenciadas, anticuerpos y/o células citotóxicas.



**Ilustración 67.** Sitios inductores y efectores del sistema inmune.

## Organización estructural

El tejido linfoide MALT está constituido por linfocitos y células accesorias que se encuentran ubicadas en el epitelio y lámina propia de las mucosas asociadas a los tractos gastrointestinal, genitourinario y respiratorio, de tal manera que toma diferentes denominaciones de acuerdo al sitio en donde se localiza (2).



**Ilustración 68.** Organización estructural del MALT en los diferentes sitios del organismo.

- **Tracto respiratorio:** Está constituido por amígdalas palatinas y adenoides (NALT) y el tejido linfoide asociado al árbol bronquial (BALT) (2).
- **Tracto gastrointestinal (GALT):** Incluye las placas de Peyer, apéndice y nódulos linfoides aislados. La barrera epitelial está formada por una capa de células epiteliales constituida por enterocitos y células globosas productoras de mucus. El epitelio que tapiza los folículos linfocitarios se denomina epitelio asociado al folículo (FAE) y se distingue por la presencia de células M especializadas (2).
- **La mucosa oral se encuentra compuesta por dos capas:** el epitelio exterior, este ejerce la función de ser una barrera física y química, mientras la segunda que es la lámina propia subyacente posee la habilidad de destruir patógenos que invaden nuestro organismo. Esta mucosa se encuentra constituida por un gran número de linfocitos T CD4 y un pequeño grupo de linfocitos T CD8 así mismo linfocitos intraepiteliales, células dendríticas, macrófagos, monocitos y células de Langerhans (4).
- **Placas de Peyer:** Son los mayores sitios de inducción de una respuesta inmunes contras antígenos gastrointestinales y microorganismos, contienen todos los elementos celulares necesarios para inducir y regular una respuesta inmune, pero organizados de manera tal que facilitan el desarrollo de inmunidad (2).

El intestino delgado representa una de las mayores superficies del organismo expuesta a patógenos, por lo que cuenta con una compleja morfología de defensa, en la que destacan el tejido linfoide asociado a intestino (GALT) o placas de Peyer. Estas estructuras son parte importante de los mecanismos de inmunidad adquirida en el sistema digestivo, con características particulares para cada especie animal, encontrándose ubicadas a lo largo del yeyuno e íleon (5).

## Transporte y presentación de antígenos

El epitelio estratificado de la cavidad oral, amígdalas, faringe, esófago, uretra y vagina carece de uniones estrechas, sin embargo, la íntima asociación entre las células epiteliales y las glicoproteínas de la matriz intercelular, determinan que los epitelios sean impermeables a la mayoría de los antígenos, agentes infecciosos y vacunas (2). Por otro lado, en el tracto gastrointestinal la inducción de una respuesta inmune requiere que antígenos, bacterias o partículas sean transportadas desde el lumen del epitelio hacia las placas de Peyer (2).

En los epitelios simples del tracto intestinal y bronquial existen células M especializadas que por transporte transepitelial desde el lumen, entregan macromoléculas y microorganismos directamente al MALT, después los antígenos son capturados y procesados por células presentadoras de antígeno para su presentación a los linfocitos T y B. Más tarde, los linfocitos B proliferan y se diferencian en células comprometidas en síntesis y secreción de IgA, IgM e IgE (2).

- **Células M:** Se caracterizan por la presencia de microvellosidades cortas, pequeñas vesículas citoplasmáticas, son altamente selectivas y no permiten la entrada de todos los antígenos o microorganismos, y son capaces de sintetizar IL-1.
- **Células dendríticas:** Ubicadas en el domo de las placas de Peyer, son las células más importantes en el procesamiento y presentación de los antígenos, y se encargan de la regulación de la respuesta inmune tanto humoral, como celular (2).

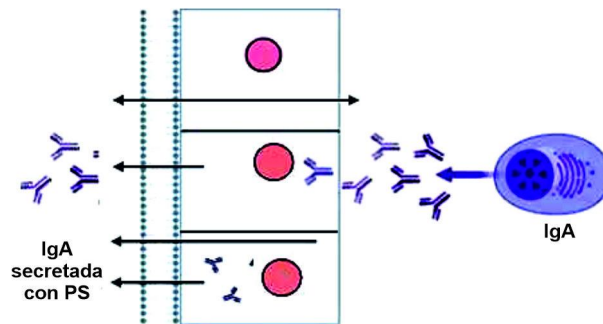
Están posicionadas para capturar y procesar antígenos solubles transportados por las células M, mientras que los antígenos y bacterias son fagocitados y procesados por los macrófagos alojados en las invaginaciones de las células M. Por otra parte, los antígenos ya degradados serán liberados por los macrófagos, para su captura y presentación por las células dendríticas subepiteliales (2). Las células T asesinas naturales invariantes (iNKT) son una población particular de linfocitos T que expresan un receptor del linfocito T semivariable, con el fin de reconocer antígenos lipídicos (6).

## Funciones efectoras de la inmunidad de las mucosas

Cuando se produce una estimulación por un antígeno en los sitios de inducción por ejemplo en el sistema gastrointestinal las placas de Peyer, las células plasmáticas o también denominadas como células plasmáticas específicas van a migrar por los capilares linfáticos, desde el MALT hasta el torrente sanguíneo. Una vez en este lugar se dirigen hasta los sitios efectoras para ejercer su función en la respuesta inmune (2).

## Respuesta inmune humoral

- **IgA:** tiene múltiples funciones en las mucosas, y es sintetizada por sus células plasmáticas puede proceder por dos mecanismos: la exclusión inmune que no permite que ciertos patógenos se unan a las mucosas y la eliminación inmunológica que se encarga de exterminar a los microorganismos que superaron las barreras de defensa. Además, tiene antiinflamatorias tanto porque neutraliza las sustancias inflamatorias producidas por bacterias como previene la activación del sistema de complemento al incorporarse con la IgE (7).



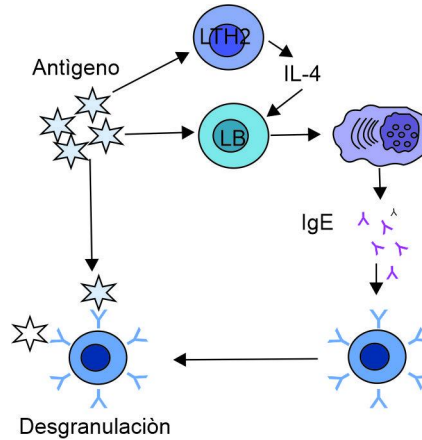
**Ilustración 69.** Características de la IgA: es producida por las células plasmáticas de la submucosa. Las células epiteliales sintetizan PS, que une a dos IgA y le permite salir del interior de la mucosa.

**IgE:** Se localiza en la sangre en bajas cantidades y constituye uno de los más esenciales en la resistencia contra enfermedades parasitarias tanto para aumentar la inflamación local para expulsar al patógeno como su reacción opsonizante realizar una función lítica sobre el parásito (7). Igualmente existen ciertos elementos que, aunque son inofensivos normalmente, en algunos individuos generan una respuesta inmunitaria como pueden ser el polvo, alimentos o medicamentos. Cuando un linfocito B es estimulado por un alérgeno, comienza la síntesis de IgE. Lo que ocasionará que el anticuerpo estimule a los mastocitos, que liberan sustancias químicas que producirán los síntomas alérgicos conocidos como irritación a los ojos, garganta, piel y aparato gastrointestinal (7).

## Respuesta inmune celular

Para que se produzca una respuesta inmunológica eficiente a partir de las mucosas, se deben activar los linfocitos T característicos, que no solo facilitan la destrucción de infecciones, sino que además participan en la diferenciación de los linfocitos B en células que producen IgA o IgE (2).

- **Linfocitos Th1:** participa en la secreción de IL-12, linfotóxina, monocitos y además determina la inmunidad celular ajustando la actividad de las células citotóxicas y macrófagos (2).
- **Linfocitos Th2:** Cuando hay parásitos de gran tamaño para ser eliminados por fagocitos, es necesario que se activen mecanismos más complejos, donde participan los linfocitos Th2 mediado por la IL.4, que a su vez estimula una respuesta por parte de la IgE, y la IL.5 que activa a los eosinófilos (2).



**Ilustración 70.** Características de la IgE: su síntesis comienza por el estímulo de un alérgeno sobre un LB y la próxima estimulación de un LTh y Il-4.

## Resumen

Las mucosas constituyen el sitio primario de ingreso de la mayor parte de agentes patógenos, afectando al huésped por contacto inicial sobre las superficies mucosas. De tal manera, que el sistema inmune de las mucosas al estar constituida por células, moléculas y estructuras linfoides, se encuentran organizadas con la finalidad de proporcionar inmunidad a los patógenos que ingresan a nuestro organismo o que chocan contra estas superficies, evitando así el desarrollo de diversas patologías.

Cuando un antígeno estimula los sitios de inducción, se va a producir una respuesta inmune que consiste en que las células plasmáticas migren por los capilares hacia el torrente sanguíneo. Dentro de la respuesta inmune humoral participan la IgA, que tiene dos mecanismos, la exclusión inmune y la eliminación inmunológica, está la IgE que ejerce una función lítica sobre el patógeno para expulsarlo, mientras en la respuesta inmune celular participan los linfocitos Th1 secretan citoquinas como la interleucina 12. Y los linfocitos Th2 que activan mecanismos estimular la respuesta por parte de la IgE (9).

## Correlación clínica

El linfoma MALT es una forma rara de linfoma maligno no Hodgkin, la cual se caracteriza por la afección a las células B que se desarrollan a expensas del tejido linfoide asociado a las membranas mucosas (8).

El linfoma es un tipo de tumor del sistema linfático y su presentación más frecuente ocurre en el tubo digestivo (8).

La Organización Mundial de la Salud promueve la clasificación de los tipos más frecuentes:

1. Linfoma B tipo MALT de zona marginal extranodal.
2. Linfoma T intestinal asociado con enteropatía.
3. Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (EIPID), también denominada IPSID.
4. Linfomas asociados con inmunodepresión.

Más raramente, se localiza en los ganglios linfáticos. El linfoma del yeyuno tipo MALT es infrecuente. La mayor parte corresponde a una variante del linfoma MALT llamado enfermedad linfoproliferativa del intestino delgado (IPSID).

## Caso clínico

Paciente masculino de 50 años con antecedentes patológicos de salud que empieza desde 1 mes antes de la visita con deposiciones líquidas de 5 a 7 veces al día, sin flemas ni sangre, que se manifiestan con distensión abdominal. En la última semana los síntomas se acrecentaron y se acompañaban de vómitos. Además, se presentó una pérdida de peso (8).

El resultado del análisis patológico informó “linfoma no Hodgkin de bajo grado, con patrón de crecimiento difuso que compromete mucosa, submucosa, muscular externa, serosa y raíz del mesenterio (tipo MALT) con lesión linfoepitelial que mide 16 cm de longitud, con compromiso de tres nódulos linfáticos (8).

Se realizaron estudios de inmunohistoquímica cuyo resultado fue CD20(+), BCL2(+), BCL1(-) y CD3(-). El tratamiento de los linfomas del tracto gastrointestinal se relaciona con las características particulares del paciente, el tipo y estadio tumoral. La resección quirúrgica y la quimioterapia fueron parte del tratamiento que se le aplicó, más tratamiento biológico con rituximab (8).

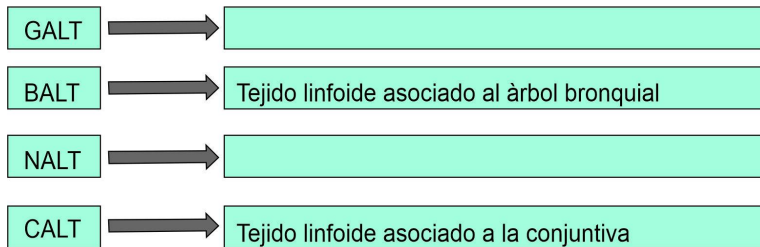


## Actividades

1. Complete los órganos que corresponden a los sitios inductivos y efectores del sistema inmune de las mucosas

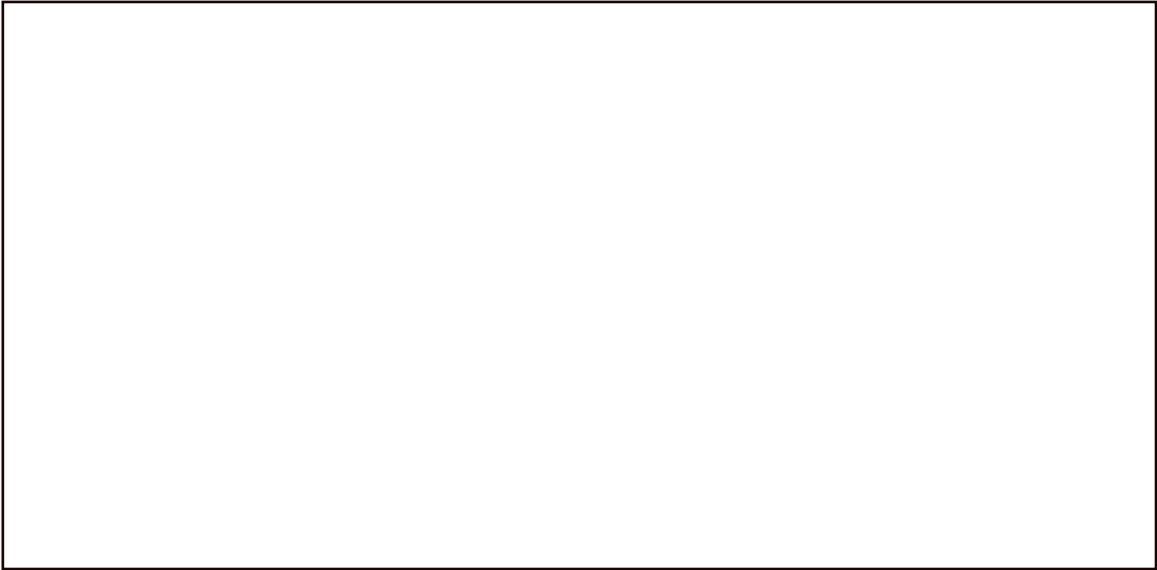


2. Complete de acuerdo a la organización estructural del malt

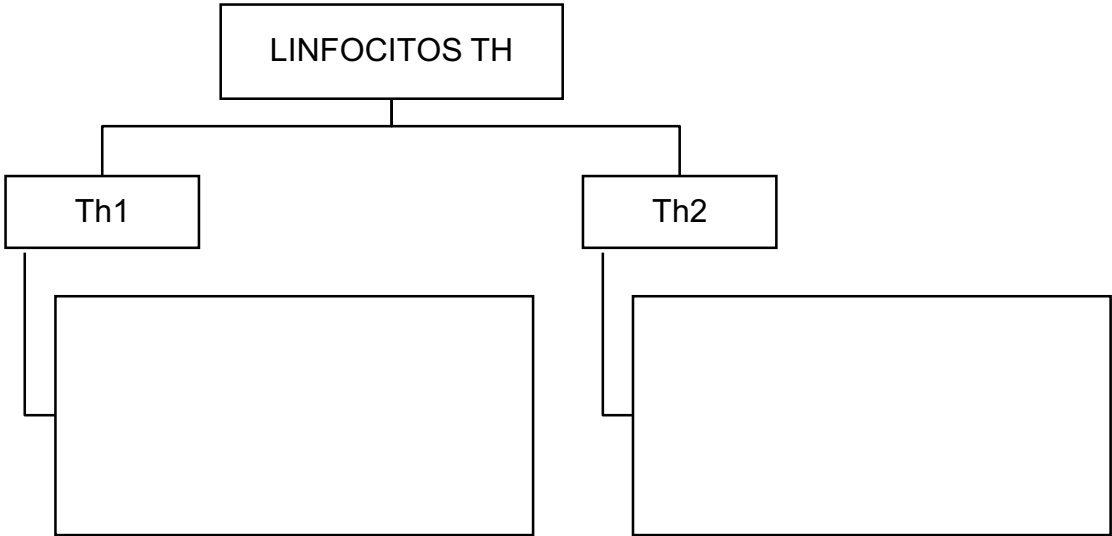


3. Explique los dos mecanismos que tienen la Ig A

4. Dibuje cómo se produce la síntesis de la inmunoglobulina E



5. Esquematiza los tipos de linfocitos Th



## Glosario

- 1. Glándulas secretoras:** es un conjunto de células cuya función es sintetizar sustancias químicas.
- 2. Glándulas lagrimales:** yacen dentro de la órbita sobre la porción exterior de la parte superior del ojo. Esta glándula secreta continuamente lágrimas que humedecen, lubrican y protegen la superficie del ojo.
- 3. Glándulas salivales:** son glándulas exocrinas (glándulas con un conducto excretor por el que sale la sustancia que elaboran) del complejo digestivo superior. Estas segregan saliva.
- 4. Glándulas mamarias:** son los órganos que, en todos los mamíferos, producen leche para la alimentación de sus crías, durante las primeras semanas o meses de vida.
- 5. Anticuerpos:** sustancia segregada por los linfocitos de la sangre para combatir una infección de virus o bacterias que afecta al organismo.
- 6. Alergias:** Conjunto de alteraciones de carácter respiratorio, nervioso o eruptivo que se producen en el sistema inmunológico por una extremada sensibilidad del organismo a ciertas sustancias a las que ha sido expuesto, y que en condiciones normales no causan esas alteraciones.
- 7. Células citotóxicas:** Tipo de célula inmunitaria que puede destruir ciertas células, como las células extrañas, células cancerosas y células infectadas por un virus.
- 8. Infecciones virales:** ocurre cuando un organismo es invadido por virus patógenos y/o partículas virales contagiosas (viriones) que pueden adherirse a la superficie y/o penetrar las células susceptibles.
- 9. Células dendríticas:** Tipo especial de célula inmunitaria que se encuentra en los tejidos, como la piel, y estimula las respuestas inmunitarias al presentar en su superficie un antígeno ante las otras células del sistema inmunitario.
- 10. Placas de Peyer:** son regiones anatómicas ubicadas bajo la mucosa del tracto gastrointestinal, específicamente en la lámina propia del intestino delgado.
- 11. Lisozima:** Enzima bactericida que impide infecciones y que está presente en numerosas sustancias segregadas por los seres vivos, como las lágrimas, la saliva o la leche.
- 12. Lactoferrina:** es una proteína de defensa contra microorganismos presente en el lactosuero de la leche humana, donde se encuentra en una concentración relativamente elevada (1g/L), especialmente en la etapa calostrual (hasta 7g/L).
- 13. Péptido antimicrobiano:** son componentes evolutivamente conservados de la respuesta inmune innata.

- 14. Células M:** son enterocitos especializados en la captación de antígenos luminales, carecen de recubrimiento de glicocáliz y en su superficie luminal presentan pliegues.
- 15. Tracto respiratorio:** conjunto de órganos que intervienen en la respiración. Están incluidos la nariz, garganta, tracto respiratorio, tráquea, bronquios y pulmones.
- 16. Alérgenos:** Es una sustancia que puede provocar una reacción alérgica. En algunas personas, el sistema inmunitario considera a los alérgenos como “extraños” o “peligrosos”.
- 17. Quimiocinas:** son pequeñas proteínas ligadas a la heparina, secretadas por células endoteliales activadas y muchos otros tipos de células en respuesta a daño tisular.
- 18. Linfocitos B:** son los leucocitos de los cuales depende la inmunidad mediada por anticuerpos con actividad específica de fijación de antígenos.
- 19. Linfocitos T:** son parte del sistema inmunitario y se forman a partir de células madre en la médula ósea. Ayudan a proteger el cuerpo de las infecciones y a combatir el cáncer.
- 20. Potenciales patógenos:** habitan sin producir daño; se comportarían como comensales en determinadas localizaciones, por ejemplo, algunas especies de estafilococos y estreptococos en la piel, hasta que dejan de serlo y producen daño.

## Referencias bibliográficas

1. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario y. M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015; 107 (11): 686–96.
2. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. *Inmunología Básica y Clínica*. 1a ed. Machala: 2015.
3. Ruiz-Briseño M, Sánchez-Reyes K, Álvarez-Zavala M, González-Hernández LA, Ramos-Solano M, Andrade-Villanueva JF. Homeostasis intestinal: colaboración del sistema inmune con la microbiota. *Rev Med MD.* 2018; 9 (4): 337–40.
4. Ballón-Salcedo CE, Cacya-Apaza IL, Valdivia-Silva J. Inmunidad de la mucosa oral: nuevas tendencias en investigación. *Dermatología peruana.* 2019; 29 (1): 22– 30.
5. Flores M J, Navarrete Z M, Sato S A. Descripción anatómica de las placas de Peyer en el intestino delgado de la alpaca (*Vicugna pacos*). *Rev investig vet Perú.* 2020; 31 (3): e18175.
6. Baena A, Gómez-Giraldo L, Carreño LJ. Mecanismos de activación de las células T asesinas naturales invariantes (iNKT). *Iatreia.* 2016; 29 (1): 51–64.
7. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. *Inmunología de Rojas*. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
8. Rodríguez H, Cruz Z, Pérez T. Linfoma MALT gastrointestinal sincrónico. *Archivos cubanos de gastroenterología.* 2020; 1 (2).
9. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.

# Citocinas<sup>1</sup>

## Objetivos

- Conocer el mecanismo de acción de las citocinas tras una respuesta inmunitaria
- Clasificar las citocinas en función de su acción sobre el cuerpo humano.

## Introducción

Las citocinas son moléculas pequeñas, de 30 kDa, proteínas o glicoproteínas, que actúan como mensajeras que llevan información de una célula a otra (1).

Una de las principales acciones de las citocinas es que contribuyen a la comunicación intercelular y su acción se ejerce por lo general para regular el crecimiento, la diferenciación, activación y respuesta de poblaciones celulares de manera directa o indirecta (2). También son muy importantes en la regulación de la hematopoyesis, procesos de cicatrización y el reclutamiento de poblaciones leucocitarias (2).

Cuando las citocinas se producen en exceso por procesos infecciosos, reacciones autoinmunes o lesiones, pueden extenderse al plasma y tener efectos globales como fiebre o pueden tener efectos nocivos, como la “tormenta de citocinas” o síndrome de activación de macrófagos. La tormenta de citocinas es un síndrome inflamatorio sistémico potencialmente mortal que implica altos niveles de citocinas circulantes e hiperactivación de las células inmunitarias que pueden desencadenarse por terapias, patógenos, cáncer o enfermedades autoinmunitarias (3,4).

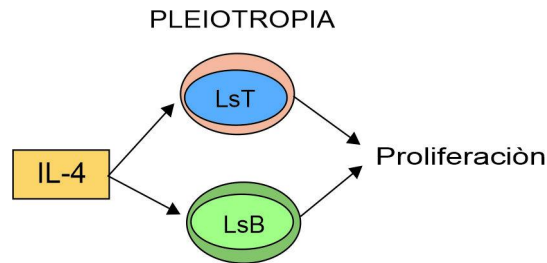
---

<sup>1</sup>En este capítulo se dará a conocer cómo se genera la respuesta inmunitaria frente a un agente externo y la participación de diversas citocinas para el correcto desarrollo de la respuesta.

---

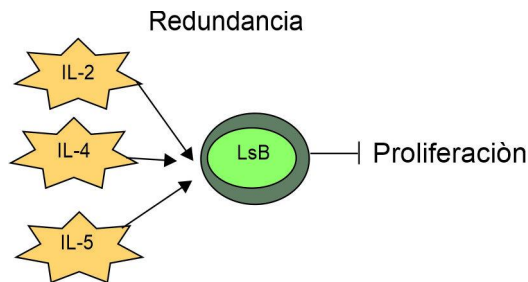
## Características de las citocinas

**Pleiotropía:** Muchas citocinas cumplen varias funciones (1).



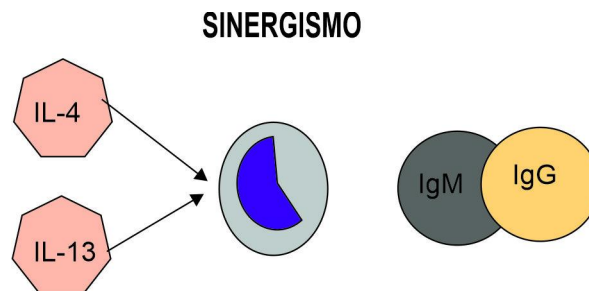
**Ilustración 71.** La IL-4 estimula la proliferación de LsT y LsB así como de mastocitos.

**Redundancia:** Varias citocinas tienen un mismo efecto (1)



**Ilustración 72.** Las IL-2, IL-4 e IL-5 estimulan la proliferación de los LB. de LsT y LsB así como de mastocitos.

**Sinergismo:** Algunas se potencian entre sí (1).



**Ilustración 73.** Las IL-4 e IL-13 actúan conjuntamente sobre los plasmocitos induciendo el cambio de IgG a IgE

Otras por el contrario son Antagónicas (1).

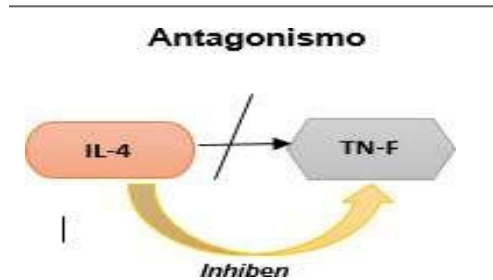


Ilustración 74. La IL-4 inhibe la síntesis del IFN- $\gamma$  y viceversa

## Funciones de las citocinas

**Efecto Autocrino:** Cuando la acción de las citocinas se ejerce sobre la misma célula que la sintetiza y secreta (2).

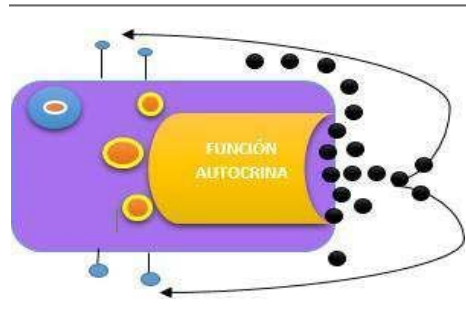


Ilustración 75. Función Autocrina

**Efecto Paracrino:** Cuando, por el contrario, se ejerce sobre células diferentes pero cercanas a la célula que las sintetiza y secreta (2).

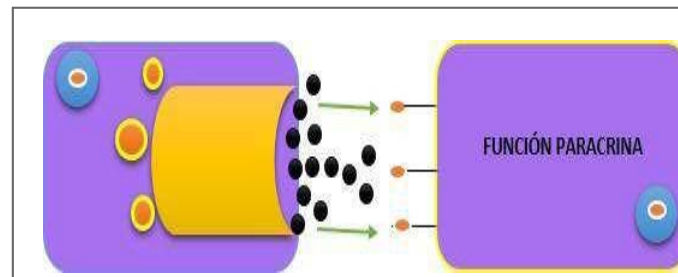
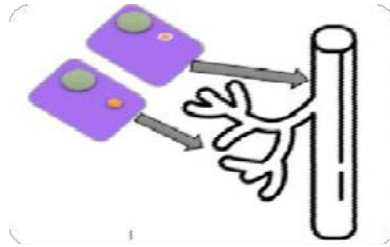


Ilustración 76. Función Paracrina



**Efecto endocrino:** Si las citocinas se producen en gran cantidad, pueden ingresar al torrente sanguíneo y actuar en sitios lejanos (2).



**Ilustración 77.** Función Endocrina

Existen dos grandes grupos de citocinas: las interleucinas y las quimiocinas. Las citocinas, además de estar involucradas en las cascadas de activación inmunológica y en la definición de la intensidad de la respuesta, también tienen que ver con el reclutamiento y la migración de células hacia órganos y tejidos, y el establecimiento y la permanencia de las células en los órganos (2).

Función de las citocinas

- Inmunidad innata, las principales son:  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1, IL-12, IL-17 e  $\text{IFN-}\gamma$  (1).
- Inmunidad adquirida, las IL-2, 4, 5 y el  $\text{IFN-}\gamma$  (1).

## Familia de citocinas

Se pueden dividir en varias familias:

- Citocinas hematopoyéticas, ILs-2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 21, 23, y 27
- Citocinas de Tipo II, IFN, e IL-10.
- Grupo de TNF, TNF, linfotoxina, BAFF, APRIL, ligando Fas.
- Quimioquinas

## Clasificación

Generalmente las citocinas pueden ser clasificadas como pro o anti-inflamatorias dependiendo de la vía en la que participen en la inflamación

- Citocinas Proinflamatorias: La interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ), IL-6 e IL-8, involucradas en la iniciación y amplificación de los procesos inflamatorios, determinantes fisiopatológicos de la sepsis y el shock séptico; en el endotelio estas citocinas, favorecen la expresión de moléculas de adhesión (integrinas, selectinas y adherinas) para monocitos y neutrófilos, permitiendo su posterior migración tisular.

- Citocinas Antiinflamatorias: Se encuentra la IL-10, el factor- transformador de crecimiento (TGF- $\gamma$  el activador natural del receptor de la interleuquina 1 (IRA), los cuales modulan negativamente los eventos inflamatorios.

## Interleucinas

Constituyen un mecanismo fundamental para la modulación de la respuesta inmunológica mediante la comunicación entre células inmunitarias y ayuda a promover el crecimiento, diferenciación y activación celular (5).

**Tabla 15.** Principales Interleucinas

Interleucina	Producción	Función
Interleucina I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrófagos, células dendríticas, fibroblastos,</li> <li>• células endoteliales, queratinocitos, hepatocitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promueve la inflamación,</li> <li>• pirógeno endógeno</li> </ul>
Interleucina II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitos T CD4+ , coa+, células dendríticas, células NK, células NKT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induce la proliferación de linfocitos B, T y NK</li> <li>• Estimula la activación</li> <li>• de linfocitos B</li> </ul>
Interleucina III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitos T, macrófagos, células NK, mastocitos, eosinófilos, células de estroma de médula ósea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• -Induce el crecimiento de mastocitos</li> <li>• -Promueve respuestas antiparasitarias</li> </ul>
Interleucina IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitos Th2, mastocitos, basófilos, eosinófilos, células de estroma de médula ósea, linfocitos NKT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• -Promueve respuestas humorales</li> <li>• -Favorece la diferenciación de linfocitos T</li> </ul>
Interleucina V	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitos Th2, eosinófilos, mastocitos, células NK, células NKT, linfocitos placas de Peyer, linfocitos Tgd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• - Promueve la diferenciación y la quimiotaxis de eosinófilos</li> <li>• - Favorece la liberación de histamina</li> </ul>

Interleucina VI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, monocitos, fibroblastos, células de estroma de médula ósea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• -Promueve la inflamación y la hematopoyesis</li> <li>• -Diferenciación de linfocitos B y linfocitos T</li> </ul>
Interleucina VII	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroblastos, células estroma de médula ósea, células epiteliales, queratinocitos, células dendríticas, linfocitos B, monocitos, macrófagos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Favorece el desarrollo de linfocitos B y T</li> <li>• Estimula la generación y el mantenimiento de</li> <li>• linfocitos T de memoria</li> </ul>
Interleucina VIII	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroblastos, células endoteliales, hepatocitos, astrocitos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, queratinocitos, células epiteliales, condrocitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Favorece la liberación de leucotrienos e histamina, enzimas lisosomales y péptidos antimicrobianos.</li> </ul>
Interleucina IX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitos Th2, linfocitos Th9, mastocitos, eosinófilos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• duce la secreción de quimiocinas y de moco por las células epiteliales de los bronquios, y Promueve la proliferación de mastocitos.</li> </ul>
Interleucina X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrófagos, linfocitos Treg, Tr1, linfocitos Th2, linfocitos B, células NK, queratinocitos, células dendríticas, mastocitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejerce función inmunosupresora sobre linfocitos T</li> <li>• Reduce la inflamación</li> </ul>
Interleucina XII	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, neutrófilos, monocitos, microglía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula la diferenciación de subpoblaciones de linfocitos T</li> <li>• Promueve la actividad citotóxica de linfocitos</li> </ul>
Interleucina XV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrófagos, monocitos, linfocitos TCD4 activados, células epiteliales, hígado, pulmón, placenta, células musculoesqueléticas, queratinocitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induce la producción de interferón gamma</li> <li>• Promueve la actividad citotóxica de linfocitos T citotóxicos</li> </ul>
Interleucina XVII	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitos Th1 7, linfocitos T CDS+, linfocito Tgd, células NK, células NKT, neutrófilos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promueve la inflamación</li> </ul>

Interleucina XIX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrófagos, células dendríticas, monocitos, queratinocitos, linfocitos B, células epiteliales de vías aéreas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula la producción de IL-6 y de TNF- <math>\alpha</math>, -Induce la producción de ROS en monocitos.</li> </ul>
Interleucina XX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Queratinocitos, monocitos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Facilita la comunicación entre leucocito</li> <li>- Refuerza el procesos de reparación tisular en las superficies epiteliales</li> </ul>

## Interferón o citocinas de clases II

Los interferones (IFN) son glicoproteínas esenciales para movilizar las respuestas inmunitarias contra patógenos o procesos neoplásicos y pueden ser producidos tanto por las células del sistema inmune innato como adaptativo y por células no inmunes como fibroblastos y células epiteliales (6,7).

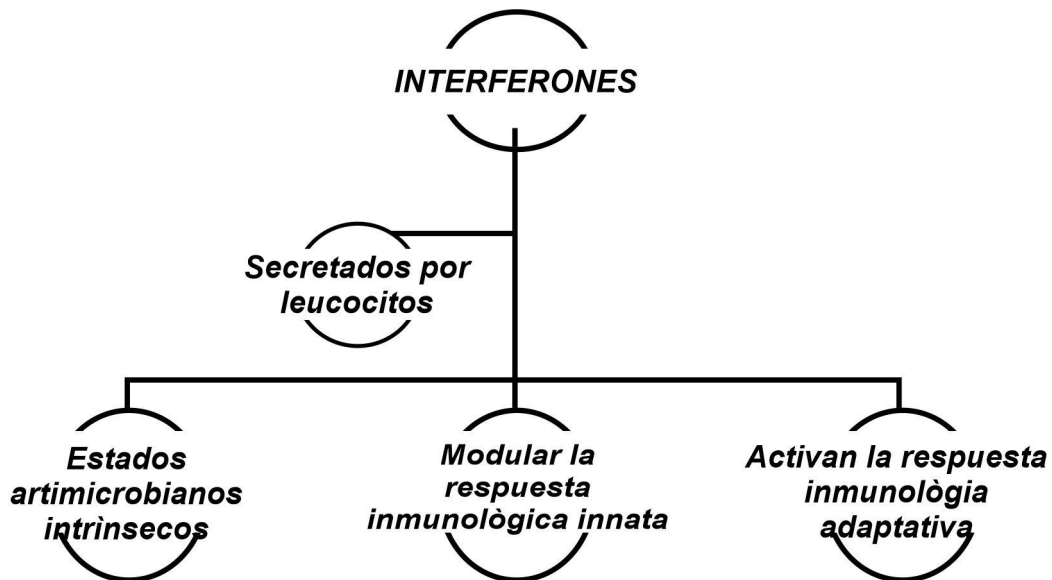


Ilustración 78. Interferón

Estas moléculas tienen tres funciones primordiales (2):

1. Inducir estados antimicrobianos intrínsecos en las células infectadas principalmente por virus y en las células cercanas para limitar la diseminación del agente infeccioso.
2. Modular la respuesta inmunológica innata para favorecer la presentación antigénica y las funciones de las células NK, al tiempo que restringen las vías proinflamatorias y la síntesis de citocinas.
3. Los interferones activan la respuesta inmunológica adaptativa al promover el desarrollo de respuestas antígeno específico.

Existen tres tipos de Interferones (8): Tipo I (**IFN- $\alpha$**  e **IFN- $\beta$** ), Tipo II (**IFN- $\gamma$** ) y tipo III (**IFN- $\lambda$** ). Los **IFN- $\alpha$**  y  **$\beta$**  tienen un mayor efecto antiproliferativo y antiviral y el **IFN- $\gamma$** , una actividad inmunorreguladora superior (6).

## Interferones tipo I

Presentan actividad antiviral mediante el favorecimiento de la expresión de diversos genes. Dentro de éstos hay 13 diferentes subtipos de **IFN- $\alpha$**  que incluyen los TLR y los receptores tipo NOD, RIG, lectina C (2).

Todos son producidos por células epiteliales, fibroblastos, macrófagos, células dendríticas y células dendríticas plasmocitoides en respuesta a infecciones virales mediadas por PRR (2).

Su acción reguladora sobre células infectadas y células adyacentes es consecuencia del aumento de la expresión de genes estimulados por interferones que, a su vez, inducen un incremento de la presentación antigénica mediante la inducción de la expresión de moléculas del CMH-1, así como la liberación de citocinas y quimiocinas (2).

## Interferón tipo II

Es estructuralmente diferente a los interferones tipo I; sin embargo, fue clasificado como interferón debido a su efecto antiviral. El **IFN- $\gamma$**  es un factor autocrino para el establecimiento de los linfocitos Th1, su acción es mayor en presencia de IL-12 y/o IL-18, es producido por linfocitos Th1 en cantidades elevadas y activa macrófagos para eliminar patógenos (2).

Promueve la actividad citotóxica celular, induce la apoptosis de células epiteliales en la piel y las mucosas, favorece el cambio de clase de anticuerpos al IgG2a, regula la expresión de moléculas CMH-1 y 2, regula la presentación antigénica en las CPA y controla la extensión de la respuesta inmunológica al controlar la muerte de linfocitos Th CD4+ inducida por activación (2).

**Tabla 16.** Tipos de Interferones

Interferón	Quién lo produce	Función
Interferón tipo 1	Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos	Promueven la inflamación Tienen efecto antiviral y antiproliferativo
Interferón tipo 2	Células NK, células NKT, linfocitos Th1, linfocitos T coa+, linfocitos B	Promueven la inflamación Tienen efecto antiviral y antiproliferativo Estimula la diferenciación de subpoblaciones de linfocitos T Activa los macrófagos

## Factor Necrosis Tumoral (TNF)

La familia del TNF está constituida por 27 miembros. Son producidos por macrófagos, linfocitos T, células NK, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, neuronas, células endoteliales, miocitos cardiacos, adipocitos y células dendríticas en respuesta a la activación por PAMP, DAMP, TLR y NLR (2).

Existen dos receptores distintos:

- TNF- $\alpha$  es un activador inmunológico potente y pleiotrópico que regula la función de los leucocitos y actúa como mediador de la respuesta inflamatoria en las infecciones bacterianas. Altera las uniones estrechas y produce fibrosis, induce la transcripción de quimiocinas e induce fiebre, junto con la IL-1 y la IL-6, a través de la síntesis de prostaglandinas en células del hipotálamo (2).
- TNF- $\beta$  activa los neutrófilos para reforzar su actividad tóxica antimicrobiana durante la fagocitosis. Inhiben la contractilidad miocárdica, disminuyen el tono del músculo liso vascular, favorecen la hipotensión arterial y el estado de shock, afectan las propiedades anticoagulantes del endotelio vascular y producen trombosis (2).

**Tabla 17.** Clasificación de TNF

TNF	Producción	Función
TNF - $\alpha$	Macrófagos, células NK, linfocitos T	Activa la síntesis de interleucina 1 y 6 Favorece la activación y la adhesión de plaquetas
TNF - $\beta$	Macrófagos, linfocitos T, células NK	Activa el endotelio vascular y favorece la liberación de óxido nítrico Activa los linfocitos B y linfocitos T

## Otras citocinas

- Osteopontina: Es una citocina producida por los macrófagos y con un gran efecto sobre los LT a los que transforma en LTh1. Además participa en la formación de granulomas (1).
- Factores de crecimiento de células hematopoyéticas: Es un grupo que incluye el factor estimulador de la formación de colonias de granulocitos, de monocitos y de ambos, G-CSF, M-CSF y GM-CSF. Son producidos por LB, células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales, macrófagos y células del estroma de la médula ósea y LT (1).
- Linfopoyetina del estroma tímico: La producen además de las células epiteliales del timo, los queratinocitos de la piel y las células epiteliales del árbol bronquial. Induce la maduración de las CD (1).
- Adipocitocinas: Son citocinas producidas por adipocitos. Tienen funciones pleiotrópicas sobre metabolismo, inflamación y masa corporal. Participan en el desarrollo de obesidad y de anorexia. Las más estudiadas son: leptina, adiponectina, resistina, apelina, apolipoproteína E, y visfatina (1). Algunas adipocitocinas expresadas por osteoblastos, condrocitos y sinoviocitos son responsables de la inflamación y degradación de la MEC en articulaciones, generando osteoartritis (9).

## Resumen

Las citocinas actúan como mensajeras que llevan información de una célula a otra sus principales funciones están relacionadas con contribuir en la comunicación intercelular y regular el crecimiento, la diferenciación, activación y respuesta celular

Cumple con características fundamentales como pleiotropía, redundancia, antagonismo y funciones tanto a nivel endocrino, paracrino y autocrino cuando se desencadena una reacción inmunitaria por un agente externo se activa la inmunidad innata las principales son: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12, IL-17 e IFN- $\gamma$  y la adquirida las IL-2, 4, 5 y el IFN- $\gamma$ .

Existen múltiples citocinas como: interferón, interleucinas, factor de necrosis tumoral que trabajan en conjunto para protegernos de patologías que pueden llevar incluso a la muerte por reacciones adversas entre el antígeno y el anticuerpo.

La principal clasificación de las citocinas la diferencia entre las: proinflamatorias que comprenden la interleuquina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), las IL6 e IL8 y las citocinas antiinflamatorias la IL-10, el factor- transformador de crecimiento (TGF- $\gamma$  el activador natural del receptor de la interleuquina 1 (IRA), los cuales modulan negativamente los eventos inflamatorios.

## Correlaciones clínicas

### **Tormenta de citocinas: reacción adversa inhabitual por rituximab.**

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 utilizado en el tratamiento de neoplasias hematológicas (linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica), artritis reumatoide refractaria y manifestaciones graves del lupus eritematoso sistémico, entre otras.

Sin embargo, en pacientes portadores de enfermedades hematológicas se han descrito reacciones severas, tales como broncoespasmo, insuficiencia respiratoria aguda e hipotensión. La reacción llamada “tormenta de citocinas” ha sido escasamente documentada en la literatura en pacientes portadores de vasculitis (8).

## Caso clínico

Paciente de 81 años, sexo masculino, portador de poliartritis simétrica de manos, que en un inicio fue catalogado como artritis seronegativa; años más tarde se agregó cuadro de dolor urente y parestesias en extremidades inferiores (10). Desde el punto de vista cardiológico, el paciente había presentado un síndrome coronario agudo en el año 2012, cuya coronariografía mostró una oclusión del ramo marginal y estenosis no significativa de vasos principales (10).

Exámenes previos al procedimiento: Hemoglobina 13,9 g/ dL, glóbulos blancos 12.300/mm<sup>3</sup>, VHS 64 mm/h, creatinina 1,39 mg/dL, nitrógeno ureico 23 mg/dL, glicemia 101 mg/dL, albúmina 4 g/dL, colesterol total 145 mg/dl, bilirrubina total 0,5 mg/dL (10).

Se trató con requerimientos de noradrenalina hasta 0,1 mcg/kg/min, que se lograron suspender a las 12 h. Se obtuvo muestra para panel viral y PCR viral (-), hemocultivos (-), urocultivo (-) y ausencia de leucocitosis en mediciones seriadas. TAC tórax no presentaba focos de condensación ni derrame pleural asociado. Rápida remisión de los síntomas y en 48h se trasladó a unidad de menor complejidad (10). Las reacciones severas al rituximab son poco comunes, pero letales.



## Glosario

- 1. Glucoproteínas:** Son proteínas unida a uno o varios glúcidos, simples o compuestos.
- 2. Hematopoyesis:** Es el proceso a través del cual se producen los elementos formes de la sangre.
- 3. Sinergismo:** Es una respuesta de mayor intensidad del individuo
- 4. Pleomorfismo:** Que se presenta en diversas formas. En cuanto a las células, variación en el tamaño y la forma de las células o sus núcleos.
- 5. Quimioquinas:** Son una familia de citocinas pequeñas proteínas, que modulan el sistema inmunitario)
- 6. Sepsis:** Es la respuesta abrumadora y extrema de su cuerpo a una infección
- 7. Selectinas:** Son receptores de adhesión que forman una familia de glucoproteínas integrales de la membrana
- 8. Leucotrienos:** Son moléculas derivadas del ácido araquidónico por la acción oxidativa de la 5-lipooxigenasa.
- 9. Antimicrobiano:** Es un agente que mata microorganismos o detiene su crecimiento
- 10. Adipocitos:** Lipocitos son las células que forman el tejido adiposo
- 11. Hipotensión arterial:** Sucede cuando la presión arterial es mucho más baja de lo normal. Esto significa que el corazón, el cerebro y otras partes del cuerpo no reciben suficiente sangre.
- 12. Anticoagulante:** Que impide la coagulación de la sangre.
- 13. Trombosis:** Es la formación de un coágulo en el interior de un vaso sanguíneo y uno de los causantes de un infarto agudo de miocardio.
- 14. Lectina C:** Son proteínas lectinas que comparten un dominio proteico capaz de unirse a carbohidratos
- 15. Células dendríticas:** Tipo especial de célula inmunitaria que se encuentra en los tejidos, como la piel, y estimula las respuestas inmunitarias al presentar en su superficie un antígeno
- 16. Queratinocitos:** Son las células predominantes (80%-90%) de la epidermis, la capa más superficial de la piel. Contienen una proteína muy dura que se llama queratina
- 17. Aferente:** Que transmite sangre o linfa, una secreción o impulso nervioso desde una parte del organismo a otras que respecto a ellas son consideradas internas.

**18. Eferente:** Que transmite algo (impulsos nerviosos, sangre, etc.) desde una parte central a otra más periférica; ejs: nervios eferentes, vías nerviosas eferentes; se contrapone a aferente.

**19. Interferón:** Proteína de bajo peso molecular producida por células de los animales vertebrados, que, al entrar en contacto con un virus, actúa impidiendo la entrada y la proliferación de cualquier otro virus.

**20. Homeostasis:** Conjunto de fenómenos de autorregulación, conducentes al mantenimiento de una relativa constancia en la composición y las propiedades del medio interno de un organismo.

## Actividades

1. Complete según corresponda.

Cicatrización      Hematopoyesis      Comunicación Intercelular      Crecimiento

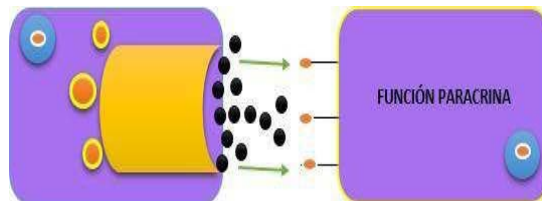
Las citocinas son proteínas, que actúan como mensajeras que llevan información de una célula a otra. Una de las principales acciones de las citocinas es que contribuyen a la 1. \_\_\_\_\_ y su acción se ejerce por lo general para regular el 2. \_\_\_\_\_,

\_\_\_\_\_, la diferenciación, y respuesta de poblaciones celulares de manera directa o indirecta. También son muy importantes en la regulación de la 3. \_\_\_\_\_, los procesos de 4 y el reclutamiento de poblaciones leucocitarias.

2. Unir con líneas

- |               |   |
|---------------|---|
| • Pleiotropía | Varias citocinas tienen un mismo efecto   |
| • Redundancia | Muchas citocinas cumplen varias funciones |
| • Antagonismo | Algunas se potencializan entre sí         |
| • -Sinergismo | Otras se inhiben entre sí                 |

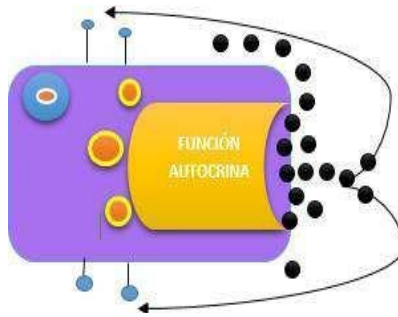
3. Describa las funciones de las Citocina acorde al siguiente gráfico.



---

---

---




---



---



---



---

4. Complete

INTERFERÓN	QUIEN LO PRODUCE	FUNCIÓN
INTERFERÓN TIPO 1		
INTERFERÓN TIPO 2		

## Referencias bibliográficas

1. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
2. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
3. Oppenheim JJ. The Future of the Cytokine Discipline. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018; 10 (9): a028498.
4. David C, Fajgenbaum CHJ. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020; 383 (23): 2255.
5. Catalan-Dibene J, McIntyre LL, Zlotnik A. Interleukin 30 to Interleukin 40. *J Interferon Cytokine Res.* 2018; 38 (10): 423.
6. González Sánchez N, Armada Esmores Z, Llópiz Casanova L. Propiedades de los interferones y su acción antitumoral. *Medicentro Electrónica.* 2017; 21 (3): 192–8.
7. Negishi H, Taniguchi T, Yanai H. The Interferon (IFN) Class of Cytokines and the IFN Regulatory Factor (IRF) Transcription Factor Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018; 10 (11): a028423.
8. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity.* 2019; 50 (4): 907.
9. Quenan YE, Osorio JH. Relación entre obesidad, adipocitocinas y osteoatrosis: Una revisión. *Univ Salud.* 2017; 19 (3): 410–8.
10. Palma E, González V, Grünholz D, Landaeta M, Mallea M, Pérez J, Armstrong T. Tormenta de citocinas: reacción adversa inhabitual por rituximab. Caso clínico. *Rev Med Chile.* 2017; 145: 260-263.

# Inmunología de la reproducción<sup>1</sup>

## Objetivos

- Conocer el sistema inmune de la madre y del feto y cómo actúan ambos en el embarazo.
- Identificar el funcionamiento de las células en el embarazo.
- Conocer los trastornos y alteraciones relacionadas con el embarazo y sus causas inmunológicas.

## Introducción

Durante el embarazo se presenta la inmunodepresión materna por parte de la inmunidad adquirida mientras la inmunidad innata se incrementa para garantizar una adecuada defensa de la madre contra microorganismos patógenos (1).

Las células inmunocompetentes presentes en la mucosa reproductiva, están constituidas por linfocitos T y B, macrófagos, células dendríticas, y en el útero, por células pertenecientes al linaje de las células NK (2).

Por otro lado, la desviación de la respuesta inmune hacia la activación de células Th2 y la presencia de citocinas inmunosupresoras también contribuyen a mantener el mecanismo de tolerancia hacia el feto. Alteraciones de esta condición podrían generar un sin número de patologías del embarazo en la mujer como el aborto espontáneo recurrente e infertilidad tanto en mujeres como en hombres mediada por anticuerpos anti espermáticos (3).

---

<sup>1</sup>En el embarazo se presenta la inmunodepresión materna por parte de la inmunidad adquirida mientras la inmunidad innata se incrementa para garantizar una adecuada defensa de la madre contra microorganismos patógenos.

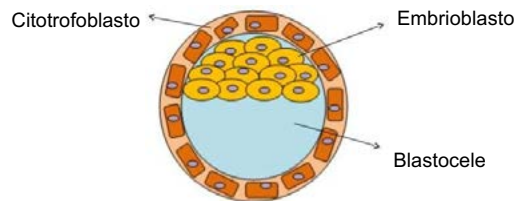
---

# Inmunología del Embarazo

En el embarazo se describen varios mecanismos que impiden que el feto sea rechazado como un cuerpo extraño, el blastocisto que se implantará se encuentra rodeado de trofoectodermo, el cual se desarrolla en dos segmentos el sincitiotrofoblasto veloso y el trofoblasto extraveloso, siendo este último la única parte del embrión que se encuentra en contacto con el sistema inmunitario de la madre, mientras que el resto de las células se encuentran separadas del sistema inmunitario por una barrera trofoblástica placentaria (4).

El sincitiotrofoblasto veloso no muestra algún tipo de molécula de HLA de tipo 1 o 2, por ello no se produce ningún tipo de antígeno, razón por la cual las células T no se unen a la barrera placentaria, evitando que la placenta sea rechazada. El trofoblasto extraveloso que se une a la circulación materna presenta moléculas de HLA de tipo 1 y no puede actuar como célula presentadora antígenos que atraen LT CD4 + (4).

Los compartimientos que participan en la homeostasis inmune son (2):



**Ilustración 79.** Compartimentos

**Citotrofoblasto** Une la placenta a la decidua materna.

- Extraveloso: Migra y vive en el tejido uterino materno. Expresa HLA-G.
- Trofoblasto endovascular: Rodea las arterias maternas para alimentar la placenta. Expresa HLA-G.

**Trofoblasto coriónico:** Se une a la membrana amniótica.

**Sincitiotrofoblasto:** Se forma a partir de citotrofoblasto que se le agrega un sincitio. Membrana expuesta a circulación materna, esta se renueva y protege al feto de mecanismos autoinmunes y citotóxicos (1,2).

**Decidua:** Tejido materno con funciones nutritivas, estructurales e inmunológicas, donde funcionan LT y NK.

## Células participantes (5):

### Células de la inmunidad innata

- Células natural killer deciduales (dNK): Representan el 70 al 75% del total de los leucocitos deciduales y presentan una capacidad mínima citotóxica, además de una elevada producción de citocinas inmunorreguladoras por la actividad de sus receptores inhibidores y activadores (6).
- Macrófagos deciduales: Representan el 10 al 20% de la población leucocítica y presentan perfil de expresión tipo M2 (macrófagos activados por la vía alternativa), son inmunomoduladores, es decir, disminuyen el proceso la inflamación y participan en la tolerancia (6).
- Células dendríticas deciduales: Representan 1% de la población de leucocitos deciduales, la mayoría son inmaduras, y tienen la capacidad de diferenciar a los linfocitos T CD4+ a fenotipo Th2 (6).

### Células de la inmunidad adaptativa

- Linfocitos T reguladores: Las células implicadas en el embarazo son los linfocitos T reguladores inducidos (diferenciados en órganos linfoides periféricos) que se encargan de la tolerancia para antígenos propios y extraños (6).
- Linfocitos Th17: subgrupo de linfocitos T CD4+ que secretan citocinas proinflamatorias IL-17 e IL-22, aunque según estudios han evidenciado que presentan una deficiente actividad proinflamatoria hacia el final del embarazo facilitando la tolerancia (6).

### Citocinas

TGF-B2 suprime la generación de células citotóxicas. CSF-1 estimula la diferenciación y crecimiento del trofoblasto. GM-CSF en el crecimiento placentario. IL- 4 y 6, controla el sistema inmune y endocrino y promueve función de trofoblasto (2).

## Desactivación de linfocitos maternos

El desarrollo de un nuevo ser con genética diferente (semialogénico) al organismo materno propone que debe existir un mecanismo de tolerancia inmune para evitar el rechazo del feto en desarrollo y se generan tanto cambios locales como sistémicos (7).

Se han evidenciado tres etapas durante el embarazo (7):

- Primer trimestre, se genera un proceso inflamatorio local a nivel de endometrio para que se dé el proceso de implantación y formación de la placenta.
- Segundo trimestre, se presenta un estado anti-inflamatorio con predominio de la respuesta Th2 de los linfocitos.
- Tercer trimestre, se genera nuevamente la fase inflamatoria mediada por una respuesta Th1 para el inicio y progresión del parto.



Los linfocitos de la madre ingresan al feto y reconoce Ag paternos, pero estos NO son desactivados por TGF. Estudios recientes han propuesto que las extravellosidades coriónicas del trofoblasto expresan el ligando de Fas (FasL, CD95L), que también se expresa en linfocitos activados y por lo tanto promueve la muerte celular por apoptosis de los linfocitos activados generando la tolerancia inmunológica (2,5).

### **Inmunosupresión materna**

Hay una disminución de la capacidad inmunológica de la madre para reaccionar. La activina A induce la decidualización y estimula la expresión de IL-11, es decir regula y permite la implantación (1).

- El embrión expresa HLA-C del padre, que son procesados en las CPA y presentados a LT maternos que liberan citocinas (4).
- Los LT CD4+ de la decidua producen Th1 que promueve el rechazo del embrión y los Th2 que inhibe a los Th1 es decir promueve la tolerancia del embrión (2).
- El feto es reconocido como extraño pero la madre no lo rechaza por acción de los LT CD4+, CD25 o LT reguladores (2).

Las hormonas de la madre deprimen la respuesta inmune local como corticoesteroides (inmunosupresor), estrógenos (suprime respuesta inflamatoria), progesterona (disminuye capacidad reactiva de la madre) y gonadotropina coriónica humana (suprime actividad de LT) (1).

### **Mecanismos de defensa del feto contra la respuesta inmune de la madre**

La interfase es el trofoblasto del lado del feto y la decidua el de la madre. El trofoblasto NO expresa HLA-1 A y B por lo que no presenta AG del feto, además las NK atacan células que carecen de HLA-1 entonces como el trofoblasto secreta HLA-G y E, impiden la acción citotóxica y aumenta factores estimuladores de la placenta (2).

### **Trofoblasto y respuesta inmune**

Trofoblasto es barrera física a anticuerpos excepto al Ig G, resiste al daño por linfocitos, anticuerpos citotóxicos y complejos Ag-Ac (2). La decidua materna tiene abundantes LT y NK en sitio de implantación, en contacto con citotrofoblasto extraveloso que expresa HLA-G, E y C; que bloquea la actividad citotóxica de las células NK, estimula producción de TNF-y de interferón (1).

### **Infecciones del feto y del recién nacido**

Si la infección materna pasa al feto, este produce sus propios AC, Ig M, si hay este en el cordón umbilical es porque hubo un proceso infeccioso (2).

Se nace con sistema inmune incipiente que madura y responderá a estímulos microbianos, hasta que se de esta maduración es protegido por IgG que recibió de la madre en el embarazo por la placenta, y de Linfocitos T e Ig A de la lactancia (1).

### **Beneficios de la alimentación por lactancia materna**

La leche materna da al niño nutrientes esenciales y células del sistema inmune; evita la mortalidad infantil antes de 5 años, evitando infecciones como diarrea y respiratorias (8). El calostro contiene LT CD4+ y CD8+, PMN, macrófagos que decrecen en cantidad en dos primeras semanas y se mantiene durante toda la lactancia.

La composición del calostro es más abundante en inmunoglobulinas y proteínas, facilitando al niño la protección necesaria. Por lo tanto, se encuentran los siguientes beneficios para el sistema inmunitario (9):

- Antioxidantes y quinonas protegen del daño oxidativo y enfermedad hemorrágica.
- Inmunoglobulinas (IgA) cubren el revestimiento inmaduro del tracto digestivo, evitando la adherencia de bacterias, virus, parásitos y otros microorganismos patógenos.
- Factores de crecimiento que estimulan la maduración de los sistemas del infante.

La leche de transición en comparación con el calostro tiene un alto contenido de lactosa, grasas, calorías y vitaminas hidrosolubles pero disminuye en proteínas, inmunoglobulinas y vitaminas liposolubles (9).

### **Propiedades inmunológicas de la leche materna (9):**

- Inmunoglobulina A secretora (sIgA), con propiedades de acción antiinfecciosa sobre antígenos específicos.
- Lactoferrina, participa en la inmunomodulación, quelación de hierro, posee propiedades antimicrobianas, antiadhesivas, trófica del crecimiento intestinal.
- Lisozima, que contribuye a la lisis bacteriana e inmunomodulación.
- Caseína, es antiadhesiva por lo tanto protege a la flora bacteriana.
- Citocinas, principalmente antiinflamatorias, promueven el crecimiento de las células epiteliales y células nerviosas, además de disminuir la función de los linfocitos.
- Enzimas, evita la oxidación lipídica.

# Inmunidad y trastornos del embarazo

## **Infertilidad**

La infertilidad masculina puede ser causada por una amplia variedad de factores, que abarcan desde defectos anatómicos, genética, enfermedades sistémicas, procesos infecciosos, traumatismos, medicamentos, gonado-toxinas hasta el desarrollo de anticuerpos espermáticos (10,11).

El hombre posee una barrera hematotesticular que impide el ingreso de linfocitos, si esta se lesiona sea por trauma, orquitis o ligadura del epidídimo se generan Ac contra los espermatozoides e interfieren contra el tránsito de los mismos (8).

En la mujer, puede producirse anticuerpos contra los espermatozoides y no se genera el proceso de fertilización y son fagocitados por los macrófagos (3). Es probable que múltiples factores influyen en el desarrollo de este problema como factores ambientales, anomalías genéticas, desequilibrios hormonales en relación a una anovulación crónica o andrógenos elevados (12).

## **Reacciones anafilácticas contra el semen**

Las mujeres se sensibilizan contra componentes del espermatozoide y presentan reacciones alérgicas mediadas por IgE contra las proteínas del espermatozoide, desencadenando procesos de inflamación local con sensaciones de ardor, dolor y edema poscoital (1).

## **Aborto espontáneo**

Se presenta cuando existe pérdida de dos o más productos de la gestación, se produce ya sea por alteración endocrina, anatómica, cromosómica, metabólica, autoinmune y aloinmune (2).

En caso de origen inmunológico esta se da por mecanismos anormales de inmunidad natural o adquirida; en la mayoría de los casos se da por los NK que se activan en procesos inflamatorios por gram-, Ac antifosfolípidos, activación de LT o del sistema de complemento (3).

También se da por el contacto directo del trofoblasto con macrófagos, células dendríticas y LT en la decidua, que puede rechazar el embrión; el trofoblasto en su membrana tiene fosfolípidos para su adherencia al endometrio como cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidil inositol; existen mujeres que generan anticuerpos contra estos fosfolípidos afectando la adherencia de la placenta provocando infertilidad y aborto (3).

Producción de Ac antinucleares; ausencia de proteínas de membrana que protegen a las células de la acción del complemento; respuesta inmune contra Ag de histocompatibilidad; y producción de citocinas Th1 como TNF- $\alpha$ , IFN e IL-17, son causas de infertilidad y aborto pero en una menor proporción (8).

**Coriocarcinoma:** Tumor de origen placentario específicamente de tejido trofoblástico que produce metástasis al pulmón por vía hematológica, aparece cuando se altera la respuesta inmune materno- placentaria por una tolerancia mayor de la madre a tejido placentario; tienen retardo en el rechazo de trasplante de piel del marido, es decir tiene una inmunosupresión selectiva contra proteínas del esposo (3).

## Consideraciones clínicas

### **Preeclampsia - Eclampsia**

La preeclampsia y la eclampsia son una de las cuatro categorías asociadas con los trastornos hipertensivos del embarazo (13).

La preeclampsia es una enfermedad multifactorial-sistémica específica de la gestación que se diagnostica por la presencia de hipertensión (>140/90 mmHg) y proteinuria (>0,3g/24h) de nueva aparición después de las 20 semanas de gestación, es la principal causa de morbilidad materna y perinatal (14,15).

La disfunción endotelial materna es ocasionada por factores circulantes de la placenta y causa complicaciones adversas en relación con la preeclampsia como: convulsiones (eclampsia), síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y plaquetopenia), desprendimiento de placenta y disminución del crecimiento fetal, por consiguiente el único tratamiento oportuno es la interrupción del embarazo. Aunque la sintomatología de la preeclampsia se atenúa por completo después del procedimiento, estudios recientes han demostrado una asociación relevante entre los antecedentes de preeclampsia y los riesgos a futuro de afecciones cardiovasculares (14,16).

La eclampsia es una complicación grave de la preeclampsia durante el embarazo y se refiere a la aparición de convulsiones tónico-clónicas generalizadas o coma que pueden ocurrir antes del parto, 20 semanas después de la gestación, intraparto y posparto (13,15).

### **Causas placentarias**

Una escasa circulación útero-placentaria puede conllevar a la reducción del suministro de sangre a la placenta (hipoxia placentaria), estrés oxidativo e incluso infarto.

### **Respuesta inflamatoria sistémica**

Cuando el endotelio se activa este tiende a atraer leucocitos y activar ya sea respuestas inflamatorias sistémicas como: estrés oxidativo; complejos inmunes de Ac materno contra Ag placentarios los cuales activan el complemento y pueden causar lesión endotelial y provocar el desarrollo de preeclampsia o incluso eclampsia en situaciones de complicaciones graves (1).

En la inmunidad cruzada entre Ag placentarios y Ag renales, debido a su similitud en composición los antígenos placentarios atacan a las células renales y ocasionan daño renal, proteinuria e hipertensión arterial, características de la preeclampsia (8).

### **Deficiencia ovárica prematura**

Hace referencia a un hipogonadismo hipergonadotrófico y amenorrea u oligomenorrea antes de los 40 años de edad, el folículo ovárico consiste en el ovocito rodeado de células de la granulosa y de la teca que permiten el desarrollo y crecimiento, y se encuentran reguladas por la FSH y LH. La causa de la deficiencia ovárica prematura autoinmune está asociada a autoanticuerpos ováricos, adrenales o contra otras células esteroideogénicas, estos se van a encargar de atacar los receptores hormonales de LH y FSH la cual puede ser tratada con inmunosupresores para poder reponer la función ovárica (17). Esta condición proviene de dos fuentes: un trastorno ovárico primario cuando no responde a la estimulación gonadotrófica en la vía hipotálamo-hipófisis o secundario cuando existe una falta de estímulo a los ovarios; producido antes de los 32 años de edad (17).

## **Caso clínico**

Paciente de 41 años de edad, sin alergias a medicamentos conocidos y antecedentes de gestación con un aborto espontáneo 18 meses antes (legrado uterino en la octava semana de gestación), sin otros antecedentes de interés (18).

La paciente presentó cifras tensionales elevadas desde la semana 12 de embarazo, por tal motivo se inició con tratamiento antihipertensivo oral con labetalol (100 mg/12h) y metildopa (250 mg/12h); y por persistencia de cifras tensionales elevadas (150-170 mmHg) se procede a derivarla a la planta de Obstetricia (semana 15; 3 días) para ajustar el tratamiento antihipertensivo intravenoso (IV) con hidralazina (25 ml/h) y se catalogó de Hipertensión inducida por embarazo. Se realizó una ecografía abdominal al ingreso en planta y se observó feto único, latido cardíaco fetal positivo (LCF+), líquido amniótico normal (18).

