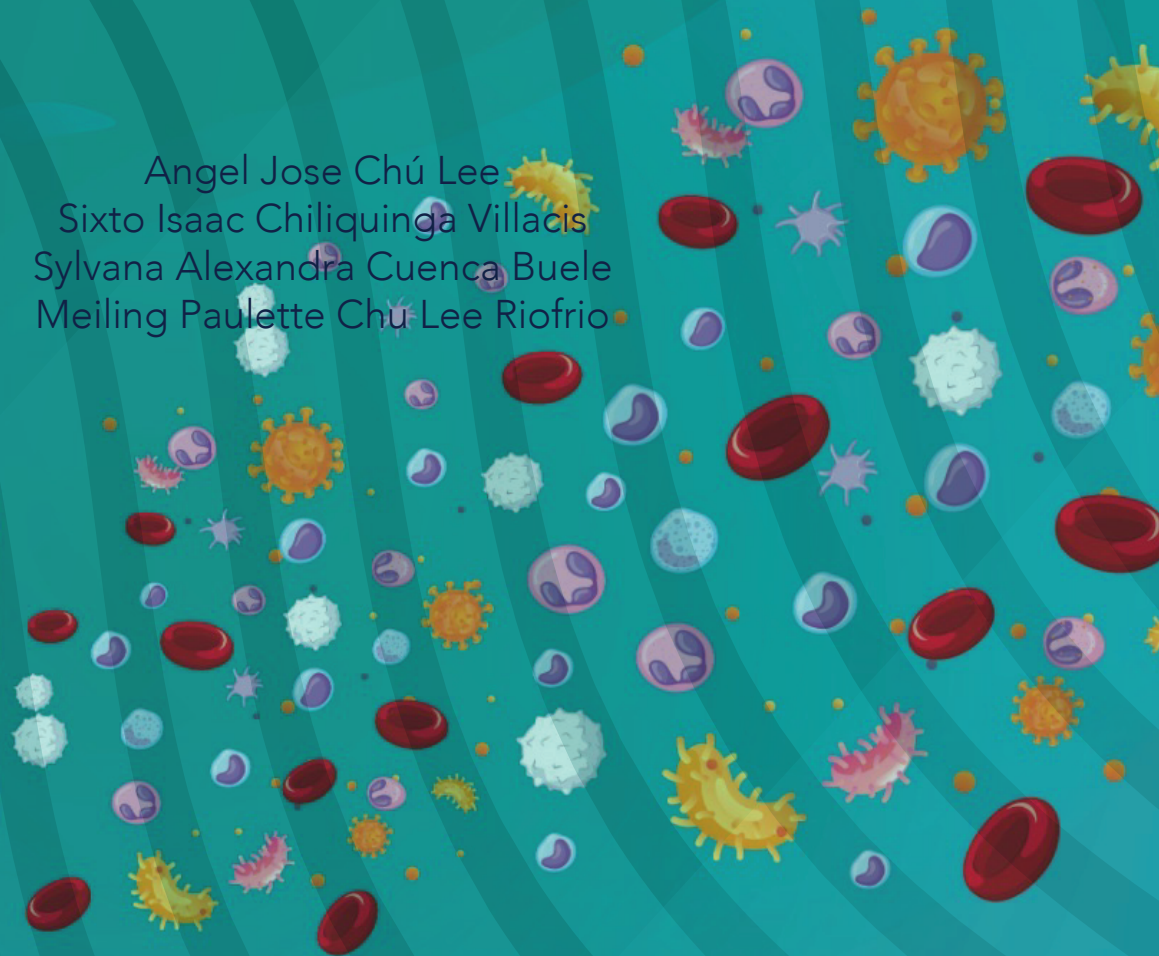


Fundamentos de Inmunología

compás
Grupo de capacitación e investigación pedagógica

Angel Jose Chú Lee
Sixto Isaac Chiliquina Villacis
Sylvana Alexandra Cuenca Buele
Meiling Paulette Chu Lee Riofrio



Fundamentos de Inmunología

Angel Jose Chú Lee
Sixto Isaac Chiliquinga Villacis
Sylvana Alexandra Cuenca Buele
Meiling Paulette Chu Lee Riofrio

Este libro ha sido debidamente examinado y valorado en la modalidad doble par ciego con fin de garantizar la calidad científica del mismo.

© Publicaciones Editorial Grupo Compás
Guayaquil - Ecuador
compasacademico@icloud.com
<https://repositorio.grupocompas.com>



Chú Lee, A., Chilingua, S., Cuenca, S., Chu Lee, M. (2023)
Fundamentos de Inmunología. Editorial Grupo Compás

© Angel Jose Chú Lee
Sixto Isaac Chilingua Villacis
Sylvana Alexandra Cuenca Buele
Meiling Paulette Chu Lee Riofrio

ISBN: 978-9942-33-701-6

El copyright estimula la creatividad, defiende la diversidad en el ámbito de las ideas y el conocimiento, promueve la libre expresión y favorece una cultura viva. Quedan rigurosamente prohibidas, bajo las sanciones en las leyes, la producción o almacenamiento total o parcial de la presente publicación, incluyendo el diseño de la portada, así como la transmisión de la misma por cualquiera de sus medios, tanto si es electrónico, como químico, mecánico, óptico, de grabación o bien de fotocopia, sin la autorización de los titulares del copyright.

AUTORES

Dr. Angel Jose Chú Lee, PhD

- Doctor en Medicina y Cirugía – Universidad de Guayaquil 1989.
- Especialista en Medicina Interna – Acupuntura China.
- Magister en Gerencia y Administración de Salud.
- Diplomado en Docencia Universitaria.
- Master Iberoamericano en Acupuntura Bioenergética.
- Doctor PhD en Ciencias Médicas, 2021. Universidad del Zulia, Maracaibo, República Bolivariana de Venezuela.
- Docente titular ganador de concurso en Morfofisiología Neuroendocrina e Inmunología – Universidad Técnica de Machala.
- Ex Director Hospital General Teófilo Dávila – Machala, 2013 - 2014
- Ex Coordinador Carrera de Medicina – Universidad Técnica de Machala - 2019



Dr. Sixto Isaac Chilibingua Villacis, PhD

- Doctor en Medicina y Cirugía – 1993.
- Especialista en Ginecología y Obstetricia – 2002.
- Especialidad en Gerencia y Planificación Estratégica – 2005.
- Magister en Gerencia en Salud – 2007.
- Ex jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia – Hospital Civil de Pasaje.
- Profesor Titular Agregado ganador de concurso desde 2014 – Universidad Técnica de Machala.
- Doctorado en Ciencias Médicas 2021 – Universidad de Zulia, Maracaibo, República Bolivariana de Venezuela.



Dra. Sylvana Alexandra Cuenca Buele, PhD

- Doctora en Medicina y Cirugía – Universidad Nacional de Loja, 2002.
- Especialista en Anatomía Patológica – Universidad del Azuay, 2008.
- Diploma Superior en Docencia Universitaria – Universidad Técnica de Machala, 2012
- Docente Titular ganador del concurso en las cátedras de Patología General y Patología Sistémica – Universidad Técnica de Machala
- Jefe del Laboratorio de Patología del Hospital Oncológico SOLCA Machala
- Ex Coordinadora de Carrera de Medicina – Universidad Técnica de Machala, 2016
- Doctora PhD en Ciencias Médicas – Universidad del Zulia – Maracaibo – República Bolivariana de Venezuela.



Meiling Paulette Chu Lee Riofrio

- Internado Rotativo
- Escuela de Medicina
- Facultad de Ciencias Medicas
- Universidad de Cuenca



COLABORADORES

- **GONZALO ENRIQUE ANDRADE ALVARADO**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **JENNIFER CLEOTILDE ARMIJOS MALDONADO**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **ARIANA BELÉN BENENAUOLA CABRERA**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **EDWIN MATEO CAMACHO SURIAGA**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **EMILY MAYERLI CHAMBA CHAUNAY**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **EVELYN MARIANA CURIMILMA JARA**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **BRITNEY YAMILETH ERAZO RAMÍREZ**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **TANNYA THALIA GARAY LARGO**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **JULEYSI ESTEFANIA GONZÁLEZ ROMERO**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **EMELIN PIEDAD JAYA ANDRADE**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **KARLA MERARI MONGE ROQUE**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **JUAN FELIPE LEÓN PINCAY**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **NIURKA NORELIA POGO AJILA**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **HAYLIN VALENTINA PORRAS IBÁÑEZ**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **ROMINA NICOLE RÍOS GONZÁLEZ**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **YARELYS PAULETTE ROGEL NARVAEZ**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **AMADA JOSÉ RUILOVA NÚÑEZ**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **STEFANIE PAULETH RUILOVA TORRES**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **JHONATAN ANDRÉS SUCONOTA ESPINOZA**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **DIANA CAROLINA VALDEZ JIMBO**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **KARELIA VANESSA VALVERDE GUALLO**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **GÉNESIS ABIGAIL VERDEZOTO DÍAZ**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **MILEXA CAROLINA VILLA RODAS**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



- **JOSELYN YIOMAR VINCES MOSQUERA**

Estudiante

Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Machala



Agradecimiento

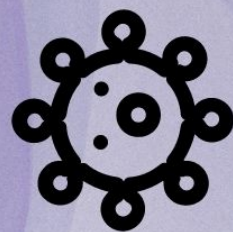
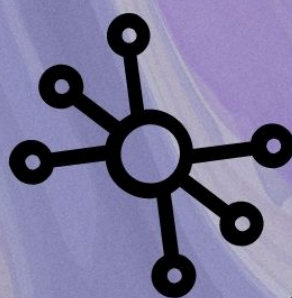
En esta actualización de datos que tiene como base el libro de Inmunología Básica y su Correlación Clínica, es perenne agradecer a Dios, por llenarnos de sabiduría y gracia, claves para el éxito del objetivo planteado, de igual manera, a nuestros estudiantes, por la motivación que expresan al momento de participar en procesos investigativos y por la predisposición a orientarlos en cada aspecto de este libro, logrando poseer una identidad única y permanente. Reconocer el papel de cada participante, que, a través de una investigación heurística, supo fundamentar información nueva, puntual y de interés clínico, con el único objetivo de establecer ese mismo espíritu voraz de adquirir conocimiento a futuras generaciones. Nuestra gratitud a la Universidad Técnica de Machala, UTMACH, por ser la fuente indispensable de herramientas donde nos sustentamos con el saber teórico y técnico en el marco de la medicina.

Índice

Unidad I: Generalidades de la Inmunología	10
Capítulo 1: Historia de la Inmunología	11
Unidad II: Inmunología Básica	27
Capítulo 2: Inmunidad Innata – Natural – Organización y células	28
Capítulo 3: Inmunidad Innata – Natural – Sistema de complemento.....	42
Capítulo 4: Inmunidad Adquirida – Adaptativa – Celular y Humoral	54
Capítulo 5: Inmunidad Adquirida – Adaptativa – Citoquinas, Componentes y Apoptosis.....	72
Unidad III: Inmunología Clínica	86
Capítulo 6: Infecciones e Inmunidad – Generalidades.....	87
Capítulo 7: Infecciones Víricas e Inmunidad	102
Capítulo 8: Inmunología Materna	142
Capítulo 9: Cáncer e Inmunidad.....	150
Capítulo 10: Déficit de Inmunidad	161
Capítulo 11: Exceso de inmunidad.....	176
Capítulo 12: Enfermedades Autoinmunes.....	189
Unidad IV: Terapias Inmunitarias	249
Capítulo 13: Inmunomodulación.....	250
Capítulo 14: Terapia biológica – Trasplantes y rechazos.....	266
Capítulo 15: Farmacología ligada a Inmunología	279

UNIDAD

GENERALIDADES E HISTORIA DE LA INMUNOLOGÍA



I

CAPÍTULO I

GENERALIDADES DE LA INMUNOLOGÍA

- Filogenia de la Inmunidad en Invertebrados y Vertebrados
- Origen y Desarrollo de la Inmunología en el Ser Humano



HISTORIA DE INMUNOLOGÍA

Inmunología antigua

Inmunología siempre estuvo presente en todas las áreas de Salud, pero, el término inmunología nace a finales del siglo XIX, y evolucionó expandiéndose a finales del siglo XX, consolidándose en el siglo XXI. Se buscaban resultados rápidos frente a las infecciones bacterianas las cuales en esos tiempos causaban estragos significativos en la salud de las personas, es por esto que la inmunología se origina de la bacteriología y microbiología. Mitridates VI rey del Ponto en su reinado creó el concepto del mitridatismo, término el cual se refiere al estado del organismo que se hace resistente a la acción de un tóxico en específico por la ingesta prolongada del mismo en dosis pequeñas generando así inmunidad. Además, Locusta, mujer del siglo I, cada día probaba un veneno distinto y así también adquirió inmunidad (1).

El significado de inmunidad surge en el año 434 a.C, en la obra “La guerra de Penélope” que explica la gran plaga que devastó Atenas (430-427/425 a.C), el historiador griego Tucídides autor de esta obra fue uno de los sobrevivientes a esta enfermedad, él se refirió a los síntomas de la siguiente forma: *“Después de un ataque abrupto las personas presentaron fiebres fuertes, enrojecimiento y quemaduras en ojos, dentro de la boca, garganta y lengua, inmediatamente vomitaban sangre, presentando dificultad respiratoria. Siguiendo a esta reacción presentaban [...] una tos fuerte y un vómito bilioso [...]. El cuerpo se mantenía caliente, no palidecía, era ‘rojizo, lívido, y presentaba ampollas pequeñas y úlceras’. Las víctimas sufrieron temperaturas altas, la mayoría pereció ‘en el noveno o séptimo día’ [...] algunos duraban más tiempo presentando debilidad, la enfermedad pasaba a los intestinos donde la ulceración causaba diarrea violenta. Aquéllos que sobrevivían se volvían inmunes”* (1).

Así es como Tucídides inconscientemente describe el concepto de inmunización. Con los nuevos descubrimientos, la plaga de Atenas parece ser que pudo haber sido una epidemia de influenza que tuvo complicaciones debido a alguna toxina de un estafilococo (1).

En el siglo XVIII se presentó la viruela, se sabía en ese entonces que quienes sobrevivían al virus no lo volverían a contraer, para su tratamiento los asiáticos impulsaron la costumbre de escarificar la piel y aplicar un macerado de costras humanas de viruela, en particular se recomendaba espolvorearlos en la nariz, esta técnica pasó a Europa y tomó fuerza en 1718 con su introducción a Inglaterra por parte de lady Mary Wortley Montagu (1).

Fue en 1770 que Benjamin Betsy un granjero del condado de Dorset utilizó pus de ulceraciones causadas por la infección de viruela de las vacas que se transmitían a las ordeñadoras, las cuales se infectaron con una viruela benigna la misma que inmunizaba contra la viruela negra,

este descubrimiento nunca fue atribuido a B. Jetsy, los privilegios se los llevó el científico Edward Jenner (1).

Jenner inoculó a un joven con pus proveniente de las lesiones que una lechera tenía en sus manos y seis semanas después repitió este experimento, pero esta vez con pus procedente de una lesión activa de la viruela humana, como resultado el joven no enfermó, y se le aumentó la dosis un mes después, finalmente el joven resistió, así fue como Jenner obtuvo su reconocimiento en la inmunización con vacunas (1).

Algunos historiadores le atribuyen el comienzo de la inmunología a Edward Jenner en 1775 pero otros prefieren atribuir esto a Lady Mary 70 años antes cuando introdujo la variolización, ambos trataron de prevenir la viruela: Lady mediante el uso de material pustular de lesiones de viruela humana y Jenner con el uso de material inocuo para el hombre de la viruela bovina (1).

Siglo XIX

Las respuestas a las enfermedades infecciosas empiezan a ser pensadas por el naturista C.G. Ehrenberg quien en su libro titulado "*Die Infusionstbierchen als vollkommene organismen*" en 1838 muestra las primeras fotos de las bacterias como espiroquetas, vibrios, y espirilos. En la bacteriología morfológica y sistémica Ferdinand Cohn en 1872 separa las bacterias de los animalículos. En la bacteriología médica está Casimir Joseph Davaine estudió el carbunco, también estudió las teorías sobre septicemia (1).

En este punto aparecen las dos grandes figuras del siglo XIX Louis Pasteur y Robert Koch quienes aislaron el germen de la septicemia y lo denominaron *Clostridium septicum*, ellos son los creadores de la teoría de los gérmenes como causales de las enfermedades infecciosas y verdaderos fundadores de la microbiología e inmunología. Koch describió al *Bacillus anthracis* y Pasteur usó la adición de antisépticos en los medios de cultivo para impedir la formación de esporas, es así que desde 1881 a 1884 llevó a cabo la vacunación contra el carbunco, la rabia y la erisipela de cerdo (1).

A partir de 1920 Albert Calmette gran científico admirador de Pasteur, inició el proceso de vacunación antituberculosa empleando especies de bacilos de Koch poco virulentos, actualmente este procedimiento se lo conoce como BCG. Emile Roux describió el tratamiento con base en la toxina diftérica y su antitoxina, Roux en conjunto con Chamberland y Yersin confirmaron que el bacilo de Kleb y Löffler forman parte de la etiología de la difteria, proceso estudiado desde 1888 a 1890 (1).

Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato formularon postulados que introdujeron la noción de la especificidad inmunológica y el concepto de la seroterapia, con estos antecedentes de la vacunación, seroterapia y la escarificación se fundó la nueva ciencia: la inmunología.

Elie Metchnikov estudió la fagocitosis, y observó células móviles como los amebocitos, estos hallazgos se generaron cuando expuso lecciones sobre la inflamación en 1892. Así empieza el surgimiento de la inmunología celular y controversias acerca de la inmunología celular y humoral (1).

Paul Ehrlich en 1900 formula la teoría sobre las cadenas laterales las cuales pretenden explicar la función de los anticuerpos, los antígenos y el complemento. Hay otros fenómenos de gran trascendencia para la inmunología y los humoristas como la anafilaxia por Portier y Richet en 1902, en 1903 el fenómeno de Arthus y la enfermedad del suero en 1906 por Von Pirquet y Schick. Se describió el modo de acción de las opsoninas en 1903 por Almroth Wright y S.R. Douglas, todo esto se publicó a finales del siglo XIX e inicios del XX. Es importante nombrar a Dienes y Schoenheit quienes describieron en 1928 la reacción de hipersensibilidad retardada (1).

Siglo XX

Jacques Oudin propuso el concepto de los alotipos al identificar reacciones anticuerpo-anticuerpo en la misma especie, dando paso así a la inmunogenética. Tiempo más tarde Niels K. Jerne propuso el paradigma de la inmunología el cual es la red idiotípica con lo que se fundó la inmunocibernética. Otro personaje importante en la historia de la inmunología fue Charles Richet el cual tiene reconocimiento por sus trabajos sobre la anafilaxia (1).

En el siglo XX la inmunología celular tuvo protagonismo con ayuda de James Murphy con sus trabajos sobre el papel de las células linfoides en la protección de las infecciones y en el trasplante, Louis Dienes estudió también sobre la inmunología celular sobre la reacción de hipersensibilidad celular en 1929, Rivers y Schwentker en 1935 y Kabat, Wolf y Bezer en 1947 y 1949 también aportaron al estudiar la encefalomiелitis alérgica experimental (1).

En 1932 en la universidad Johns Hopkins se observó que los macrófagos interactuaban con los antígenos, con la introducción de la inmunoquímica por Svante Arrhenius en 1907, se orientó la investigación inmunológica hacia las células, y grandes maestros como Macfarlane Burnet, David Talmage, Gowans empezaron a exponer sus teorías sobre la dinámica de las células de la respuesta inmune y así renace la inmunidad celular, autoinmunidad, la definición de alergias, inmunodeficiencias, trasplantes, todos estos estudios tuvieron fuerza en el siglo XX (1).

La inmunología celular y humoral se forjó a partir de los trabajos e investigaciones de todos los científicos descritos. En el siglo XXI los estudios de la inmunología serán calificados mediante la inmunogenética, inmunocibernética y otras ciencias con sistemas complejos (1).

Generalidades de inmunología en el tracto respiratorio

Inmunidad innata

Los receptores de la respuesta innata identifican estructuras moleculares llamados patrones moleculares asociados a patógenos (del inglés pathogen associated molecular patterns [PAMPs]). Además, sus receptores se encuentran incluidos en el genoma, y no es necesario un rearrreglo genético. La distribución de este tipo de inmunidad es “no clonal” y todas las células pertenecen a la misma clase. El reconocimiento se da a través de patrones moleculares conservados (LPS, LTA, glicanos) (2).

Su discriminación entre lo propio y lo no propio es considerada perfecta, seleccionando a través de tiempo de evolución, y el tiempo de acción es de activación inmediata. Además, la respuesta es a través de moléculas coestimuladoras, citocinas (IL-1 β , IL-6) y quimiocinas (IL-8) (2). Como parte de la inmunidad innata y para una mejor comprensión podemos clasificarla en relación a los distintos factores humorales y celulares (2).

1. Factores humorales

Son aquellas moléculas que cuentan con una actividad bactericida y propiedades antivirales, así como otras que sean capaces de unirse a partículas nocivas para su reconocimiento (3).

Moléculas con actividad bactericida-antiviral:

- Mucinas secretadas (MUC5AC, MUC5B, MUC2, MUC8, MUC19) y mucinas asociadas a membrana (MUC1, MUC4, MUC11, MUC13, MUC15, MUC20)
- Péptidos antimicrobianos de la vía aérea, tales como, Defensinas (α -defensinas, β -defensinas, θ -defensinas), catelicidinas (hCAP-18, LL-37) e histatinas
- Lactoferrina
- Lisozima
- complemento
- Muramidasa
- Interferones

Moléculas que facilitan reconocimiento y fagocitosis:

- Colectinas
- Proteínas de fase aguda
- Factores del complemento
- Proteína de unión de lipopolisacáridos (LPS-BP)

2. Factores celulares

Se encuentra formado por una gran variedad de grupos de células epiteliales, o células que tengan la capacidad de fagocitosis, o con capacidad citocida, también células que participan en la inflamación y células presentadoras de antígenos (3).

- Células epiteliales de la vía aérea
- Células con capacidad de fagocitosis: Polimorfonucleares (neutrófilo, eosinófilo), monocito, macrófago
- Células citocidas naturales en la inflamación: (Mastocitos)
- Células presentadores de antígeno: Células dendríticas

Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa nos proporciona un tipo de reconocimiento específico hacia antígenos extraños, los cuales no han tenido una interacción previa con el organismo en cuestión, posterior al reconocimiento el cuerpo desarrolla memoria inmunológica ante la infección, así como proteínas específicas hacia patógenos, y están mediados principalmente por linfocitos T y B. Los receptores de la inmunidad adaptativa son codificados en segmentos de genes e implica una gran variabilidad y rearreglo de estos segmentos de genes. Su distribución es clonal y todas las células son de diferentes clases. El reconocimiento se da por detalles de estructuras moleculares (proteínas, péptidos, carbohidratos). Además, la discriminación entre lo propio y lo no propio es considerada imperfecta pues es seleccionado en células somáticas de manera individual. Su tiempo de acción es de activación tardía y la respuesta es de expansión clonal o anergia (2). Al igual que en la inmunidad innata, podemos clasificar la inmunidad adaptativa en relación a los distintos factores humorales y celulares, con el fin de lograr una mejor comprensión del tema (3).

1. Factores humorales

Básicamente son anticuerpos específicos (inmunoglobulinas), las cuales se encargan de neutralizar los agentes patógenos, por medio de la interacción con los epítopos antigénicos que genera la activación del complemento, opsonización o inducción de células presentadoras de antígeno (3).

Las más frecuentes son:

- Inmunoglobulina G: Es la que tiene mayor actividad de opsonización en los alvéolos, y tiene diversas subclases que cumplen una función. La IgG1(65% de LBA normal), IgG3 (<10% LBA), IgG2(anticuerpo para streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae), IgG4 (anticuerpo reagínico en enfermedad alérgica) (3).
- Inmunoglobulina A secretora: Neutraliza toxinas, virus, y bacterias (3).

2. Factores celulares

Están constituidos por los linfocitos B, que producen anticuerpos y están involucrados en respuestas inmunes; así como por los linfocitos T que se clasifican principalmente en LT CD4+ y LT CD8+, encargados de reconocer a las glicoproteínas MHC clase 1 y 2 respectivamente en las células presentadoras de antígeno (3).

Generalidades de inmunología en el tracto gastrointestinal

Se cree que aproximadamente el 70% de las células del sistema inmunológico se ubica en el intestino o en su entorno, ya sea como células aisladas o como parte de tejidos especializados. Estos tejidos incluyen el apéndice, las placas de Peyer, los folículos linfáticos aislados y los nódulos linfáticos mesentéricos, los cuales están agrupados bajo la sigla GALT, que significa "tejido linfoide asociado al intestino" en inglés (4).

Inmunidad innata

Este tipo de inmunidad comprende distintas líneas de defensa que podemos resumir de la siguiente manera:

- En la primera línea de defensa tenemos a la superficie epitelial del tracto gastrointestinal, proporcionando una barrera física contra el "exterior" (5).
- Una segunda línea de defensa es la barrera bioquímica producida por las células epiteliales, que consiste en la síntesis de mucina (células caliciformes o células Goblet), proteínas antimicrobianas (células Paneth e IEC), REGIII γ (IEC) y la presencia de inmunoglobulina secretora sIgA, que cubren las superficies epiteliales del tracto gastrointestinal, e impiden que los microorganismos lleguen a sitios sistémicos (5).
- Una tercera línea de defensa la proporcionan numerosas células inmunes que residen en el intestino, ya sea en estructuras organizadas, como las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos, o dispersas por el epitelio intestinal y la lámina propia. Las células del sistema inmune innato, incluyen, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células asesinas naturales (NK), eosinófilos, basófilos y mastocitos (5).

Las células dendríticas y los macrófagos de la lámina propia del intestino son las encargadas de inhibir la inflamación, manteniendo de esta manera la homeostasis de una persona sana. De la misma forma los receptores TLR y los receptores citoplásmicos NLR expresados en las células epiteliales intestinales se encargan de promover respuestas inmunitarias a los microorganismos patógenos invasores, sin embargo, también se encargan de limitar las respuestas de inflamatorias hacia las bacterias de tipo comensal (5).

También podemos agregar que en la mucosa intestinal se encuentran células linfocíticas innatas (ILC3) que producen IL—17 e IL—22 y que dé gracias a esto, contribuyen a la defensa

inmunitaria frente a algunas bacterias (producción de moco, defensinas y favorecen el transporte de sIgA) así como a la función de barrera de la mucosa epitelial (5).

Inmunidad adquirida

Inmunidad humoral

Los anticuerpos encargados de este tipo de inmunidad son las inmunoglobulinas A secretoras, las cuales desempeñan una variedad de funciones en el aparato digestivo, tales como:

- **Antiinfecciosa:** Primera línea de defensa contra bacterias, parásitos y virus. Esta función se basa en su capacidad aglutinante, evitando de esta manera una adhesión de diversas bacterias en el epitelio de la mucosa, además de la formación de colonias (6).
- **Antialérgico:** Las IgAs impiden la penetración del antígeno, o también tienen la capacidad de acelerar su eliminación biliar, en el caso de que ya hubiera pasado a la sangre (6).

Inmunidad celular

En la inmunidad celular del sistema digestivo participan varias células plasmáticas, incluyendo linfocitos B y T, macrófagos, mastocitos, monocitos, etc. Y su protección y distribución va a variar dependiendo de su ubicación (placas de Peyer, lámina propia, epitelio, etc.) (6).

A pesar de que el tracto gastrointestinal se encuentre constituido por una sola capa de células, tenemos que tener en cuenta que el epitelio intestinal forma una especie de barrera frente a la invasión o penetración de microorganismos de tipo patógeno (7).

Esta barrera protectora contribuye de manera relevante en el desarrollo y en la perpetuación de inflamación en las enfermedades inflamatorias intestinales (IBD) (7).

En el intestino delgado podemos encontrar células epiteliales las cuales se encuentran recubiertas de un glicocalix de mucinas y otras glicoproteínas las cuales pueden interactuar y atrapar bacterias por medio del moco (7).

Como adición, en el fondo de las criptas del intestino encontramos a las células de Paneth, las cuales se encargan de secretar péptidos antimicrobianos, como las defensinas (7).

Las células epiteliales también actúan como sensores microbianos secretando factores como IL-8, MCP-1, RANTES, TNF α e IL-6 todo esto como una respuesta a la entrada de microorganismos como es el caso de las bacterias. Con el fin de un óptimo reclutamiento de neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos fagocíticos y células T, posterior a la entrada de estos microorganismos, lo cual nos facilita la respuesta inmunitaria protectora del organismo. Podemos adjuntar que bajo condiciones fisiológicas estas células están condicionadas a un estado no inflamatorio resultado de factores presentes en el microambiente local. El intestino normal e inflamado contiene muchos tipos celulares específicos, incluyendo

células plasmáticas secretoras de IgA, células T CD4+ y CD8+, células T reguladoras y células los cuales mencionamos con anterioridad (7).

Generalidades de inmunología en el tracto genital femenino

En relación a la inmunología del tracto genital femenino podemos encontrar a la mucosa, la cual es básicamente la primera barrera defensiva que actúa ante la entrada de microorganismos patógenos, ya que gracias a la integridad del epitelio mucoso del tracto genital femenino podemos asegurar una impermeabilidad en contra los microorganismos externos que pueden alterar la homeostasis del tracto genital (8).

Además, el sistema inmune también cuenta con receptores distribuidos en el tejido, los cuales serán los encargados tanto de la vigilancia como de una rápida respuesta frente a los agentes infecciosos los cuales logren invadir dicho sistema genital (8).

Inmunidad innata

Como parte de la inmunidad innata, podemos mencionar 3 estructuras fundamentales, las cuales son:

- **Células mieloides:** La mayoría de células hematopoyéticas en el tracto genital femenino son CD14+ - CD11c+(se identifican como Células dendríticas) y las CD11c dim/- (asociado a un fenotipo de macrófago) (8).
- **Células dendríticas:** Encargadas de conectar la respuesta inmune adaptativa e innata. Se encuentran normalmente en el epitelio cervicovaginal (células de Langerhans). Las DCs cuando están en su fase madura se caracterizan por la secreción de interleuquina (IL)-12 y también por la expresión de CD40, CD80 o CD86, a la par que favorecen la generación de células T con diferentes perfiles Th dependiendo del patógeno que esté presente (8).
- **Macrófagos:** Están encargados de la eliminación de debris tisular, del reconocimiento de patógenos y de la estimulación del sistema inmune mediante su actividad inflamatoria. Están ubicados en casi todo el endometrio y al igual que las células dendríticas en la mucosa cervicovaginal (8).
- **Células Natural Killer (NK):** Se encarga de secretar grandes cantidades de IFN- γ y son capaces de reconocer y lisar células infectadas por virus o bacterias. Su fenotipo varía de una localización a otra (8).
- **Células T no convencionales:** Son otras poblaciones de células T diferentes de los linfocitos T- $\alpha\beta$ clásicos

- **Linfocitos T- $\gamma\delta$:** Cumple un papel fundamental en la actividad citotóxica y la secreción de sustancias antimicrobianas y factores de crecimiento. Además, la podemos relacionar con la respuesta que estas células tienen frente a virus, bacterias y protozoos, adjuntando también que estas células poseen un papel importante en la orquestación de la respuesta inmune durante la inflamación, la vigilancia tumoral y las enfermedades autoinmunes (8).
- **Células T invariantes asociadas a mucosa (MAIT):** Cuando estas células se activan son capaces de secretar diferentes citocinas como es el caso del IFN- γ , TNF, IL-17 e IL-22, por lo que podemos notar una actividad antimicrobiana y protectora de la integridad de la mucosa. Además, estas células son capaces de producir IL-17 e IL-22 en respuesta a estímulos de microorganismos bacterianos (8).
- **Células T Natural Killer (NKT):** Estas células se destacan por su gran capacidad inmunomoduladora y por su rápida activación y producción de citoquinas a las pocas horas de ser activadas (8).

Como parte de la inmunidad innata en el tracto femenino se encuentra la microbiota vaginal, la misma que está colonizada por microorganismo comensales no patógenos, estos han sido como una barrera frente al contacto del medio externo, dado a su función inhibitoria en el crecimiento de los patógenos en el tracto femenino inferior (9).

Cabe destacar que a pesar de que todas las mujeres tengan una microbiota vaginal ninguna tendrá la misma, siendo así que se han descrito tipos principales de aquellas comunidades bacterianas vaginales más comunes, tal como las que presentan lactobacilos, conformando cuatro de las comunidades; *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* o *L. jensenii*, mientras que la quinta es por la ausencia parcial o total de estos lactobacilos. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que pueden variar dependiendo de la edad y las condiciones fisiológicas de la mujer (9).

Así mismo las perturbaciones en la microbiota vaginal llegan a contribuir con la persistencia de infecciones patogénicas, como la vaginosis bacteriana y la candidiasis, siendo así que este factor junto con la pérdida de la integridad de la barrera mucosal propician un escenario que facilita la penetración de patógenos y llegue a desarrollarse inflamación local (9).

Generalidades de inmunología en el tracto genital masculino

Durante mucho tiempo se ha considerado que el tracto reproductor masculino y el sistema inmunológico son sistemas diferentes e independientes. Sin embargo, en las últimas dos

décadas, se ha prestado atención a la interacción de ambos sistemas en la infertilidad masculina, especialmente en lo que respecta a la posible causa de la presencia de anticuerpos antiespermáticos. Además, las infecciones genitales o sistémicas pueden causar inflamación y alteraciones en la función testicular, afectando la producción de andrógenos y espermatozoides (10).

Inmunidad Innata

Se presentan diferentes componentes que conforman la inmunidad innata, tal como el PH del semen, espermina, macrófagos e incluso está la membrana hemato-testicular. La barrera hemato-testicular está constituida por 3 fases, la primera a nivel capilar, la segunda a nivel de la membrana limitante o pared del túbulo seminífero y la tercera a nivel de las uniones especializadas de la célula de Sertoli. Estos niveles pueden detener ciertas sustancias que tratan de llegar hasta las células germinativas (11).

Funciones de la barrera hemato-testicular:

- Control del ambiente en el que se desarrolla la espermatogénesis por parte de las células de Sertoli, permitiendo que influya en la composición química del lumen (11).
- Previene el paso de sustancias citotóxicas (11).
- Las sustancias citotóxicas que son transportadas en la sangre al ser detenidas no interfieren en la formación de los espermatozoides (11).

Estas uniones se encuentran entre las células de Sertoli, formando así una barrera que separa el espacio intersticial de los capilares sanguíneos y los túbulos seminíferos, dónde tienen lugar la espermatogénesis (11).

Inmunidad Adquirida

Aunque el testículo disfruta de un estado de protección inmunológica privilegiado, no está completamente aislado del sistema inmunológico del cuerpo. Los linfocitos T, por ejemplo, pueden penetrar el testículo con cierta facilidad. No obstante, el testículo cuenta con un eficiente sistema de drenaje linfático en los nódulos linfáticos regionales, lo que permite que la producción de citocinas a nivel local pueda ejercer efectos en el testículo (10).

Generalidades de inmunología en el sistema nervioso central

En el sistema nervioso central se llevan a cabo los procesos de inflamación para atraer a las células tanto del sistema inmune como las de fagocitosis, promoviendo la ingesta y eliminación de los patógenos o células dañadas. Dentro de este sistema podemos encontrar las características especiales que posee, tal como la barrera hematoencefálica y microglía.

La barrera hematoencefálica

Esta barrera aparece de forma temprana en el desarrollo embrionario por una interacción entre los astrocitos de la glía y las células endoteliales capilares. Se encuentra conformada por células endoteliales, mismas que se están conectadas a un complejo de uniones mediante la interacción de proteínas transmembranales, formando una conexión entre las células endoteliales para evitar el paso de sustancias no deseadas.

Sin embargo, cuando aminoácidos cruzan la barrera hematoencefálica pueden de una forma inadvertida llegar a transportar metales pesados indeseados en la zona cerebral, lo que ocasiona un aumento en las concentraciones de estos componentes llevando así a una neurotoxicidad. Mediado a esto se encuentran los transportadores, como los son GLUT1 y MCT transportan glucosa, lactato y cetonas, respectivamente. Pues estos llevan moléculas, pero dependen mucho del umbral de tamaño molecular y la tolerancia de la barrera frente a estas moléculas.

Microglía

Las células de la microglía son generadas a partir de monocitos en sangre que migran al tejido nervioso fetal, esto durante el desarrollo de la barrera hematoencefálica.

Estas células pueden ser vistas como “arma de doble filo” esto debido a que puede ayudar en la respuesta inmune en el proceso de fagocitos y producción de factores neutrófilos o presentación de antígenos, mientras que por otra parte pueden ocasionar daños perjudiciales para las neuronas, a causa de la citotoxicidad por la liberación de radicales libres y neurotoxinas.

La microglía puede ocasionar muerte neuronal a causa de la eliminación de productos de desechos, para este proceso se sintetiza enzimas conocidas como proteasas y citocinas, tal como la interleucina 1 y del TNF.

La microglía puede estar relacionada con la enfermedad de Alzheimer esto a causa de la formación de placas neurilíticas, es decir que están formadas por depósitos de fragmentos de proteínas, estas placas pueden desencadenar muerte neuronal y están relacionadas con el deterioro mental. Mismo que es causado por los altos niveles de interleucina α y otras citocinas que ocasionan daño en el tejido neurológico.

Órganos con privilegio inmune

Los órganos con privilegio inmune se definen como sitios del cuerpo donde los injertos de un tejido extraño pueden sobrevivir durante períodos a menudo indefinidos, en cambio los injertos similares que se colocan en sitios regulares del cuerpo son rechazados agudamente (12).

Los órganos que cuentan con privilegio inmune son:

- Ojo

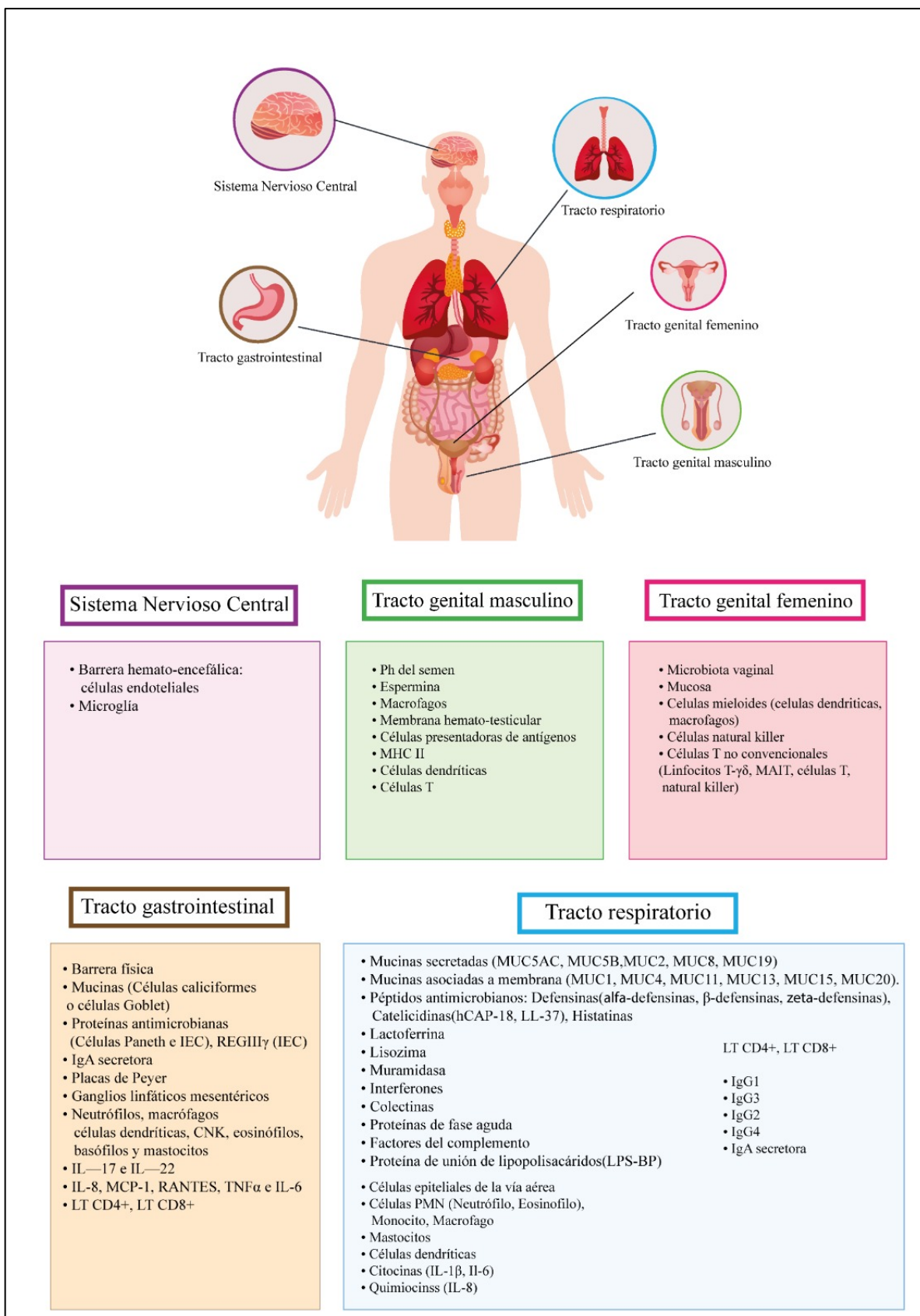
- Cerebro
- Útero embarazado
- Testículos y Ovarios

Se dice que el privilegio inmune es una adaptación evolutiva para proteger a los tejidos que son indispensables pero que cuentan con una capacidad limitada de regeneración, el estado privilegiado se conserva gracias a mecanismos locales activos que suprimen las respuestas a los antígenos dentro de los tejidos privilegiados (12).