A las 24 horas de su ingreso, la paciente presentó dificultad respiratoria progresiva y a la auscultación se destacaban crepitantes basales izquierdos con Sat O<sub>2</sub> 88-90% con FiO<sub>2</sub> 35%. Se solicitó RX de tórax la cual era sugestiva de descompensación hemodinámica, y se ingresó a la paciente a UCI presentando FC 95-100 lpm (taquicardia sinusal), FR 35 rpm (taquipnea), TA 130/80 mmHg (18). Al examen físico: extremidades inferiores con piel brillante, edema grado I, pulsos pedios presentes y simétricos. Se inició ventilación mecánica no invasiva (VMNI) por acentuación de la respiración y se incrementó el tratamiento antihipertensivo y diurético IV con furosemida 100 mg/24h, labetalol 5 mg/h e hidralazina 20 mg/6h (18).

A las 72 horas, la paciente presentó empeoramiento clínico y radiológico, con FiO<sub>2</sub> elevada (80%). Se planteó el diagnóstico diferencial entre edema pulmonar cardiogénico o Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Con los resultados de las pruebas complementarias, la impresión diagnóstica fue de SDRA en contexto de PE, descartando patología cardíaca asociada al embarazo, así como patología embolígena e infecciosa (18).

Se indicó finalización del embarazo, tras informar a la paciente y su familia que dio su consentimiento. El procedimiento se realizó con Mifepristona 600 mg. V.O y Misoprostol intravaginal. Se consiguió extracción completa del feto y placenta que se envió a Anatomía Patológica evidenciando (restos deciduocoriales del primer trimestre de gestación con signos resortivos y fragmentos de mucosa endometrial estrogénica) (18).

A las 12 horas después del aborto, la paciente presentó mejoría clínica, con respiración adecuada y con O<sub>2</sub> suplementario a flujos bajos. Al séptimo día del ingreso en UCI, fue dada de alta a la planta de Ginecología y Obstetricia para control y tratamiento. El resultado del cociente SFlt1/PlGF (marcador angiogénico) fue compatible con el diagnóstico de preeclampsia (18).

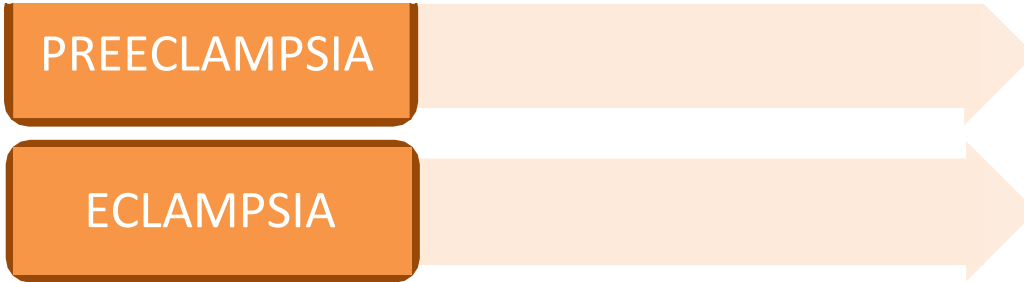
Tras el alta hospitalaria, la paciente permaneció asintomática y con cifras de presión arterial normal en ausencia de tratamiento antihipertensivo. La paciente fue dada de alta a domicilio tras 24 horas de estancia (18).

## Resumen

El proceso reproductivo de los seres humanos implica el contacto entre células que son alogénicas entre sí, ya que durante este proceso coital el aparato reproductor femenino es expuesto a diferentes antígenos presentes en el semen. Ciertas proteínas secretadas por los espermatozoides y la próstata o las vesículas seminales pueden ser antigénicas. Después de la fertilización, durante el embarazo, el feto comienza a expresar diferentes antígenos del padre que los aportados por la madre. En los recién nacidos que son amamantados por sus madres, sus células maternas pueden reaccionar con proteínas en la mucosa intestinal debido a los anticuerpos producidos por los genes de su padre. Por tanto, es lógico que para poder realizar la reproducción sexual, el embarazo y la lactancia sin inmunogenicidad se requiera un control especial del mecanismo normal de la respuesta inmune.

## Actividades

1. Establezca diferencias entre preeclampsia y eclampsia.



2. Mencione las células que participan en el embarazo y una breve descripción de cada una de ellas:

---

---

---

---

---

---

---

---

3. Describa los problemas que se pueden dar en cuanto a la fertilidad y el principal factor de este:

---

---

---

---

---

---

---

---

4. Complete el cuadro en relación a los beneficios de la leche materna

COMPONENTES	FUNCIÓN
Inmunoglobulina A	
	Participa en la inmunomodulación, posee propiedades antimicrobianas, antiadhesivas.
Caseína	
Lisozima	
	Evita la oxidación lipídica.

5. ¿Cuáles son las células que participan en la tolerancia durante el embarazo?

Células de la inmunidad innata	Células de la inmunidad adaptativa



## Glosario

- 1. Hipoxia:** Deficiencia de oxígeno en la sangre, células y tejidos del organismo, con compromiso de la función de los mismos.
- 2. Antígeno:** Sustancia que al introducirse en el organismo induce en éste una respuesta inmunitaria, provocando la formación de anticuerpos.
- 3. Anticuerpo:** Sustancia segregada por los linfocitos de la sangre para combatir una infección de virus o bacterias que afecta al organismo.
- 4. Menopausia:** Disminución natural de las hormonas reproductivas cuando una mujer llega a los cuarenta o cincuenta años
- 5. Proteinuria:** Exceso de proteína en la orina.
- 6. Edema:** acumulación de líquido en el espacio intercelular o intersticial, además de las cavidades del organismo.
- 7. Inmunosupresores:** Sustancia química que produce la inmunosupresión del sistema inmunitario. puede ser exógeno como los fármacos inmunosupresores o endógeno como el cortisol.
- 8. Puerperio:** Período que inmediatamente sigue al parto y que se extiende el tiempo necesario para que el cuerpo materno incluyendo las hormonas y el aparato reproductor femenino vuelvan a las condiciones pregestacionales, aminorando las características adquiridas durante el embarazo.
- 9. Convulsión:** Síntomas de un problema cerebral que ocurren por la aparición súbita de una actividad eléctrica anormal en el cerebro.
- 10. Coma:** Período prolongado de inconsciencia provocada por enfermedad o lesión.
- 11. Endometrio:** Membrana mucosa que recubre la cavidad del útero.
- 12. Trofoblasto:** Capa celular que rodea a los blastómeros y que tiene como función la nutrición.
- 13. Lisozima:** Enzima bactericida que impide infecciones y que está presente en numerosas sustancias segregadas por los seres vivos, como las lágrimas, la saliva o la leche.
- 14. Citotóxicos:** Sustancia que puede tener un efecto tóxico sobre determinadas células.
- 15. Enteropatógenos:** Microorganismos, generalmente bacterias, capaces de causar enfermedades en el tracto intestinal.
- 16. Barrera hematotesticular:** Barrera de permeabilidad altamente selectiva formada por células de Sertoli que se sitúa entre los vasos sanguíneos capilares y los túbulos seminíferos de los testículos.

**17. Aloimmune:** Es una respuesta inmune a los antígenos no propios de miembros de la misma especie, que se denominan aloantígenos o isoantígenos.

**18. Gonadotróficas:** Serie de hormonas secretadas por la hipófisis, gracias a la hormona liber-RH, y que están implicadas en la regulación de la reproducción en los vertebrados.

**19. Esteroides:** Compuestos orgánicos derivados del núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno o esterano, que se compone de vitaminas y hormonas formando cuatro anillos fusionados, tres con seis átomos y uno con cinco; posee en total 17 átomos de carbono.

**20. Inmunocompetentes:** Hace referencia a la capacidad de poder producir una respuesta inmune normal

## Referencias bibliográficas

1. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
2. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
3. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. Inmunología Básica y Clínica. 1a ed. Machala: 2015.
4. Cervantes-Bravo E, Rodríguez-Purata J. Basic concepts in reproductive immunology: a narrative review of the literature. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2020; 88 (10): 692–9.
5. Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P, González-Jiménez MA, Paredes-Vivas LY, Calixto-González R, Cérbulo-Vázquez A. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. *Perinatol Reprod Hum*. 2011; 25 (1): 39–45.
6. Valencia-Ortega J, Zárate A, Saucedo R, Hernández-Valencia M, Cruz-Durán JG, Puello-Tamara E, et al. Implicaciones clínicas de la investigación básica de la preeclampsia: tolerancia inmunológica. *Ginecol Obstet Mex*. 2015; 83(8): 505–14.
7. Carrillo-Mora P, García-Franco A, Soto-Lara M, Rodríguez-Vásquez G, Pérez-Villalobos J, Martínez-Torres D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Rev Fac Med (Méx)*. 2021; 64 (1): 39–48.
8. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 9a ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
9. Aviles DAR, Rivera MKB, del Pilar Tibanquiza Arreaga, Lady, Villavicencio AFM. Beneficios inmunológicos de la leche materna. *RECIAMUC*. 2020; 4 (1): 93– 104.
10. Jonathan Fainberg JAK. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res*. 2019; 8: Facultad F1000 Rev – 670.
11. Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Infertilidad masculina: el otro lado de la ecuación. *afp*. 2017; 46 (9): 641–6.
12. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Matthew Peterson C, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2017; 34 (2):167–77.
13. Magley M, Hinson MR. Eclampsia. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020.

14. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (17): 4246.
15. Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JGL, de Carvalho Cavalli R, de Almeida Martins Costa SH, de Oliveira LG, et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics.* 2019; 41 (05): 318–32.
16. Phipps EA, Thadhani R, Benzings T, Ananth Karumanchi S. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019 May;15 (5): 275.
17. Benvegna C, Paz V, Singh L, Torres F, Otero P, A. K. Insuficiencia Ovárica Prematura. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2019; 56 (1): 34–40.
18. Jarne E, Eugenia P, Natera G, Grandez V, Polo MAS, Miguel. C. Preeclampsia grave de aparición precoz confirmada con biomarcador. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2018; 83 (3): 277–82.

# Tolerancia central y periférica<sup>1</sup>

## Objetivos

- Comprender los mecanismos de tolerancia central y periférica
- Diferenciar las características entre la tolerancia central y periférica

## Introducción

Se denomina tolerancia al mecanismo de neutralizar o eliminar a los linfocitos que reaccionan contra los antígenos propios (linfocitos autorreactivos), proceso denominado autoinmunidad, evitando el desarrollo de enfermedades autoinmunes y respuestas exageradas contra microorganismos comensales o no patógenos. Los antígenos que generan tolerancia se designa el nombre de tolerógenos o antígenos tolerogénicos para diferenciarlos de los inmunógenos los cuales inducen la respuesta inmunitaria (1,2).

La tolerancia de los linfocitos T y B a antígenos propios se genera fundamentalmente en los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea), proceso que se conoce como tolerancia central. Los linfocitos que escapan de este proceso y entran al torrente sanguíneo, son identificados por mecanismos de tolerancia periférica (2).

---

<sup>1</sup>En este capítulo se describen los mecanismos generales que participan en el mantenimiento del proceso de tolerancia tanto central como periférica, además de los factores que intervienen en la desregulación del mismo y que da como resultado la autoinmunidad, principal desencadenante de las patologías autoinmunes.

---

## Tolerancia central

La tolerancia central consiste principalmente en la eliminación de precursores de los linfocitos T y B autorreactivos en los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea, respectivamente) (3).

### Tolerancia de los linfocitos T

El timo contribuye a la eliminación de linfocitos T que reconocen moléculas propias. En el transcurso del desarrollo de los LT, los receptores para el antígeno (TCR) se generan al azar por recombinación en los timocitos (LT inmaduros), por lo tanto, pueden identificar autoantígenos con alta afinidad, y por tal motivo son eliminados por las células epiteliales del timo o dirigidos hacia la línea de linfocitos T reguladores que reconocen los autoantígenos y, al activarse, controlan a los LT autorreactivos en la periferia. Todos estos mecanismos se conocen como selección negativa (3-5).

Un ejemplo característico de autoinmunidad por delección central inadecuada de los linfocitos T autorreactivos es el síndrome de poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED o APS-1), una enfermedad rara autosómica recesiva que se caracteriza por la destrucción mediada por linfocitos T de múltiples órganos endocrinos y se debe a mutaciones del gen regulador autoinmune (AIRE) el cual es un regulador de la transcripción que contribuye a la expresión de autoantígenos limitados en el tejido periférico en las células epiteliales tímicas medulares, y también regula los genes que participan en la presentación de antígenos y producción de quimioquinas que modulan la función de las CD tímicas y LT reguladores (Treg) (6).

La selección tímica no es perfecta debido a que muchos péptidos propios no se expresan lo suficiente como para generar la selección negativa; por ende, los linfocitos T autorreactivos se escapan de este mecanismo deben estar bajo control a través de mecanismos de tolerancia periféricos para no activar los LT autorreactivos periféricos y evitar el desarrollo de la autoinmunidad (3,4).

### Tolerancia de los linfocitos B

Los linfocitos B ayudan en la defensa del huésped mediante la producción de anticuerpos contra los patógenos. Cada LB expresa un receptor único para el antígeno (BCR) y tras el reconocimiento del antígeno específico, los linfocitos B reactivos proliferan para incrementar su número y se diferencian para generar anticuerpos específicos en una de las 5 clases de inmunoglobulinas: IgM, IgD, IgG, IgA o IgE (7).

Durante la tolerancia central en la médula ósea, los LB inmaduros con BCR que se unen a los autoantígenos con poca afinidad, entran a la circulación pero se vuelven anérgicas (inactivas) y no forman parte en las respuestas inmunitarias. Por el contrario, los LB con BCR que se unen a los autoantígenos con mayor afinidad (autorreactivas) se someten a edición del receptor, proceso en el que los genes de la cadena ligera de Ig se reorganizan para formar un nuevo BCR y si la edición fracasa, sufren el proceso de delección clonal (apoptosis) evitando que circulen en la periferia (7,8).

## Tolerancia periférica

La tolerancia periférica es una respuesta biológica por la cual se regula la reacción inmunitaria que se produce contra los autoantígenos, pues se encarga de inducir apoptosis a linfocitos T autorreactivos funcionales, que evadieron su supresión en el timo o no fueron inhibidas por los linfocitos T reguladores, y son capaces de causar la eliminación de autoantígenos (9,10).

### Tolerancia periférica de linfocitos T

Los mecanismos por los cuales se produce tolerancia a los linfocitos T contra autoantígenos son los siguientes:

- **Ignorancia:** Se produce cuando los linfocitos T autorreactivos se encuentran separados por una barrera anatómica de sus autoantígenos (1).
- **Delección clonal extratímica:** Es causado por la interacción del receptor Fas (CD95) con su ligando FasL o con el receptor del TNFR, puesto que estas interacciones moleculares inducen la apoptosis (1).
- **Inhibición:** A través de este mecanismo los linfocitos reconocen el antígeno pero no se activan (1).
- **Anergia:** Este mecanismo se caracteriza por la ausencia de respuestas funcionales de las células autorreactivas, se produce cuando un antígeno sin coestimulación ni inmunidad innata se presenta a los linfocitos T, los cuales no responden y generan el inicio de una respuesta inmunológica (1,2).

Existen diferentes vías por las cuales los linfocitos disminuyen su capacidad de respuesta contra los antígenos y son (2):

- 1) El bloqueo de la transducción de señal del TCR
- 2) La activación de ubiquitinas ligasas celulares que causan la disminución de moléculas transmisoras de señales y errores en la activación de los LT.
- 3) La unión de los LT con receptores inhibidores pertenecientes a la familia CD28, los cuales se encargan de finalizar la respuesta de los LT.

- **Supresión:** Los linfocitos T reguladores son una subdivisión de linfocitos T CD4+, los cuales se encargan del mantenimiento de la tolerancia de autoantígenos y del control de las respuestas inmunológicas (1,2).

Los mecanismos por los cuales los linfocitos T reguladores pueden suprimir una respuesta inmunológica son los siguientes (2,11):

- 1) Generación de citocinas inmunosupresoras IL-10 y TGF- $\beta$
- 2) Disminución de la capacidad de las células presentadoras de antígenos para estimular a los linfocitos T.
- 3) Incremento del gasto de IL-2

- **Eliminación:** La apoptosis de los linfocitos T que reconocen antígenos propios se puede producir a través de la vía mitocondrial y la vía extrínseca (2)

### **Tolerancia periférica de linfocitos B**

Los clones de linfocitos B autorreactivos suelen producirse por mutaciones somáticas en los centros germinales por lo que se generan mecanismos de tolerancia periférica que los eliminan (2).

- **Anergia y eliminación:** Los linfocitos B autorreactivos se pueden destruir activamente a través de la interacción del FasL de los linfocitos T cooperadores y el Fas de los linfocitos B activados
- **Señales de receptores inhibidores:** La función de estos es establecer un umbral de activación a los linfocitos B, de forma que con intervención del linfocito T se produzca una respuesta frente antígenos extraños, pero no frente a sus autoantígenos. (3).

## **Otros tipos de tolerancia**

### **Tolerancia Terapéutica**

La administración continua de antígenos con medicamentos inmunosupresores puede causar una reducción de la acción de los linfocitos T colaboradores, esto produce una tolerancia (1).

### **Tolerancia de antígenos tumorales**

Se produce cuando los antígenos tumorales son insuficientemente inmunogénicos o en casos en donde las células tumorales adquieren mecanismos de evasión (1).

### **Tolerancia Oral**

Es la inactivación de respuestas inmunitarias específicas a los antígenos que ingresan por vía oral, la importancia de este proceso radica en que evita el desarrollo de reacciones inmunitarias contra antígenos provenientes de alimentos o microorganismos comensales. Las alergias alimenticias y



las enfermedades inflamatorias intestinales son ejemplos de lo que sucede cuando no se produce la tolerancia oral (1,12).

En este tipo de tolerancia las células dendríticas que se encuentran en los acúmulos linfoides del anillo de Waldeger capturan los antígenos y los trasladan hacia los ganglios linfáticos del cuello, sitio donde se induce la producción de Linfocitos T reguladores, los cuales migran hacia la lámina propia de la mucosa oral y del intestino (1,12).

## Resumen

La tolerancia inmune se define como la falta de especificidad de la respuesta del sistema inmune a antígenos propios o extraños inducida por contacto previo con el antígeno. Es un estado activo (no simplemente sin respuesta), con particularidad y memoria. Esta tolerancia es crucial en el trasplante de órganos ya que este podría ser rechazado por el sistema inmunitario complicando el estado del paciente, esta se puede desarrollar de forma ambigua no natural, por ejemplo, cuando un animal en desarrollo deja de responder a sus propias moléculas (tolerancia propia). Cuando este sistema funciona mal, se producen enfermedades autoinmunes. La tolerancia inducida experimentalmente es un estado de falta de respuesta a antígenos que suelen ser inmunogénicas. Por este motivo, el antígeno debe administrarse en determinadas condiciones.

## Consideraciones clínicas

### **Síndrome de poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED)**

El síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (APS-1), también llamado poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia/displasia ectodérmica (APECED), es un síndrome autosómico recesivo raro por mutación en el gen regulador autoinmune AIRE con una pequeña predilección al sexo femenino, se caracteriza por una desregulación inmune que ocasiona algunas manifestaciones endocrinas y no endocrinas (13,14).

Este síndrome se caracteriza por presentar una triada clásica compuesta por: candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal autoinmune (Enfermedad de Addison). Sin embargo, pueden asociarse otras manifestaciones endocrinas como hipogonadismo hipergonadotrópico, disfunción hipofisaria, tiroiditis autoinmune, hepatitis crónica, anemia pernicioso, así como manifestaciones ectodérmicas como alopecia areata, vitiligo, distrofia unguar o dental (13,14).

## Síndrome de IPEX

También denominado síndrome ligado al cromosoma X con alteración de la regulación inmunitaria poliendocrinopatía y enteropatías, es una enfermedad autoinmune poco frecuente que se produce por mutaciones en el gen FOXP3, el cual tiene gran importancia en el mantenimiento de la autotolerancia y el control de linfocitos T, por lo que su disfunción puede producir una autoinmunidad (15).

El cuadro clínico de este síndrome se caracteriza por la presencia de manifestaciones autoinmunes sistémicas como dermatitis o anemia hemolítica autoinmune, enteropatías, endocrinopatías y retraso de crecimiento. En los varones jóvenes este síndrome suele presentarse como una triada que consiste en diarrea acuosa crónica, diabetes mellitus tipo 1 y dermatitis eczematosa (16).

## Caso clínico

Paciente femenina de 60 años de edad, con antecedente de hipotiroidismo subclínico consulta por edema palpebral bilateral y lesiones cutáneas eritematosas no pruriginosas en zonas pretibiales de un mes de evolución (17). En la exploración física se observa placas de morfología rectangular bien delimitada, de 15-20 cm de diámetro, eritematosas, no dolorosas, con superficie abullonada y moderadamente caliente localizada en la zona pretibial bilateral. Al mismo tiempo, presenta exoftalmos e hiperemia conjuntival bilateral, edema palpebral superior e inferior y limitación de la lateralización de la mirada con el ojo izquierdo (17).

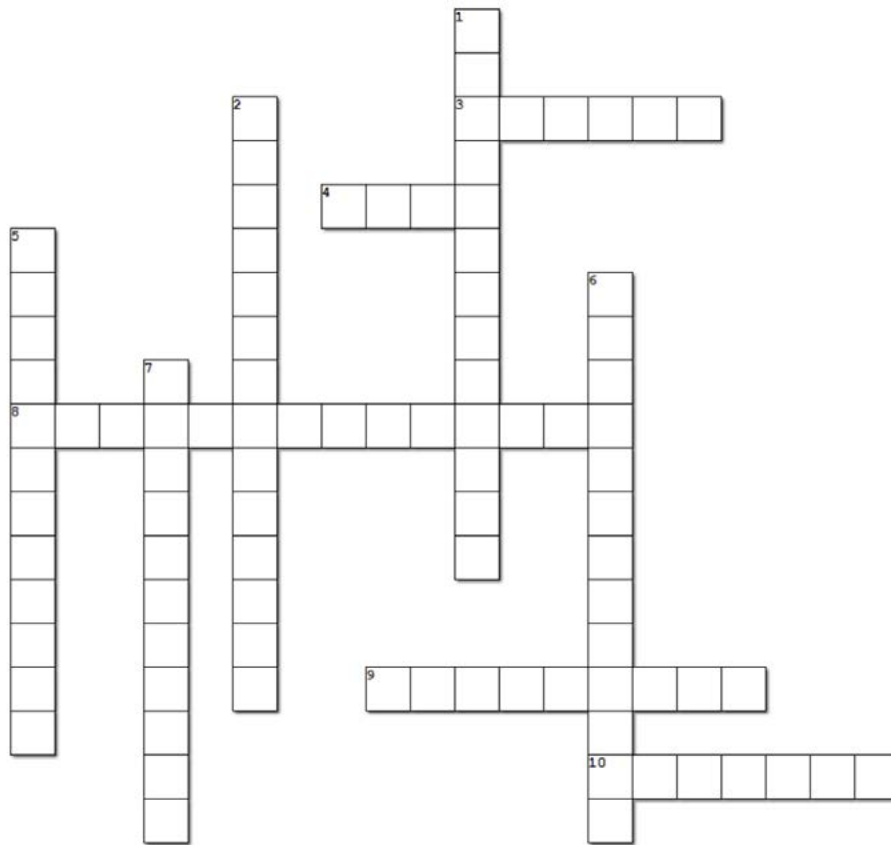
En la prueba analítica indica: perfil tiroideo con T3 total 2,82 nmol/l (ref.: 1,1 - 2,67 nmol/l), T4 libre 23,35 pmol/l (ref.: 9 - 24 pmol/l), TSH basal 0,057 microU/ml (ref.: 0,37- 4,7 microU/ml) y TSI 27 UI/l (ref.:  $\leq$  14 UI/l). En las pruebas complementarias, la gammagrafía de tiroides se observó una hipercaptación difusa y en la resonancia magnética cerebral se evidenció proptosis bilateral por engrosamiento de los músculos recto externo e interno bilaterales; dentro del análisis histopatológico se reportó ligera hiperpigmentación basal y parabasal en la epidermis, y en la dermis un depósito de mucina ácida entremezclado con fibrosis colágena de patrón irregular, con proliferación vascular marcada e infiltración inflamatoria perivascular polimorfa (17).

El diagnóstico fue de hipertiroidismo autoinmune en el contexto de enfermedad de Graves-Basedow, oftalmopatía tiroidea bilateral y mixedema pretibial. Se inició el tratamiento con tiamazol y prednisona orales, colirio de lágrimas artificiales y corticoide tópico de alta potencia, con buena evolución (17).

En la Enfermedad de Graves-Basedow, una falla en la acción de los linfocitos T supresores y con la ayuda de los LT CD4+ ocasiona que los LB generen anticuerpos antirreceptor de TSH [TRAB]) y por lo tanto se genera un exceso de T3 y T4 circulantes, siendo responsables de manifestaciones clínicas, junto con una afectación inmunitaria con proliferación de fibroblastos y consiguiente acumulación de glucosaminoglucanos y mucina provocando engrosamiento cutáneo y obstrucción de la microcirculación linfática (elefantiasis) (17).



3. Resolver el siguiente crucigrama en relación a la temática de Tolerancia Central y Periférica.



### **Horizontal**

3. Siglas del Síndrome de poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica.
4. Siglas del factor de transcripción expresado en la médula del timo (regulador autoinmune).
8. Ac generado contra de uno o más antígenos propio del huésped.
9. Linfocitos T inmaduros.
10. Estado de los linfocitos.

### **Vertical**

1. Enfermedad que, por estimulación de Ac TRAB, causa una secreción excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo).
2. Apoptosis de linfocitos T y B que presentan alta afinidad a péptidos propios.
5. Molécula propia del organismo que, por ruptura de la tolerancia, es reconocida como extraña.
6. Fracaso de la tolerancia frente a lo propio.
7. Antígenos que generan tolerancia

4. Complete verdadero (V) o falso (F) según corresponda:

- A. La tolerancia central tiene lugar en el timo y los mecanismos que realiza son la edición del receptor y delección clonal de linfocitos T (      )
- B. El estadio inmaduro de los linfocitos T o B son más sensibles a la tolerancia (      )
- C. Los linfocitos B maduros presentan gran afinidad con autoantígenos propios (      )
- D. La tolerancia de los LT y B se genera principalmente en los órganos linfoides primarios, timo y médula ósea, respectivamente (      )

5. Escriba el mecanismo de tolerancia periférica correspondiente a cada uno de los siguientes conceptos:

- a) Los linfocitos no expresan moléculas coestimuladoras. \_\_\_\_\_
- b) Las células autorreactivas se encuentran aisladas debido a un obstáculo anatómico. \_\_\_\_\_
- c) Mecanismo donde se produce la secreción de citocinas inmunosupresoras. \_\_\_\_\_
- d) Los linfocitos reconocen el antígeno pero aún no se produce activación. \_\_\_\_\_

6. En relación a los otros tipos de tolerancia inmunológica. Complete el cuadro según corresponda:

Tipos	Características
	Previene la aparición de reacciones inmunitarias contra antígenos provenientes de alimentos o microorganismos comensales
	Disminución de la función de los linfocitos T colaboradores
Tolerancia de antígenos tumorales	

## Glosario

- 1. Antigenicidad:** Capacidad de una sustancia para funcionar como antígeno: para desencadenar una respuesta inmunitaria
- 2. Autoantígenos:** También llamados proteínas del MHC, son un conjunto de proteínas de la membrana celular, específicas de cada individuo.
- 3. Autoinmunidad:** Sistema de respuestas inmunitarias de un organismo contra sus propias células y tejidos sanos
- 4. Anergia:** Estado de los linfocitos en el cual estos, pese a estar presentes, no son activos.
- 5. Especificidad:** Capacidad del anticuerpo de unirse al antígeno que lo estimuló.
- 6. Anticuerpo:** Anticuerpo desarrollado por el sistema inmunitario que actúa directamente en contra de uno o más antígenos del propio individuo.
- 7. Tolerancia:** Ausencia específica de respuesta del sistema inmunitario frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno
- 8. Selección positiva:** Garantiza que el reconocimiento posterior del Ag se hará en el contexto del MHC.
- 9. Selección negativa:** Garantiza la autotolerancia al eliminar los Timocitos que reconocen al MHC presentando un péptido propio.
- 10. Vida intrauterina:** Perteneciente o relativo al interior del útero (órgano pequeño, hueco y con forma de pera en la pelvis de la mujer donde se desarrolla el feto).
- 11. Anticuerpo:** Sustancia segregada por los linfocitos de la sangre para combatir una infección de virus o bacterias que afecta al organismo.
- 12. Mecanismo:** reacción o serie de reacciones, generalmente catalizadas por enzimas, que producen un efecto biológico dado en un organismo vivo.
- 13. Citocina:** son proteínas que regulan la función de las células que las producen sobre otros tipos celulares.
- 14. Interleucina:** conjunto de proteínas que son sintetizadas y expresadas por los leucocitos (de ahí -leukin), más específicamente por los Linfocitos TCD4 y por los histiocitos.
- 15. Delección clonal:** es la eliminación a través de la apoptosis de las células B y las células T que han expresado receptores por sí mismos antes de convertirse en linfocitos completamente inmunocompetentes.

**16. Organismo comensal:** vive a la mesa y expensas de otra, en cuya casa habita. Cada una de las personas que comen en una misma mesa.

**17. Tolerancia transitoria:** fenómeno de gran complejidad y como toda respuesta inmune, es específica, transitoria y radica en linfocitos T y B.

**18. Respuesta humoral:** principal mecanismo de defensa contra los microorganismos extracelulares y sus toxinas.

**19. Enfermedad autoinmune:** Enfermedad en la que el sistema inmunológico del cuerpo ataca a las células sanas.

**20. Órgano linfoide primario:** también denominado central, en que tiene lugar la maduración de los linfocitos T o B a células capaces de reconocer un antígeno concreto.



## Referencias bibliográficas

1. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. *Inmunología de Rojas*. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
2. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 9a ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
3. Díaz Martín D, Barcenilla Rodríguez H, Úbeda Cantera M, Muñoz Zamarrón L. Autorreactividad y autoinmunidad. *Medicine*. 2017; 12 (24): 1418–27.
4. Luo X, Miller SD, Shea LD. Immune Tolerance for Autoimmune Disease and Cell Transplantation. *Annu Rev Biomed Eng*. 2016; 18: 181.
5. Jeffrey A, Bluestone MA. Tolerance in the Age of Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2020; 383 (12): 1156.
6. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The Multiple Pathways to Autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017; 18 (7): 716.
7. Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17 (5): 281.
8. Greaves SA, Peterson JN, Strauch P, Torres RM, Pelanda R. Active PI3K abrogates central tolerance in high-avidity autoreactive B cells. *J Exp Med*. 2019; 216 (5): 1135.
9. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
10. Iberg CA, Jones A, Hawiger D. Dendritic Cells As Inducers of Peripheral Tolerance. *Trends Immunol*. 2017; 38 (11): 793–804.
11. Chávez Sánchez FR, Rojas-Lemus M, Fortoul van der Goes TI, Tenorio Zumárraga EP. Células T reguladoras tímicas: su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad. *Rev Fac Med. México*. 2017; 60 (5): 36–44.
12. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 55 (2): 107–17.
13. Sajjadi-Jazi SM, Soltani A, Enayati S, Hamidi AK, Amoli MM. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1: a case report. *BMC Med Genet*. 2019; 20 (1): 143.

14. Maya-Rico AM, Universidad CES, Cardona-Castro N, Universidad CES. Candidiasis mucocutánea crónica: una mirada al entendimiento genético. IATREIA. 2018; 31 (4): 393–9.
15. Ben-Skowronek I. IPEX Syndrome: Genetics and Treatment Options. Genes. 2021; 12 (3): 323.
16. Mailer RK. IPEX as a Consequence of Alternatively Spliced FOXP3. Front Pediatr. 2020; 8: 594375.
17. Tomás-Velázquez A, Panadero Meseguer P, Aguado L. Pretibial myxoedema in Graves' disease. Aten Primaria. 2019; 51 (10): 654–5.

# Apoptosis celular<sup>1</sup>

## Objetivos

- Conocer el mecanismo de acción de la apoptosis celular tanto fisiológica como patológica e identificar cuáles son procesos fisiológicos y patológicos.

## Introducción

La apoptosis celular es un proceso normal y fisiológico que ocurre en nuestro organismo cada día de nuestra vida, sea este cuando una célula termine de cumplir con su ciclo o ya haya culminado su función final, también suele presentarse en procesos patológicos cuando se eliminan células dañadas que no tienen posibilidades de repararse. Otro tipo de muerte celular es la necrosis, que se da mayormente de forma patológica por diferentes causas. A continuación, se presenta una revisión general sobre la apoptosis, necrosis y autofagia.

---

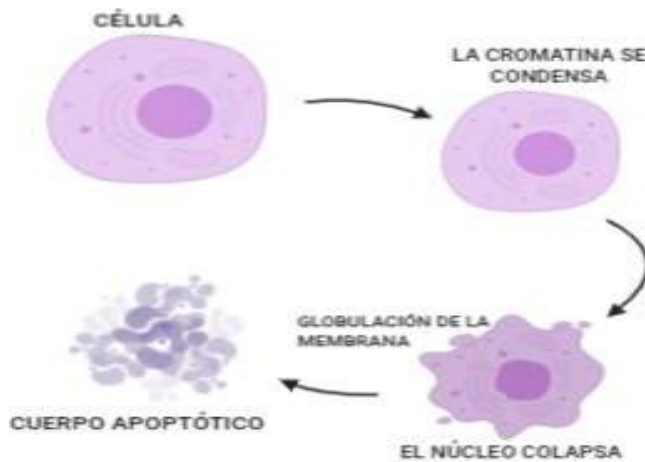
<sup>1</sup>En este capítulo estudiaremos acerca de la apoptosis celular fisiológica y patológica; la cual actúa inhibiendo la proliferación celular cuando detecta cualquier alteración de esta o cuando la célula ha cumplido con sus funciones.

---

## Apoptosis

La apoptosis es una secuencia ordenada de muerte celular programada que se genera de manera regular para contribuir a un equilibrio homeostático entre formación y muerte celular; sin embargo, una pérdida de función de este mecanismo puede provocar un desequilibrio que por consiguiente contribuye al crecimiento/proliferación celular anormal o trastornos autoinmunitarios (1).

La apoptosis tiene un papel indispensable tanto en condiciones fisiológicas como patológicas (2). La apoptosis fisiológica que se genera por situaciones propias del organismo: cuando se eliminan células normales innecesarias o cuando ya cumplieron con su función o su ciclo de vida (3). Por ejemplo, cambio de tejidos en la embriogénesis, desintegración del tejido endometrial durante el ciclo menstrual, involución mamaria posterior al periodo de lactancia, eliminación de neutrófilos y linfocitos después de una respuesta inflamatoria aguda, eliminación de linfocitos



autorreactivos con el fin de evitar respuesta autoinmunitaria y destruir células infectadas por virus y células neoplásicas (4).

La apoptosis patológica se genera cuando las células presentan alteraciones o lesiones genéticas y que los factores de reparación no pueden reparar el daño desencadenando la apoptosis. Además, también participa en la destrucción de las células cancerosas y células que acumulan proteínas mal plegadas por mutaciones genéticas (4).

## Necrosis

La necrosis celular se caracteriza por cambios morfológicos que dan origen a muerte celular en el tejido vivo de los órganos, debido al daño en su membrana por agentes físicos o químicos y no requiere de ATP (5). La característica principal que distingue la necrosis de la apoptosis es que es un tipo de muerte accidental, por una depleción en la energía celular cuando factores externos provocan estrés a la célula (6,7).

Dos procesos subyacen a los cambios morfológicos básicos:

- Desnaturalización de proteínas
- Digestión enzimática de orgánulos y otros componentes citosólicos.

Las características especiales de la necrosis en relación a su morfología (8):

- Eosinófilos (rosadas) en tinción estándar con hematoxilina y eosina.
- Aspecto cristalino por pérdida de glucógeno.
- Cambios nucleares como: picnosis (núcleo denso y pequeño), cariólisis (núcleo tenue y disuelto) y cariorrexis (núcleo fragmentado).

Los patrones tisulares generales de la necrosis son las siguientes:

- Necrosis coagulativa: más frecuente, generada por desnaturalización proteínica, es característico de la muerte por hipoxia en todos los tejidos excepto el encéfalo.
- Necrosis licuefactiva: generada por la autólisis o la heterólisis sobre la desnaturalización proteínica, suele observarse en infecciones bacterianas localizadas (abscesos) y en el encéfalo.
- Necrosis caseosa: es característico de las lesiones tuberculosas, es observada como un material blando, friable y con aspecto de queso.
- Necrosis grasa: la activación de la lipasa libera ácidos grasos a partir de triglicéridos, que forman complejos con calcio y crean jabones.
- Necrosis fibrinoide: generado por un depósito de antígenos y anticuerpos en los vasos sanguíneos.

## Autofagia

Es un proceso de reciclado de componentes de la célula que ocurre normalmente para evitar la acumulación de toxinas, proteínas mal plegadas, moléculas y organelas afectados, además permite el desarrollo y diferenciación de tejidos. En el lapso del proceso, los sustratos reciclados generan ATP, siendo un suministro alternativo de energía en situaciones de estrés como hipoxia o carencia de nutrientes que de modo grave conlleva a la muerte celular (9,10).

Existen tres tipos de autofagia (10,11):

1. Macroautofagia: por lo general se conoce como autofagia. Durante el proceso, las proteínas mal plegadas son identificadas por el fagóforo y luego atrapadas en vesículas de doble membrana llamadas autofagosomas que finalmente se unen con los lisosomas para su degradación.

2. Autofagia mediada por chaperona: las proteínas que contienen la señal de degradación de KFERQ son reconocidas por chaperona y se unen a LAMP-2A en lisosomas para su degradación.

3. Microautofagia: las partículas ingresan a los lisosomas a través de invaginaciones de la membrana plasmática.

## Resumen

La apoptosis o muerte celular programada ha sido muy debatido, ya que a pesar de producir muerte de la celular, este permite que no se den reacciones adversas a partir de células dañadas o en proceso de muerte, como opuesto para un mismo proceso existe la necrosis en donde existe daño celular o como una muerte repentina de la célula en donde existe un cambio morfológico que resulta en un daño colateral de células adyacentes, de este existen diferentes patrones de necrosis: licuefactiva, caseosa, coagulativa, grasa y fibrinoide, en cambio la autofagia es un proceso en el cual existe una privación de nutrientes y la célula empieza a recolectar productos ya procesados para su supervivencia.

## Correlaciones clínicas

### Enfermedad de Alzheimer

Se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria y que involucra otras funciones cognitivas como el lenguaje, orientación temporo espacial, capacidad visoconstructiva, capacidad para resolver problemas y praxias, debido a la muerte de las neuronas piramidales del hipocampo y corteza parietal que llevan al paciente a un estado de dependencia (12).

Dentro de la patogenia, está asociada con una sobreproducción y depósito extracelular de péptido beta-amiloide (A $\beta$ ) generando placas seniles y la presencia de ovillos neurofibrilares (agregados de proteína tau fosforilada) en el citoplasma de las células neuronales, además de un aumento en la generación de óxido nítrico, los cuales conducen a vías neurotóxicas que presentan estrés oxidativo, excitotoxicidad e inflamación, conllevando a la apoptosis y necrosis de las células por liberación de citocromo C, factor inductor de apoptosis y activación de caspasas (12).

## Caso clínico

Paciente femenino de 9 años de edad, primer hijo de una pareja no consanguínea, nacido de un embarazo normal, a término. Durante los últimos 5 meses presentó diarrea crónica mucosanguinolenta, rectorragia y pérdida de peso. Días antes de su ingreso, presentó un cuadro de invaginación colo-cólica que se resolvió espontáneamente (13).

Al examen físico: se evidenció un peso <2 desviaciones estándares, manchas de color café-leche (MCCL) de tamaño y forma variables dispersadas en la parte baja del abdomen y en miembros inferiores, con sospecha de neurofibromatosis tipo 1 (13).

La opacificación cólica realizada con bario mostró falta de progresión a nivel sigmoideo. La colonoscopia reveló masa polipoide obstructiva, pediculada y ulcerada de aprox 5 cm. Se practicó citopunción cuyo estudio mostró una displasia de alto grado. La fibroscopia digestiva alta fue normal. La Tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdominal reveló una metástasis hepática del segmento III y una centellografía ósea normal. Se

realizó una colectomía total con anastomosis íleo-rectal. El informe anatómo-patológico de la pieza cólica reveló 22 pólipos, 113 ganglios reaccionales y un tumor túbulo-velloso con 35% de componente mucinoso (13).

El paciente fue clasificado como T1N1Nx (T se refiere al tumor original (primario), N a ganglios linfáticos (nódulos) y M de metástasis) y su postoperatorio evolucionó bien. Recibió 7 ciclos de quimioterapia (oxaliplatina, 5 fluorouracilo y leucovorina), bien tolerada y problemas de retención. Ante la NF1, se practicó un examen oftalmológico y una TAC cerebral lo cual no reveló anomalía alguna. En cuanto a la exploración endoscópica digestiva de toda la familia resultó normal (13).

## Actividades

1. Cuantos tipos de muerte celular existen.

---

---

---

---

---

---

---

2. Diferencie la apoptosis de la necrosis.

---

---

---

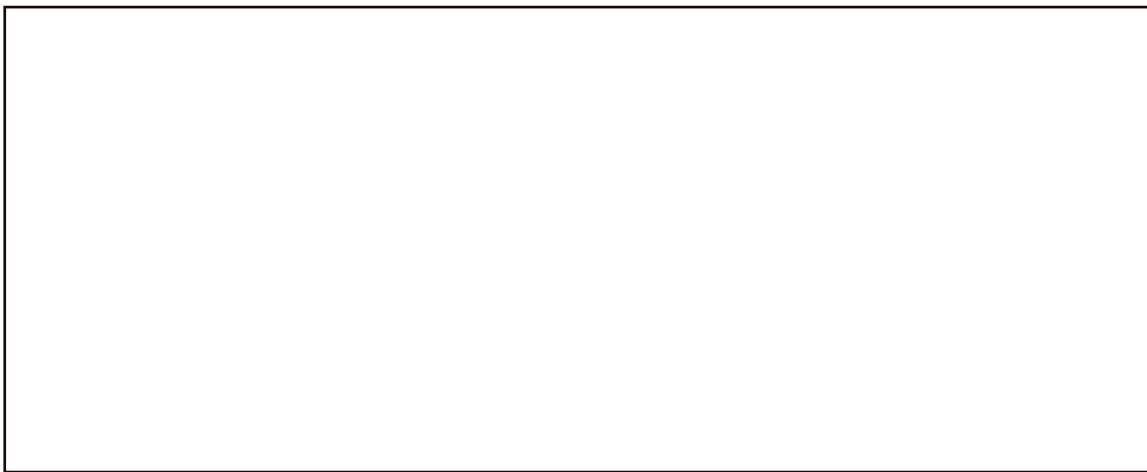
---

---

---

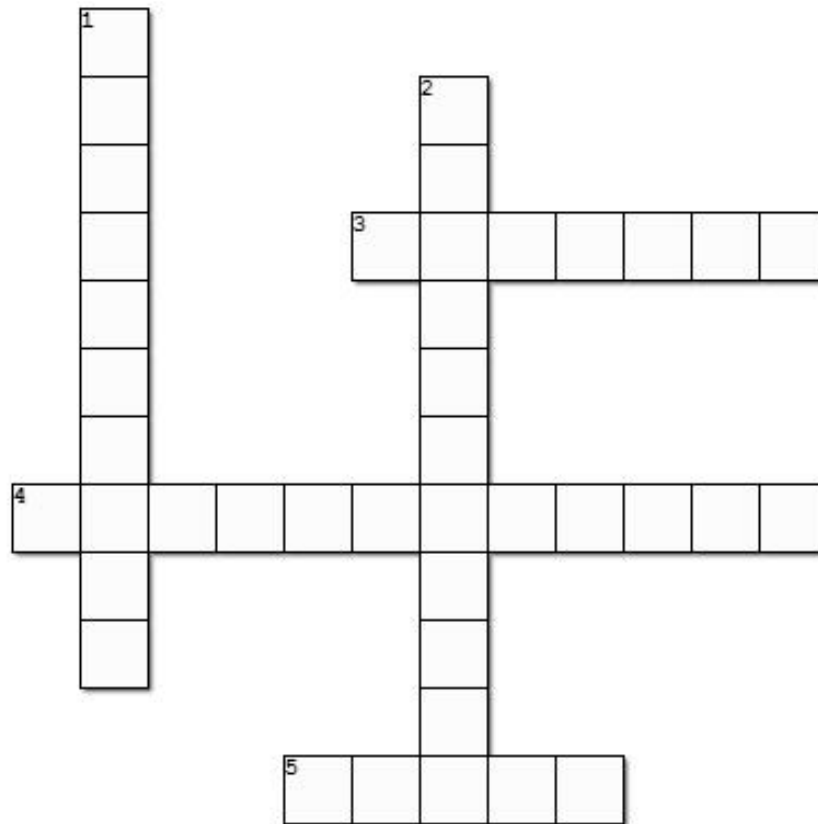
---

3. Dibuje y explique la autofagia.





4. Resolver el siguiente crucigrama acerca de los patrones tisulares en la necrosis.



**VERTICAL:**

1. Tipo de necrosis generada por depósito de antígenos en los vasos sanguíneos.
2. Tipo de necrosis generada por desnaturalización proteica.

**HORIZONTAL:**

3. Tipo de necrosis característica de lesiones tuberculosas.
4. Tipo de necrosis generada por la autólisis o la heterólisis y está presente en infecciones bacterianas.
5. Tipo de necrosis que forma complejos de calcio.

5. Escriba V si es verdadero y F si es falso las siguientes afirmaciones:

- a) La autofagia es un proceso importante para mantener la homeostasis celular ( )
- b) En la necrosis se visualiza un aspecto cristalino debido a la ganancia de glucógeno ( )
- c) La apoptosis fisiológica se da por situaciones propias del organismo cuando evita que células auto-reactivas, infectadas o dañadas se desarrollen ( )
- d) Los telómeros se encuentran en la parte terminal del cromosoma, estos se pierden uno por uno con cada división celular ( ).

## Referencias bibliográfica

1. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals - A review. *Braz J Biol.* 2021; 81 (4): 1133–43.
2. Xu X, Lai Y, Hua Z-C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep.* 2019; 39 (1): BSR20180992.
3. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. *Inmunología Básica y Clínica*. 1a ed. Machala; 2015.
4. Vélez PA, Castro E, Montalvo M, Aguayo S, Velarde G, Jara González FE, et al. Rol de la apoptosis en la sepsis. *Horiz Med.* 2020; 20 (4): e1219.
5. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. *Inmunología de Rojas*. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
6. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder H, Frew AJ, Weyand CM. *Inmunología clínica*. 5a ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
7. Carranza-Aguilar CJ, Ruiz-Quiñonez AK, González-Espinosa C, Cruz-Martín-del-Campo SL. Tipos de muerte celular y sus implicaciones clínicas. *El Residente.* 2020; 15 (3): 97–112.
8. Kumar V, Abbas A, Aster JC. *Robbins. Patología humana*. 10a ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
9. Costas MA, Rubio MF. Autofagia, una estrategia de supervivencia celular. *Medicina.* 2017; 77 (4): 314–20.
10. Dennis J, Wu IEA. Autophagy and Autoimmunity. *Clin Immunol.* 2017; 176: 55.
11. Wong SQ, Kumar AV, Mills J, Lapierre LR. AUTOPHAGY IN AGING AND LONGEVITY. *Hum Genet.* 2020; 139 (3): 277.
12. Hernández Espinosa DR, Barrera Morín V, Briz Tena O, González Herrera EA, Laguna Maldonado KD, Jardínez Díaz AS, et al. El papel de las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno en algunas enfermedades neurodegenerativas. *Rev Fac Med. México.* 2019; 62 (3): 6–19.
13. Karim A. Cáncer colorrectal en la edad pediátrica: reporte de un caso. *Pediatr (Asunción).* 2017; 44 (2): 148–52.

# Evaluación del estado inmunológico y pruebas de histocompatibilidad<sup>1</sup>

## Objetivos

- Reconocer la forma correcta de realizar una prueba de histocompatibilidad.
- Analizar la importancia de los diferentes métodos que se aplican en el estudio de los diferentes tipos de inmunidad.

## Introducción

La evaluación del estado inmunológico que se realiza mediante pruebas de laboratorio son de gran relevancia puesto que permite detectar a tiempo diversas afecciones o alteraciones que pueden existir en los mecanismos de respuesta inmune que se están llevando a cabo dentro del organismo. Esta evaluación implica en cuantificar y evaluar las células inmunes, el número, fenotipo, su respuesta a la quimiotaxis, proceso de fagocitosis, inflamación, el funcionamiento del sistema de complemento, coagulación, el accionar de las citocinas, proteína C reactiva, citocinas y PRR. La importancia de realizar este tipo de procedimientos es que mediante la detección temprana de cualquier alteración que devalúe el funcionamiento normal del sistema inmune nos permite elegir un tratamiento óptimo y un manejo adecuado de la calidad de vida del individuo.

---

<sup>1</sup>La importancia del laboratorio de histocompatibilidad en los programas de trasplante de órganos sólidos es llevar a cabo la tipificación HLA para determinar el grado de compatibilidad que existe entre la pareja receptor/donador para el trasplante

---

## Evaluación de la quimiotaxis

Estos son instrumentos experimentales conocidas para la evaluación de la habilidad quimiotáctica de las células eucariotas y se aplican una amplia variedad de técnicas de estudio:

### **Prueba de agarosa.**

La agarosa es una fracción extraída de algas productoras de agar y es la responsable de su función gelificante (1). El procedimiento consiste en realizar 3 orificios equidistantes sobre una capa de agarosa colocada en una caja petri. En el orificio central se deposita la suspensión de células de estudio en los orificios laterales la sustancia quimioattractante y el buffer de control (2). Posteriormente, se realiza una comparación entre la distancia de migración de las células hacia el orificio con la sustancia quimioattractante con la distancia de las células que migran hacia el orificio con el buffer de control (2).

La prueba de agarosa presenta una histéresis (diferencia entre temperatura de fusión y gelificación) importante, apta para técnicas como electroforesis, cromatografía y otras, empleadas en el campo de la bioquímica y biología molecular (1).

## Evaluación del sistema de complemento

El sistema del complemento es un modulador esencial de las respuestas inmunes y cuando se disminuye su función por desregulación debido a un daño tisular, sea agudo o crónico, trasplantes o factores relacionados con la edad, el complemento puede dirigirse contra las células del huésped y en consecuencia provocar afecciones inflamatorias (3). Por ello, su análisis y evaluación mediante un análisis de sangre es importante para llevar el control de enfermedades asociadas con un déficit inmunitario o autoinmunitario.

### **Actividad hemolítica total**

Ante la sospecha de una alteración en este sistema, debe hacerse una determinación por la técnica conocida como CH50. Si esta se encuentra disminuida, indica que el sistema ha sido activado (2). Para el estudio de enfermedades autoinmunes y monitoreo de rechazo a trasplantes, se utilizan los factores C3 y C4 del complemento. En laboratorios de investigación se pueden medir cada uno de los veinte componentes diferentes del sistema. Su dosificación se hace normalmente por la técnica de inmunodifusión radial (2).

## Evaluación de la inflamación

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la presencia de leucocitosis con desviación a la izquierda son marcadores diagnósticos de enfermedades inflamatorias e infecciosas (4). Además, los niveles séricos de las proteínas de fase aguda como la PCR, es útil en tres situaciones patológicas: infección, inflamación aguda o crónica y en la evaluación del riesgo metabólico (4).

### **Eritrosedimentación**

Es un índice específico de la existencia de inflamación, que no orienta sobre la localización o la causa. Un valor normal descarta una infección bacteriana, una de las prueba de liberación de histamina se encarga de evaluar, la desgranulación de los mastocitos y basófilos (1,2).

### **Dosificación de la proteína C reactiva**

Mide la concentración de una proteína en suero que es producida por el hígado y cuyos niveles se incrementan de manera evidente y rápida en procesos de inflamación aguda.

## Evaluación de la inmunidad celular adquirida

La inmunidad celular adquirida mediada por linfocitos T, los cuales reconocen a su antígeno por medio de su receptor TCR, con la única finalidad de inducir a la activación o función efectora del linfocito (5).

### **Evaluación de los Linfocitos**

Se enfoca en determinar el número de células-T y la evaluación de la función de estas., por medio de un conteo sanguíneo completo (CSC) y diferencial para establecer (absoluta) el recuento de linfocitos de la sangre total. Cualquier individuo que presenta un proceso viral y/o bacteriano recurrente o severo, las infecciones oportunistas requieren evaluación de número y función de células T.

El conteo diferencial de células sanguíneas establece la presencia o ausencia de linfopenia, lo cual ayuda en el diagnóstico. Sin embargo, sus interpretaciones deben realizarse con cautela, ya que pueden ser causa de una variedad de enfermedades infecciosas comunes.

### **Citometría de flujo**

Es una técnica de análisis que permite analizar y cuantificar múltiples características celulares de manera simultánea, a medida que son transportadas en un fluido e incididas por un haz de luz (6). Es de gran utilidad para la evaluación inicial de infecciones oportunistas o linfopenias severas o persistentes.

Para el análisis por citometría de flujo, las células de la sangre son mezcladas con anticuerpos monoclonales marcados con fluorocromos que se unen como ligandos a receptores de superficie de células que distinguen varias categorías funcionales de linfocitos (4).

El citómetro de flujo detecta la fluorescencia y se realiza el conteo porcentual de los distintos tipos de linfocitos (4).

Los valores aproximados para las principales subpoblaciones de Linfocitos son:

- CD3+60% a 75%
- CD4+ 20% a 25%
- CD8+ 20% a30%
- L $\gamma$   $\delta$  5% a 10%
- LB CD22+ 8% a 15%
- NK CD16+7% a 15%

## Evaluación de la inmunidad humoral adquirida

### **Aglutinación**

Fenómeno en donde existe la agregación de diferentes células, resultado de la interacción de un Ac con un antígeno que se localizan en las superficies de las células o en las membranas de los microorganismos. La reacción suele ser más visible cuando el Ac es tipo IgM que cuando es IgG (1,2).

### **Evaluación del estado alérgico**

- Dosificación de IgE.- Se mencionó antes que esta clase de Ig se mide por nefelometría, procedimiento que se basa en la dispersión de una radiación que atraviesa las partículas (2).
- Dosificación de IgE específica.- Juegos de reactivos comerciales permiten, por radioinmunoensayo, dosificar Ac de la clase IgE específicos contra diferentes alérgenos (1).

### **Evaluación genética y epigenética**

- Cariotipo.- Permite identificar todos los genes para verificar si existen carencias, anormalidades individuales o trasposiciones (1).
- Detección de RNA.- Se puede identificar la presencia de las diferentes moléculas de RNA (1).

## Pruebas de histocompatibilidad

Las moléculas de histocompatibilidad fueron inicialmente descubiertas por ser las responsables de las reacciones de rechazo de tejidos trasplantados entre individuos de la misma especie (1). Los loci genéticos reguladores de la síntesis de estos antígenos se agrupan en una región denominada Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) y se heredan de acuerdo con las leyes de Mendel (1).

**Método Serológico.-** El método serológico más comúnmente utilizado es el test de microlinfocitotoxicidad, que se realiza interactuando una población de Ls a una batería de sueros o anticuerpos monoclonales que son específicos para cada uno de los antígenos posibles (1). Posteriormente se añade complemento de tal manera que en los pocillos en los que se encuentre el antisuero específico para los antígenos de un individuo determinado, se producirá la lisis celular que podrá ser visualizada al microscopio (1).

Para visualizar la lisis, se usa una técnica fluorescente con una mezcla naranja de acridina y bromuro de etidio. Este último se fija al ADN de las células muertas (que aparecen de color rojo) y desplaza al anaranjado de acridina que tiñe a las células vivas de color verde brillante. Los cultivos se incuban y se hacen las lecturas de viabilidad celular (1).

Para llevar a cabo la tipificación de los antígenos de clase II se utilizan poblaciones purificadas de linfocitos B, ya que en estas células los antígenos de clase II se expresan más abundantemente que en los linfocitos T. Los linfocitos B se separan haciendo pasar suspensiones de linfocitos totales a través de una columna empaquetada con fibra de nylon (1).

## Resumen

El sistema inmune conlleva un sinnúmero de acciones que sirven como defensa y ataque contra microorganismos o eventos capaces de afectar la salud del individuo, en él se encuentra implicado la participación de células como macrófagos, neutrófilos, CPA, linfocitos T, linfocitos B, proteínas del complemento, PCR etc.

El déficit o alteración en estas proteínas o células inmunes provoca la susceptibilidad del individuo al desarrollo de infecciones oportunistas, autoinmunes. Por tal motivo, es importante realizar exámenes de laboratorio para poder determinar la cantidad de linfocitos, neutrófilos, PCR, C3,C4 presentes en sangre y compararlo con el rango normal, para de esta manera obtener un diagnóstico exacto y establecer un tratamiento oportuno.



## Actividades

1. Describa la prueba de agarosa

---

---

---

---

---

2. Mencione los pasos para realizar el estudio de las subpoblaciones de los LT

---

---

---

---

---

3. Cuáles son los valores aproximados para las principales subpoblaciones de linfocitos:

---

---

---

---

---

4. Para que sirve las moléculas de histocompatibilidad

---

---

---

---

---

5. Mencione 3 métodos para poder realizar las pruebas de histocompatibilidad

---

---

---

---

---

6. Defina en 2 líneas el concepto de aglutinación:


7. Una con líneas según corresponda:

Evaluación de la inmunidad adquirida

Eritrosedimentación

Evaluación de la inflamación

Prueba de agarosa

Evaluación de la quimiotaxis

Actividad hemolítica

Evaluación del sistema de complemento

Conteo de Linfocitos

## Glosario

- 1. Histocompatibilidad:** La histocompatibilidad es la rama de la Inmunología que estudia o tipifica los antígenos expresados en la superficie de los leucocitos, de gran polimorfismo, determinados genéticamente por diferentes variantes alélicas, implicados en el rechazo del trasplante de órganos y tejidos por su alto grado de inmunogenicidad.
- 2. Injerto:** Un injerto médico es un procedimiento quirúrgico para trasladar tejido de una parte del cuerpo a otra, o de una persona a otra, sin llevar su propio riego sanguíneo con él.
- 3. Leucograma:** Un hemograma completo es un análisis de sangre que se usa para evaluar el estado de salud general y detectar una amplia variedad de enfermedades, incluida la anemia, las infecciones y la leucemia.
- 4. Dosificación:** La dosis de medicamento se mide en submúltiplos del Sistema Internacional de Unidades, en las preparaciones sólidas se da en microgramos ( $\mu\text{g}$ ), miligramos (mg), gramos (g) y en unidades de actividad biológicas convenidas internacionalmente llamadas Unidades Internacionales (UI)
- 5. Trasplante:** Procedimiento por el cual se implanta un órgano o tejido procedente de un donante a un receptor. Existen dos grandes grupos: los trasplantes de órganos (riñón, hígado, pulmones, páncreas, córnea, corazón, hueso, tubo digestivo, etc.) y los de tejidos (médula ósea, células endocrinas).
- 6. Síntesis:** En estas reacciones, las enzimas actúan sobre unas moléculas denominadas sustratos, las cuales se convierten en moléculas diferentes denominadas productos.
- 7. Antígeno:** Un antígeno suele ser una molécula ajena o tóxica para el organismo (por ejemplo, una proteína derivada de una bacteria) que, una vez dentro del cuerpo, atrae y se une con alta afinidad a un anticuerpo específico.
- 8. Genética:** La genética es el estudio de los genes, lo que son y cómo funcionan, siendo las unidades dentro de una célula que controlan la forma en que viven los organismos y heredan rasgos (llamados caracteres biológicos y que es una característica) de sus antepasados.
- 9. Epigenética:** La epigenética actúa como puente entre los genes y el ambiente. Algunos factores ambientales, como el tabaco, o la nutrición pueden iniciar procesos químicos que lleven a cambios en el epigenoma.
- 10. Viabilidad:** La viabilidad es un concepto que toma relevancia especialmente cuando de llevar a cabo un proyecto, un plan o misión se trata la cosa, porque justamente refiere a la probabilidad que existe de llevar aquello que se pretende o planea a cabo, de concretarlo efectivamente.

- 11. Toxicidad:** La toxicidad es la capacidad inherente de una sustancia química de producir efectos adversos en los organismos vivos.
- 12. Anomalías:** Cambio o desviación respecto de lo que es normal, regular, natural o previsible.
- 13. Transposiciones:** Transposición (biología), es la capacidad de algunos elementos genéticos (denominados transposones) de moverse de forma autónoma de un sitio del genoma a otro, e incluso entre varios genomas.
- 14. Regular:** Forma homeostática donde se mantiene un medio igualatorio en ambos extremos.
- 15. Especimen:** En biología, el espécimen es aquel individuo o parte de un individuo que se toma como muestra, especialmente el que se considera representativo de los caracteres de la población.
- 16. Serológico:** La serología es el estudio que permite comprobar la presencia de anticuerpos en la sangre. Es una prueba fundamental a la hora de realizar donaciones de sangre y transfusiones.
- 17. Método:** El método científico es un método de investigación basado en la observación, la experimentación, la medición, la formulación, análisis y refutación de hipótesis y el establecimiento de conclusiones que pueden dar lugar a teorías y/o leyes.
- 18. Fluorescencia:** En general las sustancias fluorescentes absorben energía en forma de radiación electromagnética de onda corta (p ej radiación gamma, rayos x, UV, luz azul, etc), y luego la emiten nuevamente a una longitud de onda más larga, por ejemplo dentro del espectro visible; los ejemplos más notables de fluorescencia ocurren cuando la luz absorbida se encuentra dentro del rango ultravioleta del espectro -invisible al ojo humano- y la luz emitida se encuentra en la región visible.
- 19. Lisis:** Disolución, desaparición gradual, bien sea de una célula o de los síntomas de una enfermedad.
- 20. Apoptosis:** La apoptosis es un proceso que se produce de manera ordenada y controlada, que empieza con la ruptura del ADN del núcleo y sigue con la formación de pequeñas vesículas a partir de la membrana celular.

## Referencias bibliográficas

1. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. Inmunología Básica y Clínica. 1a ed. Machala: 2015.
2. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
3. Ricklin D, Reis ES, Lambris JD. Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12 (7): 383.
4. González Naranjo LA, Molina Restrepo JF. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2010; 17 (1): 35–47.
5. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
6. Pérez-Lara JC, Santiago-Cruz W, Romero-Ramírez H, Rodríguez-Alba JC. Fundamentos de Citometría de flujo: Su aplicación diagnóstica en la investigación biomédica y clínica. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana.* 2019; 18 (2): 41– 52.



# 3 UNIDAD

## ***Generalidades de la inmunología***

Inmunología clínica  
Inmunidad frente a infecciones

# Inmunidad frente infecciones<sup>1</sup>

## Objetivos

- Identificar las células y moléculas del sistema inmune tanto innato como específico implicados en la defensa frente a las infecciones por bacterias, virus, parásitos y hongos mediante una recopilación bibliográfica para una mayor comprensión.

## Introducción

Los microbios son organismos vivientes los cuales pueden colaborar con otros seres vivos lo que llamamos simbiosis, como en la microbiota bacteriana normal y otros van a parasitar y lesionar al huésped y los conocemos como patógenos. Estos organismos capaces de producir infecciones y poner en acción o inclusive deteriorar nuestro sistema inmune son bacterias, virus, parásitos y hongos. La respuesta protectora que el organismo genera frente diversos microorganismos es diferente por ello, es necesario conocer cómo nuestro sistema inmune tanto innata como adaptativa actúa con la ayuda de sus componentes y cuáles son los mecanismos que estos microorganismos han logrado desarrollar para evitar el sistema inmune y desarrollar un cuadro grave de enfermedad en el individuo.

---

<sup>1</sup>En el presente capítulo se presenta las características principales de cuatro reinos de los seres vivos como son: bacterias, virus, parásitos y hongos, para lo cual estudiaremos cómo nuestro sistema inmune actúa frente a las infecciones que pueden ocasionarnos, describiendo sus mecanismos fundamentales y las barreras que presenta el sistema inmune innato y específico como protección en el hospedador.

---

## Sistema inmune e infecciones

El sistema inmunológico como defensa del cuerpo humano contra los agentes infecciosos, entre las cuales participa la piel y membranas mucosas. La primera línea de defensa de nuestro organismo contra las infecciones es la piel, puesto a que con sus diferentes mecanismos como el sudor es capaz de protegernos frente a diversos patógenos, pero a la vez, es una zona susceptible a infecciones luego de una lesión.

### Células del sistema inmunitario que combaten las infecciones

Los glóbulos blancos o también conocidos como leucocitos son el principal componente celular encargado de la respuesta inmunológica. Su origen se divide en dos líneas celulares diferentes (1). La línea mieloide genera neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y macrófagos, mientras que las células provenientes de la segunda línea o estirpe linfoide son los linfocitos B, linfocitos T, células Natural Killer (NK), linfocitos NKT y las células linfoides innatas (1).