La interpretación del privilegio inmune en sitios privilegiados no niega la posibilidad de que, bajo ciertas condiciones, el privilegio inmune se rompa para preservar la vida del paciente, a consecuencia de la pérdida local de la función, como en el caso de las infecciones microbianas o presencia de tumores altamente inmunogénicos (12).

El ojo es un excelente ejemplo de un sitio inmune privilegiado, el ojo disfruta del privilegio inmunológico para protegerlo de la inflamación destructiva propensa a afectar la visión; el privilegio del ojo se atribuye a varios mecanismos como la falta de drenaje linfático, baja expresión de moléculas MHC, aumento de expresión de moléculas de superficie que inhiben la activación del complemento, la producción local de citoquinas inmunosupresoras como TGF-B, presencia de neuropéptidos y la expresión constitutiva del ligando Fas (FasL) (13).

Figura 1. Barreras físicas y químicas del cuerpo



Fuente: Elaboración propia.

Referencias Bibliográficas

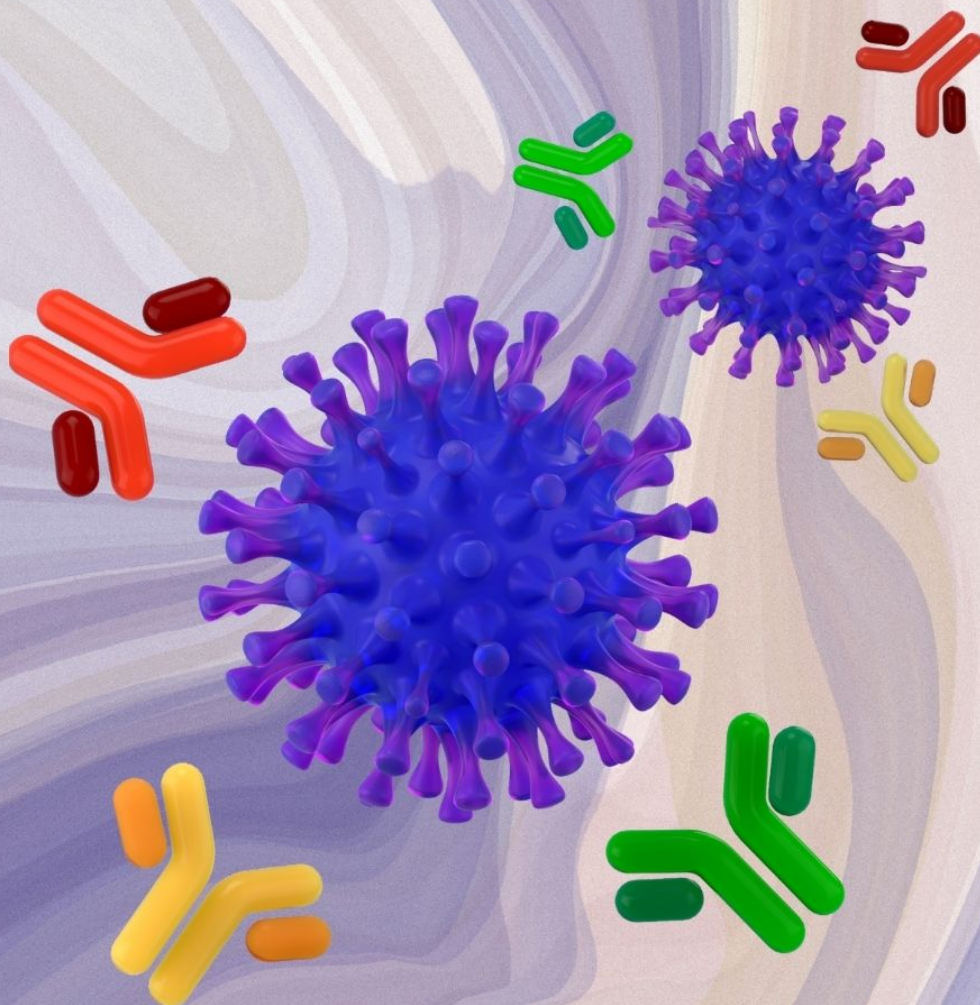
1. Iglesias-Gamarra A, Siachoque H, Pons-Estel B, Restrepo JF, Quintana L G, Gómez Gutiérrez A. Historia de la autoinmunidad. Primera Parte La inmunología ¿desde dónde y hacia dónde? Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2009;16(1):11–31. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232009000100002
2. Armando L, Joaquín J-Á, Ramos Z, Ramírez-Martínez G. Mecanismos moleculares y celulares de la respuesta inmune en el pulmón. Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias [Internet]. 2009;22(4):304–15. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2009/in094g.pdf>
3. Garcia-Bellmut L. Mecanismos de defensa pulmonar. Medicina respiratoria [Internet]. 2013;6(2):15–24. Disponible en: <http://neumologiaysalud.es/wp-content/uploads/2020/11/Vol6-n2-1.pdf>
4. Álvarez VR, Peña YP, Acosta MR. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2010;29(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002010000300007#:~:text=Se%20estima%20que%20alrededor%20del,GALT%2C%20de%20%22gut-associated
5. Villanueva SSM, Perdomo VG, García F. Vista de Función de la barrera intestinal. Implicancia en la enfermedad celíaca. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas [Internet]. 2020;1:9–22. Disponible en: <https://fcmcientifica.unr.edu.ar/index.php/revista/article/view/16/33>
6. Lowz JB, S~ SA, Oviedo (., Galvan JR, Alvarez J, Crespo FR, et al. BOLETIN DE PEDIATRIA. Sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y Leon. 1989;30(133):259–65.
7. Platt AM. Inmunidad en el intestino [Internet]. Immunology.org. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/organos-y-tejidos/inmunidad-en-el-intestino>
8. Cantero Pérez J. PAPEL DE LAS CÉLULAS INMUNES RESIDENTES EN LA MUCOSA CERVICOVAGINAL ANTE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL [Internet]. [Barcelona]: Universidad Autónoma de Barcelona ; 2019. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/669603/jcp1de1.pdf?sequence=1>
9. Emigdio JL, Bárbara DE, Díaz H, Ileana D, Dueñas C, Janet L, et al. Mecanismos

- inmunológicos e infertilidad femenina. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2015;34(1):80–92. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v34n1/ibi09115.pdf>
10. Vivas-A G, Lozano-H J, Velasco J. Regulación immuno-testicular y citocinas. *Invest Clin* [Internet]. 2007;48(1):107–21. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332007000100011
 11. Chú Lee ÁJ, Universidad Técnica de Machala, Serpa Andrade KA, Barreto Huilcapi LM, Cuenca Buele SA, Universidad Técnica de Machala, et al. *Inmunología básica y su correlación clínica*. Editorial UTMACH; 2021.
 12. Benhar I, London A, Schwartz M. The privileged immunity of immune privileged organs: the case of the eye. *Front Immunol* [Internet]. 2012;3:296. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00296>
 13. Hong S, Van Kaer L. Immune privilege: Keeping an eye on natural killer T cells. *J Exp Med* [Internet]. 1999 [citado el 23 de febrero de 2023];190(9):1197–200. Disponible en: <https://rupress.org/jem/article/190/9/1197/29991/Immune-PrivilegeKeeping-an-Eye-on-Natural-Killer-T>

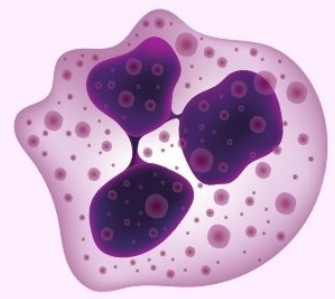
SEGUNDA EDICIÓN

INMUNOLOGÍA BÁSICA

II

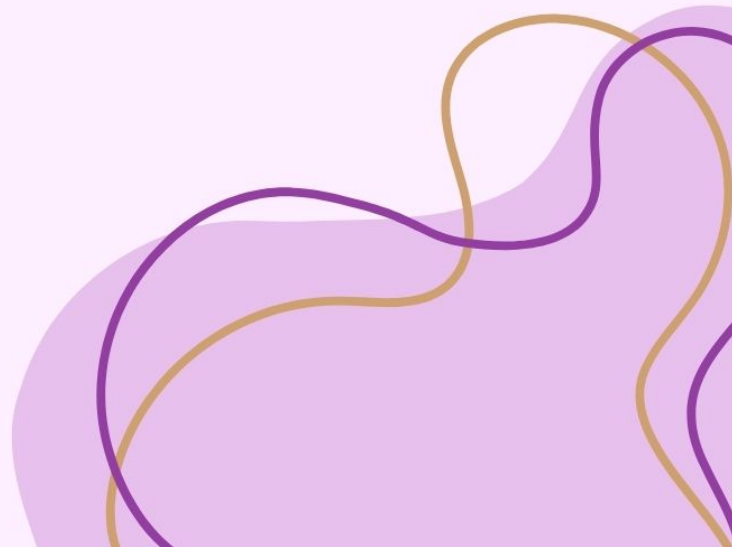
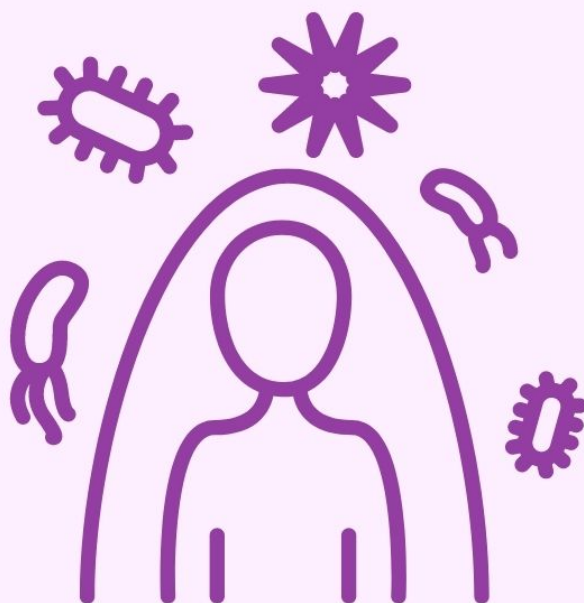


CAPÍTULO II



INMUNIDAD INNATA-NATURAL

- Organización y Células del Sistema Inmune
- Barreras Físicas, Químicas y Biológicas
- Células Inflamatorias y Fagocitosis.
- Células Linfoides en la Inmunidad Innata.



CÉLULAS INFLAMATORIAS Y FAGOCITOSIS

Las células inflamatorias son neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, monocitos y macrófagos, y las células asesinas naturales.

Neutrófilos

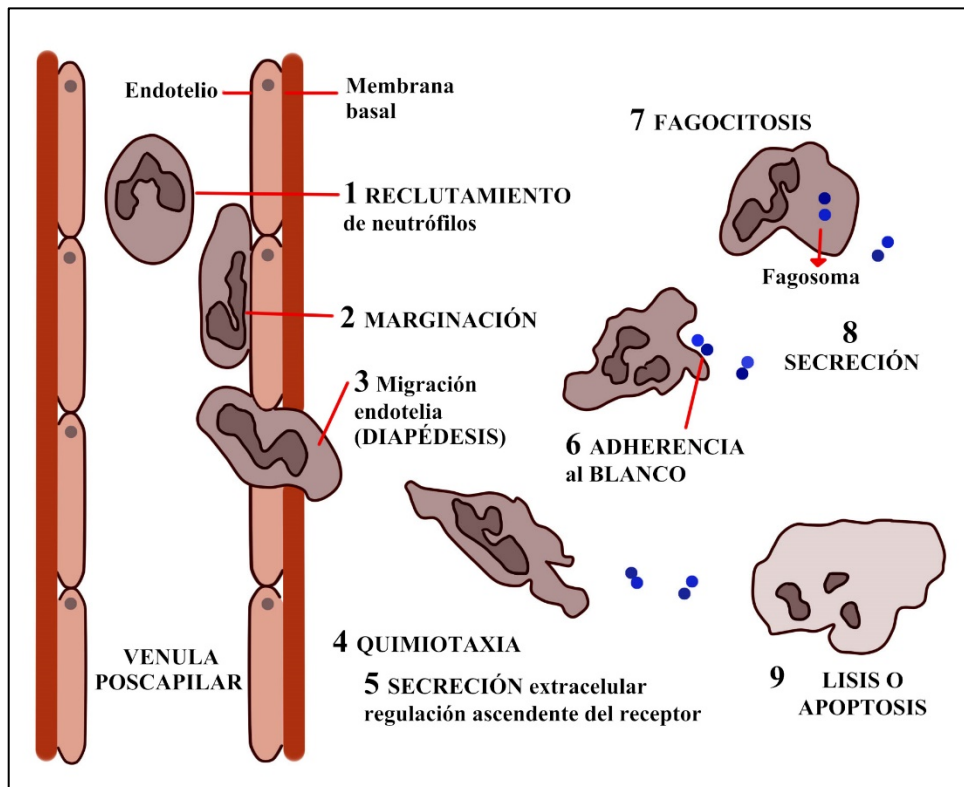
Cabe destacar que su nombre se relaciona a la ausencia de tinción citoplasmática que tienen este tipo de leucocitos, además, estos se caracterizan por las numerosas lobulaciones de su núcleo; por ello, también reciben el nombre de polimorfos o neutrófilos polimorfonucleares (1).

- **Funciones:**

Se producen en la médula ósea a partir de células madre mieloides, a través del proceso nombrado “fagocitopoyesis”. Los neutrófilos transitan en sangre durante periodos cortos porque su vida media es de tan sólo 8-20 horas en circulación (2).

El desplazamiento del neutrófilo desde la luz de los capilares sanguíneos hasta la lesión en el tejido consta de varias etapas: reclutamiento, marginación, diapédesis, quimiotaxia, secreción, adherencia al blanco, fagocitosis, secreción y lisis o apoptosis (VER FIGURA 2).

Figura 2. Proceso de diapédesis y fagocitosis del Neutrófilo



Fuente: Elaboración propia.

Mastocitos

Los mastocitos se desarrollan en la médula ósea. No se identifican con facilidad en los cortes histológicos humanos, salvo cuando se emplean fijadores especiales para conservar los

gránulos. Además, el mastocito está emparentado con el basófilo, un glóbulo blanco que contiene gránulos similares. Los mastocitos son especialmente abundantes en los tejidos conjuntivos de la piel y de las membranas mucosas, pero no están presentes en el encéfalo ni en la médula espinal (1).

Eosinófilos

Cabe resaltar que su nombre tiene relación a la coloración de su citoplasma en la tinción hematoxilina-eosina, es decir, adquiere un color rosado porque capta más la eosina, además tienen un tamaño similar al de los neutrófilos (1).

Por otra parte, su desarrollo en la médula ósea se encuentra estimulado especialmente por la IL-5, IL-3 y el factor estimulante de colonias granulocito-macrófagos. Y su activación está mediada por las interacciones con anticuerpos IgG, IgA o IgE, es por esto que contiene los receptores Fc respectivos para estas inmunoglobulinas en su membrana (3).

Estos leucocitos contienen en su citoplasma gránulos primario que también son denominados azurófilos, así como gránulos secundarios o llamados específicos.

- Gránulos primarios (gránulos azurófilos): son los lisosomas mismos que contienen hidrolasas ácidas, así como enzimas hidrolíticas capaces de destruir parásitos, esto tiene relación con sus funciones porque entre ellas está que se elevan en infestaciones parasitarias (1).
- Gránulos secundarios (gránulos específicos): contienen cuatro proteínas principales que participan en la destrucción de parásitos sobre todo helmintos. La proteína básica mayor (MBP), proteína catiónica de eosinófilo (ECP) y la peroxidasa de eosinófilo (EPO) tienen efecto citotóxico sobre los parásitos, y la neurotoxina derivada de eosinófilo (EDN) provoca daños en el sistema nervioso de los parásitos. Por otra parte, estos gránulos contienen otras proteínas como la arilsulfatasa que neutraliza los leucotrienos y la histaminasa que neutraliza la histamina (3).

En cuanto a los recuentos alterados de eosinófilos. Se puede apreciar eosinofilia en pacientes con alergias, infestaciones parasitarias y en ciertos tipos de cáncer (linfoma de Hodgkin, la leucemia), mientras que la eosinopenia suele ocurrir en pacientes con tratamientos de corticoesteroides (4).

Monocitos y macrófagos

Los monocitos son producidos en la médula ósea, luego pasan a la sangre en donde duran de 1 a 3 días antes de extravasarse de los vasos sanguíneos y dirigirse a los tejidos, en donde aumentan su tamaño y en su interior su aparato de Golgi se hace prominente y aumenta su

número de lisosomas, convirtiéndose así en los llamados macrófagos, mismos que se designan con nombres diferentes de acuerdo al tejido en donde se ubican (VER TABLA 1) (5).

Tabla 1. Macrófagos según su localización.

Fagocitos mononucleares	
Localización	Nombre del macrófago
Hígado	Células de Kupffer
Pulmones	Macrófagos alveolares
Tejido conectivo	Histiocitos
Hueso	Osteoclasto
Piel	Células de Langerhans
SNS	Microglía
Riñón	Células mesangiales
Articulaciones	Células A sinoviales
Bazo	Macrófagos sinusoidales

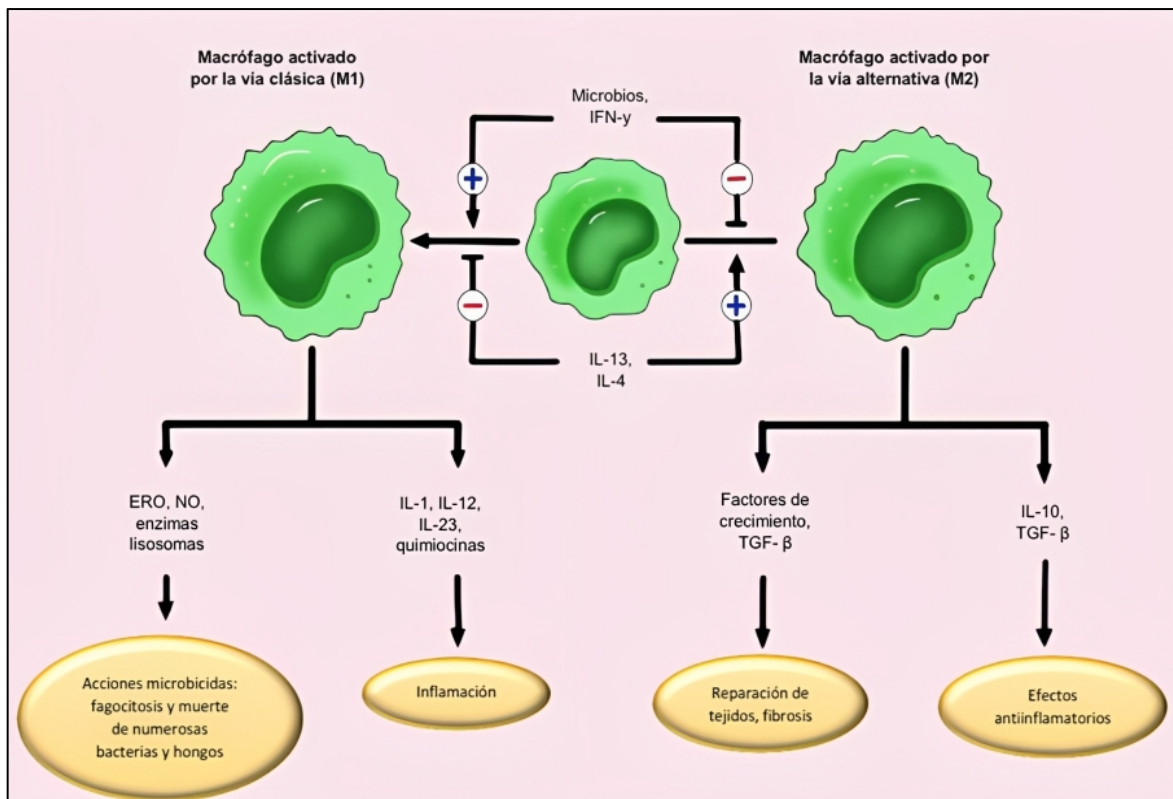
Fuente: Elaboración propia.

Los macrófagos cumplen con cuatro funciones principales, la fagocitosis, secreción de citocinas, ser células presentadora de antígeno, y reparación de tejidos (6).

Activación de los macrófagos

Existen dos vías de activación de los macrófagos, la vía clásica y la vía alternativa (VER FIGURA 3), ambas están mediadas por sustancias químicas que estimulan su activación. La vía clásica es activada por citocinas proinflamatorias como el IFN- γ o el TNF- α , y por microbios, esta vía activa macrófagos con acciones microbicidas y proinflamatorias. La vía alternativa es activada por la IL-4 y la IL-13, estos macrófagos son antiinflamatorios y ayudan en la reparación de tejidos (7).

Figura 3. Vías de activación de los macrófagos

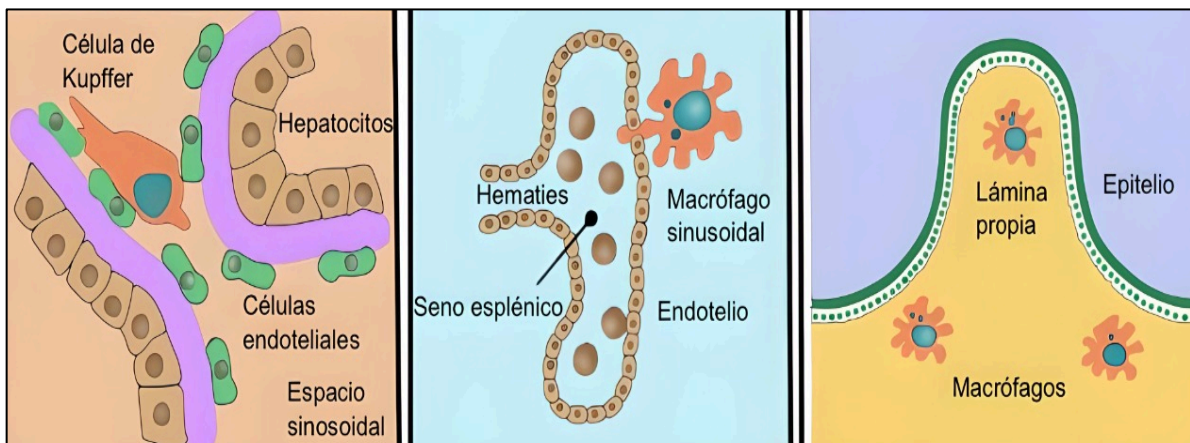


Fuente: Elaboración propia.

Sistema mononuclear fagocítico

Los macrófagos en conjunto forman una red que es denominada sistema mononuclear fagocítico (VER FIGURA 4), es decir, se ubican de manera estratégica por los tejidos del organismo ubicándose en los lugares en donde los microorganismos pueden penetrar. Es así que, las células de Kupffer se ubican específicamente en los sinusoides hepáticos, los macrófagos sinusoidales se ubican en los senos esplénicos del bazo y los macrófagos del tubo intestinal se ubican en la mucosa digestiva (5).

Figura 4. Sistema mononuclear fagocítico



Fuente: Elaboración propia.

Fagocitosis

Las células fagocíticas o también llamados fagocitos, contienen receptores en su superficie que les permiten realizar en proceso de fagocitosis, estos son los receptores endocíticos capaces de mediar el proceso y los receptores de señalización que juegan un papel sustancial en la inducción de la respuesta inmunitaria en contra del patógeno (5).

En primer lugar, actúan los receptores endocíticos que reconocen a los antígenos y los internalizan mediante la endocitosis formando un fagosoma, para luego fusionarse con los lisosomas y formar el fagolisosoma que contiene enzimas capaces de eliminar al patógeno ingerido previamente. Algunos ejemplos de receptores endocíticos son el receptor de la manosa que reconocer carbohidratos con elevado número de manosas, receptor de detritos o carroñero que tiene la capacidad de mediar la fagocitosis de LDL oxidado, entre otros. Cabe resaltar, que la fagocitosis no solo elimina patógenos como bacterias y virus, sino también se usa para eliminar células del propio anfitrión que estén deterioradas, muertas o envejecidas para mantener la homeostasis. Incluso, las células que pasan por procesos apoptóticos contienen en su superficie fosfatidilserina, mismo que es identificado por monocitos y macrófagos para que vayan y las digieran (5).

En segundo lugar, actúan los receptores de señalización que se encargan de activar genes luego de reconocer antígenos, de tal manera que contribuyen a la respuesta inflamatoria y la posterior activación de linfocitos T. Entre los ejemplos de dichos receptores están los receptores tipo Toll (TLR), entre los miembros de esta familia están los TLR-4 capaces de reconocer el LPS de las bacterias y de provocar una posterior expresión de citocinas y moléculas que inician la respuesta inflamatoria y respuesta inmune adquirida (5).

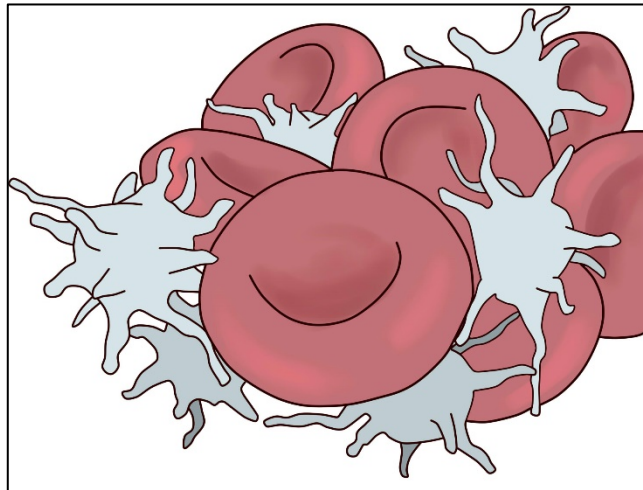
Plaquetas

- Vida media: 8- 11 días
- Vida útil: 5-7 días

Algunas corrientes de investigación científica han denotado el papel de las plaquetas como potentes moduladoras y efectoras de procesos inflamatorios e inmunes, debiéndose todo esto, a la capacidad de expresar y secretar moléculas que permiten interactuar y atraer el sistema inmune con el adquirido. Cuando existe un daño vascular, las plaquetas se activan (VER FIGURA 5), expresando y liberando un número considerable de citoquinas, quimioquinas y moléculas de superficie, que no solo son importante en la hemostasia, pues estas alertan al sistema inmune para que reclute leucocitos al sitio injuriado o lesionado. Las moléculas con

funciones inmunes son almacenadas en gránulos plaquetarios: alfa, denso, lisosomales y T, los cuales se desgranulan en la activación plaquetaria (8).

Figura 5. Plaquetas interaccionando con eritrocitos

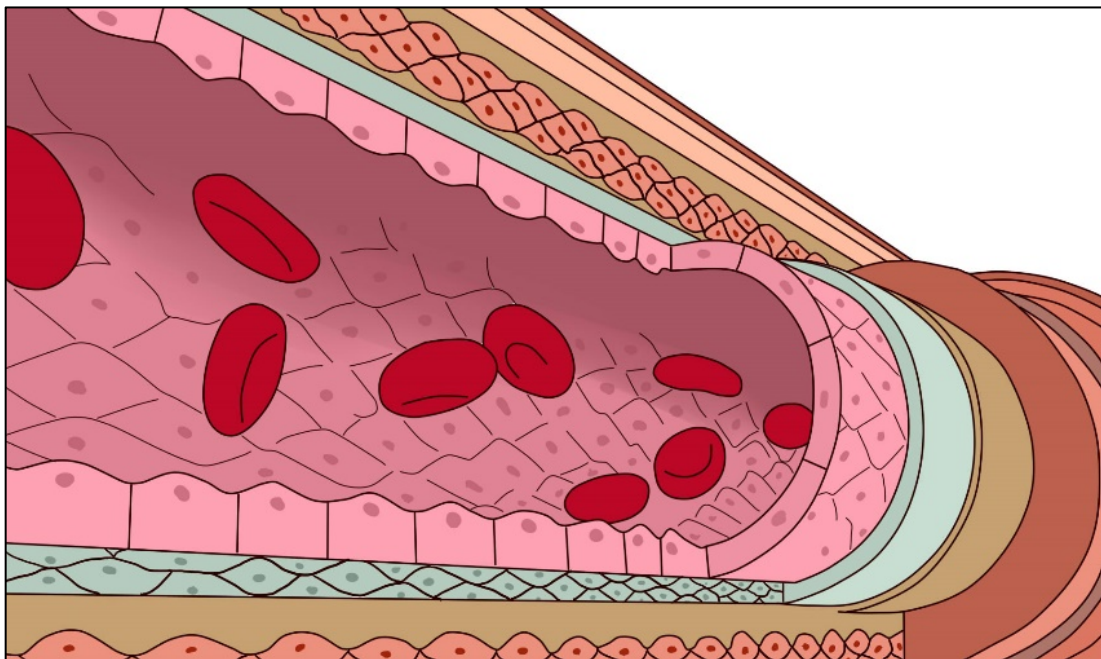


Fuente: Elaboración propia.

Endotelio

- Compuesta por una única capa de células que tapizan la cara interna de los vasos sanguíneos (VER FIGURA 6).
- **Peso aproximado:** 1.5 kg
- **Extensión:** 7000 m²
- **Grosor:** 0.5 micras
- **Longitud:** 10-100 micras

Figura 6. Endotelio vascular



Fuente: Elaboración propia.

Dentro de sus múltiples funciones fisiológicas, el endotelio puede interactuar con los leucocitos. Esto ocurre a causa de eliminar un patógeno o una célula muerta, pues las células endoteliales expresan moléculas que regulan el tráfico de leucocitos, es así que:

Las selectinas E y L, conjunto a las Integrinas → Favorecen a la adhesión inicial de monocitos y polimorfo-nucleares (9).

Moléculas de Adhesión Intracelular 1 y 2, conjunto a Molécula de Adhesión Vascolar → Favorecen a una adhesión más firme, ulterior a la inicial. Benefician, así mismo, la separación de las uniones firmes células endoteliales, para que se dé el proceso de extravasación o diapédesis (9).

Células linfoides en la inmunidad innata

Células Asesinas Naturales (NK, Natural Killer)

- Establecen una tercera rama de células linfoides, contiguo a los Linfocitos B y T de la inmunidad adaptativa (10) (VER TABLA 2).

Tabla 2. Diferencias entre las CNK y los Linfocitos B-T

Células Natural Killer vs Linfocitos B y T	
Grupo limitado de receptores invariantes, que no poseen un reordenamiento.	Diversidad de receptores para antígenos extraños.
Programadas de antemano para una respuesta inmunitaria rápida a estímulos apropiados.	Requieren de una activación, proliferación y diferenciación para generar una respuesta inmunitaria.

Fuente: Elaboración propia.

Linfocito $\gamma\delta$ (gama y delta)

La diferencia de los linfocitos Th CD4+ y Tc CD8+, la variabilidad del TCR de los linfocitos T $\gamma\delta$ es más limitada que para el heterodímero $\alpha\beta$. Estos linfocitos, además de ser TCR $\gamma\delta$ +CD3+, expresan CD27 (T14 o TpSS, molécula coestimuladora que se une a CD70), CD28 (o Tp44, molécula coestimuladora que une a CdSO/S6) y receptor de linfoxina β . Para su activación no es indispensable la presentación del antígeno por una APC, poseen propiedades citotóxicas similares a aquellas desarrolladas por células NK y llevan a cabo la ADCC (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, o citotoxicidad celular mediada por anticuerpos). Al igual que las células NK, algunos linfocitos T $\gamma\delta$ expresan CD16, que es la molécula que les provee la condición para ejercer ADCC. Los T $\gamma\delta$ pueden secretar de forma espontánea altas concentraciones de IL-17 A, IL-17F e IL-22, mientras que una subpoblación de T $\gamma\delta$ expresa IFN- γ sin potencial para secretar IL-17. Hace poco la población de linfocitos T $\gamma\delta$ fue

foco de estudio para analizar su potencial uso terapéutico en cáncer, hepatitis C y enfermedades hepáticas crónica (11).

Linfocito B1

Las células B1, productoras de IgM sérica, establecen una población de linfocitos B con una ubicación anatómica y características fenotípicas y funcionales particulares. Los linfocitos B1 tiene su localización frecuentemente en cavidad peritoneal y pleural. Se recalca que dentro de las células B1 existen dos subpoblaciones: la de los linfocitos B1a que expresan el marcador pan-T, CD5, y aquella que no lo expresa correspondiente a los linfocitos B1b. También están los linfocitos B2, pero entre ambos hay diferencias tanto de su ubicación como de la producción de inmunoglobulinas (VER TABLA 3) (12).

Algunas células T $\gamma\delta$ tiene la capacidad de reconocer marcadores de estrés celular, que tiene su visibilidad como resultado de procesos infecciosos o tumorales. Se toma a consideración que la vigilancia del estrés celular por las células T $\gamma\delta$ tienen su dependencia no solo de su molécula de TCR, sino también de señales coestimuladoras, como por ejemplo los receptores de tipo NK. Finalmente, los TCR de las células T $\gamma\delta$ son capaces de reconocer antígenos lipídicos presentados por moléculas de CD1, en particular de CD1d (12).

Tabla 3. Características diferenciales entre los linfocitos B1 y B2

Características	B1	B2
Ubicación	Cavidades peritoneales y pleurales	Bazo, nódulos linfáticos, sangre periférica, medula ósea
Marcadores de superficie	B220 IgM , IgD, CD23, CD5, Cd43, Mac -1	B220 IgM , IgD, CD21, CD23
Expresión constitutiva de Star-3p	Si	No
Capacidad de autorrenovación	Si	No
Producción espontanea de inmunoglobulinas	Si	No
Incremento de Blimp- cuando se diferencian a células secretantes de anticuerpos	No	Si

Fuente: Elaboración propia.

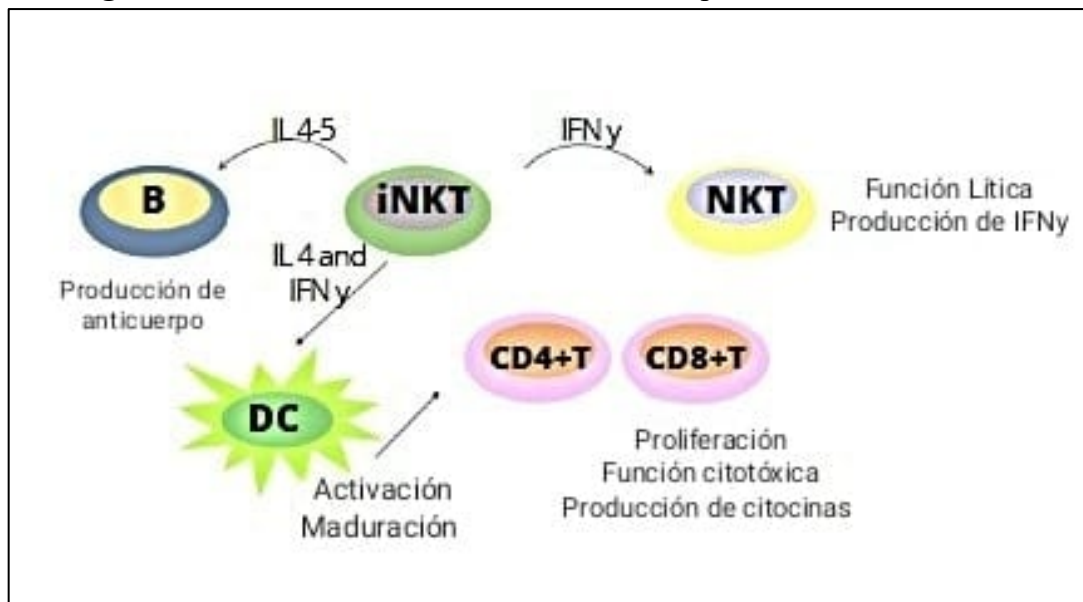
Células naturales killer invariante (iNKT)

Son conocidas como células NKT clásicas o de tipo I, son una población de células T caracterizadas por expresar las cadenas $\alpha\beta$ invariantes del receptor de células T (TCR) así como determinadas moléculas de superficie que también se encuentran en las células natural killer (NK) (13).

Este tipo de células pueden ser divididas en tres subpoblaciones CD4+, CD8+ o CD4-CD8-, las primeras producen citocinas de tipo Th1 o Th2 cumpliendo un papel de regulador del sistema inmunitario, mientras que las CD8+ y dobles negativas suelen generar respuestas de tipo Th1 y presentan una mayor capacidad citolítica (13).

Las citocinas y quimiocinas producidas por las células iNKT pueden modular distintos tipos de poblaciones inmunitarias, como las células NK, las células T CD4+ y CD8+ convencionales, macrófagos, neutrófilos y células B, así como actuar sobre el reclutamiento y activación de células dendríticas (VER FIGURA 7) (13).

Figura 7. Interacción de células iNKT con otras poblaciones inmunitarias



Fuente: Elaboración propia.

Cuarta meninge (SLYM) – mesotelio del cerebro.

Investigadores del Centro de Neuromedicina Traslacional de la Universidad de Rochester y de la Universidad de Copenhague han descubierto una nueva capa en las membranas que recubren el cerebro, que funciona como una barrera protectora, desde la cual las células inmunes resguardan el cerebro en busca de infecciones e inflamación. Esta nueva capa se llama subarachnoid lymphatic-like membrane o (SLYM) por sus siglas en inglés y se encuentra en el espacio subaracnoideo, que separa los compartimentos "limpio" y "sucio" del líquido cefalorraquídeo.

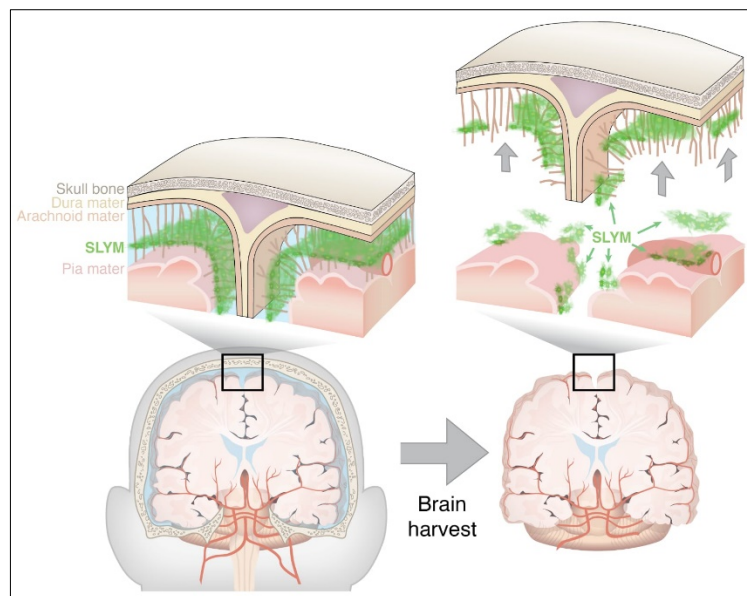
La SLYM es una membrana muy delgada y delicada, compuesta por una o pocas células de espesor, y solo permite el tránsito de moléculas muy pequeñas. Se cree que la SLYM juega un papel importante en el sistema glinfático, que controla el flujo e intercambio del líquido cefalorraquídeo y ayuda a eliminar proteínas tóxicas asociadas con enfermedades neurológicas como el Alzheimer. Este descubrimiento abre la puerta a futuras investigaciones sobre el papel de la SLYM en la enfermedad cerebral (14).