**Tabla 18.** Modelos de infección y mecanismos de respuesta inmune.

Clases de respuestas inmunes	Agentes patógenos	Componentes de la respuesta inmune
Humoral "pura"	Bacterias capsuladas p. ej. neumococo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anticuerpos: IgM</li><li>• Antígeno T-Independiente</li><li>• Complemento</li><li>• Fagocitosis</li><li>• Neutrófilos</li></ul>
Humoral con cooperación celular	Bacterias productoras de toxinas p. ej. <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Clostridium tetani</i> )	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anticuerpos: IgG de alta afinidad</li><li>• Antióxidos</li><li>• Neutralizantes</li><li>• Cooperación de células T</li></ul>
Células y humoral	Virus citosólicos p. ej. VIH	<ul style="list-style-type: none"><li>• Células CD8 citotóxicas</li><li>• Células NK</li><li>• Anticuerpos: IgG neutralizantes</li></ul>
Celular "pura"	Patógenos intracelulares p. ej. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Células Th1</li><li>• Macrófagos</li><li>• Interleucinas (IFN-1)</li></ul>

## Infecciones bacterianas

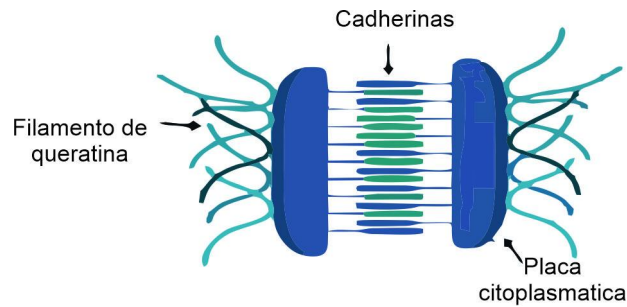
### Generalidades

En el organismo tanto en piel como en mucosas, viven aproximadamente de manera normal unas 1.000 especies de bacterias, entre la mayoría de ellas no son patógenas cuando se encuentran en condiciones normales, pero ante la presencia de un estímulo lesivo como una quemadura o herida pueden invadir tejidos y producir procesos infecciosos graves e incluso pueden llegar a ocasionar la muerte (2).



# Mecanismos de defensa

## Inmunidad innata



**Ilustración 81.** Inmunidad innata frente a las bacterias. Desmosoma y sus estructuras celulares.

**Tabla 19.** Tipos de mecanismos de defensa.

<b>Barreras</b>
Un ejemplo de organismo celular que ayuda a la defensa ante la entrada de gérmenes son los desmosomas, estructuras que se unen entre sí a las células epiteliales y refuerzan las barreras contra gérmenes. Otros factores que impiden la adherencia y la supervivencia de gérmenes, es un pH bajo, entre 5 a 6, es bactericida. La saliva y lágrimas, contiene la lisozima que tiene la capacidad de actuar destruyendo bacterias grampositivas porque rompen la unión del ácido murámico con la acetilglucosamida, desintegramos los polisacáridos (2).
<b>Inflamación</b>
La inflamación es la respuesta del sistema inmunológico a invasores extraños tales como virus y bacterias. Si existe una respuesta fagocitaria adecuada se va a encontrar acompañada por mecanismos de inflamación que aseguran el flujo necesario de células y factores plasmáticos a la zona de agresión (2).
<b>Fagocitosis</b>
La fagocitosis, es un tipo de endocitosis por el cual algunas células rodean con su membrana citoplasmática partículas sólidas y las introducen al interior celular (2). Los PMNs representan una defensa especial ante <i>Listeria monocytogenes</i> , patógeno que tiene la capacidad de adherirse a la superficie de las células de Kupffer en el hígado donde es removido por los PMNs (2).

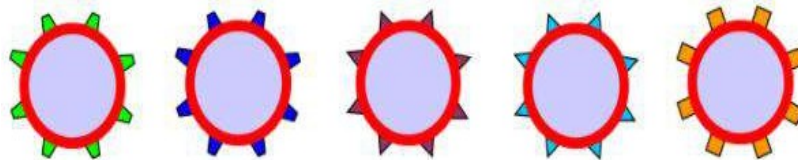
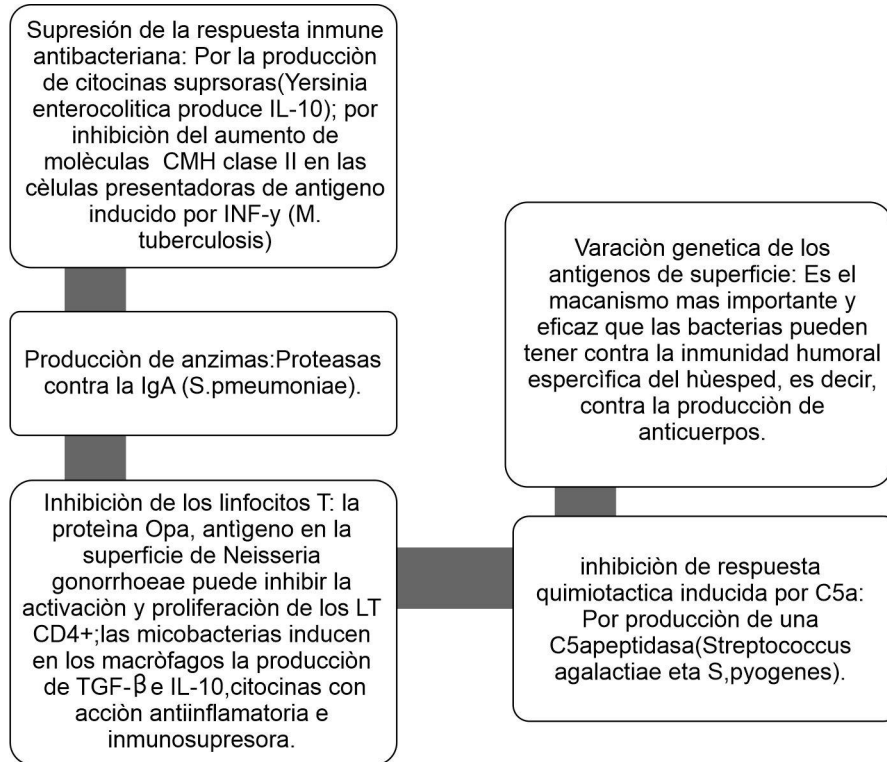
<p><b>Sistema de complemento</b></p> <p>Tiene un papel fundamental para la amplificación de la respuesta inmune:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ayuda a la regulación de la fagocitosis.</li> <li>• El C5a realiza marginación de los granulocitos en los vasos e incrementa la permeabilidad capilar y facilita la de agranulación de los lisosomas a la vacuola fagocitaria, agilizando la destrucción de gérmenes fagocitados.</li> <li>• C3b adherido al germen al ser fagocitado, facilita su reconocimiento por parte de células fagocitarias. Incrementa de manera considerable la fagocitosis.</li> <li>• La deficiencia del factor D de la vía alterna del complemento está acompañada en pacientes con anemia falciforme, de una mayor incidencia de infecciones por <i>S. pneumoniae</i>.</li> </ul> <p><b>Otros mecanismos de defensa ante las bacterias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperosmolaridad.</li> <li>• Barrera hematoencefálica.</li> <li>• Proteína C reactiva.</li> <li>• Control de la disponibilidad del hierro.</li> </ul>
--

## Mecanismos de evasión de la respuesta inmune

Entre los mecanismos por los cuales las bacterias evaden la respuesta inmunitaria son:

- **Evasión de la fagocitosis:** Las bacterias con cápsulas polisacáridos resisten la fagocitosis, por lo que son más virulentas que las cepas homólogas no capsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). Los anticuerpos específicos contra la cápsula vencen este mecanismo (2).
- **Evasión de la destrucción por fagocitos:** Uno o varios de estos mecanismos se dan en todas las bacterias intracelulares, la bacteria puede ser resistente al ON (óxido nítrico), al anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), al H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peróxido de hidrógeno) (eje: *Mycobacterium tuberculosis*); la bacteria es capaz de evitar la formación del fagolisosoma (eje: *Chlamydia*, *M. tuberculosis*.) (2).
- **Inhibición del complemento o de la activación de alguno de sus productos:** Las cápsulas de muchas bacterias grampositivas y gramnegativas contienen ácido siálico, que inhibe la activación del complemento por vía alternativa; la proteína M de la bacteria *S. pyogenes* impide la activación de la vía alterna por lo que evita su eliminación; la cápsula y la gruesa capa de peptidoglucano de las bacterias grampositivas inhiben el ensamblaje del complejo lítico del complemento en la superficie bacteriana (2).

## Otros mecanismos de evasión de las bacterias a la respuesta inmunitaria



**Ilustración 82.** Inmunidad innata frente a las bacterias. Modificaciones antigénicas de los antígenos de superficie.

## Infecciones víricas

### Generalidades

Los virus son microorganismos conformados por ácido nucleico que se encuentran rodeados por una cápsula proteica, estos tienen la capacidad de adentrarse en las células del hospedero para generarle daño. Las células que han sido invadidas sirven para la extracción de energía, materia prima y síntesis proteica. En el momento que logran contagiar un organismo son capaces de

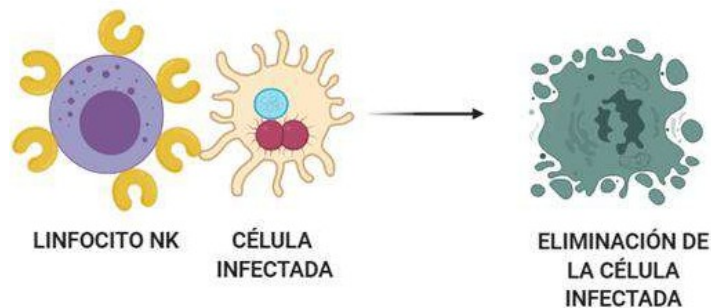
provocar enfermedades de carácter aguda, crónica, lenta o bien en ocasiones no imperceptibles. Estos agentes infecciosos son la mayor causa de morbimortalidad en humanos, por lo que los consideramos una gran amenaza para la población y el padecimiento de futuras pandemias (2).

## Respuesta inmune contra virus

### Inmunidad Innata

Inicia de inmediato e inusualmente logra moderar la infección, si merma su replicación va a inducir la iniciación de la respuesta inmune específica. Las defensas protegen contra varios virus que intenten penetrar a través de membranas. Los polimorfonucleares, monocitos, células dendríticas, células NK avisan sobre la presencia de un patógeno (virus) dan la orden para actuar contra ellos. Las células NK tienen una función muy esencial puesto que sirven como una especie de puente entre la respuesta inmune innata y adquirida. Varias de las células del sistema inmune reconocen partículas virales por medio de los TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9, que están en la membrana de los lisosomas, e inducen la producción de Interferones de la clase I.

Entonces como resumen de este proceso podemos concluir que la defensa contra virus se basa principalmente en la acción de los Interferones, citocinas de la inmunidad innata que actúan sobre las células infectadas y crean un ambiente antiviral en las células vecinas (cercanas) a las infectadas (2).



**Ilustración 83.** Inmunidad innata. Los NK proceden a destruir las células infectadas por distintos virus.

### Inmunidad adquirida

**Inmunidad celular:** Los Linfocitos T no reconocen virus de estadio libre, pero en cambio sí péptidos virales que cuentan con 10 a 20 aminoácidos que les son presentados gracias a moléculas HLA-I y al reconocerlos inducen la producción de IFNs y TNF que interfieren con

su replicación e incrementa el reclutamiento de macrófagos, también activan a los LsB para que produzcan Acs que atacan a el virus y estimulan la actividad citotóxica de los LsTCD8 contra las células infectadas por ellos. Estas células pueden actuar induciendo lisis por perforinas o apoptosis por la molécula Fas. Además, los LsTCD8 frenan la replicación viral produciendo más Interferones (2).

**Inmunidad humoral:** Los LsB por medio de Acs son capaces de identificar virus libres y a los Anticuerpos que se expresan en la membrana de células infectadas. Los anticuerpos son capaces de bloquear la unión de partículas virales a las células, lograr evitar que las infecten y detener su propagación. Especialmente los Acs de la clase IgA, impiden en las mucosas el ingreso de varios virus (2).

## Memoria inmunológica

Gracias a que actúan contra infecciones virales se producen linfocitos de memoria tanto B como T. La respuesta antiviral por LsT se caracteriza porque tiene un tiempo breve de duración, en cambio los LsT de memoria nos proveen de una respuesta rápida y eficaz ante un reingreso del mismo virus. En la mayoría de las infecciones virales la respuesta de LsB persiste por años y genera igualmente células de memoria que aseguran una respuesta ante la reincorporación del mismo virus (2).

## Inmunopatología

Las infecciones virales suelen generar un daño tisular moderado y pasajero. En algunas se producen complejos inmunes como en las observadas en la tabla de a continuación:

**Tabla 20.** Factores virales y del hospedero que participan en la inmunopatología

FENÓMENO	FACTOR DE HOSPEDADOR	FACTOR VIRAL	VIRUS ASOCIADO
Exceso de citocinas	Producción excesiva de citocinas inflamatorias	Regulación errónea de IFN tipo I	Poxvirus, virus del dengue
Respuesta alérgica	Producción de IgE	Inhibición de la respuesta IFN- $\gamma$	Virus respiratorio sincitial
Citólisis	Fuerte respuesta citotóxica	Partículas virales líticas.	VEB, papilomavirus humano.

## Infecciones agudas

**1. Infecciones rápidas.** Gracias al sistema inmune del hospedador se va a eliminar el virus.

**2. Infecciones sistémicas.** Ocasionadas por virus que causan mayoritariamente infecciones en la niñez. Suelen generar resistencia inmune de por vida (2).

**3. Infecciones virales persistentes.** Estas pueden ser:

- a) Latentes: Los virus entran en latencia y pueden reactivarse años más tarde.
- b) Crónicas: Logran permanecer sin llegar a provocar enfermedad.
- c) Infección crónica y neoplasia: Después de años de una infección persistente la célula infectada sufre transformación maligna (2).

## Evasión de la respuesta inmune

Los virus al tratar de evitar la respuesta inmune para poder adentrarse en el hospedador han modificado ciertos mecanismos para de esta forma pasar desapercibidos en el sistema inmune y lo consiguen al coartar genes.

- Pueden variar antígenos para lograr evadir la función de ser el centro de ataque de la respuesta inmunitaria.
- Ciertos virus reprimen a los antígenos proteínicos asociados a la clase I del MHC.
- Ciertos virus son capaces de procrear moléculas capaces de eludir la respuesta inmunitaria.
- Ciertos virus provocan infecciones víricas de carácter crónico que se asocia al fracaso de las respuestas de los linfocitos T citotóxicos.
- Los linfocitos T inmunocompetentes pueden llegar a ser contagiados por los virus logrando producirse la muerte o inactivar sus funciones esenciales.

## Inmunopatogenia del VIH, VEB y Citomegalovirus

### Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

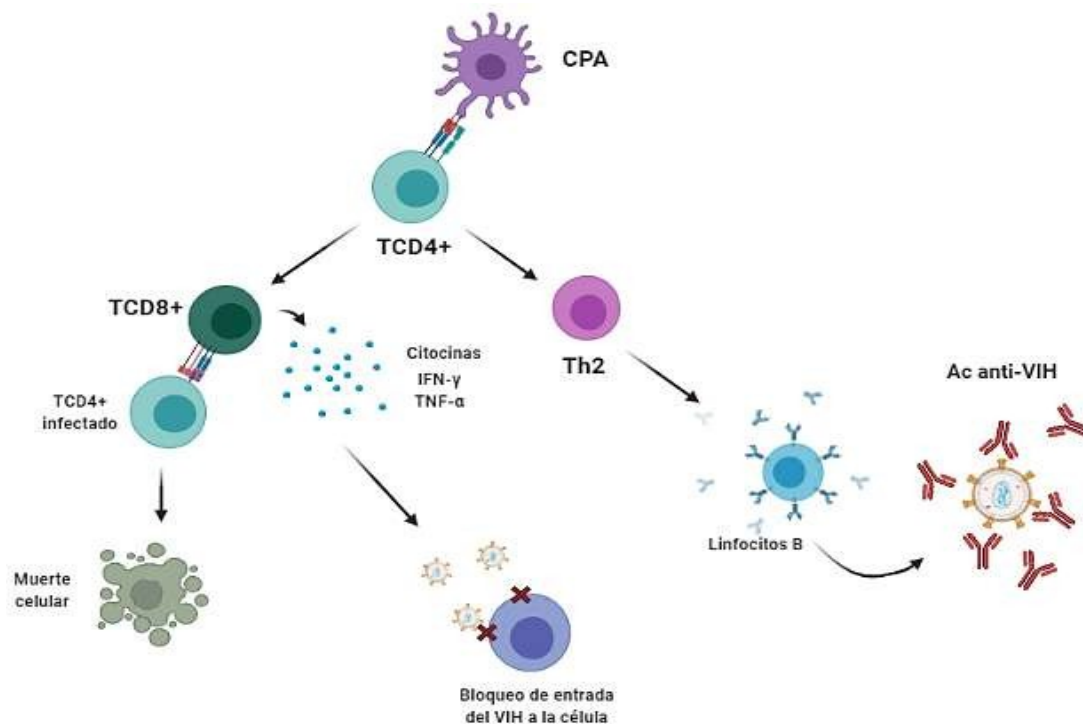
Ataca el sistema inmune del individuo por la eliminación de las células inmunitarias e imposibilita el funcionamiento normal de la inmunidad, reduciendo gradualmente sus defensas alcanzando una situación de inmunodeficiencia (3). Son virus de ARN, esféricos, con envoltura que presentan glucoproteínas gp120 y gp41 que permite su unión con los receptores TCD4+ (4).

## Respuesta inmune en la infección por VIH

La manera en que el virus alcanza a los LTCD4+ es mediante la infección de las células dendríticas (CD) siendo los primeros leucocitos en ser infectados (6). La fase aguda de la infección se caracteriza por la muerte de los LTCD4+ memoria e infección de CD y macrófagos produciendo la viremia. Las CD presentan los antígenos de VIH procesados a los TCD4+ y LB vírgenes iniciando de esta manera la activación de la respuesta inmune adaptativa a la infección (5-7).

Al cabo de 30 días después, los LTCD8+ específicos activados empiezan a tratar de contener la infección eliminando a los LTCD4+ infectados y de manera indirecta por citocinas y factores solubles (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) que inhiben la replicación viral y bloquean la entrada del virus (6). En las primeras etapas de la infección, los LTCD4+ disminuye su participación en el control viral; por otro lado, en la infección crónica, se encuentran presentes y secretan IL-2 y otras citocinas para controlar la viremia (8).

**Ilustración 84.** Respuesta celular y humoral contra los LTCD4+ infectados.



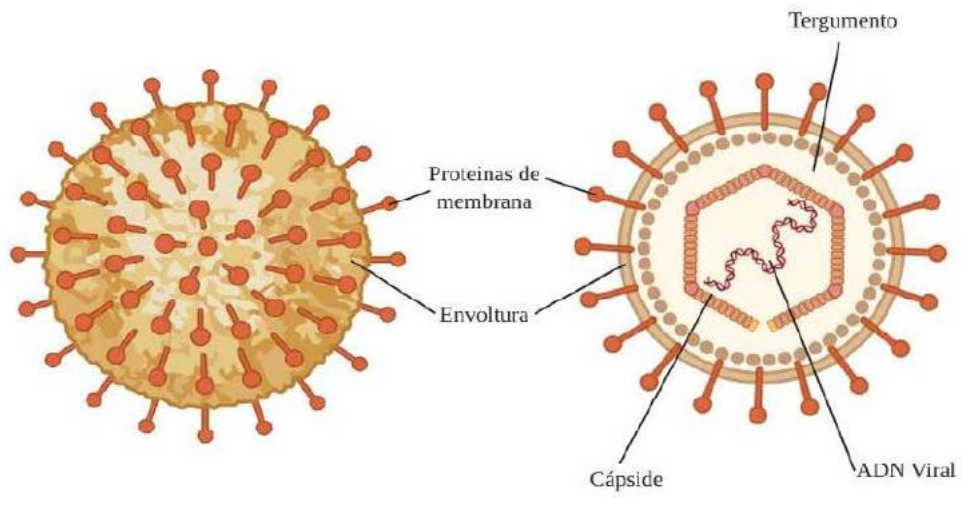
## Virus de Epstein Bar (VEB)

Es un virus que forma parte de la familia de los herpesviridae, también conocido como virus del herpes humano tipo 4, se caracteriza porque establece una infección persistente en los linfocitos B en reposo de las amígdalas, donde se replica, y pasa a la circulación para de esta forma poder originar una infección latente o la inmortalización de los linfocitos B hasta que un estímulo produzca una reactivación (9).

Se transmite principalmente a través de la saliva que contiene células epiteliales infectadas por virus, que causa la mononucleosis infecciosa (10). La mayor parte de infecciones primarias ocurren durante la infancia y son asintomáticas por lo existe una alta población adulta infectada por este virus (11).

### Replicación e inmunopatogenia

Es un virus de ADN de doble cadena compuesto por una envoltura que contiene glicoproteínas, que son importantes para su ingreso y unión a las células del hospedador, y se establece de forma latente o lítica durante la infección.



**Ilustración 85.** Estructura del Virus de Epstein Barr.

La proliferación de linfocitos B se da inicialmente por la unión del virus al receptor C3d y continuamente por la expresión de proteínas de latencia y transformación como:

- **Antígenos Nucleares de Epstein Barr (EBNA 1 y 2)**

Son proteínas que inicialmente se expresan en la infección de las células B. La proteína EBNA-2 es responsable de iniciar la activación del ciclo celular e inhibir la muerte celular intrínseca por medio de interacciones con proteínas celulares y su regulación positiva. Por otro lado, la



proteína EBNA-1 se encarga de unir los episomas del VEB a la cromatina de la célula huésped para de esta forma garantizar la replicación del ADN viral durante la mitosis celular, por lo que su expresión es indispensable para el mantenimiento de una infección latente (11).

- **Proteínas latentes de membrana (PLM 1 y 2)**

La expresión de LMP1 promueve el crecimiento y la supervivencia de las células y es indispensable en el proceso de transformación de las células B, sin embargo aún es capaz de inducir la apoptosis mediada por Fas en células B con escisión coincidente de caspasa 8 y BID (11).

La proteína LMP2 es esencial para la transformación de linfocitos B puesto que proporciona señales de supervivencia celular como la inhibición de la apoptosis asociada a TGF- $\beta$  mediante la activación de PI3K / Akt / mTOR (11).

- **Moléculas de ARN codificadas por el virus VEB (EBER)**

Son fragmentos de ARN codificados por VEB, que se expresan en cantidades elevadas para producir latencia e inhibe la actividad génica estimulada por interferón uniéndose a PKR, una proteína cinasa bicatenaria dependiente de ARN (12).

- **BCRF-1**

Es una proteína lítica que se encarga de inhibir la apoptosis mediante la unión y el secuestro de proteínas proapoptóticas celulares. Ejerce su acción al interactuar con las proteínas celulares BH3 como BIM, PUMA y BID y la proteína efectora (o ejecutora) de la apoptosis BAK (11) (13).

La síntesis de las proteínas mencionadas se detiene y el virus hace latencia en los linfocitos B de memoria, conservando la producción de EBNA-1 para el mantenimiento del genoma (10).

## **Citomegalovirus (CMV)**

Es un virus que infecta a un 0,5-2,5% de los recién nacidos, y aproximadamente a un 40% de las mujeres que acuden a un centro especializado en enfermedades de transmisión sexual. Se trata de la causa vírica más frecuente de anomalías congénitas. A pesar de que habitualmente origina una enfermedad leve o asintomática en los niños y los adultos, el CMV reviste una especial relevancia como patógeno oportunista en los pacientes inmunodeprimidos (9).

La patogenia del CMV es similar en muchos aspectos a la de otros virus herpes. El CMV es un parásito de enorme eficacia que establece con facilidad infecciones persistentes y latentes en lugar de una infección lítica amplia. El CMV suele asociarse a células y se disemina por el organismo a través de las células infectadas, en especial de los linfocitos y los leucocitos. El virus se reactiva como consecuencia de un estado de inmunodepresión [p. ej., corticoides, infección por VIH) y, posiblemente, por estimulación alogénica (p. ej., respuesta del hospedador a células transfundidas o trasplantadas) (9).





La inmunidad celular es esencial para eliminar y controlar el crecimiento excesivo de la infección por CMV, pero a pesar de ello es capaz de evitar la respuesta inmunitaria y presenta diversos mecanismos para hacerlo (9).

El virus impide la presentación de antígenos tanto a los linfocitos T CD8+ como a los linfocitos TCD4+ al inhibir la expresión de las moléculas del MHC de tipo I en la superficie celular e interferir en la expresión inducida por citocinas de las moléculas del MHC de tipo II en las células presentadoras de antígenos (9). Al igual que el VEB, el CMV codifica un análogo de la interleucina 10 que inhibiría las respuestas inmunitarias protectoras de tipo Th1 (9).

## Infecciones parasitarias

Un parásito es un organismo que vive sobre un huésped o en su interior y se alimenta a expensas del mismo. Hay muchos parásitos diferentes que pueden atacar al ser humano como plasmodios, esquistosomas, filarias, leishmanias y tripanosomas. Las infecciones por parásitos son frecuentes y son causa de gran morbilidad y mortalidad. La complejidad molecular de los parásitos y de sus ciclos de vida dificulta el desarrollo de vacunas (2).

**Tabla 21.** Resumen de parásitos más infecciosos a nivel mundial.

NOMBRE	PROTOZOO IMÁGEN	ENFERMEDAD OCASIONADA	PERSONAS INFECTADAS
Plasmodios		Malaria	300.000.000
Esquistosomas		Esquistosomiasis	250.000.00
Leishmanias		Leishmaniasis	12.000.000
Tripanosomas		Enfermedad de Chagas	25.000.000

## Defensa inmune contra los parásitos

En diferentes situaciones la respuesta inmune protege contra enfermedades, pero aun así no consigue aniquilar a todos los parásitos. El estudio de la respuesta inmune contra los parásitos esclarece cómo actúa la respuesta de LTh (ayudadores) en Th1 y Th2 y también definir las citocinas generadas por cada una de estas subpoblaciones. En general los protozoos inducen respuesta Th1 y los helmintos, Th2. La respuesta inmune contra los parásitos suele ser muy compleja. Tiene componentes innatos y adquiridos. En varias circunstancias, la respuesta inmune se hace ofensiva contra el hospedero y aumenta la patogenicidad del propio (14).

### Inmunidad innata

- **Barreras naturales.** Útiles para evitar el fácil ingreso de parásitos a nuestro interior, pero aun así muchos parásitos en estado larvario se ingenian para ingresar.
- **NK.** Gracias a la formación de IL-5 se facilita el acercamiento de eosinófilos que participan en la respuesta inflamatoria local en el sitio donde penetró el parásito.
- **Inflamación.** La acción sinérgica de las citocinas, TNF, IL-1 e IL-6, facilitan una reacción inflamatoria, necesaria para la defensa contra muchos parásitos (2).
- **Fagocitosis.** Es un mecanismo útil contra parásitos.
- **Eosinófilos.** Actúan por dos mecanismos: uno que facilita la desgranulación de los mastocitos desencadenando un proceso inflamatorio alrededor del parásito; otro consiste en una desgranulación que se hace directamente sobre el parásito, con liberación de enzimas que afectan la cutícula de varios parásitos y permiten la acción de los macrófagos (2).
- **Citocinas.** Importantes en el mecanismo de defensa contra parásitos. El IFN $\gamma$ , la IL-3 activan a los macrófagos para que eliminen cualquier parásito que esté en su interior. La IL-4 e IL-10 frenan la respuesta de los LTh1, como ocurre en la leishmaniasis. La respuesta inmune contra ellos está mediada por los LTh2 por medio de la IL-4, 5, 9 y 13 citocinas que actúan activando la fagocitosis, las células epiteliales y los mastocitos y generan la producción de anticuerpos IgE (2).

### Inmunidad adaptativa

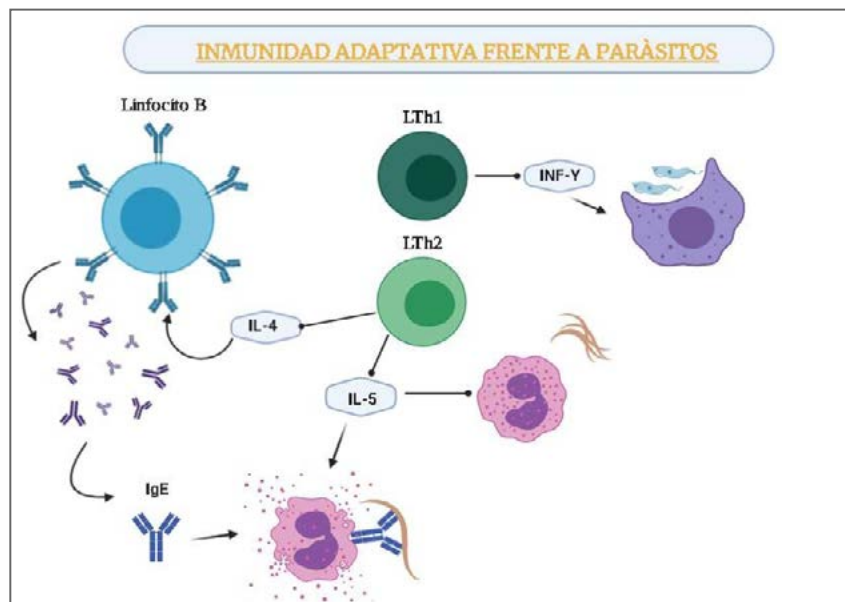
Los protozoos y helmintos son muy variables respecto a sus propiedades estructurales y bioquímicas, ciclos de vida y mecanismos patogénicos, por lo que las respuestas inmunitarias que se desencadenan en estos parásitos son diferentes. Los protozoos han evolucionado por lo que son capaces de sobrevivir en el interior de las células del anfitrión mientras que los helmintos sobreviven en los tejidos extracelulares, en estas situaciones la respuesta inmune será diferente dependiendo de si el parásito es intracelular o extracelular (5).

## Respuesta frente a protozoos

La resistencia a las infecciones por protozoos está mediada por los  $LTCD4$   $Th1$  los cuales producen una citocina importante en la activación de macrófagos ( $INF-\gamma$ ) que les permite mejorar su capacidad para destruir parásitos intracelulares. Caso contrario, los  $Th2$  dan lugar a un aumento de la supervivencia del parásito y a una exacerbación de la lesión debido a que este suprime la acción de los macrófagos (5). Los protozoos que se replican en el interior de las células del anfitrión, además de lesionarlas, estimulan la respuesta de anticuerpos y linfocitos citotóxicos específicos, los cuales por medio de la producción de diversas citocinas también presentan una alta capacidad destructora frente a parásitos (15) (5).

## Respuesta frente a helmintos

La defensa protectora en las infecciones helmínticas en cambio está mediada por la activación de los linfocitos  $Th2$ , los cuales se encargan de la producción de citocinas como  $IL-4$  e  $IL-5$ . La  $IL-4$  estimula la producción de anticuerpos de  $IgE$  mientras que la  $IL-5$  se encarga de estimular el desarrollo y activación de los eosinófilos. Cuando la  $IgE$  se une al parásito y este entra en contacto con los eosinófilos, se produce inmediatamente la activación y la desgranulación de los mismos, lo cual destruye con efectividad al parásito (5). Un mecanismo de defensa es la formación de granulomas, con la finalidad de aislar al parásito que no ha podido ser destruido, en su formación por lo general participan los  $LTh1$  y los macrófagos (15). En conclusión, el componente celular está mediado por los macrófagos, linfocitos  $CD4$  y  $CD8$ , mientras que el componente humoral por los anticuerpos de  $IgE$  e  $IgA$  (15).



**Ilustración 86.** Inmunidad adaptativa frente a parásitos

# Infecciones por hongos

## Generalidades

Los hongos son microorganismos eucariotas pertenecientes al Reino Fungi que se caracterizan por tener una pared celular rígida formada por quitina y glucano y una membrana celular compuesta por ergosterol (9). Los hongos pueden ser unicelulares o multicelulares. Según su morfología los hongos pueden dividirse en levaduras (célula que se reproduce por gemación o fisión) y mohos (microorganismos multicelulares formados por estructuras tubulares filiformes denominadas hifas que se alargan en los extremos mediante un proceso conocido como extensión apical) (9). Las infecciones por hongos, también denominadas micosis, son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el ser humano. El grado de infección y gravedad depende del tipo de hongo que ingrese e invade al organismo; es decir, si es patógeno (Capaz de producir infecciones en inmunocompetentes) u oportunistas (Capaces de producir infecciones graves en inmunodeprimidos). Por tal motivo, el deterioro de la inmunidad es un factor predisponente importante para el desarrollo de micosis con relevancia clínica (2,15).

## Mecanismos de infección

- **Inhalación:** Por lo general son asintomáticas, la severidad de la infección está relacionada con el tipo de hongo y con la dosis inhalada. Está asociado con el ingreso de agentes micóticos responsables de las principales micosis profundas.
- **Invasión:** Se produce a través de la piel y las mucosas. El hongo penetra directamente en el epitelio por medio de proteasas fúngicas (2,15).

VÍA INHALATORIA		INVASIÓN
Histoplasmosis Blastomicosis Coccidioidomicosis Paracoccidioidomicosis	Zigomicosis Aspergilosis Criptococosis	Esporotricosis Cromoblastomicosis Micetomas CANDIDAS

Ilustración 87. Micosis comunes según su vía de entrada.

## Tipos de micosis según su localización

- **Micosis Superficial:** infecciones limitadas a las regiones más superficiales de la piel y el cabello. No son destructivas y sólo tienen importancia cosmética (9).
- **Micosis cutánea:** Las micosis cutáneas son infecciones de la capa queratinizada de la piel, el cabello y las uñas. Entre los síntomas y signos se incluyen prurito, descamación, rotura de los cabellos, parches anulares en la piel y uñas engrosadas y coloreadas (9).

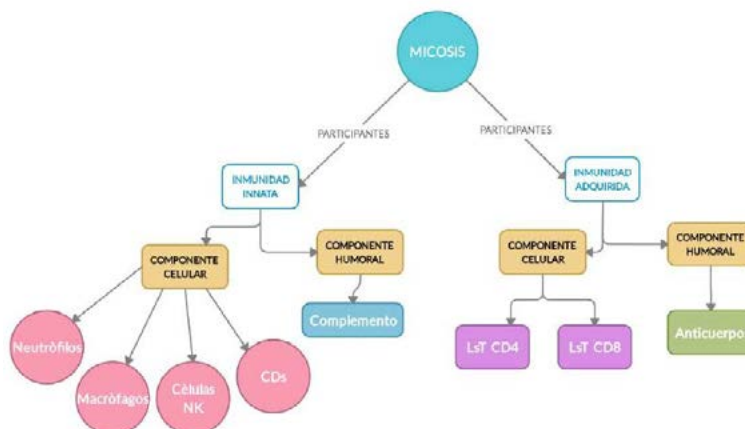
- **Micosis Subcutánea:** Afectan a las capas profundas de la piel, como la capa córnea, el músculo y tejido conjuntivo. El ingreso de los hongos se debe por inoculación traumática y por lo general, permanecen localizados, dando lugar a la formación de abscesos, úlceras y fístulas con drenaje (9).
- **Micosis Sistémicas o endémicas:** Provocada por microorganismos que son patógenos verdaderos y pueden producir infecciones en individuos inmunocompetentes. Además, los patógenos en este tipo de micosis por lo general producen una infección primaria en el pulmón, y a partir de ahí se pueden diseminar hacia otros órganos y tejidos (9).
- **Micosis oportunistas:** Las micosis oportunistas son infecciones que se pueden atribuir a hongos que se encuentran normalmente como comensales humanos o en el medio ambiente (9).

MICOSIS SUPERFICIALES	MICOSIS CUTÁNEAS	MICOSIS SUBCUTÁNEAS	MICOSIS ENDÉMICAS	MICOSIS OPORTUNISTAS
Malassezia furfur Hortaea werneckii Piedraia hortae Trichosporon	Trichophyton Epidermophyton Microsporum Candida Aspergillus	Acremonium Fusarium Alternaria Cladosporium Exophiala	H. capsulatum B. dermatitidis Coccidioides immitis Coccidioides posadasii Paracoccidioides brasiliensis Penicillium marneffei	Candida C. neoformans Aspergillus P. jirovecii.

**Ilustración 88.** Micosis comunes según su localización.

## Respuesta inmune

El inicio de una micosis puede ser desencadenada por: un inóculo muy grande, una vía anormal de ingreso, por el estado de inmunodeficiencia del individuo o por factores de virulencia que haya desarrollado el hongo. Dependiendo del patógeno que ingrese al organismo, nuestro sistema inmune presentará su respuesta protectora de una manera diferente. Por lo general, la respuesta inmune innata es muy eficaz frente a una infección micótica, pero ciertos hongos son capaces de inducir infecciones graves en individuos inmunodeprimidos.



**Ilustración 89.** Esquema sobre el sistema inmune frente a infecciones.

## Inmunidad innata

### Componente celular

- **Neutrófilos:** También conocidos como polimorfonucleares, cuya función principal es la fagocitosis. Son capaces de eliminar géneros de hongos como: *Aspergillus*, *Cándidas* y *Rhizopus*. Su eficacia se debe a la producción de radicales libres con potente actividad microbicida además por su producción de citocinas pro inflamatorias como la IL-2 activadora y moduladora de la respuesta inmune. Pero no atacan a especies de hongos como *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *P. brasiliensis* debido a que estos hongos son productores de una enzima que neutraliza o evita la formación de radicales libres denominada catalasa (2).
- **Macrófagos:** Cumplen la misma función al igual que los macrófagos en defensa ante las infecciones micóticas, la fagocitosis y estos son respondidos con eficacia a especies como: *Aspergillus*, *Cándidas* y *Rhizopus*. Pero son ineficaces para especies: *H. capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *P. brasiliensis*. Pero a diferencia de los neutrófilos, los macrófagos pueden volverse capaces de atacar y destruir a estas especies cuando son activados por linfocitos T (Th1) (2).
- **Células NK:** Con su alta capacidad microbicida son eficaces frente a *cryptococcus neoformans* y *coccidioides immitis*. Son productores de diversas citocinas como INF- $\gamma$ , IL-12 e IL-8 los cuales activan a más macrófagos y contribuyen a la amplificación de la respuesta inmune (2).
- **CDs:** Son células presentadoras de antígenos profesionales las cuales se encargan de fagocitar a especies como *Aspergillus fumigatus*, *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *H. capsulatum* y *Malassezia Furfur*. Una vez fagocitados, migran hacia los ganglios linfáticos para realizar su función de presentación de antígenos a los linfocitos T, por lo que se puede decir que las células dendríticas son como un puente entre la inmunidad innata y adaptativa (2).

### Componente humoral

Se debe a la participación del sistema de complemento principalmente por la vía alterna, dentro de sus funciones se encuentran: facilitan la opsonización y producen factores quimiotácticos (2).

## Inmunidad adquirida

### Componente celular

- **Linfocitos T:** En la infección micótica participan LsTCD4 y LsTCD8. Dentro de los subgrupos de LsTCD4 se encuentran Th1 los cuales son productores de citocinas (INF- $\gamma$ ; TNF $\alpha$ ) que activan células como macrófagos aumentando sus mecanismos antifúngicos. Los Th17 participan en el proceso inflamatorio, Th22 productores de IL-22 se encargan de la resistencia frente a hongos en las mucosas y los Th2 se presentan en el desarrollo de alergia producidas por hongos o en casos de infecciones micóticas sistémicas (2).

### **Componente humoral**

- Anticuerpos: Sus funciones son inhibir la adherencia de algunos hongos, neutralizar toxinas, actuar como opsoninas, favorecer la fagocitosis y participar como mediadores de procesos de citotoxicidad (2).

### **Mecanismos de evasión de la respuesta inmune**

- Enmascarar moléculas tipo PAMP.
- Modular algunas señales inflamatorias.
- Despojarse de moléculas de reconocimiento (tipo PAMP).
- Escapar de la fagocitosis.
- Persistir en ambientes intracelulares.
- Evadir el sistema del complemento.
- Inhibir el sistema mucociliar del árbol respiratorio del hospedero.
- Producir enzimas líticas que favorecen la invasión de los tejidos del paciente inmunodeprimido, causándole la enfermedad invasiva. Otros producen enzimas que inactivan los ROI y los RNI (2).

## **Resumen**

Los microorganismos y los seres humanos se encuentran en un contacto profundo por diversas situaciones, e inclusive algunos de ellos son comensales en la microbiota humana, mientras que otros son capaces de invadir el organismo, los denominados agentes exógenos patógenos. Estos microorganismos ya sean exógenos como endógenos capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria por parte del anfitrión y desarrollar un cuadro infeccioso son las bacterias, parásitos, virus y hongos. El sistema inmunológico genera una respuesta específica para cada microorganismo inmediata o mediata, dependiendo del tipo de patógeno, dosis infecciosa, memoria inmunológica, además otro punto importante, es la presencia de mecanismos de evasión de la respuesta inmune en los microorganismos.



## Correcciones clínicas

- **Infecciones bacterianas**

### **Neisseria gonorrhoeae**

Se adhiere a las células epiteliales de las mucosas por medio de los pili o fimbrias. Contra la capacidad de adherencia del germen, el hospedero trata de defenderse en las mucosas con secreciones, Ac de la clase IgA y con la acción de células ciliadas.

### **Pseudomona aeruginosa**

Sus cepas producen sepsis, lo hacen porque inyectan en las células del epitelio alveolar del pulmón moléculas que inducen la liberación al torrente circulatorio de gran cantidad de TNF- $\alpha$ . *Yersinia pseudotuberculosis* inyecta un factor de virulencia que frena la producción de IL-8 necesaria para atraer a los PMN. Algunos patógenos del tracto digestivo producen sus propios antibióticos, las “bacteriocinas”, que matan a los microorganismos de la microbiota bacteriana normal para abrirse un espacio en la mucosa para adherirse y proliferar.

- **Infecciones víricas**

### **SIDA. “Síndrome De Inmunodeficiencia Adquirida”**

Cuando una persona se infecta con VIH, el virus agrede y contrarresta la funcionalidad del sistema inmunitario. Esto provoca que el sistema inmunitario de la persona se vea afectado porque poco a poco va disminuyendo su capacidad de actuar, este proceso va a condicionar que la persona sea más vulnerable a factores no tan agresivos, causando infecciones graves que pueden culminar con la muerte. Este virus mantiene acción inmunosupresora. Los individuos que controlan la infección por VIH expresan (antígeno leucocitario humano B27 o B57). HLA-B27 es una proteína específica que se encuentra en la superficie de las células. Tiene muchas funcionalidades entre las que podemos destacar que se la usa para hacer referencia a genes que codifican la misma proteína. Cuando un paciente se realiza la prueba HLA-B27 en esta podemos identificar si hay o no esta proteína en la superficie de los leucocitos.

- **Infecciones parasitarias**

### **Leishmaniasis**

La leishmania tiene dos formas: promastigote o forma flagelada (vive en el vector), y amastigote (forma que adquiere al ingresar a macrófagos y células dendríticas). Hasta hace poco se creía que la inmunidad humoral era poco protectora, pero investigaciones recientes nos dicen que el parásito es captado tanto por macrófagos como por CD por medio de los TLR (15). Este

parásito usa la cascada de complemento, así logran evitar la cadena enzimática que generan los productos derivados del oxígeno. Se ha descubierto un virus recientemente LRN1 (leishmania RNA virus-1) que incrementa la patogenicidad de algunas especies de leishmanias (15).

### **Enfermedad del sueño**

Esta enfermedad es producida por el *Tripanosoma brucei*, de mayor frecuencia en África, se transmite por la mosca tse tse y que invade el Sistema Nervioso Central, posee más de 1000 genes diferentes. El efecto de defensa tiene corta duración porque rápidamente cambia la expresión de las moléculas de membrana lo que genera la producción de un nuevo Anticuerpo. Estos Anticuerpos juntos con los Antígenos formando complejos autoinmunes que entran en circulación y se fijan en los plexos coroideos, al hacerlo aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permite el paso de parásitos al Sistema Nervioso Central, y estos una vez allí proliferan y producen la enfermedad del sueño (15).

- **Infecciones fúngicas**

### **Pitiriasis versicolor**

Es una Infección micótica superficial ocasionada por levaduras del género *Malassezia* la cual se caracteriza clínicamente por presentar lesiones maculares discrómicas, con escama furfurácea en la superficie; afecta principalmente el tronco y las extremidades superiores, la cual puede ser de evolución crónica y recidivante (16).

Respecto a su patogenia, una vez que estos microorganismos penetran el estrato córneo, son reconocidas y fagocitadas por las células dendríticas o células de Langerhans locales, que reconocen y procesan los receptores de manosa y los presentan a linfocitos B y T en ganglios linfáticos (16).

### **Candidiasis**

Es un tipo de infección micótica la cual es causada por el hongo llamado *Candida Albicans*, la cual forma parte de nuestra microbiota y se encuentra en zonas como la piel, cavidad bucal o vagina, por lo que normalmente no producen ninguna enfermedad. Cuando existe el crecimiento excesivo y repentino del mismo, se genera un desequilibrio dentro de la microbiota bacteriana lo que desencadena una infección. Las infecciones más comunes producidas por este hongo son candidiasis cutánea, vulvovaginitis, infecciones urinarias, infecciones orofaríngeas e inclusive son capaces de producir infecciones sistémicas como, por ejemplo: osteomielitis, endoftalmitis y abscesos intraabdominales.

## Caso clínico

### Neumonía atípica y covid-19 durante la pandemia

Paciente masculino de 54 años de edad sin antecedentes patológicos, a excepción de diagnóstico de dislipidemia leve controlada y proteinosis alveolar, y sobrepeso. Fumó socialmente un par de años en su juventud (17). Después de vacacionar por cuatro días, de regreso a su ciudad, debutó seis días después con tos seca leve, cefalea y pocas horas después fiebre severa, que cedía parcialmente con antitérmicos, con mialgias incapacitantes (17). Al segundo y tercer día de su padecimiento, se le notificó que dos personas con las que había convivido dieron positivas para SARS-CoV-2, motivo por el que se le estudió, tras lo cual se encontró una neumonía de focos múltiples sin insuficiencia respiratoria, (SpO<sub>2</sub> al 21%: 90%, FC: 92x', con corrección al 94% con 1 LPM de O<sub>2</sub>) (17). Se le auscultaba escasos estertores crepitantes teleinspiratorios subescapulares derechos, sin síndrome de condensación, sin taquipnea y negando disnea (17).

El RT-PCR para este nuevo virus fue negativo, al igual que el panel de virus respiratorio por PCR, que incluyó adenovirus, coronavirus, influenza, parainfluenza virus, virus sincitial respiratorio, así como las siguientes bacterias *Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella* (17). Las imágenes radiológicas mostraron patrón de vidrio despulido bilateral periférico, que evolucionó lentamente hacia la mejoría. En la actualidad, el paciente se encuentra estable, asintomático respiratorio, con cierto cansancio residual (17).

## Actividades

1. Describa un ejemplo de mecanismo de evasión de las bacterias frente a la respuesta inmune.


2. Menciona y dibuja 3 parásitos que atacan al ser humano y escribe el nombre de la enfermedad a la que conducen.

PARÁSITO (NOMBRE)	PARÁSITO (DIBUJO)	ENFERMEDAD

3. Escriba Verdadero o Falso según corresponda:

El genoma de ARN del VIH no se traduce, más bien se transcribe en un ADN debido a la acción de la transcriptasa inversa	
En estado de inmunodeficiencia, los pacientes son más vulnerables a las infecciones oportunistas.	
Las respuestas humorales innatas comprenden anticuerpos con actividad enlazadora y neutralizante con VIH	
El VIH presenta tropismo hacia los linfocitos TCD4+	
El proceso de maduración no es necesario para que la partícula viral obtenga su capacidad infecciosa	

4. Complete el siguiente cuadro en relación con las proteínas que intervienen en la latencia y transformación de linfocitos B.

Proteína	Función
<b>EBNA2</b>	Iniciar la activación del ciclo celular e inhibir la muerte celular intrínseca
<b>EBNA1</b>	
<b>EBER</b>	
<b>LMP 2</b>	Proporciona señales de supervivencia celular como la inhibición de la apoptosis
<b>BCRF-1</b>	

## Glosario

- 1. Interferón:** Los interferones son un grupo de proteínas señalizadoras producidas y secretadas por las células anfitrionas como respuesta a la presencia de diversos patógenos, tales como virus, bacterias, parásitos y células tumorales.
- 2. Citólisis:** Es el proceso por el cual la célula se rompe, es decir, que su membrana celular se descompone, perdiéndose su material genético y deteniendo sus procesos vitales.
- 3. Enterocitos:** son células epiteliales del intestino encargadas de realizar: la absorción de diversos nutrientes esenciales, el transporte de agua y electrolitos al interior del organismo y la secreción de proteína en la luz intestinal.
- 4. Vasculitis:** puede ocasionar que las paredes de los vasos sanguíneos se engrosen y se angosten, lo que limita la irrigación sanguínea a los tejidos y órganos.
- 5. Haplotipos:** es una combinación de alelos de diferentes loci de un cromosoma que son transmitidos juntos.
- 6. Ergosterol:** El ergosterol es el esteroles que componen las membranas celulares de los hongos y ciertos protistas como los tripanosomátidos, y cumple la misma función que el colesterol realiza en las células animales. Cuya síntesis de ergosterol es esencial para estos organismos, ya que es su principal fuente de esteroides.
- 7. Conidios:** Esporas de origen asexual, no flageladas, formadas en el ápice o lados de una célula esporógena (conidiógena) carente de pared esporangial. Diferenciadas de las esporangiosporas porque no se forman por segmentación repetida y progresiva del citoplasma.
- 8. Inmunodeprimido:** Descripción del debilitamiento del sistema inmunitario. Se dice que una persona es inmunodeprimida cuando se reduce su capacidad para combatir infecciones y otras enfermedades.
- 9. Proteinosis Alveolar Pulmonar (PAP):** Enfermedad poco frecuente, caracterizada por la acumulación de material lipoproteico derivado del surfactante pulmonar al interior de los alvéolos por una falla de depuración de este material por los macrófagos alveolares.
- 10. Variación genética:** Es una medida de la tendencia de los genotipos de una población a diferenciarse, los individuos de una misma especie no son idénticos, si no son reconocibles como pertenecientes a la misma especie.
- 11. Anticuerpos neutralizantes:** Anticuerpo que se une a un virus e interfiere con su capacidad de infectar una célula.
- 12. Cápside:** Capa protectora de naturaleza proteica, que rodea al ácido nucleico de la partícula viral, cuya simetría puede ser icosaédrica, helicoidal o compleja.

**13. Estallido oxidativo:** Proceso en el cual ciertas células son capaces de producir y liberar especies reactivas de oxígeno, tales como radicales superóxido y peróxido de hidrógeno.

**14. Inmunodeficiencia:** Cualquier trastorno en la fisiología de la inmunidad celular o humoral. Las inmunodeficiencias pueden ser congénitas, que generalmente obedecen a trastornos en el desarrollo de las células inmunitarias, a carencia o ausencia de inmunoglobulinas o a alteraciones de sistemas efectores como el complemento o la fagocitosis. Las inmunodeficiencias adquiridas, por su parte, son secundarias a infecciones víricas.

**15. Mácula:** Lesión cutánea que consiste en una alteración circunscrita del color de la piel diferente del tejido que la rodea.

**16. Viremia:** Presencia de virus en el torrente sanguíneo

**17. Viriones:** Unidad estructural de los virus, que está constituida por un núcleo de ácido nucleico ADN o ARN y protegido por una envoltura proteica

**18. Zoonosis:** Cualquier infección o enfermedad que es naturalmente transmisible desde animales vertebrados al hombre.

**19. Episomas:** Elementos genéticos replicantes extracromosómicos que se pueden replicar de forma autónoma o que pueden ser insertados (mediante un proceso de recombinación) en el cromosoma del organismo que los porta y replicarse con el mismo.

## Referencias bibliográficas

1. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
2. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
3. OMS. VIH/sida [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
4. Kenneth R, Ahmad N. Sherris Medical Microbiology. 7a ed. Barcelona: McGraw- Hill Education; 2018.
5. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
6. Cordero R. Revisión de Tema: Patogénesis del VIH / SIDA. ISSN. Rev Clínica la
7. Esc Med UCR – HSJD. 2017; 5 (1): 28–46.
8. Kumar V, Abbas A, Aster J. Patología Estructural y Funcional. 9a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
9. Shokouh MN. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). [Internet]. British Society for Immunology. 2019. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/pathogens-and-disease/virus-de-la-inmunodeficiencia-humana>
10. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología Médica. 8a ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2017.
11. Hoover K, Higginbotham K. Epstein Barr Virus. [Internet]. NCI. 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559285/>
12. 11. Fitzsimmons L, Gemma K. EBV and Apoptosis: The Viral Master Regulator of Cell Fate?. Pubmed. 2017; 9 (11): 339. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707546/>
13. Yin H, Qu J, Peng Q, Gan R. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle
14. progression and oncogenesis. Med Microbiol Immunol. 2019; 208 (5): 573–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00430-018-0570-1>



15. Hongde L, Jianmin H, Xiangjian L, Bode A, Zigang D, Ya C. Therapies based on targeting Epstein-Barr virus lytic replication for EBV-associated malignancies. *Pubmed*. 2013; 109 (7): 2101–2108. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6029825/>
16. Chù Lee À, Cuenca S, Barreto L. *Inmunología Básica y Clínica - Vol. I. Primera ed. Vol. I.* Machala: Universidad Técnica de Machala; 2015. 1–220 p.
17. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. *Inmunología Básica y Clínica. 1a ed.* Machala: 2015.
18. Ramírez J, Carreño E, Soto J, Tarango V, Mayorga J. Pityriasis versicolor: an update. *Medigraphic*. 2018; 46 (3): 166–75. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2018/mc183b.pdf>
19. Elizalde J. Neumonía atípica y COVID-19 durante la pandemia. A propósito de casos manejados exitosamente a domicilio. *Med Crítica*. 2020; 33 (1): 78–
20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2020/ti201g.pdf>

# Sepsis y trauma

## Objetivos

- Identificar las características principales de la sepsis y trauma
- Conocer el mecanismo del sistema inmune frente a la sepsis y trauma temática.

## Introducción

El sistema inmunitario consiste en un gran número de moléculas, células y tejidos especializados en la defensa del cuerpo frente a muchos antígenos, así como también los microorganismos. Gracias a los receptores de reconocimiento microbiano se empieza la activación de las vías de señalización que permiten la activación de las células del sistema inmunitario y la producción de factores que contribuyen en la protección inmune (1,2).

El trauma implica una de las principales causas de muerte a nivel mundial y a pesar de la disminución de la sepsis postraumática, la mortalidad de los pacientes hospitalizados en UCI con traumatismos sépticos continúa siendo elevada. La prevención oportuna del desarrollo de la sepsis puede contribuir al posterior tratamiento de los pacientes mejorando sus resultados. Las alteraciones de las vías metabólicas, la hipoxia de los tejidos y la respuesta inmune son características de la sepsis y trauma a nivel molecular (3,4).

---

<sup>1</sup> En este capítulo se basa en identificar los mecanismos inmunológicos frente a una sepsis o trauma, describiendo la participación de los componentes inflamatorios e inmunes así como sus características clínicas.

## Sepsis

Es un trastorno orgánico con un alto índice de morbimortalidad causada por una respuesta desregulada del huésped por procesos infecciosos, primordialmente cuando se genera una disfunción orgánica y shock si no recibe un tratamiento oportuno. Es uno de los motivos más habituales del ingreso de los pacientes a hospitales y unidades de UCI. La letalidad es del 10%, mayor que el evento cerebrovascular, el infarto agudo de miocardio o traumatismo grave, y aumenta hasta el 40% cuando se produce shock séptico (5,6). Es una respuesta sistémica a una infección grave, que conduce a un proceso inflamatorio excesivo que se acompaña de hipertermia, taquipnea, taquicardia, leucocitosis, alteración en los sistemas de coagulación y fibrinólisis, y en las fases más desarrolladas, apoptosis de linfocitos e inmunodeficiencia (2).

## Inmunopatología

El proceso de sepsis comprende las siguientes fases (1,2,7):

1. El inicio se produce por una infección masiva bacteriana o traumatismo.
2. El sistema inmunitario innato identifica a los agentes patógenos y lesiones a través de receptores tipo toll (TLR) que detectan los PAMP y DAMP generando la liberación de citocinas, quimiocinas y ROS.
3. Desarrollo de un proceso inflamatorio crónico por la respuesta prolongada por parte de los neutrófilos.
4. El aumento de la activación de la anafilotoxina C5 produce una inmuno parálisis de los PMN y ocasiona una inadecuada defensa contra los agentes patógenos que generan la infección.
5. Producción excesiva de citocinas pro inflamatoria por parte de los macrófagos activados.
6. Los lipopolisacáridos de la superficie celular de los agentes patógenos también pueden actuar como superantígenos amplificando la producción de TNF-a e IL-1 por parte de los macrófagos activados, liberan proteasas que contribuyen al daño endotelial vascular favoreciendo al proceso de coagulopatía intravascular sistémica.
7. Apoptosis de los linfocitos T provoca un estado de inmunodeficiencia debido a la activación de caspasas.
8. La dilatación de los capilares por el aumento de la permeabilidad vascular produce extravasación de líquido hacia el espacio intersticial que puede conllevar a hipotensión y shock hipovolémico.

9. Acumulación de células polimorfonucleares en los alvéolos pulmonares debido a la quimiotaxis por parte del factor C5 activado, con vasoconstricción de la luz de los capilares y disminución del intercambio gaseoso. Por lo tanto, este mecanismo provoca daño a órganos como corazón, riñón, etc.



**Ilustración 90.** Proceso de los mecanismos inmunopatológicos originados en la sepsis.

Se definió al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) como una respuesta inflamatoria extendida, que puede estar o no acompañada de una infección, y está dada por la presentación de dos o más de los siguientes criterios (6,8,9):

**SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS)**

Temperatura	>38°C o <36°C
Frecuencia Cardíaca	>90 latidos/min
Frecuencia Respiratoria	>24 respiraciones/min o PaCO <sub>2</sub> <32 mmHg
Leucocitos	Leucocitosis (>12 000/μL), Leucopenia (<4 000/μL) o >10% células inmaduras



**Ilustración 91.** Criterios diagnósticos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

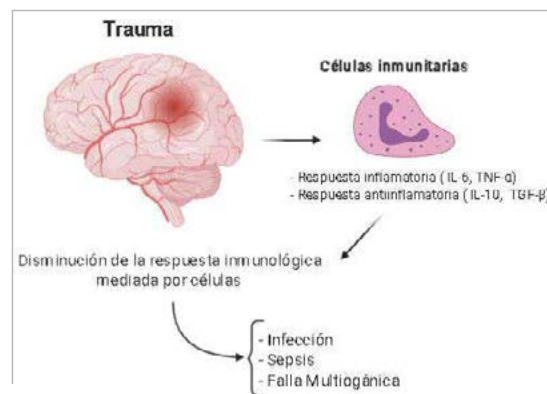
## Manifestaciones clínicas (8):

- Hiperventilación (alcalosis respiratoria)
- Encefalopatía (confusión, aturdimiento)
- Acrocianosis, necrosis isquémica de tejidos periféricos debido a hipotensión y coagulación intravascular diseminada (CID)
- Lesiones hemorrágicas, ampollas, celulitis, pústulas dependiendo del agente patógeno en específico
- Afecciones gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, íleo, etc.

## Trauma

El trauma y los procedimientos quirúrgicos generan un daño a nivel de la barrera epitelial y una destrucción celular, que da inicio a una respuesta inflamatoria excesiva y al bloqueo de la respuesta inmunológica mediada por células, lo cual provoca el aumento de la susceptibilidad a la sepsis. Los microorganismos contienen en sus superficies PAMP que activan a los receptores de patrones de reconocimiento expresados en las células presentadoras de antígenos y otras células del sistema inmunológico que participan en la producción de citocinas y quimiocinas; esto activa, a su vez, el sistema inmunológico adaptativo (10).

El daño tisular masivo incrementa la activación de mecanismos proinflamatorios en respuesta a la presencia de productos tóxicos derivados de las células dañadas (DAMP). En esta respuesta inflamatoria los receptores tipo Toll tienen una participación relevante en la activación del sistema inmunológico, generando la producción de citocinas inflamatorias, sobre todo IL-6 y TNF- $\alpha$  (10).



**Ilustración 92. Evento de trauma.** Cuando ocurre un trauma se estimula la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria por el sistema inmune que en la mayoría de los casos reduce la respuesta inmunitaria por tal razón si el evento no es tratado a tiempo el paciente puede presentar una infección, sepsis, falla multiorgánica y muerte.

Si dicha respuesta es intensa, los pacientes de trauma pueden experimentar una respuesta inflamatoria sistémica e incluso una falla multiorgánica. La respuesta inflamatoria observada en pacientes con trauma grave se desarrolla de manera gradual: pérdida de las barreras epiteliales, vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular, activación celular, incremento de la adhesión al endotelio y respuesta neuroendocrina al estrés (10).

La función de los macrófagos luego de una cirugía mayor queda detenida y se renueva hasta cinco días después del evento, aunque en algunos estudios se ha reportado aumento en la secreción de IL-1 e IL-10 posterior a un evento quirúrgico mayor, y se han documentado niveles elevados de monocitos CD14+CD16+.

Asimismo, la disfunción de la interacción de los monocitos y los LT, siendo crucial para el desarrollo de sepsis (10). Se encontró una asociación con el aumento de las concentraciones de citocinas proinflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, cuya participación es relevante en el inicio de cascadas de eventos que desencadenan la falla orgánica múltiple (10).

## Resumen

La sepsis es un síndrome complejo que es causado por una infección bacteriana cuando entra en el organismo, que produce una alta morbilidad y sobre todo provoca numerosos ingresos en el área de UCI, que puede progresar a un shock séptico y por último la muerte del paciente si no se da un tratamiento oportuno y adecuado. El trauma es un proceso de daño a nuestro organismo provocado por agresiones externas en su mayoría por golpes y accidentes que provoca una prolongada y alta estimulación de los procesos inflamatorios que puede llegar con alto riesgo a sepsis. Ambas situaciones generan una reacción fundamental del sistema inmunitario mediante las vías de señalización que permiten la activación de las células inflamatorias y la producción de factores que contribuyen en la protección del huésped.

## Correlaciones Clínicas

### Shock séptico

Es un subgrupo de sepsis en el cual las anomalías subyacentes del metabolismo celular y circulatorio ocasionan un aumento de la mortalidad (6). Se presenta cuando se mantiene una hipotensión inducida por la sepsis, posterior a una reanimación con líquidos de manera oportuna, junto con la presencia de anomalías en la perfusión o disfunción orgánica (11,12). Se identifica desde el punto de vista clínico por una disposición de vasopresores para mantener la presión arterial media  $> 65$  mmHg y un nivel de lactato sérico  $> 2$  mmol/L en ausencia de hipovolemia (12).

Los aspectos característicos de la sepsis es la respuesta inmunitaria del huésped al proceso infeccioso, inmunidad innata, alteraciones de la coagulación provocadas por la sepsis, mecanismos antiinflamatorios e inmunosupresión endógenos y en última instancia la disfunción orgánica que conlleva al fallecimiento del paciente. Así mismo, se generan mecanismos compensatorios que minimizan la respuesta inflamatoria cuyo propósito es reducir el daño después de la eliminación del agente causal; no obstante, este mecanismo antiinflamatorio endógeno favorece el establecimiento de infecciones secundarias. La respuesta del huésped se basa en gran cantidad de variables como por ejemplo la carga y virulencia del agente patógeno, estado de salud del individuo al instante de la infección y grado de afectación de la infección en el hospedero, que puede ser tanto a nivel local, regional o sistémica (13).

### Caso Clínico

Paciente de 80 años sexo femenino, acude al área de urgencias por presentar sangrado rectal y incremento del dolor de espalda en un contexto de estenosis espinal lumbar que ya había sido anteriormente diagnosticada. Dentro de los estudios se encontró que la paciente estaba estable hemodinámicamente y anticoagulada con aspirina, clopidogrel y apixabán por fibrilación auricular y colocación previa de stent coronario. Se realizaron pruebas de laboratorio cuyos resultados evidenciaron que presentaba anemia (hemoglobina 8,4 g / dL) y una concentración elevada de lactato deshidrogenasa (375 U / L, normal  $< 250$ ). Cuando se realizó la endoscopia digestiva baja se encontró una estenosis intransitable de 35 cm ab ano, con marcada angulación y diverticulosis con edema. En los siguientes dos días posterior al procedimiento endoscópico la paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos en shock séptico donde presentó enrojecimiento leve de la piel en la zona perianal izquierda. Se llevó a cabo una tomografía computarizada que mostró una marcada formación de abscesos en la musculatura de la cadera izquierda con osteomielitis y necrosis de la cabeza femoral, y diverticulitis sigmoidea no perforante. Finalmente la paciente falleció por insuficiencia multiorgánica secundaria a shock séptico y no se realizó autopsia (14).

## Actividades

1. Escriba los criterios de SIRS según corresponda:

<b>TEMPERATURA</b>	
<b>FRECUENCIA CARDIACA</b>	
<b>FRECUENCIA RESPIRATORIA</b>	
<b>LEUCOCITOS</b>	

2. En relación al proceso de sepsis, una con líneas según corresponda.

SIRS ●	● SIRS + proceso infeccioso confirmado o sospechoso
Sepsis ●	● Sepsis con $\geq 1$ disfunción orgánica
Septicemia grave ●	● Septicemia con hipotensión
Shock séptico ●	● Respuesta inflamatoria extendida, que puede estar o no acompañada de una infección

3. Enumere las tres complicaciones a las que puede llevar un trauma:

.....



## Glosario

- 1. Acrocianosis:** Coloración azulada de manos y pies como consecuencia de una vasoconstricción cutánea que está producida por un escaso gasto cardiaco o un trastorno vasomotor local.
- 2. Disfunción multiorgánica:** Es la presencia de alteraciones en la función de dos o más órganos en un paciente, que requiere de intervención clínica para lograr mantener la homeostasis.
- 3. Encefalopatía:** denominación general de las enfermedades que alteran la función cerebral y el estado mental de una persona.
- 4. Endotoxinas:** Cualquier toxina microbiana que no es secretada o liberada por la célula más que cuando tiene lugar la lisis celular. Puede estar unida a la superficie celular o ser intracelular. Término genérico que engloba los lipopolisacáridos de la pared celular de las bacterias Gram-negativas.
- 5. Extravasación:** Escape de sangre, linfa u otro líquido desde un vaso sanguíneo hacia el intersticio. También se usa para describir el movimiento de salida de las células de un vaso sanguíneo hacia un tejido por inflamación o metástasis (diseminación del cáncer).
- 6. Íleo:** Paralización del movimiento peristáltico del intestino, que se puede manifestar por una distensión abdominal, náuseas y vómitos.
- 7. Leucocitosis:** Aumento en el número de células de leucocitos en sangre.
- 8. Pústulas:** Elevación ampollosa de contenido purulento.

## Referencias bibliográficas

1. Chú Lee Á, Cuenca S, Barreto L. Inmunología Básica y Clínica. 1ª ed. Machala: 2015.
2. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
3. Ma XY, Tian LX, Liang HP. Early prevention of trauma-related infection/sepsis. *Military Medical Research*. 2016; 3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5101695/>
4. Raju R. Immune and metabolic alterations following trauma and sepsis – An overview. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1863 (10 PtB): 2523. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5861733/>
5. Sánchez A, Mata A. Sepsis [Internet]. Clínica Universidad de Navarra. 2018. Disponible en: <https://www.cun.es/dam/cun/archivos/pdf/publicaciones-cun/urgencias/guia-actuacion-sepsis>
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968574/>
7. McConnell KW, Coopersmith CM. Pathophysiology of Septic Shock: From Bench to Bedside. *Presse Med*. 2016; 45 (4Pt2): e93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4868872/>
8. Pérez A, Santamaria EK, Operario D, Tarkang EE, Zotor FB, Cardoso SR de SN, et al. Harrison: Manual de medicina. 19a ed. México: McGraw-Hill Education; 2017.
9. Gómez Cortés B. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Urgencias de Pediatría. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP); 2019. Disponible en: [https://seup.org/pdf\\_public/pub/protocolos/12\\_Sepsis.pdf](https://seup.org/pdf_public/pub/protocolos/12_Sepsis.pdf)
10. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
11. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *CCJM*. 2020; 87 (1): 53–64. Disponible en: <https://www.ccmj.org/content/87/1/53.abstract>
12. Sterling SA, Puskarich MA, Glass AF, Guirgis F, Jones AE. The Impact of the SEPSIS-3 Septic Shock Definition on Previously Defined Septic Shock Patients. *Crit Care Med*. 2017; 45 (9): 1436. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693309/>

13. Gómez-Gómez B, Sánchez-Luna JP, Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber. *Med Int Mex.* 2017; 33 (3): 381–91. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2017/mim173j.pdf>
14. Christ M, Otte P, Achterberg A. Occult Focus of Septic Shock. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114 (48): 814. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0814>

# Cáncer e Inmunidad<sup>1</sup>

## Objetivo

- Adquirir conocimiento más amplio en relación al funcionamiento del sistema inmune frente al cáncer.

## Introducción

A lo largo de nuestra vida hemos escuchado que el cáncer en el peor de sus casos llega a ser mortal; el término agrupa un conjunto de situaciones nuevas por el cual el sistema inmune trata de evitar daño a nivel celular. Al hablar de cáncer nos referimos a una descontrolada alteración de la proliferación celular, en la cual la célula tumoral tiene la capacidad de multiplicarse rápidamente e invadir otros tejidos u órganos cercanos.

---

<sup>1</sup>El estudio de este capítulo nos orienta a conocer las funciones que cumple nuestro sistema inmune cuando se encuentra invadido de forma agresiva por agentes exógenos.

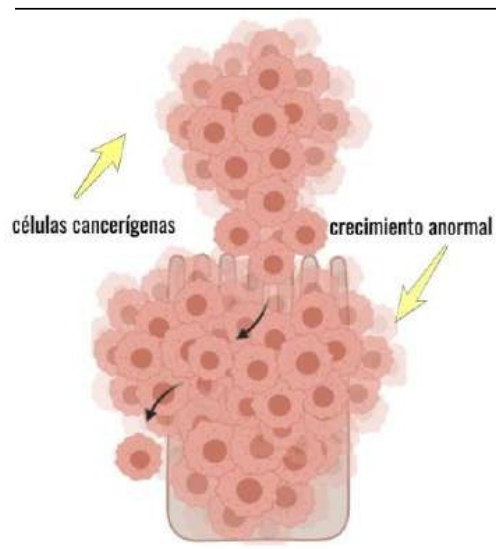
## Vigilancia Inmunológica

Fue Sir Frank Macfarlane Burnett el que dio inicio a esta teoría de la “vigilancia inmunológica”, en donde explicaba diferentes mecanismos propios del sistema inmunológico que permiten reconocer y luego atacar a las células anormales, cuando este proceso no se da puede presentarse un tumor. Normalmente en un adulto se producen 150 millones de eritrocitos y 100 millones de linfocitos por minuto; en esta cantidad de mitosis ocurren mutaciones (1).

La tasa de incidencia de los procesos malignos, en especial del tipo linforreticular, será mayor en las inmunodeficiencias congénitas y en pacientes inmunosuprimidos (1).

Existen otros factores que son predisponentes para desarrollar cáncer, por ejemplo:

- Pacientes con trasplante renal.
- Pacientes sometidos a procedimientos inmunosupresores.
- Uso de sustancias citotóxicas para el tratamiento del cáncer.
- Pacientes que reciben quimioterapia.
- Radioterapia puede deprimir el sistema inmune y ser la causa de procesos tumorales.
- La edad, es causa de una disminución en la respuesta antitumoral (1).



**Ilustración 93.** Proliferación de células cancerígenas.

**Fuente:** Autor

Los principales mecanismos de evasión de las células tumorales son:

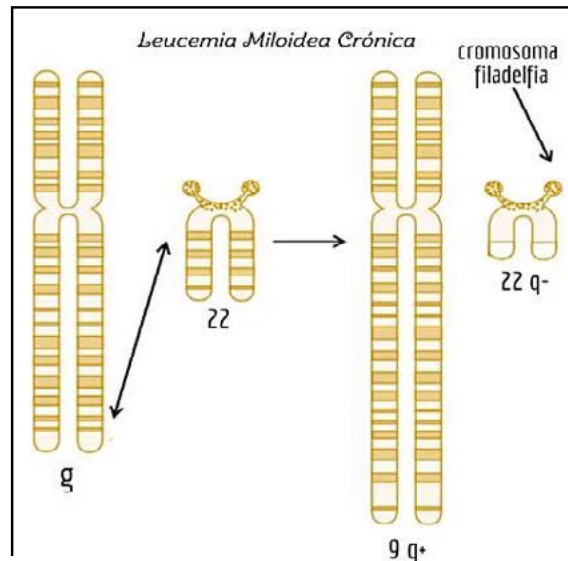
- 1) Disminución de la inmunogenicidad de los antígenos tumorales.
- 2) Enmascaramiento de los antígenos HLA-I.
- 3) Secreción de factores inhibitorios de la actividad inmune normal (1).

## Génesis y Cáncer

### 1) Oncogenes y genes supresores.

Se ha registrado 340 genes relacionados con la proliferación de distintos tipos de cáncer, de todos estos, 100 corresponden a oncogenes los cuales tiene por característica desarrollar células de tipo malignas y 30 corresponden a genes supresores que pausan las proliferaciones anormales que se presente (1).

Algunos de los cambios genéticos como amplificaciones, mutaciones, deleciones o translocaciones van a estar ligados con el desarrollo de tumores (Ilustración 94); de hecho en más de un 50 % de tumores malignos se han registrado una mutación del gen P53, lo cual impide que se dé la reparación correcta del ADN (1).



### 2) Activación de oncogenes.

Los oncogenes se encuentran en el genoma humano y se activan de forma inmediata durante la vida intrauterina, se inactivan cuando el sistema del organismo se desarrolla en su totalidad. No obstante esa inactividad puede ser reversible, por tanto la reactivación de un oncogeno va a proliferar el crecimiento y reproducción celular, lo que conlleva a un proceso de tumor(1).

### 3) Activación del gen de la telomerasa.

Este proceso es común en el 90 % de los casos que corresponden a células malignas, ya que la activación permite que las células se dividan de forma progresiva por la formación continua de nuevos telómeros (1).

La activación de genes angiogénicos permite la generación de factores necesarios para la formación de neovasos, los cuales son indispensables para aumentar la nutrición sanguínea del tumor (1).

## Microorganismos y Cáncer

Aproximadamente un 20% de tumores malignos se encuentran asociados a procesos infecciosos, algo que era impensable hace un par de décadas. Pues, esto se debe a que algunos virus al invadir linfocitos pueden inducir en ellos una transformación maligna (1).

Así, por ejemplo:

**Tabla 22.** Virus y bacterias relacionadas a transformaciones malignas.

VIRUS	NEOPLASIA
Virus de Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo y algunos linfomas
HTLV-1 + factores genéticos	Leucemia de LsT
Virus de la hepatitis B	Hepatoma
Virus de la hepatitis C	Proliferación policlonal de LsB, proliferación monoclonal desarrolla linfomas
Herpes virus 8	Sarcoma de Kaposi
BACTERIA	NEOPLASIA
<i>Helicobacter pylori</i>	Cáncer gástrico

## Inflamación y Cáncer

Existen algunos procesos inflamatorios crónicos que pueden inducir el desarrollo de ciertos tumores (1). Así, por ejemplo:

**Tabla 23.** Procesos inflamatorios como consecuencia del desarrollo de cáncer en diferentes órganos.

CÁNCER	CONSECUENCIA DE
Colorrectal	Colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn
Esófago	Esofagitis de reflujo prolongado
Páncreas	Pancreatitis crónica
Gástrico	Infección prolongada por algunas cepas de <i>Helicobacter pylori</i>
Hepático	Proceso inflamatorio crónico generado por los virus de las hepatitis B y C

## Mecanismos y Metástasis

Los principales factores que conducen al desarrollo de metástasis, son:

- A. Producción anormal de una proteína codificada por el gen TWIST-1, el cual suprime la expresión de la caderina E y facilita el desprendimiento y migración de células tumorales.
- B. Pérdida o mutación del gen P53.
- C. Producción de HIF (factor inducible de hipoxia) por tumores compactos. Este factor genera lisiloxidasas, lo que facilita el desprendimiento de células tumorales y la formación de neovasos.
- D. Activación de metaloproteinasas que facilitan las metástasis a hueso y pulmón.
- E. Producción del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ) (1).

La expresión de este receptor en células malignas es responsable del destino de las células tumorales, que se desprenden del tumor madre para generar una metástasis

## Interacción entre tumores y sistema inmune

Dentro de los principales antígenos que poseen una serie de interrelaciones entre la iniciación, el desarrollo y los mecanismos inmunes, se encuentran los antígenos tumorales (1).

**Antígenos tumorales:** Las células malignas en su membrana celular expresan una variedad de moléculas antigénicas, que al ser vistas como extrañas por el sistema inmune, dan origen a reacciones inmunes contra ellas (1).

**Antígenos embrionarios o fetales:** Son aquellos que solamente se encuentran durante el período embrionario o fetal, no obstante, la transformación maligna puede hacer que este tipo de Ags vuelva a aparecer en la membrana celular (1).



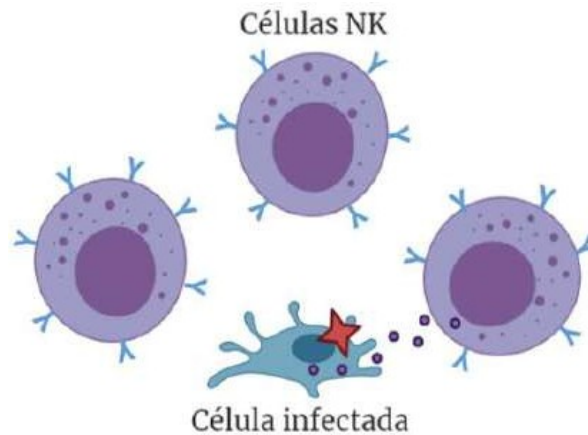
Por ejemplo, el Ag carcinoembrionario (ACE) es una proteína que normalmente se encuentra en el tejido de un feto en el útero, y es por eso, que el nivel sanguíneo de esta proteína desaparece o se vuelve muy bajo después del nacimiento. Sin embargo, en los adultos, un nivel anormal de ACE puede ser un signo de cáncer de colon y de otras tumoraciones del tracto digestivo (1).

**Otros antígenos tumorales:** El antígeno prostático específico (PSA), en cánceres de próstata; la anhidrasa carbónica 12, en cánceres del riñón; HOM-HD-21 o galectina 9, en la enfermedad de Hodgkin; MGA-3, en melanomas (1).

## Microorganismos inmunes contra células

Al existir mutaciones en la replicación del ADN que conllevan a la presencia de células tumorales pueden desencadenar reacciones inmunitarias con mecanismos de inmunidad innata y adquirida, de tipo humoral y celular (1).

**Células asesinas naturales (NK):** Al estar en contacto con agentes externos atacan de forma natural (Ilustración 95), sin previa estimulación antigénica y en ausencia de Acs principalmente a las células que cambiaron su estructura normal (1).



**Ilustración 95.** Ataque de las células NK a las células.  
**Fuente:** Autor

**Linfocitos  $\gamma\delta$ :** Los linfocitos tienen una función de suma importancia al reconocer las lipoproteínas que se encuentran en la superficie de las células malignas que cambiaron su estructura por una replicación anómala, y al hacerlo atacan y destruyen estas células, gracias al incremento en la producción de Interferón y, citocina que induce la producción de IL-12, la que fortalece la respuesta antitumoral de inmunidad celular (1).

**Citotoxicidad por macrófagos:** Estas células atacan y destruyen a las células malignas por contacto directo o por medio de receptores para los anticuerpos que se hayan generado contra los antígenos tumorales (1).

Los macrófagos asociados a tumores modifican el microambiente tumoral por cuenta de los M2 que secretan las siguientes moléculas: IL-10 que frenan a los LsT; arginasa que frena la activación de los LsT; y factores que promueven la angiogénesis como TGF- $\beta$  y VEGF para propiciar el crecimiento del tumor malignos (1).

En los melanomas, la hiperproducción de anticuerpos es benéfica porque impide la aparición de metástasis. En algunos casos, la regresión clínica de un tumor se acompaña de la aparición de anticuerpos contra los Ags de la célula maligna (1).

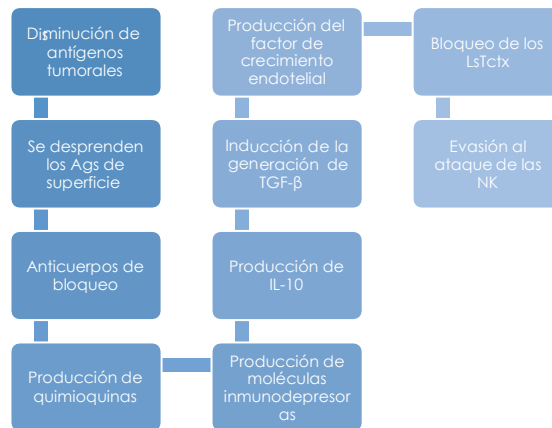
**Citotoxicidad por LsTCD8:** La interacción de estos linfocitos con los Ags de membrana de la célula tumoral permite su acción directa sobre la célula maligna a la que destruyen por lisis. Los tumores infiltrados con un mayor número de LsTCD8 tienen un mejor pronóstico y son menos propensos a desarrollar metástasis (1).

## Mecanismo tumorales de evasión a la respuesta inmune

Una de las principales características de los tumores es su capacidad de evadir las defensas inmunes del hospedero (1).

1. Disminución de la expresión de antígenos tumorales
2. Desprendimiento de antígenos de superficie
3. Anticuerpos de bloqueo.
4. Otros sistemas de bloqueo de los LsTctx.
5. Evasión al ataque de las NKs.
6. Producción de IL-10. Algunos tumores producen cantidades importantes de IL- 10, que es inhibidora de las citocinas inflamatorias.
7. Producción del factor de crecimiento endotelial, VEGF. Este factor interfiere con la maduración de las DCs y dificulta o impide el que estas células puedan presentar Ags tumorales a los LsT.

8. Producción de moléculas inmunosupresoras algunos tumores producen alfafetoproteína y/o prostaglandina E-2.
9. Producción de quimioquina CCL21, que atrae a los LsTreg y a las células mieloides inmunosupresoras.
10. Inducción de la generación de TGF- $\beta$ , esta citocina frena las inmunidades innata y adquirida porque disminuye la producción de IFN $\gamma$  (1).



**Ilustración 96.** Mecanismos tumorales de evasión a la respuesta inmune.  
**Fuente:** Autor

## Inmunodiagnóstico

Los antígenos tumorales nos sirven para poder detectar diferentes tipos de cánceres en los pacientes, estudiados en el suero plasmático esto es gracias a que se desprenden de la membrana celular y pasan a la circulación. Clínicamente se puede detectar cáncer cuando la masa o el tejido que lo conforman han logrado un crecimiento de 1 cm de diámetro y además consta de un gran número de células (1).

### Diferentes métodos de inmunoterapia

**Activación selectiva de LsTctx:** Se lleva a cabo con una enzima llamada alfa galactosilceramida, en muchos casos se presenta resistencia a antígenos tumorales por parte de los TCD8 por lo cual en estos se usan interleucina 15 para activar a LsTctx (1).

**Vacunas:** La única vacuna que existe contra la manifestación futura de un posible cáncer es la vacuna contra el cáncer de cérvix, hasta el momento no existe ninguna otra que prevenga la

aparición futura del cáncer, pero existe una vacuna utilizada en pacientes para reducir los riesgos de metástasis del cáncer de próstata la cual es utilizada para prolongar la vida del paciente (1).

**Activación de los  $LS\gamma\delta$ :** El difosfonato es la sustancia encargada para la activación de  $LS\gamma\delta$ . (1)

**Empleo de Citocinas:** La terapia combinada con citocinas ha mostrado muy buenos resultados porque estas activan e incrementan moléculas de adhesión y antígenos tumorales específicos contra las células malignas, es importante destacar que por sí solas no dan buenos resultados, entre las más usadas en terapia combinada son (1):

- IL-1: Utilizado junto a la quimioterapia reduce el periodo de agranulocitosis que produce la misma quimioterapia.
- IL-2: Su uso da buenos resultados en los melanomas metastásicos y en el cáncer de riñón, cuando se lo combina con IFN $\gamma$
- IL-12: Aunque se han obtenido buenos resultados sus efectos adversos disminuyen su uso debido a que produce hepatotoxicidad, a pesar de eso su desempeño se ha probado contra leucemias, cáncer de ovario y renal.
- IFN $\gamma$ : Muy usada por su reacción en cadena debido a que activa la producción de IL-12 que a su vez activará a las NKs y  $LS\gamma\delta$ .
- IFN $\alpha$ : Produce excelentes resultados en el tratamiento de leucemias de células pilosas.
- TNF: Posee una fuerte afinidad citolítica contra células malignas, y su producción es mediada por macrófagos y monocitos, aunque no es muy utilizada por el sin número de efectos adversos que produce
- G-CSF, GM-CSF: Su empleo es en situaciones donde el efecto secundario a la quimioterapia es la leucopenia (1).

### **Control de la angiogénesis**

Anticuerpos monoclonales anti-angiogénesis: Su única e importancia función es prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos capaces de nutrir al tumor o tejido canceroso, entre los más usados tenemos al bevacizumab el cual dirige su efecto en el crecimiento endotelial específicamente en el factor que lo desencadena (VEGF) (1).

### **Terapia génica**

Trasplante del gen TP53: Debido a la poca activación del este tipo de gen, el cual es el encargado de detectar todos los tipos de cánceres existentes, se ha llevado a cabo diferentes estudios donde un trasplante genético combinado con un fármaco inhibidor de ligasa el cual es nutlins, el cual permite que incremente los niveles de la proteína p53 que codifica al gen Tp53 (1).

## Desarrollo de anticuerpos diseñados con actividad específica

Farmacogenómica: Es un tipo de terapia en la cual se centra el uso de fármacos contra un tipo de cáncer el cual sea producto de una mutación determinada y específica, es más utilizado en el cáncer de pulmón donde se busca bloquear los receptores de factores de crecimiento epidermoides (1).

## Enfermedades proliferativas de las células del sistema inmune

El recuento de las diferentes células sanguíneas de nuestro cuerpo puede verse alterada, ya sea aumentada o disminuida por efecto de respuesta a un estímulo de tipo inmune o en el caso de una proliferación maligna que desencadena a los diferentes tipos de cánceres.

### Proliferaciones benignas

**Granulocitosis:** Algunas condiciones normales que suelen ser parte de la vida de las personas como es el estrés físico y emocional conjunto con epinefrina podrían producir una leucocitosis pasajera. Hablando de granulocitosis con neutrofilia su etiología está directamente relacionada a procesos inflamatorios e infecciosos (1).

**Linfocitosis:** Cuando se presenta una linfocitosis infecciosa aguda de etiología viral, los linfocitos pueden alcanzar un recuento de 20.000 o 30.000 ml; mientras que una infección por Bordetella Pertussis, causa un recuento de linfocitos de hasta 60.000 ml (1).

El efecto que causa se debe a que la bacteria produce un factor que induce a que se bloqueen las integrinas propias del endotelio vascular ocasionando dos cosas (Ilustración 97) (1):



**Ilustración 97.** Producto del bloqueo de integrinas del endotelio vascular.  
**Fuente:** Autor

**Monocitosis:** Se puede considerar una monocitosis cuando en los niños el recuento llega a más de 750 mon por ml , mientras que en los adultos más de 500 mon por ml. Se suele dar por la presencia de algunas patologías como en el caso de la colitis ulcerativa, tuberculosis, lupus sistémico, enfermedad de Hodgkin, síndromes mieloproliferativos, mieloma múltiple y artritis (1).

**Histiocitosis y reticuloendoteliosis:** Se denominan alteraciones en las cuales existe el aumento de Macrófagos o de células dendríticas (DCs). En este grupo destacan los síndromes de Letterer-Siwe y Hand-Schüller-Christian, que tienen una proliferación difusa del sistema reticuloendotelial, diabetes insípida y compromiso óseo (1).

**Eosinofilia:** Se puede clasificar de 3 formas: Clonal, idiopática y reactiva. Esta última es la más frecuente y ocurre en respuesta de infecciones de helmintos (1).

Se distinguen varios síndromes con eosinofilia:

- 1) Eosinofilia persistente con infiltrado pulmonar.
- 2) Endocarditis de Löffler: Se caracteriza por miocarditis y fibrosis reactiva del endocardio parietal.
- 3) Hipereosinofilia difusa: Además de eosinofilia persistente por más de seis meses, aparece un infiltrado eosinófilo en varios tejidos que puede conducir a una fascitis difusa, con un marcado engrosamiento de las fascias que separan los músculos de los tejidos subcutáneos (1).

**Hiperglobulinemias benignas:** Implica la producción aumentada de inmunoglobulinas, se caracteriza por ser de tipo policlonal y obedece a la suma de distintas Igs producidas por diferentes clones de las células plasmáticas (1).

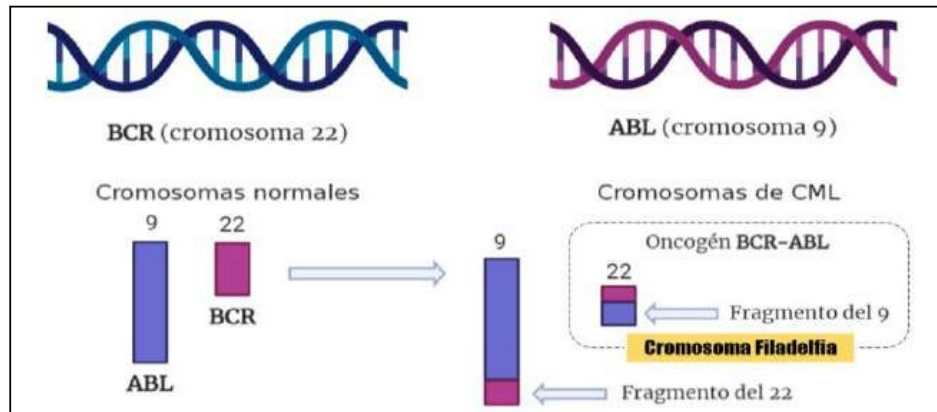
**Gammapatía monoclonal benigna:** Los adultos mayores generalmente presentan un pico monoclonal sin manifestaciones clínicas. No obstante, si se hace un seguimiento de estos pacientes se puede observar, que al menos el 1% de los casos degenera en mieloma (1).

## **Proliferaciones malignas**

### **- Proliferaciones malignas de los granulocitos**

**Leucemia mielocítica aguda:** Frecuente en niños. Su tratamiento requiere de trasplante alogénico de médula, o la combinación de productos biológicos tales como, inhibidores de quinasas, demetiladores de ADN, inhibidores del proteosoma y Anticuerpos monoclonales contra CD20, CD22, CD33 y CD55 (1).

**Leucemia mielocítica crónica (CML):** Es un tipo de cáncer que se caracteriza por presentar granulocitos que conservan su funcionalidad, mientras que en su fase blástica se produce una afección a los mecanismos de defensa debido a una alteración de la fagocitosis (1). En estos pacientes, suele detectarse una translocación entre los cromosomas 9 y 22 (Ilustración 98) que conduce a la formación de un nuevo cromosoma anormal “BCR-ABL”, más conocido como cromosoma de Filadelfia (1).



**Ilustración 98.** Translocación de los cromosomas 9 y 22 en CML.

**Leucemia eosinofílica crónica:** Se trata de una enfermedad rara que se genera por translocaciones cromosómicas, tales como  $t(8;12)q(33;p13)$ ,  $t(8;13)(p11;q12)$  (1).

**Leucemia monoblástica aguda:** Es un tipo de cáncer que presenta infiltración difusa de células malignas, a menudo se acompaña de altos títulos en suero y orina de lisozima. También puede conducir a una proliferación anormal de granulocitos, dando lugar así, a una leucemia mielomonocítica (1).

**Neoplasias de mastocitos:** Se distingue por presentar una proliferación excesiva de mastocitos morfológica e inmunofenotípicamente atípicos. Generalmente estas células se acumulan en varios órganos o tejidos, incluyendo la piel, médula ósea, hígado, bazo y ganglios linfáticos (1).

**Síndromes mieloproliferativos:** Son padecimientos clonales, que muestran alteraciones en las quinasas de tirosina. Regularmente evolucionan a leucemias agudas, leucemia mieloide crónica o policitemia rubra vera (1).

### **Proliferación maligna de los linfocitos T**

La proliferación maligna de linfocitos puede ser de LsT o de LsB. Según el grado de maduración de la célula que prolifera anormalmente, se generan diferentes formas o tipos de leucemia (1).

**Virus y proliferación maligna de LsT:** Es producida por un retrovirus C, endémico en ciertas partes del mundo; se caracteriza por la presencia en la sangre periférica de células linfoides anormales con núcleos polisegmentados (1).

**Leucemias linfocíticas agudas:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides, que infiltra médula ósea, produce un grado variable de pancitopenia, puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección (3).

**Linfoma cutáneo de LsT:** “Linfoma” es el nombre de muchos tipos diferentes de cáncer que se originan en los linfocitos (células inmunitarias). Existen tres tipos de linfocitos: linfocitos B (células B), linfocitos T (células T) y células citolíticas naturales. Los linfocitos B forman anticuerpos para combatir las infecciones; los linfocitos T tienen muchas funciones, entre ellas ayudar a los linfocitos B; y las células citolíticas naturales atacan a las células del cáncer y a los virus (2).

El linfoma se puede originar en cualquiera de estos tipos de linfocitos. En general, los linfomas de células B son más comunes que los linfomas de células T; no obstante, en la piel, los linfomas de células T son el tipo más común (1).

## - Proliferaciones malignas de los linfocitos B

Se clasifican de acuerdo con el estado en el cual se detiene la maduración de estas células: leucemia linfática crónica y linfomas linfocíticos nodulares difusos, en los cuales se detecta en la membrana de los linfocitos tanto IgM como IgD, y que se acompaña de una baja capacidad de sintetizar Igs (1).

**Leucemia de células B:** La proliferación anormal de los LsB CD5- da lugar a las leucemias linfoblásticas agudas. En niños la curación se logra en el 80% de los casos (1).

**Leucemia linfocítica crónica:** Es la proliferación de LsB inmaduros CD19, CD5, CD23 con disminución en la expresión de IgM e IgD. La inmunidad celular está preservada, pero hay hipogammaglobulinemia que se acompaña de una predisposición marcada a los procesos infecciosos (1).

Con el empleo de LsT en los cuales se ha modificado el TCR para que reconozca la molécula CD-19 que se expresa únicamente en los LsB, se logra la abolición de estos linfocitos, esto permite obtener las remisiones de la leucemia (1).

**Linfoma de Burkitt:** El linfoma de Burkitt es una neoplasia hematológica propia de edades tempranas. Su forma de presentación más habitual es la enfermedad ganglionar (3).



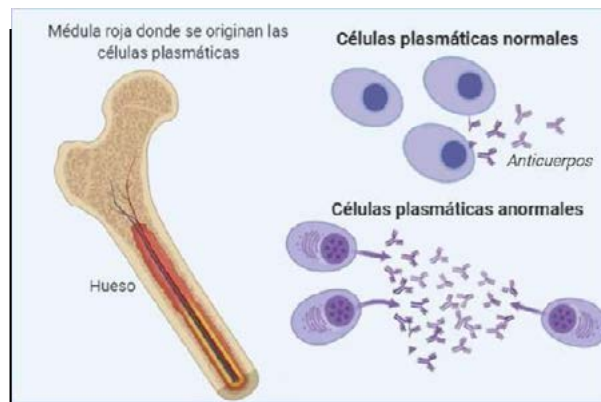
Entre el 20 y el 30% de los linfomas no Hodgkin en niños se presentan localizados en la cabeza y el cuello (se incluye el anillo de Waldeyer y los ganglios cervicales) dentro de los linfomas no hodgkinianos el de Burkitt es el más frecuente (40-50 %) (3).

Se debe a una traslocación cromosómica conocida como C-MYC que da lugar al desarrollo de este linfoma que tiene una evolución muy agresiva, por lo que es rápidamente fatal si no se trata oportunamente (1).

**Linfoma difuso de LsB gigantes:** El diagnóstico diferencial por histología es incierto, por lo cual se acude a establecer el perfil genómico mediante la evaluación de 58 genes. El definir cuáles de ellos están activados, permite un diagnóstico diferencial, lo que es importante para determinar el tratamiento adecuado en cada caso. Además de varios fármacos útiles, se dispone hoy de un AcMc contra la molécula CD20 de la membrana de los LsB, denominado rituximab, que induce la maduración de los linfocitos anormales (1).

**Mieloma múltiple:** Es una enfermedad que ocurre cuando las células productoras de inmunoglobulinas monoclonales se multiplican sin control en la médula ósea y causan la destrucción del hueso (4). Los pacientes con esta enfermedad pueden llegar a desarrollar anemia, infecciones y lesión renal (1).

La multiplicación de células puede ser de IgA, IgE, IgD e IgG, estas células producen TGF que aumenta la secreción de interleucina 6 y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) que activan a los osteoclastos que trabajan en la reparación de hueso y desactivan a los osteoblastos que son los encargados de eliminar la materia ósea (Ilustración 99) (1).



**Ilustración 99.** Proliferación de células plasmáticas de la médula ósea

**Fuente:** Autor

**Linfoma de Hodgkin:** Es una enfermedad maligna que es caracterizada por una alteración en la forma de los ganglios linfáticos, además de una proliferación de linfocitos, aparición de histocitos y células de Reed-Sternberg, reciben este nombre por quienes descubrieron las características microscópicas de esta patología (1).

## **Crecimientos anormales de órganos linfoides**

**Timoma:** Cuando se originan tumores en la glándula tímica se denominan timomas, son poco frecuentes y de carácter maligno. Se asocia a varias enfermedades autoinmunitarias, como miastenia gravis, encefalitis autoinmune, síndrome de Good y anemia hemolítica (5).

**Linfadenopatías:** Los ganglios linfáticos pueden aumentar de tamaño en respuesta a un proceso infeccioso ocasionado por bacterias, hongos, virus o parásitos (1).

## **Resumen**

Algunos de los cambios genéticos como amplificaciones, mutaciones, deleciones o translocaciones van a estar ligados con el desarrollo de tumores. Desde el inicio de indagaciones sobre el cáncer resaltaba el término “vigilancia inmunológica”; en teoría explicaba diferentes mecanismos propios del sistema inmunológico que permiten reconocer y luego atacar a las células anormales, cuando este proceso no se da, puede presentarse un tumor.

Existen múltiples factores predisponentes para desarrollar cáncer como son los pacientes en los cuales se hace un trasplante renal o han sido sometidos a procedimientos de inmunosupresión, el uso de sustancias citotóxicas, radioterapia y la edad.

El desarrollo del cáncer a su vez puede ser asociado a procesos infecciosos producidos por microorganismo o agentes patógenos, tales como: el virus de Epstein- Barr, virus de la hepatitis B y C, herpes virus 8, helicobacter pylori; los mismos que con el paso del tiempo serán los causantes de la aparición de tumores malignos.

Son distintos los factores que provocan la aparición de enfermedades proliferativas de las células del sistema inmune, pues estas pueden ser de origen benigno o maligno. No obstante, gracias al inmunodiagnóstico dirigido por los médicos se han podido detectar estas enfermedades a tiempo. A pesar de los escasos tratamientos que existen hoy en día para tratar ciertos tipos de cáncer, algunos de ellos nos han ayudado a evitar su diseminación a otros órganos o tejidos, reduciendo así la tasa muerte de individuos a nivel mundial.

## Actividades

1. En la siguiente tabla enumera y escribe algunos de los factores predisponentes para el desarrollo del cáncer.
2. Explique con sus propias palabras qué ocurre en la activación del gen de la telomerasa.


-----

-----

-----

-----

3. Complete los mecanismos de metástasis:

A.-----

B. Pérdida o mutación del gen P53.

C.-----

D.-----

E. Producción del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ )

4. Complete la definición con el concepto correspondiente:

<b>Gammopatía monoclonal</b>	<b>Linfoma de Burkitt</b>	<b>Virus de Epstein-Barr</b>
------------------------------	---------------------------	------------------------------

----- En esta enfermedad hay un incremento, hasta de tres g, de inmunoglobulinas de origen monoclonal. No hay lesiones líticas óseas, ni anemia, ni hipercalcemia.

\_\_\_\_\_ Este virus parece ser responsable del linfoma de Burkitt y de los linfomas que aparecen a raíz de la inmunosupresión en los trasplantados.

\_\_\_\_\_ Se debe a una traslocación cromosómica conocida como C-MYC que da lugar al desarrollo de este linfoma que tiene una evolución muy agresiva; representa el 40% de los linfomas de niños.

**5.** Todas son características del mieloma múltiple, excepto:

- a) Se debe a la proliferación maligna de un clon de células plasmáticas, que producen una inmunoglobulina homogénea.
- b) Clínicamente se caracteriza por propensión a infecciones, anemia, destrucción ósea, hipercalcemia y falla ósea.
- c) El mieloma múltiple constituye el 10% de los cánceres hematológicos y el 1% de todos los tumores malignos.
- d) La proliferación monoclonal solo es de la inmunoglobulina de la clase A.
- e) La proliferación de células plasmáticas se acompaña de dolor óseo y lesiones líticas.

## Glosario

- 1. Células pilosas** Es una enfermedad linfoproliferativa de curso indolente que se caracteriza por citopenias, esplenomegalia y presencia de células vellosas en sangre periférica y médula ósea.
- 2. Eritrodermia:** Síndrome del hombre rojo es una inflamación de la piel exfoliativa generalizada, que involucra el 90% o más de la piel del paciente.
- 3. Hepatoma:** Forma corta para referirse al carcinoma hepatocelular. El tipo más común de cáncer primario del hígado que se origina en las células principales del hígado.
- 4. Histología:** Parte de la biología que estudia la composición, la estructura y las características de los tejidos orgánicos de los seres vivos.
- 5. Inmunosuprimido:** Una persona es inmunodeprimida cuando se reduce su capacidad para combatir infecciones y otras enfermedades.
- 6. Leucemia:** Es un tipo de cáncer de la sangre que comienza en la médula ósea, el tejido blando que se encuentra en el centro de los huesos, donde se forman las células sanguíneas.
- 7. Linforreticular:** Comprenden los ganglios linfáticos, bazo, timo, los tejidos linfoides asociados con el tubo digestivo, la médula ósea en su función no hematopoyética, y linfocitos y macrófagos esparcidos en el organismo.
- 8. Lisozima:** Enzima bactericida que impide infecciones y que está presente en numerosas sustancias segregadas por los seres vivos, como las lágrimas, la saliva o la leche.
- 9. Mieloma:** Tumor formado por células de la médula ósea.
- 10. Mitosis:** Proceso que ocurre en el núcleo de las células eucariotas y que precede inmediatamente a la división celular; reparto equitativo del material hereditario (ADN) característico.
- 11. Neovasos:** Son pequeños vasos sanguíneos que se generan en las zonas del ojo afectadas por la isquemia falta de riego cuya aparición rápida, masiva y desordenada provoca graves perturbaciones en el ojo.
- 12. Polisegmentados:** Es una anemia macrocítica normocromica y bandas gigantes.
- 13. Prurito:** Picor que se siente en una parte del cuerpo o en todo él y que provoca la necesidad o el deseo de rascarse; es un síntoma de ciertas enfermedades de la piel y de algunas de tipo general.
- 14. Reticuloendoteliosis:** La reticuloendoteliosis designa un grupo de síndromes patológicos causados por el grupo del virus de la reticuloendoteliosis de los retrovirus aviares.
- 15. Rituximab:** Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une de forma específica a la molécula CD20 humana.

**16. Telomerasa:** Es una enzima que se encarga de la adición de desoxirribonucleótidos a los extremos de los telómeros, pero dicha adición está dirigida por una secuencia de ribonucleótidos o ARN.

**17. Oncogén:** Gen que ha mutado y contribuye al desarrollo de un cáncer. En su estado normal, no mutado, los oncogenes son llamados proto-oncogenes.

**18. Gen supresor:** Gen que reduce la probabilidad de que una célula en un organismo multicelular se transforme en una célula cancerígena, se encuentran en las células normales.

**19. Tirosina:** Aminoácido aromático, se usa para detectar proteínas por absorción de luz, al igual que la fenilalanina y el triptófano.

**20. Linfoma:** Es un cáncer que se desarrolla en las células blancas del sistema linfático; pueden incluir ganglios linfáticos agrandados, pérdida de peso inexplicable y fatiga.

## Referencias bibliográficas

1. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
2. Leukemia and lymphoma society. LLS. [Online]. 2020. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_cutaneoustcelllymphoma\\_0.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_cutaneoustcelllymphoma_0.pdf).
3. Perez Paz L, Alvarez Morales F, Garcia Fundora O, Hernández Flores A, Moreno González R. Linfoma de Burkitt. A propósito de un caso. *Mediciego*. 2014; 20 (2).
4. Belloti Mustecic M, Zylberberg I, Stavaru Marinescu B, Guerra Muñoz M, Sastre Pérez J. Diagnóstico de mieloma múltiple a raíz de una lesión osteolítica mandibular. *Rev Esp de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2016; 38 (4).
5. Reyes Trujillo JC, Martínez Téllez E, Belda Sanchis J. El timoma, ¿es una enfermedad sistémica?. *Archivos de bronconeumología*. 2017; 55 (5).

# Inmunodeficiencias Primarias (Congénitas) Secundarias (adquiridas) S.I.D.A <sup>1</sup>

## Objetivos

- Identificar los tipos de inmunodeficiencias y como afectan en nuestro organismo.
- Clasificación VIH como principal causa de Inmunodeficiencia.
- Mecanismo del virus del VIH en nuestro organismo.

## Introducción

Las inmunodeficiencias son un grupo heterogéneo de enfermedades debidas a alteraciones en el sistema inmune. Estas alteraciones pueden ser causadas por un defecto genético en algún componente del sistema inmune, denominándose inmunodeficiencia congénita, o bien por una alteración posnatal en el organismo, denominándose inmunodeficiencia adquirida. Las consecuencias clínicas son infecciones repetidas o atípicas, y el tipo de infección nos puede ayudar a localizar el defecto primario. Las infecciones por bacterias piógenas y hongos son indicativas de un defecto en la función de los fagocitos.

Los defectos de linfocitos B se asocian a infecciones por patógenos extracelulares. Las infecciones causadas por patógenos intracelulares se asocian, en cambio, a un defecto en los linfocitos T. Estas inmunodeficiencias suelen tener mayores consecuencias clínicas, afectando a menudo no solo a los linfocitos T, sino también a la inmunidad mediada por células B o macrófagos. Esto se debe al papel central que ocupa la célula T, coordinando tanto la respuesta humoral como la celular.

---

<sup>1</sup>En el presente capítulo estudiaremos las inmunodeficiencias que pueden ser causadas por un defecto genético o bien por una alteración posnatal en el organismo,



# Inmunodeficiencias Primarias

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades causadas por defectos genéticos que afectan la producción de las diferentes células del sistema inmune y su funcionamiento en la periferia y las moléculas que estas producen, alterando el desarrollo, el mantenimiento y la regulación de las respuestas inmunes que agrupa a las inmunodeficiencias primarias como un espectro de anormalidades inmunológicas más amplio y frecuentemente asociado a alteraciones en otros sistemas.

## Clasificación

Son ocho categorías: (4 Clásicas)

- 1) Las combinadas de los linfocitos T y B.
- 2) Las deficiencias predominantemente de anticuerpos.
- 3) Las que afectan el número y la función de las células fagocitadas
- 4) Las que comprometen el sistema de complemento las otras cuatro categorías incluyen:
  - 1) Enfermedades por desregulación inmune.
  - 2) Defectos en la inmunidad innata
  - 3) Enfermedades autoinflamatorias
  - 4) Síndromes bien definidos

## Inmunodeficiencias combinadas de los linfocitos T y linfocitos B

Afectan a la función y desarrollo de los linfocitos T, que se asocia a un deficiente número de anticuerpos por defectos intrínsecos o extrínsecos de los linfocitos B. En lactantes menores con infecciones graves se inician en los primeros meses de vida y son causadas por bacterias gram+ y gram-, virus, hongos, protozoos, que afectan a hígado, pulmones, bazo, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal y piel.

En el grupo de las IDCs T-t-B+ la más frecuente es la variante ligada al cromosoma X que resulta de mutaciones en el gen que codifica con la proteína cadena gamma común que hace parte de los receptores para las IL2, 4, 7, 9, 15 y 21.

Las causas de IDCs T-B+ la más frecuente es la debida a mutaciones en el gen ADA que codifica para la enzima desaminasa de adenosina o ADA que lleva a la acumulación intracelular de metabolitos proapoptóticos en linfocitos.

El síndrome de omenn se caracteriza por su inicio temprano con eritrodermia descamativa, diarrea crónica, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías, acompañadas de LT normales pero elevados en número.

## **Deficiencias predominantes de anticuerpos**

Estas enfermedades afectan la producción de anticuerpos debido a defectos en el desarrollo, maduración o función de los LB. Se manifiestan más en la niñez con infecciones recurrentes moderadas y graves que afectan a los tractos respiratorios y gastrointestinales.

*Deficiencias de los anticuerpos con reducción severa de todos los isotipos de Ig en suero y LB bajos o ausentes:* Este grupo incluye las agammaglobulinemias congénitas se manifiestan en los cuatro a seis meses de vida con infecciones bacterianas del tracto respiratorio, piel, tracto gastrointestinal.

*Deficiencias de anticuerpos con reducción severa de al menos dos isotipos de Ig en suero y LB normales o bajos:* Este grupo está constituido por la inmunodeficiencia común variable, síndrome que se manifiesta en la niñez o en las dos o tres primeras décadas de la vida con distribución normal en ambos sexos.

*Reducción marcada de IgG e IgA en suero con igm normal o elevada y LB normales:* Este grupo incluye mutaciones en los genes desaminasa de citidina inducida por activación y uracilo-n-glicosilada regulan el cambio de isotipo y la hipermutación somática en los órganos linfoides secundarios. Se manifiestan en los primeros años de vida con susceptibilidad a infecciones. Deficiencias de cadenas livianas o de un solo isotipo con lb normales este tipo de mutaciones son en las cadenas pesadas como IgG, IgA, IgE o de cadena liviana kappa estos pacientes suelen ser asintomáticos aunque pueden presentar infecciones.

## **Síndromes de Inmunodeficiencias bien definidos**

**Síndrome de wiskott-aldrich**, resulta de la mutación del gen WASP que se expresa fundamentalmente en células hematopoyéticas y regula el citoesqueleto se presenta en los primeros meses de vida con una triada trombocitopenia, diátesis hemorrágica y eczema crónico.

**Ataxia- telangiectasia**, una enfermedad que resulta de la mutación del gen ATM que codifica con la proteína que monitoriza la integridad del ADN esta enfermedad produce anormalidades cromosómicas los pacientes presentan ataxia seguida de telangiectasia acompañada de otras infecciones.

## Síndromes por desregulación inmune

Síndrome de Chediak-Higashi enfermedad causada por mutaciones en el gen CHS1 que codifica para la proteína CHS1/ LYST este síndrome se diagnostica en la primera década de la vida se caracteriza por infecciones bacterianas recurrentes, albinismo oculocutáneo.

### **Deficiencia del número o la función de las células fagocíticas**

*Neutropenias congénitas graves:* Es un síndrome caracterizado por números de neutrófilos inferiores a 200/ul, resultado de alteraciones en la maduración de los promielocitos en la médula ósea.

*Deficiencias de la adhesión leucocitaria:* La deficiencia leucocitaria tipo I es causada por mutaciones en el gen ITGB2 que codifica con el CD18, los pacientes presentan infecciones recurrentes graves de la piel y los tractos respiratorios.

*Síndrome de susceptibilidad mendeliana a infecciones por micobacterias:* Es causado por defectos genéticos que perturban el eje de señalización de las citocinas IL 12/IL 23/IFN- $\gamma$  que conectan la respuesta inmune en LT a los monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos NK, esencial para respuestas celulares contra infecciones producidas por microorganismos celulares.

### **Defectos de la inmunidad innata**

Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia: La clínica del paciente consiste en displasia ectodérmica con hipo o atricosis, anomalías dentales y displasia ungueal e inmunodeficiencia, con infecciones recurrentes graves y septicemia, que llevan a la muerte temprana. Se ha encontrado una variante genética ligada al cromosoma X por mutaciones hipomórficas en IKBKG que afectan la señalización intracelular mediada por el factor de transcripción NF- $\kappa$ B.

## Síndromes Autoinflamatorios

Corresponden a defectos genéticos que afectan proteínas críticas para el control de la respuesta inflamatoria y llevan a la aparición temprana de episodios recurrentes de inflamación.

La mutación del gen AR, en el gen MEFV causan la fiebre mediterránea familiar mientras que las mutaciones en el gen quinasa de mevalonato causan deficiencia de MK o síndrome de hiper-IgD.

- **Deficiencias del complemento de ataque a la membrana:** este complejo es necesario para llevar a cabo la lisis de microorganismos extracelulares encapsulados como Neisseria una bacteria gram negativo.
- **Deficiencias de C5, C6, C7, C8:** continúan manifestando cuadros clínicos.

- **Deficiencia de proteínas reguladoras:** la deficiencia de una proteína reguladora del complemento puede llevar a cambios extremos como la activación excesiva del sistema y provocar enfermedades secundarias a una liberación funcional de un factor.

### **Angioedema hereditario**

Tiene origen en mutaciones provocadas en el gen C1INH el cual codifica el inhibidor C1 esterasa que es un inhibidor fisiológico de proteasas que mantienen la homeostasis de los sistemas del complemento y de la coagulación.

## **Síndromes genéticos asociados con anomalías inmunes**

Son enfermedades donde las manifestaciones clínicas presentes no guardan relación con algún defecto en la inmunidad. La presencia de estas enfermedades se da debido a anomalías causadas durante la embriogénesis que resultan de mutaciones de tipo cromosómicas o genéticas donde algunas de ellas tienen etiología desconocida, pero en ciertos casos se deben a exposiciones a agentes teratógenos.

## **VIH y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida**

El Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es la enfermedad causada por la infección del Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), se caracteriza por presentar inmunosupresión profunda acompañado de infecciones oportunistas, tumores malignos, emaciación y degeneración del sistema nervioso central. El VIH infecta a células especialmente del sistema inmunitario mediante la alteración o anulación de sus funciones, presentando así un deterioro progresivo del mismo a lo que se conoce como "Inmunodeficiencia". Afecta principalmente a los linfocitos T CD4 cooperadores, macrófagos y células dendríticas.

En la década de los ochenta se identificó por primera vez una epidemia por VIH donde el grado de mortalidad y morbilidad causado por VIH es enorme y cada vez continúa aumentando. Alrededor del mundo se ha manifestado en cerca de 50 a 60 millones de personas y provocado fallecimientos en cerca de 22 millones de personas adultas y niños. Actualmente casi 35 millones de personas aún viven con la infección del virus y síndrome.

## Características moleculares y biológicas del VIH

El VIH es un retrovirus perteneciente a la subfamilia de los lentivirus. Los lentivirus son retrovirus exógenos no oncogénicos los cuales desarrollan infecciones persistentes, para así dar lugar a enfermedades de largos periodos de incubación. Su prefijo lenti hace referencia a la capacidad que tienen para instalarse en organismos infectados durante largos periodos de tiempo.

Los lentivirus presentan un genoma de ácido ribonucleico es decir de ARN más extenso en comparación con otro virus, tienen la capacidad relevante de codificar genes esenciales que permitan la regulación de la expresión propia en células infectadas. Se han identificado dos tipos de VIH, el VIH-1 y VIH-2.

- **VIH-1:** se considera una de las causas más frecuentes de desarrollar SIDA.
- **VIH-2:** se diferencia en su estructura genómica y antigenicidad, presenta una forma de SIDA más lenta y ligera que la provocada por el tipo 1.

## Estructura y genes del VIH

El VIH presenta una bicapa lipídica externa, tipo envoltura, proteínas de membrana del huésped, glicoproteínas virales asociadas en trímeros y tetrámeros. Cada partícula infecciosa de VIH consta de dos cadenas idénticas de ARN localizadas dentro de un núcleo de proteínas víricas, rodeadas por una capa de fosfolípido que deriva de la membrana de la célula del anfitrión. Las repeticiones terminales largas (LTR) en cada extremo del genoma se encargan de regular la expresión de los genes víricos, integración del virus en el genoma del anfitrión y la replicación vírica.

- **Secuencia gap:** encargada de codificar proteínas estructurales del núcleo.
- **Secuencia env:** se encarga de codificar glicoproteínas de cubierta gp120 y gp41, asociadas en forma no covalente entre sí, y necesaria para la infección de células.
- **Secuencia pol:** se encarga de codificar la transcriptasa inversa, integrasa y proteasas víricas indispensables para la replicación del virus.

## Ciclo vital del virus

El ciclo vital del VIH por lo general sigue los mismos ciclos que los demás retrovirus. Una vez que el virus alcanza a una célula diana y logra penetrar mediante la membrana plasmática, la RT se encarga de convertir el ARN viral en ADN. El ADN retrotranscrito es llevado, transportado hacia el núcleo y es integrado al ADN celular, este proceso se media por una enzima IN. Debido a las diferentes características de estos virus, el ADN proviral se encuentra flanqueado por las regiones LTR con funciones reguladoras importantes. Luego de la integración, el ADN retroviral (provirus) expresa ARN viral por medio de la maquinaria celular. El ARN genómico

en conjunto con las proteínas virales se ensamblan en la partícula viral, que sale de la célula y se encarga de infectar células nuevas por medio de la unión a receptores celulares específicos.

La gp120 y gp41 se expresan en la membrana plasmática de células infectadas antes de la liberación del virus, pueden permitir la fusión intercelular de una célula sin infectar que expresan CD4, los correceptores, genomas del VIH pueden pasar de forma directa entre células fusionadas.

### **Patogenia de la infección por VIH y SIDA**

El comienzo de la enfermedad por VIH se manifiesta como una infección aguda la cual controla en parte la respuesta inmunitaria adaptativa, para luego progresar a una infección crónica progresiva en los tejidos linfáticos periféricos. El virus suele ingresar por medio del epitelio mucoso.

La infección puede dividirse en acontecimientos:

**Infección aguda:** caracterizada por infección de linfocitos T memoria CD4 presente en los tejidos mucosos linfáticos y muerte de células infectadas. Al ser los tejidos linfáticos el mayor reservorio de linfocitos T del cuerpo una pérdida local significa una reducción considerable de linfocitos. Al final de las dos semanas de la infección puede llegar a destruirse una gran cantidad de linfocitos T CD4.

**Infección crónica:** caracterizada por la presencia de diseminación del virus, viremia, desarrollo de respuestas inmunitarias del anfitrión. Las células dendríticas del epitelio en zonas de entrada del virus capturan el virus y luego migran hacia los ganglios linfáticos.

### **Transmisión del VIH y epidemiología del SIDA**

Es posible que el VIH se transmita de una persona a otra por medio de tres vías:

1. Contacto sexual: considerado el modo de transmisión más frecuente entre parejas de todos los sexos.
2. Transmisión de la madre al niño: considerado como la causa más frecuente de casos pediátricos, además de que la leche materna puede otro modo de transmisión.
3. Inoculación en receptores de sangre o hemoderivados: el compartir agujas entre consumidores de drogas por vía IV, transfusiones de sangre se consideran otro modo frecuente de contraer VIH y sida.

### **Evolución clínica de la infección por VIH**

La fase aguda de esta patología también se denomina como síndrome de VIH agudo, se caracteriza por ser el periodo de viremia el cual presenta síntomas inespecíficos de infección. Existe una gran cifra de virus presente en el plasma y así mismo una reducción de la cantidad de linfocitos

T CD4, aunque el número de LT CD4 sanguíneos puede volver a la cantidad normal. En varios pacientes, la infección permanece en estado culto y sin la presencia de síntomas.

La fase crónica de latencia clínica puede durar varios años, durante todo este tiempo, el virus permanece dentro de los tejidos linfáticos y la pérdida de TCD4 se repone mediante progenitores. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos o bien sufrir leves infecciones. Al final de 2 o 6 semanas de la infección, la concentración de plasma del virus se logra estabilizar en un punto de ajuste particular que difiere entre otras personas.

Esta enfermedad producida por el virus llega hasta una fase final denominada como SIDA, cuando la cantidad de LT CD4 disminuye por debajo de 200 células/nm. Cabe destacar que la viremia en pacientes con VIH puede aumentar la replicación vírica en reservorios diferentes a linfocitos T acelerándose sin control.

## **Inmunodeficiencia secundaria por malnutrición**

Existe un inadecuado aporte tanto de proteínas como carbohidratos y grasas, donde un niño malnutrido puede enfermarse con facilidad y un niño enfermo desarrolla la enfermedad con mayor rapidez.

La malnutrición proteica calórica, es una de las causas más frecuentes de muerte porque no existe una respuesta suficiente frente a las infecciones. Kwashiorkor o Marasmo son nombres clínicos de la malnutrición crónica, que afecta a los linfocitos y a la producción de citocinas, a parte hay una deficiencia en las barreras naturales como la piel, secreciones, mucosas.

Un sistema como el inmune, cuya función depende de una efectiva división y diferenciación celular y de una constante y activa síntesis proteica, es un sistema altamente dependiente de energía. Además, cada paso en las diferentes vías de síntesis de las moléculas participantes involucra enzimas, las que, a su vez, utilizan diversos cofactores. Es fácil suponer, por lo tanto, que la función inmunológica se deteriorara al existir un trastorno del metabolismo energético o una carencia de cofactores.

### **Deficiencias de vitaminas**

La vitamina A, la riboflavina, y también la piridoxina son efectivas contra infecciones. Mientras que las vitaminas antioxidantes A, E y C, y los betacarotenos ayudan a la respuesta inmune.

La vitamina A su deficiencia se asocia a infecciones tales como: sarampión, diarrea e infecciones del tracto respiratorio. Su deficiencia altera las barreras mucosas, a la vez disminuye PMN, Mo y células NK.

La vitamina C vitamina oxidorreductores ayuda a la supervivencia de células inmunes aumenta la producción de citocinas y de óxido nítrico previamente inducida por los macrófagos y también regula las especies reactivas de oxígeno.

Vitamina D interviene en el metabolismo del hueso, entre sus propiedades tenemos:

- Propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.
- Regula la activación de las células presentadoras de antígenos DC.
- Modula la función de LTreg e IL-10.
- Su deficiencia se asocia a vulnerabilidad a enfermedades autoinmunes e infecciones por micobacterias.

La vitamina E es un nutriente liposoluble presente en muchos alimentos. En el cuerpo dicho nutriente actúa como antioxidante, al ayudar a proteger las células contra los daños causados por los radicales libres. Los radicales libres son compuestos que se forman cuando el cuerpo convierte los alimentos que consumimos en energía. Las personas también están expuestas a los radicales libres presentes en el ambiente por el humo del cigarrillo, la contaminación del aire y la radiación solar ultravioleta.

- Potente antioxidante
- Favorece la respuesta mediada por macrófagos
- Influye en la función de los LTreg
- Mejora el eczema y reduce los niveles séricos de IgE. Deficiencias de oligoelementos
- Promueve la maduración, activación y función de los linfocitos T.
- Ayuda a mantener la integridad de la piel y membranas mucosas.
- Su deficiencia se hace notar en la malnutrición proteica
- En pacientes tuberculosos el zinc está bajo.
- Deficiencia de zinc contribuye a la vulnerabilidad de infecciones en la infancia.
- Deficiencia produce linfopenia, disminución de LT Y LB.
- Deficiencia se hace notar en la acrodermatitis enteropática que es un defecto genético autosómico recesivo.

### **Inmunodeficiencias secundarias por enfermedades organoespecíficas**

Enfermedades renales como: el síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica son principales causas de inmunodeficiencias secundarias. En el síndrome nefrótico hay pérdidas de proteínas e hipogammaglobulinemia dejando escapar IgE e IgM. Afecta directamente a la respuesta inmune mediada por linfocitos T, estas enteropatías perdedoras de proteínas se dan de diferentes formas: Enfermedades que dañan la mucosa intestinal como colitis ulcerativa, esprue tropical o enfermedades que producen obstrucción de los linfáticos intestinales enteritis



regional (Infecciones por VIH, disentería por shigella y tuberculosis) esta pérdida produce hipoproteinemia y edema también afecta a la inmunidad celular.

### **Inmunodeficiencias secundarias por enfermedades crónicas**

Neoplasias malignas: los tumores se forman a partir de un descuido en la vigilancia inmunológica por parte de las células NK y los LTctx al momento que el tumor inicia su desarrollo deprime el sistema inmune. Por lo tanto, los pacientes con neoplasias avanzadas tienen mayor riesgo de padecer infecciones ya que sus mecanismos de defensa tanto celular como humoral están alterados.

### **Inmunodeficiencias secundarias relacionadas con la edad**

IDS en prematuros y lactantes: En los prematuros existe una deficiencia de los PMN y la respuesta humoral. Su mayor causa de muerte son las infecciones por bacterias porque la producción de TNF- alfa por los monocitos está disminuida.

Los neonatos tienen una deficiencia en la respuesta innata y adaptativa, donde existe un retraso en la respuesta específica por LT que lleva a una vulnerabilidad de infecciones por virus.

IDS de edad avanzada: en las personas mayores hay un aumento de infecciones y procesos malignos y esto se debe a una respuesta inmune celular. Hay una limitada producción de LT y dificultad para producir células T vírgenes, disminución de LB y el proceso de cicatrización y regeneración cada vez es más lento.

### **Inmunodeficiencias secundarias por terapias inmunosupresoras e infecciones**

En trasplantes de órganos y en personas que padecen enfermedades autoinmunes. Aquí intervienen los medicamentos supresores como los glucocorticoides, ciclosporina, rapamicina entre otros, etc. El metotrexato y la ciclofosfamida son utilizados para terapia de las enfermedades autoinmunes, la radiación ionizante también deprime el sistema inmune. Pueden ser por diferentes agentes como virus: VIH, sarampión, Epstein-Barr, influenza, rabia, hepatitis B y C, rubéola, adenovirus; cualquier tipo de bacterias que se asocian a infecciones graves; hongos: *Candida albicans*; parásitos: *Trypanosoma cruzi*.

### **Inmunodeficiencia secundaria por enfermedades y neoplasias de la médula ósea**

Aplasia medular, mielofibrosis, infecciones medulares crónicas, toxicidad por fármacos o agentes químicos, son causantes de inmunodeficiencia que se originan a partir de la médula ósea. Algunas de las principales neoplasias hematológicas es la enfermedad de Hodgkin presentan hipersensibilidad retardada, rechazo a injertos, pueden estar relacionadas a neutropenia, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica.

### **Inmunodeficiencia secundaria debido a trauma y dolor**

El más común es el estrés físico agudo, lo que lleva a descargas de catecolaminas y cortisol moléculas que tienen estímulo inmunosupresor. En el trauma hay alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas además de alteraciones de las barreras mecánicas de la piel y mucosas. Los pacientes con trauma grave pueden desarrollar una respuesta inflamatoria sistémica, síndrome respiratorio del adulto y falla multiorgánica.

Diabetes mellitus: Son más vulnerables a padecer infecciones por alteraciones de la respuesta inflamatoria. Existe una alteración en la quimiotaxis de los PMN, macrófagos disminuyendo la ingestión de partículas y microorganismos infecciosos causando la enfermedad.

Asplenia congénita y adquirida: el bazo es esencial para dar respuesta inmune humoral contra microorganismos que esquivan la fagocitosis y logran entrar en la sangre. La ausencia del bazo produce inmunodeficiencia secundaria de tipo humoral debido a la baja de anticuerpos contra polisacáridos.

## Actividades

1) Escriba la clasificación de las inmunodeficiencias primarias

---

---

---

---

2) Cómo afectan las inmunodeficiencias combinadas de los linfocitos t y linfocitos b en los lactantes.

---

---

---

---

3) Describa las deficiencias del complemento.

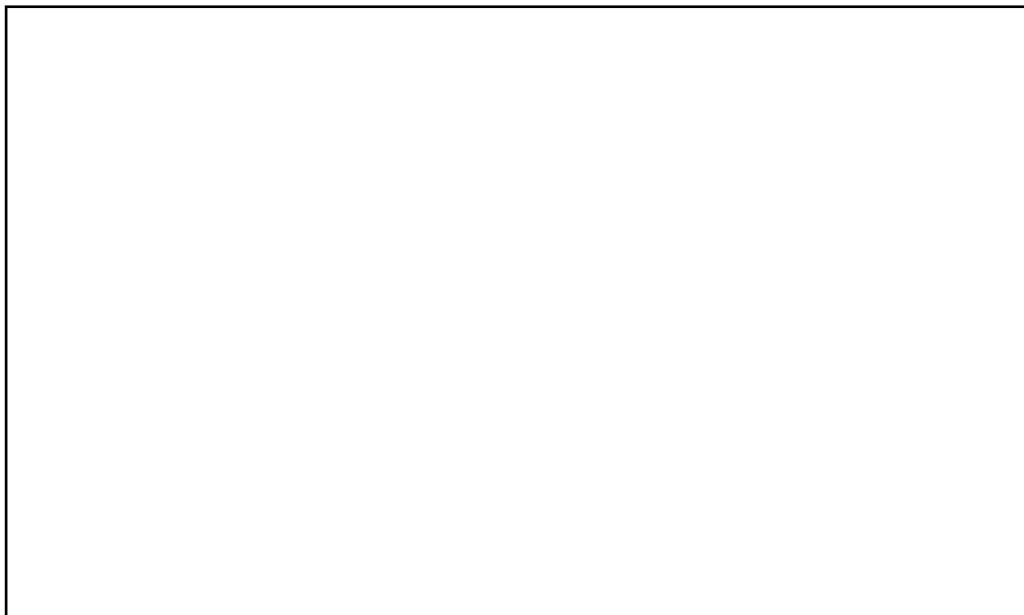
---

---

---

---

4) Dibuje el ciclo de infección del vih rq- receptor de quimiocina.



## Referencias bibliográficas

1. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
2. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
3. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 9a ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
4. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. Inmunología Básica y Clínica. 1a ed. Machala: 2015.
5. Santana A, Domínguez C, Lemes A, Molero T, Salido E. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Rev Diagn Biol. 2003; 52 (1): 07-18. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-)
6. Regueiro JR, López C, Rodríguez S, Martínez E. Inmunología Biología y patología del sistema inmunitario de J.R Regueiro González. España: Panamericana: 2012.

# Hipersensibilidad<sup>1</sup>

## Objetivo

- Reconocer los mecanismos de hipersensibilidad, la clasificación de las reacciones de hipersensibilidad, así como las diferentes enfermedades atópicas se relacionan con las interacciones específicas entre antígenos y anticuerpos.

## Introducción

El término hipersensibilidad hace referencia al momento por el cual un individuo sensibilizado genera una respuesta inmunitaria exagerada frente a antígenos que por lo general son inofensivos para el organismo o en otras palabras, el individuo se vuelve sensible frente a dichos antígenos capaces de inducir respuestas alérgicas también conocidas como alérgenos. Normalmente el sistema inmune adaptativo es importante en el rol protector del huésped frente a patógenos o microorganismos, pero cuando el individuo es susceptible genéticamente frente a antígenos específicos lo cual se conoce como atopia, se producen reacciones inmunitarias exageradas que provocan daño tisular e inflamación. En algunos casos, se pueden desarrollar cuadros graves y crónicos que incluso ponen en riesgo la vida del paciente, por tal motivo es importante conocer las células inmunitarias y sus mecanismos implicados en los diferentes tipos de hipersensibilidad.