SLYM es una membrana linfática similar a la subaracnoidea. Se encuentra entre los folículos aracnoides y se piensa que la SLYM desempeña un papel en la regulación de la presión del líquido cefalorraquídeo, la filtración de solutos y la absorción de líquido.

La SLYM está compuesta principalmente por células endoteliales, células mesoteliales, células estromales y macrófagos. Estas células están unidas por una matriz extracelular rica en colágeno y proteoglicanos. Se caracteriza por la presencia de células inmunes, como linfocitos B, células dendríticas, macrófagos y células T. Estas células se identifican mediante marcadores inmunológicos específicos, como CD19, CD11c, CD206, CD45 y CD68. Estos marcadores se usan para caracterizar inmunológicamente la SLYM (14).

La existencia de la SLYM fue descubierta por primera vez en el cerebelo de ratones en el año 2012. Los investigadores usaron microscopía de luz y de fluorescencia para identificar marcadores inmunológicos específicos, como PDPN, CRABP2, LYVE1 y VEGFR3, que se encuentran en la SLYM (VER FIGURA 8). Estas técnicas permitieron a los investigadores identificar la SLYM y establecer su función en la homeostasis del líquido cefalorraquídeo conjunto al sistema glinfático (14).

Figura 8. Cuarta meninge (SLYM)



Fuente. Elaboración propia.

Sistema glinfático

Es un sistema descubierto recientemente que juega un papel importante en la eliminación de desechos y tóxicos del cerebro. Este sistema es una red de vasos linfáticos y ganglios linfáticos que se encuentran en el cerebro y el sistema nervioso central. La función principal del sistema glinfático es transportar la linfa, un líquido claro que contiene proteínas, lípidos y células inmunitarias, desde el tejido cerebral al sistema linfático periférico, donde se eliminan los desechos y las toxinas (15).

La anatomía del sistema glinfático incluye los vasos linfáticos que registran la superficie externa del cerebro, conocidos como vasos linfáticos meníngicos, y los canales glinfáticos que se encuentran dentro del cerebro, conocidos como canal perivascular. Los canales glinfáticos se forman alrededor de los vasos sanguíneos del cerebro y están rodeados por células gliales, que ayudan a regular el flujo de líquido y la eliminación de desechos. Se ubica en la zona del cerebro conocida como la corteza cerebral y se extiende hacia la médula espinal. Este sistema también se encuentra en el hipotálamo, que regula el sueño y el apetito, y en el sistema límbico, que está involucrado en la memoria y la emoción (15).

Entre las características más importantes del sistema glinfático se encuentra su capacidad para eliminar los desechos y efectos tóxicos del cerebro, incluidas las proteínas beta-amiloide y tau, que se acumulan en el cerebro en enfermedades como el Alzheimer. También se ha demostrado que el sistema glinfático juega un papel importante en el mantenimiento del equilibrio de líquidos en el cerebro y en la regulación de la respuesta inmunitaria del sistema nervioso central (15).

Referencias Bibliográficas

1. Pawlina W, Ross MH. Ross. Histología: Texto y atlas: Correlacion con biología molecular y celular. 8a ed. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
2. Barbieri Petrelli G, Flores Guillén J, Vignoletti F. El neutrófilo y su importancia en la enfermedad periodontal. Av Periodoncia Implantol Oral [Internet]. 2005;17(1):11–6. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852005000100002
3. Galeana B, Yamazaki MA, Sara D, Padilla E, Óscar V, López JH, et al. Otras secciones de este sitio. Medigraphic [Internet]. 2003;12(2):56–62. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2003/al032d.pdf>
4. Territo M. Glóbulos blancos (leucocitos). 2023.
5. Lopez Larrea C, Regueiro Gonzalez JR. Inmunología Biología y Patología del Sistema Inmune. Editorial Medica Panamericana; 2003.
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología Celular Y Molecular. 10a ed. Elsevier; 2022.
7. Toribio LA. Mecanismos moleculares que regulan la activación clásica y alternativa en los macrófagos [Internet]. [Barcelona]: Universidad de Barcelona; 2008. Disponible en: https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/1822/LAT_TESIS.pdf;jsessionid=C027F18991207090347E2FF6FEB66D4C?sequence=1
8. Paola L, Atri D'. Immunoregulating functions of platelets and. HEMATOLOGÍA [Internet]. 2015;19:239–44. Disponible en: <https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/31-vol%2019-extraordinario.pdf>
9. Ramírez-Guerrero JA. El endotelio. Revista Mexicana de Anestesiología [Internet]. 2019;42:S44–6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2019/cmas191o.pdf>
10. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Kuby inmunología. 2013.
11. Pavon L, del Carmen Jimenez M, Garces ME. Inmunología molecular, celular y traslacional. 2a ed. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
12. Merino MC, Gruppi A, Gruppi DA. ORIGEN Y DESARROLLO DE LINFOCITOS B1 UNA POBLACIÓN CELULAR INVOLUCRADA EN DEFENSA Y AUTOINMUNIDAD. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba [Internet]. 2006;66(2):165–72. Disponible en:

<http://www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vol66->

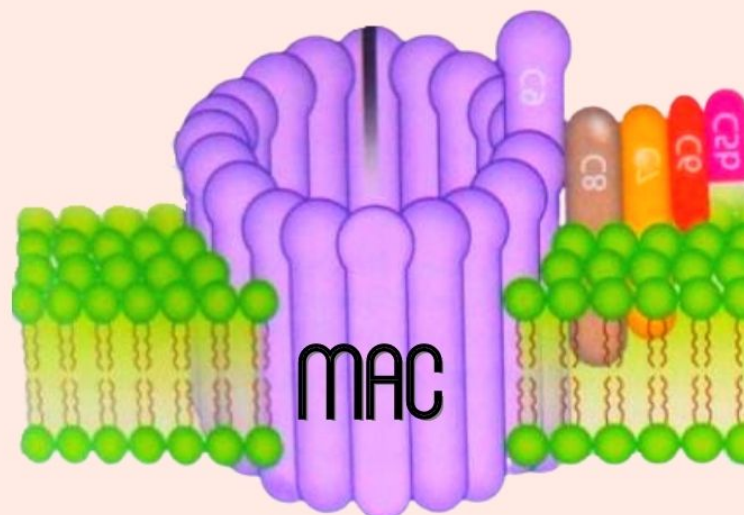
[06/2/ORIGEN%20Y%20DESARROLLO%20DE%20LINFOCITOS%20B1.pdf](http://www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vol66-06/2/ORIGEN%20Y%20DESARROLLO%20DE%20LINFOCITOS%20B1.pdf)

13. Haygreen E. Células NKT invariantes [Internet]. Immunology.org. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/celulas/celulas-nkt-invariantes>
14. Møllgård, K., Beinlich, F. R. M., Kusk, P., Miyakoshi, L. M., Delle, C., Plá, V., Hauglund, N. L., Esmail, T., Rasmussen, M. K., Gomolka, R. S., Mori, Y., & Nedergaard, M. (2023). A mesothelium divides the subarachnoid space into functional compartments. *Science* (New York, N.Y.), 379(6627), 84–88. <https://doi.org/10.1126/science.adc8810>
15. Toriello, M., González-Quintanilla, V., & Pascual, J. (2021). El sistema glinfático y su implicación en las enfermedades del sistema nervioso. *Medicina Clinica*, 156(7), 339–343. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.020>

CAPÍTULO III

INMUNIDAD INNATA-NATURAL

- Sistema del Complemento.
- Mecanismos de la Inflamación.



SISTEMA DE COMPLEMENTO

El Sistema de complemento cumple un punto clave en la respuesta inmunológica innata y adaptativa y va a estar formado por un conjunto de proteínas plasmáticas que van a ejecutar su acción en grupo y su reacción va ir en cascada, su principal función es opsonizar microbios, es decir identificarlos, reclutarlos y posterior a ello eliminarlos, va a jugar un papel muy importante en defensa del organismo (1).

Es importante destacar su nomenclatura de estas proteínas plasmáticas que empiezan con la letra “C” y van seguidas de un número, van del 1 al 9, de esta manera: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 Y C9.

Cada una de estas proteínas va a tener dos fragmentos, un fragmento que se une a la membrana del patógeno y otro fragmento que se libera para ejercer otras funciones. Decimos que la de mayor peso molecular viene designado con la letra “a”, por ejemplo: C4a; por otro lado, se menciona la de bajo peso molecular que se ha designado con la letra “b”, por ejemplo: C4b (1). Hay que tomar en cuenta que en todos los casos siempre hay una excepción, en este caso la excepción es la proteína de complemento C2, aquí hay cierta particularidad porque la que se designa con letra “a” sería la de mayor peso molecular, a diferencia de las demás que se designaba con la letra “b”, entonces hay que tener claro que la C2a será la que se una a la membrana para seguir con el proceso de formación de cascada.

Existen tres vías de complemento:

- Vía clásica
- Vía alterna
- Vía de lectinas

En primera instancia para tener una idea de cada una de estas vías se mencionará a continuación de cómo se activa cada una de ellas y que al final tienen un punto en común que es la fase lítica, aquí se relacionarán las tres vías para formar el complejo de ataque de membrana y permitir la destrucción de la membrana del patógeno, antes de pasar a explicar estas vías es importante reconocer cómo está conformado este complejo de ataque de membrana:

- Complejo de ataque de membrana (MAC): C5b, C6, C7, C8 y C9 (múltiples)

Cabe destacar la función de algunas de estas proteínas plasmáticas:

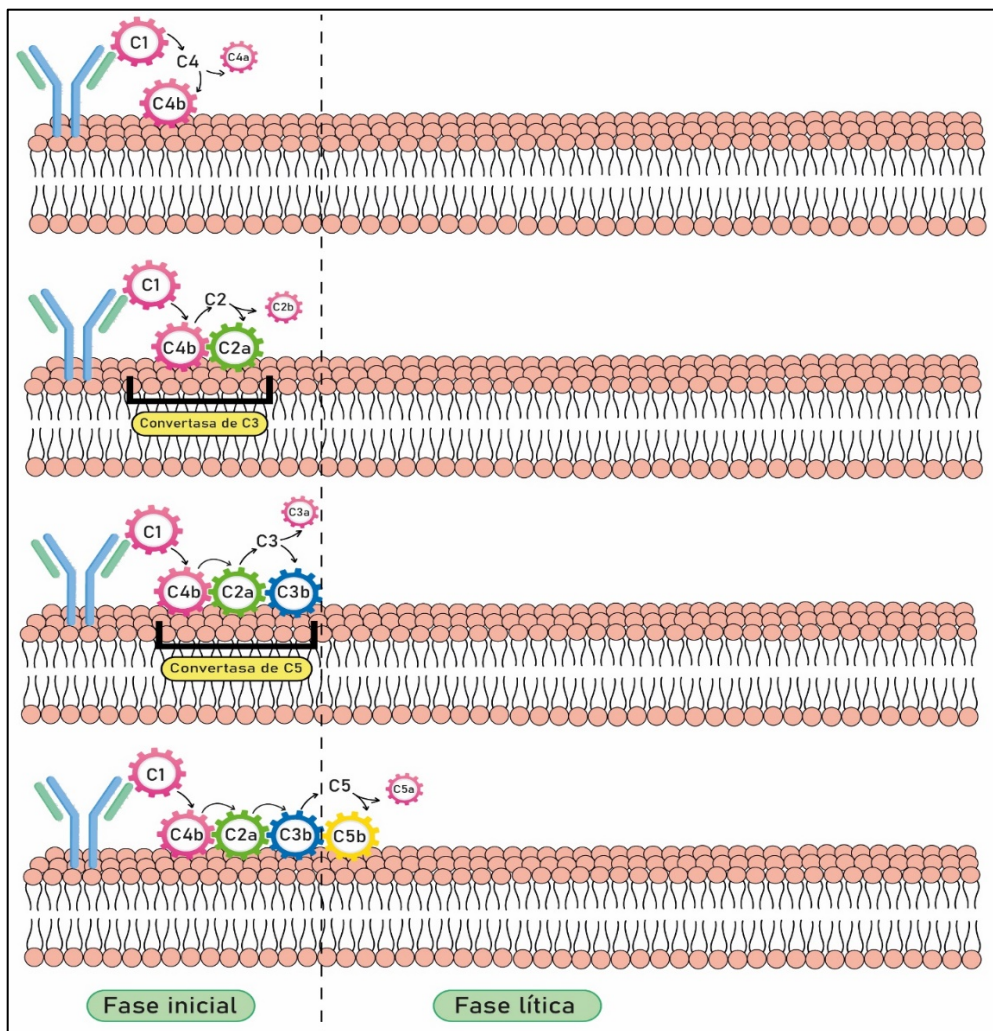
- **C3b y C4b:** Opsonización
- **C3a, C4a y C5a:** Anafilotoxinas (actúa en respuesta inflamatoria)
- **C9:** Forma poros, a manera de un cilindro en la membrana del patógeno para destruir al mismo por lisis osmótica al ingresar excesiva agua a través de los poros. (1)

Ahora bien, se empezará a explicar las tres vías de complemento:

1. Vía clásica

Su activación depende de la formación de un complejo antígeno-anticuerpo con IgM o de dos complejos con IgG, empieza con C1 que debe estar unida a un anticuerpo para su activación, ya una vez activada C1 activará a otra proteína de complemento C4 y se fragmentará en dos partes; C4a (bajo peso molecular) y C4b (mayor peso molecular). Ahora bien, C4b se unirá a la membrana del patógeno y cortará a C2 que está circulando en el plasma generando C2a y C2b, recordando que C2a será quien se una a la membrana (2). Tenemos a C4b-2a llamado convertasa de C3, que es muy esencial porque será capaz de fragmentar miles de moléculas de C3 a sus dos porciones: C3a y C3b, entonces el fragmento C3b se une a la convertasa de C3 para convertirse en convertasa de C5 (C4b-2a-3b) de la vía clásica, a partir de este paso se introducirá a una fase lítica que es una fase común con las otras dos vías que será explicado posteriormente (VER FIGURA 9) (2).

Figura 9. Vía clásica

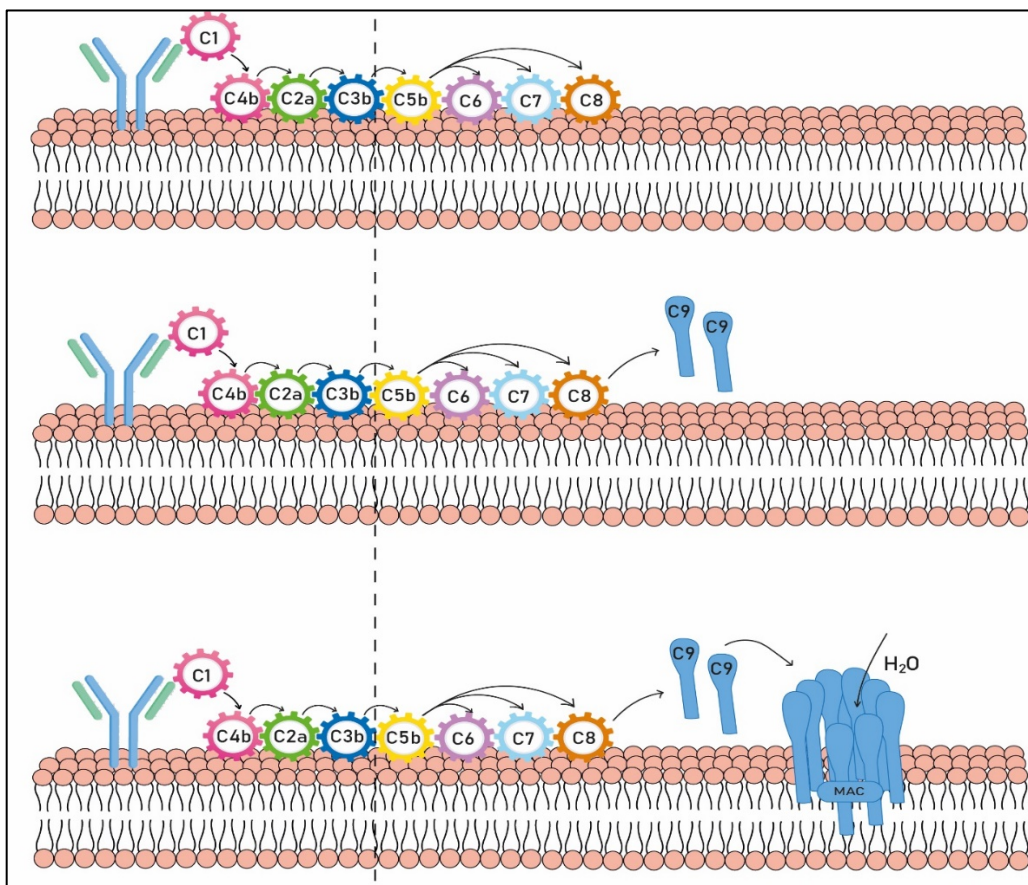


Fuente: Elaboración propia.

Fase lítica

Ahora entramos a una fase lítica, entonces decimos que la convertasa de C5(C4b-2a-3b) de la vía clásica, permitirá seguir cortado a múltiples C5a y C5b, el C5b se unirá a la membrana del complejo y C5 atraerá a C6, C7, C8, pero a estas proteínas no las fragmentaba y al final atrae a múltiples C9 que formarán como un cilindro en la membrana del patógeno, donde por medio de los poros permitirá el ingreso excesivo de agua al patógeno lo que hará que se elimine por medio de lisis por ósmosis (VER FIGURA 10) (2).

Figura 10. Fase lítica



Fuente: Elaboración propia.

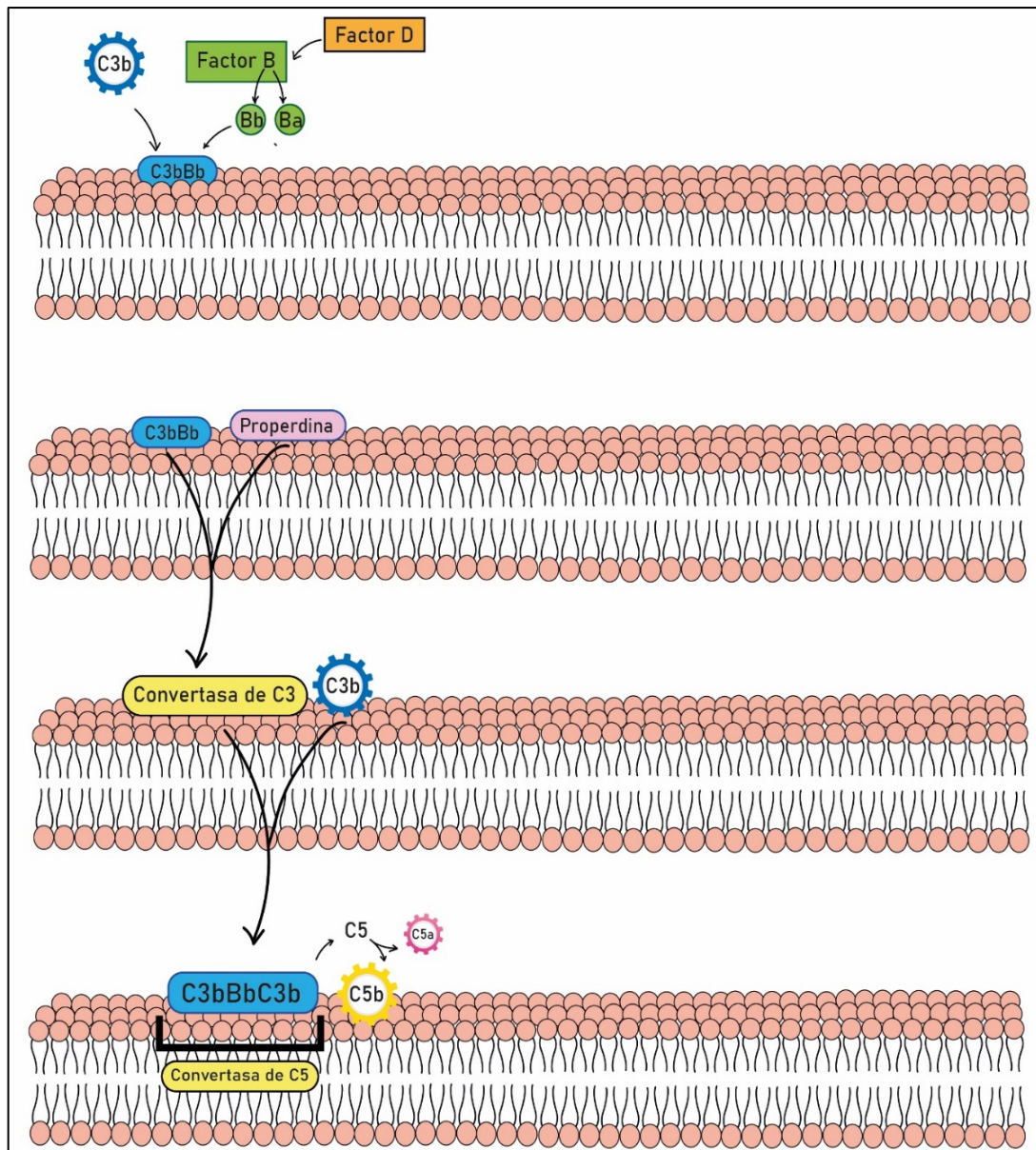
2. Vía alterna

Hay que tomar en cuenta que esta vía no requiere de anticuerpos para activarse, lo que la va a diferenciar de la anterior vía ya mencionada (clásica).

Esta vía empieza con la proteína plasmática C3, pero es inestable por lo que se necesitará de otra proteína que será la proteína B y esta se une para formar C3bB que es hidrolizado por el factor D y así formar el complejo: C3bBb. Ahora bien, se dice que la proteína C3bBb es muy inestable por lo que requerirá de otra proteína para estabilizarla y se une la proteína P o denominada properdina, que en conjunto formará la convertasa de C3 de la vía alternativa (C3bBbP). Esta convertasa es capaz de cortar C3 y volverá a C3a y C3b,

eventualmente otra proteína de C3b se unirá a la convertasa de la vía alternativa y formará C3bBb3b o llamada convertasa de C5, que formará C5 a y C5b, la C5a se libera con su función de anafilotoxina y C5b se unirá a la superficie del patógeno en conjunto con las demás proteínas del complejo de aquí ya para pasar a su fase lítica para la producción de MAC (VER FIGURA 11) (1).

Figura 11. Vía alterna

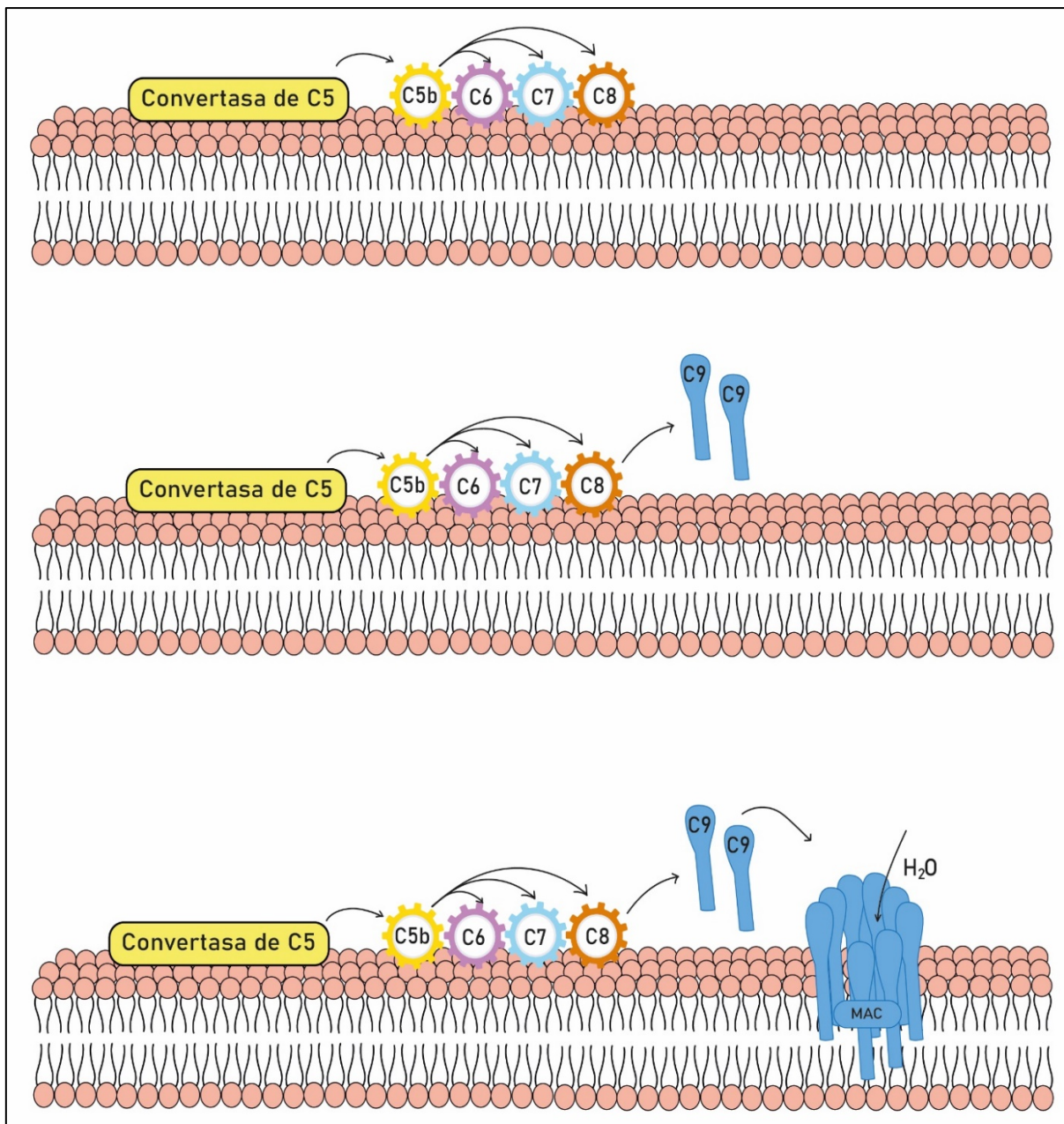


Fuente: Elaboración propia.

Fase lítica

En esta fase tenemos a la convertasa de C5 (C3bBb3b) de la vía alterna que fragmentará a C5 y el fragmento C5b se combinará con C6, C7, C8 y múltiples C9 para formar el poro y perfora la membrana del patógeno y permite su lisis por ósmosis terminando con su muerte (VER FIGURA 12) (2).

Figura 12. Fase lítica

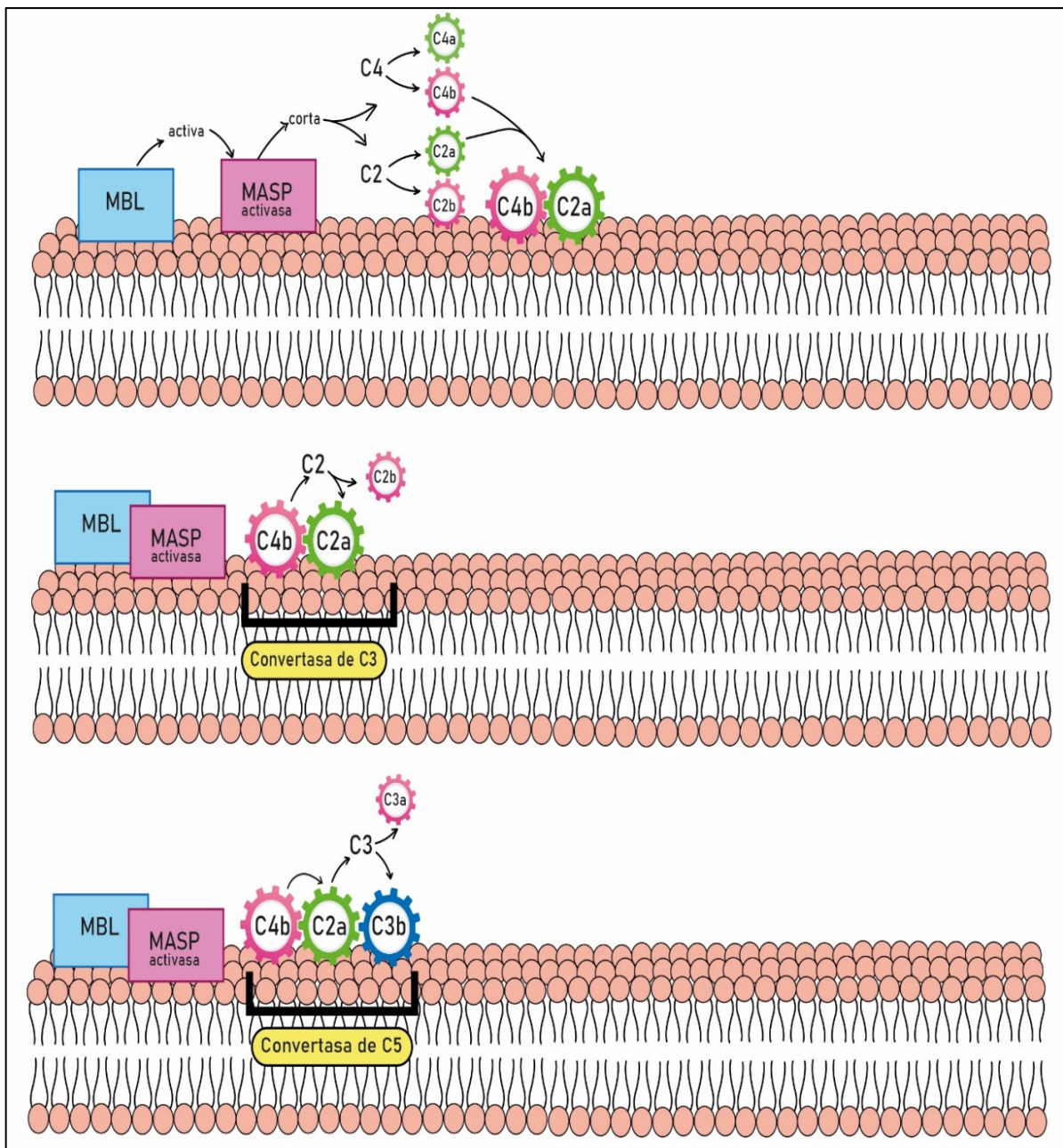


Fuente: Elaboración propia.

3. Vía lectina

Esta vía se activa por una proteína llamada lectina ligadora de manosa que reconoce a manosas, que son azúcares. Entonces decimos que MBL (lectina ligadora de manosa) se une a los microbios y se activa y generará una reacción que activará a la proteína MASP (serina proteasa asociada a MBL), que unida a azúcares actúan sobre C4 y C2 para formar la convertasa de C3, a esta fragmentará a múltiples C3 y escinde y produce C3a y C3b, recordando que C3a estimula a la inflamación es una anafilotoxina y la C3b se une a la convertasa de C3 para formar la convertasa de C5 que a partir de allí se formará el complejo de ataque de la membrana (VER FIGURA 13) (1).

Figura 13. Vía lectina

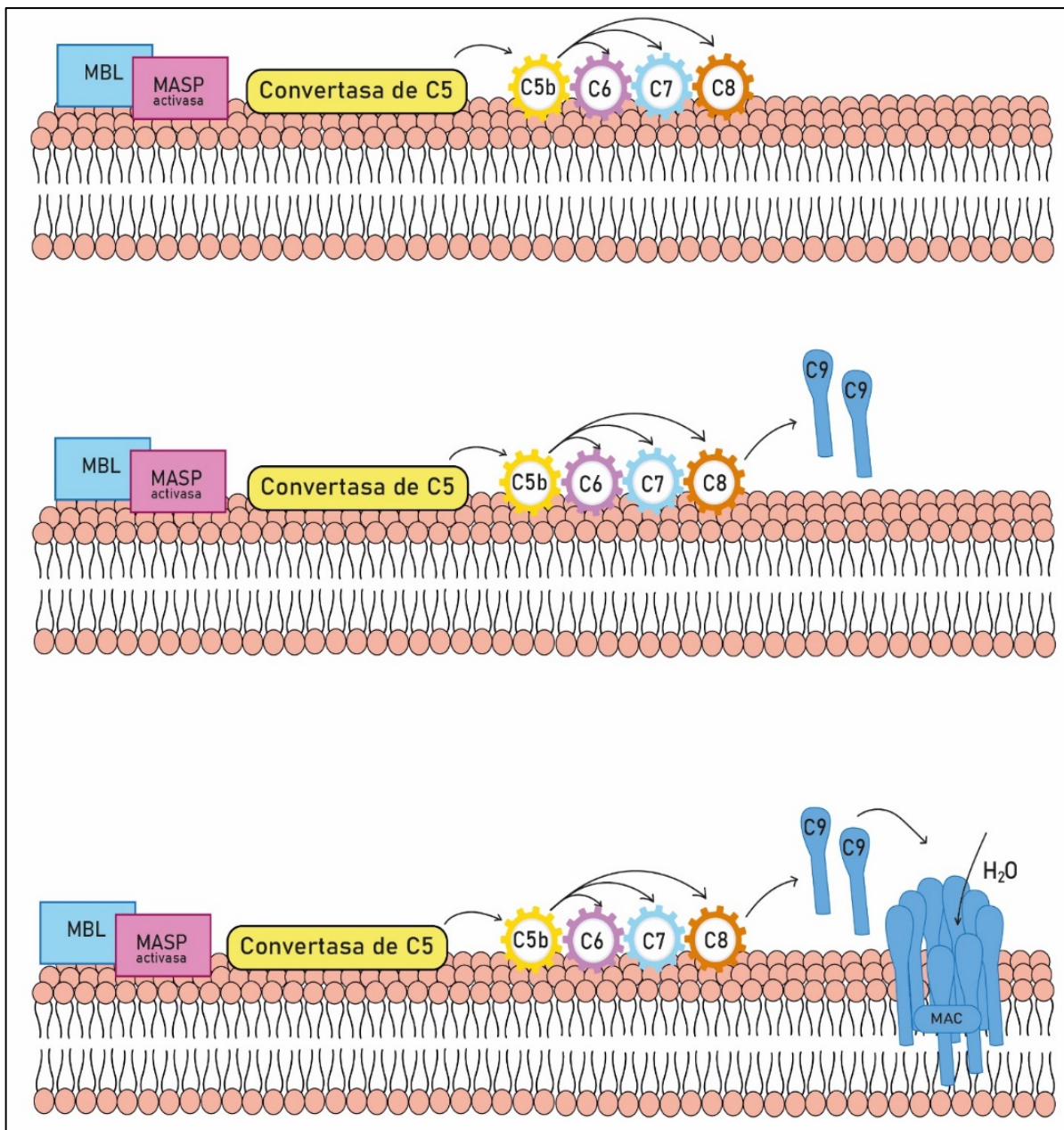


Fuente: Elaboración propia.

Fase lítica (Vía lectina)

Una vez tengamos a la convertasa de C5, se fragmenta en C5a y C5b, donde la C5b se unirá a C6, C7, C8 sin fragmentarse y múltiples de C9 formando el complejo de ataque de membrana que destruirá la membrana por lisis osmótica tal y como se ha ido explicando en las anteriores dos vías, que esta fase lítica es la fase común de las 3 vías, ya que todas tienen el mismo objetivo de eliminar al patógeno (VER FIGURA 14) (2).

Figura 14. Fase lítica



Fuente: Elaboración propia.

Inflamación

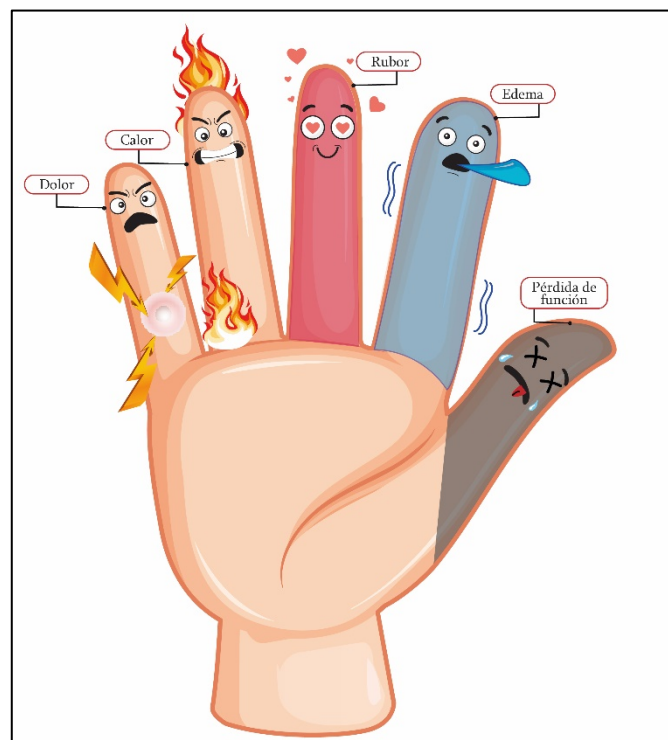
Se ha denominado a la inflamación como una respuesta de los tejidos vascularizados para eliminar los agentes agresores, siendo este proceso una respuesta protectora.

En el proceso inflamatorio se presentan ciertos patrones que son característicos del mismo, tales que se los conoce como; calor, subor edema y dolor, agregando un quinto que puede estar o no presente que es la pérdida de función. Estos signos se los conoce como los signos cardinales que no son más que las manifestaciones visibles que presenta el tejido ante proceso que está pasando (3).

Cada uno de los signos presentados tiene una causa, mediada por diferentes sustancias, tal como (VER FIGURA 15):

- **Calor:** Mediado por la presencia de histaminas y prostaglandinas. Se da por un aumento del suministro sanguíneo, ocasionando una mayor vasodilatación.
- **Rubor:** Medido por histaminas y prostaglandinas, ocasionando de igual forma vasodilatación, este sea probablemente el signo más característico de la inflamación, pues su coloración rojiza es por incremento del aporte sanguíneo.
- **Edema:** También conocido como tumor, es la hinchazón de la zona inflamada, esto por un incremento de vascularidad y la acumulación de líquido.
- **Dolor:** Este signo es transmitido por medio de la sustancia p, el cual es un neurotransmisor implicado en el aumento de la respuesta inflamatoria y lo que respecta a la sensibilización nociceptiva. Se da por medio de la transmisión de impulsos de los nervios somáticos desde los tejidos superficiales, en caso de que la herida no sea profunda (3).
- **Pérdida de función:** Esta característica no está del todo considerado como signo cardinal, pero si se presenta en ciertos casos.

Figura 15. Signos cardinales de la inflamación



Fuente: Elaboración propia.

Efectos de los mediadores

Los mediadores químicos son “mensajeros” que se encargan de comunicarse con otras células para que se pueda dar inicio a la inflamación, además se sabe que estos actúan sobre los vasos

sanguíneos, permitiendo la diapedesis. Siendo así que los mediadores inflamatorios pueden ser de origen plasmático o de origen celular (4).

Origen plasmático

- El sistema de complemento
- El sistema de coagulación termina con la producción de trombina
- El sistema fibrinolítico que genera fibrinopéptidos.
- El sistema de quininas, que genera bradiquinina.

Origen celular

- Histamina
- Serotonina
- Heparina
- Prostaglandinas E2
- Leucotrieno B4
- Factor activador plaquetario
- Citoquinas (IL-1 y TNF alfa)
- Pueden participar otras citoquinas como IL-8 y la IL-17.

Participación del endotelio en la inflamación

Las células del endotelio en un estado de reposo realizan diversas funciones básicas, tal como; regular el flujo sanguíneo, mantener la permeabilidad vascular, además del control de los leucocitos que circulan por la sangre y por último ayuda a mantener la fluidez sanguínea.

Cuando se activa el proceso de inflamación las células endoteliales también se activan, sin embargo estas se pueden clasificar en dos tipos, una rápida y una tardía (5).

La activación de tipo I

- Se la conoce como la activación rápida
- Esta no depende de la activación de otros genes
- Mediada por ligandos y receptores acoplados a proteína G

En esta activación el endotelio presenta modificaciones en el patrón de expresión de moléculas de adhesión, esto a causa de los estímulos proinflamatorios. La expresión de este patrón es una señal que desencadenará la adhesión de leucocitos al endotelio, específicamente el neutrófilo, el mismo que pasará por diapedesis, es decir se va a extravasar en respuesta a estímulos quimiotácticos.