---

<sup>1</sup>En el presente capítulo se tratará todo lo relacionado con la hipersensibilidad, concepto, clasificación, mecanismos de acción y patologías asociadas, temas de gran relevancia dentro del campo de la medicina.

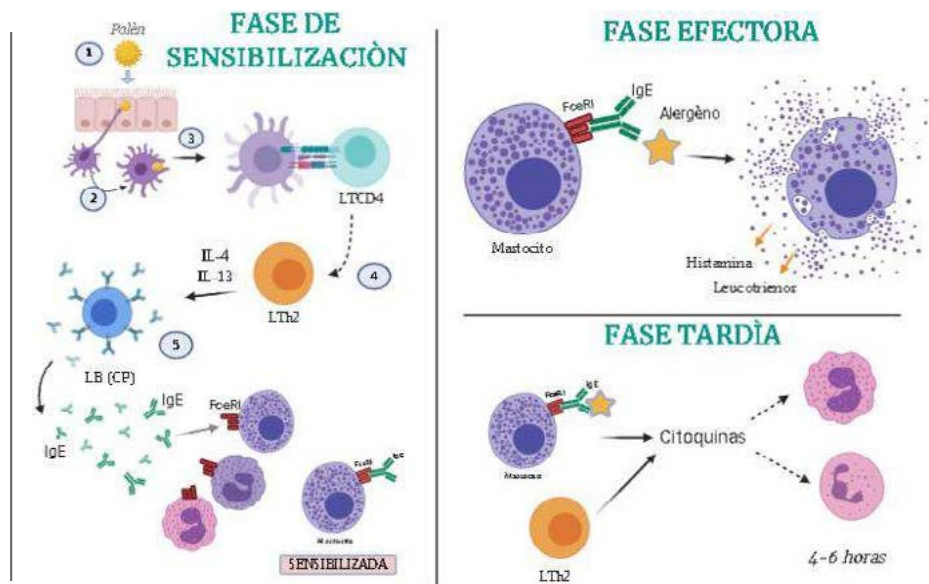
# Hipersensibilidad

Philip George Houthem y Gelly Robbin Coombs clasificaron a las respuestas inflamatorias conocidas como hipersensibilidad en cuatro tipos, teniendo en cuenta, sus elementos característicos y la velocidad de aparición del daño orgánico (1).

- Hipersensibilidad tipo I o inmediata
- Hipersensibilidad tipo II o mediada por anticuerpos
- Hipersensibilidad tipo III o mediada por inmunocomplejos
- Hipersensibilidad tipo IV tardía o mediada por células.

## Hipersensibilidad tipo I

Este tipo de hipersensibilidad está mediada por anticuerpos específicos de IgE y conlleva dos fases:



**Ilustración 100.** Resumen de los mecanismos de hipersensibilidad tipo I

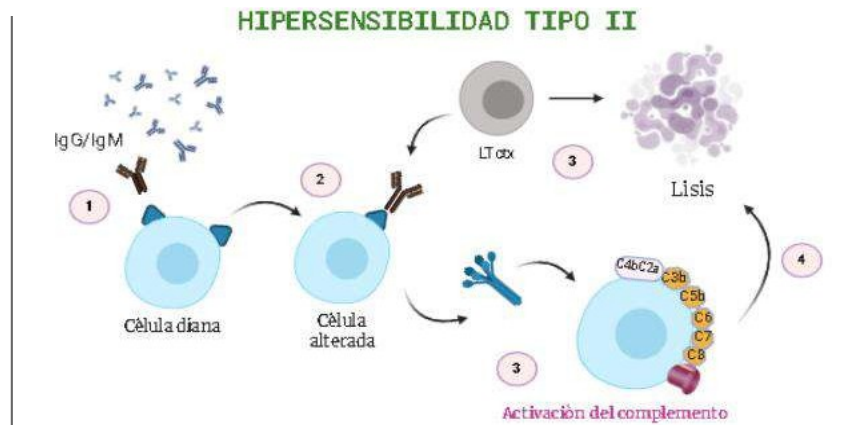
**Fuente:** Autor

**Fase de sensibilización:** Ingresar el alérgeno al individuo y este es captado por las CPA, las cuales con la ayuda de los CMH II presentan el Ag a los LTCD4, específicamente Th2 los cuales se encargan de la producción de citocinas (IL-4; IL-13) que están implicadas en la estimulación de los linfocitos B y en su diferenciación en células plasmáticas productoras de IgE, dicho anticuerpo se une a su receptor FcεRI que se encuentran en las superficies celulares como mastocitos, basófilos, eosinófilos, a este paso se lo conoce como célula sensibilizada.

**Fase efectora:** Cuando existe una re-exposición al mismo antígeno por el cual la célula está sensibilizada, se produce inmediatamente la activación del mastocito y posteriormente su degranulación lo cual producirá la liberación de mediadores inflamatorios como la histamina, leucotrienos los cuales son los encargados de la sintomatología clínica de las respuestas alérgicas (estornudos, secreción de moco, picor, prurito, etc.).

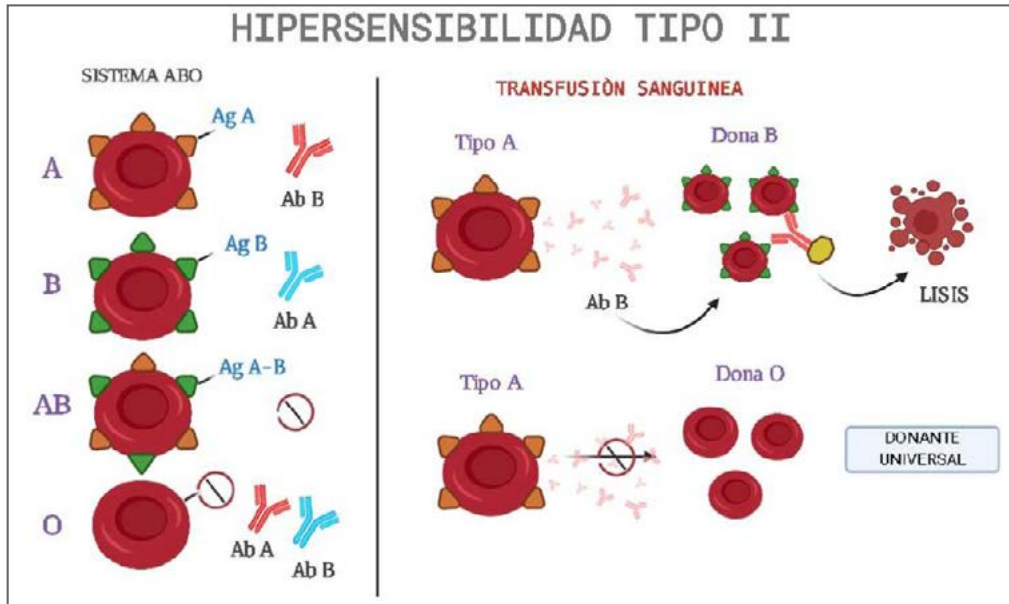
**Fase tardía:** Luego de 6-9 horas de la exposición del alérgeno se produce una situación de reclutamiento a causa de los mediadores inflamatorios liberados, lo cual conlleva al incremento de la intensidad de los síntomas clínicos en las enfermedades alérgicas.

## Hipersensibilidad tipo II



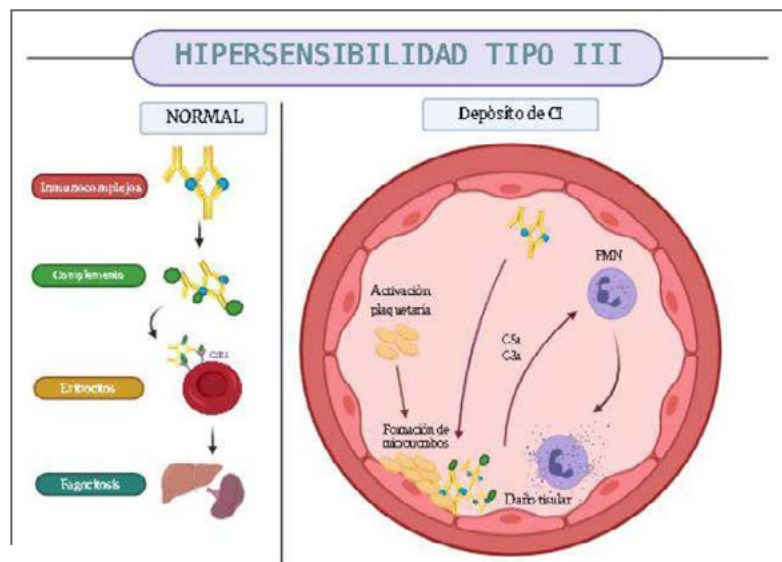
**Ilustración 101.** Esquema de los mecanismos inmunológicos de la hipersensibilidad tipo II.

La hipersensibilidad tipo II está mediada por anticuerpos de isotipo IgG/IgM los cuales van a interactuar con antígenos que se encuentran unidos a las superficies de distintas células o tejidos lo cual desencadena la activación del complemento y el reclutamiento de células inflamatorias (1). Una vez que el anticuerpo se une al antígeno este tiene la capacidad de inducir la activación del sistema del complemento el cual desencadena una cascada enzimática que concluirá con la lisis del antígeno y de la célula a la cual este se ha unido. La IgG también puede unirse al receptor de la porción Fc de IgG que se encuentra principalmente en macrófagos y células NK que concluyen en el mismo proceso de lisis celular. Un ejemplo principal para poder entender este tipo de hipersensibilidad es mediante las reacciones hemolíticas que ocurren durante las transfusiones sanguíneas como se observa en la ilustración 102.



**Ilustración 102.** Esquema de los mecanismos inmunológicos de la hipersensibilidad tipo II.

### Hipersensibilidad tipo III



**Ilustración 103.** Mecanismos de Hipersensibilidad tipo IV

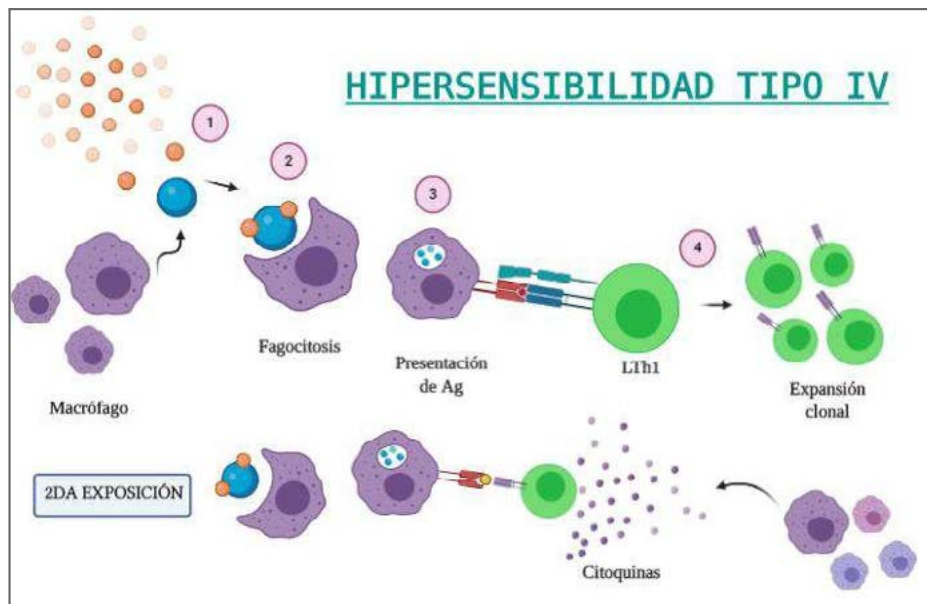


Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos solubles no degradados los cuales tienden a depositarse y acumularse en distintos tejidos como vasos sanguíneos, piel y articulaciones.

Normalmente estos inmunocomplejos se eliminan por el proceso mediante el proceso de fagocitosis, dependiendo del tamaño de los inmunocomplejos. Los de mayor tamaño son fijados por el sistema de complemento y transportados por el receptor CR1 en los eritrocitos hacia el hígado y bazo donde son eliminados por células fagocíticas (2). Los de tamaño menor en cambio resultan difícil de ser eliminados por lo que tienden a acumularse y desencadena una serie de reacciones que contribuyen a la activación del complemento, liberación de anafilotoxinas que reclutan células inflamatorias (PMN y leucocitos) que al no poder fagocitar estos inmunocomplejos liberan enzimas lisosómicas al exterior produciendo daño tisular (2).

Si el alérgeno es inyectado en la piel este dará inicio a la producción de inmunocomplejos subcutáneos que seguirán el mismo proceso anteriormente mencionado (activación del complemento, reclutamiento de células). Las plaquetas también tienen un rol importante al aumentar la permeabilidad vascular mediante la formación de microtrombos y secreción de aminas. Al no poderse eliminar los CI estos se depositan, los fagocitos liberan enzimas lisosómicas que producen daño tisular, lo cual ocurre en la reacción de arthus (3).

### Hipersensibilidad tipo IV



**Ilustración 104.** Mecanismos inmunológicos de la hipersensibilidad tipo IV

Este tipo de hipersensibilidad también se la conoce como tardía debido a que las reacciones se presentan en un periodo de 48 a 72 horas. Además, en su respuesta participan los linfocitos Th1 y los macrófagos principalmente. Una vez que el antígeno ingresa al organismo por lo general este se presenta como hapteno por lo que necesita unirse a una proteína transportadora para convertirse en inmunogénica. Los macrófagos vigilantes se encargarán de fagocitarlos y presentarlo por medio de HLA- II a los linfocitos TCD4, paso que termina con la sensibilizada la célula Th1 y su expansión clonal. Al momento en que existe una reexposición al mismo antígeno es cuando se lleva a cabo la reacción inmunitaria exagerada, donde los linfocitos Th1 liberan citocinas que se encargan del reclutamiento y activación de células inflamatorias. Este tipo de hipersensibilidad fue descrita por Robert Koch en 1882 basando en la reacción tardía que se producía en el test de la tuberculina con la administración intradérmica de la tuberculina en inclusive este se lo utiliza actualmente como un criterio diagnóstico de un proceso infeccioso por tuberculosis (1).

A continuación se resume todas las enfermedades asociadas a los distintos tipos de hipersensibilidad.

**Tabla 24.** Enfermedades comunes implicadas en las reacciones de hipersensibilidad.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I	HIPERSENSIBILIDAD TIPO II	HIPERSENSIBILIDAD TIPO III	HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV
-Rinitis alérgica	-Anemias hemolíticas	-Enfermedad del suero	-Dermatitis
-Conjuntivitis alérgica	-Púrpura trombocitopénica	-Vasculitis cutánea	-Neumonitis por hipersensibilidad
-Asma alérgica	-Leucopenia	-Eritema nodoso	-Rechazo de un aloinjerto
-Anafilaxia	-Pénfigo	-Pulmón del granjero	-Granulomas
-Urticaria	-Anemia perniciosa	-Reacción de arthus	-Nefritis intersticial aguda
-Dermatitis atópica	-Trombocitopenia neonatal	-LES	-Foto alergias por medicamentos
-Alergias físicas (frío, luz solar, calor, traumatismos)	-Síndrome de Goodpasture	-Artritis reumatoide	
-Alergia alimentaria	-Miastenia grave	-Poliarteritis	
	-Enfermedad de Raynaud	-Neumonitis por hipersensibilidad	
	-Diabetes	-Aspergilosis	
	-Enf. hemolítica del recién nacido	-Enfermedad de broncopulmonar aguda	
		-Glomerulonefritis aguda	

## Resumen

La hipersensibilidad se la define en pocas palabras como una reacción inmune exagerada frente a un antígeno denominado “alérgeno” como el polen, polvo fino, ácaro, medicamentos o ciertos alimentos son capaces de inducir una respuesta de alergia. De acuerdo a la clasificación de Houthem y Coombs esta puede ser: hipersensibilidad de tipo I o inmediata la cual está mediado por la IgE; hipersensibilidad tipo II o mediada por anticuerpos principalmente IgG/ IgM; hipersensibilidad tipo III o mediada por inmunocomplejos y finalmente la hipersensibilidad tipo IV o tardía la cual está mediada por células como LsT CD4. Cada hipersensibilidad produce diferentes estados de alergia y cuadros patológicos que han sido comentados anteriormente, por tal motivo es importante conocer los mecanismos de acción de cada tipo de hipersensibilidad para guiarlo y relacionarlo con la práctica clínica.

## Correlaciones Clínicas

**Asma bronquial:** El asma es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por: la inflamación crónica de la vía aérea, hiperreactividad bronquial y de síntomas, como episodios recurrentes de sibilancias, tos y disnea que durante la noche o en las primeras horas de la mañana, suelen manifestarse de forma exacerbada (4).

- **Etiología:** Es probable que este trastorno guarde relación con factores genéticos y ambientales.

Etimología del asma

Factores endógenos	Factores ambientales
Predisposición genética	Alergenos en espacios techados
Atopia	Alergenos en espacios abiertos
Hipersensibilidad de las vías respiratorias	Sensibilizantes de origen laboral
Género	Tabaquismo pasivo
	Infecciones de las vías respiratorias

Entre los elementos desencadenantes se encuentran los alérgenos, las infecciones virales de las vías respiratorias altas, el ejercicio e hiperventilación, el aire frío, dióxido de azufre y gases irritantes, fármacos como los bloqueadores  $\beta$  y el ácido acetilsalicílico, el estrés e irritantes tales como aerosoles domésticos y humos de pinturas (5).

- **Patogenia:** El asma es inducida través de un mecanismo de hipersensibilidad de tipo I, caracterizado por la activación de las células T CD4 en un perfil Th2, produciendo anticuerpos IgE, activación de los mastocitos, infiltración eosinofílica de la vía aérea, estimulación para la producción de moco por el epitelio, epitelio sufre hipertrofia, el tejido subepitelial y la musculatura lisa se conducen al proceso llamado remodelación de la vía aérea (4). El epitelio respiratorio, es capaz de tener un control sobre las CD que permanecen en las mucosas de las vías aéreas, con la finalidad de que estas no induzcan a respuestas inflamatorias (Th1 y Th17) que puedan conducir a una condición inflamatoria de forma persistente y al daño tisular (4). Dos citocinas desempeñaría el papel importante: la linfopoyetina del estroma tímico y la IL-33, las cuales son capaces de promover la activación de los eosinófilos y mastocitos. Además, controlan la calidad de la respuesta de los linfocitos T CD4 inducida en la mucosa respiratoria (4).

## **Formas clínicas**

### **Asma intermitente**

- Cursa en forma de episodios de disnea con sibilancias, de intensidad variable, Intercalados por períodos asintomáticos.
- La intensidad es variable desde leve a muy grave.
- Las crisis pueden estar desencadenadas por causas alérgicas o no alérgicas (infección, ejercicio, irritantes, etc.)
- Comienza en la infancia y su pronóstico es bueno, porque muchos pacientes mejoran a lo largo de los años, y en los niños incluso puede casi desaparecer en la adolescencia (3).

### **Asma persistente o crónica**

Se caracteriza por presentar síntomas continuos, siendo más intensos de madrugada.

- Requieren medicación continuada.
- Suele ser un tipo de asma de comienzo más frecuente en la época adulta y poco frecuente en la infancia, aunque en algunos casos hay un antecedente de asma intermitente en la infancia que evoluciona a asma persistente (3).
- Muchos enfermos relacionan su inicio con un cuadro viral, aunque puede estar relacionada también con la exposición alérgica o a irritantes.
- El pronóstico de este tipo de asma es peor que el intermitente (3).

## Asma atípica

En ocasiones el asma se presenta de forma atípica, y también se le conoce con el nombre de equivalentes asmáticos.

- La forma más característica es la tos seca, irritativa y persistente.
- Si el cuadro se asocia a sibilantes y a obstrucción reversible en la espirometría el diagnóstico es fácil, pero en ocasiones no hay sibilantes y la espirometría es normal.
- El test de metacolina o una prueba terapéutica con broncodilatadores y corticoides inhalados nos ayudará en el diagnóstico si la espirometría es normal (3).

**Rinitis:** La rinitis es un síndrome ocasionado por la inflamación de la mucosa de las fosas nasales, los síntomas principales que se van a presentar son obstrucción nasal y congestión. También se puede presentar prurito nasal acompañado con estornudos, pérdida del olfato y malestar general, puede o no referir un estado febril.

La rinitis afecta a un 25% aproximadamente de la población general en mayor proporción a jóvenes y adultos lo cual la sitúa como motivo muy frecuente para asistir a consulta médica (3).

- **Inmunopatología:** En un proceso de reacción alérgica se presenta en primer lugar una fase en la cual se sensibiliza a un alérgeno específico, los linfocitos B tienen la importante función de producir IgE para el alérgeno, la forma en cómo actúan las IgE es adhiriéndose a la superficie de la mucosa nasal para después ingresar y mantener contacto con el alérgeno, una vez que las IgE se encuentran en la superficie procede a liberar mediadores de la inflamación, encabezada por la histamina (3).

Estos mediadores de la inflamación son los causantes de la reacción alérgica. En cambio, otro tipo de mediadores son los responsables de la reacción alérgica tardía que se presenta entre 4 a 24h después de que hubo acercamiento con el alérgeno (3).

## Clasificación

- **Estacional:** Ocasionada por los pólenes de pastos, malezas y árboles (3).
- **Perenne:** Ocasionada por dermatofagoides en su mayor proporción por las excretas de estos ácaros que habitan en el polvo de las habitaciones y se encuentran en la piel descamada de los seres humanos (3).
- **Ocupacionales:** Ocasionados por Aero alérgenos que se encuentran en el lugar de trabajo. Los más abundantes son los animales de laboratorio, granos de trigo, polvos que constituyen las maderas y ciertos químicos (3).
- También se puede clasificar por su sintomatología en:
  - **Intermitente**
  - **Permanente**

**Urticaria:** Es un padecimiento en el que se presentan lesiones edematosas en la piel, caracterizada por que se pueden observar contornos delimitados con un halo eritematoso. Suele ir acompañada de prurito. A consecuencia de la vasodilatación y edema en la dermis se generan secuelas denominadas habones (3).

- **Inmunopatogenia:** Se produce por la liberación de mastocitos y basófilos, el responsable de las secuelas cutáneas que se presentan se atribuye a la histamina (3). Los mastocitos se encargan de liberar otros mediadores como:

- PAF mantiene su acción sobre las plaquetas generando que estas liberen serotonina, la cual se asocia como responsable de la urticaria crónica.

- Otro factor liberado es el factor quimiotáctico de los eosinófilos que genera que estas células migren hacia el foco de infección.

Los mediadores primarios mencionados anteriormente se van a encargar de activar un segundo grupo de mediadores que se presentan de forma tardía generando leucotrienos C y D (3). Se llega a la conclusión que los encargados de provocar la aparición de ronchas a nivel cutáneo son: Histamina, leucotrienos C y D, factor activador de plaqueta y bradiquinina.

**Tipos de Urticaria:** Acuagénica, frigore, por contacto, autoinmune, colinérgica, vasculitis urticaria.

## Caso Clínico

### **Sensibilización a aeroalergenos en pacientes con rinitis alérgica en Aguascalientes, México.**

Se presenta un estudio en el cual se analizaron 350 pacientes con rinitis alérgica tratados en una clínica privada en Aguas Calientes, México el objetivo de este caso clínico es describir los datos de sensibilización a alérgenos obtenidos mediante pruebas cutáneas mediante un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo (6).

De los 350 pacientes 159 fueron mujeres y 191 hombres, los alérgenos más frecuentes fueron los pastos el más prevalente fue (*Cynodon dactylon*), polenes de arboles (*Fraxinus excelsior*), ácaros del polvo *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, malezas (*Amaranthus caudatus*) y epitelios de perro y gato (6).

Gracias a este estudio se logró identificar los alérgenos que intervienen en la fisiopatología de la rinitis alérgica y sus exacerbaciones clínicas lo que nos permitió establecer medidas para prevenir este suceso y generar una mejor planeación terapéutica, tomando como referencia a la inmunoterapia como tratamiento de la enfermedad (6).

## Actividades

1. Una con líneas según corresponda:

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I

HIPERSENSIBILIDAD TIPO II

HIPERSENSIBILIDAD TIPO III

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV

Inmunocomplejos

Linfocitos T

Anticuerpos IgG

IgE

2. Indique cuales son los tipos de rinitis y urticaria según corresponda:

Rinitis	Urticaria

3. Explique el mecanismo de patogenia del asma bronquial.



## Glosario

- 1. Alérgeno:** Sustancia que puede determinar una sensibilización específica en ciertos individuos y provocar manifestaciones patológicas cuando penetra en el organismo previamente sensibilizado. Los alérgenos, al ser introducidos en el organismo, inducen la formación de anticuerpos.
- 2. Atopia:** El término atopia significa fuera de lugar, extraño, raro, distinto. Se define como una reacción inmunológica patológica de tipo alérgico por acción de anticuerpos sobre las células; tiene un componente hereditario importante y sus manifestaciones más comunes son asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica.
- 3. Prurito:** Sensación de hormigueo o irritación de la piel que provoca el deseo de rascarse en la zona. El prurito o picazón puede ocurrir en todo el cuerpo o solamente en un lugar.
- 4. Inmunocomplejos:** Un inmunocomplejo o complejo inmune es una formación de un anticuerpo enlazado a un antígeno soluble. Después de esta unión pueden ser opsonizados, procesados por proteasas o fagocitados. Estos elementos son transportados por los glóbulos rojos hacia el hígado y el bazo para volver a la circulación general, si por algún motivo son depositados por error en algunos órganos pueden causar enfermedades como la vasculitis.
- 5. Reacción de arthus:** Modelo básico de la enfermedad local por inmunocomplejos. Se trata de una reacción necrohemorrágica, que surge como consecuencia del depósito de inmunocomplejos en la pared de los vasos, lo que origina una vasculitis con necrosis de la pared vascular con la consecuente necrosis hemorrágica tisular.
- 6. Aeroalergenos:** son partículas transportadas por el aire, capaces de producir alergia respiratoria, cutánea o conjuntival.
- 7. Urticaria:** son ronchas rojizas que a veces producen picazón en la piel. Suele ser causada por una reacción alérgica a un medicamento o una comida.
- 8. Urticaria acuagénica:** es una condición rara en la cual se desarrollan ronchas con picazón (ronchas) rápidamente después de que la piel entra en contacto con el agua, independiente de su temperatura.
- 9. Rinitis:** es un trastorno que afecta a la mucosa nasal y que produce estornudos, picor, obstrucción, secreciones nasales y, en ocasiones, falta de olfato.
- 10. Ácaros:** son unos insectos de la familia de los arácnidos que no son visibles a simple vista y que viven en el polvo y se encuentran habitualmente en todo tipo de tejidos.
- 11. Dermatofagoides:** Los ácaros del polvo doméstico son unos pequeños arácnidos, no visibles a simple vista que miden de 0,2 -0,4 mm.



**12. Espirometría:** técnica de exploración de la función respiratoria que mide los flujos y los volúmenes respiratorios útiles para el diagnóstico y el seguimiento de patologías respiratorias.

**13. Pulmones hiperinsuflados:** ocurren cuando el aire queda atrapado en los pulmones y hace que se inflen en exceso, también pueden deberse a que las vías respiratorias se obstruyen o a que los sacos de aire se vuelven menos elásticos, lo que interfiere en la expulsión de aire de los pulmones.

**14. La vasculitis urticaria:** es un trastorno que se caracteriza por la inflamación de los pequeños vasos sanguíneos de la piel, los signos y síntomas son picazón y ardor en la piel afectada y las lesiones (pápulas) provocadas por la vasculitis urticaria pueden producir hematomas.

## Referencias bibliográficas

1. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
2. Regueiro J, Lòpez C, González S, Martínez E. Inmunología: Biología y patología del sistema inmunitario. 4a ed. Madrid: Panamericana; 2011.
3. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. Inmunología Básica y Clínica. 1a ed. Machala: 2015.
4. Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología. 6a ed. Buenos aires: Panamericana; 2011.
5. Longo JD, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J. Harrison's Manual of
6. Medicine. 18a ed. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
7. Suárez M, Macías J, López D, Fuentes B, Álvarez A. Sensitization to aeroallergens in patients with allergic rhinitis in Aguascalientes, Mexico. Scielo. 2019; 67 (4): 388– 93.

# Enfermedades Autoinmunes<sup>1</sup>

## Objetivo

- Conocer las diferentes enfermedades autoinmunitarias sistémicas y órgano- específicas con su respectiva etiología, características clínicas y mecanismos inmunopatológicos que realiza el organismo por una desregulación de la tolerancia inmunitaria

## Introducción

El sistema inmunitario defiende al organismo contra agresores externos e internos y las células inmunitarias generan una respuesta inmunitaria y memoria del acontecimiento. La distinción entre lo propio y extraño por parte del sistema inmune no es tan precisa debido a que en ciertas situaciones puede atacar erróneamente contra el anfitrión. Por lo tanto, las respuestas desviadas contra el propio organismo se presentan en una gran variedad de procesos inflamatorios nocivos, definidos en conjunto como enfermedades autoinmunes (1,2).

Las causas no son del todo conocidas, pero se han encontrado múltiples factores etiológicos genéticos sobre todo relacionados con los genes del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA), que su alteración pueden ocasionar la supervivencia de linfocitos autorreactivos y la pérdida de la tolerancia inmunológica. Por otra parte, los factores ambientales, principalmente por infecciones, pueden predisponer para la autoinmunidad a través de varios mecanismos entre los cuales encontramos el mimetismo molecular (reacciones cruzadas entre antígenos patógenos y autoantígenos) y la estimulación de los coestimuladores en los tejidos (3). En la siguiente tabla se presenta la clasificación de las enfermedades autoinmunitarias (4):

---

<sup>1</sup>En este capítulo se basa en el estudio de las enfermedades autoinmunitarias y cómo la desregulación del sistema inmunitario puede generar una respuesta contra nuestros propios tejidos originando un sin número de patologías.

**Tabla 26.** Clasificación de las enfermedades autoinmunitarias

Órganos comprometido	Mecanismo de daño involucrado
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Específicos</li> <li>- Sistémicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipersensibilidad tipo II o mediado por anticuerpos</li> <li>- Hipersensibilidad tipo III o mediado por inmunocomplejos</li> <li>- Hipersensibilidad tipo IV o mediado por células</li> </ul>

## Enfermedades Reumáticas

### Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, inflamatoria y crónica que puede afectar a varios órganos y tejidos, pero especialmente a las articulaciones causando sinovitis (inflamación de la cavidad sinovial) y proliferativa no supurativa (5). Se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial que conduce a la destrucción del cartílago articular y hueso subcondral debido a la respuesta inmunitaria local (6).

La patogenia de la AR se debe a consecuencia de la interacción entre los factores genéticos y ambientales, provocando una activación desviada del sistema inmunitario que genera un desequilibrio en la tolerancia inmunológica, presentación de autoantígenos a los linfocitos T y B, además de la producción excesiva de citocinas pro inflamatorias (7).

### Etiología

No se sabe qué es lo que provoca esta falla del sistema inmunitario que provoca que las células propias ataquen al organismo, pero existen factores que podrían predisponer a que esto suceda (2):

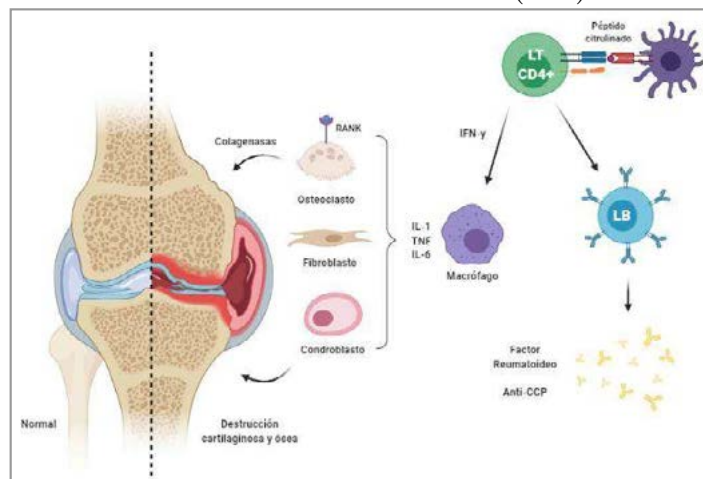
**Tabla 27.** Factores predisponentes de la artritis reumatoide

Factores	Descripción
Genético	Afección en alelos del HLA-DRB1
Epigenético	Hipometilación en las células sinoviales, sobreexpresión de citocinas inflamatorias en el fluido sinovial.
Ambiental	Tabaquismo, microorganismos patógenos (CMV, parvovirus B19, rubéola y VEB, etc.), deficiencia de vitamina D y K
Hormonal	Cantidades elevadas de estrógenos y prolactina

## Inmunopatología

La enfermedad está mediada por factores inmunes que provocan lesión articular a través de hiperplasia sinovial, infiltración linfocítica y la producción local de citocinas y quimiocinas por parte de los linfocitos, macrófagos y fibroblastos activados (8).

Se genera a causa de la pérdida de la tolerancia inmunológica, modificaciones enzimáticas, presencia de anticuerpo factor reumatoide y anti-CCP que generan el desarrollo de la sinovitis. Tanto los linfocitos Th1 y Th17, células plasmáticas y macrófagos activados se localizan en la membrana sinovial inflamada, y en estadios crónicos puede encontrarse formaciones de folículos linfáticos denominados como órganos linfoides terciarios (4-6).



**Ilustración 105.** Inmunopatología de la artritis reumatoide. Interacción de las principales células implicadas en la fisiopatología de la sinovitis y resorción ósea, liberando citocinas proinflamatorias y provocando daño tisular.

Las células de la inmunidad celular como linfocitos Th, linfocitos T citotóxicos, CPA ayudan en la liberación de citocinas y quimiocinas (IL-1, TNF, IL-6, IL-17 y IFN- $\gamma$ ) así como también la producción de anticuerpos (Ac) que ocasionan daños en los tejidos articulares. Además, promueven la liberación de enzimas proteolíticas, como la colagenasa, que producen la destrucción del cartílago de las articulaciones gracias a la activación de las células sinoviales (4,6).

Los Linfocitos B activados, gracias a las IL-6 y IL-10, generan IgM contra el segmento Fc de la IgG. Además, existe la desgranulación de los PMN incrementando la inflamación y la producción enzimática deteriorando los huesos y cartílagos debido a la actividad osteoclástica por la expresión del ligando para la citocina RANK (receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B) en precursores de osteoclastos (4,6). El diagnóstico debe ser junto con la presentación del cuadro clínico, artritis clínica, rigidez matutina mayor de 20 minutos y exámenes biológicos sistemáticos, proteína C reactiva, Ac de proteína citrulinado (Anti-CCP) y factores reumatoides (9).

## Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune sistémica que se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico a través de la generación de autoanticuerpos y depósito de que ocasiona injurias en distintos órganos y sistemas. El cuadro clínico característico es la presencia de exantemas, artritis y glomerulonefritis, aunque también es habitual la anemia hemolítica, trombocitopenia y afección del SNC debido al depósito de los inmunocomplejos en los tejidos y favorecen la inflamación local (2,4,6,8):

**Tabla 28.** Factores predisponentes del lupus eritematoso sistémico

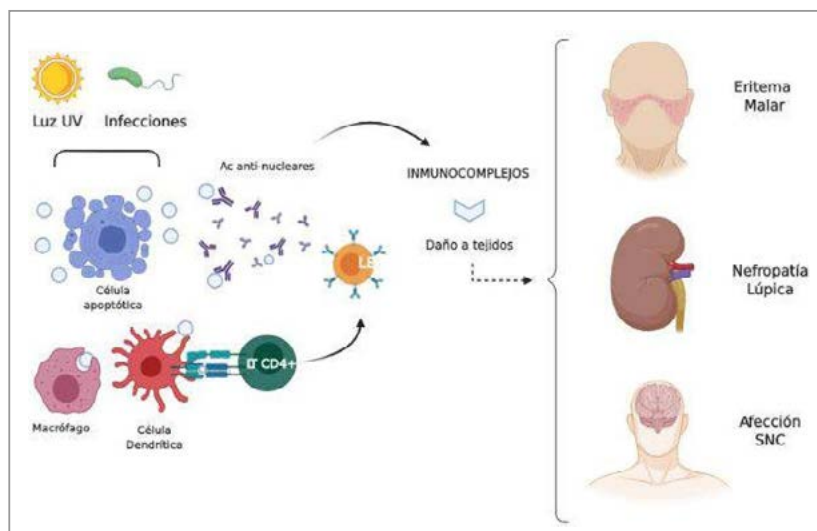
Factores	Descripción
Genético	HLA-DR2 o HLA-DR3
Epigenéticos	Inhibición de la metilación del DNA o modificación de las histonas que puede ser inducido por fármacos (hidralazina y procainamida)
Ambiental	Tabaquismo, rayos ultravioleta (UV), agentes infecciosos, medicamentos.
Hormonal	Estrógenos, anticonceptivos

Fuente: Autor

## Inmunopatología

Se presenta una hiperactividad del linfocito T y B, producción de autoanticuerpos específicos para antígenos nucleares y alteraciones funcionales de los linfocitos T (8). Estudios han demostrado una fuerte asociación entre LES y la deficiencia del factor del complemento C1q que genera una excesiva respuesta celular LTCD8 + provocando persistencia de la autoinmunidad debido a que participa en la suspensión de la activación y expansión de LTCD8 + (10).

La presencia de estímulos lesivos sobre las células del organismo ocasiona la muerte celular por apoptosis. Debido a la alteración del sistema inmunitario innato se genera una eliminación inadecuada de los cuerpos apoptóticos por parte de los fagocitos o la disminución de factores del complemento (principalmente de la vía clásica), por ende se acumulan y actúan como inmunógenos ocasionando una respuesta inflamatoria que provoca daño a los tejidos del organismo (2,4,5)



**Ilustración 106.** Inmunopatogenia del lupus eritematoso sistémico. Las interacciones de los factores ambientales y predisposición genéticas tiene como resultado respuestas autoinmunitarias anormales que generan complejos Ac-Ag que se depositan en los tejidos, activando el complemento y generando inflamación que con el pasar del tiempo se produce un daño irreversible en los órganos.

Las anomalías en los linfocitos T y B conducen a una falla de la tolerancia inmunológica, y en consecuencia se generan linfocitos autorreactivos. Los antígenos nucleares se unen a los receptores tipo Toll (TLR) y ocasionan que los linfocitos B autorreactivos desarrollen anticuerpos contra los antígenos. Los autoanticuerpos más frecuentes en pacientes con LES se encuentran los anticuerpos antinucleares (ANA) contra el ADN y antígenos nucleares de la célula diana. Por otra parte, promueven a las células plasmocitoides que liberan gran cantidad de interferones ( $IFN-\alpha$ ), aumentando la inflamación y apoptosis celular, además activan genes específicos de los polimorfonucleares neutrófilos humanos (PMN) que producen su muerte por un mecanismo denominado netosis (formación de redes fibrilares extracelulares) y por esta razón al existir una alteración en el interferón, este proceso no se realiza y por ende los PMN se acumulan destruyendo a los tejidos (2,4-6).

### Lupus provocado por fármacos

Es un estado reversible que se origina por el empleo de fármacos a largo plazo y pueden provocar un cuadro clínico e inmune similar al LES espontáneo en pacientes susceptibles genéticamente al lupus, entre estos encontramos: procainamida, hidralazina, isoniazida, clorpromazina, metildopa, minociclina y fármacos anti-TNF. Las manifestaciones clínicas características son indeterminadas, pues pueden presentarse como alteraciones articulares, pleuropericardicas, y con frecuencia como afectación del SNC y renal. La mayoría de los pacientes mejora luego de retirar el fármaco perjudicial (8,11).

# Enfermedades Endócrinas

## Diabetes mellitus tipo 1

Dentro del grupo de las enfermedades metabólicas, la diabetes es un ejemplo de la gran complejidad de los trastornos inmunológicos presentes en el área de la endocrinología.

Tres cuartas partes de todos los casos de diabetes tipo 1 se diagnostican en individuos, de menos de 18 años de edad (aunque los datos recientes que usan el score de riesgo genético sugerirían que más del 40% de los pacientes con diabetes autoinmune se diagnostican en individuos de más de 30 años. No importa que el régimen de tratamiento médico sea el mejor, este sólo puede ser eficaz si la familia y/o afectados son capaces de implementarlo. La participación familiar es un componente vital del óptimo y global cuidado de la diabetes durante la infancia y la adolescencia (4).

## Etapas de presentación patológica de la diabetes mellitus tipo 1 (4):

### > Etapa 1: autoinmunidad de células beta asintomática

La aparición de autoanticuerpos de células beta representa actualmente el signo más precoz de autoinmunidad dirigido hacia las células beta de los islotes pan-creáticos. Cuatro tipos primarios de autoanticuerpos de islotes son detectados como marcadores de la autoinmunidad de células beta: aquellos contra el anticuerpo GAD 65, insulina, antígeno de insulinoma y transportador de zinc (que tiene arginina, glutamina y triptófano como variantes) (4).

La duración de la etapa 1, puede variar de unos pocos meses a décadas. La edad más avanzada en el inicio de la autoinmunidad contra los islotes, implica el avance más lento de uno a múltiples autoanticuerpos de células beta y títulos más bajos de IAA lo cual puede a su vez predecir un cuadro clínico inicial retrasado (4).

### > Etapa 2: autoinmunidad asintomática de células beta con disglucemia.

En esta etapa, se ha perdido una considerable cantidad funcional de células beta, por lo que las pruebas bioquímicas pueden revelar tolerancia a la glucosa alterada. Hasta el momento, no se presentan síntomas. La disminución de la tolerancia a la glucosa es a menudo reflejada por una HbA 1C gradualmente creciente dentro del rango de referencia. El aumento de HbA 1C puede ser utilizado como un marcador de alta especificidad, pero la sensibilidad es pobre para el inicio clínico (4).

### > Etapa 3: Diabetes tipo 1 con sintomatología.

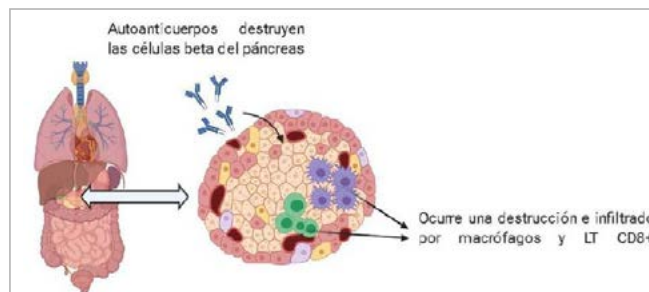
En el inicio clínico de la diabetes tipo 1, las células beta que sobreviven producen insulina insuficiente que no cubre todos los requerimientos para prevenir la hiperglucemia persistente, con sus síntomas clásicos de polidipsia, polifagia y poliuria. Después del inicio del tratamiento con insulina, aproximadamente el 80% de los niños y adolescentes experimentan remisión parcial, con requerimientos reducidos de insulina. Esto se atribuye a la secreción de insulina transitoriamente mejorada y sensibilidad a la insulina periférica (4).

### Factores ambientales y autoinmunidad en diabetes.

- Susceptibilidad genética: la susceptibilidad de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 1 (DM-1) es de incidencia hereditaria. La presencia de DM-1 en los padres aumenta el riesgo de DM-1 en la descendencia, con impronta sexual: el riesgo de diabetes es mayor cuando es el padre quien padece la enfermedad, esto se ha relacionado con ampliamente con las variantes alélicas HLA DR3 y DR4 (4).
- Factores ambientales: actuarían como factores desencadenantes de la respuesta inmune, que posteriormente se perpetúa por moléculas específicas de las células  $\beta$ . Pueden ser virus, alimentos (4).

### Características principales de la DM-1 (12):

- Aparición generalmente en la adolescencia o a los 30-40 años.
- Inicio brusco.
- Clínica cardinal: polidipsia, polifagia, pérdida de peso y poliuria (niños: enuresis nocturna)
- Periodo de luna de miel tras el diagnóstico en el que disminuye transitoriamente las necesidades de insulina.
- Asociación con otras enfermedades autoinmunes.



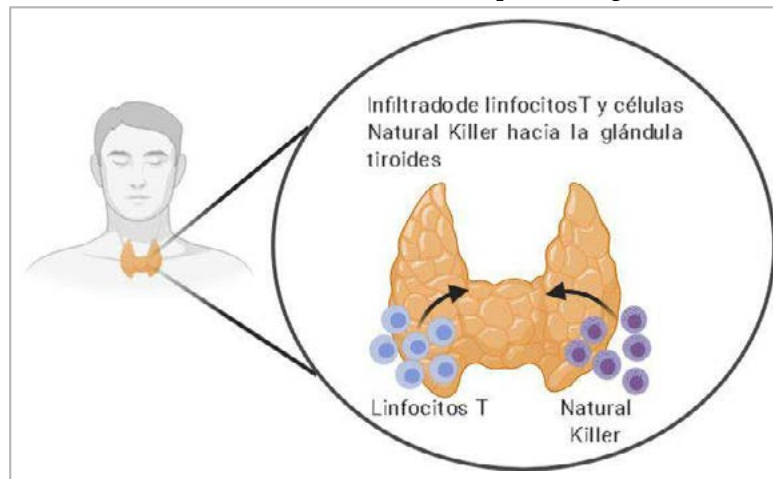
**Ilustración 107.** Inmunopatogenia de la Diabetes Mellitus tipo 1. Se destruyen las células beta por una inmunidad humoral (anticuerpos) y celular (Linfocitos T CD8+ y macrófagos) que produce una producción anormal de insulina que no cubre los requerimientos del organismo.



## Tiroiditis de Hashimoto

La tiroiditis de Hashimoto (HT) es una enfermedad autoinmune específica del órgano caracterizada por infiltración linfocítica dentro de las glándulas tiroides. HT es una enfermedad autoinmune de la tiroides, en la cual tanto las células asesinas naturales (NK) como los linfocitos T podrían estar implicadas en su patogénesis. Puede cursar con síntomas como: aumento del volumen de la glándula tiroides o bocio y disminución de su volumen con el paso del tiempo (4).

Las manifestaciones clínicas representativas en la tiroiditis de Hashimoto son (4): Trastornos con la deglución, intolerancia al frío, aumento leve de peso, fatiga, estreñimiento, piel seca.



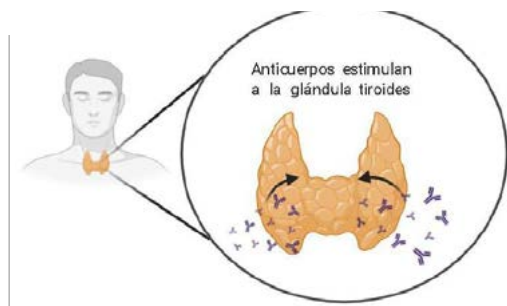
**Ilustración 108.** Tiroiditis de Hashimoto. Los Linfocitos T y células NK se han observado su implicación en el comienzo y causa de la enfermedad.

## Enfermedad De Graves-Basedow

Es una enfermedad autoinmune en la cual el receptor de TSH (TSHR) actúa como autoantígeno. Su estimulación por anticuerpos TRAb causa una secreción excesiva de hormona tiroidea y síntomas de hipertiroidismo (12).

Las manifestaciones clínicas más representativas de la enfermedad son (12):

- **Oftalmopatía:** retracción palpebral y mirada fija son signos característicos de la enfermedad, y ocurre un aumento del tono adrenérgico y suelen desaparecer tras corregir el hipertiroidismo
- **Mixedema pretibial:** la dermatopatía del Graves consiste en placas pruriginosas de piel hiperpigmentada, elevada y engrosada, con aspecto de piel de naranja, en región preti-bial que son indoloras. Es debida a la activación inmunológica de fibroblastos.
- **Acropaquia tiroidea:** dedos en palillo de tambor.



**Ilustración 109.** Enfermedad de Graves-Basedow. Los anticuerpos se unen al receptor de TSH tiroideo provocando una estimulación de la glándula que produce hipertiroidismo.

## Enfermedades dermatológicas

La piel funciona una barrera física, química e inmunológica que protege al organismo de agentes lesivos externos y disminuye la pérdida de agua. Está compuesta por dos capas una profunda conocida como dermis y una capa superficial llamada epidermis, esta última es la principal línea de defensa contra el medio ambiente y contiene estructuras que están principalmente involucradas en la función de barrera y son: el estrato córneo y las proteínas de adhesión celular (13,14). Las alteraciones en los componentes de la piel pueden causar los siguientes grupos de enfermedades:

### Enfermedades Autoinmunes inflamatorias

#### Psoriasis

Es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta al 2% de la población, e inicia frecuentemente durante la pubertad y menopausia. Se caracteriza por la formación de placas eritematosas de aspecto escamoso con bordes definidos, es de tipo recurrente, y aparece principalmente en lugares como codos, rodillas, glúteos y cuero cabelludo (15).

Las manifestaciones clínicas de la psoriasis aparecen por la hiperproliferación de los queratinocitos producida por la exposición a estímulos tales como traumatismos, infecciones por estreptococo B-hemolítico, VIH, hipocalcemia, consumo de alcohol, estrés, uso de medicamentos betabloqueadores, antimaláricos y altas dosis de esteroides. También se ha asociado a mutaciones en los alelos Cw6 y DR7 (15,16).

#### Inmunopatogenia

La psoriasis se produce a partir de una activación de los linfocitos TCD4 y aumento, de células dendríticas y macrófagos en la dermis y epidermis, estos linfocitos generan IL-2 e IFN- $\gamma$  que causan una hiperproliferación de queratinocitos con anomalías en la diferenciación y desarrollo de estos, y al mismo tiempo inducen una disminución de linfocitos T-reguladores en la piel (2).

## Dermatitis atópica (DA)

Es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, caracterizada por lesiones de ecematosas y prurito intenso, la morfología y distribución específica varía según la edad siendo más frecuentes en niños. Generalmente suele asociarse a esta enfermedad alergias como asma y rinitis (17).

### Etiología

La enfermedad es causada por la compleja interacción entre los factores ambientales y la predisposición genética del hospedador, que producen alteraciones en la barrera epidérmica que afectan la estructura y funcionamiento de la epidermis, e inflamación cutánea secundaria a anomalías en la respuesta inmune, que junto con otros factores como deshidratación, aumento del pH, incremento de la pérdida transepidérmica de agua causando así las manifestaciones clínicas típicas de la dermatitis atópica (17).

### Inmunopatología

La interacción entre los componentes que determinan la permeabilidad de la epidermis como corneocitos, queratinocitos y proteínas estructurales, es causada por la acción de los factores ya mencionados, produciendo una interferencia en el funcionamiento de la epidermis que hace que esta sea menos efectiva permitiendo la entrada de agentes irritantes, de forma que al entrar en contacto con las células del sistema inmune den lugar a la liberación de mediadores proinflamatorios (14).

Las mutaciones en el gen que codifica la filagrina (FLG) se relacionan con la pérdida de función de la barrera epidérmica, pues esta proteína es producida por los queratinocitos y es el principal componente los gránulos de queratohialina que se encuentran en la capa granulosa (2), por lo que la deficiencia de filagrina se asocian a la aparición de diversos factores, como el daño mecánico, colonización de microorganismos, humedad ambiental u alteraciones en la expresión de las citocinas las células Th2, como IL-4, IL-13, IL-17, IL-22, IL-25 o IL-31 (17)

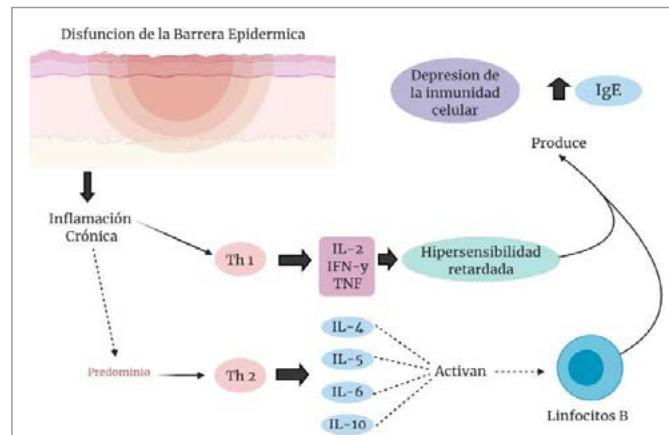
Para el estudio de la dermatitis atópica (DA) se ha dividido en extrínseca e intrínseca:

**Tabla 29.** Comparación entre DA extrínseca y DA intrínseca

Extrínseca	Intrínseca
<ul style="list-style-type: none"><li>● Niveles altos de IgE en el suero</li><li>● IgE específica para alérgenos ambientales y alimentos</li><li>● Alteración de la barrera epidérmica</li><li>● Mutaciones del FLG</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Valores normales de IgE</li><li>● Ausencia de IgE específicas</li><li>● No presenta mutaciones del FLG</li><li>● Baja expresión de citocinas Th2 e interleuquina (IL)-4, IL-5 e IL-13</li></ul>

La DA tiene una respuesta inmune bifásica que se caracteriza por una variación del fenotipo Th2 y Th1 en las fases tardías de la enfermedad, de forma que la respuesta inicial esta dada por las células y las citocinas Th2, es decir se produce un incremento de la inmunidad humoral seguida de una disminución de la inmunidad celular. De la misma forma se origina una estimulación de linfocitos B que causa el aumento de IgE y por consiguiente se produce una reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I, que activa a los macrófagos para que liberen leucotrienos (B4), y a los linfocitos T para que secretan citocinas y causan la liberación de mediadores de la inflamación. También suele estar aumentada la IgG principalmente los subtipos IgG1 e IgG4 que provocan la liberación de mediadores a través de los basófilos y mastocitos (17).

La disminución de la inmunidad celular produce un defecto en la maduración de los linfocitos T, aumentando los linfocitos T cooperadoras (Th1 y Th2) y disminuyendo los linfocitos T supresoras (TS). Los linfocitos Th1 mediante reacciones de hipersensibilidad tardía por medio de la reclutación de monocitos y macrófagos para inducir la producción de linfocitos T citolíticos; mientras que los linfocitos Th2 secretan en grandes cantidades IL-4, 5 y 13, los cuales son potentes generadores de IgE y de eosinófilos. La IL-4 e IL-13 se relacionan a la decadencia de la barrera epidérmica pues reducen los niveles de flagrina y la expresión de péptidos antimicrobianos (17).



**Ilustración 110.** Inmunopatogenia de la dermatitis atópica. La disfunción de la barrera epidérmica causada por alteraciones genéticas y ambientales da como resultado una inflamación crónica, caracterizada por la presencia de los perfiles Th1 y Th2 de los linfocitos. La disminución de IFN- $\gamma$  y producción de IL-4 desencadena el aumento de IgE y produce una disminución de las reacciones e hipersensibilidad tipo IV.

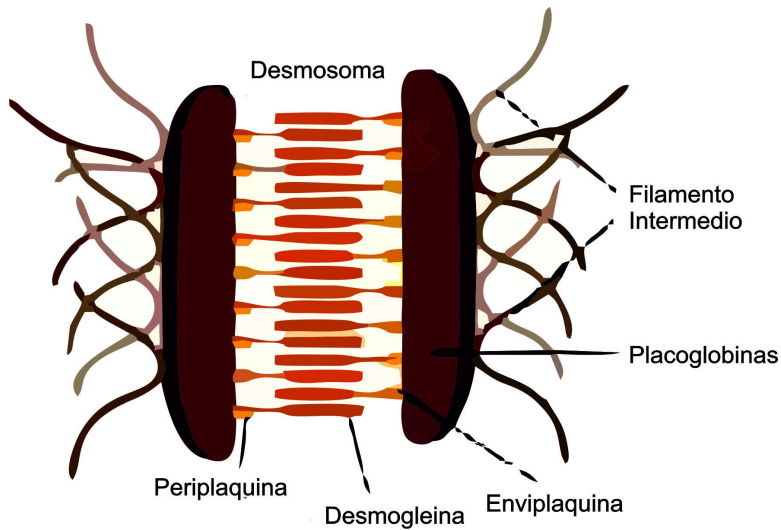
# Enfermedades autoinmunes ampollasas

## Pénfigo

Son un conjunto de enfermedades cutáneas caracterizadas por la formación de ampollas crónicas autoinmunes en la piel y mucosa. Es producida por la acción de los autoanticuerpos IgG contra los complejos de adhesión epidérmica (desmosomas) de los queratinocitos, esto causa una disminución de la adhesión celular que genera acantolisis (18,19).

## Inmunopatogenia

La respuesta inmunológica comienza con la formación de autoanticuerpos IgG contra las desmogleina ubicadas en los desmosomas de los queratinocitos, esto genera cambios en la concentración de calcio intracelular y fosfocinasa C; regulación transcripcional; y activación de las proteinasas que desencadenan la producción de ampollas (20).



**Ilustración 111.** Estructura de los desmosomas

**Fuente:** Autor

En la siguiente tabla se describe el mecanismo inmunológico por el cual se producen los principales tipos de pénfigo (19):

**Tabla 30.** Mecanismo inmunológico de los tipos de pénfigo

Clasificación de subtipos de pénfigo		
<b>Pemphigus vulgaris</b>	Mucosa dominante	Producción de ampollas en las capas profundas de la mucosa oral por los autoanticuerpos IgG anti-desmogleína 3
	Mucocutáneo	Ampollas en las capas profundas de la mucosa oral y epidermis
	Cutáneo	Formación de ampollas en las capas profundas de la epidermis por anticuerpos IgG anti Dsg3 / Dsg1
<b>Pénfigo foliáceo</b>	Se produce por una respuesta autoinmune humoral que no afecta a la mucosa y causa la formación de ampollas en las capas superficiales de la epidermis por la acción de los autoanticuerpos IgG anti-desmogleína 1.	
<b>Pénfigo paraneoplásico</b>	Ampollas cutáneas y mucosas, producidas por la acción de los autoanticuerpos IgG además de IgG anti Dsg3 / Dsg1. Clínicamente se presenta como estomatitis dolorosa y con extensas erosiones de la cavidad oral y orofaringe.	
<b>Pénfigo IgA</b>	Se caracteriza por vesículas intraepidérmicas con infiltración neutrofílica y se subdivide en dermatosis pustulosa subcorneal y tipo neutrofílico intraepidérmico.	

### **Dermatitis Herpetiforme**

Es una enfermedad dermatológica que se caracteriza por la formación de vesículas tensa sobre la base eritematosa, suele aparecer en pliegues y compromete la mucosa bucal. Se asocia a la sensación de quemazón y produce prurito intenso, el cual está seguido de rascado que puede romper las vesículas. Clínicamente se manifiesta como una enteropatía sensible al gluten o enfermedad celíaca, además los pacientes con esta afección presentan depósitos de IgA y complemento en las papilas dérmicas (2,15)

### **Epidermolisis ampollosa adquirida**

Comprende un diverso grupo de enfermedades cuyas características principales son las ampollas generadas por traumatismos mecánicos ligeros, esto hace evidente la pérdida de adherencia de los queratinocitos (15).

En este tipo de enfermedad no presenta antecedentes familiares y es similar al pénfigo ampollosa porque las ampollas son subdérmicas y se caracterizan por el depósito de IgG y C3 en la porción aminoterminal del colágeno tipo VII (15).

### **Enfermedades Neurológicas**

Enfermedad de etiología desconocida y patogenia autoinmune que se caracteriza por una inflamación crónica, desmielinización y gliosis en SNC (sobre todo de la sustancia blanca). La desmielinización produce lentificación en la conducción axonal y bloqueos de conducción (22).

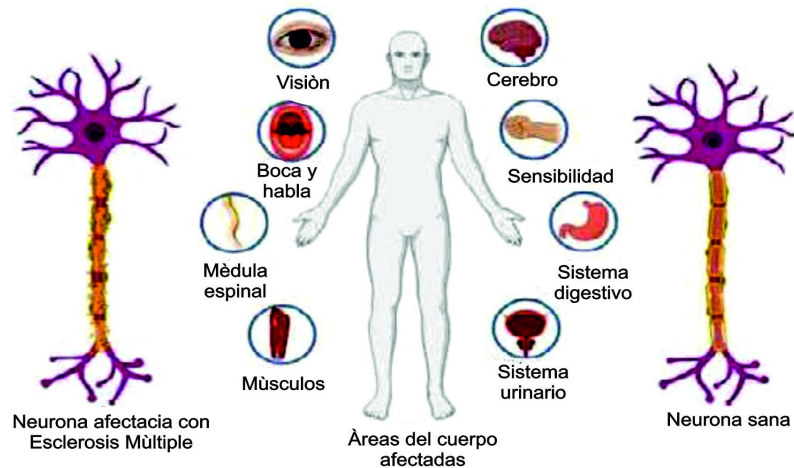
Es más frecuente en mujeres que en los hombres, en donde se ha considerado el pico de inicio de enfermedad a la edad de 35 años. Además es muy frecuente en personas de raza blanca y Europa en donde los factores ambientales serían responsables del inicio de la patología, entre estos están: déficit de vitamina D, baja exposición solar, tabaquismo, infección por el virus de EpsteinBarr (22).

### **Inmunopatología**

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos T reactivos frente a la proteína básica de la mielina (PBM) o la proteína proteolipídica (PPL). En las lesiones o placas de desmielinización agudas hay un infiltrado de células T CD4+ y macrófagos que se han detectado. Cuando la placa se cronifica, predominan los linfocitos B y T CD8+. Además, aparecen niveles altos de inmunoglobulinas en LCR (21).

### **Signos y síntomas (22):**

- Alteración de la sensibilidad.
- Alteración motora.
- Disfunción del tronco cerebral.
- Alteraciones visuales.
- Afección de esfínteres o la aparición de síntomas de trastorno mental.



**Ilustración 112.** Esclerosis múltiple. Se observa una neurona sana, y una cuando es afectada con Esclerosis múltiple en donde se observa la destrucción de las vainas de mielina que causa la afectación a los demás sistemas y órganos.

### **Miastenia Gravis**

Es una enfermedad autoinmune que se produce por el bloqueo postsináptico de la placa mioneural, a través de autoanticuerpos que se unen a los receptores del neurotransmisor Acetilcolina o a moléculas de la membrana postsináptica (funcionalmente relacionadas con la unión neuromuscular); lo que genera fatiga y debilidad muscular localizada o generalizada en el organismo (23).

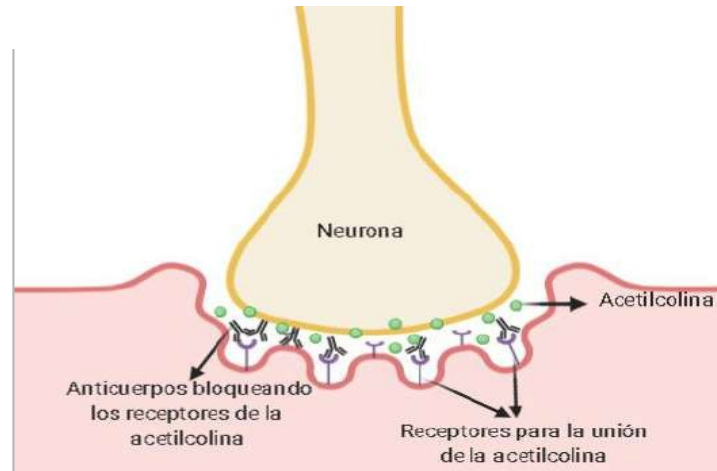
### **Inmunopatología**

Una falta de regulación de la respuesta del sistema inmune puede interferir con la tolerancia tanto de las células B como las células T en el timo, lo que ocasiona una respuesta intensa contra los receptores de la acetilcolina. Quizá uno de los hallazgos de mayor relevancia es la presencia de células mioides en el timo que expresan en su superficie RACH; sin embargo, el mecanismo por el cual se produce esta desregulación se desconoce; aunque podría desencadenarse por una infección por virus o bacterias. (23).

### **Clínica (22):**

- Fatiga y debilidad muscular que cambia a lo largo del día, en donde el paciente se siente más cansado al realizar esfuerzos y se siente mejor al dormir.
- Los músculos faciales suelen ser los primeros en afectarse, con las principales manifestaciones de ptosis y diplopía.
- Debilidad en la masticación, voz nasal, disartria, disfagia.
- Crisis miasténica: afectación de la musculatura respiratoria que requiere intubación orotraqueal y ventilación asistida, en estos casos la vida del paciente peligrará de no intervenir a tiempo.





**Ilustración 113.** Miastenia Gravis. Se observa una unión neuromuscular anómala en donde los receptores de acetilcolina impiden su unión con el neurotransmisor provocando que no haya estímulo al músculo y provocando la sintomatología característica de la enfermedad como es la fatiga y debilidad

### **Panencefalitis esclerosante subaguda**

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una enfermedad grave neurodegenerativa que es ocasionada por la infección persistente del virus defectuoso del sarampión en el tejido cerebral y con posterior período de latencia que ocurre meses o años tras una infección aguda provocando un deterioro neurológico gradual debido a una respuesta inmunitaria que genera desmielinización de las células neuronales. El cuadro clínico se caracteriza por convulsiones (crisis mioclónicas) y decadencia de las funciones cognitivas y motoras por lo tanto los pacientes fallecen de cinco a 15 años después de la infección por el virus del sarampión que se replica consecutivamente en las células del SNC (2,8).

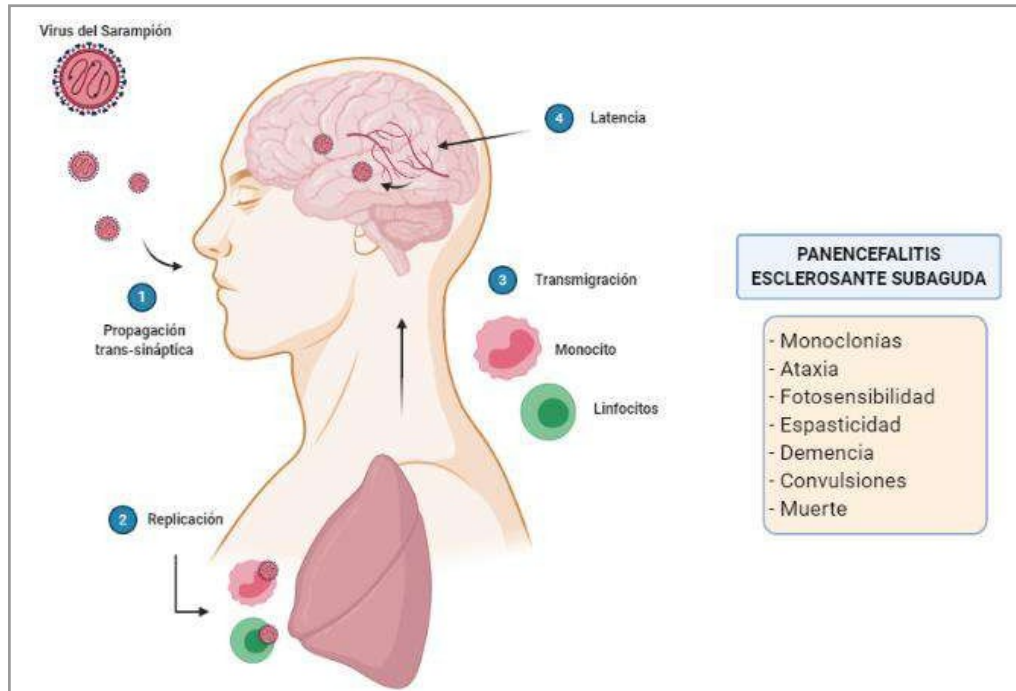
### **Inmunopatología**

El sarampión es un virus de tipo ARN de cadena sencilla que pertenece al género Morbillivirus de la familia Paramyxoviridae; altamente contagioso y su transmisión es mediante fómites y secreciones respiratorias, permanece activo en el ambiente o sobre diferentes superficies con potencial infeccioso durante varias horas (23).

Después de la replicación del virus en las células epiteliales de las vías respiratorias, infecta a monocitos y linfocitos provocando la viremia. La diseminación del virus provoca una infección de la conjuntiva, vías respiratorias, aparato urinario, capilares, sistema linfático y SNC. En la PEES, el virus ocasiona efectos citopatológicos en las células nerviosas y cuadro clínico después de varios años tras la enfermedad aguda (24).

El virus genera una repercusión en cuanto a función y cantidad en las células de la inmunidad innata y adaptativa que se asocia a una linfopenia transitoria, por redistribución de linfocitos

desde la sangre periférica hacia los tejidos linfáticos. Durante el tiempo de incubación, el virus provoca un bajo recuento de eosinófilos y linfocitos T y B disminuyendo la respuesta inmunitaria debido a la infección directa de los linfocitos, producción de IL-12 y respuestas de los Th1 (23, 24).



**Ilustración 114.** Inmunopatogenia de la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES). 1) Propagación del virus del sarampión a través del bulbo olfatorio (trans-sináptica), 2) Replicación del virus en las células epiteliales de las vías respiratorias infectando a monocitos y linfocitos provocando la viremia. 3) Transmigración de las células inflamatorias infectadas hacia los capilares cerebrales. 4) Latencia después de varios años tras la enfermedad aguda ocasionando efectos citopatológicos en las células nerviosas y cuadro clínico característico.

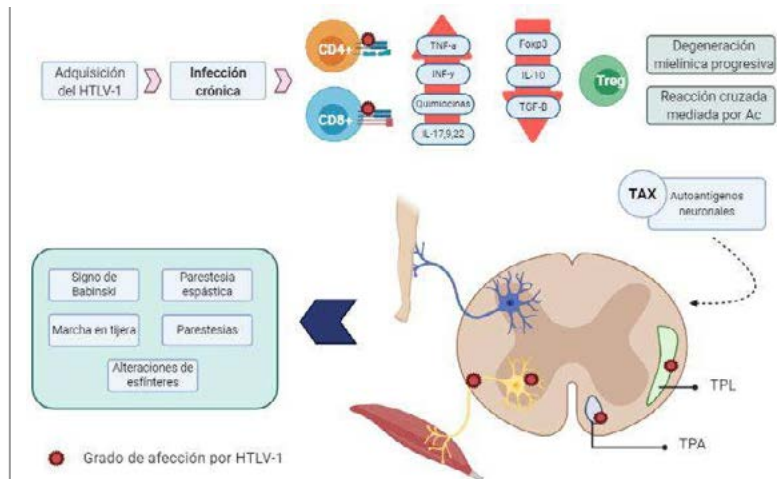
### Paraparesia espástica (PE)

Es una enfermedad ocasionada por un retrovirus, virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), y está clasificado como un oncovirus por su patogenicidad. Se generan trastornos como la mielopatía inflamatoria crónica y progresiva conocida como mielopatía asociada al HTLV-1 (MAH), caracterizada por un cuadro clínico de paraparesia espástica (25).

Los síntomas primarios de la PE consisten en dificultad para la marcha, dolor inconstante, disminución de la sensación y alteraciones vesicales, sensación quemante o calambres en las extremidades inferiores, alteraciones de los esfínteres y función sexual; la debilidad e hipertonia muscular comienza de manera asimétrica, pero conforme progresa la enfermedad existe compromiso de la otra extremidad (8,25,26).

## Inmunopatología

El virus invade primordialmente a los linfocitos TCD4+, sin embargo, también tiene la capacidad de infectar linfocitos TCD8+, células B, células dendríticas y células sinoviales, pero al contrario del mecanismo del VIH, no elimina a estas células, sino que produce un aumento de su proliferación formando una leucemia de células T y mielopatía inflamatoria grave y creciente (mielopatía asociada al HTLV-1) (2,25).



**Ilustración 115.** Inmunopatogenia de la paraparesia espástica. Patogénesis del HTLV-1 en la MAH. Luego de la infección primaria, virus propicia la generación de procesos inflamatorios al aumentar los niveles de las citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-17) y la disminución del factor de transcripción Foxp3, IL-10 y TGF- $\beta$  gracias a los LTreg. De este modo, se promueve una respuesta inflamatoria por reacción cruzada contra los autoantígenos neuronales, por el mimetismo molecular con proteína viral Tax y por lo tanto la lesión de los cordones medulares en uno o más segmentos determina la aparición de cuadro clínico característico de la MAH.

El HTLV-1 produce la liberación de citocinas neurotóxicas como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-2, y quimiocinas que provocan daños en los segmentos medulares implicados por el mimetismo molecular con proteína viral Tax, así como también los linfocitos Treg infectados reducen de forma radical la expresión del factor regulador de transcripción Foxp3 y de citocinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF- $\beta$ ). Otras subpoblaciones de los linfocitos T son los Th17 y Th9 que liberan citocinas IL-17, IL-22 e IL-9, contribuyendo a la proliferación de las células e inhibidora de la apoptosis que en consecuencia pueden colaborar en la inflamación a largo plazo así como también a la degeneración tisular relacionadas con la infección crónica (25).

## Enfermedad del sistema nervioso periférico: Síndrome de Guillain Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda, autoinmune, autolimitada, causado habitualmente por agentes patógenos (*Campylobacter jejuni*, CMV, VEB, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, etc.). El sistema inmune del individuo ataca a los segmentos del sistema nervioso periférico afectando a los nervios motores y sensitivos. Además, puede generar debilidad muscular y pérdida de sensibilidad en las extremidades (27– 29).

Los pacientes presentan un cuadro clínico de debilidad flácida continua y alteraciones sensitivas, parálisis motora de manera ascendente comenzando desde las extremidades inferiores y avanza hacia los músculos del tórax, extremidades superiores, cervicales y músculos faciales (deglución y fonación) en horas o días. El proceso de la enfermedad puede tener una evolución fulminante y es necesario asistencia ventilatoria en pocos días (30, 31).

Tabla 31. Definición del Síndrome de Guillain-Barré

Polirradiculopatía	Desmielinizante	Aguda	Autoinmune
Distal Gradual Ascendente Simétrica	Anticuerpos anti gangliósidos  (GM1 - GD1a)	< de 4 semanas	Mimetismo Molecular

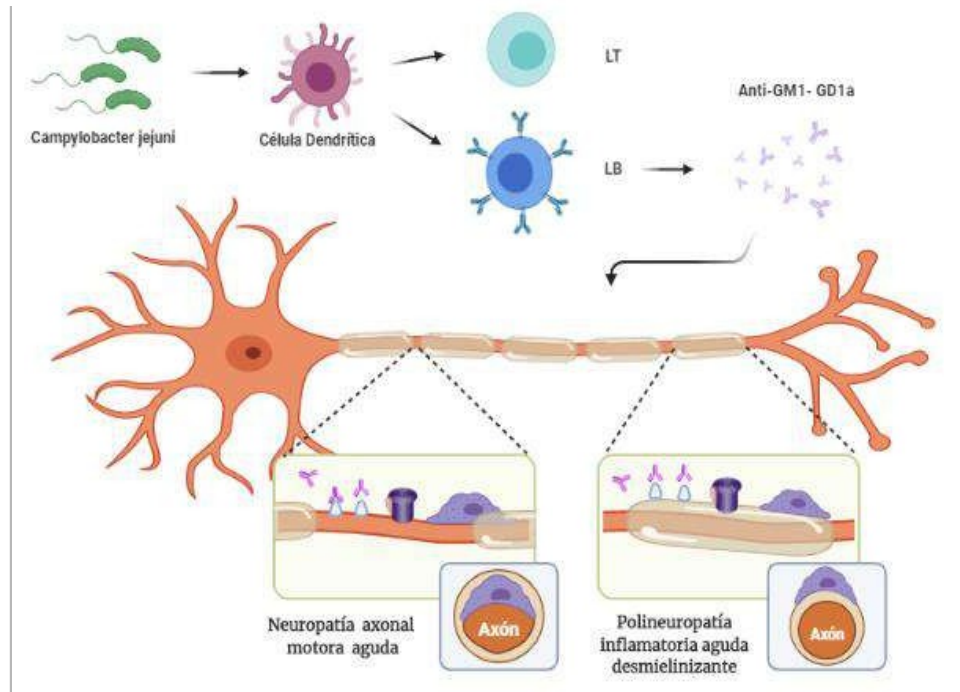
### Inmunopatología

En la actualidad se pueden encontrar dos fenotipos principales: neuropatía axonal motora aguda y polineuropatía inflamatoria aguda desmielinizante.

La neuropatía axonal motora aguda afecta a la membrana celular del axón (axolema) de la neurona. La patogenia está dada por la agresión de los anticuerpos (Ac) contra los gangliósidos (GM1 y GD1a) del axolema provocan el proceso de inflamación y desmielinización del nervio periférico debido a la unión de los Ac anti-gangliósidos a los canales de sodio dependientes de voltaje que dificulta la conducción del impulso nervioso y generan la debilidad muscular; se desencadena la activación del sistema del complemento, atraen a los macrófagos que se acumulan en los nódulos de Ranvier y se depositan inmunocomplejos en la membrana de la célula neuronal. Este fenotipo no interviene los linfocitos T (30–31).

La **polineuropatía inflamatoria aguda desmielinizante** es originada por la respuesta inmunitaria que lesiona la vaina de mielina y provoca un establecimiento de factores de complemento en la célula de Schwann; existe un infiltrado mononuclear multifocal de LT con

desmielinización segmentaria en la superficie externa de las células de Schwann por la unión de los autoanticuerpos y la estimulación del sistema del complemento con la formación de CAM y acumulación de macrófagos después de la lesión de la mielina por el complemento (29,30).



**Ilustración 116.** Inmunopatogenia del Síndrome de Guillain Barré. Los Ac anti gangliósidos se unen a los nódulos de Ranvier, activando el sistema inmune a través del complejo CAM y por consiguiente provoca la respuesta de macrófagos contra el axón nervioso (neuropatía axonal motora aguda). En casos graves, estos anticuerpos también se unen a las vainas de mielina (polineuropatía inflamatoria aguda desmielinizante).

## Enfermedades Respiratorias

### Síndrome de Goodpasture

Descrita desde 1919 por el Dr. Ernest Goodpasture como GNRP, asociada con hemorragia alveolar en un paciente de 18 años con diagnóstico de influenza. En 1958 se acuñó su nombre actual, síndrome de Goodpasture, para describir una enfermedad con afección renal, mediante el desarrollo de glomerulonefritis asociada con hemorragia de origen pulmonar (32).

Es definida como una patología autoinmunitaria de etiología desconocida producida por anticuerpos dirigidos contra determinada región de la cadena  $\alpha 3$  del colágeno IV presente en la

membrana basal del pulmón y el riñón. Múltiples estudios han evidenciado que existen factores como la genética o la exposición a gases como hidrocarburos desempeña un papel importante en la etiología de la enfermedad acompañada con implicaciones a nivel viral (2).

El Síndrome de Goodpasture (SGP) es extremadamente raro, un caso por 1 000 000 de personas por año, es infrecuente en la infancia. Predomina en la segunda a tercera década y en la quinta a sexta década de la vida, con ligero predominio en varones (32).

El mecanismo autoinmune de esta enfermedad se presenta por alteraciones en la membrana basal de los alvéolos pulmonares que generan auto anticuerpos que van a reaccionar con ella, además de una reacción con la membrana basal glomerular, por su similitud antigénica (2).

En su mayoría las primeras manifestaciones en aparecer son de origen respiratorio como las hemoptisis causadas por el anticuerpo anti-MBG que producen infiltrado de neutrófilos en la pared alveolar acompañado de destrucción arquitectónica seguidas de la glomerulonefritis. En los tratamientos actuales la inmunosupresión y la plasmaféresis son la mejor opción, aun con las reacciones adversas que esto implica (4).

## **Fibrosis Pulmonar Intersticial Idiopática**

La fibrosis pulmonar es una enfermedad multifactorial (FPI) con múltiples implicaciones y factores que contribuyen a su presencia como: procesos infecciosos, asma, cigarrillo, contaminantes aéreos, enfermedades autoinmunes e hipertensión pulmonar (2).

Esta enfermedad ocurre usualmente en hombres entre 50-70 años, sin embargo, el consumo excesivo de factores desencadenantes como el alcohol puede acortar el tiempo de presentar su sintomatología (4).

La fisiopatología de esta enfermedad inicia con una destrucción progresiva de neumocitos tipo I que se encuentra recubriendo casi el 100 % de la superficie alveolar la cual será reemplaza por neumocitos de tipo II que inducen la proliferación de fibroblastos comprometiendo, en forma progresiva, la elasticidad pulmonar (2).

Esta se caracteriza por un engrosamiento del intersticio pulmonar debido a un aumento en la producción de colágeno por parte de los macrófagos que en condiciones normales intervienen en la producción de colágeno como resultado el pulmón se endurece perdiendo su elasticidad pudiendo llegar a ser una enfermedad mortal. Dentro de su etiopatogenia la baja regulación de COX-2 en la Fibrosis Pulmonar Idiopática se ha asociado con la insuficiencia para sintetizar la prostaglandina E2 (PGE2), un potente inhibidor de proliferación de fibroblastos y de la síntesis de colágeno (4).

La causa de la FPI es desconocida. Sin embargo, se han descrito exposiciones ambientales y ocupacionales que podrían estar asociadas a su patogénesis, como factores de riesgo: la FPI es más común en exfumadores o fumadores activos, también se han descrito como factores de riesgo la exposición a corte o pulido de piedra, a polvo de metal y madera, acero, latón o plomo; la inhalación química, los solventes orgánicos y la residencia en áreas agrícolas o urbanas contaminadas (33).

## Neumonitis Alérgica Extrínseca

Se da la afección directamente en forma de alveolitis por los antígenos que son inhalados en personas expuestas a factores de riesgo. Existen algunas actividades, en las cuales los antígenos se relacionan con la adquisición de esta patología (2).

**Tabla 32.** Antígenos más relevantes implicados en la alveolitis alérgica extrínseca

Fuente del antígeno	Antígeno	Enfermedad
Heno enmohecido	S. rectivirgula, T. vulgaris	Pulmón del granjero
Bagazo enmohecido	T. vulgaris	Bagazosis
Cebada enmohecida	A. clavatus y fumigatus	Enf. de los trabajadores de la malta
Corteza de arce húmeda	C. corticale	Enf. descortezadores de arce
Sueros, proteínas y excrementos de aves	T. vulgaris	Pulmón del cuidador de aves

Se suele clasificar la entidad entre reacciones de tipo III y IV a través de: las anormalidades inmunológicas que se caracterizan por la producción de diferentes anticuerpos como los de clase IgG e IgA, por el depósito de complejos inmunes y por la existencia de LTCD8 (2).

## Sarcoidosis

Se define como una afección granulomatosa sistémica, que en la mayoría de los casos tiene un compromiso pulmonar mientras en que una minoría presenta afección ocular expresada como uveítis anterior (2).

Es frecuente en mujeres, comúnmente adultos jóvenes entre los 20-40 años; se caracteriza por la formación de granulomas no caseificantes, debido a una reacción anormal del sistema inmunitario (4).

**Inmunopatología:** Comienzan como una respuesta del sistema inmune contra un Ag no identificado; estos granulomas se forman en el pulmón y suelen diferenciarse de un granuloma tuberculoso porque no se clasifican (2).

El antígeno es expuesto por la célula presentadora de antígeno a las células T, lo que provoca la acumulación y proliferación de células TCD4+ con perfil Th1 resultando así la liberación de ciertas citocinas como IL1, IL2, IL15, IL18 e INF- $\gamma$  que llevan a la acumulación y activación de algunas células sanguíneas importantes como son Monocitos y Macrófagos (4).

La formación de granulomas y la llegada de células inmunocompetentes va a aumentar la presentación antigénica a los linfocitos T reguladores con restricción de Células NK, CTreg, la liberación de IL10 suprime la respuesta inmune y la regulación va a depender de células NK la depleción de estas células o déficit genético podría ser la causa de la enfermedad (4).

### **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: EPOC**

Esta enfermedad es caracterizada por la disminución progresiva e irreversible de la ventilación pulmonar, con antecedentes de riesgo como (2):

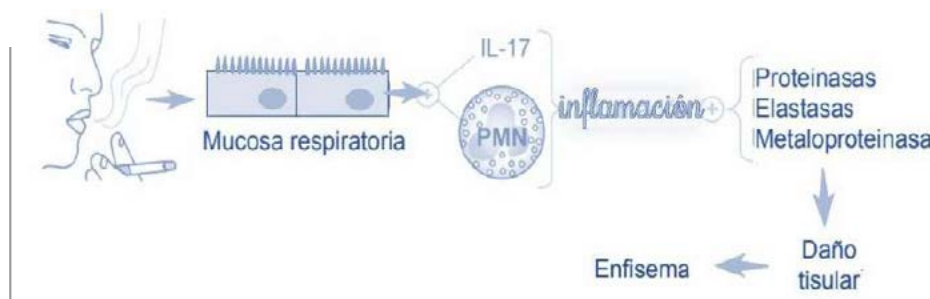
- 1) Bronquiolitis crónica.
- 2) Enfisema.
- 3) Taponamiento mucoso.

Afecta a la población en general un 10% pero en personas fumadoras el índice aumenta hasta un 50%; el humo de cigarrillo contiene miles de sustancias que resultan dañinas para el tejido pulmonar, por ello se lo considera como un factor de riesgo predominante (2).

Cuando existe el contacto con estas sustancias dañinas, los derivados actúan como ligandos de los TLR2 y TLR4, que comienzan la vía de señalización para activar la cascada de inflamación; de igual forma activan a los PMNs y macrófagos alveolares los cuales desprenden enzimas y radicales de oxígeno que incrementan el daño (1).

Los PMNs son esenciales en la respuesta inflamatoria contra las infecciones, y son atraídos por tres factores producidos por las células epiteliales del pulmón: LTA4H, CXCL8 y LTB4. Una vez controlados los procesos infecciosos el LTA4H degrada el péptido quimioatrayente de los PMNs e interrumpe el proceso inflamatorio. En los fumadores no hay degradación de ese péptido por lo cual el proceso inflamatorio se propaga (2).





**Ilustración 117.** Daño pulmonar producido por el cigarrillo. El tabaco genera procesos inflamatorios en la mucosa respiratoria y desactiva las enzimas hidrolasas del leucotrieno A4 (LTA4H) que en condiciones normales desactiva los PMNs que hayan sido activadas por infecciones o irritantes de la mucosa, frenando así el proceso inflamatorio.

## Enfermedades Gastrointestinales

### Enfermedades de la cavidad oral

#### Caries dental

Enfermedad infecciosa de tipo multifactorial, aunque comúnmente ocasionado por microorganismos que invaden la cavidad bucal, el *Streptococo Mutans* es el patógeno aislado frecuentemente, debido a que el *S. Mutan* presenta muchos componentes para prevenir su muerte por parte del sistema inmune, los principales componentes inmunológicos de nuestro cuerpo para destruirlo serán las inmunoglobulinas, la cuales pueden inhibir la adhesión del patógeno a la superficie dental e inhibir la acción del glucosil transferasa mecanismo por el cual actúan las toxinas del *S. Mutans*. Para mejorar la respuesta inmune se puede utilizar varias vías de inmunización o potenciación de la inmunidad estas son (2).

- Vía Pulpar
- Sistémica a través de la encía
- A través de las glándulas salivales
- Tópica
- A través del GALT

#### Enfermedad periodontal en el adulto

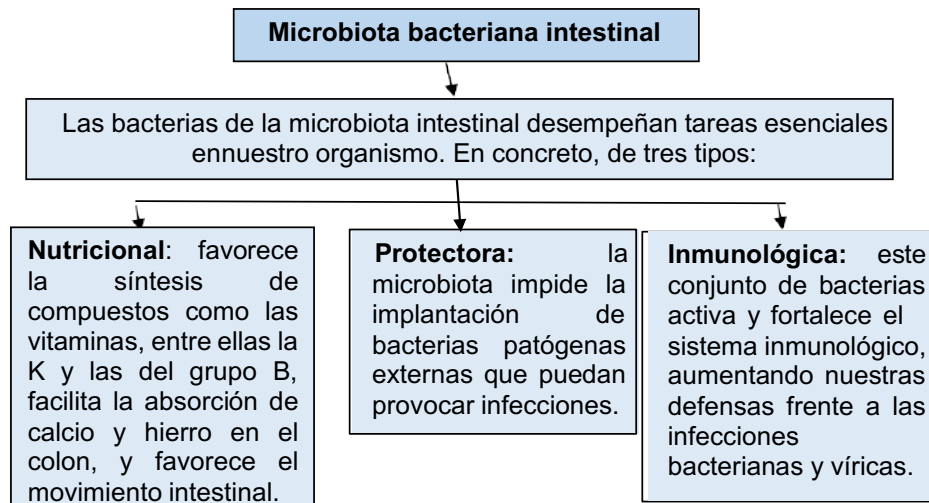
A mayor edad los adultos tienden a perder sus dientes esto secundario a la periodontitis crónica que padecen, que comúnmente se va a deber a anaerobios predominantes en la cavidad bucal, el mecanismo inmunológico por el cual se trata de inhibir dicha propagación bacteriana es

por medio de la saliva que contiene inmunoglobulina A secretoria, este mecanismo actuara impidiendo la adhesión de los microorganismos a la dentina restante que poseen los adultos mayores (2).

### Respuesta inmune en el intestino

El sistema inmunitario intestinal constituye la parte más extensa y compleja del sistema inmunitario recibe diariamente una enorme carga antigénica y es capaz de distinguir entre patógenos invasivos y antígenos inoos procedentes de los alimentos y de bacterias comensales.

El intestino posee mecanismos de defensa que limitan el acceso de sustancias nocivas al organismo esta barrera intestinal está integrada por diversos elementos como enzimas digestivas pancreáticas, el epitelio intestinal y las bacterias que constituyen la microbiota intestinal. Sin embargo, la barrera más efectiva está constituida por el tejido linfoide asociado al intestino o GALT (2).



**Ilustración 118.** Funciones de la microbiota intestinal

El tipo de microorganismo que habita y controla la microbiota intestinal son de tipo comensal, es muy escasa en el intestino delgado pero abundante en el colon, cualquier sustancia tóxica que llegue al intestino delgado, especialmente bacterias patógenas, será recibida por componentes de nuestro sistema inmunitario, que la identificará y marcará con antígenos antes de poder traspasar la mucosa los antígenos provocarán la formación de anticuerpos y activarán la respuesta inmunitaria del cuerpo, con la consecuente cascada de síntomas como por ejemplo la fiebre las bacterias permiten que el cuerpo aprenda a controlar la respuesta inmunológica proinflamatoria, lo que se traduce en síntomas menos agudos frente a una infección. Nuestra microbiota también interviene en la síntesis de sustancias inmunológicas como las citocinas o la Inmunoglobulina (4).

## **Enfermedades del intestino**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que comprende la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU), es una alteración inflamatoria, recurrente-remitente y crónica del tracto digestivo. La EC y la CU varían en la región que afectan, la extensión de la inflamación y la lesión tisular resultante (4).

### **Enfermedad de Crohn**

Es un proceso inflamatorio crónico del tracto intestinal, en el cual el sistema inmune deja de tolerar a las bacterias beneficiosas intestinales (microbiota intestinal), detectándose como extrañas e induciendo una respuesta aberrante que elimina muchas de ellas. En condiciones normales, la tolerancia de la microbiota intestinal es mediada células del sistema inmune como los linfocitos T reguladores, linfocitos B, células natural killer y células dendríticas que secretan citocinas antiinflamatorias como el TGF- $\beta$  e IL-10. Sin embargo en el caso de la enfermedad de Crohn se produce una activación no controlada de las células inmunes que producen citocinas proinflamatorias como la IL-12, IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , que desencadenan una respuesta inflamatoria que produce como efecto colateral la destrucción de la mucosa (35).

En este tipo de enfermedad inflamatoria intestinal la parte más afectada será el íleo y el ciego, se ha estudiado que no solo se deben a un origen inmunológico, sino que también se deben a tendencias genéticas en las cuales se ha detectado mutaciones en diferentes moléculas genéticas principalmente en ATG16L1, IRGM, NOD2 y IL23R las cuales se encuentran en la enfermedad de Crohn (4).

### **Colitis ulcerosa**

Proceso inflamatorio crónico que afecta al colon donde será mediado por infiltración de células eosinofílicas las cuales se caracterizan por la formación de granulomas en la mucosa, inmunológicamente en la colitis ulcerosa se observan anomalías en la adaptación inmunológica humoral y celular. En la EII es común la elevación de IgM, IgA e IgG, pero en la colitis ulcerosa hay un aumento desproporcionado de los anticuerpos IgG1. La diferencia entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn está dada por las células T CD4+ de la mucosa, las que se dividen en dos linajes: células T helper, Th1 y Th2, en la colitis ulcerosa tiene una respuesta Th2 atípica, la presencia de células T asesinas naturales no clásicas en el colon, secretoras de abundante IL-13, mediadora de la citotoxicidad de las células epiteliales, la apoptosis, y la disfunción de la barrera epitelial (35).

### **Enfermedades autoinmunes del hígado**

El hígado es un órgano con características y funcionalidades indispensables en los procesos de defensa inmune, debido a que a él llegan microorganismos y antígenos extraños por medio de la circulación portal, logrando traspasar la mucosa intestinal (2).

Además, otra característica que hace que el hígado sea un órgano especial en la defensa inmune de nuestro cuerpo, es el tipo particular de linfocitos que se encuentran presentes en el parénquima hepático (4).

El hígado está constituido por abundantes linfocitos, aproximadamente el 50% corresponden a células Natural Killer (NK), que poseen la capacidad regulatoria tanto del balance de citocinas Th1/Th2 como de diferenciación de LT helper 1 intrahepático (4).

Mientras que un 8% corresponden a un subgrupo especial conocido como células de Ito, que se ubican en los espacios de Disse y que participan en el desarrollo de fibrosis y de cirrosis (2).

## **Hepatitis**

Las hepatitis comprenden un proceso inflamatorio difuso del parénquima hepático, generalmente es secundario a la respuesta inmune frente a un agente agresor. Los principales responsables de la aparición de hepatitis son los virus de la hepatitis (A, B, C, D, E, G), y solo algunos de ellos (B, C, D, G) pueden progresar a una hepatitis crónica (36).

### **Hepatitis por virus A**

Causada por el virus hepatitis A (VHA), se trata de la hepatitis más frecuente en la infancia y casi siempre es benigna. Se estima que a nivel mundial los casos anuales de infección por el VHA son de aproximadamente 1,4 millones (36).

Su transmisión es por vía fecal-oral debido a una mala higiene o por un bajo nivel socioeconómico (36). Es posible que la defensa inmune de nuestro cuerpo pueda erradicar la hepatitis A mediante la producción de Ac contra el Ag HL-AG (4).

La infección por el VHA tiene una fase de replicación en el hepatocito y una fase in “vitro”, en donde causa alteración en la arquitectura del lobulillo hepático, así como en la proliferación del mesénquima y conductos biliares, lo cual se debe a la destrucción de los hepatocitos por los linfocitos T citotóxicos (4).

El diagnóstico se realiza mediante la detección de anticuerpos IgM anti-VHA, sin embargo, también existe un diagnóstico molecular que se lleva a cabo con la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) (36).

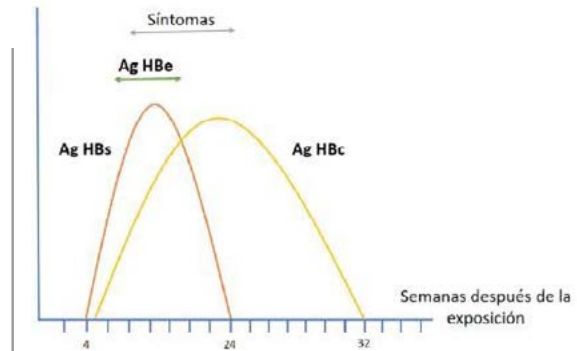
### **Hepatitis por virus B**

Causada por el virus hepatitis B (VHB), es el responsable de desarrollar una infección aguda, pero también tiene tendencia de cronificación. Es frecuente en niños, adolescentes y adultos como causante de cirrosis a nivel mundial (36).

Hay estudios que demuestran que la respuesta celular y humoral son necesarias para la eliminación del VHB, y la respuesta inmunológica dependiente de las NK se relacionan directamente con la inmunopatogénesis de la enfermedad (4).

Desde un punto de vista inmunológico, se detectan los siguientes antígenos:

- HBc: Ag del núcleo del virus, generalmente aparece en el suero en la fase aguda de la enfermedad.
- HBs: Ag de superficie presente en el suero desde el período tardío de la incubación hasta los seis meses.
- HBe: Ag relacionado con las partículas Dane, y nos sirve para predecir qué pacientes pueden desarrollar enfermedad hepática crónica (2).



**Ilustración 119.**Exposición de Ag de acuerdo a las semanas de exposición al VHB

## Hepatitis por virus C

Causada por el virus hepatitis C (VHC), afecta aproximadamente a 200 millones de personas a nivel mundial y se transmite por vía parenteral, es decir mediante el uso de inyecciones para transfusión de sangre contaminada (36).

Este virus ha desarrollado algunos mecanismos con la finalidad de evadir la respuesta del sistema inmune, una de ellas consiste en deprimir en las DCs la capacidad de generar IL-12, además de estimular la producción de IL-10 (2).

El diagnóstico se realiza mediante la detección del RNA del VHC por PCR, ya sea cuantitativa o cualitativa. A pesar de ser más costosa, se considera la técnica más sensible y específica, y con un elevado valor predictivo positivo (36).

## Otras hepatitis Hepatitis por virus E

Causada por el virus hepatitis E (VHE), es el responsable de brotes mayores de hepatitis aguda. Sin embargo, si los anticuerpos contra el VHE no son capaces de proteger nuestro organismo del desarrollo de una hepatitis, puede cronificarse y desarrollar cirrosis (2). Para su diagnóstico, se requiere de la detección de IgM sérica o por PCR (36).

## **Hepatitis por virus G**

Causada por el virus hepatitis G (VHG), es transmitida a través de sangre contaminada por vía parenteral, de tal manera que al causar una hepatitis aguda puede evolucionar a una crónica (36). Un rasgo particular de este virus, es su capacidad de evitar parcialmente el ataque del virus del sida hacia las CD4 (2).

## **Cirrosis biliar primaria**

También denominada colangitis biliar primaria (CBP), es una enfermedad hepática autoinmune y progresiva, que se caracteriza por inflamación crónica con destrucción de los conductos biliares interlobulares y septales.

Esta enfermedad autoinmune presenta actividad específica de anticuerpos antinucleares (AAN), actividad serológica a anticuerpos antimitocondriales (AAM) y se acompaña de evidencia histológica de colangitis no supurativa crónica, granulomatosa y linfocítica de conductos biliares pequeños (37).

La patogenia de la CBP todavía no está entendida por completo, por eso se la considera compleja y multifactorial. “Se cree que es el resultado de una respuesta autoinmune contranatural a factores ambientales en individuos genéticamente susceptibles”. Estos factores incluyen: Tabaquismo, consumo de productos químicos domésticos, agentes infecciosos y desechos tóxicos (37).

La presencia de enfermedades como la artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto o esclerosis sistémica, aumentan la sospecha de que se trate de un defecto autoinmune. Los LT citotóxicos se incrementan en el hígado, con la finalidad de destruir las células de los conductos biliares (37).

## **Inducción de daño inmunológico por halotano**

Esta enfermedad se caracteriza por desarrollar insuficiencia hepática junto con elevación marcada de transaminasa, ictericia y fiebre. Desde un punto de vista histológico, llega a producir necrosis de hepatocitos en la zona centrolobulillar debido a sus niveles inferiores de oxígeno (2).

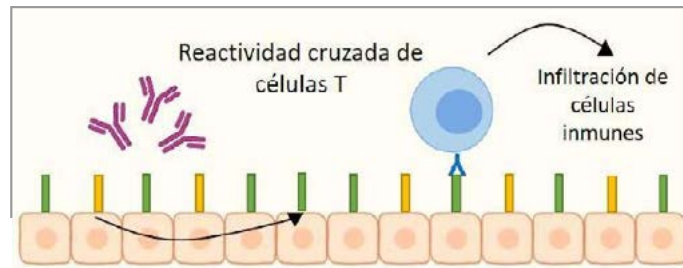
# **Enfermedades Cardiovasculares**

## **Enfermedad reumática del corazón**

También denominada fiebre reumática, la misma que cumple con las siguientes características:

- Enfermedad infecciosa, causada por una reacción inmunológica.

- La presencia de las células T para la autoinmunidad crónica nos indica que se trata de una enfermedad autoinmune transitoria (4).
- Presenta compromiso cardíaco, articular o neurológico central.
- Etiología: Estreptococo beta-hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), causante de faringitis exudativa.
- Inmunopatología: Acs producidos contra la proteína M reaccionan cruzadamente con antígenos y auto-antígenos.
- Una de las características principales es la presencia de los cuerpos de Aschoff, estos granulomas reflejan un mecanismo inmunológico que se mantiene activo en el miocardio (2).



**Ilustración 120** Reacción cruzada de Acs y células T

### **Bloqueo cardíaco congénito**

Se trata de una afección caracterizada por una disminución o interrupción en la transmisión de señales eléctricas entre las cámaras del corazón. Esto se debe a acs ige, que reconocen la ribonucleoproteína Ro (anticuerpos anti-Ro), las mismas que se originan en la madre y luego traspasan la placenta (2).

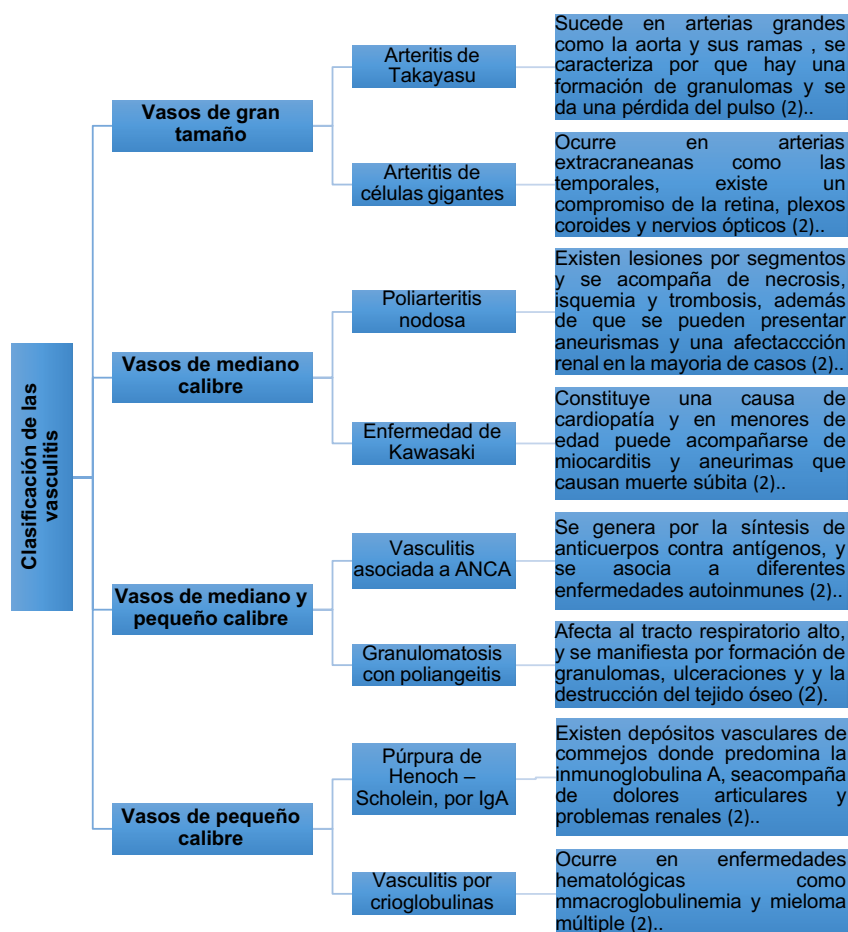
### **Otras afecciones cardíacas autoinmunes**

- **Miocarditis:** Debido a que el organismo ha desarrollado una respuesta inmune inadecuada, el sistema inmunológico de nuestro organismo ataca al músculo cardíaco, causando así una insuficiencia cardíaca (34). Existe una fase aguda y otra subaguda, siendo ésta última aquella implicada en la activación de los LT junto con la generación de autoanticuerpos para la producción de citocinas proinflamatorias (4).
- **Pericarditis:** Se asocia con enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la fiebre reumática y la artritis reumatoide. Una pericarditis autoinmune, se lo considera al síndrome de Dressler (pericarditis post-infarto), debido a que suele ocurrir días después de un infarto (2).
- **Arterioesclerosis:** Esta enfermedad cardiovascular es considerada tanto una afección metabólica, como un proceso autoinmune desencadenado por algún agente infeccioso (*Chlamydia pneumoniae*,

Helicobacter pylori, etc) (2). Desde un punto de vista inmunológico, la arterioesclerosis es un proceso inflamatorio crónico con disfunción del endotelio vascular, e incremento en la expresión de ICAM-1, VCAM y selectina E, las cuales facilitan el desarrollo del proceso inflamatorio por infiltrado de PMNs, DCs, Ls y Macrófagos (4).

## Vasculitis

Se denominan como un grupo de enfermedades que se caracterizan por la inflamación de los vasos sanguíneos que pueden incluir isquemia y necrosis, se clasifican dependiendo del vaso afectado. Existe una posibilidad de que anticuerpos específicos sean los responsables del desencadenamiento de las reacciones inmunológicas de esta patología (4). Las características fundamentales que definen a las vasculitis son las siguientes (38): Neuropatía, hemorragia pulmonar y asma, hipertensión renal y proteinuria, diarrea, náuseas y enzimas del hígado incrementadas, mononeuritis múltiple.



**Ilustración 121.** Clasificación de las vasculitis



# Enfermedades Renales

El riñón, también conocido como órgano de la filtración, es el sitio en donde se concentran y precipitan complejos inmunes, que activan al sistema de complemento e inducen daño en su estructura y funcionamiento (2).

## Glomerulonefritis

Es una patología caracterizada por la producción de anticuerpos contra las mismas estructuras renales principalmente a nivel del aparato de filtración glomerular activando el proceso inflamatorio y produciendo daño renal con alteraciones funcionales (4).

Mecanismos implicados en el proceso inflamatorio:

Precipitación de complejos inmunes circulantes que al depositarse en el glomérulo activan el complemento por la vía clásica (39).

- Producción de anticuerpos contra antígenos sembrados o atrapados en el riñón, mecanismo conocido también como complejos inmunes in situ.
- Los antígenos sembrados puedan activar el complemento por la vía alterna.
- Infiltración con LsT y Macrófagos con actividad citotóxica (39).

## Glomerulonefritis Endocapilar

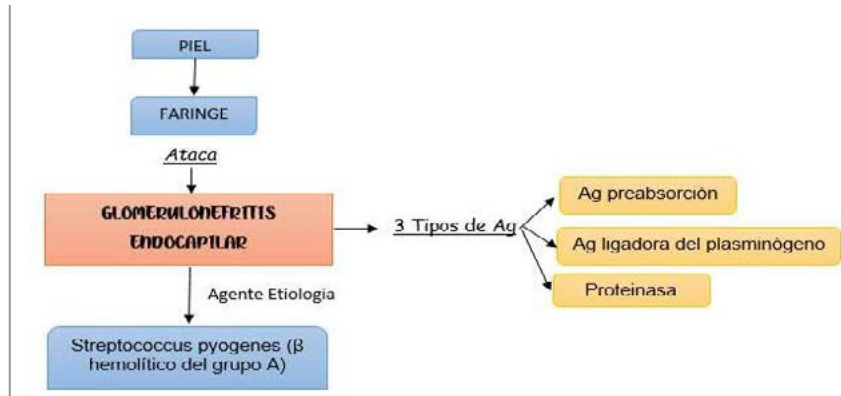
Esta patología está caracterizada especialmente por la infección por el *Streptococcus pyogenes* en faringe o piel, ocurre más frecuentemente en niños. En esta Glomerulonefritis se da la activación del complemento con depósitos de C3b en la que los Ac son IgG (4).

Se observan tres tipos de Ag responsables del proceso inflamatorio Ag pre absorción, Ag ligadora del plasminógeno y la proteinasa (2).

Es la forma más representativa del daño renal producido por complejos inmunes que se depositan principalmente en el subepitelio, pero que además lo pueden hacer en el mesangio. El agente etiológico más común es *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$  hemolítico del grupo A) (4).

El compromiso renal aparece 10 a 15 días después de una infección de la faringe por este germen (39).

Otros patógenos pueden causar una glomerulonefritis: meningococo, varias especies de estafilococos, leptospirosis, infecciones virales como hepatitis, sarampión, parotiditis, infecciones parasitarias como malaria y esquistosomiasis (39).



**Ilustración 122.** Esquema de las características de Glomerulonefritis Endocapilar  
Fuente: Autor

## Glomerulonefritis, necrosis tubular e insuficiencia renal aguda por plasmodium falciparum

### Malaria

La malaria o también conocida como paludismo, es una enfermedad con grado de mortalidad causada por parásitos del género Plasmodium, que se transmiten por vectores especialmente mosquitos hembra. Se conocen cinco especies de parásitos, siendo dos las más peligrosas: *P. falciparum* y *P. vivax* (40).

Las manifestaciones clínicas de esta afección empiezan desde un síndrome febril agudo hasta un cuadro de malaria complicada que afecta órganos importantes, pudiendo ocasionar una falla multisistémica. En la malaria, el riñón es un órgano susceptible de daño por mecanismos fisiopatológicos directos del plasmodio como: (42).

- Secuestro de glóbulos rojos parasitados
- Obstrucción de la microcirculación
- Activación del sistema inmune
- Efectos indirectos hematológicos, hepáticos y metabólicos (41).

A nivel del daño renal pueden manifestarse alteraciones como la glomerulitis inflamatoria aguda, necrosis de glomérulos - túbulos y depósitos tubulares de hemoglobina (2).

### Síndrome nefrótico

La glomerulonefritis en algunas ocasiones puede manifestarse por el síndrome nefrótico, el cual cuenta con características de proteinuria mayor a 3,5 gr/24 hrs/1,73 m<sup>2</sup> de superficie, edema, hipercolesterolemia e hipoalbuminemia (2). Algunas de las causas para el síndrome nefrótico son:

**1. Glomerulonefritis focal y segmentaria:** representa el 35% de los casos, se refiere a focal cuando ciertos glomerulos son cicatrizados mientras que otros permanecen normales y a segmentaria cuando cierta parte del glomerulo individual resulta afectado (2).

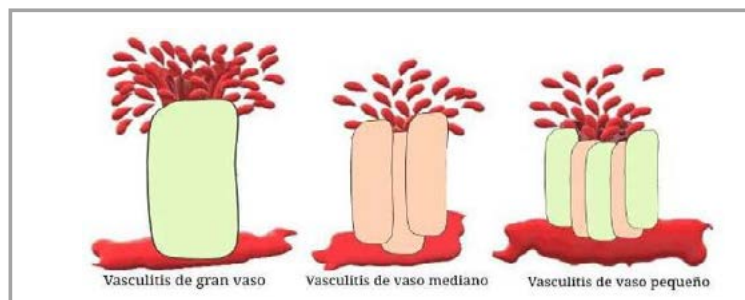
**2. Nefropatía membranosa:** representa el 33% de los casos.

**3. Enfermedad de cambios mínimos:** representa una afección del 15% en niños. En todos los casos hay una podocitopatía o daño de podocitos (2).

Existen otras causas como la esclerosis renal, LES, amiloidosis, malaria por *P. malarie*, mieloma múltiple e infecciones por virus (2).

## Glomerulonefritis por Vasculitis

De forma general la vasculitis se caracteriza por una inflamación y necrosis de las paredes vasculares; su expresión clínica va a variar según el lugar, el tipo y el tamaño de los vasos involucrados, así como de la severidad de la inflamación asociada (42).



**Ilustración 123.** Esquema de los principales tipos de vasculitis sistémicas

**Fuente:** Autor

Se caracteriza por proliferación del mesangio y depósitos de IgA que son responsables de nefritis proliferativa como complicación de la vasculitis de Henoch- Schönlein (2).

En la granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener) puede presentarse una glomerulonefritis necrosante focal mientras que en la Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Síndrome de Churg-Strauss) se acompaña de infiltrados eosinofílico y suele asociarse con asma (2).

## Síndrome hemolítico urémico (SHU)

Este síndrome se denomina como trastorno que ocurre cuando existe una infección en el aparato digestivo, ya que aquí se producen sustancias tóxicas que eliminan glóbulos rojos, ocasionan en el riñón un daño directo (2).

La forma de adquisición más común es por la conocida bacteria *Escherichia Coli* del tipo Enterohemorrágica, que se da por el consumo de agua o alimentos contaminados con la cepa; sin embargo existen otras fuentes de contagio como infecciones por *Streptococcus Pneumoniae*, enfermedades autoinmunes, medicamentos o, en raros casos, embarazo (2). Es caracterizada principalmente por: Insuficiencia renal, anemia hemolítica, microangiopática, trombocitopenia y defectos de la coagulación.

## **Enfermedades Musculares**

### **Miastenia gravis**

Caracterizada por sea una patología neuromuscular autoinmune, con debilidad muscular variada, con el tratamiento esta suele ser leve y presentándose en 1 de cada 20.000 personas, normalmente en adultos, se manifiesta como una debilidad muscular intermitente y progresiva, con una producción de anticuerpos que reaccionan con receptores nicotínicos para la acetilcolina los cuales están ubicados en la membrana psotsinaptica de la placa neuromuscular, esta patología se asocia con unas variantes en los genes HLA y no HLA, donde depende, de la presencia de timoma (2).

### **Etiología**

En los estudios sobre la miastenia gravis se denota la interacción de factores genéticos y ambientales, poniéndolo como multifactorial, como en otras enfermedades autoinmunes, de igualmanera se encuentran los polimorfismos sobre genes que se encuentran en la región cromosómica que son susceptibles a desarrollar miastenia gravis (44).

La parte autoinmune de la MG se explica mediante la producción de anticuerpos contra receptores de acetilcolina en algunos pacientes, en donde se dan cambios funcionales y estructurales en el timo, presentando timoma, en el 15% de pacientes (44).

Se encuentra asociada a otras patologías de origen autoinmune artritis reumatoide, hipertiroidismo (enfermedad de Graves), hipotiroidismo, polimiositis, lupus sistémico eritematoso, síndrome de Sjögren, pénfigo o la anemia perniciosa (falciforme) (44).

Para su desarrolla necesita de un factor precipitante (44):

- Traumas
- Infecciones Virales
- Embarazo (puerperio)
- Fármacos que afecten la transmisión neuromuscular

## **Epidemiología**

La miastenia gravis puede variar entre 20 y 150 por millón de habitantes y con una prevalencia de 142 por millón, frecuente en personas de raza negra (3).

MG afecta a individuos de todas las edades, con una predilección por mujeres de 20-40 años y varones entre la sexta y séptima décadas de la vida. La MG neonatal afecta a un 15% de niños de madres miasténicas (45).

## **Inmunopatogenia**

Dos tercios de los pacientes tienen anomalías en el timo, como timitis o timoma, que solo se pueden detectar al microscopio, lo que ocurre en el 15% de los casos. Parece haber una relación entre los timocitos mioides y la miastenia gravis. En algún momento, estas células pueden expresar receptores de acetilcolina e inducir la producción de Ab contra ciertos epítomos (2).

En la miastenia, los Auto-Ac de clase IgG se producen contra un epítomo de receptores de acetilcolina en el lado muscular de la placa neuromotora. Están compuestos por cuatro cadenas de lipoproteínas, una de las cuales, llamada alfa 2, es la más inmunogénica. La unión de los Acs con esta cadena activa el complemento y daña la membrana postsináptica por lisis y también bloquea los receptores. La suma de estos tres factores impide la correcta transmisión del impulso nervioso al músculo. La diferente capacidad de las subclases de Acs para activar el sistema del complemento es responsable de la variabilidad clínica en las manifestaciones de la miastenia gravis (2).

## **Diagnóstico**

Se basa en cuatro hallazgos (2):

1. Presencia de Acs anti-receptores de acetilcolina.
2. Acs contra otros componentes del músculo estriado como la actina, actinina, miosina y titina.
3. Acs contra el receptor de la rianodina, que hace parte de uno de los canales de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo. El título de este tipo de Acs se correlaciona directamente con la gravedad de la miastenia.
4. Presencia de timoma.

## **Tratamiento**

Los inhibidores de la colinesterasa, como la neostigmina y la piridostigmina, se utilizan para prolongar el tiempo de actividad de la acetilcolina (2, 45).

La timectomía, ya sea en pacientes con timoma o en pacientes sin timoma, siempre que se realice en una etapa temprana del curso de la enfermedad sólida, por lo general puede alterar bien el curso clínico de la enfermedad y producir una mejoría considerable. No se utiliza en pacientes anti-AchR-Acs negativos.

El uso de inmunosupresores como prednisona, y ciclosporina puede ayudar a tratar algunas afecciones. Estos diferentes remedios pueden controlar la mayoría de los casos y, por lo tanto, reducir gradualmente la tasa de mortalidad (45).

## **Poliomiositis**

Es una enfermedad autoinmune sistémica que abarca la misma región de la anterior, enfermedad autoinmune muscular, con destrucción e inflamación de la fibra muscular de tipo celular. Intervienen los linfocitos TCD8 + produciendo un mecanismo citotóxico en la fibra muscular.

## **Etiología**

- Infecciones Virales
- Agentes involucrados (picornavirus, Coxsackie B, Mixovirus, HIV, HTLV-1).
- Factores Genéticos
- Antígeno leucocitario humano (HLA), particularmente el HL A -DEB1 0301 y DQA1 0501.

## **Manifestaciones clínicas:**

- Debilidad muscular simétrica.
- Comienza de forma crónica.
- Disminución de la fibra muscular con inflamación y dolor.
- Afección de los músculos faciales y extra- oculares.
- Lesiones Eritematosas.
- Rasgos cutáneos.
- Mialgias y artralgias.

## **Diagnóstico**

- AC específicos: ANTI JO1, ANTI Mi2, ANTI SRP.
- Aumento de enzimas musculares (CPK) creatin – fosfoquinasa.
- Otras: aldolosa, mioglobina, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa.
- Biopsia muscular, detectar Inflamación crónica con degeneración y regeneración de fibras musculares.

## **Tratamiento (2):**

- Rehabilitación muscular
- Uso de corticoesteroides y glucocorticoides (primera línea también combinación con un inmunosupresor.
- Administración de Prednisona, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida.

## **Enfermedades Hematológicas**

### **Anemia aplásica**

Es propia de la medula ósea caracterizada por una deficiencia o disminución en la producción de células hematopoyéticas, sustituyéndolo por tejido adiposo, como consecuencia de un daño interno, a través de drogas, fármacos, toxinas o virus, radiación o quimioterapia intensiva para combatir alguna neoplasia maligna, etc.

El cloranfenicol como efecto tóxico produce depresión medular, otro ejemplo de fármacos citotóxicos que son de uso en la Quimioterapia Antineoplásica son los Alquilantes antimetabolitos – antimitóticos.

## **Citopenias específicas**

### **Agranulocitosis por medicamentos**

Trastorno hematológico grave reversible, se manifiesta y se puede curar, la cual consiste en la reducción masiva con predisposición hacia los neutrófilos, con la existencia de citotoxicidad directa en la médula ósea, una baja tolerancia y procesos alérgicos (4). Entre los medicamentos responsables en la manifestación de este trastorno se encuentran: AINES, sulfonamidas y antihistamínicos (2).

## **Afecciones autoinmunes periféricas**

### **Anemia**

Es ocasionada por distintos factores como el quebrantamiento en los eritrocitos y la afectación en su vida normal. El eritrocito en el organismo tiene un tiempo funcional de 120 días, donde tiene la opción de ir hacia el bazo conocido como “cementerio” o el de circular sin cumplir funciones específicas dentro del torrente sanguíneo (2,4).

### **Anemia hemolítica por autoinmunidad**

Se presenta debido a una alteración del sistema inmune en la producción de anticuerpos que atacan a sus propias células sanguíneas desarrollando una desintegración en la membrana eritrocitaria. Considerado como un conjunto de entidades patológicas que acortan la vida de los hematíes en la circulación (4).

### **Enfermedad hemolítica por anticuerpos calientes**

Se manifiesta de forma reactiva cuando existe una temperatura corporal por encima de los 37 grados centígrados con la predominancia de la IgG. Los hematíes se van a encontrar recubiertos en la membrana por anticuerpos para ser destruidos en el bazo por macrófagos (2,4).

### **Enfermedad hemolítica por anticuerpos fríos**

Esta enfermedad se caracteriza por la reacción de los anticuerpos a bajas temperaturas predominando la clase IgM. Los anticuerpos fríos se van a adherir a los eritrocitos en lugares periféricos activando la cascada del complemento (4). Según el grado de activación de la cascada se va a producir la lisis de los eritrocitos o en una mayor frecuencia destrucción hepática (hemólisis intravascular) y así mismo en una menor frecuencia la destrucción esplénica (hemólisis extravascular) (2).



## **Trombocitopenia autoinmune**

Se produce debido a que el propio organismo produce anticuerpos plaquetarios fulminando plaquetas y eliminando su producción en la médula ósea. Para su posterior destrucción se ven involucradas las células T donde las plaquetas van a ser atacadas por células citotóxicas reactivas en este caso los CD8+, otro factor puede verse involucrado como la presencia de infecciones virales como la varicela, rubeola.

## **Púrpura trombocitopénica idiopática**

Enfermedad caracterizada por la combinación acelerada en la destrucción de plaquetas circulantes y la carencia en la producción de la misma. De comienzo súbito en la aparición de petequias y púrpura, se considera como un trastorno autolimitado el cual no presenta tratamiento. La inmunoglobulina G se une a dos glicoproteínas de membrana mientras se encuentra en la circulación (2).

## **Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos**

Este síndrome se alude a la familia de auto y aloanticuerpos con especificidad amplia, se denomina también como “anticoagulantes lúpicos” debido a la prolongación in vitro en tiempos de la coagulación dependientes de fosfolípidos (47).

La enfermedad se caracteriza por trombosis recurrentes, trombocitopenia y elevados niveles de AFL. También se puede manifestar en personas que no tengan trastornos autoinmunes a pesar de que los pacientes que padecen de este síndrome pueden tener LES asociado (47).

**Tabla 33.** Clasificación de las anemias hemolíticas autoinmunes

<b>Según las características del anticuerpo implicado</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Anticuerpos calientes</li><li>● Anticuerpos fríos</li><li>● Mixta (anticuerpos calientes y fríos)</li></ul>
<b>Según la patología subyacente idiopática</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Secundaria</li><li>● Síndromes linfoproliferativos</li><li>● Enfermedades autoinmunes (LES)</li><li>● Neoplasias no linfoides (tumor ovárico)</li><li>● Infecciones</li><li>● Colitis ulcerosa</li><li>● Fármacos</li><li>● Hipogammaglobulinemia</li></ul>

## Enfermedades Oftálmicas

### Pénfigo benigno de la mucosa conjuntival

En esta enfermedad ocular los anticuerpos se producen contra la membrana basal del epitelio de la piel y mucosas, pueden afectar a la conjuntiva produciendo la formación de bulas superficiales (46).

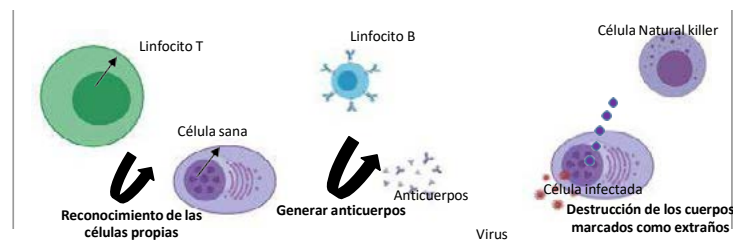
### Uveítis

Inflamación de una o todas las partes de la úvea; capa localizada entre la esclerótica y la retina abarca iris, cuerpo ciliar y coroides, zona rica en vasos sanguíneos, aporta mayor suministro de sangre a la retina, por lo que su afectación puede desencadenar inflamación (2). De etiología desconocida, la mayoría de los casos se relaciona a enfermedad autoinmune. La inflamación se sigue de la cicatrización y el grado de pérdida de la visión va a depender de la zona y del tamaño de la cicatrización. Pueden resultar afectadas las siguientes partes (2,4):

- Parte anterior (uveítis anterior): inflamación del iris (iritis), forma más común de presentarse, muy frecuente en jóvenes y en edad media, y suele estar relacionada con alguna otra enfermedad.
- Parte intermedia (uveítis intermedia): se presenta entre la parte plana de la coroides y el iris, afecta mayormente a personas jóvenes y no se asocia con ninguna otra enfermedad.
- Parte posterior (uveítis posterior): implica la afectación de la coroides, se puede producir después de la presentación de una infección o formar parte de una enfermedad autoinmune.

### Poliautoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes (EAI) son consideradas como un enemigo interior, pues en éstas, el sistema inmunológico “se altera” y ataca al propio organismo. Las EAI son complejas y multifactoriales debido a que sus causas más comunes son: medioambientales y genéticas. Suelen ser más frecuentes en las mujeres que en los hombres y pueden llegar a presentar compromiso de diferentes órganos y sistemas, llevando así a los pacientes desde la discapacidad laboral e incluso hasta la muerte, en casos severos y sin tratamientos adecuados (2).



**Ilustración 124.** Marcaje de las células inmunitarias como extrañas a las células que se encuentran en estado normal en el organismo para su habitual destrucción lo cual nos genera en cierto ámbito Leucocitopenia.

Las enfermedades autoinmunes (EAI) difieren tanto fenotípicamente y a la vez tienen criterios diagnósticos distintos, pero los mecanismos que las originan son similares. Tres argumentos sustentan dicho paradigma (1, 2).

El primero es el “caleidoscopio autoinmune”, compuesto principalmente tanto como la: a) Poliautoinmunidad o la ocurrencia simultánea de varias (EAI) en un mismo individuo. b) Autoinmunidad familiar; es decir, diversas (EAI) en miembros de una misma familia. El segundo argumento es la evidencia de una fisiopatología común para varias enfermedades autoinmunes (2).

El tercero es el resultado de estudios genéticos, los cuales señalan el efecto común de varios polimorfismos en el riesgo de desarrollar múltiples enfermedades autoinmunes. La autoinmunidad es cuando el sistema inmune se confunde y ataca a las células del propio cuerpo en vez de atacar a los invasores. Eso pasa por causa de la producción de los autoanticuerpos (3). Los anticuerpos se pegan a bacterias e invasores señalando al sistema inmune que debe eliminarlos. En el caso de las enfermedades autoinmunes los anticuerpos empiezan a poner banderas rojas en las células de un órgano en el propio cuerpo, en vez de marcar a los invasores, y es aquí cuando el sistema inmune lo ataca, hay que tener en cuenta que el órgano atacado depende de la enfermedad (3).

## **Síndromes Autoinmunes Múltiples (SAM)**

La entidad fue descrita en 1998 como un síndrome, el cual consiste en la presencia de tres o más EAI en un mismo paciente. Mientras que por el otro la poliautoinmunidad implica la asociación de dos o más EAI en un individuo, los SAM implican tres o más EAI en el mismo paciente y representan la expresión fenotípica múltiple asociada a un solo genotipo (4).

Entre los SAM se ha evidenciado el síndrome poliglandular autoinmune tipo II, también conocido universalmente como síndrome de Schmidt, este autor describió dos pacientes que presentaron enfermedad de Addison y tiroiditis autoinmune o de Hashimoto y el diagnóstico de SPAII se hace por la presencia en un paciente de al menos dos de las tres condiciones descritas, hay sin embargo otros tres tipos de SPA, el tipo I está dado por la presencia de candidiasis oral, hipoparatiroidismo y el daño de un individuo asociado a mutaciones del gen AIRE, un trastorno que tiene herencia autosómica recesiva (4).

El SPA de tipo III se define como la presencia de tanto una enfermedad autoinmune tiroidea y otra enfermedad autoinmune, sin insuficiencia paratiroidea, enfermedad de Addison. Finalmente el SPA tipo IV ha sido descrito como a la asociación de dos o más EAI órgano-específicas. Es importante diferenciar tanto la poliautoinmunidad de los síndromes de superposición, tales

como la enfermedad mixta del tejido conectivo, en los pacientes presentan signos y síntomas de varias EAI pero no cumplen los criterios para ninguna. Aquí es importante resaltar los tiempos de duración de la enfermedad y de seguimiento del paciente, pues la mayoría de los síndromes de superposición con el tiempo el paciente desarrolla una (o varias) EAI (5).

### Enfermedad autoinmune familiar (EAIP)

Se define como la presencia de la misma enfermedad autoinmune específica en varios integrantes de una misma familia, este fenómeno es conocido como la enfermedad autoinmune familiar. La importancia de la definición de EAIP está en el hecho de que la presencia de la misma EAI en varias generaciones de una familia indica un fuerte componente genético común en comparación con otros síndromes, o un factor común de riesgo ambiental, o una combinación de ambos (6).

### Autoinmunidad familiar (AF)

Esta condición se define como la presencia de diversas EAI en varios miembros de una familia nuclear, a diferencia del anterior tipo de agrupación, en el que se observa la misma EAI, esta nueva definición utiliza el término “enfermedad autoinmune” como una característica que abarca los diversos trastornos, agrupándolos en un mismo fenotipo de “autoinmunidad” (6).

Tabla 34. Enfermedad autoinmune

CUADRO DIFERENCIAL	
Enfermedad autoinmune familiar (EAIP)	Autoinmunidad familiar (AF)
Es la presencia de la misma enfermedad autoinmune específica en varios integrantes de una misma familia	Es la presencia de diversas EAI en varios miembros de una misma familia nuclear.
<b>Ejemplo:</b> Mamá, Papá y los 2 hijos presentan Lupus Eritematoso Sistémico	<b>Mamá</b> presenta una enfermedad autoinmune tiroidea <b>Papá</b> presenta Artritis Reumatoide <b>Hija</b> presenta Anemia Perniciosa <b>Hermano</b> presenta Lupus Eritematoso Sistémico <b>Hermana</b> presenta Esclerosis Múltiple

## Resumen

Una actividad significativa del sistema inmune es diferenciar entre lo propio y lo extraño, por lo tanto el fracaso de la tolerancia frente a lo propio puede generar agresiones inmunitarias contra las propias células y órganos del huésped, el inicio de una enfermedad autoinmunitaria. Las reacciones autoinmunitarias en el paciente pueden ser ocasionadas por estímulos ambientales, procesos infecciosos, y en individuos con predisposición genética; los mecanismos para prevenir autorreactividad (tolerancia) permiten eliminar a linfocitos T o B autorreactivos y desactivar o regular a linfocitos autorreactivos que sobreviven al proceso de selección a nivel de los órganos linfoides. Las enfermedades autoinmunitarias se clasifican en órgano - específicas y sistémicas.

Nuestro sistema respiratorio cumple múltiples funciones internamente y es recubierto por una extensa superficie mucosa que trata de protegerlo, sin embargo pueden aparecer patologías como el Síndrome de Goodpasture producida por anticuerpos dirigidos contra la cadena  $\alpha 3$  del colágeno; la fibrosis pulmonar intersticial idiopática es una enfermedad multifactorial ; la neumonitis alérgica extrínseca se da la afección directamente en forma de alveolitis por los antígenos que son inhalados, otra patología importante que tiene relevancia en el sexo femenino es la sarcoidosis la cual es una afección granulomatosa sistémica, y por último EPOC es caracterizada por la disminución progresiva e irreversible de la ventilación pulmonar, con antecedentes de riesgo como: bronquiolitis crónica , enfisema o taponamiento mucoso.

Dentro de las enfermedades autoinmunes del sistema digestivo encontramos las patologías de la cavidad oral, donde está la caries dental y la enfermedad periodontal en el adulto, mientras en el intestino se encuentra la enfermedad de crohn y colitis ulcerosa. Las enfermedades autoinmunes que se presentan en el hígado se deben a alguna alteración en los procesos de defensa inmune de dicho órgano, en el cual están presentes un tipo particular de linfocitos que habitan en el parénquima hepático para combatir con antígenos extraños, y evitando su traspaso a la mucosa intestinal.