La extravasación consiste en tres etapas:

1. Etapa de rolling (adherencia transitoria)

2. Etapa de adherencia estable
3. Etapa de migración transendotelial

La primera etapa favorece a aquellas interacciones hemodinámicas a causa de la vasodilatación, que llega a aumentar el flujo tanto sanguíneo local como el leucocitario, esto se traduce como una pérdida del flujo laminar.

Cabe destacar que en la primera etapa se da la adhesión con selectinas, que estas no son lo suficientemente fuertes como para mantener “pegado” al neutrófilo, por este motivo en la activación II la adhesión se da a través de integrinas.

La activación de tipo II

- Conocida como la de tipo tardía
- Esta si depende de la activación de nuevos genes.

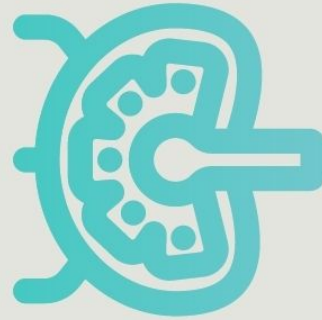
Aquí está participando de los macrófagos tisulares que en conjunto con las células endoteliales producen quimiocinas que llegan a estimular una mayor afinidad de los las integrinas de los neutrófilos para sus ligandos, es decir estimulan una afinidad “leucocito-ligando”. Mientras que el Factor de necrosis tumoral y la interleucina 1 estimulan la otra parte, es decir estimulan la expresión de ligandos para las integrinas, para una mayor afinidad “ligando-integrinas”. Todo esto dará paso a una unión firme de integrinas.

Referencias Bibliográficas

1. Chú Lee ÁJ, Universidad Técnica de Machala, Serpa Andrade KA, Barreto Huilcapi LM, Cuenca Buele SA, Universidad Técnica de Machala, et al. Inmunología básica y su correlación clínica. Editorial UTMACH; 2021.
2. Lopez Larrea C, Regueiro Gonzalez JR. Inmunologia Biologia y Patologia del Sistema Inmune. Editorial Medica Panamericana; 2003.
3. González-Costa M, González AAP. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. Rev habanera cienc médicas [Internet]. 2019 [citado el 3 de febrero de 2023];18(1):30–44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000100030
4. Marinovic M. MA. Inflamación, daño y reparación en enfermedades reumáticas. Medwave [Internet]. 2008 [citado el 3 de febrero de 2023];8(6). Disponible en: <https://www.medwave.cl/2001-2011/502.html>
5. Rubio-Guerra AF, Castro-Serna D, Rodríguez-López L, Vargas-Ayala G, Lozano-Nuevo JJ. Papel de la inflamación y la adhesión leucocitaria en la fisiopatología del daño orgánico en la hipertensión arterial. Med Univ [Internet]. 2010 [citado el 3 de febrero de 2023];12(48):181–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-papel-inflamacion-adhesion-leucocitaria-fisiopatologia-X1665579610559241>

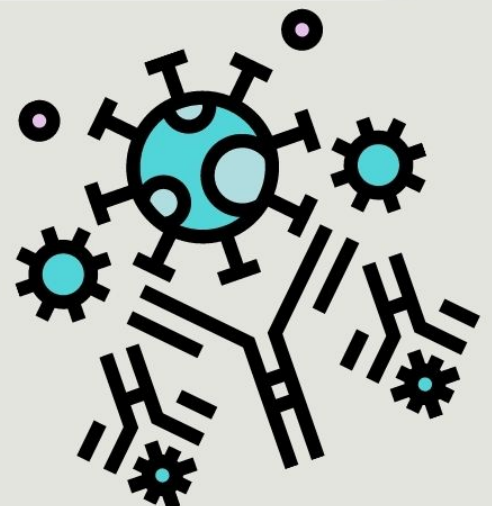
CAPÍTULO IV

INMUNIDAD



ADQUIRIDA – ADAPTATIVA

- Antígenos
- Inmunógenos y Células presentadoras de antígenos
- Órganos Linfoides Primarios y Secundarios.
- Inmunidad Celular (Linfocitos T)
- Inmunidad Humoral (Linfocitos B)



ANTÍGENO- INMUNÓGENO

Un antígeno puede inducir una respuesta inmunológica adaptativa solo si cumple con características tanto físicas como químicas y además intervienen factores de cada individuo, tales como su nutrición y su genética. La inmunogenicidad puede verse afectada por la vía y la dosis de inmunización que se ha empleado. Solo cuando los antígenos pueden producir una respuesta inmune se los llamara inmunógenos, es decir, inmunogenicidad es la capacidad que posee un inmunógeno de inducir una respuesta de anticuerpos y una respuesta mediada por células (1).

Los inmunógenos más fuertes son las proteínas y los menos inmunógenos son los lípidos y ácidos nucleicos, esto es diferenciado por sus características físicas y químicas y también por la evolución del sistema inmune adaptativo.

Características que se deben poseer para ser considerado inmunógeno

- **Extrañeza:** Para que se dé una respuesta inmune, el antígeno debe de ser extraño para que pueda ser reconocido. Si la distancia filogenética es grande mayor será la respuesta inmunológica adaptativa
- **Tamaño molecular:** Los inmunógenos con mejor respuesta tienen pesos moleculares por arriba de los 10 000 dáltones (Da) y, comúnmente, son proteínas y polisacáridos.
- **Composición química y complejidad:** Para que una molécula sea inmunogénica debe estar compuesta de diferentes aminoácidos o azúcares. La complejidad química ayuda así a aumentar la inmunogenicidad de las moléculas. Teniendo en cuenta que las proteínas tienen cuatro niveles de organización y que cada nivel de organización sigue la diversidad de aminoácidos, lo que aumenta su complejidad, por eso las proteínas están en la parte superior de la lista de la mayoría de las moléculas inmunogénicas (2).

Epítopo

También conocidos como determinantes antigénicos son las regiones de un inmunógeno que interaccionan con el sitio activo o el llamado paratopo, de los receptores celulares de los linfocitos T y B y los anticuerpos. Cada antígeno debe de tener al menos un epítopo y entre más compleja es la molécula más tendrá.

Existen excepciones, como por ejemplo la flagelina, que es un Ag T1-2 y tiene múltiples epítopos, pero todos son iguales, por lo que se comporta como un homopolímero. Un inmunógeno presenta varios epítopos, lo cual estimula una clona diferente de linfocitos para cada uno de dichos epítopos, para que la respuesta hacia un inmunógeno en particular sea oligoclonal. (2).

- Los epítomos secuenciales, continuos o lineales dependen del orden de los monómeros de la macromolécula; en las proteínas es la estructura primaria.
- Los epítomos ocultos pueden estar escondidos según la conformación de la macromolécula; en las proteínas, generalmente, por regiones hidrofóbicas.
- El epítomo inmunodominante es aquel que es reconocido por encima del resto, ya que en un antígeno puede haber varios epítomos.
- El epítomo inmunosilencioso se trata de un antígeno que se encuentra en el propio organismo y genera tolerancia, como es el caso de las personas que poseen un grupo sanguíneo A y por ende genera tolerancia contra componentes microbianos de la flora intestinal con el determinante antigénico del grupo sanguíneo A, N-acetil-galactosamina.
- Los epítomos conformacionales o discontinuos dependen de la conformación tridimensional que acerca dos segmentos lejanos de una molécula de manera secuencial; la forma en que se genera en el espacio debido a esta cercanía es reconocida por el sitio activo del BCR y de los Ah. En los propios epítomos se encuentran proteínas y se logran dar por estructuras terciarias o cuaternarias. El linfocito B reconoce los antígenos de forma libre, lo que le permite reconocer epítomos conformacionales, mientras que el linfocito T sólo reconoce epítomos secuenciales presentados en el MHC y que están en la superficie de una célula presentadora de antígeno.

En el reconocimiento también influye la carga. La mayoría de antígenos presentes en la naturaleza, y en particular las proteínas, tienen carga negativa y son excelentes inmunógenos. Sin embargo, las moléculas que están cargadas en exceso, ya sea negativa o positivamente, no pueden generar respuestas, quizá por impedimento electrostático, y no pueden establecer interacción con los receptores de linfocitos. Un ejemplo son las histonas, y para detectar su presencia mediante reacciones antígeno-anticuerpo se debe de neutralizar su carga (2).

La reactividad cruzada trata de la generación de una respuesta inmunológica contra una molécula X que comparte un epítomo con una molécula Y no relacionada o parcialmente relacionada. Existen muchos ejemplos de reacción cruzada en la naturaleza entre Ag no relacionados y a estos se los llama Ag heterófilos un ejemplo de esto son el grupo sanguíneo A y el polisacárido capsular del neumococo; el grupo sanguíneo B y los antígenos polisacáridos de *Escherichia coli*, y la proteína M de *Streptococcus pyogenes* y las proteínas del músculo cardíaco.

Haptenos

Se conocen pequeñas moléculas orgánicas que, unidas covalentemente a una proteína portadora, estimulan la producción de anticuerpos conocidos como haptenos específicos. Landsteiner los estudió en detalle en 1920.

Los haptenos más utilizados son el aminobenceno y sus derivados, el ácido o-aminobenzoico, el ácido m-aminobenzoico, el ácido p-aminobenzoico, el dinitroclorobenceno (DNCB), el 2, dinitrofenilo (DNP), y trinitrofenilo (picryl). El hapteno es antigénico porque reconoce e interactúa con Ah, aunque no es inmunogénico; sólo se vuelve inmunogénico cuando se une covalentemente a una molécula portadora. El concepto de hapteno se ha utilizado con éxito en el desarrollo de vacunas; esto se aplica a las vacunas que protegen contra la infección por *Haemophilus influenzae*. La protección contra esta bacteria la proporciona la clase IgM Ah dirigida contra la cápsula de polisacáridos. Esto se debe a que los polisacáridos se comportan como Ag TI; es decir, estimulan sólo a los linfocitos B sin la cooperación de las células T, produciendo una respuesta de corta duración sin memoria. Para construir la vacuna, fue necesario unir covalentemente el polisacárido polirribitol fosfato (PRP), que es una macromolécula, a una proteína portadora. Los niños inmunizados de este modo producen una IgG protectora de clase Ah; el PRP se comporta como un hapteno porque debe estar unido covalentemente al portador para provocar una respuesta inmunitaria con memoria y puede considerarse un hapteno macromolecular (2).

Adyuvante

Viene de la palabra latina *adjuvare*, que significa ayudar o añadir, por lo que se define como cualquier compuesto que puede aumentar la respuesta inmunitaria a un antígeno, reduciendo esencialmente la cantidad de Ag utilizada para la inmunización. Los adyuvantes actúan de forma inespecífica a través de dos mecanismos principales: el primero es la estimulación de la respuesta inmunitaria innata del individuo inmunizado. Otra forma es promover la acumulación del antígeno en el sitio de inoculación, formando así emulsiones que impiden la degradación enzimática del antígeno y permiten una liberación lenta y estable del mismo, promueven la atracción de las células inmunes al sitio de inoculación y su formación. de alta afinidad Ah con altos títulos. Casi todas las células atraídas por el adyuvante al lugar de inoculación del Ag forman parte de la respuesta inmunitaria innata, son activadas por sus receptores de reconocimiento de patógenos y desencadenan diversas reacciones, como la liberación de citoquinas proinflamatorias, la activación del complemento. el aumento de la expresión de moléculas coestimuladoras en las células presentadoras de antígenos, lo que promueve la estimulación de los linfocitos B y T. Por lo tanto, al utilizar adyuvantes, se mejora la

inmunogenicidad, se aceleran las reacciones y se reduce el número de inmunizaciones necesarias para lograr una protección a largo plazo. También pueden mejorar la potencia antigénica en individuos con respuestas inmunitarias subóptimas. Los principales excipientes utilizados son: (2).

- Sales minerales: sales de sulfato de aluminio con aniones K, Na o NH (en humanos).
- Emulsiones de aceite con detergentes: aceite mineral y detergente.
- Polímeros sintéticos: de polirribonucleótidos, polioxietileno hidrofílico y polioxipropeno hidrofóbico, que actúan como tensioactivos, disminuyendo la tensión superficial de los líquidos.
- Liposomas: vesículas de bicapa de fosfolípidos que contienen antígenos.
- Sustancias naturales: derivadas de bacterias, parásitos y hongos, como glicolípidos, peptidoglicolípidos, ácido N-acetil-muramyl-L-alanil-D-isoglutámico (muramyl-dipéptido, MDP), lipopolisacáridos y glicanos.

Moléculas MHC

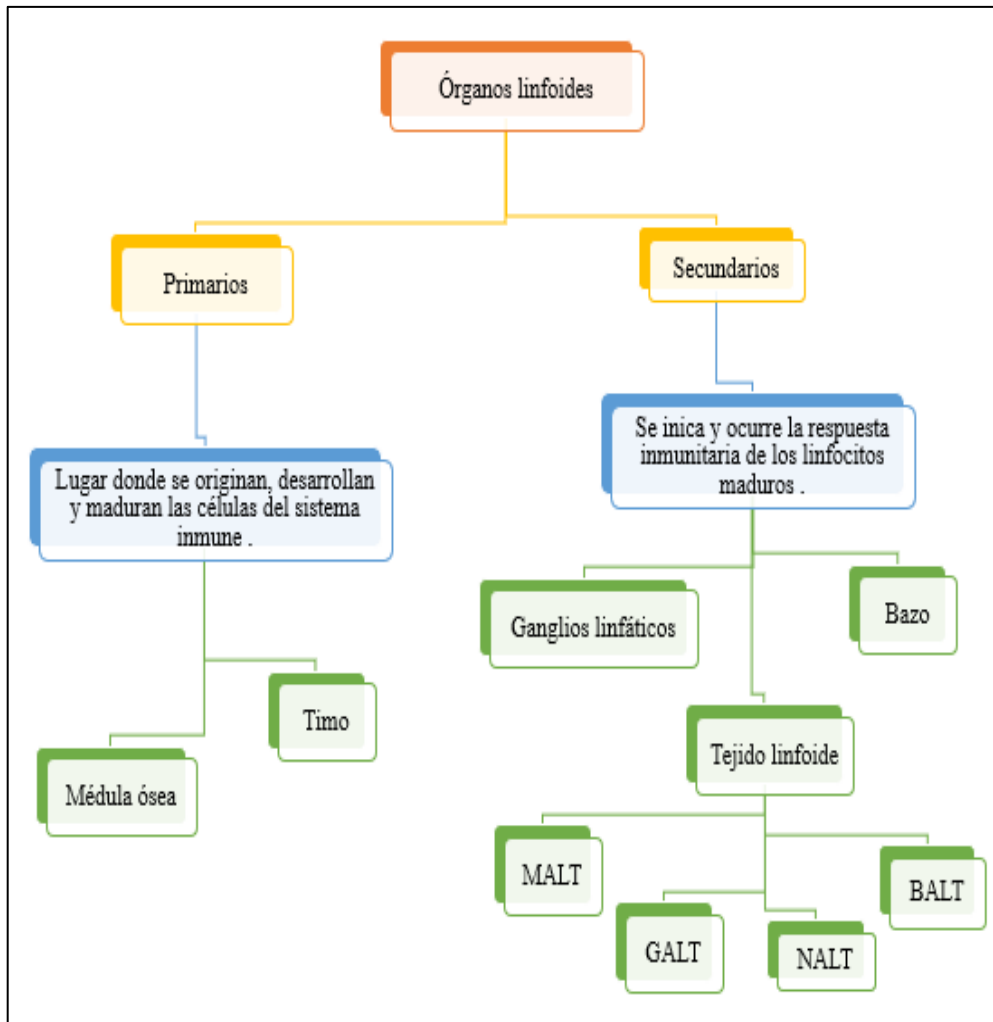
Las moléculas MHC se encuentran codificadas por un grupo de genes conocidos como locus MHC. Los fragmentos peptídicos que se unen a las moléculas MHC se crean en la célula luego de la degradación del antígeno y este complejo del péptido antigénico junto con las moléculas MHC se transporta a la superficie de la célula. Es decir, las MHC actúan como contenedores en la superficie celular para poder mostrar los fragmentos de antígeno para que las células T puedan engranarse con los complejos moleculares mediante los receptos de las células T. Existen 3 clases de moléculas MCH: Las dos primeras clases son similares tanto en su función como en su estructura y son responsables de mostrar el antígeno a las células T, son glucoproteínas unidas a la membrana que presentan antígenos altamente especializadas, tienen surcos que forman complejos estables con ligando peptídicos, que se muestran en la superficie celular y actúan en el reconocimiento del receptor de células T (TCR). Estructuralmente la molécula clase I tiene una cadena grande y pesada de glucoproteína más una cadena pequeña y ligera de proteínas y la II consiste en dos cadenas de glucoproteínas diferentes entre ambas que están unidas a la membrana. Mientras que la clase III se encarga de otras funciones que no implican la presentación directa de fragmentos de antígeno a las células T y además su estructura es diferente (1).

Órganos linfoides primarios y secundarios

El sistema inmune tiene como objetivo reconocer a los elementos moleculares y celulares propios del huésped y discriminar a aquellos que no forman parte del organismo que podrían

generar daño. Es fundamental que ocurra el reconocimiento de algún agente invasor para que se genere una respuesta efectiva y exterminarlo. Existen tejidos especializados del sistema inmune que forman parte de los órganos linfoides que pueden ser clasificados como primarios y secundarios (VER FIGURA 16) (3).

Figura 16. Clasificación órganos linfoides



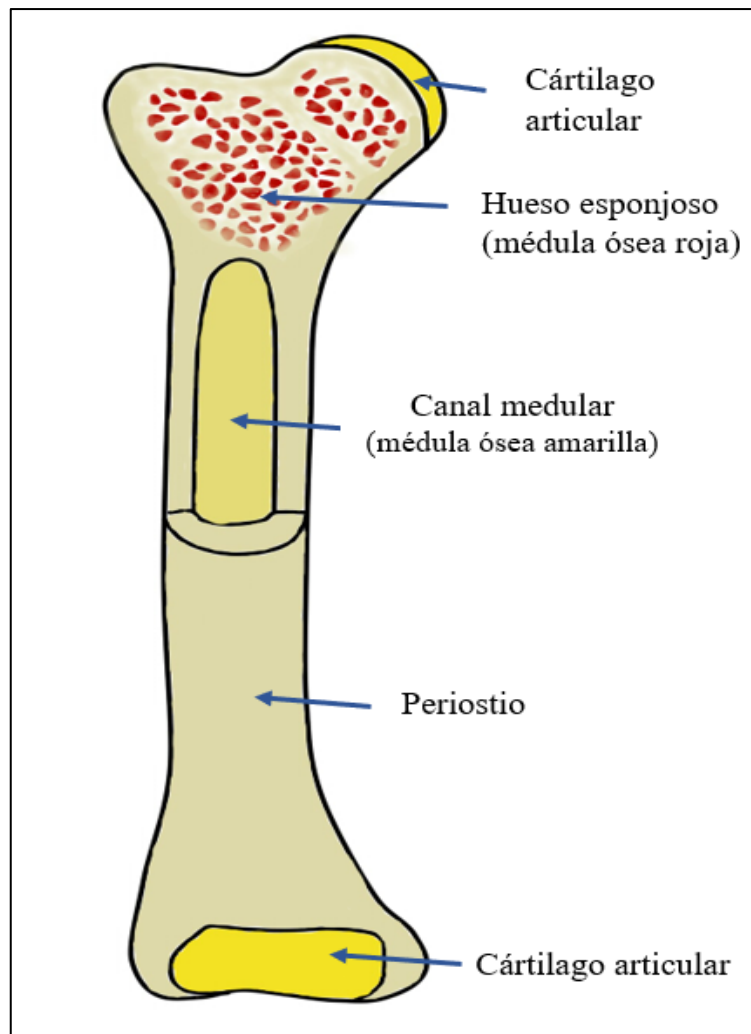
Fuente: Elaboración propia.

Órganos linfoides primarios

Médula ósea

Origina a las células madre hematopoyéticas (HSC) que producen a todas las células sanguíneas por el proceso denominado hematopoyesis. Se debe tener en cuenta que este proceso ocurrió en las primeras semanas del período embrionario en los islotes sanguíneos del saco vitelino. A partir aproximadamente del tercer hasta el cuarto mes de gestación ocurre en el hígado y bazo que se convierten en los responsables de la hematopoyesis durante el segundo trimestre del embarazo. Desde el cuarto mes la función hematopoyética le corresponde a la médula ósea y continúa durante el resto de vida de la persona (VER FIGURA 17) (4).

Figura 17. Médula ósea



Fuente: Elaboración propia.

Las HSC se mantienen por la capacidad que tienen de autorrenovarse debido a que cada vez que se dividen surge al menos una célula hija que mantiene las propiedades y características de la célula troncal. Además, se caracterizan por ser pluripotenciales ya que originan dos células progenitoras pluripotentes : progenitor temprano con potencial mielocítico (produce a los megacariocitos, plaquetas, mastocitos, basófilo, eosinófilos, célula dendrítica, monocitos y neutrófilos) y un progenitor linfocítico común (produce a los linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK y a las células linfoides innatas) (5).

La médula ósea roja está presente en mayor medida en los recién nacidos y a partir de la edad adulta es reemplazada por médula ósea amarilla hasta en un aproximado del 50% disminuyendo a la vez con el paso del tiempo el proceso de la hematopoyesis. Aunque la médula ósea amarilla va a tener mayor predominio en el caso de alguna enfermedad esta puede convertirse en médula ósea roja para aumentar la producción de nuevas células sanguíneas.

La producción de los linfocitos esta dado por la médula ósea, pero es importante identificar que la maduración no ocurre para todos en este sitio ya que los linfocitos b cumplen ahí la mayoría de su proceso de maduración y se encuentran en los senos centrales y salen para completar solo las etapas finales en el bazo. En cambio, los progenitores de los linfocitos T salen de la médula ósea en un etapa muy temprana e inmadura para completar su desarrollo en el timo (1).

Timo

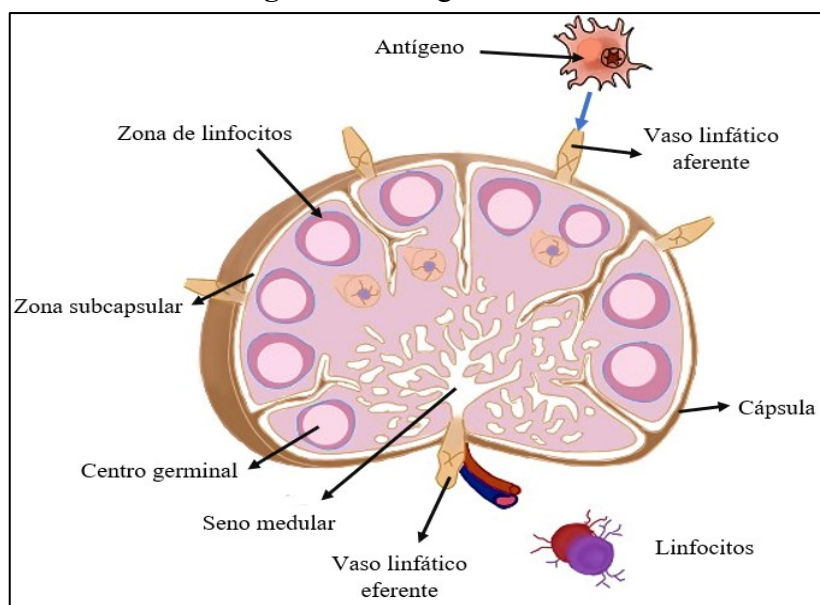
Es un órgano que tiene forma de una glándula está formado por dos lóbulos que están conectados por un istmo. Este órgano linfoide se encuentra totalmente desarrollado durante los primeros meses de gestación del feto y sufre una involución a partir de la pubertad. Por lo tanto, la grasa o denominado tejido adiposo reemplaza un gran porcentaje del parénquima tímico y su función de maduración y diferenciación de los linfocitos T será llevado a cabo por los otros órganos linfoides secundarios. Las células que son más inmaduras ingresan al timo y su proceso de maduración empieza en la corteza. Durante el proceso que los timocitos maduran, se trasladan a la médula en donde se ubican la mayoría de linfocitos T maduros antes de ingresar al flujo sanguíneo. SE debe tener en cuenta que la mayoría de los timocitos no llegan a migrar con todo el éxito. Por tal razón, se estima que más del 95% de los timocitos mueren durante el tránsito y tan solo el 5% logran convertirse en linfocitos T maduros y funcionales. Además, únicamente salen del timo aquellos linfocitos T maduros para dirigirse e ingresar en la sangre y los tejidos linfáticos periféricos (1).

Órganos linfoides secundarios

Ganglios linfáticos

Cada ganglio linfático tiene un diametro aproximado de 20 mm y se encuentran situados en el trayecto de los conductos linfáticos de todo el cuerpo y por lo tanto pueden acceder a antígenos que estan situados en el epitelio procedentes del líquido intersticial en la mayoría de tejidos (VER FIGURA 18). Los ganglios linfáticos son considerados los principales sitios donde se inicia la respuesta inmune adaptativa debido a que es la zona que se encuentran los linfocitos vírgenes (linfocitos que nunca han entrado en contacto con un antígeno) y su antígeno , que es una interacción importante que permite la activacion y transformacion de los linfocitos B vírgenes en células plasmáticas que producen anticuerpos. Por lo tanto, los ganglios linfáticos proporcionan un ambiente adecuado para que los linfocitos B y T desarrollen sus funciones. El incremento de tamaño de los folículos produce el agrandamiento de los ganglios, que es una manifestacion clínica que se identifica en individuos que atraviesan algun proceso patológico, principalmente de origen infeccioso (6).

Figura 18. Ganglio linfático



Fuente: Elaboración propia.

Bazo

Desempeña un papel fundamental en el incremento de las respuestas inmunitarias para atacar a antígenos en el torrente sanguíneo. Se encarga de filtrar la sangre de forma parecida a como los ganglios linfáticos filtran a la linfa debido a que depuran al organismo de gérmenes que de alguna forma llegan a la circulación, de tal forma, se reconoce que tiene una importancia relevante en la respuesta a infecciones sistémicas. Se diferencian de los ganglios linfáticos por que el bazo carece de vasos linfáticos. En reemplazo a esas estructuras los linfocitos y antígenos que son transmitidos por la sangre llegan al bazo a través de la arteria esplénica y se extiende por la vena esplénica (1).

El bazo cada día recibe más cantidad de linfocitos que la suma total de todos los que llegan a los ganglios linfáticos. La mitad del volumen sanguíneo corporal cada día llega a este órgano y no solo se lleva a cabo la fagocitosis de antígenos, sino que también se fagocitan células dañadas y no funcionales.

MALT (Tejido linfoide asociado a mucosas)

Son agrupaciones linfoides difusas que se sitúan en áreas submucosas y se encargan de proteger a las mucosas de la invasión y ataque de los agentes patógenos. Se clasifican según la localización y por eso son especializados para cada zona anatómica. Además, la inmunidad que se genera en estos lugares se encuentra enriquecida con la actividad de los anticuerpos que están inmersos en las mucosas.

Linfocitos

Se trata de agranulocitos, que constituyen el 20-25% del número total de leucocitos circulantes. Los frotis de sangre muestran que son células redondeadas, pero al desplazarse por el tejido conjuntivo podrían adoptar otras formas (7).

La sangre, la linfa y las estructuras linfoides, como el timo, los ganglios linfáticos, el bazo y el apéndice vermiforme, contienen cantidades significativas de linfocitos. A pesar de tener una apariencia similar, los linfocitos se dividen en linfocitos T (también conocidos como células T), linfocitos B (también conocidos como células B) y linfocitos NK en función de sus distintas actividades (células asesinas naturales) (8).

Las principales células del sistema inmunitario que producen anticuerpos, participan en la respuesta inmunitaria mediada por células (también conocida como inmunidad celular), que elimina las células cancerosas y las infectadas por virus, así como regulan la respuesta inmunitaria, son los linfocitos (8).

Origen y activación

La célula madre hematopoyética CD 34 es la progenitora de los linfocitos, que derivan de la médula ósea.

Los linfocitos T maduran en el timo, mientras que los linfocitos B lo hacen en el hígado fetal antes del nacimiento y posteriormente en la médula ósea. Sólo una pequeña parte de los linfocitos generados inicialmente el 50% de los B y el 10% de los T- surge en estos órganos debido a una rigurosa selección, y el resto muere por apoptosis (9).

La citoquina interleucina 7 (IL-7) es la principal responsable de estimular la maduración en ambos linfocitos, lo que implica una serie de acontecimientos que incluyen la aparición y desaparición de proteínas de membrana (9).

Las inmunoglobulinas (Ig) M y D, que el linfocito B expresa en su superficie como marcadores de maduración y que sirven como elementos del receptor de antígeno, se adquieren de esta manera (BCR). De forma similar, el linfocito T adquiere sus moléculas de superficie CD4 o CD8, así como su receptor de antígeno en el timo (TCR) (9).

Los linfocitos expulsados se dirigen a los órganos linfoides secundarios, donde se unen al antígeno correspondiente. El linfocito T sólo se une a ellos cuando el fagocito los expone; el linfocito B puede unirse a ellos directamente. Cuando este contacto activa los linfocitos, se transforman en células efectoras y también producen clones de células de memoria que son exclusivos de un antígeno (9).

Características morfológicas

Más del 90% de los linfocitos entran en esta categoría, que pueden tener un tamaño de hasta 7 u 8 μ m, con un gran núcleo que oculta todo el citoplasma excepto una pequeña parte, un retículo endoplásmico que puede estar presente o no, un pequeño aparato de Golgi y pocas mitocondrias y ribosomas (9).

El citoplasma es más abundante y el núcleo puede localizarse excéntricamente en el linfocito grande, que tiene un diámetro de 12 a 16 micrómetros.

Se ha afirmado que los linfocitos pequeños están en reposo y los gigantes, que pueden derivar de los pequeños, están posiblemente estimulados por algún proceso inmunológico. Las variaciones en el tamaño y la morfología pueden indicar distintas etapas de su ciclo (reposo y activación) (9).

Tipos

Linfocitos T

Los linfocitos T son células especializadas del sistema inmunitario que desempeñan un papel crucial en la mediación de la respuesta inmunitaria mediada por células, que se dirige principalmente contra patógenos intracelulares como los virus. También son esenciales para regular la respuesta inmunitaria.

Desarrollo

La corteza externa del timo sirve de lugar de inicio del proceso, y a medida que las células se desarrollan, se desplazan a la corteza más profunda.

Las células progenitoras del timo son células/timocitos doblemente negativos (DN) porque presentan CD3 pero no expresan las moléculas CD4 y CD8 en su superficie celular. Estas células DN tienen genes alterados para los receptores de los linfocitos T.

El receptor de los linfocitos T se vuelve más variado como resultado de este proceso. Existen cuatro estadios de DN, que pueden identificarse por la expresión de CD44 y CD25:

- DN1: CD44+, CD25-
- DN2: CD44+, CD25+
- DN3: CD44-, CD25+
- DN4: CD44-, CD25-

El reordenamiento de la cadena (prerreceptor de los linfocitos T) se produce en la fase DN3; si no se produce, se produce la apoptosis. El reordenamiento genómico de la cadena se termina en el DN4.

Como resultado, se generan señales para continuar el desarrollo. La expresión de CD4 y CD8 se regula al alza (convirtiéndose en células doblemente positivas (DP)) en correlación con el reordenamiento de los genes de la cadena de receptores de linfocitos T. La célula parece si no se producen los reordenamientos de los genes de las cadenas. Cuando las cadenas se unen a las cadenas, el complejo del receptor de linfocitos T-CD3 se termina.

Los estadios posteriores de maduración:

- Selección positiva: Las células T que tienen receptores de linfocitos T que se comprometen moderadamente (sólo con afinidad suficiente) con los autoantígenos (en el contexto de las moléculas MHC) son elegidas a medida que se desarrollan en la corteza tímica.
- Selección negativa: Los linfocitos T receptores de células que tienen una afinidad alta o una cantidad significativa de interacción con los autoantígenos sufren apoptosis en la médula tímica.
- Los linfocitos T son eliminados del organismo a través de este mecanismo central de tolerancia (en el timo) cuando muestran una fuerte respuesta a los autoantígenos identificados. La proteína reguladora autoinmune lo facilita impidiendo la descarga de células T defectuosas, que pueden iniciar la autoinmunidad al reconocer autoantígenos.

Activación

Son necesarias dos señales para que las células T se activen completamente y estén preparadas para la respuesta inmunitaria (10).

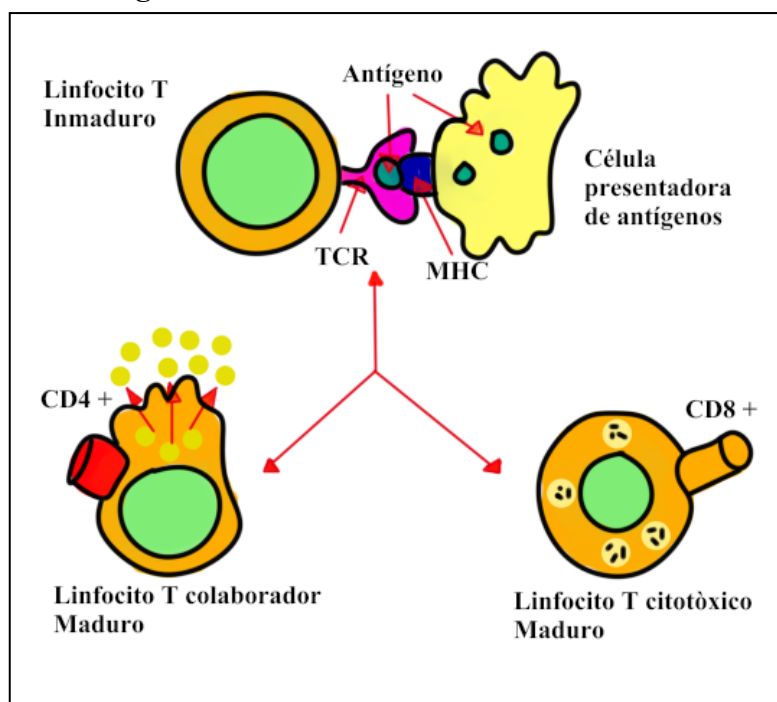
1. El receptor de los linfocitos T (por ejemplo, la célula dendrítica) reconoce el antígeno asociado a la célula presentadora de antígeno (VER FIGURA 18) (10).
2. La coestimulación provocada por una molécula coestimuladora, caracterizada por la proteína B7 de la célula presentadora de antígeno que interactúa con el CD28 del linfocito T, es necesaria para inducir la diferenciación (estado efector o de memoria) y permite la cooperación entre células (10).

En ausencia de la señal coestimuladora, el linfocito T puede volverse anérgico (la célula está viva, pero no responde parcial o totalmente debido a una activación parcial).

Efectos:

La coestimulación ayuda a evitar la activación de las células T por antígenos benignos. Además, los linfocitos T CD8+ citotóxicos necesitan una "señal" adicional de las citocinas de los linfocitos T CD4+ (lo que evita una activación inadvertida) (VER FIGURA 19) (10).

Figura 19. Diferenciación de los linfocitos T



Fuente: Elaboración propia.

Clasificación

Existen tres tipos principales de linfocitos T, cada uno de los cuales media una función particular a través de sustancias químicas de superficie (marcadores):

Una característica de los linfocitos T citotóxicos es la presencia de moléculas CD8+ en su superficie. Estas células son las principales células inmunitarias en una respuesta mediada por células. Identifican y se adhieren a los antígenos puestos a disposición por las células infectadas por el virus o el tumor. La célula objetivo es lisada como resultado de las linfocinas y perforinas secretadas por la célula T cuando se adhiere a la célula objetivo (8).

Las células T helper tienen moléculas CD4+ en su superficie, que las identifican como tales. Estas células funcionan para identificar los antígenos extraños que les presentan las células presentadoras de antígenos (como los macrófagos, las células B y las células dendríticas). Cuando una célula T colaboradora se conecta con un antígeno presentado, se activa y empieza a crear citoquinas que afectan a la actividad de otras células inmunitarias, que se observan como un aumento de los linfocitos en el laboratorio (8).

Además, las células T reguladoras (supresoras), que se distinguen por las moléculas CD4+ de su superficie, tienen una función opuesta a la de las células T auxiliares. Al reducir la actividad y la diferenciación de las células T auxiliares y las células B, las células T reguladoras bloquean la respuesta inmunológica (8).

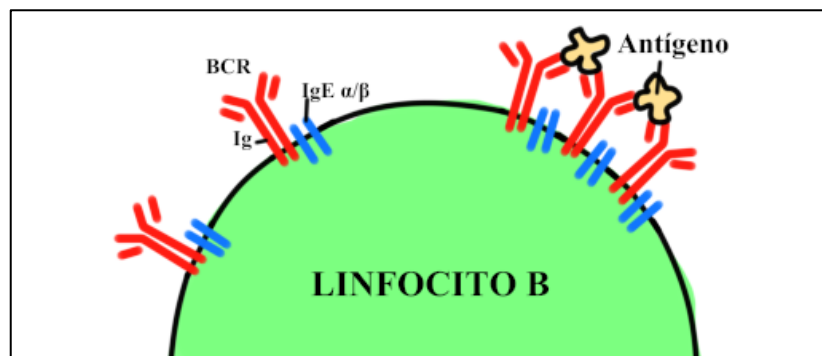
Linfocitos B

Los linfocitos B dan lugar a la inmunidad humoral. Su principal tarea es proteger al huésped de las infecciones mediante la secreción de anticuerpos que pueden identificar sus moléculas antigénicas (VER FIGURA 20).

Además, realizan otras tareas, como la presentación de antígenos a las células T, la inhibición de las reacciones inflamatorias y el control de las reacciones a los autoantígenos.

Una variedad de respuestas celulares mediadas por los receptores de anticuerpos, incluyendo la fagocitosis de microorganismos e inmunocomplejos y la exocitosis de mediadores y citotoxinas, son desencadenadas por los diferentes isotipos de anticuerpos que producen las células B. Estas funciones efectoras incluyen la activación del complemento y diversas respuestas celulares (11).

Figura 20. Reconocimiento del antígeno mediante BCR por LB



Fuente: Elaboración propia.

Las células madre hematopoyéticas con potencial pluripotente dan lugar a los linfocitos B. El proceso comienza en la médula ósea, que es un entorno libre de antígenos externos. A medida que se desplazan a la médula y se desarrollan, los progenitores interactúan de distintas maneras con las células del estroma.

Desarrollo

Antes del nacimiento, el desarrollo comienza brevemente en el hígado del feto y continúa durante toda la vida en la médula ósea.

En la médula ósea se encuentran las células madre hematopoyéticas y el progenitor linfoide común.

El ADN de la línea germinal carece de la totalidad de los genes que codifican una Ig completa, necesaria para la producción de un linfocito B maduro funcional a partir del progenitor linfoide común, donde debe expresarse la molécula de Ig de la superficie celular (un componente del receptor de los linfocitos B). La molécula de Ig se forma mediante reordenamientos genéticos (unión de varios segmentos de genes) dentro de las células B. Este procedimiento también da

lugar a una variedad de linfocitos B, que funcionan como forma de defensa contra diversas infecciones (12).

Activación

Los linfocitos B recién formados se desplazan al bazo y a los ganglios linfáticos, que son los órganos linfoides secundarios primarios. Los linfocitos T se localizan en la paracorteza y los linfocitos B en la corteza de los ganglios linfáticos. Los linfocitos B se adhieren al endotelio especializado para entrar en el tejido (vénulas de alto endotelio). La IgM y la IgD se expresan en la superficie de la piel una vez dentro de los órganos linfoides secundarios (13).

Los linfocitos B son células latentes que, si no se activan, sufren la muerte (por antígeno). Para la activación de los linfocitos B son necesarias dos señales:

- Señal 1: La interacción del antígeno con el receptor de los linfocitos B es la señal número uno (cuantos más receptores de linfocitos B se crucen con el antígeno, más fuerte será la señal).
- Señal 2: El huésped se ve amenazado por fuentes inflamatorias o antígenos. La señal 2 es necesaria para la activación de los linfocitos B.

Clasificación

- Células plasmáticas: Estas grandes células, que pueden tener hasta 20 micras de diámetro, se trasladan a la médula ósea y fabrican anticuerpos (11).
- Las células B con memoria responden a la estimulación antigénica (en respuesta a la reinfección). En las reacciones inmunitarias secundarias, producen células plasmáticas que tienen anticuerpos de alta afinidad (11).

Linfocitos NK

El componente del sistema inmunitario innato (inmunidad no específica) conocido como linfocitos NK se encarga de eliminar ciertos tipos de células tumorales, así como algunas células infectadas por virus. Se les denomina "asesinos naturales" porque, a diferencia de los linfocitos T citotóxicos, pueden montar una respuesta inmunitaria mucho más rápidamente porque no requieren activación para llevar a cabo su tarea de eliminar otras células (8).