Entre las enfermedades más frecuentes que se presentan en la población a nivel mundial se encuentran las hepatitis, causadas por virus (A, B, C, D, E, G) y que toman el nombre del microorganismo que la ocasionó. Una de las más comunes que se presentan en niños es la hepatitis por virus A, y mediante los procesos de defensa inmune como la producción de Ac contra el Ag HL-AG, nos da la posibilidad de llegar a combatirla.

El sistema de filtración glomerular está conformado por los riñones, uréteres, vejiga urinaria y la uretra cuando existen daños a nivel de cualquiera de estos órganos crean desequilibrios en la filtración glomerular entre estas patologías se encuentran: La glomerulonefritis endocapilar está caracterizada especialmente a infección por el *Streptococcus pyogenes*. La glomerulonefritis

membranosa se caracteriza por hiper celularidad mesangial, proliferación endocapilar y cambios en la pared capilar. Las causas principales del Síndrome Nefrótico son: Glomerulonefritis focal y segmentaria, Nefropatía membranosa, Enfermedad de Cambios Mínimos. La vasculitis se caracteriza por una inflamación y necrosis de las paredes vasculares. El SUH se denomina como trastorno que ocurre cuando existe una infección en el aparato digestivo, ya que aquí se producen sustancias tóxicas que eliminan glóbulos rojos, ocasionan en el riñón un daño directo.

## Correlaciones Clínicas

### **Enfermedad del pulmón de granjero (EPG)**

Es una forma de neumonitis por hipersensibilidad (NH) producida por la inhalación de microorganismos procedentes del heno o grano almacenado en condiciones de alta humedad en el ámbito laboral agrícola. Según estudios previos los antígenos más frecuentes suelen ser hongos y actinomicetos termofílicos (34).

La presentación clínica puede ser variada, diferenciándose las formas agudas (tras exposición a elevadas concentraciones del antígeno) y las crónicas (exposición a menores concentraciones del antígeno, pero más prolongada en el tiempo). En estos casos es esencial, en aquellos pacientes con clínica respiratoria durante la exposición laboral agrícola, demostrar una radiología y función pulmonar compatible, así como una sensibilización al antígeno, una linfocitosis en el lavado broncoalveolar en su caso y/o una anatomía patológica concordante (34).

## Caso Clínico

### Caso clínico N°1 Actividad laboral

Paciente, varón de 64 años que ha trabajado como dueño de explotación agrícola y ganadera. Tiene palomas en el establo. Está incluido en el Régimen Especial de Autónomos con cotización protectora por contingencias de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales desde 2012 (34).

### Antecedentes Personales

El paciente tiene como antecedentes médicos: diabetes mellitus en tratamiento con ADOS , hipertensión arterial y ha sido exfumador desde el año 2009 (34).

En 2017 Inicio cuadro de disnea progresiva, edema de miembros inferiores, expectoración escasa y hemoptoica. TAC torácico normal y FBC con resultado de mucosa bronquial con aumento de la vascularización (34).

En Diciembre del 2017 el paciente sufrió un empeoramiento clínico al manipular heno mojado mohoso, que precisó asistencia urgente, se realizó RX con resultado de patrón de redistribución y aumento de ICT con diagnóstico de Insuficiencia cardiaca congestiva, con mejoría tras tratamiento con diuréticos y nitroglicerina. El paciente a lo largo del año manifiesta recaídas y una mala evolución clínica (34).

En el caso clínico presentado el paciente con diagnostico en 2017 de EPID (enfermedad pulmonar intersticial difusa) Sugestiva de Neumonitis por Hipersensibilidad tipo Pulmón del Granjero tras cuadro agudo que mejora con tratamiento con corticoides. Se mantiene estable hasta 2018, con alteración de la difusión y clínica solo de disnea grandes esfuerzos sin agudizaciones sin precisar ingresos. Manteniendo recomendación de evitación estricta de exposición a hongos y ambiente agrícola ganadero (34).

El cese de la exposición al agente causal generalmente permite una evolución favorable si la enfermedad no está muy avanzada, pero una exposición muy prolongada puede conducir a una fibrosis de los pulmones, provocando una insuficiencia respiratoria crónica, y a continuación una insuficiencia cardiaca (34).

## **Caso clínico N°2**

Varón de 7 años, con historia de 9 meses de edema generalizado. Al ingreso tenía presión arterial: 110/60 mm Hg y anasarca. Los exámenes de laboratorio mostraron: Hematocrito 37%, plaquetas 700.000, urea 15,5 mg/dl, creatinina 0,4 mg/dl, colesterol 500 mg/dl, triglicéridos 370 mg/dl; proteinuria: 53,3 mg/m<sup>2</sup>/h, y depuración de creatinina en 146 ml/min x 1,73m<sup>2</sup>. El examen de orina mostró proteinuria 500 mg/dl y el sedimento era normal. Con el diagnóstico de síndrome nefrótico, recibió terapia con prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/d por 3 meses con buena respuesta. Un mes después presentó recaída del síndrome nefrótico, lo que motivó su hospitalización, iniciando corticoterapia. Al examen clínico se le encontró un ganglio supraclavicular, realizándose la biopsia ganglionar, siendo el informe Linfoma de Hodgkin clásico. Luego de la quimioterapia hubo remisión de la enfermedad hematológica y de la enfermedad renal, esta última luego de un año de tratamiento (43).



## Actividades

1. ¿Cuáles son los anticuerpos que se generan en la Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico?

Artritis Reumatoidea	Lupus Eritematoso Sistémico

2. Identifique el tipo correspondiente de dermatitis atópica ya sea intrínseca (I) o extrínseca (E) según corresponda:

b) IgE específica para alérgenos ambientales y alimentos \_\_\_\_\_

c) Alteración de la barrera epidérmica \_\_\_\_\_

d) Mutaciones del FLG \_\_\_\_\_

e) No presenta mutaciones del FLG \_\_\_\_\_

f) Baja expresión de citocinas Th2 e interleuquina \_\_\_\_\_

(IL)-4, IL-5 e IL-13

3. Seleccione la respuesta correcta:

a) La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune que causa:

Hipertiroidismo

Hipotiroidismo

b) La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune que causa:

Hipertiroidismo

Hipotiroidismo

4. En el siguiente cuadro describa la inmunopatología y la sintomatología de la Esclerosis múltiple y Miastenia Gravis

Artritis Reumatoidea	Lupus Eritematoso Sistémico
Inmunopatología	Inmunopatología
Signos y síntomas:	Signos y síntomas:

5. Complete el siguiente párrafo con los enunciados correctos.

Ocupacionales	Exfumadores	Desconocida
Metal	Inhalación	Urbanas

La causa de la FPI es\_\_\_\_\_. Sin embargo, se han descrito exposiciones ambientales y \_\_\_\_\_ que podrían estar asociadas a su patogénesis, como factores de riesgo: la FPI es más común en \_\_\_\_\_ o fumadores activos, también se han descrito como factores de riesgo la exposición a corte o pulido de piedra, a polvo de \_\_\_\_\_ y madera, acero, latón o plomo; la \_\_\_\_\_ química, los solventes orgánicos y la residencia en áreas agrícolas o \_\_\_\_\_ contaminadas.

6) Conteste verdadero (v) o falso (f) según corresponda:

- a) Uno de los mecanismos fisiopatológicos por plasmodio es la inactivación del sistema inmune ( )
- b) Las manifestaciones clínicas de malaria empiezan con un síndrome febril crónico hasta un cuadro de malaria severo ( )
- c) Patologías como glomerulonefritis, necrosis tubular e insuficiencia renal aguda se dan por plasmodium falciparum ( )

## Glosario

- 1. Ampollas:** Lesión elemental dermatológica que consiste en una formación elevada llena de contenido líquido.
- 2. Crisis mioclónicas:** Contracciones rápidas y breves de los músculos corporales, que en general se producen a la vez en ambos lados del cuerpo.
- 3. Gangliósido:** Molécula compleja que contiene lípidos y carbohidratos que se encuentra en la membrana plasmática de muchas clases de células.
- 4. Hiperqueratosis:** Proliferación exagerada de queratinocitos. Enfermedad de la piel que se caracteriza por hiperplasia y un engrosamiento del epitelio queratinizado. Ciertos tipos son adquiridos y otros son hereditarios.
- 5. Hipertonía muscular:** Hiperactividad muscular que se produce cuando la comunicación entre el cerebro y la médula espinal se ve afectada por lesiones o enfermedades.
- 6. Mielopatía:** Trastorno del sistema nervioso que afecta la médula espinal.
- 7. Mielina:** Lipoproteína que constituye la vaina de las fibras nerviosas.
- 8. Mimetismo molecular:** Similitud en los determinantes antigénicos de dos moléculas concretas. En tal caso, los anticuerpos producidos contra el microorganismo reaccionarían con la molécula del hospedador, originándose una enfermedad autoinmune.
- 9. Osteoclastos:** Son los macrófagos del tejido óseo perteneciente al sistema mononuclear fagocitario. Su función fundamental es la remodelación ósea.
- 10. Proteína citrulinada:** Son proteínas que contienen residuos de citrulina, sintetizado a partir de la modificación de otros aminoácidos como la arginina mediante la intervención de la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD).
- 11. Mucosa:** Revestimiento interior húmedo de algunos órganos y cavidades del cuerpo (como la nariz, la boca, los pulmones y el estómago).
- 12. Prostaglandinas:** Son un conjunto de sustancias de carácter lipídico derivadas de los ácidos grasos de 20 carbono.
- 13. Nod2:** dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2.
- 14. Parénquima hepático:** Componente funcional del hígado, compuesto por los hepatocitos que filtran la sangre para eliminar las toxinas.
- 15. Espacio de Disse:** o “Espacio perisinusoidal” es el sitio de intercambio de materiales entre la sangre y los hepatocitos, en el hígado.

**16. Partículas Dane:** Virión que posee cápside con envoltura de 42 nm, con genoma DNA muy pequeño (3-4 Kb), circular, parcialmente bicatenario.

**17. Enfermedad transitoria:** Se denomina así, a aquellas enfermedades que tienen un corto tiempo de duración, son pasajeras o temporales.

**18. Faringitis exudativa:** Es la inflamación de la orofaringe y las amígdalas que se caracteriza por la presencia de dolor de garganta y de las anginas.

**19. Hipoalbuminemia:** Condición clínica en la cual existe una disminución en los niveles séricos de albúmina por debajo de 3,5 g/dL.

**20. Amiloidosis:** Ocurre cuando proteínas anormales llamadas amiloides se acumulan y forman depósitos.

## Referencias bibliográficas

1. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The Multiple Pathways to Autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017; 18 (7): 716. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5791156/>
2. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. *Inmunología de Rojas.* 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
3. Anchundia Reyes LD, Barcia Guerrero GA. Algunas apreciaciones sobre las enfermedades autoinmunes. *Dominio de las Ciencias.* 2016; 2 (3): 3-14. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5802936&info=resumen&idioma=SPA>
4. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. *Inmunología Básica y Clínica.* 1a ed. Machala: 2015.
5. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Patología Humana.* 10a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2018.
6. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología celular y molecular.* 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
7. Calabresi E, Petrelli F, Bonifacio AF, Puxeddu I, Alunno A. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36 (2): 175-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29716677>
8. Pérez A, Santamaria EK, Operario D, Tarkang EE, Zotor FB, Cardoso SR de SN, et al. *Harrison: Manual de medicina.* 19a ed. México: McGraw-Hill Education; 2017.

9. Armas Rodríguez WE, Alarcón Medina GA, Ocampo Dávila FD, Arteaga CM, Arteaga Paredes PA. Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. *Rev Cubana de Reumatología*. 2019; 21: 3. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-59962019000300013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000300013)
10. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=14436>
11. Ondarza Vidaurreta RN. Lupus Eritematoso Sistémico (LES). *REB*. 2017; 36 (1): 7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2017/reb171d.pdf>
12. Franco Díez E, Adeva Alfonso J. Manual AMIR Endocrinología. Academia de Estudios Mir; 2019. 13. Ricardo Alonso OE, Rodríguez Sánchez MB, Hernández Fernández M, Alonso González M. Aspectos de interés sobre la etiopatogenia de la dermatitis atópica. *Rev Med Electrón*. 2018; 40 (4): 1139–48. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1684-18242018000400019&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1684-18242018000400019&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
13. Aguirre Martínez IL, Mendoza Hernández D, López Pérez GT, Carmona Barrón M. Dermatitis atópica y comorbilidades en el paciente pediátrico. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2019; 27 (3): 71–8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2018/al183b.pdf>
14. Peakman M. Inmunología básica y clínica. 2a ed. España: Elsevier; 2011. Disponible en: <https://play.google.com/store/books/details?id=BU9US7-oZpAC>
15. Cuevas Cuevas VM, Vásquez Reyes OL, Álvarez Castro CE. Psoriasis: nutrición, estilos de vida y su relación con el síndrome metabólico. *Rev fac cienc méd*. 2019; 34–44. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2019/pdf/RFCMVol16-1-2019-6.pdf>
16. Ricardo Alonso OE, Rodríguez Sánchez MB, Hernández Fernández M, Alonso González M. Aspectos de interés sobre la etiopatogenia de la dermatitis atópica. *Rev Med Electrón*. 2018; 40 (4): 1139–48. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1684-18242018000400019&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1684-18242018000400019&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
17. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol*. 2019; 10: 1418. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01418>
18. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17026. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.26>

19. Carvajal Elizondo M, Jiménez Tung I, Blanco G. Penfigo Vulgar y Foliaceo: Una revisión bibliográfica. *Rev Clín de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*. 2019; 9: 48–55. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr191f.pdf>
20. Caparó-Zamalloa C, Meza-Vega M. Actualización en Miastenia gravis. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rnp/v80n4/a04v80n4.pdf>
21. Franco Díez E, Adeva Alfonso J. *Manual AMIR Neurología y Neurocirugía*. Madrid: Academia de Estudios Mir; 2019.
22. Vargas Soler JA, Morales Camacho WJ, Plata Ortiz S, Macías Celis AC, Nocua Alarcón LX, Noguera Sánchez AM, et al. Sarampión en pediatría: el resurgir de una enfermedad prevenible por vacunación. *Rev Mex Pediatr*. 2020; 87 (1): 30–7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2020/sp201g.pdf>
23. Murray PR, Rosenthal KS. *Medical Microbiology Murray*. 8a ed. Canadá: El sevier; 2016.
24. Rivera Caldón CC, López-Valencia D, Zamora Bastidas TO, Dueñas Cuéllar RA, Mora Obando DL. Infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) y paraparesia espástica. *Avances y diagnóstico 35 años después de su descubrimiento. Iatreia*. 2017; 30 (2): 146–59. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/26357>
25. González Losada C, Dorta Contreras AJ. Estudio neuroinmunológico en pacientes con paraparesia espástica. *Rev Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2018; 37. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubinbio/cib-2018/cib184h.pdf>
26. César Cajina J. Síndrome de Guillain-Barré [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2016. Available from: [https://www.paho.org/nic/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=vigilancia-de-la-salud-publica&alias=724-boletin-informativo-de-guillain-barre&Itemid=235](https://www.paho.org/nic/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=vigilancia-de-la-salud-publica&alias=724-boletin-informativo-de-guillain-barre&Itemid=235)
27. OMS. Síndrome de Guillain-Barré [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/guillain-barr%C3%A9-syndrome>
28. Manrique GG, Bahamon GG, Motta AG, Ramos CFR. Síndrome Guillain-Barré: Una mirada actual. *RFS*. 2016; 8 (2): 38–45. Disponible en: <https://journalusco.edu.co/index.php/rfs/article/view/1408>
29. Gaitan ES, Ampudia MM. Actualización en el Síndrome de Guillain-Barré. *Rev Méd Siner*. 2019; 4 (11). Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/290/629>

30. Rebolledo García D, González Vargas PO, Salgado Calderón I. Síndrome de Guillain-Barré: viejos y nuevos conceptos. *Med Int Méx.* 2018; 34 (1): 72–81. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim181i.pdf>
31. Martínez M, Navarro J, Duarte M, Acosta E, Salabarría J. Síndrome de Goodpasture en una preescolar. *Rev Cub Ped.* 2019; 91 (4).
32. Reyes F. Definición, patogenia y factores de riesgo de la fibrosis pulmonar idiopática. *Rev. chil. enferm. respir.* 2019; 35 (4): 261-263. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-73482019000400261&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482019000400261&lng=es).
33. Vidal-Lacosta V. Neumonitis por Hipersensibilidad tipo Pulmón del Granjero. *Rev Asoc Esp Especialistas en Medicina del Trabajo.* 2019; 28 7 (3).
34. Rozman Borstnar C, Farreras Valentí P, Mazzei E. *Medicina Interna.* 18a ed. Madrid: Elsevier; 2016.
35. Marugan de Miguelsanz M, Torres Hinojal MC. Hepatitis agudas. *Pediatría integral.* 2015; 19 (3).
36. Llorente Ramón A, Moreira Alcívar H, Barraza Ortiz DA, Ramos Aguilar GA. Colangitis biliar primaria. *Revista Hospital Juárez México.* 2019; 86(4).
37. Chércoles Cazate L, Fong Estrada JA. Algunas especificidades sobre las vasculitis. *Medisan.* 2016; 20 (11).
38. Lenin P. *Inmunología molecular, celular y traslacional.* 1a ed. Barcelona: LWW; 2016.
39. Santana-Cabrera L, Cáceres J, Sánchez-Palacios M, Casamitjana A. Fallo renal agudo asociado con la malaria severa por falciparum. *Rev Nefr.* 2006; 26 (6).
40. Miranda-Arboleda A, Martínez-Salazar E, Tobón-Castaño A. El riñón en la malaria: de la patogénesis a las manifestaciones clínicas. *Infect.* 2014; 18 (3).
41. Savage COS, Harper L, Adu D. Vasculitis Sistémica Primaria. *Rev Cubana Med.* 1998 ; 37 (2).
42. Vásquez L, Loza R, Chaparro E, Noriega K, Mayo N. Síndrome Nefrótico y Linfoma de Hodgkin. Reporte de dos casos. *Rev Med Hered.* 2011; 22 (4).
43. Gómez S, Álvarez Y, Puerto J. Miastenia Gravis: una visión actual de la enfermedad [Internet]. Scielo. 2020. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-03192013000300002](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192013000300002)

44. Herrera Lorenzo O, Infante Ferrer J, Casares Albornas F. Miastenia Gravis: diagnóstico y tratamiento [Internet]. Scielo. 2020. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552009000500014](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000500014)
45. Matos-Cruz R, Bascones-Martínez A. Pénfigo: Una revisión de la literatura. Av Odontoestomatol. 2009; 25 (2): 67-82. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852009000200003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852009000200003&lng=es)
46. Pouymiró Pubillones PO, Pouymiró Brooks Y, Pouymiró Brooks I. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. MEDISAN. 2012 ; 16 (3): 429-444. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192012000300014&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000300014&lng=es).



# Enfermedad por Coronavirus (COVID-19)<sup>1</sup>

## Objetivos

- Conocer las características principales del SARS-CoV-2 y la enfermedad del COVID-19.
- Identificar el mecanismo inmunopatológico, sintomatología y posibles tratamientos de la enfermedad.
- Comprender la respuesta inmunológica que se produce en la enfermedad del COVID-19.

## Introducción

En diciembre de 2019 se desencadenó un brote de casos de neumonía grave en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Los estudios epidemiológicos iniciales demostraron que la enfermedad se expandía a gran velocidad, y que se comportaba de manera más agresiva en adultos entre 30 y 79 años, con una letalidad del 2,3% (1). Los estudios iniciales dirigidos para compararlo a los diferentes agentes comunes de la infección respiratoria aguda, incluyendo a la influenza aviar, del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) lo cual arrojaron resultados negativos. Se demostró que se trataba de un agente vírico nuevo, perteneciente al grupo de los coronavirus, y fue inicialmente llamado 2019-nCoV (novel coronavirus de 2019), pero diferente al agente del SARS (1). El brote se expandió de forma rápida en cuanto al número de casos y en diferentes regiones de China durante los meses de enero y febrero de 2020. La enfermedad, ahora conocida como COVID-19, continuó propagándose a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mes de marzo del 2020 declaró la ocurrencia de la pandemia de COVID-19, exhortando a todos los países a tomar medidas y aunar esfuerzos de control en lo que parece ser la mayor emergencia en la salud pública mundial (1).

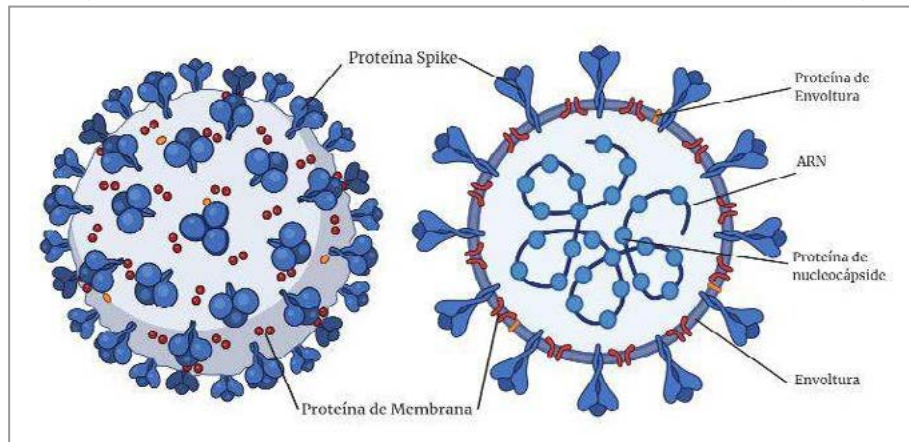
---

<sup>1</sup>En el presente capítulo se dará a conocer las principales características del SARS- CoV-2, inmunopatogenia, sintomatología y posible tratamiento de la enfermedad infecciosa causada por el coronavirus que se ha descubierto más recientemente.

## Generalidades del virus SARS-COV-2

Los coronavirus son virus envueltos con ARN de cadena sencilla y polaridad positiva con un diámetro que varía de 60 nm a 140 nm con proyecciones en forma de picos en su superficie que le dan el aspecto de corona al observarse en el microscopio electrónico, de ahí el nombre de coronavirus. En 1966, Tyrell y Bynoe aislaron por primera vez a un coronavirus humano, miembros de la familia Coronaviridae, al cultivar las secreciones nasales de pacientes con resfriados comunes (2-4).

El SARS-CoV-2 es un Betacoronavirus, contiene una cápside helicoidal compuesta por la proteína de nucleocápside (N), que interviene en la replicación del material genético y empaquetamiento de partículas virales dentro de la célula infectada. En su envoltura lipídica se encuentran proteínas estructurales, conformadas principalmente por: proteína de membrana (M) permite conservar la unión con la nucleocápside; la proteína de envoltura (E) contribuye en el ensamblaje y gemación del virus; la proteína spike (S) que interviene en la unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) para facilitar su fusión con la membrana celular; y la proteína accesoria (HE) que se encuentra en algunos Betacoronavirus y su función esterasa ayuda el ingreso del virus en la célula diana, así como también su propagación (5-7).



**Ilustración 123.** Estructura del SARS-CoV-2.

### Fisiopatología

Cuando el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infecta las células mediante la unión de la glicoproteína spike del virus con las proteínas de la superficie celular de las células epiteliales alveolares tipo I y tipo II denominada enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y TMPRSS2 (serina proteasa unida a la membrana celular) que escinde las subunidades S1 del SARS-CoV-2 de sus subunidades S2 que contribuyen al ingreso en las células por endocitosis (8,9).

Dentro de la célula, el ARN viral se libera por acidificación o proteólisis, gracias a la catepsina, y participa en varios procesos de formación de nuevas partículas virales mediante la replicación vírica, y luego se liberan los nuevos viriones generando que la célula huésped sufra un proceso denominado piroptosis y libere ATP, ácidos nucleicos y oligómeros ASC (8,10). Estas moléculas son identificadas por células epiteliales adyacentes, células endoteliales y los macrófagos alveolares desencadenando la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (IL-6, IL-10, proteína inflamatoria de macrófagos  $1\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ), MIP1 $\beta$  y MCP1) las cuales atraen a monocitos, macrófagos y linfocitos T al sitio de la infección fomentando un aumento de la inflamación e instaurar un circuito de retroalimentación proinflamatoria (8). La infección viral también da como resultado la activación de citocinas inflamatorias circulatorias, respuesta de anticuerpos y células inmunes que ocasiona lesión en el epitelio de las vías respiratorias (9).

## Signos y síntomas

Se suelen manifestar entre 2 y 14 días después de que se mantuvo contacto con el virus, y se presentan con mayor frecuencia e intensidad en personas con comorbilidades. Durante este periodo de incubación se pueden presentar diversas manifestaciones clínicas, entre las cuales podemos destacar (11):

### Signos

- Fiebre persistente > 38 °C
- Radiografía con sospecha de neumonía.
- Criterios de infección grave.
- Eventual analítica con signos de gravedad: PCR  $\geq$  5 mg/dl, linfocitos <1.000/mm<sup>3</sup> (11).

### Síntomas

Las manifestaciones de la COVID-19 se pueden distribuir dependiendo de la gravedad en que se presente la sintomatología respiratoria en leve, moderada y grave (11):

- Sintomatología respiratoria leve: tos, odinofagia y rinorrea.
- Sintomatología respiratoria moderada: neumonía leve confirmada mediante radiografía de tórax, SpO<sub>2</sub> basal > 90%, sin necesidad de asistencia ventilatoria.
- Sintomatología respiratoria grave: Neumonía grave, Sepsis, Distrés respiratorio, Shock séptico.

## Inmunopatogenia

Las investigaciones recientes demuestran que hay una marcada linfopenia. En la sangre se encuentra una linfopenia de LTCD4+ y LTCD8+, a su vez presentan hiperactividad con altas proporciones de CD4+HLA-DR+ y CD8+CD38+ (12).

Además, se encontraron proporciones elevadas de LT proinflamatorios CD4+CCR6+ y LT CD8+ con altas cantidades de gránulos citotóxicos. Estas poblaciones linfocitarias explican el daño al sistema inmune. En otros pacientes con infección grave también se observan linfopenias, con una mayor relación entre neutrófilos y linfocitos, y en menor cantidad de monocitos, eosinófilos y basófilos, en comparación con los pacientes sin síntomas de la enfermedad (13).

Las poblaciones de células más gravemente afectadas son las LT (CD4+ y CD8+), que son más bajas de lo normal en los casos más graves. Por otro lado, el CD4+ CD45RA+LT completo aumenta, mientras que la memoria CD4+ CD45RO+LT disminuye. El nivel de activación solo se reduce en LTCD8+ CD28+, pero en LT CD4+ moduladores sin tratamiento previo e inducidos. En pacientes tratados con fármacos antivirales o inmunomoduladores se observó un aumento de LTCD8+ y LB, que puede deberse al uso de corticoides y sus efectos antiinflamatorios. De la misma forma se observó que LTCD8+ tiende a predecir de forma independiente la gravedad y la eficacia del tratamiento con COVID-19 (13).

### **Tormenta de citocinas en la COVID-19**

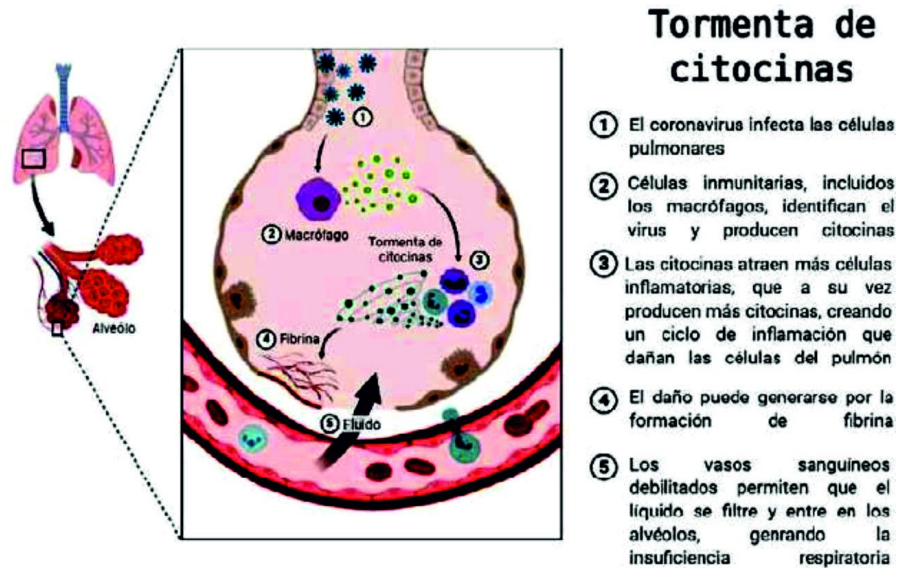
Las citocinas proinflamatorias en el suero de los individuos se asocian a la inflamación y al extenso daño pulmonar provocado por el SARS-CoV, MERS-CoV y recientemente, en SARS-CoV-2 se están encontrando más evidencias (12).

Por el contrario, los niveles de interferón tipo I son bajos y suelen formar parte de la respuesta inmune innata. Esto conduce a la inhibición de la reacción sinérgica Th1, lo que favorece el tipo Th2. En el suero de 452 pacientes, no solo a nivel de transcripción sino también a nivel de proteínas, se comprobó el aumento de citocinas inflamatorias en pacientes con COVID-19, entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (siglas TNF- $\alpha$ ), la interleucina. El curso de (IL) -2R, IL-6, IL-8 e IL-10 en pacientes críticamente enfermos en comparación con el curso no grave, lo que sugiere que puede desempeñar un papel en la aparición de la reacción proliferativa de leucocitos (12).

El estudio de SARS-CoV-2 mostró que otras citocinas en su plasma contenían niveles más altos de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-1Ra, lo que indica que puede haber un efecto de tormenta de citocinas. Sin embargo, debido al aumento de ciertas citocinas antiinflamatorias (como IL-4, IL-10), se necesitan más estudios para demostrarlo. Se sabe que IL-17 tiene un efecto proinflamatorio sobre la inducción de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , quimiocinas y metaloproteinasas de matriz (11).

Además, la IL-17 y la IL-22 juntas inducen péptidos antimicrobianos en la mucosa y contribuirán a la formación de un edema potencialmente fatal rico en mucina y fibrina, como lo demuestra el SARS-CoV-2. El TNF- $\alpha$  y la IL-1 se producen en los pulmones de los

pacientes con COVID-19 y son potentes inductores de la sintasa del ácido hialurónico en las células epiteliales CD31+, las células epiteliales alveolares EpCAM+ y los fibroblastos. El ácido hialurónico sintasa puede reducir el ácido hialurónico, lo que minimizará la absorción de agua y formará una gelatina que invade los pulmones y promueve la presión respiratoria (12).



**Ilustración 124.** Proceso de la generación de la tormenta de citocinas

## Diagnóstico

Dentro de los métodos de diagnóstico que se aplican para llevar a cabo un manejo adecuado de COVID-19 ante la pandemia actual, se encuentran: Pruebas de detección de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa o PCR), pruebas de detección de antígeno y pruebas de detección de anticuerpos (14).

### **Pruebas de detección de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa o PCR)**

Hoy en día, ésta es una de las técnicas más utilizadas y ha sido el método de elección por los médicos para el diagnóstico de COVID-19. Este método de diagnóstico nos permite la detección de ácidos nucleicos, es decir, ARN del SARS-CoV-2 que se encuentra en las diferentes muestras biológicas. Según la OMS, esta técnica se puede realizar en todo tipo de muestras, incluyendo: heces, orina, y sangre. No obstante, las más recomendadas son las muestras nasofaríngea y orofaríngea (14).

Onoda & Martínez mencionan que: “En los primeros días del periodo de incubación y tras la desaparición de los síntomas la carga viral es baja y puede no ser detectada por la PCR por estar por debajo del umbral de detección” (14).

### **Pruebas rápidas basadas en la reacción Antígeno-Anticuerpo**

Estas técnicas son pruebas cualitativas, es decir, que solo nos ofrecen resultados positivos o negativos. Dentro de esta categoría se encuentran las siguientes: Enzimoimmunoanálisis (ELISA), inmunocromatografía, técnicas de aglutinación indirecta o pasiva, inmunofluorescencia, contraelectroforesis, métodos luminométricos (14).

Siendo las dos primeras, las más utilizadas al momento de realizar un diagnóstico rápido de SARS-CoV-2. Además, debemos tomar en cuenta las múltiples ventajas que estas técnicas nos brindan, por ejemplo, debido a que podemos obtener resultados en 15-20 minutos dentro del ámbito hospitalario suele utilizarse como cribado en pacientes con antecedentes clínicos compatibles para aislar e iniciar un tratamiento de forma rápida (14).

### **Técnicas de detección de anticuerpos (IgM/IgG)**

Estas pruebas sirven para la detección de anticuerpos IgM e IgG frente al SARS-CoV-2, en muestras de sangre, plasma y suero (14). En la Tabla 35, se puede analizar la interpretación de resultados.

**Tabla 35.** Interpretación en base al estado de inmunidad según los resultados obtenidos.

IgM	IgG	Interpretación
-	-	No infección o infección en fase muy precoz
+	-	Infección aguda
+	+	Infección aguda pero más evolucionada
-	+	Infección pasada

Sin embargo, también existe la posibilidad de falsos positivos en caso de algún fallo en los kits, o por realizarse la prueba en una fase precoz de la infección por lo que no se han elevado aún los anticuerpos para ser detectados (14).

## Tratamiento

Los manejos clínicos y tratamientos dependen del estadio y evolución de cada paciente donde se los divide en grupos (15):

- a. Manejo de la COVID-19 leve: tratamiento sintomático
- b. Manejo de la COVID-19 moderada: tratamiento de la neumonía
- c. Manejo de la COVID-19 grave: tratamiento de la neumonía grave
- d. Manejo de la COVID-19 crítica: síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

### **Manejo de la COVID-19 leve: tratamiento sintomático**

El inicio de manejo a este tipo de paciente es comenzar un aislamiento recomendado que sea en su hogar en caso de no contar con las instalaciones adecuadas en la casa de salud donde asiste por primera vez aquel paciente. El tratamiento eficaz en este Estadio es controlar la sintomatología durante el periodo de aislamiento utilizando antipiréticos analgésicos, nutrición y rehidratación adecuada. Nunca usar antibióticos en pacientes con sintomatología leve por el peligro a generar resistencia y además es un indicación inadecuada al uso de los antibióticos (15).

### **Manejo de la COVID-19 moderada: tratamiento de la neumonía**

Al igual como se lleva el manejo en un caso leve se utilizará en casos moderados donde adicional al uso de antipiréticos analgésicos, nutrición y rehidratación adecuada, se prescribirá tratamientos antipalúdicos en caso de residir en zonas endémicas, demostrando un beneficio aceptable a la recuperación del paciente (15).

La hospitalización se decidirá de acuerdo al grado de neumonía que curse el paciente en caso de decidirse el aislamiento domiciliario se recomienda al cuidador controlar la oxigenación al paciente en caso de una disminución de menos 90% de saturación acudir de inmediato a cuidados médicos para proceder con la respectiva hospitalización y monitorización del paciente por el alto grado de complicaciones futuras (15).

### **Manejo de la COVID-19 grave: tratamiento de la neumonía grave**

Todo paciente con neumonía secundaria o grave de COVID 19 debe ser hospitalizado e iniciarse administración inmediata de oxigenoterapia suplementaria con signos de emergencia o sin signos de emergencia pero con  $SpO_2 < 90\%$  (15):

- En adultos donde la sintomatología respiratoria sea muy marcada se iniciará terapia respiratoria aportando oxígeno con el objetivo de recuperar la saturación de oxígeno a un 94%, la administración de oxígeno es a través de instrumentos como las cánulas, mascarillas respiratorias y en última instancia un respirador mecánico.
- Secundario a la reanimación respiratoria se llevará un control de acumulación de secreciones que podrían ocasionar una asfixia en los pacientes.

### **Manejo de la COVID-19 crítico: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)**

En pacientes con COVID-19 y SDRA leve se puede intentar terapia de oxígeno nasal a alto flujo o la ventilación no invasiva (VNI) con presión positiva continua (CPAP) o presión positiva de dos niveles, esto como primera elección para impedir la recaída de la saturación de oxígeno en los pacientes, la terapia de oxígeno nasal a alto flujo debe hacerse a 6 litros/min, esto se utiliza antes de aplicar otros tipo de oxigenación, debido a que el principal objetivo en pacientes con SDRA es impedir llegar a la intubación y el uso del alto flujo de oxígeno previene en un 60% la intubación (15).

### **Fármacos que no se utilizan (15):**

- Cloroquina e hidroxiclороquina (con o sin azitromicina)
- Antiviricos, tales como: Lopinavir, Remdesivir, Umifenovir, Favipiravir
- Inmunomoduladores, tales como: Tocilizumab, Interferón- $\beta$ -1a
- Plasmaterapia

Hasta el momento los estudios son ineficientes y muy pocos demuestran algún beneficio ante el uso profiláctico de los medicamentos citados más bien llevan a complicaciones y efectos adversos en los pacientes (15):

- Cloroquina e hidroxiclороquina, con o sin azitromicina: todos ellos pueden prolongar el intervalo QT, y juntos pueden aumentar el riesgo de cardiotoxicidad.
- Lopinavir: los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales.
- Remdesivir: complicaciones gastrointestinales, elevación de las enzimas hepáticas, erupciones cutáneas, disfunción renal e hipotensión.
- Umifenovir: diarrea, náuseas.
- Favipiravir: prolongación del intervalo QT.
- Interferón- $\beta$ -1a: pirexia, rabdomiólisis.
- Tocilizumab: infecciones de las VRS, nasofaringitis, cefaleas, hipertensión, aumento de la alanina-aminotransferasa, reacciones en el punto de inyección.



## Resumen

Los coronavirus están empaquetados con ARN y poseen un diámetro de 60 nm a 140 nm, se le da este nombre característico por las proyecciones que tiene en forma de pico en su superficie, el SARS-CoV-2 está compuesto por: una proteína de nucleocápside (N) y proteínas estructurales como la proteína de membrana (M), proteínas de envoltura (E), proteína spike (S) y proteína accesoria (HE), todas estas le van a permitir tener diferentes propiedades.

Los signos de esta enfermedad consisten en fiebre persistente, radiografía con sospecha de neumonía, infección grave y PCR  $\geq 5$  mg/dl, mientras que los síntomas se dividen dependiendo de la sintomatología: si es leve transcurre con tos, rinorrea y odinofagia, si es moderada se presenta con una neumonía leve y por último si se presenta en su forma más grave, se acompañará de sepsis, shock séptico y neumonía grave.

Además, una de las características predominantes de esta afección es la marcada linfopenia de LTCD4+ y LTCD8+ en sangre debido a que sus niveles se hallan gravemente disminuidos. Otro rasgo esencial es la tormenta de citocinas, que conlleva a un aumento de células inflamatorias, tales como: TNF- $\alpha$ , interleucinas (IL- 4, IL6, IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-1Ra), IFN $\gamma$ , entre otros.

Hoy en día, existen varios métodos de diagnóstico para la detección de coronavirus, entre ellos se encuentran: Pruebas de detección de ácidos nucleicos (PCR) y pruebas rápidas basadas en la reacción antígeno-anticuerpo.

El tratamiento de la COVID-19 dependerá fundamentalmente del estadio en que se encuentre la enfermedad, el primer grupo es el tratamiento sintomático donde el paciente debe aislarse en su casa y se utilizará antipiréticos, analgésicos y una adecuada hidratación, los siguientes grupos abarcan el tratamiento de la neumonía, dependiendo de la gravedad de ésta el paciente puede ser hospitalizado debiendo iniciarse de inmediato la oxigenoterapia con el objetivo de recuperar un 94 % de oxígeno, por último se encuentra el manejo clínico del SRDA donde se recomienda utilizar la ventilación no invasiva con presión positiva continua para que no exista una recaída de la saturación de oxígeno.

### **VACUNA ORAL para frenar el COVID 19**

El 8 de noviembre 2021, laboratorio Pfizer anunció que el antiviral oral, PAXLOVID® (PF-07321332; ritonavir) posterior al análisis de investigación clínica 2/3 del estudio EPIC-HR (Evaluación de la inhibición de proteasa para COVID-19 en pacientes de alto riesgo), demostró que el medicamento reducía el riesgo de hospitalización o muerte hasta en un 89% versus el placebo, en adultos de alto riesgo no hospitalizados, diagnosticados por pruebas de laboratorio con COVID-19.

## Nueva variante SARS-CoV-2. COVID 19

El 24 de noviembre 2021, Sudáfrica anunció la aparición de una nueva cepa bautizado como OMI-CRON (B.1.1.529) del SARS-CoV-2. Mientras que la OMS lo confirmó dos días después, el 26 de noviembre 2021 constituyéndose como la nueva variante del Coronavirus lo cual da preocupación a la comunidad Científica.

EL 09 de marzo 2022, la Organización Mundial de la Salud informa la aparición de una nueva variante del coronavirus que es una combinación de Delta AY.4 y Ómicron BA.1. Fue identificada en países como Dinamarca, Francia y Países Bajos. Esta nueva variante híbrida conocido como 'Deltacron', término coloquial es el resultado de una contaminación durante el proceso de secuenciación.

Al margen de esta nueva variante híbrida, el director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Tedros Adhanom Ghebreyesus ha recordado que el viernes 11 de marzo 2022 se cumplen dos años desde que se declaró la pandemia. "Dos años después, más de 6 millones de personas han muerto. Aunque los casos de covid-19 notificados y las muertes están disminuyendo en todo el mundo, y varios países han levantado las restricciones, la pandemia está lejos de terminar, y no terminará en ninguna parte hasta que termine en todas partes", concluyó.

### Caso Clínico

Paciente de 84 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, y tabaquismo, con tuberculosis en edad temprana, presente enfermedad renal crónica en tratamiento médico, hipotiroidismo e hiperuricemia (16). Aproximadamente 7 días previos a la consulta comienza con disnea de esfuerzo rápidamente progresiva que en la madrugada del 16 de marzo se hace de reposo (16). Se acompaña de dolor torácico tipo puntada, de moderada intensidad, con irradiación a cuello. Sin síndrome neurovegetativo, ni palpitations. No presenta tos ni fiebre (16).

Consulta a emergencia móvil que lo traslada a puerta de emergencia sanatorial. En el examen físico al arribo, el paciente se encuentra lúcido, con aumento del trabajo respiratorio (16). Con un ritmo regular de 90 lpm, ruidos hipofonéticos, sin soplos, presión arterial de 140/80 mmHg, miembros inferiores levemente edematizados, a su vez presenta polipnea de 20 rpm, saturación de O<sub>2</sub> 90% ventilando espontáneamente al aire, estertores crepitantes en mitad de ambos hemitórax y estertores secos difusos (16).

Paciente presenta RT-PCR positivo por lo cual se lo mantiene aislado y tratamiento de soporte, presentando buena evolución, con internación hospitalaria de 11 días, manteniéndose apirético, con parámetros inflamatorios en descenso (16). Se realizó balance hídrico negativo, con mejoría de la falla cardíaca y resolución de la injuria renal aguda. El 28 de marzo es dado de alta a internación domiciliaria, régimen en el que ha continuado con buena evolución (16).

## Actividades

1. Complete el siguiente enunciado:

El SARS-CoV-2 es un ....., contiene una cápside ..... compuesta por ..... que interviene en la replicación del material genético y ..... de partículas virales dentro de la célula infectada.

2. Escriba verdadero o falso según corresponda:

Los métodos de diagnóstico son (PCR) y pruebas rápidas basadas en la reacción antígeno-anticuerpo.	
Una de las características predominantes de esta afección es la marcada linfopenia de LT CD4+ y LTCD8+	
La IgG/IgM se activan en una infección precoz.	
La IgG indica que el paciente ya presentó una infección.	

3. Complete la siguiente tabla:

IgM	IgG	Interpretación
+		Infección aguda
+	+	
		Infección pasada

## Glosario

- 1. Nucleocápside:** Unidad de estructura viral básica conformada por el genoma viral y la cápside circundante.
- 2. Gemación:** Es el nombre que recibe un tipo de reproducción asexual que experimentan algunos seres vivos y consiste en la separación del organismo de una pequeña parte de él, denominada yema, la cual se desarrollará hasta conformar un nuevo ser vivo.
- 3. Piroptosis:** Esta vía de muerte celular es dependiente únicamente de la caspasa 1. Esta caspasa no está involucrada en la muerte celular apoptótica y su función es procesar los precursores de las citocinas inflamatorias, activándose.
- 4. PCR:** La PCR, siglas en inglés de ‘Reacción en Cadena de la Polimerasa’, es una prueba de diagnóstico que permite detectar un fragmento del material genético de un patógeno.
- 5. Enzimoinmunoanálisis:** Técnica de laboratorio que usa anticuerpos ligados a enzimas a fin de detectar y medir la cantidad de una sustancia en una solución, como el suero. La prueba se hace usando una superficie sólida a la que los anticuerpos y otras moléculas se adhieren.
- 6. Plasmoterapia:** La plasmaféresis es un procedimiento extracorpóreo, en el cual a partir de la sangre extraída del paciente se procede a separarla en sus componentes plasma y elementos celulares. Constituye una variedad de aféresis, y su objetivo principal es remover elementos específicos del plasma, los cuales se consideran que son mediadores de procesos patológicos.
- 7. Odinofagia:** Es el dolor que se experimenta al tragar alimentos sólidos y líquidos, así como en algunos casos la propia saliva. Esta molesta situación muchas veces representa una consecuencia directa de otras enfermedades existentes, así como un síntoma más de posibles inflamaciones de los músculos, mucosa y tejidos esofágicos, bucales y de la faringe.
- 8. Rinorrea:** Salida de fluidos por las fosas nasales, provocada por un incremento de las secreciones de moco.

## Referencias bibliográficas

1. Díaz-Castrillón F, Toro-Montoya A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. 2020; 24 (3): 183–205.
2. Velavan T, Meyer C. The COVID- 19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020; 25 (3): 278.
3. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020; 87 (4): 281.
4. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S- M, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020; 22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402395/>
5. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how?. *Vox Sang*. 2020; 115 (6): 488–94.
6. Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomat*. 2020; 14 (3): 331–7.
7. Vellas C, Delobel P, De Souto Barreto P, Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging*. 2020; 1.
8. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020; 1.
9. Kumar R, Lee MH, Mickael C, Kassa B, Pasha Q, Tudor R, et al. Pathophysiology and potential future therapeutic targets using preclinical models of COVID-19. *ERJ Open Research*. 2020; 6 (4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7720688/>
10. Velikova TV, Kotsev SV, Georgiev DS, Batselova HM. Immunological aspects of COVID-19: What do we know?. *World J Biol Chem*. 2020; 11 (2): 14.
11. Valdés-Bango M, Meler E, Cobo T, Hernández S, Caballero A, García F, et al. Guía de actuación para el manejo de la infección por COVID-19 durante en el embarazo. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2020; 47 (3): 118–27.
12. Serra Valdes MÁ. COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. *Rev haban cienc méd*. 2020; 19 (3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1729-519X2020000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2020000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
13. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020; 37: 312–9.

14. Onoda M, Martínez Chamorro MJ. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19 [Internet]. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2020. Disponible en: [https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/pruebas\\_diagnosticas\\_de\\_laboratorio\\_de\\_covid\\_vfinal.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/pruebas_diagnosticas_de_laboratorio_de_covid_vfinal.pdf)
15. OMS. Manejo clínico de la COVID-19: Orientaciones provisionales [Internet]. 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>
16. Fernández A, Pena J, Mombelli A. COVID-19 con afectación cardiovascular. Reporte de un caso. Scielo. 2020. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-04202020000200256&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202020000200256&lng=es&nrm=iso)



**4** UNIDAD

***Terapias inmunitarias  
Inmunomodulación***

# Inmunomodulación<sup>1</sup>

## Objetivos

- Conocer los mecanismos de acción y la importancia del tratamiento de enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias no autoinmunes con el empleo de anticuerpos monoclonales y terapias de reconstitución inmunológica.

## Introducción

La inmunomodulación abarca un conjunto de sustancias que tienen la facultad de acentuar o reducir la respuesta inmunitaria de un individuo, en otras palabras, actúan como estimulador o supresor del sistema inmune ante lo extraño. Desde un enfoque terapéutico, cuenta con la posibilidad de modulación ya que presentan un alto potencial como terapia en diversas enfermedades neoplásicas, alérgicas y por inmunodeficiencia. A continuación, se presenta una revisión general sobre la inmunomodulación, los agentes inmunomoduladores que se utilizan en la actualidad y la función que ejerce en la terapéutica médica.

---

<sup>1</sup>En este capítulo estudiaremos acerca de los diferentes tratamientos y los mecanismos de acción de los inmunomoduladores, los cuales modulan la respuesta inmunitaria, debido a que tienden a aumentar o suprimir el sistema según este sea alterado o sea deficiente.

---



## Inmunosupresores

Mantienen la capacidad de suprimir el sistema inmune con la utilización de ciertos inhibidores específicos que nos brindan mayor operatividad, disminución de la toxicidad, y un mejor funcionamiento del sistema inmune.

**Tabla 36.** Los mecanismos para la supresión del sistema inmune

- Inflamatorios.
- Agentes citotóxicos
- Bloquea la activación de linfocitos
- Inhibición de genes en procesos
- Se forman anticuerpos anticelulares específicos
- Anergia
- Bloqueo de la adhesión celular

**Tabla 37.** Cuadro guía de inmunosupresores utilizados en el Ecuador (1).

<b>Fármacos inmunosupresores que actúan en la fase de activación de la respuesta inmunitaria</b>			
<b>Agentes inmunosupresores selectivos</b>			
Código	Descripción	Administración terapéutica	Concentración
L04AA03	Inmunoglobina Antitimocítica	Líquido Parenteral	50 mg / mL
L04AA06	Micofenolato	Sólido Oral	180 / 500mg
L04AA10	Sirolimos	Sólido Oral	1 mg
L04AA13	Leflunomida	Sólido Oral	20 mg
<b>Otros inmunosupresores</b>			
L04AA01	Azatioprina	Sólido Oral	50mg
		Sólido Parenteral	100mg
L04AA02	Talidomida	Sólido Oral	100mg

## Agentes Citotóxicos

Estos agentes son utilizados a nivel terapéutica especialmente para patologías como linfomas, lupus. Existen dos clases de inmunosupresores: antimetabolitos y alquilantes.

- **Los antimetabolitos:** Son análogos estructurales de metabolitos naturales que privan de rutas bioquímicas.

**Tabla 38.** Cuadro guía de antimetabolitos utilizados en el Ecuador (1).

<b>Agentes citotóxicos</b>			
<b>Antimetabólicos</b>			
Código	Descripción	Administración terapéutica	Concentración
<b>Análogos del ácido fólico</b>			
L01BA01	Metotrexato	Líquido parental	25 mg / mL
		Sólido oral	2,5 mg
		Sólido parental	50 mg y 500 mg
L01BA04	Pemetrexed	Sólido parental	500 mg
<b>Análogos de las Purinas</b>			
L01BB02	Mercaptopurina	Sólido oral	50 mg
L01BB03	Tioguanina	Sólido oral	40 mg
L01BB05	Fludarabina	Sólido parental	50 mg
<b>Análogo de las Pirimidinas</b>			
L01BC01	Citarabina	Sólido parental	100 mg – 1000 mg
L01BC02	Fluorouracilo	Líquido parenteral	25mg / mL- 50 mg / mL
		Semisólido cutáneo	5%
L01BC05	Gemcitabina	Sólido parental	200 mg y 1000 mg
L01BC06	Capecitabina	Sólido oral	500 mg

- **Los agentes alquilantes:** Obstaculizan la replicación del ADN.

**Tabla 39.** Cuadro guía de agentes alquilantes utilizados en el Ecuador (1).

<b>Agentes Citotóxicos</b>			
<b>Agentes Alquilantes</b>			
Código	Descripción	Administración Terapéutica	Concentración
L01AA01	Ciclofosfamida	Sólido oral	50 mg
		sólido parental	500 mg y 100 mg
L01AA02	Clorambucilo	Sólido oral	2 mg
L01AA03	Melfalán	Sólido oral	2 mg
		sólido parental	50 mg

- **Inhibidores de la Calcineurina:** Realizan sus funciones en base a las inmunofilinas que, posteriormente, penetran la membrana plasmática.

**Tabla 40.** Cuadro guía de inhibidores de la calcineurina utilizados en el Ecuador (1)

<b>Inhibidores de la Calcineurina</b>			
Código	Descripción	Administración Terapéutica	Concentración
L04AD01	Ciclosporina	Líquido oral	100 mg 50 mg / dL
		Líquido parental	25 mg - 100 mg
		Sólido oral	
L04AD02	Tacrolimus	Líquido parental	5 mg / mL
		Sólido oral	0.5 mg, 1 mg y 5 mg

## Inmunocitocinas

Las inmunocitocinas cumplen un papel fundamental en la acción inflamatoria, la cual tiene resultados positivos para que las monocinas produzcan una cantidad moderada de esta sustancia y en caso de una producción excesiva puede ser desfavorable, las citocinas nocivas son IL-1 y TNF donde son las protagonistas son las intermediarias por la respuesta aguda inflamatoria.

Las inmunocitocinas que dan una respuesta beneficiosa, son:

- Las interleucinas 10, 13, 24 y 42.
- IL-10, tienen la función de activación de macrófagos y de la producción de TNF- $\gamma$ , IL-1, IL-6 e IL-8.
- (TGF- $\beta$ ), tiene la función de regulación del sistema inmune.

## Inductores de células supresoras

- Azaspirona tiene la capacidad de incrementar el número de linfocitos T reg y además protege cuando existen trasplantes cardíacos.
- Deoxispergualina reprime la maduración de los linfocitos T citotóxico, inhibe el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas y disminuye la expresión de HLA-I en células diferentes.
- Fenilhidantoína, anticonvulsivante utilizado en el manejo de epilepsia, actuando sobre la corteza cerebral motora y estimula a los linfocitos T reg, y en pacientes que la reciben por más de un año se manifiesta hipogammaglobulinemia moderada (2).

## Antibióticos

- Son bactericidas o bacteriostáticos ya que inhiben la síntesis de ácido nucleico. Por lo tanto, estos fármacos tienen efecto inmunosupresor en determinadas situaciones.
- La actinomicina, la mitomicina C y el cloranfenicol previenen la formación de los factores de los lisosomas además inhiben las manifestaciones de algunas enfermedades autoinmunes (2).
- El concepto de “bala mágica” aborda el tratamiento antitumoral y anti infeccioso basado en el principio de toxicidad selectiva y las espectaculares curaciones con las sulfamidas y sobre todo penicilina, se las ha considerado como drogas milagrosas (3).

### **Otras moléculas de origen microbiano**

Reprimen algunos mecanismos de la respuesta inmune. Por ejemplo, la complestatina inactiva el factor C5 del sistema del complemento y la esterastina frena la inmunidad celular (2).

### **Niridazol**

- Es un medicamento que ha sido empleado en los últimos 10 años para el tratamiento de la esquistosomiasis porque deprime la inmunidad celular.
- Se investiga su empleo para prevenir el rechazo de injertos.

### **Talidomida**

- Es un medicamento inmunomodulador. Contraindicado en gestantes.
- Inhibe el TNF (factor de necrosis tumoral) y suprime la angiogénesis.
- Se emplea en el tratamiento de mieloma múltiple, eritema nodosum leprosum y síndrome de Behcet.

### **Otros métodos de control de la respuesta inmune**

Aféresis: Es una técnica para retirar de la sangre o del plasma, una población celular determinada, o un factor que esté presente en exceso.

- **Plasmaféresis** consiste en el retiro de plasma, útil para tratar la hiperviscosidad sanguínea que acompaña a la macroglobulinemia.
- **Linfoféresis**, remueve linfocitos activados anormalmente.
- **Leucoféresis**, remueve granulocitos de sangre normal para utilizarlos en pacientes que tienen agranulocitosis.

**Esplenectomía o resección del bazo:** Útil en ciertas anemias hemolíticas autoinmunes y en las trombocitopenias inducidas por mecanismos inmunológicos. Induce susceptibilidad a infecciones microbianas tanto por neumococos y meningococos (2).

**Prueba de Elisa:** Reconoce inmunocomplejos por medio de enzimas que se unen a anticuerpos o antígenos, convierte un sustrato incoloro en una sustancia coloreada proporcional a la cantidad de inmunocomplejos (3).

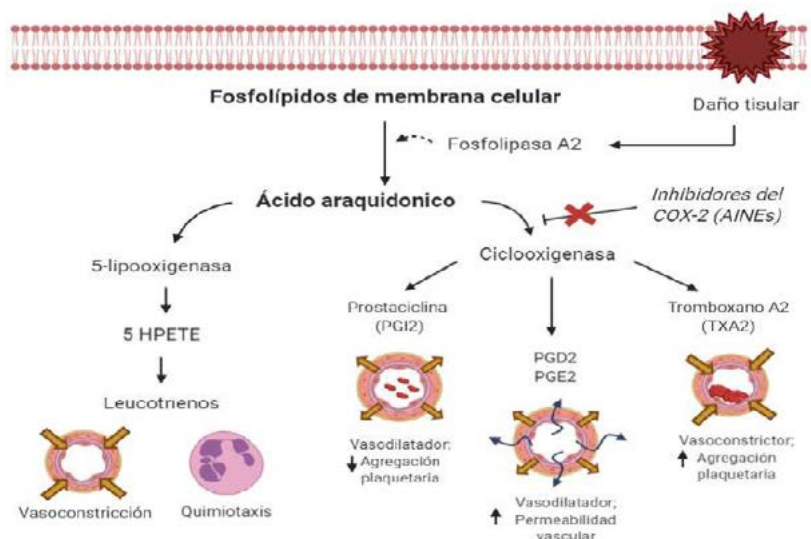
## Fármacos Antiinflamatorios

La inmunofarmacología estudia los efectos que tienen los fármacos en la respuesta inmune, determinación de los mecanismos de acción, así como también en el desarrollo de fármacos inmunomoduladores. Algunos ejemplos específicos son los fármacos con intervención inmunosupresora, que se emplean en trasplantes y enfermedades autoinmunitarias (4).

Los inmunosupresores son fármacos que impiden la generación de una respuesta inmunológica y se emplean en circunstancias en donde se necesita reducir la respuesta inmune, como en el trasplante clínico para evitar el rechazo agudo del injerto o en situaciones que el sistema inmunitario se encuentra activado de forma patológica (4,5).

Existen dos grupos de fármacos antiinflamatorios: esteroideos y no esteroideos (AINEs):

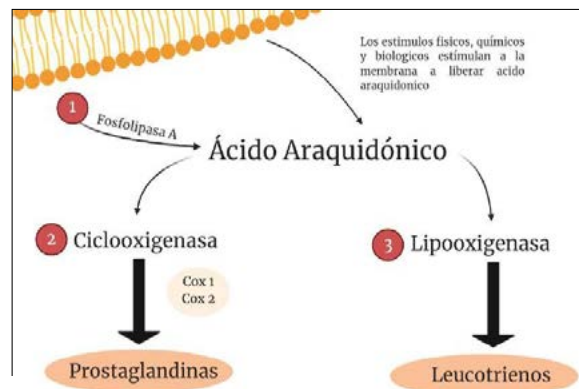
- Los glucocorticoides son hormonas producidas por la corteza adrenal (corticosteroides naturales) y también se presentan en forma sintética los cuales son análogos de los glucocorticoides, siendo potentes inhibidores de la respuesta inmune (4,6).
- Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos que presentan una actividad antipirético, antiinflamatoria y analgésica, gracias al potencial de inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) que participan en la síntesis de prostaglandinas, tromboxano y leucotrieno (7).
- Entre los efectos de los AINEs se encuentran la reducción de la síntesis de citocinas pro inflamatorias, factores del complemento, moléculas de adhesión que promueven la permeabilidad vascular y expansión clonal de LB y LT (4).



**Ilustración 125.** Productos del ácido araquidónico y funciones de los metabolitos en el proceso inflamatorio. Destacan actividades enzimáticas, cuya inhibición se da mediante la aplicación farmacológica (AINEs) que bloquea la vía de las ciclooxigenasas que contribuyen en la inflamación.

## Acción de las células inmunes

- **Monocitos:** Impiden la maduración, disminuyendo la liberación de las citocinas pro inflamatorias como la IL-1, IL-6, TNF-alfa además de la generación de prostaglandinas (3).
- **Polimorfonucleares:** Suprimen la adherencia y diapédesis a través del endotelio hacia el sitio de inflamación.
- **Eosinófilos:** Evitan el acúmulo de estas células en tejidos lesionados por un alérgeno o helminto.
- **Mastocitos:** Limitan la desgranulación y producción de eicosanoides (prostaglandinas) (3).
- **Células endoteliales:** Reducen la permeabilidad vascular, expresión de moléculas de adherencia y MHC tipo II.
- **Fibroblastos:** Impiden la proliferación y síntesis de colágeno, IL-1, TNF-alfa y la acción de la ciclooxigenasa (3).
- **Linfocitos T:** Adaptan la activación mitigando la producción de IL-2, IL-3, IL-4, IL- 6 e INF-γ.
- **Linfocitos B:** Presentan resistencia a los esteroides y se alcanza una ampliación del catabolismo de las inmunoglobulinas y parcial reducción de su síntesis (3).



**Ilustración 126:** Acción de los principales fármacos que inhiben el ácido araquidónico: 1) Este paso puede ser inhibido por la aspirina y el ácido 5-8-11-14- eicosatetraenoico para de esta forma reducir tanto leucotrienos como prostaglandinas; 2) esta vía es inhibida específicamente por los coxibs que son selectivos hacia la Cox 2; 3) El ácido nordihidroguayarático y la sulfasalazina inhiben esta vía para evitar la producción de leucotrienos (2)

## Anticuerpos Terapéuticos

Los primeros anticuerpos monoclonales se produjeron en hibridomas de ratón. Hoy en día se producen anticuerpos monoclonales humanizados, en los cuales sus cadenas pesadas son de origen humano.

Los anticuerpos monoclonales más empleados son:

- **Trastuzumab:** Actúa contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidermoide (HER), útil en tumores que sobreexpresa el HER2 (factor de crecimiento epidérmico humano 2) como cáncer de mama y de esófago.
- **Ipilimumab:** Anticuerpo contra la molécula Ag-4 asociado al Linfocito T Citotóxico), útil en el tratamiento del melanoma.
- **Imatinib:** actúa en el cromosoma filadelfia en el receptor de tirosina quinasa, empleado en la leucemia mieloide crónica.
- **Nilotinib:** inhibe la quinasa de tirosina útil a la resistencia de imatinib.
- **Alemtuzumab:** IgG1 humanizada contra la proteína CD52 que depleta los niveles de linfocitos T. Útil en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.
- **Cetuximab:** Bloquea el receptor para el factor de crecimiento epidermoide, además controla las metástasis de los tumores colorrectales.
- **Etanercept:** Es un receptor soluble del TNF que tiene aplicaciones similares al infliximab.
- **Tocilizumab:** Bloquea el receptor de la IL-6 y es útil en el manejo de la artritis reumatoide, artritis juvenil sistémica idiopática, mieloma múltiple y actualmente, en la Pandemia COVID 19.

## Reconstrucción Inmunológica

Se la define como “Un conjunto de procesos que se encargan de reparar o incrementar la respuesta inmune frente a un defecto adquirido o congénito”(3).

- **Terapia con gammaglobulina:** La gammaglobulina representa la fracción del plasma compuesto por anticuerpos. Es útil en individuos que han perdido su capacidad para producir cantidades adecuadas de inmunoglobulinas como sucede, por ejemplo, en la agammaglobulinemia Ligada al X, debido a que estos reemplazan los anticuerpos faltantes y permiten evitar el desarrollo de procesos infecciosos. Con la administración de esta terapia se logra conferir una protección contra diversos procesos infecciosos, evitar el daño a órganos debido a la inflamación crónica y, por último, mejorar la calidad de vida del paciente.



- **Terapia con retinoides:** Los retinoides provienen de la síntesis de la vitamina A o retinol, los cuales son muy útiles en el tratamiento del cáncer, leucemias, enfermedades cardiovasculares, inmunodeficiencias, pero principalmente en enfermedades dermatológicas como el acné. Los retinoides como función inmune, se encargan de incrementar la producción de LB para de tal manera elevar la producción de anticuerpos que le conferirán protección al individuo inmunodeprimido, además también cumplen un rol importante en la visión, proliferación y diferenciación celular, crecimiento óseo y activación de genes supresores tumorales de ahí, por qué su importancia en el tratamiento del cáncer.
- **Empleo de citocinas:** Las citocinas producidas principalmente por las células del sistema inmune, se ha demostrado que son de gran utilidad en el tratamiento para el cáncer principalmente las interleucinas e interferones.
- Interferones: Encargados de aumentar la actividad de las células NK y macrófagos.
- INF- $\alpha$ : Útil en el tratamiento de enfermedades como en el virus del papiloma humano, leucemias, melanomas malignos, cáncer de riñón, mieloma múltiple y tumores carcinoides.
- INF- $\beta$ : Utilizados en el tratamiento de Esclerosis múltiple, melanomas, sarcomas, cáncer de riñón y mama. Se obtienen con la ayuda de la tecnología recombinante y su vía de administración es subcutánea.
- INF- $\gamma$ : De gran uso principalmente en la lepra lepromatosa, se administra por vía subcutánea y últimamente se ha demostrado que es de gran ayuda en el retraso de la progresión de un trastorno óseo denominado osteoporosis maligna.

## Interleuquinas:

- **IL-1:** Producido principalmente por los fagocitos mononucleares, mediadores inflamatorios.
- **IL-2:** Se encargan de la activación de los linfocitos T y de la autorregulación del sistema inmune. Su versión sintética se la denomina como Proleukin y es útil en el tratamiento del cáncer de riñón y de piel.
- **IL-4:** Induce la diferenciación y activación de linfocitos a partir de CD4 vírgenes, su fuente principal de producción son los linfocitos TCD4.
- **IL-6:** Producida por macrófagos, Linfocitos T y células endoteliales las cuales presentan una actividad pro inflamatoria.