Los linfocitos NK identifican las células cancerosas o contaminadas al detectar alteraciones en las proteínas que componen el complejo mayor de histocompatibilidad, que suelen producirse en todas las células. Cuando las células asesinas naturales localizan su objetivo, liberan gránulos citotóxicos que matan las células objetivo o emiten citoquinas que provocan la muerte celular. El interferón gamma (IFN- γ), una citoquina esencial para la inmunidad innata y

adquirida contra las infecciones víricas y algunas bacterianas o protozoarias, también es secretado por las células NK (8).

Tanto las células T y B como las células NK se desarrollan a partir de células madre hematopoyéticas pluripotentes. En la médula ósea es donde se desarrollan y diferencian principalmente, pero también pueden encontrarse en tejidos linfoides secundarios como los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas y el timo (8).

Referencias Bibliográficas

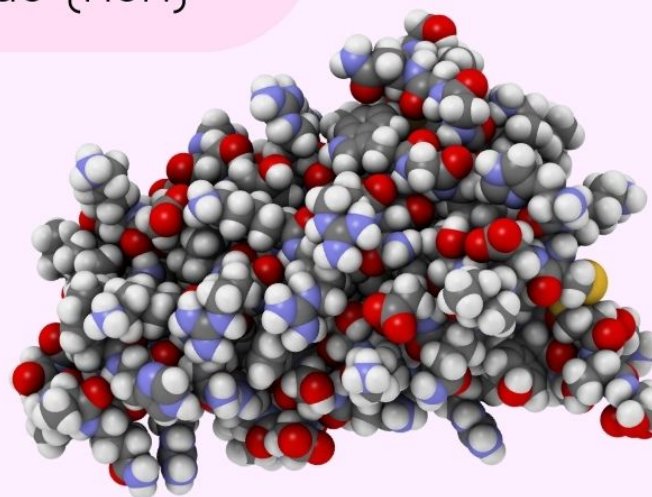
1. Punt J, Stanford , Jones P, Owen J. Kuby inmunología Mexico: McGRAW HILL/INTERAMERICANA EDITORES; 2020
2. Pavon L, Jimenez M, Garces M. Inmunología molecular, celular y traslacional. 2nd ed. Mendoza C, editor. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
3. Tejido y órganos linfoides [Internet]. Mhmedical.com. [citado el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1502§ionid=94735231#1114893359>
4. Hematopoyesis [Internet]. Mhmedical.com. [citado el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1995§ionid=150301032>
5. Elsevier. Hematopoyesis: claves de la generación de todas las células sanguíneas [Internet]. Elsevier Connect. [citado el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/hematopoyesis-claves-de-la-generacion-de-todas-las-celulas-sanguineas>
6. Medigraphic.com. [citado el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un095j.pdf>
7. Gartner LP. Definición y tipos de linfocitos, y sus correlaciones clínicas (linfoma de Hodgkin) [Internet]. Elsevier Connect. 2018 [citado el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/tipos-de-linfocitos-linfoma-Hodgkin>
8. Nova S, Serrano C. Linfocitos. Ken Hub. 2022. Disponible en: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/linfocitos>
9. Vega G. Linfocitos [Internet]. Medigraphic.com. 2020 [citado el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un096i.pdf>
10. Elsevier Connect. Activación de los linfocitos T: secuencia de acontecimientos [Internet]. Elsevier. 2022 [citado el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/activacion-de-los-linfocitos-t-secuencia-de-acontecimientos>
11. Prieto A, Barbarroja J, Barcenilla H, Díaz D. Funciones de los linfocitos B. Medicine [Internet]. 2019;11(28):1752–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541213705523>

12. Prieto A, Barbarroja J, García T, Monserrat J. Linfocitos B. 2020 [citado el 4 de diciembre de 2022];11(28):1710–9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/257150724_Linfocitos_B
13. Owen J, Punt J, Stranford S, Jones P. Activación, diferenciación y generación de memoria de células B [Internet]. Mhmedical.com. [citado el 4 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1953§ionid=143396236>

CAPÍTULO V

INMUNIDAD ADQUIRIDA ADAPTATIVA

- Citoquinas y Moléculas de Membrana,
- CD (componente básico)
- Citoquinas (componente clínico)
- Inmunología de las mucosas
- Inmunología de la Reproducción.
- Tolerancia central y periférica
- Apoptosis celular
- Evaluación del Estado Inmunológico y Prueba de Histocompatibilidad (HLA)



INMUNIDAD DE LAS MUCOSAS

Importancia de las mucosas

Las mucosas son membranas húmedas y suaves que recubren las superficies internas del cuerpo que están en contacto con el exterior, como la nariz, la boca, los ojos, la garganta, los pulmones, el estómago, el intestino y el tracto urinario. La importancia de las mucosas radica en la protección contra los tipos de desafíos microbianos que más suelen encontrarse en estas localizaciones, y además aseguran que vivamos en armonía con los microorganismos comensales no patógenos que invaden las superficies de los epitelios de distintas partes del organismo. Al conjunto de células y moléculas inmunitarias que ayudan para funciones especializadas en una localización anatómica única y particular se le conoce como sistema inmunitario regional. Los sistemas regionales de la inmunidad llevan en conjunto al sistema inmunitario mucoso, que protege a las mucosas y al sistema cutáneo.

Carga antigénica del tracto intestinal y cutáneo

El sistema inmunitario del aparato digestivo es el más complejo por su gran tamaño. La dedicación de muchos recursos del sistema inmunitario al intestino refleja el gran tamaño que posee la mucosa intestinal, que ha evolucionado hasta maximizar la función de absorción del tejido, pero que debe ser resistente a la invasión de bacterias presentes en la luz intestinal (VER TABLA 4).

Tabla 4. Carga antigénica del tracto intestinal y cutáneo.

Bazo	70x10 ⁹
Ganglios linfáticos	190x10 ⁹
Médula ósea	50x10 ⁹
Sangre	10x10 ⁹
Piel	20x10 ⁹
Intestino	50x10 ⁹
Hígado	10x10 ⁹
Pulmones	30x10 ⁹

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 5. Inmunidad regional.

Región	Desafío especial	Características anatómicas especiales	Células o moléculas especializadas
Tubo digestivo	Tolerancia de antígenos alimentarios, microbiota comensales. Área superficial enorme.	Amígdalas. Placas de Peyer. Folículos en lámina propia.	Células epiteliales intestinales: secretan moco. Células M: captan el antígeno luminal.

			IgA e IgM: neutralización de microbios en la luz.
Sistema respiratorio	Exposición a mezcla de microorganismos patógenos e inoos y partículas por transmisión aérea.	Amígdalas. Adenoides.	Células epiteliales respiratorias ciliadas: producción de moco y defensiva. IgA, IgM e IgG: Neutralización de microbios de la barrera epitelial.
Sistema inmunitario cutáneo	Gran área superficial.	Barrera epitelial. Escamosa estratificada queratinizante.	Queratinocito: producción de queratina, secreción de citocinas. Células de Langerhans: captación de antígeno epidérmico.

Fuente: Elaboración propia.

Respuesta humoral y celular de las mucosas

Humoral

Mediada por los linfocitos B y anticuerpos.

IgA:

- Segunda Ig más abundante luego de la IgG.
- Se encuentra en las secreciones mucosas (leche, saliva fluidos).
- Resistente a la digestión.
- No cruza la barrera placentaria.
- Neutraliza e impide que los patógenos se unan a las células epiteliales del organismo, uniéndose y formando con ellos unos complejos estables.
- Participa en secreciones y antiviral.

IgE:

- Afinidad a las células cebadas.
- Libera mediadores como las aminas.
- Participa en proceso alérgicos y defensa parasitaria.
- 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.

Celular

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.

Linfocitos Th1: participa en la secreción de IL-12, linfotóxina, monocitos y determina la inmunidad celular al mejorar la actividad células citotóxicas y macrófagos.

Linfocitos Th2: participan en la destrucción de parásitos todo 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.

Marcadores de diferenciación / Cumulo de diferenciación (CD)

Las otras células del sistema inmune poseen marcadores como linfocitos, neutrófilos, macrófagos y células dendríticas.

- Si las células del sistema inmune poseen distintas funciones de protección al organismo también tienen diferentes marcadores.
- Los marcadores permiten ver la identidad de la célula.
- Son proteínas específicas que se encuentran en la membrana de la célula y estos marcadores permiten diferenciar cada tipo celular (VER TABLA 6) (1).

Otras funciones: Adhesión, Receptores, Maduración y Activación.

Tabla 6. Cúmulo de diferenciación.

Número CD	Principal expresión celular	Funciones conocidas o propuestas
CD1 a-d	Timocitos, células dendríticas (incluidas células de Langerhans).	Presentación de antígenos no peptídicos (lípidos y glucolípidos) a algunos linfocitos T.
CD1e	Células dendríticas.	Igual que CD1a.
CD3	Linfocitos T.	Expresión en la superficie celular y traduce señales para receptor al linfocito T.
CD4	Linfocitos T restringidos por la clase II del MHC; algunos macrófagos.	Correceptor en activación del linfocito T inducida por el antígeno del MHC.
CD5	Linfocitos T; subgrupo de linfocitos B-1.	Molécula transmisora de señales; se une a CD72.
CD8a	Linfocitos T restringidos por la clase I del MHC; subgrupos de células dendríticas.	Correceptor de adhesión en la activación del linfocito T restringido por el MHC.
CD10	Linfocitos B inmaduros y algunos maduros; progenitores linfoides, Granulocitos.	Metaloproteinasa; función desconocida en el sistema inmunitario.

Fuente: Elaboración propia.

Citocinas

Son proteínas que son cruciales para controlar el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario y las células sanguíneas. Cuando se expulsan, estas mandan una señal al sistema inmune para que se active y cumpla con su función (VER TABLA 7, 8, 9, 10, 11) (2).

Tabla 7. Citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Citocinas y subunidades	Principal fuente celular	Efectos biológicos
Interleucina 1 (IL-1)	Macrófagos, células dendríticas y fibroblastos. Células endoteliales y hepatocitos.	Promueve la inflamación. Pirógeno endógeno.
Interleucina 6 (IL-6)	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T.	Proliferación de células productoras de anticuerpos. Promueve la inflamación.
Interleucina 12 (IL-12)	Macrófagos, células dendríticas.	Diferenciación TH1 Promueve la inflamación.
Interleucina 4 (IL-4)	Linfocitos T CD4+ (TH2), mastocito.	Linfocitos T: diferenciación y proliferación de TH-2. Antiinflamatorio.
Interleucina 10 (IL-10)	Macrófagos, linfocitos T.	Inhibición de la expresión de IL-12. Antiinflamatorio.
Interleucina 11 (IL-11)	Células estromales de la médula ósea.	Producción de plaquetas. Antiinflamatorio.
Interleucina 13 (IL-13)	Linfocitos T CD4.	Células epiteliales: mayor producción de moco Antiinflamatorio.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 8. Citocinas.

Citocinas y subunidades	Principal fuente celular	Efectos biológicos
Interleucina 2 (IL-2)	Linfocitos T.	Linfocitos T: proliferación y diferenciación en células de memoria Linfocitos NK: proliferación, activación Linfocitos B: síntesis de anticuerpos.
Interleucina 3 (IL-3)	Linfocitos T.	Progenitores hematopoyéticos inmaduros: maduración inducida de todas las líneas hematopoyéticas.

Interleucina 5 (IL-5)	Linfocitos T CD4+ (TH2), células linfocíticas innatas del grupo 3.	Eosinófilos: activación, mayor generación. Linfocitos B: proliferación y producción de IgA.
Interleucina 7 (IL-7)	Fibroblastos, células estromales de la médula ósea.	Progenitores linfoides inmaduros: proliferación de primeros progenitores de linfocitos T y B. Linfocitos T: supervivencia y memoria.
Interleucina 9 (IL-9)	Linfocitos T CD4+.	Mastocitos, linfocitos B, linfocitos T y células tisulares: supervivencia y activación.
Interleucina 15 (IL-15)	Macrófagos.	Linfocitos NK: proliferación Linfocitos T: supervivencia y proliferación de linfocitos CD8 + memoria.
Interleucina 16 (IL-16)	Linfocitos T, mastocitos, eosinófilos, células epiteliales.	Linfocitos T CD4+, monocitos y eosinófilos: sustancia quimiotáctica.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 9. Interferón o citocinas de clase II.

Citocinas y subunidades	Principal fuente celular	Efectos biológicos
Interleucina 19 (IL-19)	Macrófagos.	Macrófagos: estimula la secreción de IL-1 y TNF Queratinocitos: proliferación.
Interleucina 22	Linfocitos T.	Células epiteliales: aumento de la función de barrera. Hepatocitos: supervivencia.
Interleucina 26 (IL-26)	Linfocitos T, monocitos.	Sin establecer.
Interferones A	Células dendríticas.	Células epiteliales: estado antivírico.
IFN-a (múltiples proteínas)	Células dendríticas plasmocitoides, macrófagos.	Todas las células: estado antivírico, aumento de la expresión de la clase 1 del MHC. Linfocitos NK: activación.
IFN-B	Fibroblastos, células dendríticas Plasmocitoides.	Todas las células: estado antivírico, aumento de la expresión de la clase 1 del MHC. Linfocitos NK: activación.
Interferón y (IFN-γ)	Linfocitos T CD8 y NK.	Macrófagos: activación clásica. Linfocitos B: fijadoras del complemento. Linfocitos T: en relación con TH1.
Oncostatina M	Células estromales de la médula ósea.	Células endoteliales: regulación de producción de citocinas hematopoyéticas. Células cancerosas: inhibición de la proliferación.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 10. Citocinas de la superfamilia del TNF.

Citocinas y subunidades	Principal fuente celular	Efectos biológicos
Factor de necrosis tumoral (TNF-a)	Macrófagos, linfocitos NK, linfocitos T	Proinflamatoria
Factor de necrosis tumoral (TNF-b)	Macrófagos, linfocitos NK, linfocitos T	Antiinflamatorio
Linfotoxina a	Linfocitos T y B	Similar que el TNF
Linfotoxina a3 (LTafJ)	Linfocitos T, linfocitos NK, linfocitos B foliculares, células inductoras linfáticas	Células estromales del tejido linfático y células dendríticas foliculares: expresión de quimiocinas y organogénia linfática
Osteoprotegerina (OPG, TNFRSF11B)	Osteoblastos	Células precursoras de osteoclastos: inhibe la diferenciación osteoclástica

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 11. Otras citocinas.

Citocinas y subunidades	Principal fuente celular	Receptor para citocinas y subunidades	Principales dianas celulares y efectos biológicos
Factor de crecimiento transformador B (TGF-B)	Linfocitos T	TGF-B R1 TGF-B R2 TGF-B R3	Linfocitos T: inhibición de la proliferación y funciones efectoras. Linfocitos B: producción de IgA Fibroblastos: mayor síntesis de colágeno.

Fuente: Elaboración propia.

Mecanismos de respuesta celular

Apoptosis

La apoptosis es la muerte celular programada donde las células siguen una secuencia ordenada de mecanismos dando como resultado que las mismas se autodestruyan sin que exista la necesidad de desencadenar un proceso inflamatorio ni cicatricial en los tejidos adyacentes; la función principal de este mecanismo es mantener un equilibrio homeostático evitando el crecimiento y proliferación anormal de células, por ende, actúa como defensor ante futuras enfermedades (3).

La apoptosis puede estar presente en dos circunstancias: fisiológica o patológica. La apoptosis fisiológica surge cuando el organismo lo amerita, puede ser para eliminar células innecesarias o cuando ya cumplieron su ciclo de vida; por ejemplo, etapas de embriogénesis donde se producen exceso de células, eliminación de linfocitos que ya cumplieron su ciclo de vida, desintegración del tejido endometrial en el ciclo menstrual, involución del tejido mamario posterior a periodo de lactación, destruir células infectadas con virus o células de origen neoplásico.

La forma patológica de la apoptosis se da cuando las células presentan alteraciones que los mecanismos compensatorios no pueden solucionar, por ende, aparecen lesiones genéticas. También, participa en la eliminación de células que acumulan proteínas mal plegadas por mutaciones e intervienen en la eliminación de células cancerosas.

Para averiguar cómo perjudican los procesos apoptóticos se debe tener en cuenta la etiología, estas pueden afectar al aparato cardiovascular como el nódulo sinusal y provocar bloqueos contráctiles que afecten el correcto funcionamiento del mismo, o en enfermedades neurodegenerativas donde el número de poblaciones neuronales se ve disminuido, por ende, la alteración de procesos de lenguaje y memoria se ven afectados (3).

Necrosis

La necrosis se caracteriza por presentar oncosis, ruptura de la membrana celular (por agentes físicos o químicos) y salida del material intracelular, por ende, existe inflamación en los tejidos aledaños, todo lo anterior mencionado sucede sin la necesidad de utilizar ATP como fuente de energía. La principal diferencia que existe con la apoptosis es el tipo de muerte accidental y la morfología bien establecida, con modificaciones nucleares y citoplasmáticas detalladas (4).

En la actualidad el término no es correctamente empleado porque no indica la etiología de la muerte celular solo analiza los cambios irreversibles que ocurren en el núcleo y en el citoplasma; la necrosis se traduce como la muerte accidental, focal o local que es provocada

por una enfermedad o injuria; además, la muerte celular ya está presente mucho antes de que se pueda apreciar en cortes histológicos a la luz del microscopio (4).

Las alteraciones que se pueden evidenciar en el núcleo de la célula es la picnosis, cariólisis y cariorexis; además, en el citoplasma se observa una composición intensa de eosinofilia, pérdida de la estructura y finalmente la fragmentación. La etiología de la necrosis puede dividirse en cinco etapas:

1. Isquemia o anoxia.
2. Agentes físicos.
3. Agentes químicos.
4. Agentes biológicos.
5. Hipersensibilidad.

Existen patrones generales en la necrosis y son los siguientes:

Necrosis coagulativa: ocurre cuando la desnaturalización de las proteínas permanece y se evita la proteólisis, es característico de la muerte por hipoxia en todos los tejidos, excepto el encéfalo.

Necrosis licuefactiva: generada por autólisis o heterólisis sobre la desnaturalización proteínica, es características de las infecciones bacterianas y ocasionalmente por hongos, suele encontrarse mayoritariamente en el encéfalo.

Necrosis caseosa: es característico de lesiones tuberculosas, consiste en la unión de necrosis coagulativa y licuefactiva provocada por el bacilo de Koch, donde el material se convierte en una masa pastosa similar al queso tierno.

Necrosis grasa: este tipo de necrosis forma mayores tumoraciones y se originan por la activación de las lipasas que libera ácidos grasos a partir de triglicéridos, que forman complejos de calcio.

Necrosis fibrinoide: se caracteriza por poseer material eosinófilo amorfo que recuerda a la fibrina en la muerte celular, se inicia por un depósito de antígeno y anticuerpos en los vasos sanguíneos.

Autofagia

Este fenómeno ocurre naturalmente cuando existen acumulaciones de toxinas, moléculas y organelas dañadas, además, permite los procesos de desarrollo y diferenciación de los tejidos; como resultado de la misma se plantea el procesamiento de los sustratos a reciclar ATP, lo que genera una fuente alternativa de energía en el caso de estrés celular (5).

Bajo condiciones como la hipoxia o falta de nutrientes el proceso de autofagia puede ser exagerado y llevar consigo la muerte celular, lo que puede traer consigo el daño hepático, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

La senescencia evita la propagación de mutaciones acumuladas en las células; además, la célula no puede replicarse indefinidamente, mediante este proceso la célula no muere, simplemente codifica sus funciones vitales para que el proceso de división celular se detenga lo que evita que se progenie con errores. Biológicamente siguen activas y cambian los factores de expresión génica para producir otros factores y proteínas diferentes a la que originalmente se daban (5).

Existen tres tipos de autofagia:

Macroautofagia: el fagóforo cumple el papel ideal al reconocer proteínas mal plegadas, posteriormente son atrapadas en vesículas de doble membrana llamada autofagosomas que posteriormente se unen a los lisosomas para terminar con su degradación.

Autofagia (mediada por chaperonas): existen proteínas que poseen la señal de degradación de KFERQ donde son reconocidas por chaperonas donde se unen a los receptores en los lisosomas para su degradación.

Microautofagia: la membrana plasmática es el único intermediario para que las partículas ingresan a los lisosomas.

Evaluación del estado inmunológico y pruebas de histocompatibilidad

La valoración del sistema inmune bajo la respuesta celular se utiliza para conocer el estado de los pacientes con el fin de determinar la respuesta inmunitaria con base celular. La evaluación se realiza con pruebas de laboratorio que nos permiten detectar a tiempo afecciones que llegan a existir en la respuesta inmune dentro del organismo. La importancia de evaluar el estado inmune radica en la detección temprana de diferentes alteraciones que deteriore el correcto funcionamiento del mismo, por ende, nos ayuda a elegir la terapia adecuada para mejorar la calidad de vida del individuo. Dentro de las pruebas más comunes encontramos a la evaluación de quimiotaxis, evaluación de sistema de complemento, evaluación de la inflamación, evaluación de la inmunidad celular y humoral adquirida y las pruebas de histocompatibilidad (6).

Evaluación de Quimiotaxis

La quimiotaxis corresponde a la habilidad que tienen las células para determinar la dirección de locomoción mediante un gradiente de concentración de sustancias repelentes (6).

Prueba de agarosa

La electroforesis en gel de agarosa es utilizada para analizar y caracterizar ácidos nucleicos de distintas procedencias, este tipo de geles se comportan como tamiz para separar componentes celulares de acuerdo a su tamaño y forma (6).

En esta prueba se realiza un orificio central donde se deposita parte de las células y hacia los lados se aplican la sustancia química atrayente y el buffer de control. Finalmente se realiza una prueba de medición y comparación para analizar los resultados y la eficacia de la sustancia aplicada (7).

Evaluación de sistema de complemento

La evaluación de sistema de complemento u análisis de complemento mide la cantidad de proteínas que se encuentran en la sangre, estas proteínas forman parte del sistema inmunitario y son determinantes para identificar y combatir sustancias extrañas que ingresan al organismo como lo son las bacterias y los virus; también, es necesario evaluarlo para llevar a cabo un correcto cuidado de las enfermedades que posean un déficit autoinmunitario o inmunitario.

Actividad hemolítica total

Existen nueve proteínas de complemento principales y se destacan enumerándolas del C1 a C9, este tipo de evaluación puede medir los componentes juntos o por separado, las más evaluadas son las de C3 y C4 para determinar el rechazo de trasplantes o en el caso de enfermedades autoinmunes (8).

La prueba denominada CH50 o también CH100 mide la actividad de las nueve principales proteínas de complemento, si esta está por debajo de los niveles normales indica que el sistema ha sido activado; esta prueba es más utilizada en pacientes que posean lupus y artritis reumatoide para evaluar el estado inmunológico ante el tratamiento recibido.

Evaluación de la inflamación

Comúnmente la (VSG) velocidad de sedimentación globular con desviación hacia la izquierda son marcadores que sirven para el diagnóstico de enfermedades inflamatorias infecciosas al igual que la presencia de leucocitos. También, encontrar elevados los niveles de proteínas de fase aguda o la proteína C reactiva conocidas como PCR se utiliza para evaluar la presencia de la inflamación y cómo se comportan las estructuras aledañas.

Eritrosedimentación

Esta prueba mide lo rápido que descienden los glóbulos rojos en un tubo de ensayo en una hora, esta prueba no determina la causa o localización de alguna infección; cuando existe inflamación algunas proteínas se unen a los eritrocitos lo que hace que descienden más rápido de lo normal, un valor normal descarta cualquier tipo de infección (8).

Dosificación de la proteína C reactiva

La PCR es producida por el hígado, si se padece de alguna inflamación o la secreción del componente aumenta, por ende, lo convierte en un biomarcador específico porque se evidencia de manera rápida en procesos de inflamación aguda.

Evaluación de la inmunidad celular adquirida

La inmunidad adquirida se desarrolla en los primeros años de vida, es decir, se aprende; este proceso se inicia cuando se reconocen agentes invasores externos y reconocen sustancias no naturales (antígenos). También se conoce como inmunidad específica porque dirige específicamente el ataque hacia los antígenos, las características principales son aprender, recordar y adaptarse.

Evaluación de linfocitos

Este proceso se determina al realizar un conteo sanguíneo completo para determinar el recuento de linfocitos total de la sangre. Una vez que se haya realizado el conteo se debe ver la presencia o no de linfopenia, pero, debe realizarse con precaución ya que puede ser causas de múltiples enfermedades infecciosas comunes.

Citometría de flujo

Es un método de laboratorio que nos permite conocer el número de células vivas y muertas que existen, además, nos muestra características como el tamaño y la forma, complejidad y

componentes celulares; se utiliza mayoritariamente en el conteo de linfocitos en pacientes que tengan virus de inmunodeficiencia humana, síndromes linfoproliferativos y leucemias agudas. Para identificar correctamente unidades de subpoblación se utiliza marcadores fluorescentes que posean anticuerpos monoclonales o policlonales para analizar receptores de determinantes y receptores de la superficie y citoplasma celular. Las medidas cuantitativas sobre cada célula permiten identificar muestras de subpoblaciones de células diferentes hasta en los casos donde estén escasamente representadas.

Evaluación de la inmunidad humoral adquirida

Aglutinación

En este fenómeno se evidencian agregaciones de diferentes que son resultados de la interacción de una antígenos y anticuerpo que se encuentran en la superficie de las células o de sus membranas. Las reacciones que mejor efectividad demuestran son cuando el tipo Ac es IgM.

Evaluación del estado alérgico

La dosificación de IgE se mide por nefelometría que es un procedimiento que se basa en la dispersión de radiación que atraviesa las partículas.

La dosificación de IgE inespecífica se mide con los juegos de reactivos comerciales donde por medio de radioinmunoensayo permiten dosificar el anticuerpo de la clase IgE específicos contra diferentes alergenos.

Evaluación de genética y epigenética

El cariotipo permite identificar todos los genes para verificar si existen carencias, anormalidades individuales o transposiciones.

La detección de RNA nos permite identificar la presencia de diferentes moléculas.

Pruebas de histocompatibilidad

Esta es una prueba que evalúa unas proteínas llamadas HLA (antígeno leucocitario humano) los cuales están presentes en la gran mayoría de las células del cuerpo humano, en especial de los glóbulos blancos, estos ayudan a detallar la diferencia que existen entre los tejidos corporales normales y sustancias que no son del cuerpo.

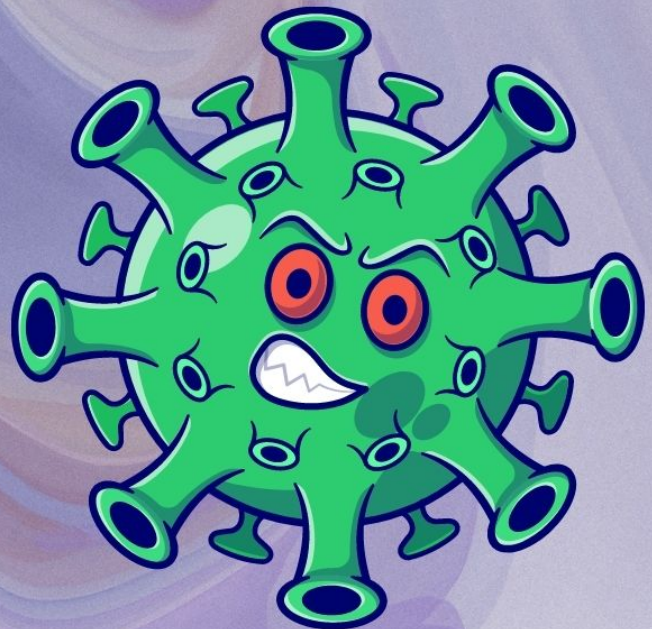
Es fundamental para que el tejido implantado pueda sobrevivir, aunque es variable en otros órganos, la prueba es importante para disminuir el riesgo de rechazo hiperagudo o la pérdida del injerto de manera temprana. La responsabilidad del laboratorio de histocompatibilidad es detectar la presencia de receptores anti-HLA dirigidas a anti antígenos del donador.

Referencias Bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología Celular Y Molecular*. 10a ed. Elsevier; 2022
2. Oliveira CMB de, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e dor. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2011 [citado el 7 de diciembre de 2022];61(2):260–5. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rba/a/xZBcm3rwxnknt94Gz9yq5Lq/abstract/?lang=es>
3. Jordán, J. (2003). Apoptosis: muerte celular programada. *Offarm*, 22(6), 100–106. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-apoptosis-muerte-celular-programada-13049112>
4. Barcat, J. A. (2009). Muerte celular y necrosis. *Medicina*, 69(3), 379–381. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802009000400018
5. Peña-Sanoja, M. J., & De Sanctis, J. B. (2013). Autofagia y respuesta inmunitaria. *Investigacion clinica*, 54(3), 325–337. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332013000300009
6. Rojas-Dotor, S., Pérez-Ramos, J., Rico-Rosillo, M. G., & Guadalupe, M. (s/f). Quimiotaxis y enfermedad. *Medigraphic.com*. Recuperado el 18 de diciembre de 2022, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2009/im0911.pdf>
7. Padilla Peña, C. A., Dapena, J. D., Galisteo, E. M., Antonio, J., Ruiz, B., & Alfonso, G. (s/f). 7.-Electroforesis de ácidos nucleicos en geles de agarosa. Aislamiento y caracterización electroforética de DNA plasmídico. *Uco.es*. Recuperado el 18 de diciembre de 2022, de <https://www.uco.es/organiza/departamentos/bioquimica-biol-mol/pdfs/17%20ELECTROFORESIS%20ACS%20NUCLEICOS%20GELES%20AGAROSA.pdf>
8. Maya, G. C. (2010). Eritrosedimentación: réquiem para una prueba. *Medicina & Laboratorio*, 16 (01–02), 11–40. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl101-2b.pdf>

**3
N
D
A
D**

INMUNOLOGÍA CLÍNICA



III

CAPÍTULO VI

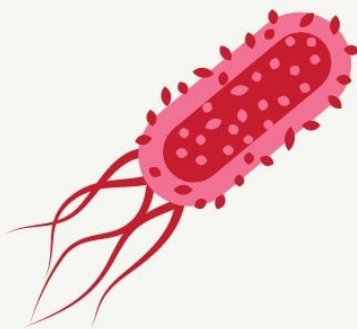


INFECCIONES

e

INMUNIDAD

- Infecciones bacterianas.
- Infecciones fúngicas.
- Infecciones por parásitos.



...que se multiplican en el intestino y se reproducen en los tejidos...
...que se multiplican en el intestino y se reproducen en los tejidos...
...que se multiplican en el intestino y se reproducen en los tejidos...

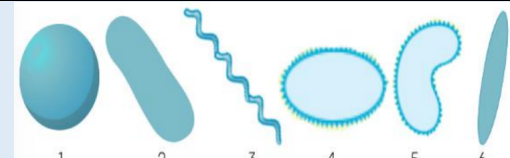
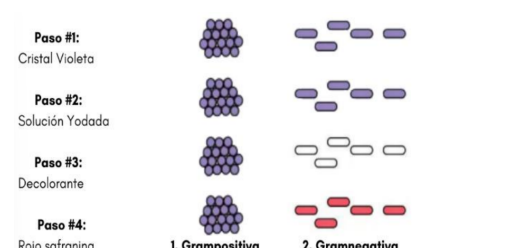
INMUNIDAD FRENTE INFECCIONES

INFECCIONES BACTERIANAS

Generalidades

La clasificación de las bacterias va a depender de sus características tanto macroscópicas como microscópicas. Teniendo en cuenta estas características van hacer según su tamaño, forma y configuración de los gérmenes (cocos, bacilos, curvos, espirales), y de su capacidad de captar la tinción de Gram que es el principal modo de distinción de las bacterias en gram positivos o gram negativos (VER TABLA 12) (1).

Tabla 12. Clasificación de las bacterias según sus características.

Características distintivas de las bacterias			
Forma, tamaño y configuración	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coco 2. Bacilo 3. Espiroqueta 4. Cocobacilo 5. Vibrio 6. Bacilo fusiforme 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Staphylococcus (coco) 2. Escherichia coli (bacilo) 3. Treponema (espirilo)
Capacidad de captar tinción Gram	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gram positiva Se tiñen de morado porque el colorante se queda en su pared celular. 2. Gram negativa Su capa no retiene el violeta cristal y se ven rojos. 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Gram positivas: - Staphylococcus aureus 2. Gram negativas: - Escherichia coli

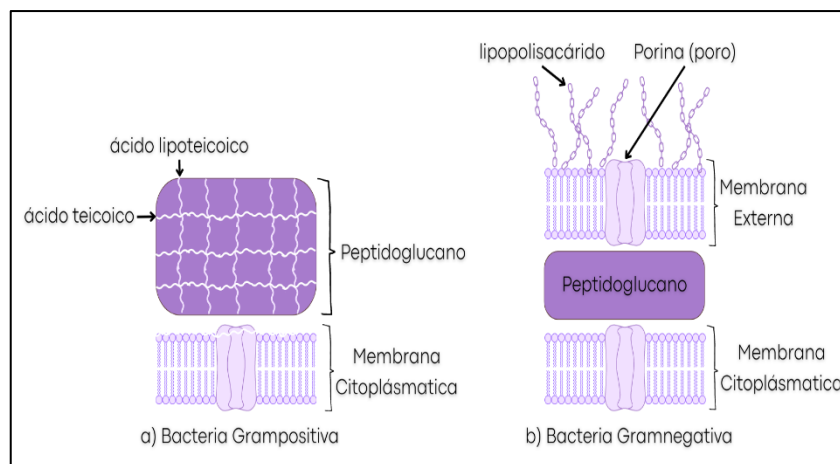
Fuente: Elaboración propia.

La estructura citoplasmática de las células bacterianas contiene ADN cromosómico y ARN mensajero (ARNm), así como ribosomas, proteínas y metabolitos, pero a diferencia del cromosoma que tienen las células eucariotas, el cromosoma de las bacterias está conformado por una única molécula circular de doble cadena que no se encuentra contenida dentro de un núcleo, sino que está en una zona definida denominada nucleoide. La pared celular, sus componentes y sus funciones establecen una marcada diferencia entre las bacterias gram positivas y gram negativas. Los componentes que presenta la pared celular son una característica exclusiva de las bacterias, y su estructura repetitiva es la que se une a los receptores de tipo toll de las células humanas para desencadenar respuestas de la inmunidad innata. El peptidoglicano es un elemento importante de la pared celular porque se encarga de proporcionar la rigidez, para determinar la forma de cada célula bacteriana (1).

Las bacterias gram positivas (VER FIGURA 21) poseen una pared celular gruesa que está formada en su mayoría por peptidoglicano que rodea a la membrana citoplásmica interna de la bacteria. La célula gram positiva también tiene ácidos teicoicos que son factores de virulencia, y ácidos lipoteicoicos que son expulsados hacia el medio circundante y medio intracelular del

organismo del hospedador y, son débiles, pero igual son capaces de desencadenar respuestas inmunitarias en el hospedador. Las bacterias gramnegativas (VER FIGURA 21) poseen por fuera de la membrana citoplásmica interna una delgada capa de peptidoglicano y en su parte externa contiene una membrana externa la cual es exclusiva de este tipo de bacterias. La parte externa de su membrana externa, está formada principalmente por lipopolisacárido (LPS) también denominado endotoxina, es un potente estimulador de respuestas inmunitarias en el hospedador ya que activan a los linfocitos B e inducen a la liberación de interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral y otros factores por parte de los macrófagos, las células dendríticas y otras células. Es por estas razones que ocasionan fiebre y pueden provocar un shock (1).

Figura 21. Comparación de la pared celular de las bacterias grampositivas y gramnegativas.



Fuente: Elaboración propia.

Mecanismos de Defensa

Inmunidad Innata

Sustancias Antimicrobianas.

Las proteínas y péptidos antimicrobianos son producidos por células de los epitelios de la piel y de tejidos de la mucosa y glandular (VER TABLA 13, 14). Su producción también puede aumentar debido a estímulos microbianos o inflamatorios e incluso también muchos de estos son producidos de manera constitutiva en los neutrófilos y se almacenan en gránulos (2).

Un ejemplo claro de una proteína antimicrobiana es la psoriasina, producida en la piel humana la cual tiene una potente actividad antibacteriana contra la colonización en la piel de la bacteria entérica *Escherichia coli*. Razón por la que se explica la siguiente interrogante: ¿por qué la piel humana es resistente a la colonización por *E. coli* a pesar de la exposición a esta por la materia fecal que resulta de la falta de depuración o de un saneamiento deficiente? (2).

Tabla 13. Proteínas Antimicrobianas

Proteínas antimicrobianas		
Proteína	Ubicación	Actividades Antimicrobianas
Lisozima	Lagrimas, saliva y tracto respiratorio	Rompe los enlaces glucosídicos de los peptidoglucanos de las paredes celulares de las bacterias (grampositivas), lo que lleva a la lisis.
Lactoferrina	Leche, moco intestinas, tracto nasal/respiratorio y urogenital	Secuestran el hierro circulante, limitando el crecimiento de las bacterias y hongos; rompe las membranas microbianas e inmoviliza algunos virus.
Inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora	Piel, intestinos, tractos respiratorios y urogenitales, leche	Bloquea la infección epitelial por bacterias, hongos y virus. Función antimicrobiana.
Proteína de la familia S100: <ul style="list-style-type: none"> • Psoriasina • Calprotectina 	Piel, lagrimas, saliva, lengua, intestino, tracto nasal, respiratorio y urogenital	<ul style="list-style-type: none"> • Deteriora las membranas matando así las células. • Se une y secuestra cationes divalentes (p.ej., magnesio y zinc), limitando así el crecimiento de bacterias y hongos).
Proteínas surfactantes SP-A, SP-D	Secreciones del tracto respiratorio y otros epitelios mucosos	Bloquean los componentes de la superficie bacteriana y promueven la fagocitosis.
Proteína Reg 3	Epitelio intestinal	Se unen a los carbohidratos de la pared celular y previene la unión bacteriana a las células epiteliales; produce poros de membrana que matan las células.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 14. Péptidos Antimicrobianos

Péptidos antimicrobianos		
Péptidos	Ubicación	Actividades antimicrobianas
Defensinas (a y b)	Piel, boca, intestino, tracto nasal/respiratorio, tracto urogenital	Deteriora las membranas de las bacterias, hongos, parásitos y virus, efectos tóxicos adicionales intracelulares; matan células e inactivan virus.
Catelicidina (IL-37)	Tracto respiratorio, tracto urogenital	Deterioran las membranas de las bacterias, efectos tóxicos intracelulares adicionales; mata a las células.

Dermicidina	Piel en las glándulas sudoríparas	Antibacteriano y antifúngico; produce canales en las membranas que alteran los gradientes de iones.
--------------------	-----------------------------------	---

Fuente: Elaboración propia.

Microbiota Bacteriana

La microbiota bacteriana se encuentra en la piel y en la superficie de las mucosas y en su estado normal cumple funciones importantes en el organismo como ayudar en la metabolización de los productos alimentarios, proporcionar factores esenciales para el crecimiento, protección frente a las infecciones provocadas por gérmenes de alta virulencia y también es capaz de estimular respuestas inmunitarias. Los factores predisponentes para tener una buena microbiota es la dieta, la edad, el estado de salud, el estado hormonal e higiene personal (1).

INFECCIONES PARASITARIAS

Generalidades

Al hacer referencia al término "parásito" se toma en consideración a los diferentes organismos que pertenecen al grupo de los protozoos y helmintos. Los protozoos se caracterizan por ser organismos eucariotas unicelulares y poseer la capacidad de vivir y multiplicarse dentro de las células huésped durante parte de su ciclo de vida, por otro lado, los helmintos son multicelulares y pueden llegar a adoptar grandes tamaños, además este tipo de parásitos pueden vivir y multiplicarse fuera de su huésped humano. Los parásitos en algunas ocasiones pueden evadir la respuesta de sistema inmune, dando lugar a una infección parasitaria crónica que presenta repercusiones durante toda la vida del paciente (3).

Defensa inmune contra los parásitos

Inmunidad innata frente a los parásitos

La presencia en el humano de protozoos y helmintos, normalmente activará distintos mecanismos de la inmunidad innata, sin embargo, los parásitos podrán replicarse y sobrevivir en su anfitrión debido a su elevada capacidad para superar las defensas otorgadas por el sistema inmune innato.

Una de las principales respuestas innatas contra los protozoos es la fagocitosis, sin embargo, muchos parásitos pueden resistir a este mecanismo e incluso continuar su replicación dentro de los macrófagos (4).

Algunos protozoos expresan moléculas de superficie que se encargarán de reconocer los TLR y de esta manera activar la fagocitosis. Parásitos como especies de Plasmodium, Toxoplasma Gondii y especies de Cryptosporidium poseen la capacidad de expresar lípidos glucosilfosfatidilinositol que activan el TLR2 y el TLR4 (4).

Aunque los fagocitos resultan más eficaces en protozoos, también se da contra helmintos, ya que pueden secretar sustancias microbicidas con la finalidad de eliminar a organismos que por su gran tamaño no pueden ser fagocitados. Existen helmintos que poseen una cubierta gruesa que impide que mecanismos citocídicos de los macrófagos y los neutrófilos puedan causar daño (4).

Inmunidad adaptativa frente a los parásitos

Inmunidad celular

Tabla 15. Mecanismo de evasión inmunitaria de los parásitos

Mecanismos de evasión inmunitaria de los parásitos	
Mecanismo de evasión inmunitaria	Ejemplos
Variación antigénica	Tripanosomas, Plasmodium
Resistencia adquirida al complemento, CTL	Esquistosomas
Inhibición de respuestas inmunitarias del anfitrión	Filaria (secundaria a obstrucción linfática), tripanosomas
Desprendimiento del antígeno	Entamoeba
CTL: linfocito T citotóxico	

Fuente: Elaboración propia.

En infecciones parasitarias causadas por la presencia de protozoos a nivel intracelular se ha establecido que el tipo de respuesta inmune va a depender de la activación de manera selectiva de líneas celulares de los linfocitos T-CD4, capaces de secretar algunas citocinas. Los linfocitos CD4(Th0) se clasifican en dos subpoblaciones de células ayudadoras denominadas Th1 y Th2. Las Th1 participan en la inmunidad celular que puede presentarse como hipersensibilidad retardada; esta inmunidad se caracteriza por producción de interleucina 2 (IL-2), interferón gamma (IFN- gamma) y el factor de necrosis tumoral (TNF) (4).

Por otro lado, las células Th2 van a producir IL- 4, IL- 5, IL- 6 o IL- 10 que poseen una buena respuesta de la síntesis de anticuerpos, pero algo relevante a tomar en cuenta es que las células Th2 no tienen la capacidad para eliminar o destruir parásitos intracelulares, por lo que este tipo de respuesta es más frecuente en helmintos. Los linfocitos Th2 al ser activados producen anticuerpos de inmunoglobulina E y la activación de los eosinófilos (4).

Inmunidad humoral

Los anticuerpos circulantes contra determinados componentes antigénicos de los parásitos, es un claro ejemplo de la respuesta humoral en las infecciones parasitarias.

Tabla 16. Respuestas inmunitarias a parásitos causantes de enfermedades

Respuestas inmunitarias a parásitos causantes de enfermedades		
Parásito	Enfermedades	Principales mecanismos de inmunidad protectora
Protozoos		
Especies de Plasmodium	Paludismo	Anticuerpos y CTL CD8+
Leishmania donovani	Leishmaniosis (mucocutánea diseminada)	Los linfocitos CD4+Th1 activan los macrófagos para que maten a los parásitos fagocitados.
Trypanosoma brucei	Tripanosomiasis africana	Anticuerpos
Entamoeba histolytica	Amebiasis	Anticuerpos, fagocitosis
Metazoos		
Especies de Schistosoma	Esquistosomiasis	Muerte por eosinófilos y macrófagos
Filarias (p. ej., Wuchereria bancrofti)	Filariasis	Inmunidad celular

Fuente: Elaboración propia.

La producción de anticuerpos va a depender de los antecedentes naturales de la infección y del grado de invasión que el parásito ha alcanzado en los tejidos. El proceso de activación de los linfocitos B y posteriormente de los plasmocitos conducen a una respuesta inmune con producción de inmunoglobulinas que van en contra de los epítopes de las estructuras parasitarias que pueden llevar a tener una interacción con el sistema de complemento para destruir, lisar o fagocitar las células del parásito. En el caso de la respuesta inmune que se produce contra los helmintos participan las células Th2 y la producción de anticuerpos IgE (5). En los huéspedes humanos de parásitos se encuentran variables en las concentraciones séricas de las cinco clases de inmunoglobulinas. Si la infección parasitaria fue reciente se presentan anticuerpos IgM. En las mucosas y sus secreciones se ha determinado la presencia de anticuerpos, sobre todo IgA. Por otro lado, existen parásitos como los helmintos que inducen la producción de anticuerpos citológicos de la clase IgE (5).

INFECCIONES FÚNGICAS

Generalidades

Los hongos son seres vivos eucariotas pertenecientes al Reino Fungi, además carecen de movilidad y tienen una alimentación heterótrofa, por lo que secretan enzimas para realizar una

digestión externa. Se clasifican en mohos, setas y levaduras. Poseen una pared celular cuya rigidez se debe a sus compuestos como la quitina y glucano, su membrana celular contiene ergosterol y zimosterol.

Estos organismos vivos pueden ser macroscópicos y microscópicos, entre ellos las setas macroscópicas pueden usarse como alimento si no son venenosas, en caso de serlo provocarían una intoxicación alimentaria. Por otra parte, también tienen una reproducción que puede ser sexual o asexual.

Siendo así, la principal característica radica en que los hongos pueden tener una estructura tanto de levadura como de hifa, estas últimas se reproducen mediante las esporas que forman, mientras que las levaduras se reproducen por gemación.

Las infecciones fúngicas más comunes son las superficiales causadas por dermatofitos; sin embargo, se suelen desarrollar micosis en individuos inmunocompetentes o en inmunocomprometidos (SIDA, trasplantes, quimioterapias, etc.), estos pacientes pueden agravarse en infecciones sistémicas.

Mecanismos de infección

Las principales vías de diseminación por inhalación de las esporas (o conidios), por vía percutánea, ingestión, inoculación (Procedimientos invasivos) o vía endógena por la microflora comensal.

Tipos de micosis según su localización

Las micosis se clasifican en:

- **Micosis superficiales (cutáneas y mucosas):** En esta categoría entran infecciones superficiales causadas por lo general por dermatofitos, que tan solo crecen en el tejido estrato córneo, cabello, uñas y vello.
- **Micosis subcutáneas:** Causado por aquellos hongos que lesionan penetrando la piel, al tejido subcutáneo.
- **Micosis invasoras o profundas:** Hongos como *Madurella mycetomatis* y *Madurella grisea* ocasionan eumicetomas por invasión a tejidos profundos, en ocasiones graves se causan infecciones sistémicas como ocurre en las infecciones de *Paracoccidioides brasiliensis*

Inmunidad Innata:

Existen algunos hongos que son dimórficos, lo que les facilita realizar una morfogénesis en respuesta a estímulos propios del hospedero o ambientales (como los cambios de temperatura), mediante la evasión inmunológica y la diseminación.

Además, las paredes celulares que los protege contienen compuestos que les proporcionan mecanismos de evasión o de invasión, como por ejemplo el *Histoplasma capsulatum* expresa un glucano que facilita la invasión al hospedero, o el *Cryptococcus neoformans* el cual contiene melanina que lo protege de agresiones externas. Esta misma pared celular es la principal fuente de patrones moleculares asociados a Patógenos (PAMPs), que ayudan al hospedero a identificar la clase de hongo que lo invade, a través de los receptores de reconocimiento (RRP) que poseen las células fagocíticas de la respuesta inmunológica.

Las células fagocíticas que actúan en primera instancia son:

- **Neutrófilos:** Son células fagocíticas indispensables para actuar contra las formas de moho que han comenzado a germinar y también contra las hifas. El principal mecanismo de acción de estas células es el estallido respiratorio, cuyo proceso oxidativo está mediado por la NADPH-oxidasa o por la producción del anión superóxido (6).
- **Macrófagos:** Se encargan de destruir las esporas mediante los procesos de oxidación o acidificación, además fija las conidias mediante la producción y unión de pentraxina 3, para la posterior lisis de los hongos en los neutrófilos. Estas células actúan como primera línea de defensa en las mucosas (6).
- **Células NK:** Atacan a los hongos mediante la secreción de perforinas, granzimas y citocinas.
- **CDs:** Detectan, reconocen y procesan el antígeno, produciendo a consecuencia la liberación de diversas citocinas, incluso actúan como un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa porque se encargan de la presentación de los antígenos (6).

Otro factor que actúa en la inmunidad innata como puente entre esta y la inmunidad adquirida es el sistema del complemento que ataca las diferentes formas del hongo, ya sea por su vía alternativa (que reconoce y elimina esporas) o por la clásica (que reconoce las formas en germinación y las hifas) (6).

Inmunidad Adaptativa

Cuando se acopla el RRP y los PAMPs, se activan múltiples vías de transducción de señales en las células del hospedero, lo que provocará la transcripción de varios genes inmunorreguladores que modifican la respuesta inmunológica que se utilizará contra el hongo, ya sea anticuerpos o producción de células T helper.

Las respuestas son de tipo:

- **Th1:** Le brinda protección al huésped frente a la acción patógena del hongo

- **Th2:** Genera respuestas lesivas que ayudan con la eliminación de los microorganismos extracelulares
- **Th17:** Genera una respuesta pro inflamatoria que hace de puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, Secretan citocinas IL-17, IL-6 (7).
- **Th22:** Secreta IL-22 que tiene capacidad reparadora y regeneradora, así como protectora contra los patógenos (8).
- **Treg:** Restringen la actividad inmune previniendo el exceso de producción de Células T (9).
- **Anticuerpos:** prevención de la adherencia, neutralización de toxinas, opsonización y citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC).

Mecanismos de Evasión de la respuesta inmunológica

Al establecerse el hongo en el hospedero, este patógeno desarrollará una serie de mecanismos que le permitirán evadir la respuesta inmunológica del hospedero. Estos mecanismos son:

- Estimulación de un ambiente inmunosupresor, a través de los linfocitos Treg y de las citocinas que secreta (IL-10 y el TGF-B), siendo así que se bloquea la respuesta de los linfocitos Th1 y Th2 (10).
- Regular negativamente las moléculas MHC-II lo que conlleva a un fallo en la expresión de Th1 y Th17 como sucede en el caso de *Cryptococcus gattii*.
- Evasión de detección y de fagocitosis, como ocurre en *C. albicans*, cuando enmascara la pared celular de betaglucanos con una cubierta de manoproteínas. Por otro lado, *C. albicans* también inhibe la actividad del complemento combinado con una serie de factores regulatorios, incluyendo proteínas de unión al factor H, FHL-1 y C4b (10).
- Exosomas como bolsas de virulencia.
- Manipulación del microambiente del fagolisosoma, mediante la secreción de ciertos factores como por ejemplo el Cbp1, el cual debilita o permeabiliza la membrana fagolisosomal provocando una vomocitocis (10).
- Inhibición de la producción de NO, el cual puede ser mediado por la regulación negativa de mRNA de iNOS en macrófagos o por la inhibición enzimática directa de iNOS (10).

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

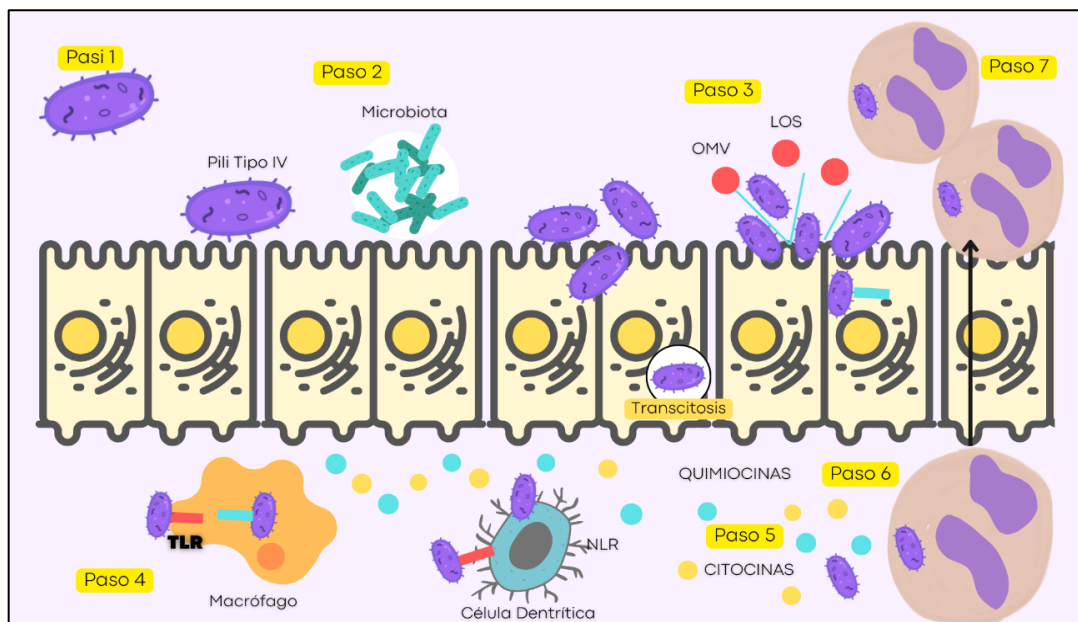
Infecciones bacterianas

Neisseria Gonorrhoeae

Mecanismo de infección (VER FIGURA 22). Durante la infección inicial, *N. gonorrhoeae* se adhiere a las células epiteliales urogenitales del huésped a través del pili tipo IV (paso 1). Después esta se replica y forma microcolonias (paso 2), y compete con la microbiota resistente.

Al colonizar el epitelio es capaz de invasión y transcitosis. Durante estas etapas iniciales de la infección, *N. gonorrhoeae* libera fragmentos de peptidoglucano, lipooligosacárido (LOS) y vesículas de membrana externa (OMV) (paso 3), que activan el receptor Toll-Like (TLR) y el receptor de dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) señalización en células epiteliales, macrófagos y células dendríticas. La señalización de NOD y TLR de estas células conduce a la activación de factores de transcripción inflamatorios y a la liberación de citocinas y quimiocinas (paso 4). La liberación de citocinas (paso 5) y quimiocinas proinflamatorias por estas vías de señalización inmune innata crea gradientes de citocinas y quimiocinas que reclutan grandes cantidades de neutrófilos polimorfonucleares en el sitio de la infección (paso 6), donde interactúan y fagocitan a *N. gonorrhoeae*. Los neutrófilos extravasados conforman el exudado purulento (paso 7) (1).

Figura 22. Mecanismo de infección de *N. gonorrhoeae*



Fuente: Elaboración propia.

Infecciones virales

Sida

Es provocado por el virus inmunodeficiencia adquirida (VIH), al principio la enfermedad inicia como una infección asintomática hasta una inmunodepresión profunda que es cuando ya ha afectado los L TCD4 provocando así que el paciente sea más susceptible a enfermedades comunes que pueden causarle la muerte debido a la ineficiencia de los L TCD4.

La incapacidad de una respuesta inmune es dada por el aumento de los microorganismos patógenos, el sida se desarrolla totalmente cuando el recuento de linfocitos T CD4 están por

debajo de 200/ul y la carga vírica supera las 75.000 copias/ml, lo cual implica la aparición de enfermedades más graves (1).

Hepatitis B

Es causada por el virus de la hepatitis B (VHB) que es transmitida por contacto sexual, parenteral, a través de sangre o agujas y por vía perinatal. Este virus infecta al hígado principalmente y en menor proporción a los riñones y páncreas, estas infecciones pueden ser agudas o crónicas, asintomáticas o sintomáticas.

La inflamación que provoca el VHB y la inmunidad celular son los responsables de la aparición de los síntomas e infección que presenta el paciente y esto se debe a que el VHB destruye los hepatocitos infectados.

Una respuesta adaptativa insuficiente de parte de los LT genera incapacidad de eliminar la infección y que progrese a hepatitis crónica, estas infecciones crónicas bajan la capacidad de los L TCD8 a que no se destruyan las células infectadas (1).

Infecciones parasitarias

Malaria (Paludismo)

En el humano cinco especies del género Plasmodium causan la enfermedad: P.vivax, P.falciparum, P.malariae, P.ovale y P.knowlesi. Los síntomas de esta parasitosis se producen por la invasión de los parásitos a los eritrocitos en los cuales se van a reproducir y causar su lisis. En el caso de Plasmodium falciparum estos eritrocitos parasitados se adhieren al endotelio capilar, dando lugar a complicaciones graves consecuencia de anoxia tisular, mecanismos inmunológicos y hemorrágicos. Estas complicaciones incluyen: congestión esplénica, falla hepática, daño pulmonar hemorragia, insuficiencia renal, malaria cerebral y anemia. La respuesta del sistema inmune en la malaria es bastante compleja, algunos individuos presentan resistencia a la infección por factores genéticos. La inmunidad adquirida se desarrolla por estímulo antigénico. El factor de necrosis tumoral presenta efectos biológicos en la infección severa que se presenta en la malaria cerebral (5).

Toxoplasmosis

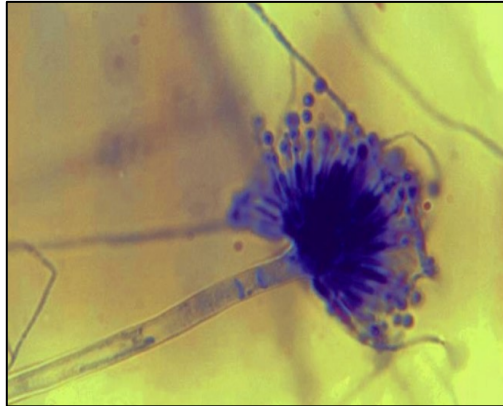
Es una infección parasitaria causada por el protozoo intracelular Toxoplasma gondii. En los individuos inmunocompetentes, la infección primaria es asintomática, pero se mantiene en estado latente durante toda la vida del huésped, existiendo riesgo de activación cuando se presenta inmunodepresión. Algunas de las manifestaciones clínicas que se presentan son: síndrome febril, adenopatías, coriorretinitis, encefalitis y en los peores casos se puede dar una inflamación a nivel sistémico en individuos inmunocomprometidos. El huésped definitivo es

el gato, este va a eliminar los ooquistes en la materia fecal, que pueden infectar por vía oral al hombre y a los animales (5).

Infecciones fúngicas

Aspergilosis

Figura 23.



Fuente: Image: '19284' by CDC/Dr. Lucille K. Georg. License: Public Domain

Es una infección fúngica de tipo oportunista, cuyo agente causal es el *Aspergillus*, el cual es un hongo de tipo moho formador de esporas, pero que no es dimórfico, por lo que la principal vía de contagio es la inhalación, siendo así que los órganos principalmente afectados son los pulmones y los senos paranasales; en caso de ser de tipo invasiva puede propagarse por vía hematológica llegando a causar graves consecuencias en el cerebro, el corazón y la piel.

Figura 24.



Fuente: Imagen: “Cutaneous aspergillosis” por Dermatology Department, UPEC (CB, SI-H-O, OC), Paris, France. Licencia: CC BY 4.0

Al ser una infección oportunista, los principales afectados son los individuos inmunocomprometidos.

Los síntomas comunes incluyen fiebre, escalofríos, sudoración nocturna, pérdida de peso y malestar general, además de signos relacionados con el órgano afectado.

Criptococosis

Figura 25.

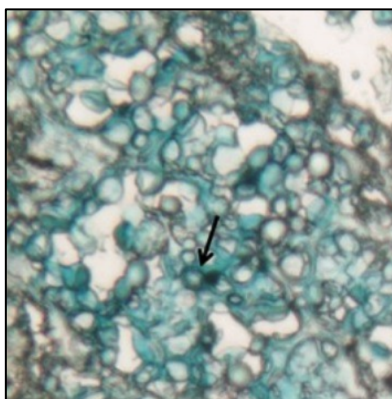


Fuente: Imagen: “Cryptococcus neoformans” por CDC/ Dr. Leanor Haley. Licencia: Dominio Público

Infección oportunista causada por el género *Cryptococcus*. Su principal vía de contaminación es la inhalatoria, ya que normalmente las esporas se encuentran en los suelos contaminados con los excrementos secos de las palomas. La mayoría de los individuos infectados son inmunocomprometidos. Este hongo posee una cápsula de polisacáridos que impide el reconocimiento de los macrófagos y la migración de los leucocitos, lo que favorece la invasión del mismo.

La presentación clínica depende de la zona infectada, pápulas, tos con esputo, náuseas, vómitos, déficits neurológicos, etc.

Figura 26.

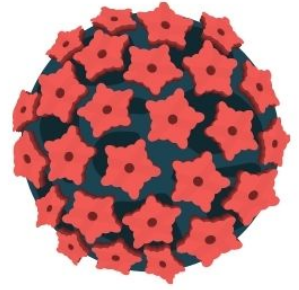


Fuente: “A representative case of laboratory-confirmed pulmonary cryptococcosis” por Zhiliang Hu et al. Licencia: CC BY 4.0

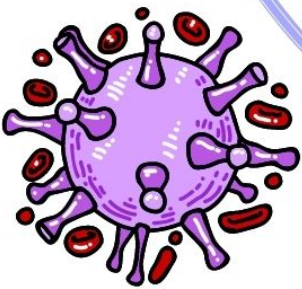
Referencias Bibliográficas

1. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología Médica. Séptima ed.: Elsevier Saunders; 2014.
2. Punt J, Stranford S, Jones P, Owen J. Kuby Inmunología. Octava ed.: McGraw-Hill Interamericana de España S.L.; 2020.
3. Owen J, Punt J, Stranford S, Jones P. Kuby Inmunología. Séptima ed. México: McGraw-Hill; 2014.
4. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Octava ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
5. Botero , Restrepo. Parasitosis humanas. Quinta ed. CIB , editor. Medellín; 2012.
6. García-Vidal C, Salavert Lletí M. Inmunopatología de las micosis invasivas por hongos filamentosos. Rev Iberoam Micol [Internet]. 2014;31(4):219–28. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-inmunopatologia-micosis-invasivas-por-hongos-S1130140614000734>
7. Serrano Hernández A. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. Reumatol Clin [Internet]. 2009;5 Suppl 1:1–5. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-celulas-colaboradoras-th1-th2-th17--articulo-S1699258X09000345>
8. Akdis M, Palomares O, van de Veen W, van Splunter M, Akdis CA. TH17 and TH22 cells: a confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2012;129(6):1438–49; 1450–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.003>
9. Garcia-Vidal C, Carratalà J. Patogenia de la infección fúngica invasora. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2012;30(3):151–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-patogenia-infeccion-fungica-invasora-S0213005X11003120>
10. Pavón Romero , Jiménez Martínez MdC, Garcés Álvarez ME. En Lenin P. Inmunología molecular, celular y traslacional.: WOLTERS KLUWER; 2016. p. 712.

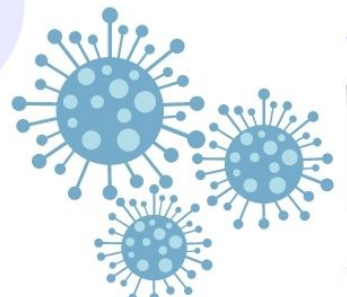
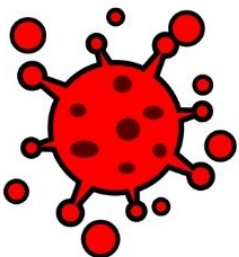
CAPÍTULO VII



INFECCIONES VÍRICAS E INMUNIDAD



- VIH
- COVID 19
- Viruela del Mono
- Papiloma Virus
- Citomegalovirus
- Epstein Barr
- Hepatitis A, B y C.



INFECCIONES VÍRICAS E INMUNIDAD

INFECCIONES VÍRICAS

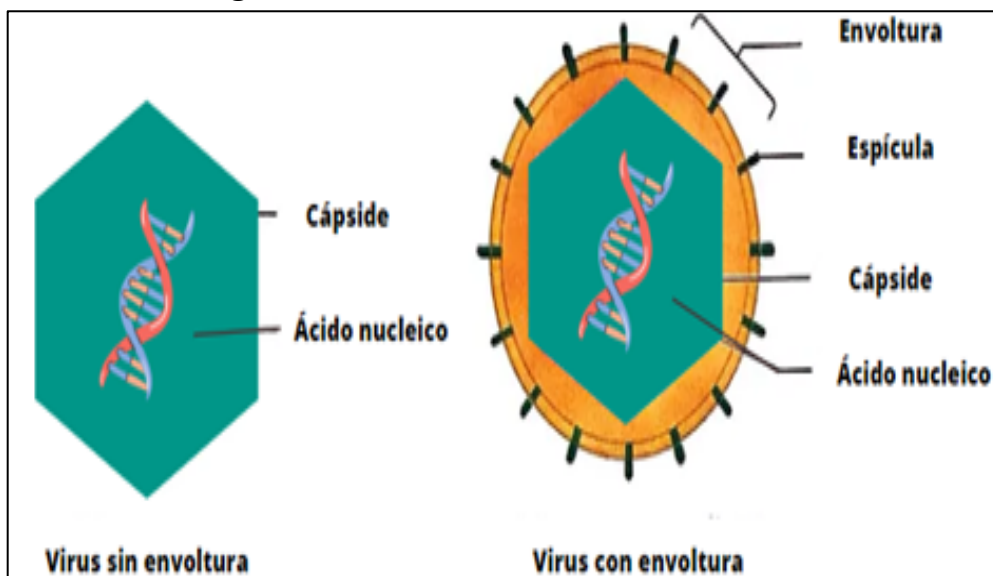
Generalidades

Los virus son parásitos intracelulares obligados es decir necesitan una célula hospedadora para replicarse caso contrario lo virus de ARN se eliminan con facilidad como respuesta inmunitaria del huésped; por lo contrario, en los virus de ADN establecen inmortalización en el huésped a nivel de los ganglios y cuando el sistema inmune está alterado o disminuido el virus ataca.

Los virus se caracterizan por ser muy pequeños y varían de tamaño de 20 a 300 nm de diámetro, el virus con menor tamaño es el parvovirus con 20 nm de diámetro y el virus con mayor tamaño es el poxvirus con 300 nm de diámetro (1).

Estructuralmente los virus contienen un ácido nucleico que pueden ser de ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN) rodeada por la cápside, además algunos virus poseen una envoltura que está constituida por: membrana, lípidos, proteínas y glucoproteínas. Los virus con envoltura son más sensibles porque para que su membrana se mantenga activa necesita un medio acuoso para transportarse como (aerosoles infecciosos, secreciones, sangre), los virus sin envoltura o desnudo pueden resistir a la desecación, al ácido del estómago, desinfectantes convencionales. La respuesta inmunitaria del hospedador frente a los virus tiene como objetivo frenar o bloquear la infección mediante los interferones tipo I en la inmunidad innata y los anticuerpos neutralizados por parte de la inmunidad adaptativa, para eliminar las células infectadas actúan los linfocitos NK en la respuesta innata y los linfocitos citotóxicos en la respuesta adaptativa (VER FIGURA 27) (2).

Figura 27. Virus con envoltura o sin envoltura



Fuente: Elaboración propia.

Respuesta Inmune

Inmunidad Innata: Inicia con el reconocimiento de PAMP y conduce a producir los efectos antivirales, ejemplos varios receptores de PAMP detectan moléculas de bicatenario ARN (dsRNA) lo cual induce a los IFN tipo I (IFN- α e IFN- β) que son los principales en actuar frente una infección viral, el IFN- α es secretado por los macrófagos, linfocitos B y esencialmente por las células dendríticas plasmocitoides, los IFN- β es secretados por los fibroblastos y células endoteliales (3).

Los interferones de tipo I intervienen en la infección contra los virus de ARN y ADN, los cuales inhiben la replicación vírica en las células infectadas (4).

Los linfocitos Nk cumplen la función de aniquilar a las células infectadas producida por varios virus los cuales son de gran importancia frente la inmunidad innata debido a que si no se lograr matar a estas células, luego interviene la inmunidad adaptativa (4).

Inmunidad adquirida: En esta inmunidad intervienen los anticuerpos los cuales bloquean la unión y entrada de virus en las células del huésped y por los linfocitos T citotóxicos se encargan de quitar la infección matando a las células afectadas como se ha mencionado anteriormente (2).

- **Inmunidad celular:** Normalmente los LT no captan a los virus en estado libre, pero si lo hacen cuando los péptidos virales están compuesto de 10 a 20 aminoácidos que son expuesto gracias a las moléculas del sistema del antígeno leucocitario humano tipo I (HLA-I) y al reconocerlos producen IFNs, TNF y activan los LB para que produzca anticuerpos contra el virus para cuando exista una reinfección los LB no dejen ingresar a los virus debido a que crea memoria y anticuerpos (5).
- **Inmunidad humoral:** Consta de los LB que reconocen virus libre gracias a los anticuerpos, los anticuerpos no permiten que las particulares virales se unan a las células y así no logre infectar y causar enfermedades.

Infecciones agudas

1. Infecciones rápidas: Pertenecen a los tipos de virus del resfriado común (rinovirus), en el cual el virus es eliminado por el sistema inmune del hospedero.

2. Infecciones sistémicas: Son virus responsables de las frecuentes infecciones de la niñez, como varicela, sarampión, paperas y rubéola, los cuales suelen generar resistencia inmune de por vida.

3. Infecciones virales persistentes: Estas pueden ser:

a) latentes: los virus entran en estado latente como su nombre lo menciona y esto ocurre como ejemplo con los virus varicela-zoster y herpes simple 1 (HSV-I) y estos pueden reactivarse años más tarde o por algún proceso de inmunosupresión.

b) crónicas: pueden mantenerse sin necesidad de causar una enfermedad visible, así como sucede con el virus de la hepatitis B en aquellos portadores sanos.

c) Infección crónica y neoplasia: después de años de una infección persistente la célula infectada sufre una transformación maligna. Por ejemplo, un hepatoma desarrollado posterior a una infección latente de virus de las hepatitis B o C, la leucemia por el HTLV-I y el desarrollo de linfoma por el virus EB.

Evasión de la respuesta inmune

Los virus utilizan varias estrategias para evitar la respuesta inmune y así persistir en el ser humano (2).

- Los virus del herpes simple, varicela-zoster y virus citomegalovirus contienen proteínas las cuales se unen a los anticuerpos del huésped de manera inadecuada interrumpiendo la respuesta inmune.
- Los virus varicela-zóster y rubéola ingresan a los órganos privilegiados donde normalmente no existe respuesta inmune.
- El virus de Epstein-Barr utiliza el receptor de complemento 2 (CR2) infectando a los linfocitos B.
- El flavivirus y VIH usan el CR3, el VIH cuando se encuentra opsonizado con anticuerpos y los factores de complemento ingresan a las células con más facilidad por CR3.
- El virus de la influenza modifica antígenos
- El citomegalovirus inhibe la expresión de moléculas (HLA-I), haciendo que los linfocitos CD8 no puedan combatir las células del virus porque está oculto.
- El sarampión también inhibe la expresión de moléculas (HLA-I) y estimula la formación de sincitios celulares permitiendo el pase de una célula a otra sin exponerse a los anticuerpos o linfocitos T citotóxicos.
- El virus del herpes simple elabora glicoproteína bloqueando la acción del complemento e impidiendo la activación del C3 y C5.
- El virus de la hepatitis C y los virus de la estomatitis vesicular destruyen una de las cadenas del receptor para los IFNs tipo I con el fin de interrumpir la acción protectora de estas citoquinas.

- El virus parainfluenza 2 altera la respuesta de Linfocitos TCD8 deteniendo la producción de granzimas.
- El orthopoxvirus elabora una proteína ligadora de la IL-18 el cual inhibe la producción de IFN γ por las NKs.
- El herpesvirus humano 8 (HHV 8) fabrica una proteína que interrumpe la liberación de la caspasa 8 para impedir la apoptosis de la célula que ha sido infectada.

Tabla 17. Mecanismo de evasión inmunitaria de los virus.

Mecanismo de evasión inmunitaria por virus	
Mecanismo de evasión inmunitaria	Ejemplos
Proteínas que se unen a los anticuerpos del huésped de manera inadecuada.	VHS, VVZ, CMV
Invaden sitios inmunoprivilegiados	VVZ, rubeola
CR2	EBV
CR3	Flavivirus, VIH
Modificación de antígenos	Virus de la influenza
Inhiben las moléculas (HLA-I)	CMV
Inhiben las moléculas (HLA)	Paramyxovirus
Estimula la formación de sincitios celulares	
Glicoproteína	VHS
Degradan cadenas del receptor IFNs tipo I	Virus de la estomatitis vesicular y VHC
Frenar la producción de granzimas	Virus parainfluenza 2
Proteína ligadora de la IL-18	Orthopoxvirus
Proteína que interfiere con la liberación de la caspasa 8	HHV8

Fuente: Elaboración propia.

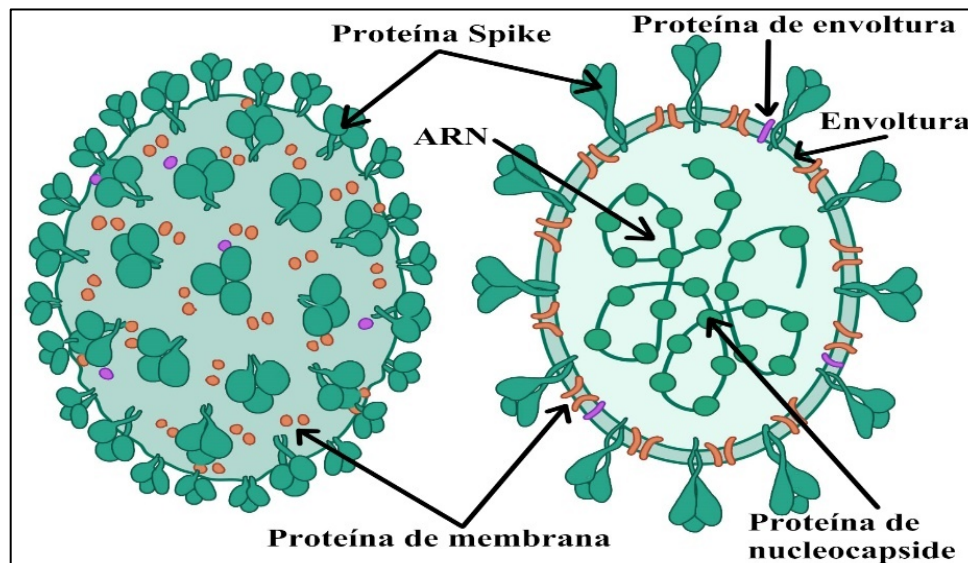
SARS-CoV-2 (COVID-19)

Estructura del coronavirus y su mecanismo principal para infectar

El SARS-CoV-2 es un β -coronavirus compuesto de una cadena sencilla de ARN, su estructura genómica presenta 29891 bases las cuales codifican 9860 aminoácidos, lectura en sentido positivo es decir que los genomas de ARN son traducidos por la propia célula hospedadora, por lo que en sí mismos son de carácter infeccioso, el virus no es segmentado presentando una cápside a manera de envoltura. La envoltura proteica presente en el virus es de 60-140 nm, de forma espiculada y esférica, siendo características principales de la familia de los coronavirus

que a diferencia del SARS-CoV-2, el MERS-CoV y el SARS-CoV-1 presentan entre 27000 y 31000 bases (VER FIGURA 28) (6).

Figura 28. Estructura del SARS-CoV-2



Fuente: Elaboración propia.

El genoma del virus presenta cuatro proteínas esenciales: (6)

- Glicoproteína de superficie spike (S)
- Proteína pequeña de la envuelta (E)
- Proteína matriz de la membrana (M)
- Proteína de la nucleocápside (N)

La principal vía de entrada que utiliza el SARS-CoV-2 en nuestras células es el receptor ACE-2 o más conocido como enzima convertidora de angiotensina 2, este receptor se expresa en las células epiteliales presentes en alvéolos pulmonares, en los macrófagos alveolares y en los endotelios (6).

La glicoproteína S presente en el virus es la proteína clave en el proceso de infección ya que utiliza el receptor ACE-2 para entrar a nuestras células. Esta glicoproteína presenta dos subunidades (6):

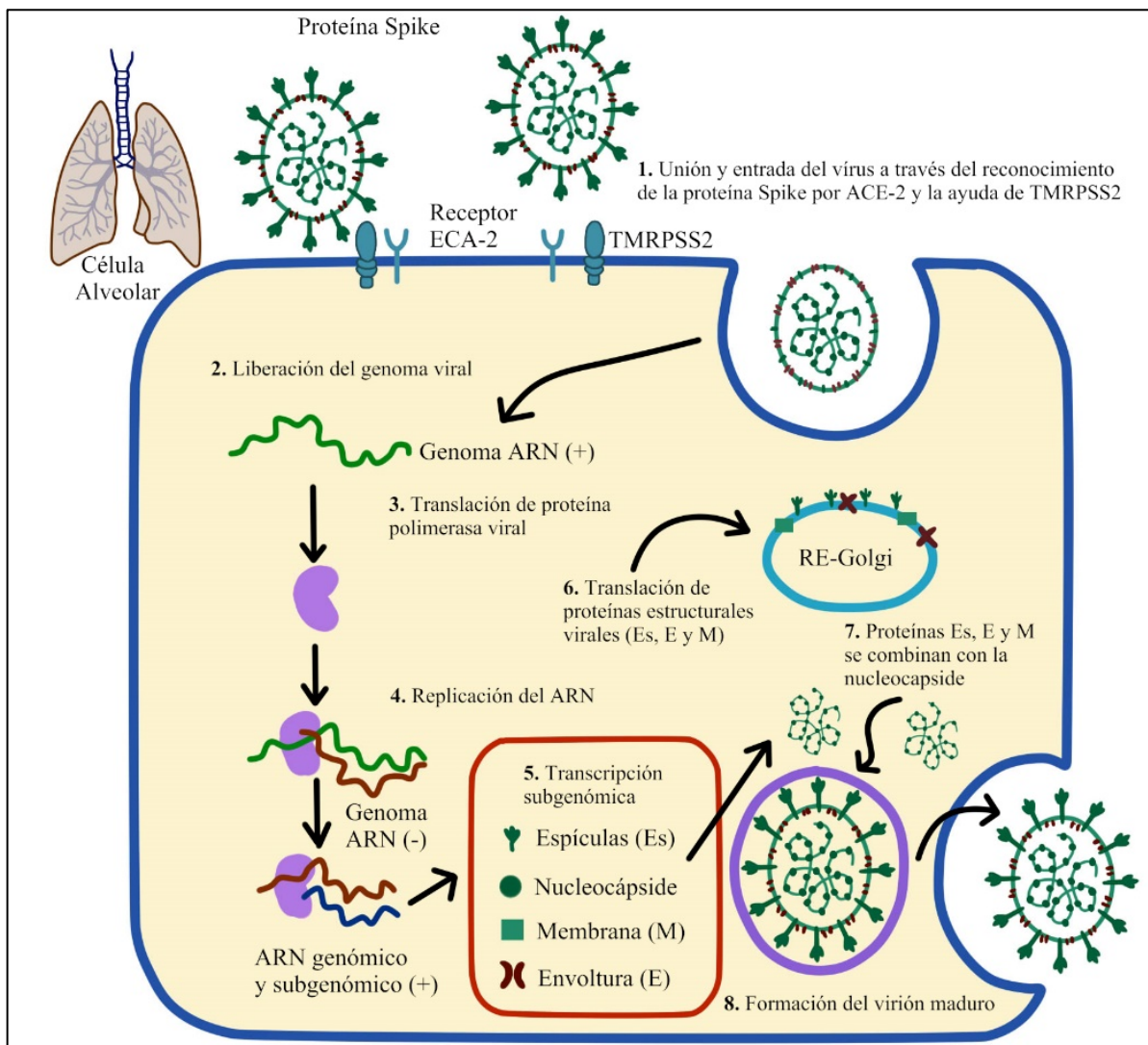
- **Subunidad S1.** - Se basa en el dominio de unión al receptor (RBD) y un dominio amino terminal. Este dominio determina en qué grado está la unión con el receptor ACE-2.
- **Subunidad S2.** - Expone una región con una proteína de fusión denominada FP y dos regiones HR1 y HR2, repetida siete veces.

El mecanismo de infección (VER FIGURA 29) se da inicio con la unión del dominio de unión al receptor de la subunidad S1 a ACE-2, el cual activa la endocitosis, produciendo un endosoma donde la subunidad S1 es dividida, saliendo el dominio de fusión de la subunidad S2 que se

pliega sobre sí misma para unir HR1 y HR2, produciendo la fusión de la membrana y consecuentemente la liberación del virión al citoplasma. En comparación al SARS-CoV-1, el SAR-CoV-2 tiene un dominio adicional en la configuración de su proteína S, haciéndolo más susceptible de ser dividido por proteasas como TMPRSS2 o la furina, encontradas en la membrana de la célula huésped, lo que provoca la división de diferentes estructuras de la proteína S, siendo un criterio que podría demostrar por qué es más infeccioso que otros coronavirus (6).