## Resumen

La inmunomodulación abarca un conjunto de sustancias que tienen la capacidad de modular la respuesta inmunitaria mediante mecanismo de estimulación o supresión de la misma, dentro de los cuales, los inmunopotenciadores cumplen un rol importante en las inmunodeficiencias en algunas infecciones virales o bacterianas, en el tratamiento del cáncer. Los inmunosupresores en cambio, son los que disminuyen la respuesta frente al rechazo de un órgano trasplantado, en enfermedades autoinmunes como lupus, esclerodermia, en alergias, entre otras. La relevancia de los inmunomoduladores radica en la terapia inmunológica, pues está implicado en conjunto con otras terapias como gammaglobulina, interferón, retinoides; en el tratamiento de diversas enfermedades que deprimen la funcionalidad del sistema inmune.

## Glosario

- **Plasmaféresis:** Técnica que consiste en el retiro de plasma, útil para tratar la hiperviscosidad sanguínea que acompaña a la macroglobulinemia.
- **Linfoféresis:** Técnica que consiste en remover linfocitos activados anormalmente.
- **Leucoféresis:** Técnica que consiste en remover granulocitos de sangre normal para utilizarlos en pacientes que tienen agranulocitosis.
- **Retinoides:** El término «retinoides» es una denominación genérica: abarca tanto moléculas de origen natural como compuestos sintéticos con efectos biológicos específicos análogos a los de la vitamina A (retinol). Los retinoides son reguladores clave de procesos como la visión, la proliferación celular, la diferenciación, la morfogénesis embrionaria y la reproducción.
- **Gammaglobulina:** Tipo de globulina denominada así por aparecer en último lugar al separar las proteínas del suero sanguíneo mediante una electroforesis. El principal tipo de gammaglobulina es el de los anticuerpos o inmunoglobulinas, aunque algunas Igs no migran en esta fracción de la electroforesis.
- **Electroforesis:** Técnica mediante la cual se separan las biomoléculas en disolución cuando se ven sometidas a un campo eléctrico. Se trata de una técnica fundamentalmente analítica, aunque también se puede realizar con fines preparativos.
- **Agammaglobulinemia ligada al X:** Denominada también como agammaglobulinemia de Bruton, es una enfermedad congénita, de origen genético y transmisión hereditaria ligada al cromosoma X, que se caracteriza por provocar un déficit de inmunidad (inmunodeficiencia).

- **Inmunomodulación:** Cambio en el sistema inmunitario del cuerpo causado por sustancias que activan o debilitan su función.
- **Inmunomoduladores:** Son sustancias que tienen la capacidad de aumentar o disminuir la respuesta inmune.
- **Inmunosupresores:** Fármacos que inhiben la activación de las células T, evitando que estas ataquen al órgano trasplantado o generador de estímulos antigénicos.
- **Inmunopotenciadores:** Son sustancias capaces de aumentar la respuesta inmune de forma no específica, han sido utilizados exitosamente para ayudar en procesos virales, neurológicos, bacterianos y fúngicos.
- **Inmunoestimuladores:** Son sustancias (fármacos y nutrientes) que estimulan el sistema inmunitario induciendo activación o aumentando la actividad de cualquiera de sus componentes.
- **Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune:** Es la inflamación que causa un empeoramiento paradójico de infecciones preexistentes o desenmascara infecciones subclínicas como consecuencia del inicio de la terapia antirretroviral.
- **Test ELISA:** Técnica de laboratorio que permite detectar anticuerpos en la sangre cuando ya se ha producido una reacción inmune al virus en el organismo del paciente.
- **Antipirético:** Fármacos para eliminar o reducir la fiebre.
- **Prostaglandinas:** Una clase de mediadores inflamatorios lipídicos derivados del ácido araquidónico en muchos tipos celulares a través de la vía de la ciclooxigenasa, que tienen actividades vasodilatadoras, broncoconstrictoras y quimiotácticas.
- **Leucotrienos:** Una clase de mediadores lipídicos inflamatorios derivados del ácido araquidónico producidos por la vía de la lipooxigenasa en muchos tipos celulares. Los mastocitos producen abundante leucotrieno C4 (CTL4) y sus productos de degradación LTD4 y LTE4, que se unen a receptores específicos situados en las células musculares lisas y causan una broncoconstricción prolongada.
- **Inflamación inmunitaria:** Inflamación que es el resultado de una respuesta inmunitaria adaptativa al antígeno. El infiltrado celular en la zona inflamatoria puede contener células del sistema inmunitario innato, como los neutrófilos y los macrófagos, que se reclutan como resultado de las acciones de las citocinas del linfocito T.

## Actividades

1. Completar el cuadro de acuerdo a los anticuerpos monoclonales más empleados, su origen, receptor sobre que actúan y en qué enfermedades son empleados.

Nombre de fármaco	Origen	Receptor sobre el que actúan	Terapéutica

2. Escriba 3 medicamentos utilizados en el Ecuador de cada tipo mencionado:

- Inmunosupresores:
- Antimetabolitos:
- Agentes alquilantes:
- Inhibidores de la calcineurina:

## Referencias bibliográficas

1. MSP. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos [Internet]. Consejo Nacional De Salud. Quito; 2019. Disponible en: [http://www.conasa.gob.ec/biblioteca/Xcnmb/Cuadro\\_Nacional\\_de\\_Medicamentos\\_Basicos.pdf](http://www.conasa.gob.ec/biblioteca/Xcnmb/Cuadro_Nacional_de_Medicamentos_Basicos.pdf)
2. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
3. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. Inmunología Básica y Clínica. 1a ed. Machala: 2015.
4. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
5. Scottà C, Fanelli G, Hoong SJ, Romano M, Lamperti E. Impact of immunosuppressive drugs on the therapeutic efficacy of ex vivo expanded human regulatory T cells. Pubmed. 2016; 101 (1): 91–100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26471483/>
6. Costanzo M. Corticoterapia prolongada. Recomendaciones para la suspensión de los glucocorticoides sistémicos. Med infant. 2019; 25 (3): 327–31.
7. Guzmán K, Camas L, Espinel N, Ojeda A. Panorámica sobre la indicación de los antiinflamatorios no esteroideos de uso regular en la práctica clínica reumatológica. Rev Cuba Reumatol. 2017; 19 (1).

# Inmunización<sup>1</sup>

## Objetivos

- Conocer acerca de la respuesta inmunitaria del organismo frente a las Vacunas, mecanismo de acción y dosis vigentes dentro del Ecuador mediante una revisión bibliográfica para una mayor comprensión.

## Introducción

La vacunación es una forma sencilla, inocua y eficaz de protegernos contra enfermedades dañinas antes de entrar en contacto con ellas. Las vacunas activan las defensas naturales del organismo para que aprendan a resistir a infecciones específicas, y fortalecen el sistema inmunitario, tras vacunarnos, nuestro sistema inmunitario produce anticuerpos, como ocurre cuando nos exponemos a una enfermedad, con la diferencia de que las vacunas contienen solamente microbios (como virus o bacterias) muertos o debilitados y no causan enfermedades ni complicaciones.

---

<sup>1</sup>En el presente capítulo revisaremos acerca de la Respuesta inmunitaria a la vacuna, definición, historia, clases y tipos de vacunas que existen en el Ecuador.

---

# Inmunización

- **Vacunas**

Se definen como “Preparado de antígenos que al ingresar al organismo provocan la formación de anticuerpos” (1), por tal motivo al generar una respuesta inmunológica permiten que los linfocitos de memoria guarden la información del antígeno para que en una próxima presentación el organismo tenga una respuesta efectiva y rápida.

- **Historia**

El origen de la vacuna empieza desde el proceso de variolización creado por los chinos alrededor del año 1000, proceso que consistía en desecar costras de las pústulas de los niños que tenían viruela, molerlas y luego introducir el polvo obtenido por vía nasal (2). A partir de aquel momento empieza a nacer el concepto de inmunidad debido a que los que eran inoculados ya no enfermaban de la viruela, a pesar de que poco a poco este proceso de variolización empezó a expandirse, no se implementó como una práctica normal a nivel mundial debido a la fuerte oposición de la iglesia.

**Edward Jenner** también cumple un rol protagónico al observar que las ordeñadoras de Berkeley no enfermaban de la viruela humana debido a que están ya estaban infectadas con la viruela bovina, a partir de ahí, Jenner decide inocular las costras de las pústulas de las manos de las ordeñadoras a un niño sano, luego observo que este luego de presentar la viruela bovina y al inocular en el material procedente de la viruela humana este ya no enfermó.

Louis Pasteur, sin embargo, fue el primero en popularizar el termino vacunación con la creación de vacunas contra el cólera aviar, ántrax y la más famosa, contra la rabia (2). Estos descubrimientos fueron un gran aporte para la inmunología y en si para la creación de diversas vacunas dirigidas a la profilaxis de diversas enfermedades que deterioran la salud humana.

- **Principios de la vacunación**

**¿Cómo actúan las vacunas?:** Debido a la inmunidad adaptativa y memoria inmunitaria que poseen las vacunas resultan ser eficaces.

## **Componentes de la memoria de los anticuerpos**

### **- Primer compartimiento:**

- Los anticuerpos preexistentes en la sangre y en los tejidos listos para atacar al patógeno sin la activación celular.
- Primera línea de defensa contra la exposición a muchos patógenos.
- Los plasmocitos de larga vida en la médula ósea mantienen concentraciones elevadas de anticuerpos, durante muchos años.

### - Segundo compartimento:

- Las células B de memoria son fundamentales en la protección mediada por vacunas.
- La proliferación y la diferenciación de las células B son estimuladas por el contacto con el agente patógeno, produciendo anticuerpos e incrementa el número de plasmocitos.

**Tabla 40.** Cuadro comparativo entre la infección primaria y secundaria.

	<b>Infección primaria</b>	<b>Infección secundaria</b>
<b>Células B</b>	No preactivadas	Memoria
<b>Tiempo respuesta</b>	5-10 días	1-3 días
<b>Duración respuesta</b>	Corta	Largo
<b>Isotipo de anticuerpo</b>	Predominante IgM	Predominante IgG, IgA, IgE
<b>Afinidad del anticuerpo</b>	Baja	Alta

Las células T de memoria efectoras se encuentran en los tejidos periféricos, donde pueden responder de inmediato frente al contacto de la célula infectada por el patógeno con actividades efectoras. Las células T de memoria centrales se encuentran sobre todo en los ganglios linfáticos, donde pueden responder al contacto con el patógeno mediante la expansión y la diferenciación a células efectoras (3). Las células T son la contribución más grande a la inmunidad viral durante la infección primaria y los anticuerpos durante la infección secundaria.

#### • **Objetivos de las Inmunizaciones**

Lograr una inmunidad protectora de larga duración, que persista en la memoria inmunológica, sin proporcionar riesgos a la persona, y que actué desde el momento en que el agente infeccioso ingrese en el organismo (1).

Los microorganismos han desarrollado complejos mecanismos de defensa que interfieren con el sistema inmune:

- Mimetismo Molecular
- Interferencia con el procesamiento antigénico.
- Prevención de apoptosis de células infectadas.



## Características de una vacuna ideal

Tabla 41. Características de una vacuna ideal.

Factor	Requerimiento
Eficacia	Deben suscitar niveles de inmunidad protectores en el sitio apropiado de naturaleza pertinente (anticuerpos, Tc, Th1, Th2) de duración adecuada.
Disponibilidad	Fácil de cultivar en grandes volúmenes o fuentes accesible de las subunidades.
Estabilidad	Estable bajo condiciones climáticas extremas; preferentemente que no requiera refrigeración.
Bajo costo	Lo que es económico en un país puede ser costoso en vías de desarrollo.
Seguridad	Eliminación de la patogenicidad.

## Tipos de vacunas

De manera general podemos reconocer 4 tipos de vacunas principales:

- Vacunas vivas atenuadas: Estas tienen la característica de usarse de una forma atenuada del microorganismo que está causando la patología en el individuo.
- Vacunas inactivadas: Su característica es que utilizan la versión inerte del microorganismo que es responsable de causar la enfermedad.
- Vacunas de subunidades, recombinantes, polisacáridas y combinadas: Su principal característica es que la forma en la que actúan, lo hacen con partes específicas del microorganismo agresor, un ejemplo de aquello es que pueden utilizarse partes como su cápsula, azúcares o proteínas específicas.
- Vacunas con toxoides: La forma en la que actúan en el organismo del paciente, es mediante una toxina fabricada a partir del microorganismo causante de la patología.

## Las vacunas del futuro

La biotecnología se ha manifestado como una aplicación tecnológica que se basa en el requerimiento de sistemas biológicos o sus derivados para completar la creación de nuevos productos, gracias a el avance de esta ciencia se ha perfeccionado el arte de modificar genéticamente alimentos vegetales para que se cree resistencia en épocas de sequías y pestes, como por ejemplo algunas plantas como la papa o la banana para originar variedad de proteínas que al ser engullidas por las personas esta nos brinde inmunidad.

Es una forma de inmunización que con el tiempo mediante investigaciones poco a poco se ha ido complementando y generando avances beneficios para el ser humano. En un futuro se podrá observar todas las utilidades que genere. Esta forma de inmunización aún está en

investigación. También se está estudiando la obtención de diversas vacunas que conservan secuencias de aminoácidos en su interior estas cuentan con información genética que utilizan distintos patógenos para generar proteínas y que estas puedan ser detectadas por el sistema inmune de la persona (1).

## Esquema de vacunación en el Ecuador

### Clasificación según los grupos de edad:

**Tabla 42.** Cuadro de vacunas que se deben administrar en Ecuador en pacientes menores de 1 año.

MENORES DE UN AÑO		
VACUNA	NÚMERO DE DOSIS	ADMINISTRACIÓN SEGÚN EDAD
BCG	1	Recién nacido
HB	1	Recién nacido
OPV	4	2 meses de edad 4 meses de edad 6 meses de edad 11 meses de edad
PENTAVALENTE	3	2 meses de edad 4 meses de edad 6 meses de edad
DPT	1	2 meses de edad hasta máximo 11 meses

**Tabla 43.** Cuadro de vacunas que se deben administrar en Ecuador en pacientes de 12 meses a 23 meses

DE 12 A 23 MESES		
VACUNA	NÚMERO DE DOSIS	ADMINISTRACIÓN SEGÚN EDAD
SRP	1	12 meses de edad

**Tabla 44.** Cuadro de vacunas que se deben administrar en Ecuador en pacientes escolares.

ESCOLARES		
VACUNA	NÚMERO DE DOSIS	ADMINISTRACIÓN SEGÚN EDAD
DT	2	2 meses de edad (máximo hasta los 11 meses) 4 meses de edad (máximo hasta los 11 meses)
HB	2	Primer contacto 1 mes después

**Tabla 45.** Cuadro de vacunas que se deben administrar en Ecuador en pacientes embarazadas.

VACUNA	NÚMERO DE DOSIS	ADMINISTRACIÓN SEGÚN EDAD
Dt Embarazadas	2	Primer contacto 1 mes después

## Resumen

Es de conocimiento global que las vacunas han sido un gran avance en la humanidad respecto a la prevención de enfermedades y basado en la historia han logrado erradicar enfermedades que fueron letales en épocas anteriores como la viruela, por ejemplo. Las vacunas como productos biológicos que incluyen antígenos administrados para que se produzca un estímulo inmunitario específico. Este estímulo procura representar la infección natural y generar una respuesta inmunitaria específica en el individuo, con la finalidad de protegerlo en posteriores exposiciones al microorganismo.

Las vacunas son fundamentales en la prevención de diversas enfermedades infecciosas y contagiosas, con influencia y un valor incuestionable en la salud a nivel mundial y para la administración de vacunas se debe tomar en cuenta las recomendaciones que están establecidas en las fichas de vacunación.

## Caso clínico

Llegan a la consulta para control de salud dos hermanos: Rafael de 3 meses de edad y Nicolás de 11 años. De acuerdo al esquema de vacunas, Nicolás tiene 3 dosis de vacuna meningocócica conjugada C que se las administró entre los 2,4 y 12 meses de edad (4).

¿Cuál es la indicación correcta para los hermanos en relación a la recomendación de vacunación anti-meningocócica? (4).

Rafael debe recibir la vacuna meningocócica tetravalente conjugada en el momento de la consulta, a los 5 meses y un refuerzo a los 15 meses. Nicolás debe recibir la misma vacuna como única dosis dada la edad (4).

El propósito de la inmunización al momento de administra una vacuna es controlar o erradicar una enfermedad, en este caso, la vacuna aplicada denominada meningocócica tetravalente A, C, W e Y busca disminuir la incidencia, morbilidad y mortalidad de la enfermedad Meningocócica Invasiva. La vacunación a los 11 años tiene como objetivo disminuir la portación y proteger en forma indirecta a la población no vacunada (4).

## Glosario

- **Variolización:** Técnica de profilaxis que quiere decir preservación de la enfermedad. Este procedimiento se aplicaba antes de la invención de la vacuna por el británico Edward Jenner. Dicha técnica consiste en hacer una incisión en la piel del individuo y ponerle el polvo de las costras de viruela, luego se le cerraba la incisión y se dejaba a la persona aislada de las demás hasta que la enfermedad le atacara de manera leve, hasta lograr su recuperación.
- **Vacuna:** Preparaciones producidas con toxoides, bacterias, virus atenuados, muertos o realizadas por ingeniería genética y otras tecnologías, que se administran a las personas para generar inmunidad activa y duradera contra una enfermedad estimulando la producción de defensas.
- **Viruela:** Enfermedad infecciosa y contagiosa, causada por un virus, que se caracteriza por provocar fiebre y por la aparición de ampollas de pus en la piel que al secarse quedan en forma de costras y al caer dejan cicatrices permanentes en la piel.
- **Atenuación:** Proceso por el que se reduce o disminuye la virulencia de un microorganismo patógeno.

- **Mimetismo molecular:** Ocurre cuando una molécula que es parte de un agente infeccioso se asemeja a una molécula nativa del cuerpo.
- **Biotecnología:** se refiere a toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos.
- **Calendario de vacunación:** sirven para hacer referencia al cuadro en el que se registran las vacunas aplicadas a niños y a adultos.
- **Hipersensibilidad:** reacción inmunitaria exagerada que produce un cuadro patológico causando trastornos, incomodidad y a veces, la muerte súbita.
- **Vacuna pentavalente:** “cinco en una”, protege a los niños contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B y Haemophilus influenzae de tipo B (Hib) que causa neumonía y meningitis.

## Actividades

1. El personaje que empezó a popularizar el término vacunación fue:

- a) Edward Jenner
- b) Louis Pasteur
- c) Lady Maru

2. Establecer las diferencias entre infección primaria e infección secundaria

	Infección primaria	Infección secundaria
Células B		
Tiempo respuesta		
Duración respuesta		
Isotipo de anticuerpo		
Afinidad del anticuerpo		

3. Rellene el cuadro de vacunación en pacientes menores de un año de edad en Ecuador.

MENORES DE UN AÑO		
VACUNA	NUMERO DE DOSIS	ADMINISTRACIÓN SEGÚN EDAD
BCG		
HB		
OPV		
PENTAVALENTE		
DPT		

## Referencias bibliográficas

1. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. Inmunología Básica y Clínica. 1a ed. Machala: 2015.
2. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
3. Delves P, Martin S, Burton D, Roitt I. Inmunologia: Fundamentos. 12<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Panamericana; 2014.
4. Castellano V, Salzberg C, Gentile Á. From theory to practice: clinical cases. Rev Hosp Niños. 2018; 60 (268): 125–6.

# Desensibilización a alergias<sup>1</sup>

## Objetivos

- Conocer sobre el desarrollo de la desensibilización de las alergias, su mecanismo de acción, procedimiento e importancia dentro del campo de la inmunología y de la salud en general.

## Introducción

La desensibilización a las alergias, consiste en la administración desde dosis muy bajas a dosis muy altas de un alérgeno al cual el individuo quien es el receptor es susceptible al mismo, con el único objetivo de generar tolerancia a dicho alérgeno. La mayoría de las personas presenta alergia frente a medicamentos como la penicilina o a ciertos alimentos como los lácteos, huevos, almendras, mariscos, entre otros, por lo que su aplicación en estos casos es de mucha utilidad.

Realizar este tipo de terapia requiere de la voluntad y responsabilidad del paciente para mantener un control exacto de las dosis indicadas por el alergólogo, siguiendo un tratamiento adecuado, se logrará con éxito la tolerancia adquirida, y con el tiempo, el paciente ya no desarrollara una respuesta alérgica excesiva frente a dicho alérgeno el cual ha sido tolerado ya por su organismo.

---

<sup>1</sup>El presente capítulo tratará acerca de la desensibilización a alergias, en que consiste, objetivos, su procedimiento, mecanismo de acción y los efectos inducidos con la realización de esta terapia.

---



## Desensibilización a alergias

Hace más de 100 años aproximadamente en 1918 el famoso Dr. Robert Cook puso en prácticas estudios para lograr desarrollar la desensibilización a las alergias. Estas prácticas conllevan a que la terapia se efectúe con éxito teniendo en cuenta que solo cuando el alérgeno patógeno de la reacción es conocido se puede generar una solución (1).

Principalmente el objetivo de este tratamiento se enfoca en la disminución de la hipersensibilidad del sistema inmune del paciente frente al agente ocasionador de este proceso, los beneficios son la reducción de los síntomas que se presentan frente a las alergias teniendo en cuenta que es de forma duradera si se concluye con dicho tratamiento (1).

### Procedimiento:

1. Se inyecta en forma subcutánea dosis que van aumentando del alérgeno en solución durante tres años.
2. La solución debe producir una reacción local o de picazón en el sitio de la inyección.
3. Se debe esperar 30 min después de la inyección por una posible reacción Anafiláctica (1).

### Mecanismos de acción:

El procedimiento de desensibilización a alergias consiste en la administración en dosis muy bajas a dosis muy altas de un alérgeno a una persona con hipersensibilidad, lo cual permite que su organismo se vaya adaptando a las pequeñas dosis hasta que logre una tolerancia a dicho alérgeno. Una vez que se adapta su sistema a dicha dosis, esta va aumentando y depende de cómo reaccione su organismo, cuando se llega al objetivo, es recomendable mantener la administración de la dosis a la que el paciente se ha adaptado, para generar una tolerancia adquirida (2).

**Tabla 46.** Cuadro comparativo entre la reacción alérgica común y la reacción con desensibilización a alergias.

Reacción alérgica	Reacción con desensibilización a alergias
<ul style="list-style-type: none"><li>• Entrada del alérgeno</li><li>• Formación de anticuerpos IgE</li><li>• Reacción alérgica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reacción alérgica</li><li>• Formación de anticuerpos de tipo IgG</li><li>• Las células fagocíticas absorben a los patógenos y los destruyen.</li><li>• Neutralización de la reacción alérgica.</li></ul>

### **Efectos inducidos con la desensibilización:**

- Permite llevar un control de la alergia al volverse tolerante al alérgeno.
- Al entrar en contacto con el alérgeno al que ahora es tolerante, desarrolla en él una reacción con síntomas menores.
- El uso de la medicación para su proceso alérgico disminuye.
- El efecto de la terapia dura años e inclusive toda la vida (1).

## **Resumen**

La desensibilización a alergias es una terapia que consiste en la administración de pequeñas dosis de un alérgeno a cargo de un médico especializado (alergólogo), al cual el paciente es alérgico, seguido de dosis mayores dependiendo de la tolerancia y como reaccione el organismo del paciente hasta el punto en el que sea capaz de exponerse a él y no desarrollar un cuadro alérgico.

Esta terapia es muy ventajosa para los pacientes que presentan alergias, puesto a que mejora su calidad de vida, permite que su medicación disminuya, y lo más ventajoso de todo ello, es que su duración es para toda la vida, dependiendo de cómo el paciente lleva su control, es capaz de entrar en contacto, exponerse o ingerir un alérgeno el cual le desencadenaba una alergia, sin que ello ocurra.

## **Caso clínico**

### **Desensibilización a levotiroxina**

Paciente femenina de 39 años de edad, tiroidectomizada total por cáncer papilar de tiroides, se dirigió a consulta tras presentar varios episodios de edema labial, palpebral y lingual, además de dolor abdominal, la paciente se administró levotiroxina y preparados de levotiroxina que en su interior contaban solamente con talco en forma de silicato de Mg como excipiente. Los episodios acontecidos habían respondido correctamente frente a la administración de corticoides sistémicos y antihistamínicos (3).

Al examinar sus análisis estos reflejan un hipotiroidismo grave, con hormona tiroestimulante (TSH) de 117 uUI/mL y tetrayodotironina (T4) libre de 0,15 ng/dl, y anticuerpos antitiroglobulinas en rango normal (3). Todo hacía indicar la presencia de hipotiroidismo ya que los niveles de triyodotironina eran normales (1,8 ng/ml), lo cual es frecuente en casos de hipotiroidismo. La paciente refería síntomas y signos clínicos de bradicardia, piel seca, facies

mixedematosa, caída del cabello y de las cejas, lentitud psicomotora, somnolencia, y por tal motivo se realizó con urgencia tanto estudios, así como también tratamiento alergológico (3). Después la paciente fue pertinentemente evaluada por doctores especialistas en Endocrinología, que manifestaron que la paciente tenía indicación absoluta de administración rutinaria de levotiroxina, y se recetó una dosis diaria de 112 ug, la que se transformó en la dosis a lograr un protocolo de desensibilización (3).

## Glosario

- **Tolerancia:** La tolerancia inmunitaria se define como la ausencia específica de respuesta del sistema inmunitario frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno. Se trata de un estado activo, dotado de especificidad y de memoria.
- **Desensibilización:** Es un método que consiste en administrar a un paciente, de manera segura, un alérgeno al que es alérgico sea un medicamento o un alimento, etc. Debe ser realizada por un alergista/inmunólogo y en un entorno apropiado para tratar posibles reacciones.
- **Hipersensibilidad:** Reacción inmunitaria exagerada que produce un cuadro patológico causando trastornos, incomodidad y a veces, la muerte súbita. Tiene muchos puntos en común con la autoinmunidad, donde los antígenos son propios.
- **Alergología:** Especialidad médica que comprende el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de la patología producida por mecanismos inmunológicos, especialmente de la hipersensibilidad, con las técnicas que le son propias.
- **Alergólogo:** Médicos que se especializan en el estudio, diagnóstico y tratamiento de los trastornos del sistema inmunológico, específicamente aquellos debidos a hipersensibilidad, así como también las enfermedades relacionadas con inmunodeficiencias.
- **Alérgeno:** Sustancia que puede inducir una reacción de hipersensibilidad en personas y animales susceptibles que han estado en contacto previamente con él.

## Actividades

1. Describa en pocas palabras la definición de la desensibilización a alergias:

---

---

---

---

2. Elabore un mapa conceptual sobre el tema “Desensibilización a alergias” mencionando principalmente que es y cuál es su objetivo.

## Referencias bibliográficas

1. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. Inmunología Básica y Clínica. 1a ed. Machala: 2015.
2. Pèrez A. Desensibilización oral con alimentos o inducción de tolerancia oral. Quirònsalud. 2018. Disponible en: <https://www.quironsalud.es/blogs/es/alergologia-infantil/desensibilizacion-oral-alimentos-induccion-tolerancia-oral>
3. Guzmán MA, Sepúlveda C, Liberman C, Cornejo R, Roizen G, Cereceda D, et al. Desensibilización a levotiroxina. Caso clínico. Rev Med Chil. 2018; 146 (3): 394–8.

# Trasplantes e injertos<sup>1</sup>

## Objetivos

- Conocer las características principales de los trasplantes e injertos.
- Identificar los diferentes procedimientos de la realización de los trasplantes.
- Comprender la respuesta inmunológica que se produce en el trasplante.

## Introducción

El trasplante se refiere al suceso de trasladar células, tejidos u órganos de un sitio a otro, o de un donante a un receptor. El desarrollo de nuevos conocimientos de procedimientos clínicos y técnicas quirúrgicas han removido las barreras que anteriormente eran intratables para un satisfactorio proceso de trasplante, y varias enfermedades letales que pueden abordarse con este enfoque aunque la barrera más alucinante para una mayor efectividad de los trasplantes de tejidos y células para tratar deficiencias de órganos continúa siendo el sistema inmune y su capacidad para conservar la autotolerancia. No obstante, el déficit de la donación de órganos con la finalidad de trasplante es un serio problema a nivel (1,2).

Es un procedimiento de elección para los pacientes que presentan afecciones tanto agudas como graves de algún órgano o tejido. Hoy en día gracias a los avances en la medicina sobre los trasplantes han sido aprobados y verificados en todos los países; los métodos quirúrgicos, protocolos de elección del donador y receptor, administración de tratamientos inmunosupresores se ha transformado en un mecanismo terapéutico imprescindible para enmendar problemas inmunitarios y mal funcionamiento crónico de varios órganos, y con ello se consigue optimizar la calidad de vida a los pacientes (3,4).

---

<sup>1</sup>En el presente capítulo se dará a conocer sobre las diferentes clasificaciones de trasplantes e injertos, el mecanismo de respuesta inmunológica que produce y los distintos tipos de rechazo que existen.

---

# Transplante e injerto

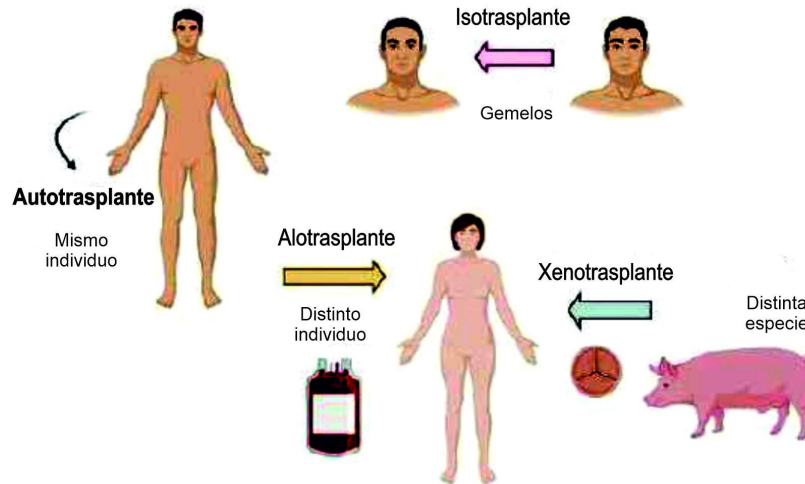
## Definiciones

- **Trasplante:** Transferencia de un órgano o tejido de un individuo (donador) al paciente (receptor) con el objetivo de reponer la funcionalidad del órgano o tejido que se encuentra disfuncional.
- **Injerto:** Parte de células, tejido vivo u órganos del donador que, con fines estéticos o reparación de lesiones, se implanta en el cuerpo del receptor.
- **Transfusión:** Transferencia de células sanguíneas circulantes o plasma de un individuo a otro (3,5).

## Clasificación de trasplantes

Según la diferencia genética entre el donador y el receptor

- **Autotrasplante:** Propio tejido u órganos transferidos de una zona del cuerpo a otro en el mismo individuo. Ejemplo: injerto óseo para consolidar fracturas.
- **Alotrasplante:** Injerto trasplantado entre dos individuos de la misma especie con una constitución genética diferente. Ejemplo transfusión sanguínea entre parientes o personas que no tienen parentesco consanguíneo.
- **Isotrasplante:** El donador y receptor son semejantes genéticamente (gemelos homocigotos) consecuentemente no coexiste el fenómeno de rechazo.



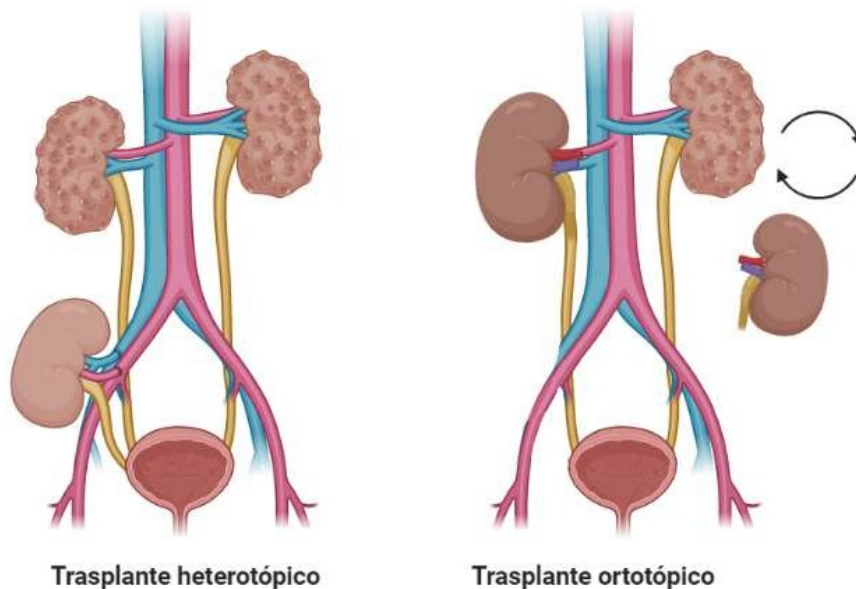
**Ilustración 127.** Clasificación de los trasplantes según la diferencia genética entre el donador y el receptor

- **Xenotrasplante:** El donador y el receptor corresponden a diferentes grupos de especies. Ejemplo: Trasplantes de válvulas cardíacas de porcino o los trasplantes de hígado de chimpancés a humanos (1,3,5,6).

Según la localización anatómica en la que se sitúa el órgano

**a) Trasplante ortotópico:** Órgano que se coloca en una posición anatómica estándar coincidiendo con el receptor, por lo tanto se retira el órgano disfuncional del receptor para tener el sitio libre donde reinstaurar el órgano del donador.

**b) Trasplante heterotópico:** Órgano del donador se restituye en una posición anatómica diferente al que pertenece. Ejemplo: Trasplantes renales, ya que el injerto se reimplanta en la fosa ilíaca del lado opuesto del receptor (3,6).



**Ilustración 128.** Clasificación de los trasplantes según la localización anatómica en la que se sitúa el órgano

Según el estado fisiológico del donador

**a) Trasplante de donador vivo:** Procedimiento que consiste en retirar el órgano o tejido donante de una persona viva y luego establecer estado de salud idóneo del donante para someterse a una intervención quirúrgica de donación y así ceder el órgano para que sea trasplantado en un paciente cuyo órgano ya no funciona de manera correcta.

**b) Trasplante de donador fallecido:** Órganos o tejidos extraídos de una persona que presenta muerte encefálica, una condición determinada por la interrupción completa y definitiva de las funciones cerebrales que es confirmado por la ausencia de reflejos, flujo cerebral y actividad cerebral. El mantenimiento de las funciones vitales genera una posibilidad para la donación de órganos (3,7).



## Tipos de Injerto

- **Células:** De los islotes pancreáticos de Langerhans y células madre hematopoyéticas (CMH) adquiridas de sangre periférica o sangre del cordón umbilical. El empleo del trasplante de CMH mejora considerablemente en ciertos tipos de cáncer, trastornos genéticos o alteraciones del sistema inmunológico.
- **Tejidos:** Córnea, tejido óseo, válvulas cardíacas, tejido cutáneo, cuero cabelludo. Debido a su mínimo requerimiento metabólico son capaces de sobrellevar estados de larga duración de isquemia y pueden ser retirados después de un tiempo de la interrupción del flujo sanguíneo.
- **Órganos:** Corazón, lóbulos pulmonares, hígado, intestino, riñón. Poseen una irrigación sanguínea por vasos propios, estructuras celulares especializadas y elevado requerimiento metabólico que resisten cortos períodos de isquemia (6).

## Inmunología de los trasplantes

El sistema de antígeno leucocitario humano (HLA) determina la variabilidad genética de cada individuo debido a su alto grado de polimorfismo, pues contiene moléculas cuya función está relacionada con la presentación antigénica y la identificación de células propias del individuo, de forma que puede diferenciar células extrañas e inducir una respuesta inmunológica para la eliminación de estas. Los HLA contienen dos grupos de moléculas que son: MHC de clase I, que está presente en la mayor parte de células y MHC de clase II que solo están presente en las CPAP (3,8).

El proceso inmunológico que se da en los trasplantes incluye a las moléculas HLA presentes en las membranas y péptidos de las todas las células del propio organismo. En los alotrasplante las células del donante son identificadas por los TCR de los linfocitos del receptor, para de esta forma inducir tolerancia o generar una respuesta inmunológica que cause el rechazo del injerto u órgano trasplantado (3).

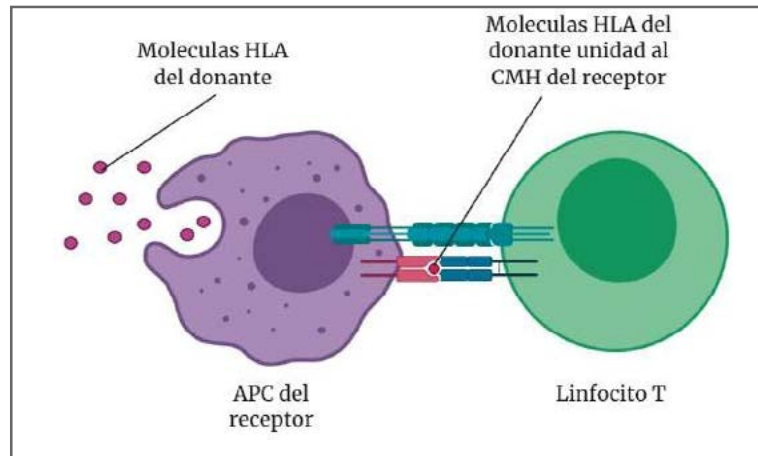
La respuesta inmunológica secundaria al trasplante se compone de los siguientes pasos:

### 1. Reconocimiento de antígenos

Las células del tejido trasplantado expresan moléculas HLA que son reconocidas por las células del hospedador, las cuales lo presentan a los linfocitos Th y dan inicio a una respuesta inmunológica. El rechazo del órgano o injerto trasplantado depende de la intensidad de esta respuesta, sin embargo en los isotrasplantes no se da el rechazo debido a que las células del receptor reconoce a las células del donante como propias (8).

El reconocimiento de las moléculas de HLA se produce a través de las siguientes vías:

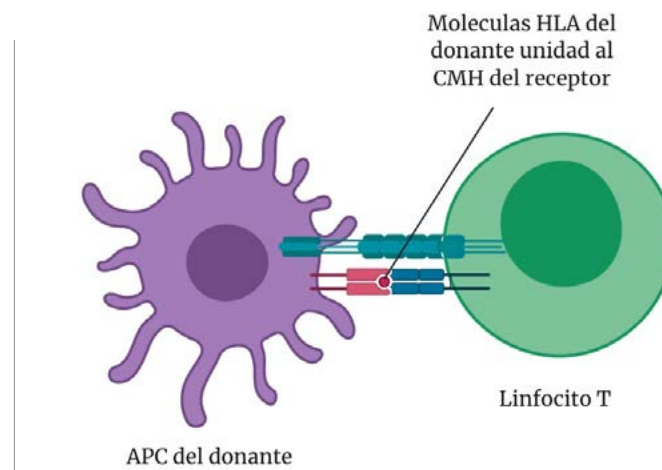
- **Vía indirecta:** Cuando las APC del receptor entran en contacto con el órgano o injerto trasplantado, estas reconocen, procesan y presentan los aloantígenos a los receptores de los linfocitos T que reconocen las moléculas HLA externas como una estructura no propia (8).



**Ilustración 129.** Vía de reconocimiento indirecta. Los linfocitos T reconocen las moléculas de HLA del donante que ya han sido procesadas por las APC del receptor.

- **Vía directa:** Sucede cuando las APC del receptor reconocen a las moléculas de HLA del donante como propia y no las procesa, de forma que presentan estos antígenos a los linfocitos T sin procesar.

Generalmente esta vía se asocia al rechazo aguda, puesto que suele iniciar durante las primeras fases del trasplante (8).



**Ilustración 130.** Vía de reconocimiento directa. Los linfocitos T reconocen las moléculas de HLA del donante por medio de las APC del donante

## 2. Activación de linfocitos específico

Una vez que las APC del receptor presentan los aloantígenos por MHC I o presentación cruzada a los linfocitos T, se producen interacciones coestimuladoras como en el caso de la molécula CD8 de los linfocitos T con los integrantes de la familia B7, B7-1 Y B7-2, de forma que se incrementen la secreción de citocinas, las señales de proliferación y la glucólisis (3).

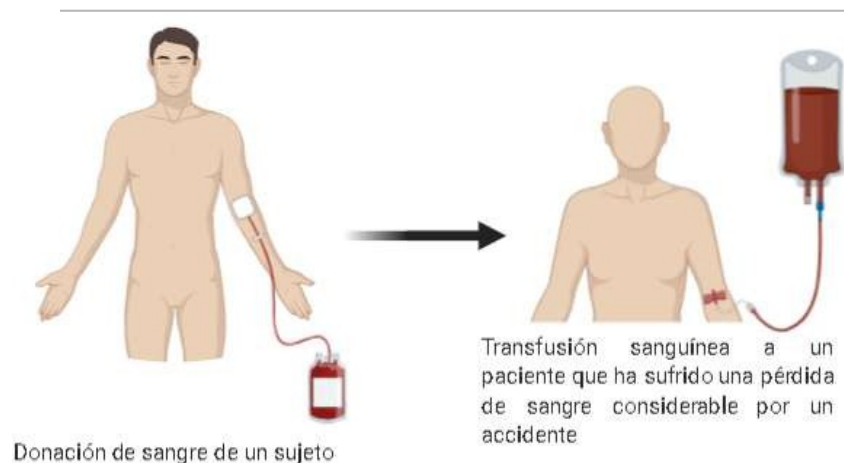
## 3. Fase efectora

Tras la activación de los linfocitos Th se induce la secreción de diferentes citocinas que varían según el perfil linfocitario activado, puesto que mientras los linfocitos Th1 secretan IL-2, INF- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , las cuales son moléculas se asocian al rechazo inmunológico; el perfil Th2 secreta interleucinas 4,5,7,10 y 13 que estimulan la activación de linfocitos B para producir anticuerpos (2).

## Transplantes de rechazo

### Transfusión sanguínea

Una transfusión de sangre es la transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto (donante) a otro (receptor). Una transfusión de sangre puede salvar la vida del paciente, de ahí la necesidad de que los servicios de salud procuren mantener un suministro adecuado de sangre segura y garantizar que se utilice como corresponde (9).



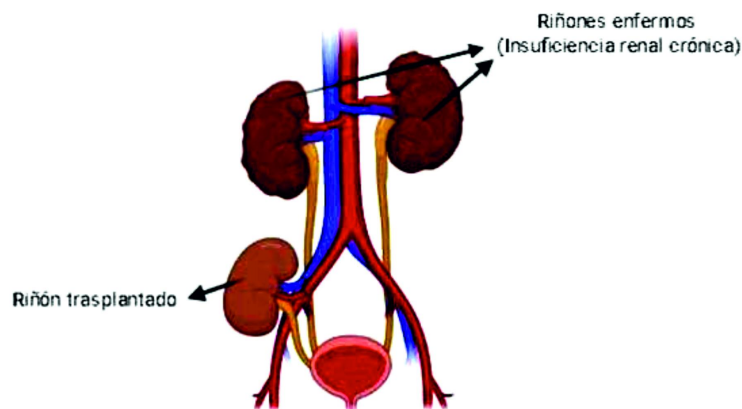
**Ilustración 131.** Transfusión sanguínea. La sangre se obtiene de un donante para que sea donada hacia el paciente que lo requiere, es un procedimiento ampliamente estudiado y con seguridad y muy pocas veces se han observado reacciones adversas en el receptor.

## Trasplante renal

El trasplante renal mejora la calidad de vida del paciente, pues le permite prescindir de la dependencia de la terapia dialítica, la cual limita, en la mayoría de los casos, a los pacientes a formar parte de la población económicamente activa debido al tiempo que deben invertir en la terapia y a las limitaciones físicas que les implica ser portadores de un catéter, una fístula arteriovenosa, además de los minuciosos cuidados requeridos para evitar la disfunción de éste. En contraste, el paciente trasplantado no requiere dietas rigurosas ni restricción hídrica, y puede trabajar y ser una persona independiente (3).

**Causas:** El trasplante renal es considerado por los sistemas de salud de muchos países el tratamiento de elección para la CKD sin importar su causa: glomerulonefritis, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad poliquística renal, nefropatía obstructiva, nefrotoxicidad por drogas o enfermedades autoinmunes (3).

**Contraindicaciones:** En el protocolo pre-trasplante se tienen establecidas contraindicaciones relativas; es indispensable hacer un análisis individual del caso clínico y realizar las evaluaciones necesarias con el fin de asegurar el beneficio del trasplante. Entre las contraindicaciones relativas se encuentran edad mayor a 75 años (biológica), cáncer previo no controlado, malformación grave del tracto urinario, drogadicción o alcoholismo, incumplimiento terapéutico reiterado, nefropatía activa clínica o serológica, riesgo de recurrencia grave, infección por virus de la hepatitis B con replicación viral, comorbilidad severa extrarrenal, coagulopatía severa, retraso mental grave e infección con HIV complicada. Las contraindicaciones absolutas son cáncer reciente o metastásico, infección activa aguda o crónica, alto riesgo de no sobrevivir a la cirugía, expectativa de vida menor de dos años, y enfermedad psiquiátrica grave, crónica y no controlable (3).



**Ilustración 132.** Trasplante renal. Se observa como los riñones enfermos con Insuficiencia Renal Crónica ya no pueden cumplir sus funciones vitales en el organismo, y en estos pacientes el procedimiento a seguir es diálisis o sino un trasplante renal.

## Trasplante hepático

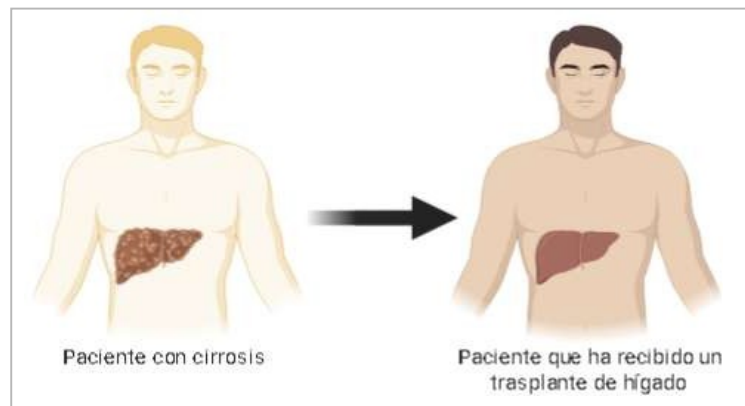
El trasplante hepático se considera el tratamiento de elección para cualquier enfermedad hepática, crónica o aguda, clasificada como grave y sin opción de tratamiento alternativo, y cuya esperanza de vida no sea mayor a un año (3).

Las indicaciones de trasplante hepático según su etiología son (4):

- **Colestiasis crónicas:** cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.
- **Cirrosis de origen no biliar:** autoinmune, criptogénica, poshepatítica C; poshepatítica B con ausencia de replicación viral; alcohólica con una valoración de los niveles de alcohol con el fin de asegurar un periodo de abstinencia de seis meses o más para evitar reincidencia
- **Tumores hepáticos:** hepatocarcinoma.
- **Insuficiencia hepática aguda:** hepatitis viral, medicamentosa y de causa indeterminada.
- **Otras enfermedades:** trastornos metabólicos hepáticos con o sin afectación estructural del hígado, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, polineuropatía amiloidótica familiar, hiperoxaluria primaria tipo 1 y síndrome de Budd-Chiari.

Las principales causas susceptibles a trasplante hepático son cirrosis no biliar por alcohol e infección por virus de la hepatitis C y B, cirrosis biliar derivada de la atresia de vías biliares en la población pediátrica, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante en adultos, hepatocarcinoma, hepatitis autoinmune y falla hepática aguda (3).

**Contraindicaciones:** Son edad avanzada (más de 65 a 68 años, según el centro de trasplantes), CKD e infección por virus de hepatitis B o C con replicación viral activa. Entre las contraindicaciones absolutas están las neoplasias extrahepáticas, infecciones extrahepáticas no controladas como tuberculosis o HIV, consumo de sustancias tóxicas, enfermedad cardiopulmonar avanzada y trombosis de obstrucción completa del árbol espleno-mesentérico-portal (3).

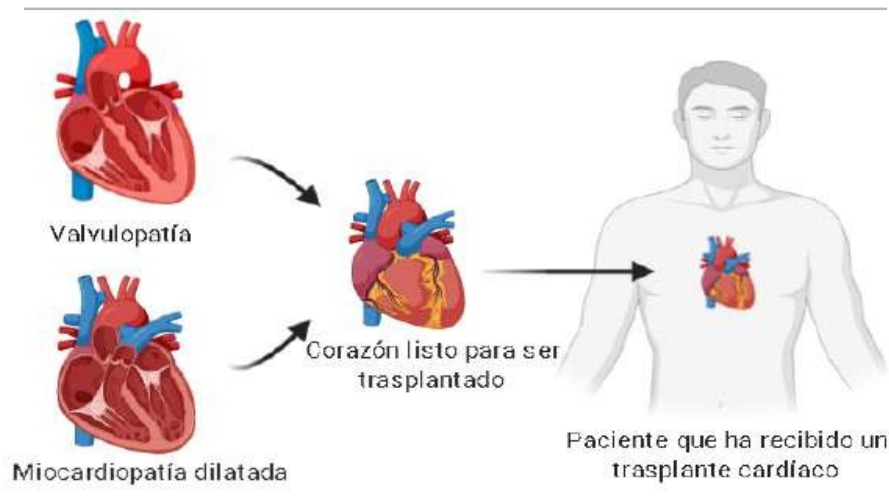


**Ilustración 133.** Trasplante hepático. Se observa como en los pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal en donde su hígado ha perdido gran parte de su funcionalidad y su propiedad regenerativa indica un trasplante como tratamiento de elección.

## Trasplante Cardíaco

Las principales indicaciones para realizar un trasplante cardíaco son cardiomiopatías, cardiopatía isquémica y valvulopatías. Cualquier cardiopatía grave en fase terminal sin otra alternativa de tratamiento y sin contraindicación puede considerarse como indicación de trasplante cardíaco (3).

**Contraindicaciones:** Las contraindicaciones relativas se sintetizan en enfermedades que pudieran acortar la esperanza de vida: adicciones al tabaco, alcohol o drogas, y mal cumplimiento del tratamiento médico (3).



**Ilustración 134.** Trasplante cardíaco. Se observa como en los pacientes con miocardiopatías, cardiopatía isquémica y valvulopatías es indicado el trasplante cardíaco.

No hay contraindicaciones absolutas, sino condiciones que pueden aumentar la morbilidad después del trasplante cardíaco; por ejemplo, edad, enfermedades sistémicas coexistentes de mal pronóstico, miocardiopatía infiltrativa o inflamatoria, hipertensión arterial pulmonar irreversible, enfermedad pulmonar parenquimatosa irreversible, tromboembolia pulmonar, enfermedad vascular cerebral o periférica grave, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática no aguda, úlcera péptica activa, enfermedad diverticular, diabetes mellitus dependiente de insulina con afectación visceral, obesidad intensa, osteoporosis grave, infección activa, neoplasias, inestabilidad psicosocial y adicción a drogas (3).

## **Trasplante de córnea**

Es una cirugía en la que cambiamos la córnea que está enferma del paciente por una córnea sana procedente de un donante. La córnea es una fina capa transparente que cierra el globo ocular, por delante del iris y la pupila. Cumple múltiples funciones: como ventana transparente del ojo deja pasar las imágenes y actúa como una potente lente para enfocarlas sobre la retina (10).

## **Tipos de rechazos**

De acuerdo con los mecanismos y el tiempo de respuesta Inmunológica contra los injertos, los tipos de rechazo se dividen en (3):

- Rechazo hiperagudo
- Rechazo agudo
- Rechazo crónico

### **Rechazo Hiperagudo**

El rechazo hiperagudo se presenta en los primeros minutos después de la reperfusión del injerto con la sangre del receptor. Está directamente relacionado con pacientes sensibilizados que presentan anticuerpos preformados contra moléculas HLA, además de una presentación antigénica directa en el contexto molecular del MHC I de antígenos no propios, lo que afecta de forma inicial las células de la superficie endotelial del injerto. Este reconocimiento rápido inicia los mecanismos de daño celular ya descritos, la secreción de citocinas y factores de fijación de leucocitos. La activación de las plaquetas comienza a formar un trombo, al que se agregan eritrocitos compactados con fibrina; este trombo se extiende desde los vasos principales hasta la microcirculación, lo que condiciona la necrosis cortical del injerto y, en consecuencia, cesa la formación de orina en el riñón trasplantado. La recuperación del órgano es prácticamente nula y se requiere cirugía para remover el injerto (3).

### **Rechazo Agudo**

El rechazo agudo suele presentarse en las primeras semanas del trasplante, aunque puede haber episodios de rechazo agudo varios meses después. Es posible distinguir dos formas de rechazo agudo secundario a su origen: rechazo agudo mediado por células y rechazo agudo mediado por anticuerpos (3).

### **Rechazo agudo mediado por células**

El rechazo agudo mediado por células también puede ser dividido en dos patrones histológicos. El primero es el rechazo túbulo intersticial, que se caracteriza por el paso de las células del espacio intravascular al intersticio; las células que infiltran el intersticio son en particular

linfocitos T activados y macrófagos. El acúmulo de linfocitos T es indicativo de una abundante actividad citotóxica. El segundo patrón histológico es comúnmente llamado rechazo vascular y se caracteriza por el infiltrado de linfocitos Th y Tc, además de monocitos, en el endotelio de arterias y arteriolas, sin datos de necrosis (3).

### **Rechazo agudo mediado por anticuerpos**

El rechazo agudo mediado por anticuerpos se caracteriza por la presencia de un infiltrado moderado de células mononucleares en el intersticio, en ocasiones con neutrófilos y macrófagos. Existe cierto grado de afección tubular por trombos de fibrina, con datos de necrosis arterial fibrinoide; esto va acompañado del depósito del fragmento del complemento C4d en forma peritubular, lo que crea una apariencia de anillo y se presenta en la corteza y en la médula (3).

### **Rechazo crónico**

El rechazo crónico se presenta después de los primeros meses del trasplante, aunque es más común luego del primer año; en ocasiones es secundario a episodios anteriores de rechazo agudos. La toxicidad de los medicamentos inmunosupresores, los cuadros de infecciones recurrentes y la actividad celular y humoral pueden compartirse con los tipos de rechazo anteriores, pero a lo largo del tiempo y de forma sostenida. El rechazo crónico se caracteriza por la sustitución de la anatomía normal del injerto con tejido fibroso en el intersticio; esto ocasiona que disminuya la función del injerto de forma irreversible, debido a la esclerosis vascular que es secundaria al daño persistente y continuo de las células del endotelio vascular y que, con el tiempo, culmina en la pérdida total de la función (3).

## **Resumen**

Los trasplantes son aquellos que se realizan cuando se trasladan células, injertos u órganos de un lugar a otro, estos se pueden clasificar según la variabilidad genética del donante y el receptor, y pueden ser alotrasplantes, xenotrasplantes, autotrasplantes e isotrasplante. La respuesta inmunológica producida en estos dos últimos tipos no produce rechazo, puesto que las APC del receptor reconocen las moléculas HLA del donante como propias. Cuando el trasplante se realiza entre sujetos de la misma especie pero de constitución genética diferente se genera una respuesta inmunológica que comprende desde el reconocimiento de las moléculas de HLA como extrañas hasta la fase efectora de los linfocitos activados. La intensidad de esta respuesta y el tiempo en el que se produce es lo que clasifica a los tipos de rechazo que son tres: rechazo hiperagudo, que sucede a minutos del trasplante y se produce por una previa sensibilización; rechazo agudo,



que puede presentarse en las primeras semanas del trasplante y puede estar mediado por células inmunitarias o anticuerpos; y por último el rechazo crónico que se presenta como consecuencia de la toxicidad de los fármacos inmunosupresores, suele aparecer durante los primeros meses del trasplante e incluso hasta después de un año.

## Caso Clínico

Paciente masculino, 17 años de edad, con antecedente de insuficiencia renal crónica de posible causa glomerular se encuentra en terapia de trasplante renal por dos años con hemodiálisis y diálisis peritoneal recibe tratamiento de inducción con basiliximab, metilprednisolona y ciclofosfamida durante el transoperatorio y no presenta complicaciones. Luego se aplica inmunosupresión con triple esquema a base de prednisona, micofenolato y tacrolimus (a partir del día 30 postrasplante). Presenta una recuperación limitada en el postoperatorio permaneciendo con un incremento de los valores de creatinina, hiperkalemia asociada con taquicardia ventricular sin respuesta al tratamiento, hipertensión arterial sistémica incontrolable, por lo tanto es crucial la utilización de amlodipino, metoprolol y losartán ligado a anuria, siendo necesario una hemodiálisis a partir del primer día postoperatorio. Después de nueve días después del post trasplante se realiza una biopsia renal percutánea por función retardada del injerto, se evidenció la existencia de cambios histológicos compatibles con rechazo agudo humoral con C4d positivo peritubular y componente celular por la presencia de infiltrado inflamatorio. Debido a los hallazgos encontrados, se determinó iniciar un tratamiento para rechazo agudo con bolos de metilprednisolona y cinco sesiones de plasmaféresis con descenso gradual de creatinina sérica, aumento del gasto urinario y un buen manejo de la hipertensión arterial sistémica. Se reporta un caso de rechazo agudo de injerto renal cuya fundamentación fue en base a la evidencia histopatológica y por lo tanto la respuesta idónea al tratamiento con una recuperación de la función del injerto se tomará en consideración confirmatoria del rechazo (11).

## Actividades

1. Una con líneas según corresponda.

<b>Autotrasplante</b> •	• El donador y el receptor corresponden a diferentes grupos de especies
<b>Alotrasplante</b> •	• Injerto trasplantado entre dos individuos de la misma especie con genética diferente
<b>Isotrasplante</b> •	• Propio tejido u órgano que transferido de una zona del cuerpo a otro en el mismo individuo
<b>Xenotrasplante</b> •	• El donador y receptor son semejantes genéticamente

2. En relación a la respuesta inmunológica producida durante los trasplantes. Identifique según corresponda si los siguientes enunciados son verdaderos o falsos.

- a) La vía indirecta se asocia al rechazo crónico puesto que inicia en las fases tardías del trasplante. \_\_\_\_\_
- b) La vía directa se asocia al rechazo agudo puesto que inicia en las primeras fases del trasplante. \_\_\_\_\_
- c) Los linfocitos Th1 se relacionan con el rechazo debido a que secretan interleucinas 4,5,7,10 y 13 \_\_\_\_\_
- d) La interacción de moléculas CD8 con los integrantes de la familia B7, B7-1 Y B7-2 incrementa la secreción de citocinas, las señales de proliferación y la glucólisis
- e) El perfil Th2 secreta IL-2, INF- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  que estimulan la \_\_\_\_\_ activación de linfocitos B para producir anticuerpos  
\_\_\_\_\_

3. Conteste las siguientes preguntas respecto a trasplantes de reemplazo.

- ¿Cuáles son las indicaciones para un trasplante de riñón?
- ¿Cuáles son las indicaciones para un trasplante de hepático?

4. Complete la siguiente tabla acerca de los tipos de rechazo.

Tipo de rechazo	Hiperagudo	Agudo	Crónico
Tiempo de presentación			
Causa			

## Glosario

1. **Alelo:** Cada una de las formas alternativas de un gen que ocupan el mismo lugar en los cromosomas homólogos y cuya expresión determina las características del mismo rasgo de organización.
2. **Aloantígeno:** Antígeno presente en algunos miembros de una especie pero no en otros. Incluyen, fundamentalmente, los antígenos del grupo sanguíneo y los de histocompatibilidad.
3. **Aloinjertos:** Es tejido que se trasplanta de una persona a otra.
4. **Glucólisis:** Proceso en el cual las células, en las reacciones enzimáticas que no necesitan oxígeno, descomponen parcialmente la glucosa.
5. **Histocompatibilidad:** Semejanza o identidad inmunológica entre los tejidos de un donante y el receptor del injerto o el trasplante.
6. **Inmunosupresor:** Sustancia que disminuye la respuesta inmunitaria del cuerpo. Reduce la capacidad del cuerpo para combatir infecciones y otras enfermedades, como el cáncer. Los inmunosupresores se pueden usar para impedir que una persona rechace un trasplante de médula ósea o de un órgano.
7. **Reperfusión:** Es la restauración del suministro sanguíneo al tejido cardíaco que está isquémico como consecuencia de una disminución en el suministro normal de sangre.
8. **Codominante:** Alelo que contribuye por igual al fenotipo cuando se expresan en un heterocigoto.

## Referencias bibliográficas

1. Owen J, Punt J, Stranford S, Jones P. *Kuby inmunología*. 8a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2020.
2. Vázquez Gómez M, Moreno Contreras S. Donación de órganos y tejidos con fines de trasplante, lo que un médico en formación debe conocer. *Rev Mex Traspl*. 2018; 7 (2): 59–64.
3. Pavón L, Jiménez M, Garcés M. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. 1a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
4. Rojas W, Anaya JM, Cano E, Aristizábal B, Gómez M, Lopera D. *Inmunología de Rojas*. 17a ed. Medellín: CIB; 2015.
5. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
6. Chu Lee A, Cuenca S, Barreto L. *Inmunología Básica y Clínica*. 1a ed. Machala: 2015.
7. Bonetto G, Taffarel P, Gamerman M, Jorro Barón F, Gaviña C, Flores L, et al. Muerte encefálica y donación de órganos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de Argentina. Estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116 (1): 54–60.
8. López Hoyos M, Ruiz San JCM, Segundo Arribas DS, Rodrigo Calabria E. *Inmunobiología del Trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal. Nefrología al día* [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunobiologia-del-trasplante-estudios-inmunologicos-146>
9. OMS. *Transfusión de sangre*. 2016. Disponible en: [https://www.who.int/topics/blood\\_transfusion/es/](https://www.who.int/topics/blood_transfusion/es/)
10. *Procedimiento de trasplante de Cornea - Centro Barraquer*. [Internet]. Disponible en: <https://www.barraquer.com/tratamiento/trasplante-de-cornea>
11. Osorio-Contla EI, Rodríguez-Cuellar C, Rojas-Marauri CM, Zaltzman-Girshevich S, Bojórquez-Ochoa A, Reyes-Morales L, Cortés-Núñez, Manrique D, et al. Tratamiento de rescate en rechazo agudo mixto de injerto renal en un paciente pediátrico: reporte de un caso con éxito. *Rev Mex Traspl*. 2019; 7 (3): 99– 103.

## Glosario de abreviaturas en inmunología

### A

Ac.	Anticuerpo
ADCC	Citotoxicidad dependiente de anticuerpos.
Ag.	Antígeno
ANA	Anticuerpo Antinuclear
APC	Célula Presentadora de Antígeno.

### B

BALT	Tejido Linfoide Asociado a Bronquio
BAFF	Factor Activador Célula B
BCR	Receptor Linfocito B

### C

CAM	Complejo Ataque de Membrana
CD	Clusters of Differentiation – Grupo de Diferenciación.
CDr	Regiones determinantes de complementariedad
CPA	Célula Presentadora de Antígeno
CSF	Factor Estimulante de Colonia

### D

DA	Dermatitis Atópica
DAMP	Patrón Molecular Asociado a Daño
DNA	Acido Desoxiribonucleico

## **E**

EGF	Factor de Crecimiento Endotelial
ELISA	EnzimoInmunoAnálisis de Adsorción
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cronica

## **F**

Fab	Fragmento de Unión a Antígeno
FDA	Administración de Alimentos y Drogas
FDC	Célula Dendrítica Folicular.
FC	Fragmento Cristalizable

## **G**

GALT	Tejido Linfoide Asociado a Intestino
GC	Centro Germinal
G-CSF	Factor Estimulante de Colonia Granulocito
GM-CSF	Factor Estimulante de Colonia Macrófago Granulocito

## **H**

H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Agua Oxigenada
HSC	Células Troncales Hematopoyéticas

## **I**

Ig.	Inmunoglobulina
IFN	Interferón
IL	Interleucina

## **L**

LB	Linfocito B
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LDCC	Citotoxicidad dependiente de Lectinas
LT	Linfocito T

## **M**

MAF	Factor Activador de los Macrófagos
MALT	Tejido Linfoide Asociado a Mucosa
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad.
MO	Medula Ósea

## **N**

NALT	Tejido Linfoide Asociado a Nasofaringe
NGF	Factor Crecimiento de Nervio
NKT	Célula Asesino Natural
NO	Oxido Nítrico

## **O**

O <sub>2</sub>	Oxígeno
OSCAR	Receptor Asociado a Osteoclasto

## **P**

PAF	Factor Activador de Plaquetas
PCR	Proteína C Reactiva
PAMP	Patrón Molecular Asociado a Patógeno
PHA	Mitógeno para células T
PRR	Receptores de Reconocimiento de Patrones



## **R**

RIA	RadioInmunoEnsayo
ROS	Especies reactivas del oxígeno
RNA	Ácido Ribonucleico

## **S**

SALT	Tejido Linfoide Asociado a Piel
SIDA	Síndrome de InmunoDeficiencias Adquiridas
SNC	Sistema Nervioso Central

## **T**

TB	Tuberculosis
TCR	Receptor Linfocito T
TNF	Factor Necrosis Tumoral
TSH	Hormona Estimulante de Tiroides

## **V**

VLA	Antígeno de muy lenta Activación
VSG	Velocidad de Eritrosedimentacion

Universidad Técnica de Machala  
Dirección de Investigación  
**Editorial UTMACH**  
<https://investigacion.utmachala.edu.ec/portal/>  
Primera edición 2021  
PDF interactivo



Dirección de  
**Investigación**  
**UTMACH**

2021

ISBN: 978-9942-24-150-4



9 789942 241504