Se ha expuesto que la presencia de TMPRSS2 es fundamental para que el virus entre a las células del huésped. Por lo tanto, el mecanismo de bloquear la proteína S como la TMPRSS2 representan dianas terapéuticas para el progreso y desarrollo de fármacos para nuevos tratamientos y prevención de la enfermedad (6).

Figura 29. Mecanismo patogénico del SARS-CoV-2



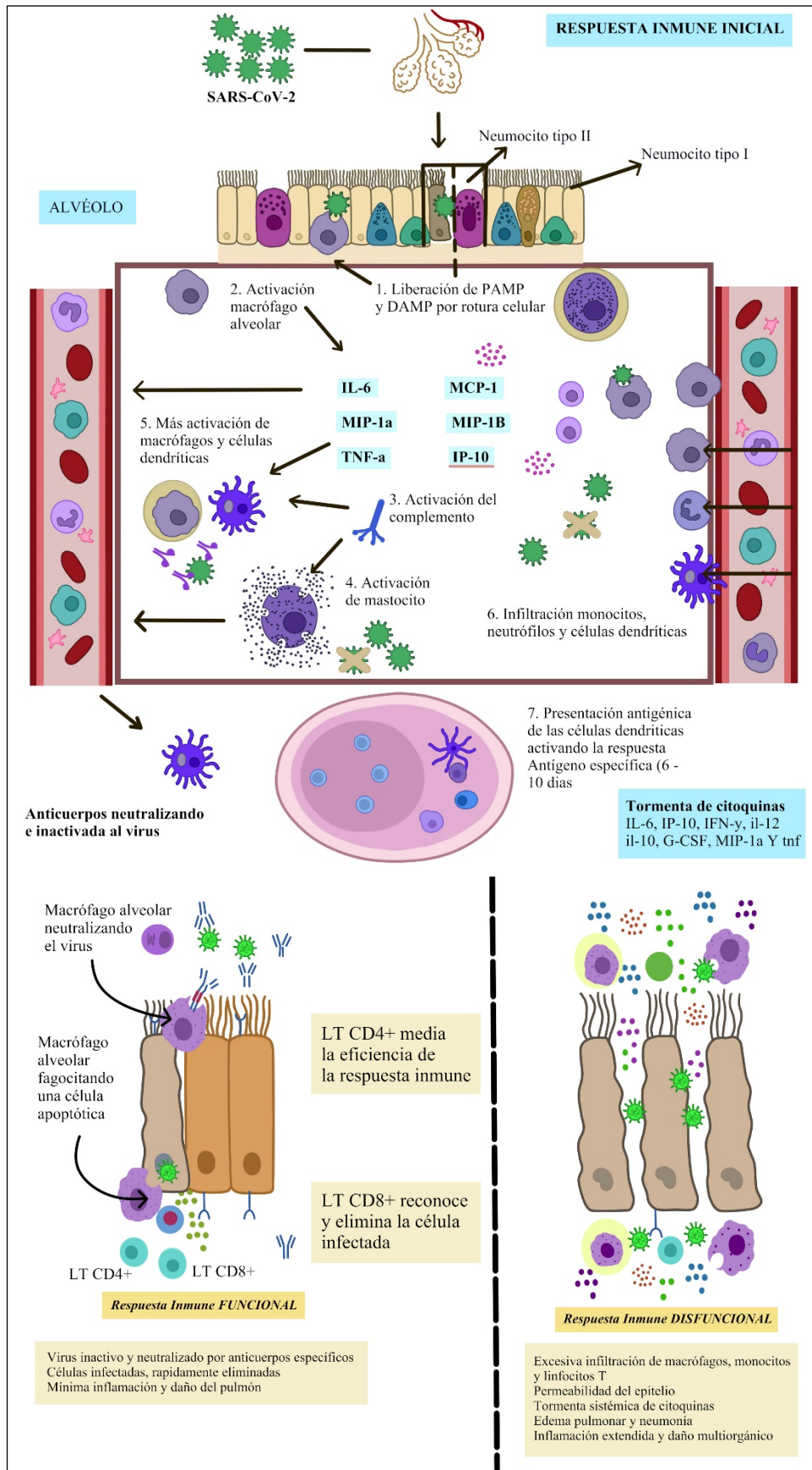
Fuente: Elaboración propia.

Mecanismos inmunológicos de la fisiopatología de la COVID-19

El sistema inmune no actúa ni funciona de la misma manera en todos los seres humanos, y el motivo es claro, ya que es un sistema concebido a lo largo de la vida. La gravedad que se presenta en los pacientes por la COVID-19 es gracias a la clara infección por el virus, pero también al envejecimiento del sistema inmune, aunque la respuesta es heterogénea en cada individuo (VER TABLA 18). El virus inicia la infección en células epiteliales presentes en las vías respiratorias, neumocitos tipo 2, células endoteliales y en los macrófagos alveolares, todos estos tipos celulares tienen algo en común, el receptor ACE2. El SARS-CoV-2 utiliza estas células para replicarse las cuales serán destruidas o simplemente estresadas, lo que permite el desarrollo del ciclo viral, favoreciendo su transmisión a células próximas, por lo que empiezan las señales de alarma, las cuales serán detectadas por los macrófagos alveolares, mastocitos, células dendríticas, y células natural killer junto a otros mecanismos humorales como el sistema del complemento, anticuerpos naturales o previamente inducidos. Las neumonías e infecciones víricas previas, condicionan a la presencia de linfocitos T memoria y anticuerpos inducidos secretados por células B plasmáticas en la fase inicial de la infección por SARS-CoV-2, siendo mecanismos clave que ayudan en los procesos de mejora del paciente. Los macrófagos alveolares al ser activados liberan de manera rápida citocinas proinflamatorias como la IL- β , IL-6, TNF- α y la IL-8, las cuales afectarán a la composición y permeabilidad molecular de los endotelios alveolares (6).

Existen otros mecanismos y componentes inmunológicos que participan en la respuesta contra el virus como la activación de los mastocitos que son los encargados de liberar histaminas, produciendo anafilotoxinas C3a y C5a o anticuerpos sean estos naturales o inducidos. Como respuesta, se produce un reclutamiento de células inmigrantes que amplifican la inflamación inicial. Las primeras células que se extravasan son los neutrófilos y los monocitos que son rápidamente diferenciados a macrófagos, que reemplazarán a los macrófagos alveolares y la presencia de nuevas células dendríticas, renovando de nuevas células inmunes al tejido respiratorio. Las células presentadoras de antígeno profesionales (células dendríticas) recogen las partículas del virus, maduran y migran a los órganos linfoides secundarios más próximos, donde activarán a los linfocitos T colaboradores (Th) y citotóxicos (Tc), que serán reclutados entre 6 y 10 días después de la inflamación del epitelio alveolar, donde se encargarán de la respuesta defensiva liberando amplias cantidades de citocinas y eliminando las células infectadas. A su vez, las células T cooperadoras foliculares (Tfh) trabajan junto a las células B en los OLS, para que produzcan cambio de isotipo y elaboren anticuerpos más específicos para el virus (VER FIGURA 30) (6).

Figura 30. Fisiopatología de la COVID - 19



Fuente: Elaboración propia.

Tabla 18. Inmunopatogenia de la COVID – 19

Población celular/evento inmunológico	Pacientes asintomáticos o moderados	Pacientes graves (14%)	Pacientes críticos (5%) 1-2% mortalidad
Carga viral	Moderada	Elevada	Muy elevada
Macrófago alveolar (activación)	Moderada	Elevada	Muy elevada
Macrófago derivado de monocito M1 y M2 (activación)	Moderada	Elevada	Muy elevada
IL-6 (niveles)	Moderada	Alto	Muy alto
Neutrófilos (niveles)	Moderada	Elevada	Muy elevada
Sistema de complemento (activación)	Moderada	Elevada	Muy elevada
NK (niveles-activación)	Moderada	Baja	Muy baja
MHCI y MHCII (función APC)	Normal	Alterada	Muy alterada
Linfocitos T (niveles)	Moderada	Baja	Muy baja
Linfocitos Th (secreción de citocinas)	Moderada	Alterada/elevada	Alterada/muy elevada
Linfocitos Tc (capacidad citotóxica)	Moderada	Baja	Muy baja
Linfocitos B extrafoliculares (generación de anticuerpos opsonizantes/neutralizantes)	Moderada	Elevada	Muy elevada
Linfocitos B foliculares (generación de anticuerpos opsonizantes/neutralizantes)	Elevado	Alterada/elevada	Alterada/elevada
Síndrome de liberación de citocinas (niveles)	Moderada	Alto	Muy alto

Fuente: Elaboración propia.

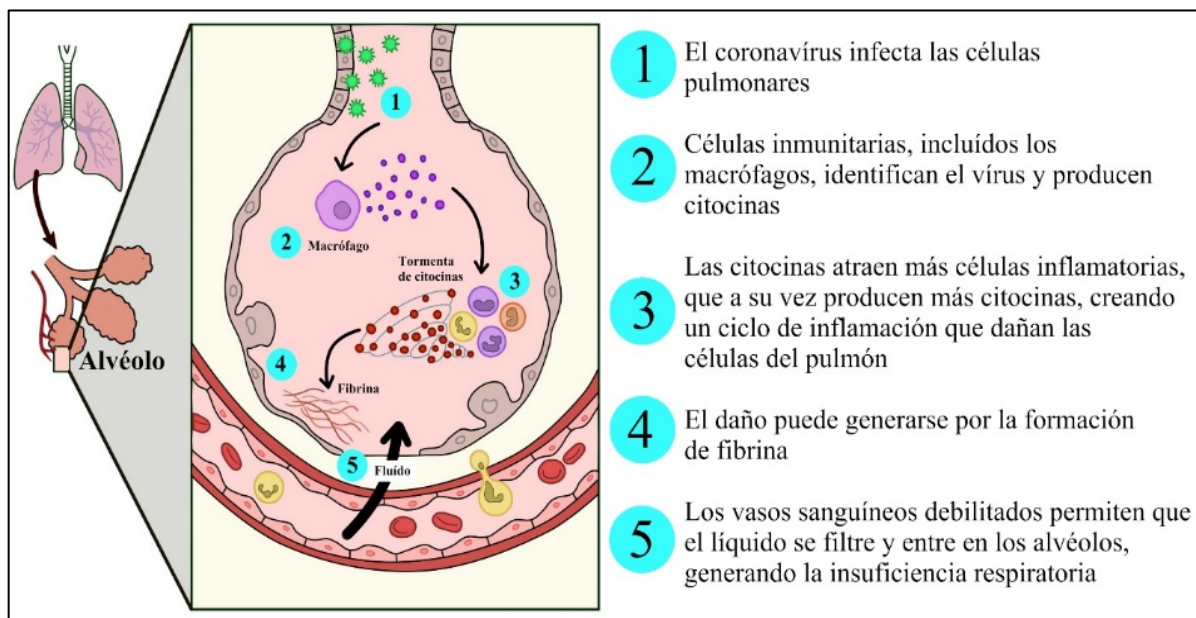
Psiconeuroinmunoendocrinología y COVID-19

Cuando hablamos de la sintomatología de la COVID-19 no hacemos referencia solo a las alteraciones somáticas, también van de la mano con esta enfermedad manifestaciones psicopatológicas, tales como miedo, frustración, enojo, desorganización, ambivalencia, tristeza que puede llevar a episodios depresivos o ansiosos, aburrimiento o síndrome de estrés post-traumático (7).

Esta relación entre alteraciones psiquiátricas y somáticas se debe a la interacción entre numerosos factores los cuales dependen del virus, el huésped y el ambiente en donde estos conviven, esta interacción es la que tiene un impacto en los sistemas principales que se encargan de la homeostasis del organismo: el sistema nervioso, endocrino e inmune (7).

La tormenta de citocinas (VER FIGURA 31) que se genera en la fisiopatología de la enfermedad es clave en esta relación de sistemas, ya que estas citocinas son las que se han observado asociadas a manifestaciones psiquiátricas. Un ejemplo claro es la IL-6, la cual se ha evidenciado su aumento en enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia y la depresión. A su vez, las citocinas son capaces de producir niveles altos de neurotransmisores como la noradrenalina, serotonina y epinefrina, cambios que están directamente relacionados a alteraciones psicológicas (7).

Figura 31. Proceso tormenta de citocinas



Fuente: Elaboración propia.

Un gran porcentaje de las personas que vivieron este cambio abrupto de estilo de vida durante la pandemia presentaron episodios de estrés, este estrés crónico produce a nivel endocrino cantidades elevadas de cortisol lo cual tiene efectos inmunosupresores como resultado del desequilibrio de la producción de citocinas, a su vez con disminución de células inmunocompetentes y el aumento de mecanismos inmunosupresores por medio de las células Treguladoras, haciendo a los individuos más susceptibles a la infección por medio de este virus y a futuras complicaciones (7).

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

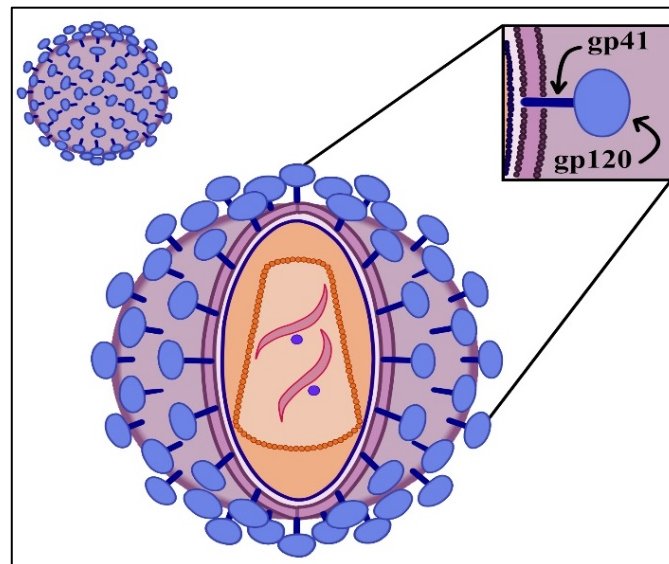
Receptores de los virus

Todos los lentivirus de primates, familia a la que pertenece el virus de la inmunodeficiencia humana, utilizan a la molécula CD4 como receptor, esta molécula es encontrada en los linfocitos T y macrófagos. Además del receptor CD4, para que el virus entre en la célula necesita interactuar con un correceptor, y este a su vez genera cambios en el propio virus,

activando la molécula de fusión gp41 e iniciando el mecanismo de fusión con la membrana. Otro de las moléculas de fusión importantes en este mecanismo es la gp120 (VER FIGURA 32) (8).

Las quimiocinas también tienen un papel fundamental en el ingreso del VIH-1. El receptor CCR5 de las quimiocinas (RANTES) constituyen el correceptor que más destaca en la infección vírica del VIH en los macrófagos, en un inicio las moléculas del virus son más afines a estas, pero con el transcurso de la infección el papel predominante pasa a los linfocitos T CD4 (8) (1).

Figura 32. Estructura del VIH



Fuente: Elaboración propia.

El receptor de las quimiocinas SDF-1, se convierte en el correceptor CXCR4, característico del linfocito T CD4, para que el virus cumpla su proceso dentro de esta célula. Esta mayor afinidad se ve reflejada en estadios más avanzados de la infección por VIH (8).

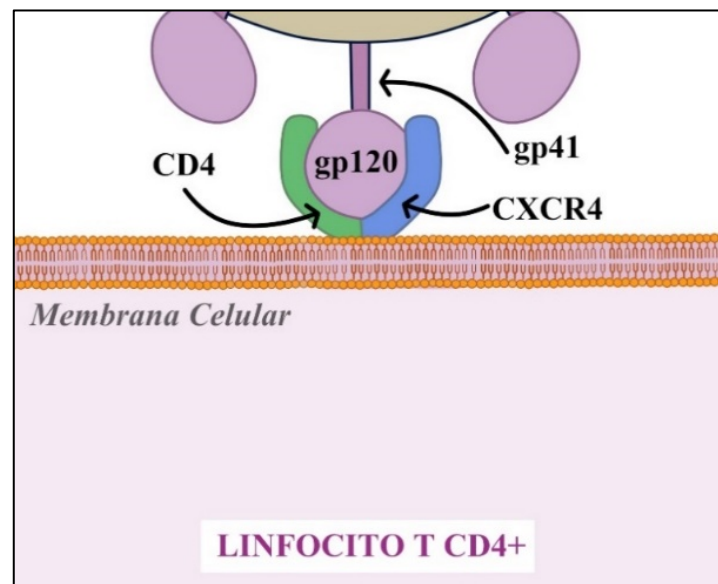
Las células del colon, cuello uterino, así como timocitos, linfocitos y macrófagos contiene receptores de quimiocinas que son utilizados por el VIH para penetrar en la célula. Las personas que tiene mutaciones de las proteínas receptoras de quimiocinas antes descritas pudieran estar protegidas, o al menos retrasar la propagación de la enfermedad (8).

Aspectos patológicos

La característica más importante de la infección, es la disminución del recuento linfocitario T, cooperadores e inductores, a consecuencia de la propia replicación del virus en este tipo celular, y la muerte de linfocitos T por vías indirectas. En un principio la infección tiene tropismo por los macrófagos. Sin embargo, al evolucionar la infección los virus M-trópicos se sustituyen por los T-trópicos (linfocitos T) (1).

Son grandes las consecuencias debido a la destrucción de los linfocitos T CD4, ya que estos tienen funciones fundamentales en la respuesta inmunitaria. Solo una fracción de linfocitos T CD4 es infectada de forma productiva, pero muchas de estas células infectadas son destruidas, sin embargo, una pequeña parte de los linfocitos sobrevive, y recuperan su estado de memoria en latencia. En estas células con memoria, aún de forma pequeña o nula, la expresión del gen viral persiste y de esta forma se convierte en un reservorio estable para el virus (VER FIGURA 33) (1).

Figura 33. Patogenia del VIH



Fuente: Elaboración propia.

Monocitos y macrófagos

Varios subgrupos de monocitos en su superficie expresan el antígeno CD4, y es por esto que se fijan al virus. El correceptor del virus, de los monocitos y macrófagos para esta infección es el receptor CCR5 (1).

El monocito no presenta daños significativos por la infección vírica, además de permitir la supervivencia del VIH al interior de la célula, este puede funcionar de transportador a distintos órganos como el cerebro. Es por ello que se asocia a este grupo celular como el responsable de las manifestaciones como la demencia del SIDA (8).

Órganos linfoides

Los órganos linfoides intervienen directamente en el proceso de infección por el virus. La mayor parte de linfocitos se concentran en estos órganos, donde se presentan las respuestas específicas inmunitarias (1).

En la infección no tratada, y aún en la latencia, hay replicación del virus en los tejidos linfoides. El microambiente que se forma en los ganglios es óptimo para el virus. Al evolucionar esta infección, en etapas finales se altera la morfología de los ganglios linfáticos (8).

Inmunidad

Las personas que son infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana generan respuestas de ambos tipos, celular y humoral contra los antígenos víricos. Gran parte de personas producen antígenos que neutralizan el virus, dirigidos contra la glucoproteína de la superficie. No obstante, esta actividad es baja y muchos anticuerpos no poseen este mecanismo (8).

La glucosilación puede inhibir el proceso de unión al anticuerpo neutralizante con la proteína de superficie, además que esta glucoproteína puede presentar mucha variabilidad, lo que capacitaría al virus de resistencia ya que no serían reconocidos ante los anticuerpos. Las células Natural Killer (NK) también tienen parte en la inmunidad contra el VIH-1, ya que actúan sobre la gp120 (VER TABLA 19) (8) (1).

Tabla 19. Medios del VIH para escapar del sistema inmunitario.

Característica	Función
Infección de linfocitos y macrófagos	Inactivación de un elemento clave de las defensas inmunitarias
Inactivación de linfocitos cooperadores CD4	Pérdida del activador y controlador del sistema inmunitario
Variación antigénica de gp120 (a través de mutación)	Elusión de la detección de los anticuerpos
Glucosilación amplia de gp120	Elusión de la detección de los anticuerpos
Diseminación intercelular directa y formación de sincitios	Elusión de la detección de los anticuerpos

Fuente: Elaboración propia.

VIRUELA DEL MONO (MONKEYPOX)

El virus de viruela símica o viruela del mono, es una especie de Orthopoxvirus. Por primera vez la enfermedad fue hallada en monos en cautiverio, en el año 1958 (8).

El MPXV pertenece a un grupo de virus conformados de ADN de doble cadena de tamaño grande, que prolifera en el citoplasma de las células afectadas, y es completamente independiente del núcleo celular (9).

Inmunopatogenia

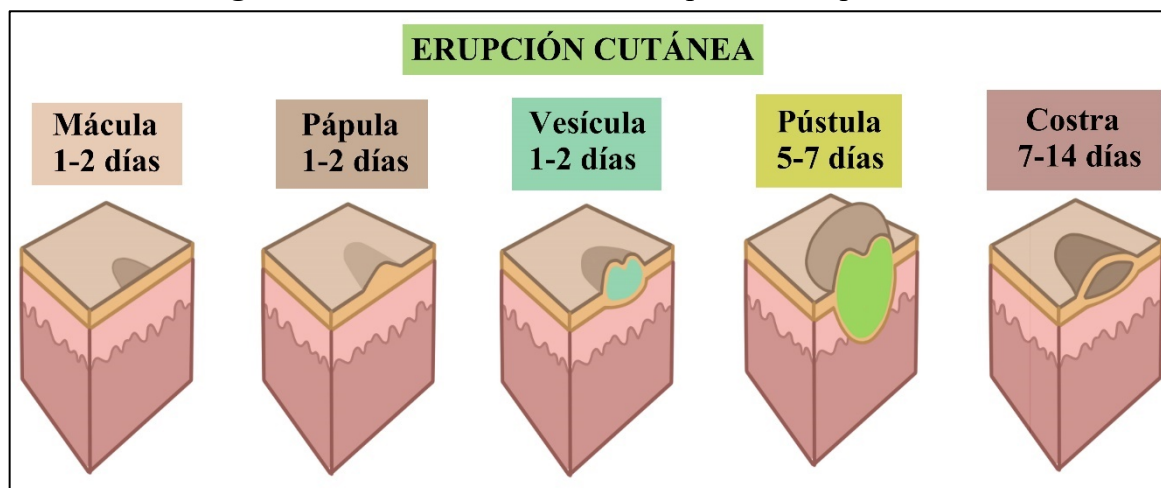
Las partículas infecciosas de la viruela del mono (MPXV) que infectan a las células están presentes en dos formas: el virión maduro (MV) de membrana simple y el virión envuelto (EV) de membrana doble. Ambos virus codifican una diversidad de moléculas que intervienen con las respuestas inmunitarias tanto innata como adaptativa (9).

Los sistemas de defensa del hospedero, que se encuentran comprometidos son el sistema del complemento, el sistema de interferón, las respuestas inflamatorias y la apoptosis (10).

Estimulan una proliferación excesiva de todas las subpoblaciones de células natural killer en los ganglios linfáticos y sangre, inhiben la activación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ cuando interactúan con los monocitos infectados, lo que impide la liberación de mediadores citotóxicos e inhiben la secreción de interferón-gamma (INF- γ) y factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α) en estas células, lo que limita la eliminación viral (9).

Las viroquinas son un grupo de péptidos secretados que se asemejan a las citoquinas de la célula hospedera, y, por tanto, interfieren con ellas, en la vía de señalización del receptor de la interleucina 1, y en particular con los linfocitos T. Los viroceptores, se unen y secuestran ligandos de linfocitos T, receptor de tipo *toll* (TLR) (10).

Figura 34. Manifestaciones cutáneas provocadas por el VIH



Fuente: Elaboración propia.

Se identificó que MPXV produce la proteína trunca MPXV3E, la que inhibe la fosforilación de PKR interfiriendo en la respuesta antiviral de los interferones de tipo I25 (9).

Tabla 20. Características de los POXVIRUS.

Características propias de los Poxvirus
<ul style="list-style-type: none">Los poxvirus son virus de gran tamaño y complejos, es así que tienen una forma oval o de ladrillo con estructura interna.

- Los poxvirus contienen ADN lineal bicatenario, sin embargo, a pesar de ser de ADN, se replican en el citoplasma.
- Estos virus son capaces de codificar y transportar las proteínas necesarias para la síntesis del ARNm, síntesis de ADN, evasión inmunitaria y digestión de nucleótidos.
- Los virus adquieren su membrana externa al ensamblarse en los cuerpos de inclusión.

Fuente: Elaboración propia.

La proteína BR-203 que inhibe la apoptosis en los linfocitos infectados, la proteína BR-209 que se une a la interleucina -1 β lo que impide su efecto proinflamatorio y la proteína MOPICE, que actúa como cofactor del factor I, facilitando la escisión de los componentes del complemento C3b y C4b26. También codifica proteínas que interfieren con los componentes mitocondriales de la cascada apoptótica e inhiben la activación de caspasas (9).

En distinción del virus de la viruela bovina, el virus de la viruela del mono no tiene interferencias con que se exprese el complejo de mayor histocompatibilidad (CMH), ni con su transporte interno en las células de las moléculas del CMH (10).

Virus del papiloma humano (VPH)

El virus del papiloma humano (VPH) causa una infección de transmisión sexual, por contacto piel a piel o mucosa a mucosa. Es catalogado como la enfermedad transmitida sexualmente más frecuente. Este virus es considerado como un agente responsable de cáncer, verrugas, condilomas, entre otras lesiones genitales. Existen más de 200 tipos de VPH, alrededor de 100 tipos afectan distintas partes del cuerpo y aproximadamente 30 afectan a los genitales, tanto en mujeres, como en hombres; de estos tipos, aproximadamente 14 tipos son considerados de alto riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino y por ello se les denomina oncogénicos (11).

La infección por el virus del papiloma humano puede ser de alto o bajo riesgo. Las infecciones de bajo riesgo, pueden causar verrugas, que tienden a desaparecer solas o ser tratadas en la consulta; por otro lado, las infecciones de alto riesgo, que por lo general no causan síntomas, pueden durar muchos años y son las causantes de cáncer. Varios estudios señalan que el riesgo de infectarse por VPH, tanto para los hombres como para las mujeres es del 50%. Los datos epidemiológicos afirman que el riesgo de infección por VPH permanece mientras la persona mantenga una vida sexual activa, y en cambio el riesgo disminuye con la edad. La mayoría de las infecciones por este virus son asintomáticas o subclínicas y se vuelven indetectables en el tiempo (11).

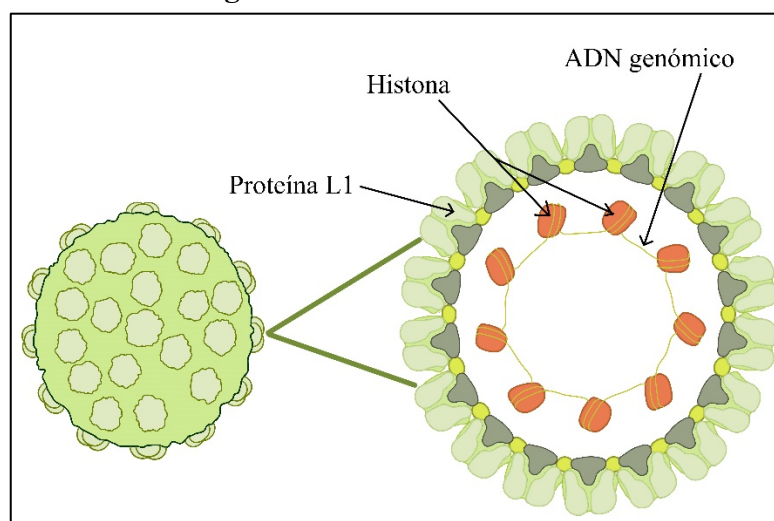
Hitos históricos del VPH

Esta enfermedad no es nueva. Los antiguos griegos y romanos ya la reportaban y a inicios de 1900 el italiano Giuseppe Ciuffo encontró que un filtrado de células libres infectadas podía producir estas verrugas. Posteriormente, R.Shope y E.W.Hurst demostraron que los papilomavirus pueden causar carcinoma de piel usando un modelo de conejo y unos años más tarde la presencia del virus pudo ser comprobada visualmente mediante microscopía electrónica por M.J. Strauss en 1949 (12).

Desde 1842 se comenzó a asociar al VPH con el cáncer cervicouterino, siendo Domenico Rigoni-Stern quien consideró a la actividad sexual como factor de riesgo para dicho cáncer. Sin embargo, no fue hasta 1983 que se señaló al VPH como el factor de riesgo, cuando Harald zur Hausen secuenció el ADN del VPH 16 de cerca de 60% de muestras de tejido con cáncer. Inicialmente, el investigador Harald zur Hausen se centró en el virus del herpes simple tipo 2, pensando que podría ser el causante del CaCu pero, posterior a al hallazgo de ADN de VPH en sus muestras comenzó la búsqueda de VPH en cualquier lesión cervical, encontrando que las secuencias de ADN no eran idénticas y nombrándolas según el orden de aparición del subtipo. El VPH tipo 18 se detecto un año luego de haber sido detectado el tipo 16. Al proseguir su investigación, el grupo de zur Hausen descubrió otros tipos virales y mecanismos moleculares en los que los VPH participan en la carcinogénesis. Desde entonces, diversos trabajos de investigación han remarcado la importancia del VPH en el desarrollo de CaCu y, además, han presentado las variantes relacionadas a estos procesos de transformación, permitiendo la implementación de herramientas para el diagnóstico y tratamiento de esta notable problemática de salud (12).

Estructura

Figura 35. Estructura del VPH



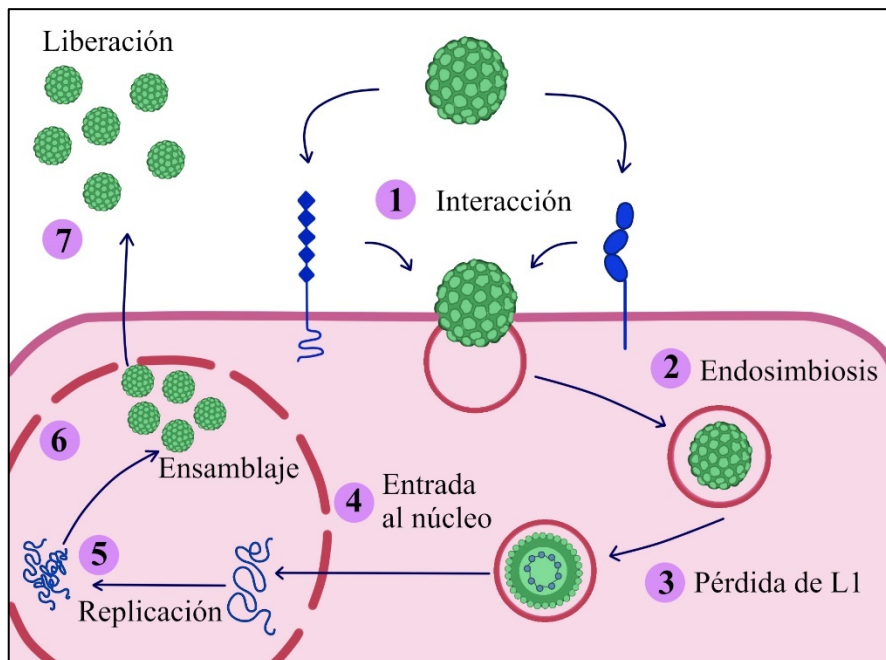
Fuente: Elaboración propia.

El VPH es un virus pequeño, contiene ADN de doble cadena asociado con proteínas similares a las histonas y se encuentra protegido por una cápside icosaédrica, no tiene envoltura y mide aproximadamente 60 nm de diámetro, se encuentra constituida por 72 capsómeros pentaméricos de la proteína más abundante (L1), otra proteína de la cápside denominada L2. A pesar de que la familia del VPH representa un grupo de virus heterogéneo, estos comparten su estructura y organización del genoma que contiene aproximadamente 8000 pb y alberga un promedio de ocho marcos de lectura abiertos, dividido en tres regiones (12):

- La región temprana (E) codifica genes que son necesarios para el ciclo viral y con un papel importante en la transformación celular (E1, E2, E4, E5, E6, E7 y E8).
- La región tardía (L) codifica las proteínas de la cápside L1 y L2.1
- La región larga de control (LCR), es una región no codificante que contiene el origen de replicación y sitios de unión al factor de transcripción que contribuyen a regular la replicación y transcripción de genes. Además, en la replicación, síntesis y liberación de viriones, juegan un gran papel las proteínas E1, E2, E4 y E5, E6 y E7.

Ciclo replicativo

Figura 36. Ciclo replicativo del VPH



Fuente: Elaboración propia.

Los virus de papiloma humano pueden ingresar al cuerpo a través de lesiones debido a su alta especificidad por las células epiteliales y en estas células es donde se lleva a cabo la síntesis de partículas virales (12).

La introducción de los viriones en la célula se realiza gracias a la interacción entre la proteína L1 de la cápside del virus y el sulfato de heparina o el receptor sindecano 3 en la membrana celular. Ambos, el sulfato de heparina y el receptor sindecano 3, son glucoproteínas presentes en el tejido de mamíferos y con funciones biológicas de unión a proteínas para regular procesos biológicos. En esta interacción se produce un cambio conformacional en la cápside del virus, permitiendo su endocitosis, esta internalización puede tomar de 2 a 4 horas. Además, se tienen indicios de la participación de la proteína nexina 17 que provoca una inhibición en la ruta de la cápside hacia los lisosomas, evitando la degradación del virus. Posteriormente, se produce un desprendimiento parcial de la proteína L1 en el endosoma de la célula, liberando al genoma y a la proteína L2, permitiendo su migración hacia el núcleo por el citoplasma en asociación con la dineína. Una vez dentro del núcleo, el genoma es transcrito en una serie de procesos complejos, iniciando con la expresión de las proteínas E1 y E2 que se mantienen entre 20 y 100 copias por célula, creando un control en el número de copias del genoma viral. Las proteínas E1 y E2 forman un complejo que se encarga de reclutar la maquinaria celular necesaria para la replicación de genes, de tal manera que inducen la proliferación de los virus haciendo más susceptibles a las células a ser infectadas. En cambio, E5, E6 y E7 permiten que la infección se prolongue, así como en caso de que el VPH sea de alto riesgo dichas proteínas degradarán proteínas supresoras de tumores favoreciendo el desarrollo del cáncer. Por último, E4 regula a los genes L1 y L2 para el ensamble y cápside de viriones. También participa en la maduración viral y en la salida de los viriones. Sin embargo, una característica importante de los virus de alto riesgo es que su genoma se integra al genoma de la célula, conllevando a lesión de cáncer invasivo (12).

Respuesta del sistema inmune frente al VPH

Este virus logra penetrar la célula ya que posee proteínas de L1 y L2 que son muy similares al heparán sulfato (sulfato de heparina) y puede pasar desapercibido por los receptores de dicha célula, al ingresar el virus se apodera de la maquinaria de la célula insertando su ADN en el núcleo, poniendo información para realizar una transcripción de sus proteínas para así crear nuevos viriones durante este proceso quedan proteínas virales en el citoplasma de su célula y son ubiquitinizadas para posteriormente ir al proteosoma quien proteoliza por sus unidades catalíticas a las proteínas y las fragmenta en péptidos de 8 a 10 aminoácidos y TAP 1 y TAP 2 abren canales para que el péptido logre llegar al HLA-1 que se encuentra en el retículo endoplasmático rugoso quien se envuelve en una vesícula endocítica dirigiéndose a la superficie de la célula y por último se expresa realizando una presentación de antígenos al linfocito TCD8+ por medio de su TCR quien hará citotoxicidad de esta célula infectada (13).

Por otro lado, en ocasiones en las que el virus impide la expresión de HLA se activa la citotoxicidad por los NK, células de las cuales tienen receptores activadores que reconocen carbohidratos de membrana de esta célula infectada y receptores inhibidores que se encargarán de reconocer HLA, como en este caso no está, dará paso a que la NK polarice sus gránulos hacia la señal las cuales tienen perforinas que rompen la membrana de la célula infectada y gran cimias que inducen a la apoptosis de la célula, estos cuerpos apoptóticos serán fagocitados por la célula dendrítica quien ya teniendo el fagolisosoma dentro realiza la presentación de antígenos por medio de HLA2 quien se encuentra en el retículo endoplasmático rugoso, su hendidura está bloqueada por un clip, el HLA se dirige hacia el fagolisosoma y allí el ambiente ácido lo degrada y hace que se me desbloquee, permitiendo el reconocimiento de un péptido a continuación se dirige a la superficie de la célula a través de una cisterna para presentar el péptido linfocito TCD4+ que tiene tres señales importantes, la primera es la activación del TCR, la segunda es dada por los receptores que activan la función del linfocito T y la tercera es el cambio de perfil de linfocito TCD4+ virgen es decir TH0 al linfocito TCD4+ - TH1 mediante la interleucina 12 p 70, el TH1 produce interferón gamma que potenciará la acción de la célula dendrítica y mantendrá activo el linfocito TCD8+.

Una de las cosas que podría suceder es el reconocimiento del ADN viral que se encuentra en el citoplasma de la célula infectada por medio del TLR9 que se encuentra ubicado en una vesícula celular, luego de este reconocimiento se desencadenará una cascada iniciada por el adaptador MYD88 lo que permite la llegada de IRAK 1-2 la cual será la primera quinasa que fosforila a TRAF6 que a su vez fosforila a IKK-B, esta fosforila a IKB, el cual es el inhibidor de NF – KB el cual una vez liberado va al núcleo dando señales de este para iniciar la transcripción de genes como citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión celular y moléculas presentadoras de antígeno.

El linfocito B que se encuentra en el órgano linfoide más cercano o en el tejido donde se está realizando la infección el cual posee receptores BCR que reconocen los antígenos virales, posteriormente el linfocito B hará expansión clonal quedando unos como linfocitos B de memoria y el resto se diferencia en las células plasmáticas, lo que da paso a producción de IgM, los linfocitos TCD4+ TH1 producen interferón gamma que induce el cambio de isotipo de IgM a IgG2, esta producción de anticuerpos da paso a citotoxicidad por las NK dependiente de anticuerpos, donde el anticuerpo reconoce los antígenos virales de la célula infectada donde llegan las células NK, quien polariza sus gránulos y por medio del CD16 induce apoptosis por las perforina y granzimas, creando cuerpos apoptóticos que serán fagocitados por la célula dendrítica.

Tratamientos y vacunas contra el VPH

Tratamientos

A pesar de que las verrugas desaparecen sin tratamiento alguno, no existe cura para la infección, de manera que es posible su reaparición en este u otros sitios. Dentro de los medicamentos más comunes para la eliminación de las verrugas están (12):

- **Ácido salicílico:** Actúa eliminando la verruga por capas.
- **Podofilox:** Actúa destruyendo el tejido en las verrugas genitales.
- **Ácido tricloroacético:** Actúa quemando las verrugas en las palmas de las manos, las plantas de los pies y los genitales.
- **Procedimientos quirúrgicos y de otros tipos:** Congelar con nitrógeno líquido, quemar con corriente eléctrica, eliminación quirúrgica, cirugía láser

Vacunas contra el VPH

La naturaleza asintomática de la infección por VPH supone un mayor riesgo debido a que, en ocasiones, puede evolucionar hasta convertirse en lesiones precancerosas que, si no se tratan a tiempo se transforman en cáncer.

En la actualidad, hay tres vacunas contra el VPH aprobadas por la OMS: bivalente, tetravalente y nonavalente. En cuanto a sus características, todas tres protegen contra los tipos 16 y 18, añadiendo que la tetravalente protege también contra el tipo 6 y 11 de VPH, causantes de verrugas genitales; y, la vacuna nonavalente, que además brinda protección ante los tipos 31, 33, 45, 52 y 58, que son de alto riesgo (12).

Se debe enfatizar el entorno de desigualdad en el que se desenvuelven las sociedades alrededor del mundo. Hay una clara diferencia entre los países desarrollados y los que están en vía de desarrollo, debido a que los primeros cuentan con muchos programas de vacunación contra el VPH, mientras que en los segundos tan solo existen de 14 a 84 programas de vacunación. Así, el 86% de los casos de cáncer de cuello uterino provienen de países de bajos recursos, y sólo el 14%. Además, según datos del 2012 en Latinoamérica el desarrollo de cáncer tiene una fracción atribuible de 7.1%; es decir, que 7.1% de estos tipos de cáncer están asociados a una infección por VPH. Este valor de 7.1% es lejano al de sus vecinos en Norteamérica con 1.8% (12).

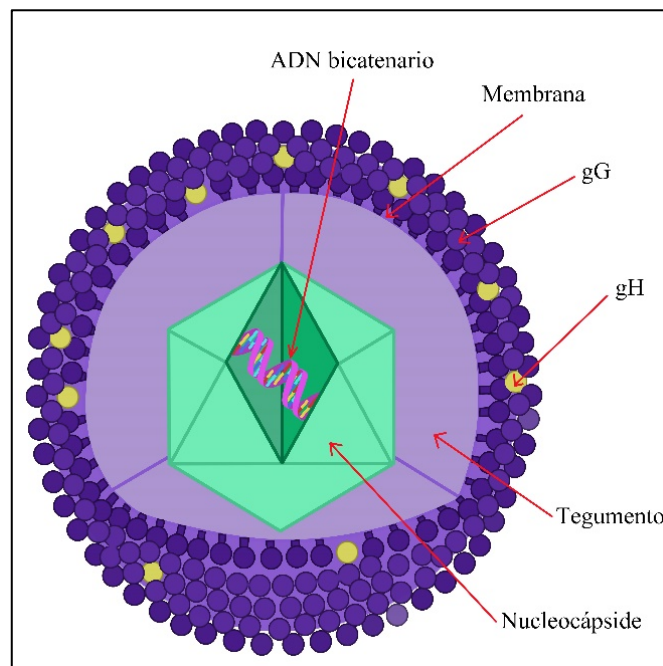
Citomegalovirus (CMV)

El citomegalovirus (CMV) es un virus de ADN de doble cadena, ubicuo, que pertenece a la familia Herpesviridae (VER FIGURA 37). Las principales vías de transmisión de este virus son los fluidos corporales, como la sangre (transfusiones y trasplantes de órganos), saliva,

orina, semen y leche materna. Por lo general, la infección inicial suele ser asintomática en el huésped con un sistema inmune competente, o puede presentarse con síntomas parecidos a los de la mononucleosis, tales como: fiebre, escalofríos, fatiga, malestar, dolor muscular, cefalea y erupciones cutáneas (pero estas solo en el caso de que el paciente haya estado tomando medicamentos de tipo penicilina) (14).

Después de la infección primaria, el virus se vuelve latente, prácticamente llega como a un acuerdo con el sistema inmune, pero esto condiciona a que el mismo siempre se mantenga alerta porque en el momento que el sistema inmune baje el CMV aprovechará esto y se reactivará ocasionando problemas más severos. Es por esto que la reactivación puede producirse en individuos inmunocomprometidos, dando lugar a afecciones como esofagitis, colitis, hepatitis, retinitis, encefalitis y neumonía por CMV (14).

Figura 37. Estructura del CMV



Fuente: Elaboración propia.

Características básicas del CMV

También conocido como herpes virus humano 5, HHV-5, por sus siglas en inglés. Proviene de la Familia Herpesviridae, Subfamilia Betaherpesvirinae y Género: Cytomegalovirus. Es un virus de ADN, de doble cadena y lineal (14).

Epidemiología

Aproximadamente el 60%–90% de los adultos tienen anticuerpos contra CMV (infección latente de por vida). La prevalencia aumenta con la edad y en cuanto a un origen étnico, se dice que hay mayor prevalencia en estadounidenses negros no hispanos y en estadounidenses de origen mexicano. Las tasas de positividad más altas también se asocian con: sexo femenino,

lugar de nacimiento fuera de Estados Unidos, bajos ingresos familiares y educación, hacinamiento en los hogares (14).

Patogénesis

La cepa de CMV asociada a la infección humana sólo se encuentra en humanos.

Transmisión:

- Contacto con fluidos corporales infectados
- Contacto sexual
- Transfusiones de sangre
- Trasplante de órganos
- Perinatal
- En el útero (durante la viremia materna)
- Durante el parto (por contacto con las secreciones vaginales)
- Leche materna
- Exposición ocupacional

Factores de riesgo del huésped:

- Los pacientes inmunocomprometidos tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por CMV.
- VIH/SIDA
- Pacientes trasplantados

Ciclo de replicación viral:

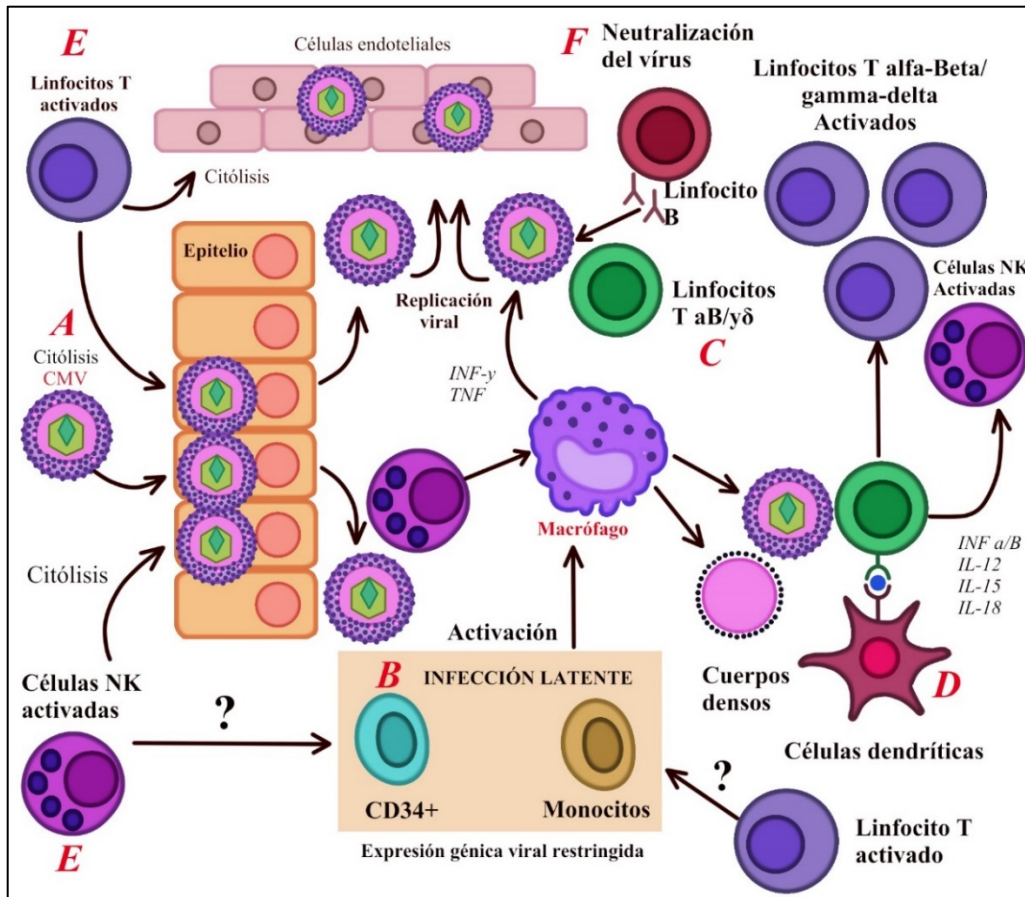
Las glicoproteínas virales se adhieren a los receptores de la célula huésped, ingresan por endocitosis o fusión con la membrana celular (poco claro). La cápside se transporta al poro nuclear y el ADN viral se libera en el núcleo. Posterior a esto se da la transcripción y replicación, la transcripción en el núcleo mientras que la elaboración de la envoltura en los ribosomas, para que después el aparato de Golgi se encargue del ensamblaje viral de ambas partes y posterior a esto se libere de la célula (15).

Fisiopatología

El virus infecta cualquier tipo de células epiteliales que contenga el receptor factor activador de plaquetas, luego se da la replicación viral dentro de estas células y lo curioso es que estas células infectadas comienza a sufrir deformaciones, pues se vuelven muy grandes y comienzan a formarse demasiadas inclusiones proteicas dentro del núcleo de dicha célula, lo cual dentro del punto de vista histopatológico es muy importante pues estas inclusiones hacen que el núcleo se asemeje a los ojos de un búho.

Luego de esto se produce una respuesta celular (la más importante para controlar la infección por CMV), pues el virus se hace latente en las células progenitoras mieloides en la médula ósea: Monocitos, Macrófagos y Linfocitos (VER FIGURA 38).

Figura 38. Mecanismo inmunológico frente al CMV



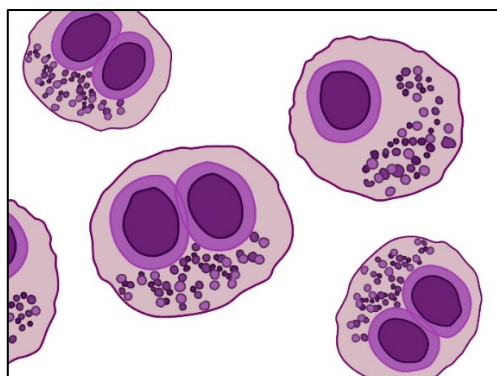
Fuente: Elaboración propia.

Patología

Las células infectadas por CMV:

- Aumentan su tamaño
- Contienen cuerpos de inclusión virales (en ojo de búho) (VER FIGURA 39).

Figura 39. Cuerpos de inclusión por CMV



Fuente: Elaboración propia.

Enfermedades Causadas por CMV

El espectro de presentaciones clínicas del CMV es diverso y depende del estado inmunitario del huésped (14).

- **Mononucleosis por CMV**

La mayoría de los pacientes inmunocompetentes serán asintomáticos. En la minoría que son sintomáticos, la presentación más común es un síndrome similar a la mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr. Presentación clínica común: fiebre, malestar, cefalea, mialgias, artralgias y erupción maculopapular eritematosa en pacientes expuestos a antibióticos betalactámicos. Presentación clínica menos común: faringitis, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia. El diagnóstico se basa en la presencia de linfocitosis con linfocitos atípicos, o mediante una prueba heterófila negativa (prueba monospot), serología de anticuerpos contra CMV o reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) para el ADN de CMV. El tratamiento en la mayoría de los casos es autolimitado y no requieren terapia antiviral (14).

- **CMV congénito**

Este virus forma parte del grupo de infecciones TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple y otros agentes). La mayoría de los lactantes con infección congénita por CMV son asintomáticos al nacer. Los lactantes sintomáticos presentan: erupción petequiral, coriorretinitis, ictericia, hepatoesplenomegalia, restricción del crecimiento intrauterino, microcefalia, hipotonía, pérdida auditiva neurosensorial (14).

- **Infecciones oportunistas**

Las siguientes manifestaciones son raras en huéspedes inmunocompetentes y suelen ser el resultado de la reactivación de una infección latente:

- Manifestaciones gastrointestinales: esofagitis, colitis, hepatitis, pancreatitis.
- Manifestaciones neurológicas: encefalitis, Síndrome de Guillain-Barré.
- Manifestaciones oculares: retinitis.
- Manifestaciones cardiopulmonares: neumonía, pericarditis, miocarditis.

Además, las infecciones fuera de los ganglios linfáticos, bazo e hígado se consideran afecciones definitorias de SIDA (14).

Virus del Epstein Barr

El virus de Epstein Barr (VEB) o virus herpes humano tipo 4 es el agente causal de la mononucleosis infecciosa, conocida ampliamente como “Enfermedad del Beso”. Fue descrito aproximadamente en 1964 en cultivos de muestras de linfoma de Burkitt, por tanto, se

determinó que era un virus que afectaba directamente a poblaciones de linfocitos B, por lo que se le asocia etiológicamente a la enfermedad de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, linfomas no-Hodgkin u otros tipos de trastornos linfoproliferativos relacionados directamente a linfocitos B (1).

Estructura

El VEB es un virus de doble cadena de ADN de 172 kbp que pertenece a la familia de los Herpesviridae, de la subfamilia Gammaherpesviridae. Su ADN se encuentra encapsulado en una cápside isocáedrica de 100 nm, y se rodea de una envoltura proteolipídica compleja con 6 proteínas que aseguran la infección de las células, especialmente de células epiteliales de la bucofaringe y nasofaringe, así como de Linfocitos B.

Este virus tiene un tropismo tisular bien definido, debido a la limitada expresión de su receptor (C3d) del sistema de complemento o también denominado CD21, que le confiere la razón de invasión predominante en células linfocitarias tipo B y células epiteliales de las vías respiratorias y digestivas altas.

Es normal de este virus, provocar los siguientes resultados (1):

1. VEB se replica en linfocitos B o células epiteliales afines a la infección con VEB.
2. VEB provoca infección vírica de latencia en LB de memoria en presencia de LT competentes.
3. VEB estimula la proliferación e inmortalización de LB.

Epidemiología

Generalidades víricas y de la enfermedad

- Este virus permanece en el hospedador para toda la vida.
- El VEB provoca diseminación asintomática.
- La enfermedad recurrente es causa de contagio.
- El virus entra en un estado de latencia en el linfocito B, sin llegar a experimentar la replicación viral completa:
 - Persistencia viral
 - Expresión restringida del virus
 - Potencial de reactivación
 - Replicación lítica

Formas de transmisión: Saliva infectada, fómites (vasos, cucharas y cepillos contaminados) y contacto oral íntimo.

Grupos de riesgo: niños (ellos pueden ser asintomáticos o sintomáticos leves), los adultos y adolescentes tienen mayor riesgo de mononucleosis infecciosa, y los pacientes inmunocomprometidos tienen mayor riesgo de padecer enfermedades neoplásicas con riesgo de muerte.

Patogenia

1. La saliva contaminada, infecta a las células epiteliales de buco y nasofaringe, después a los linfocitos B en reposo que se encuentran en las amígdalas (8).
2. Las glucoproteínas descritas en la TABLA 21 se encargan de unirse a las moléculas CD21 (C3d) y CMH II (receptores de los LB y células epiteliales) para inducir la fusión de la envoltura con las membranas celulares, estimulando la proliferación de linfocitos B, para la consiguiente expresión de proteínas de latencia y transformación (8).

Tabla 21. Sustancias que participan en la patogenia del virus del Epstein Barr

Tipo de Proteína	Nombre	Abreviatura	Características	Asociación biológica
Proteínas de latencia	Antígenos nucleares VEB	EBNA 1, 2, 3A, 3B y 3C	Nuclear	No estructurales; se observan en todas las células infectadas. EBNA-1 (establece y mantiene la infección) y EBNA-2 (inmortaliza la infección)
	Proteínas latentes de membrana	PLM 1 y 2	Superficie celular	PLM1 (Confiere capacidad tumoral e inhibe la diferenciación en cultivos de queratinocitos). LPM2 (limita la expresión de genes en la membrana,

				facilitando a que el virus permanezca en latencia)
	Dos micro-ARN	EBER (EBER 1 Y 2)	Citoplásmico	Están implicadas en la alteración de las vías de señalización celular y promueven el desarrollo de tumores de origen epitelial, linfóide y mesenquimal
Proteínas precoces	Péptido codificado por la región génica Z	ZEBRA	Nuclear	Proteína activadora transcripcional. Cambio de latencia viral a ciclo lítico
	Antígeno Precoz	AP-R	Sólo citoplásmico	Su aparición es el primer signo de que la célula infectada ha iniciado el ciclo lítico. Patrón de expresión celular restringido
		AP-D	Difuso en citoplasma y núcleo	Patrón de expresión celular difusa. En infección primaria, aparecen IgM contra AP-D
Proteínas tardías	Antígeno de cápside vírica	VCA	Citoplásmico	IgM anti-VCA es transitoria; IgG

				anti-VCA es persistente.
Glucoproteínas	Glucoproteínas relacionadas de 350000 y 220000 Da	gp350/220	Superficie celular	Proteína de adhesión vírica.
Anticuerpos tipo IgM	Anticuerpos heterófilos	AH	Identificación del antígeno	Anticuerpos IgM dirigidos contra antígenos de la superficie de eritrocitos. Provocan la aglutinación de eritrocitos

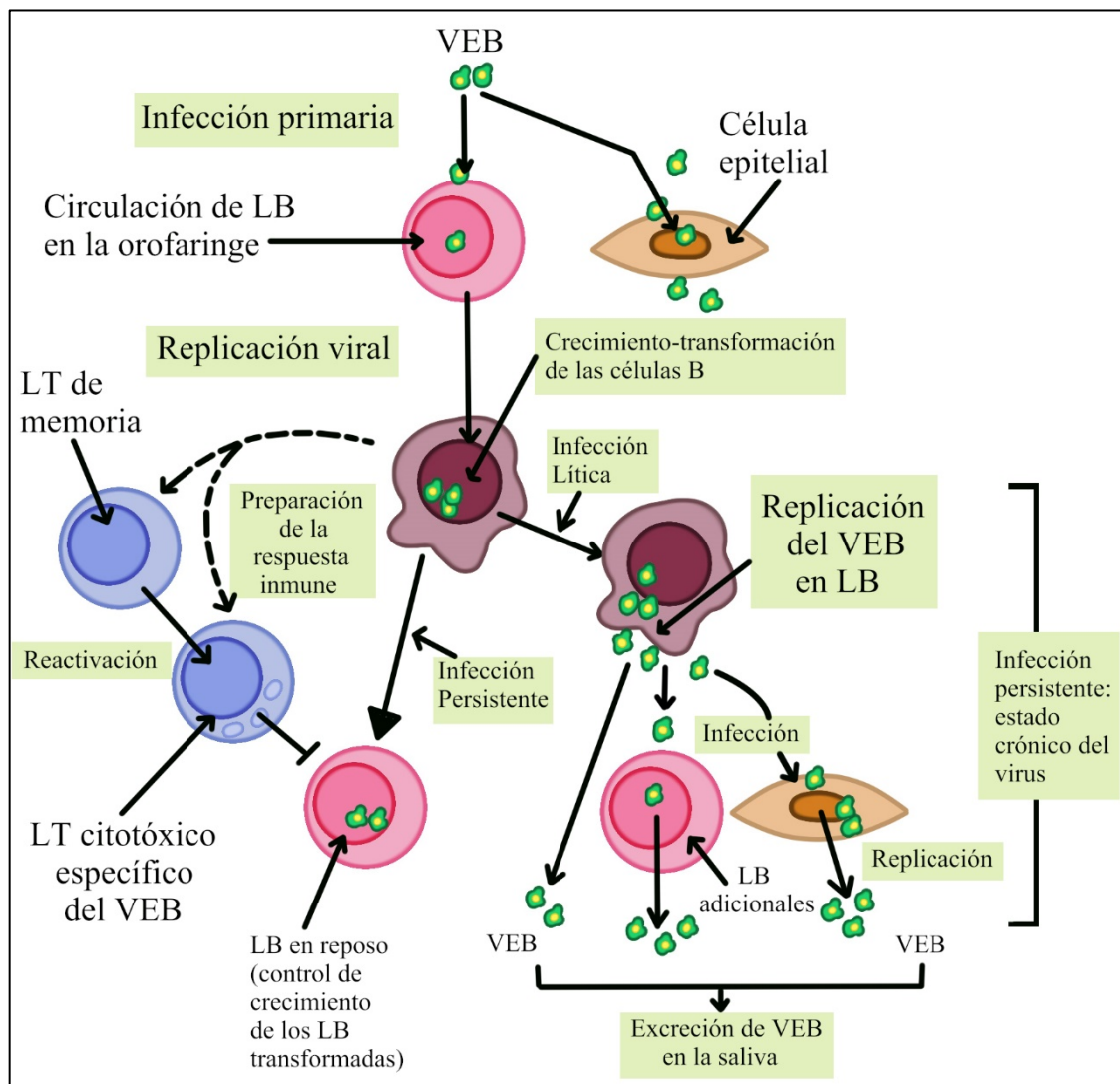
Fuente: Elaboración propia.

3. En fase aguda, solo un reducido número de linfocitos B permiten que el virus complete su replicación viral y expresión génica, consiguiente formación de viriones y por último la lisis celular (ciclo lítico). Este tipo de infección lítica o activa solo puede ser observada en la primoinfección y en pacientes inmunodeprimidos (VER FIGURA 40).
4. En fase aguda las células afectadas son controladas por las células natural killer y células T al aumentar su proliferación, con la consiguiente hiperplasia de ganglios linfáticos, bazo e hígado.
5. Durante la fase aguda, el virus logra expresar los productos de alrededor de 90 genes diferentes, mientras que, en la fase latente, el virus por acción de PLM2 no expresa la cantidad génica completa con la finalidad de minorizar el número de glóbulos blancos que podrían encargarse de eliminar al virus.
6. Los LT controlan la proliferación de LB, de aquí viene el nombre de <<mononucleosis>>, porque el recuento leucocitario aumentado que se da en la sangre en la segunda semana de infección. Cuando existe ausencia de linfocitos T, el VEB se encarga de immortalizar a los LB y crear estirpes de LB inmaduros.
7. Otro mecanismo que ayuda a la permanencia del virus en el organismo, es minorizar la producción de proteínas transportadoras y HLA I en células afectadas, así como a

expresión de EBNA1 que inhibe la expresión génica y minimiza este proceso en membranas celulares y un evidente camuflaje para linfocitos T activados.

8. Un mecanismo patogénico importante para el mantenimiento de células infectadas, es la inhibición del proceso de apoptosis gracias a la expresión del gen BHRF1 (homólogo con bcl-2) y PLM1 (que aumenta la producción de bcl2).
9. BCRF1 también actúa como una proteína muy similar a la citocina IL-10, para estimular el crecimiento autocrino de los LB.

Figura 40. Patogenia del VEB



Fuente: Elaboración propia.

Manifestaciones Clínicas

Mononucleosis infecciosa

La típica tríada de la mononucleosis infecciosa es: linfadenopatía, esplenomegalia y faringitis exudativa. También se presentan síntomas como fiebre, malestar y otros más graves como hepatoesplenomegalia, sin embargo, lo más característico de esta enfermedad es la fatiga.

En su etapa más crónica puede presentar febrícula, cansancio crónico, cefaleas intensas e inflamación faríngea crónica (1).

Enfermedades linfoproliferativas

- Enfermedad linfoproliferativa leucemoide policlonal de linfocitos B: se presenta en individuos que carecen de inmunidad de LT, es potencialmente mortal y presenta un linfoma en vez de la típica mononucleosis infecciosa.
- Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X: Mortal, clásica en pacientes con deficiencia funcional de LT de tipo congénita (deficiencia en el gen SLAM, no permite que los LT controlen la proliferación de los LB frente al VEB).
- Enfermedad linfoproliferativa postransplante: Ocurre por una descontrolada proliferación celular de Linfocitos, debido al trasplante de un órgano diana o de células madre hematopoyéticas.
- Linfoma de Burkitt endémico (LafB): Linfoma conformado de LB monoclonales indiferenciados que afectan mandíbula y rostro.
- Carcinoma nasofaríngeo: las células afectadas (tumoraes) tienen ADN del VEB y son de origen epitelial.

Leucoplasia vellosa oral

Es una manifestación muy poco común que cursa con la formación de lesiones en la lengua y cavidad bucal similares a parches blancos y espesos. Es muy común encontrarlo en personas inmunocomprometidas (VIH/SIDA) o en pacientes fumadores crónicos.

Diagnóstico de Laboratorio

Para un correcto diagnóstico se debe tomar en cuenta los síntomas iniciales de la enfermedad, como los antes mencionados (Triada de la mononucleosis infecciosa) así como otros más complejos como la hepatoesplenomegalia (aunque este último tenga un gran repertorio de enfermedades con la que se lo puede asociar).

También se puede llegar al diagnóstico, analizando el recuento sanguíneo completo de linfocitos, que pueda determinar la causa de alguna hiperplasia o la presencia de linfocitos atípicos o de Downey (propios de esta enfermedad), los linfocitos atípicos son propios en el comienzo de los síntomas, sin embargo, remiten cuando la enfermedad también lo hace.

La presencia de anticuerpos heterófilos en las pruebas de ELISA y análisis serológicos, son indicativos de la presencia de la infección por VEB en un adulto.

También la presencia de los siguientes anticuerpos virales como: Anticuerpos por IgM del VCA, presencia de anticuerpo VCA y ausencia de anticuerpo EBNA; o incremento de

anticuerpos frente al VCA y el AP. Estos hallazgos indican que ese paciente ha padecido de una infección por VEB anteriormente (8).

VIRUS DE LA HEPATITIS

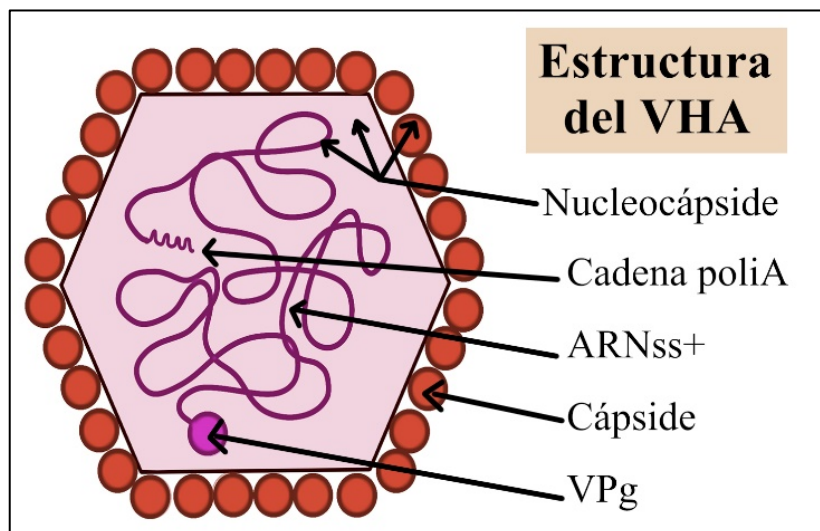
La hepatitis engloba alrededor de 6 especies de virus de la A-E y G, y al pertenecer a la misma familia de virus, posee características en común como su manifestación clínica y su nivel de acción (el hígado), sin embargo, los diferentes tipos de virus de la hepatitis tienen diferente estructura, replicación viral o mecanismo de transmisión y patogenia (8).

1. La hepatitis A o llamada también hepatitis infecciosa, es provocada gracias a un picornavirus (de ARN) que es transmitido por vía fecal-oral y tiene un período de incubación de 1 mes aproximadamente con el aumento brusco de síntomas ictericos pero no provoca gran infección crónica a nivel del hígado.
2. La hepatitis B o llamada hepatitis sérica, es causado por un hepadnavirus (de ADN) que es transmitido por vía parenteral o por sangre o agujas infectadas, relaciones sexuales o vía perinatal y esta relacionado directamente con el carcinoma hepatocelular primario
3. La hepatitis C es un flavivirus (de ARN) que se transmite por las mismas vías que el virus de la hepatitis B y tiene un período de incubación superior que los antes mencionados.

Virus de la Hepatitis A

La infección por virus de la hepatitis A (VHA) provoca una hepatitis infecciosa que se transmite por vía fecal-oral, resultado del consumo de alimentos o agua contaminados. Junto al virus de la Hepatitis E, constituyen cuadros de hepatitis aguda que se transmiten por vía fecal-oral.

Figura 41. Estructura del VHA



Fuente: Elaboración propia.

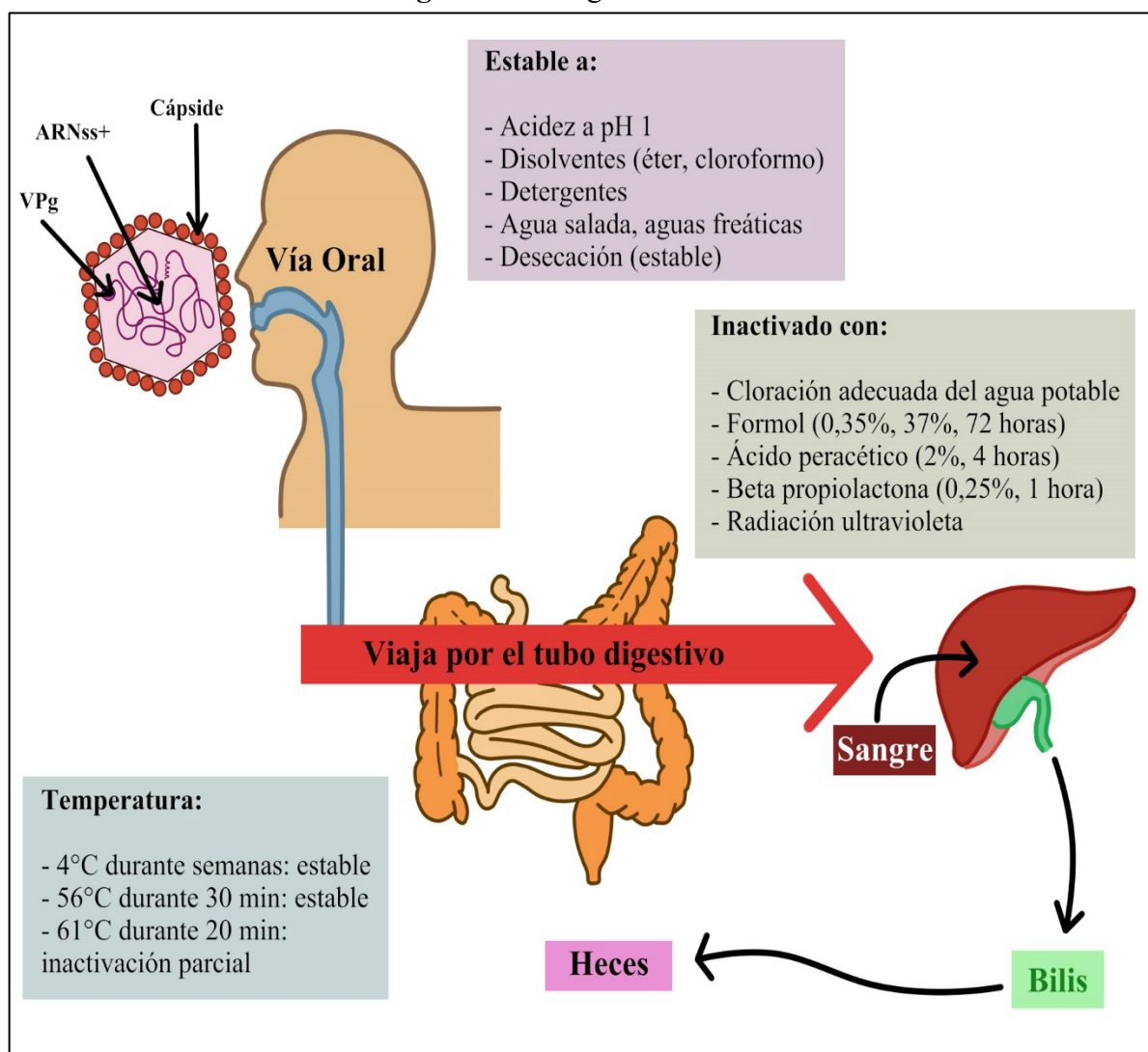
Estructura

El VHA a diferencia de la VHB y VHC, es un virus con cápside desnuda de forma icosaédrica, que rodea a su genoma de tipo ARN monocatenario (ARNss), su genoma contiene una proteína VPg (extremo 5') y una cadena de poliadenilato (extremo 3'). Su cápside es más estable a la acidez y ciertos disolventes y químicos que los otros picornavirus (VER FIGURA 41) (1).

Patogenia e Inmunidad

El virus de la hepatitis A es ingerido y puede llegar a la sangre por medio de las células epiteliales de la bucofaringe o el revestimiento de los intestinos, para de esta manera llegar a los hepatocitos. Este virus es afín a los hepatocitos y células de Kupffer, después de ser infectadas y proliferar el virus, este será liberado en la bilis para llegar a las heces y ser eliminadas mediante esta. Por lo general esta eliminación mediante las heces se realiza 10 días antes de la aparición de síntomas o de que se puedan detectar anticuerpos.

Figura 42. Patogenia del VHA



Fuente: Elaboración propia.

El virus que llega al hígado, se replica lentamente sin la manifestación de efectos citopáticos. El interferón es el encargado de limitar el proceso de replicación vírica del VHA, aun así, son necesarios células como LT citotóxicos o natural killer para poder destruir las células afectadas. La ictericia, como principal manifestación y característica de este virus, se presenta como resultado de las lesiones hepáticas, suele aparecer cuando se detectan respuestas inmunitarias celulares y humorales para hacerle frente al virus. Así mismo, el VHA no puede iniciar una infección de tipo crónica ni estar relacionado a la etiología del cáncer de hígado.

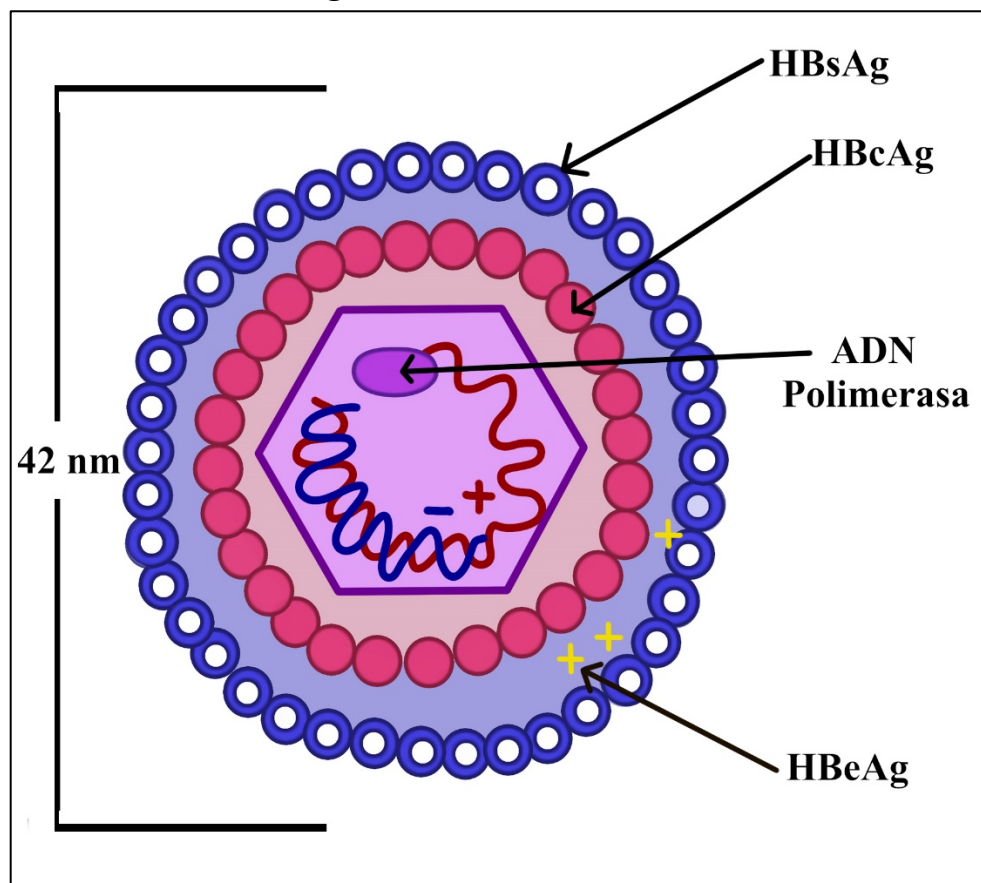
Virus de la Hepatitis B

El VHB es el tipo de virus causante de la hepatitis más reconocido y estudiado en la actualidad. Infecta al hígado, pero también puede comprometer otros órganos diana como riñones y páncreas. Este virus es el causante de la hepatitis sérica y puede ser transmitido por vía parenteral, sexual o perinatal.

Estructura

El VHB es un virus con envoltura que rodea un ADN parcialmente bicatenario. A pesar de ello, se replica mediante un intermediario de ARN (VER FIGURA 43).

Figura 43. Estructura del VHB



Fuente: Elaboración propia.

Su virión o como se le suele llamar “partícula Dane” es muy resistente a tratamientos con éter, pH bajo, congelación y calor moderado, lo que ayuda a la transmisión del virus y dificulta la eliminación del mismo. Así mismo, contiene una proteína-cinasa y una polimerasa, una proteína P que se encuentra adherida al genoma y está rodeada del antígeno del núcleo (core) de la hepatitis B (HBcAg) y su envoltura contiene una glucoproteína del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

La proteína del antígeno de de la hepatitis B (HBeAg) es similar en secuencia de proteínas con HBcAg, sin embargo, son procesadas de manera distinta, se secreta hacia el suero, no se autoensamblan y su expresión génica es variada. En el suero se liberan partículas HBsAg, que son inmunógenas y se emplearon para la creación de la primera vacuna comercial frente al VHB.

Patogenia e Inmunidad

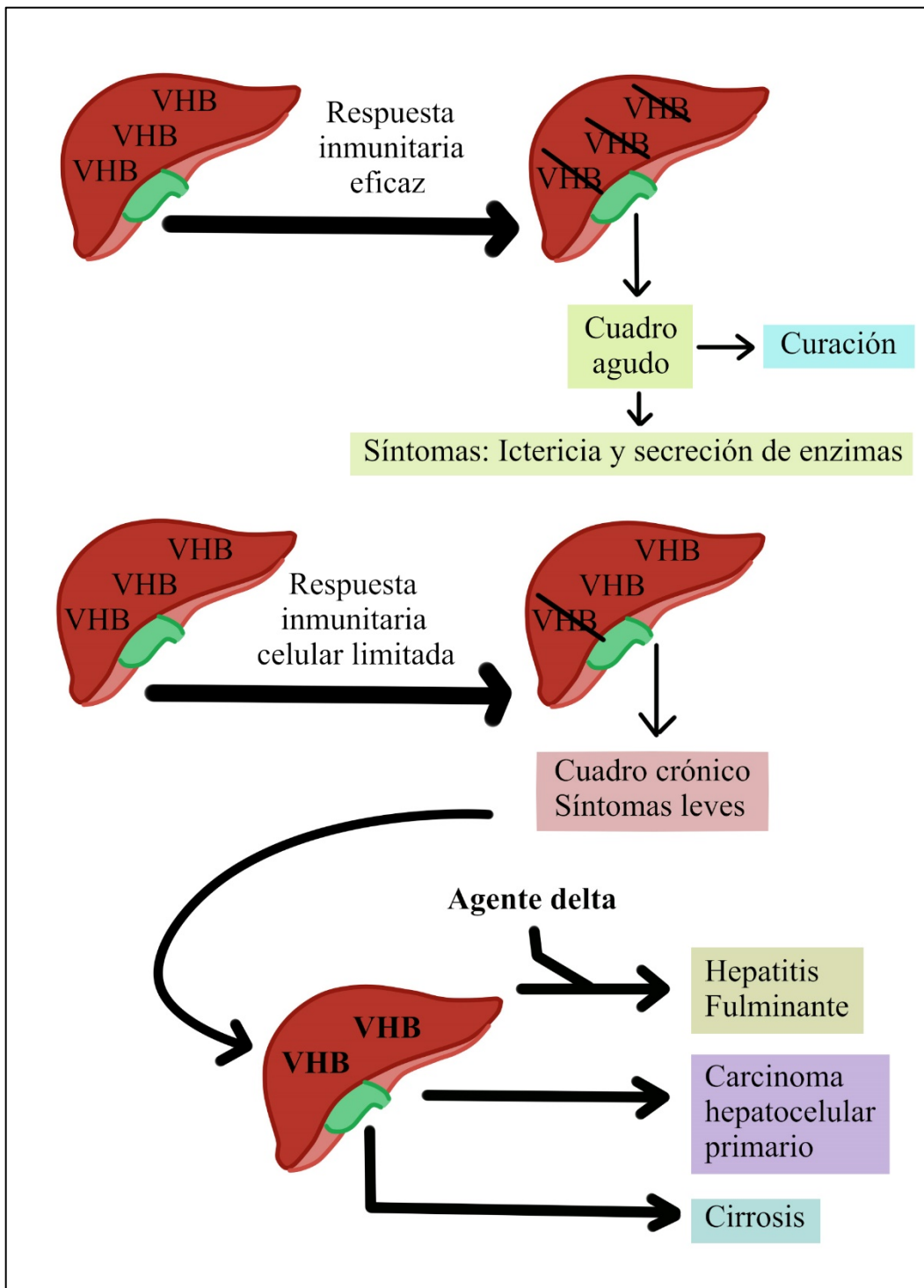
Una infección por VHB puede tener dos tipos de resultados, uno donde la infección es resuelta y se da el proceso de curación (infección aguda) y otra donde la enfermedad progresa para dar paso a un cuadro clínico crítico en el paciente, sin embargo, que se dé una o la otra, dependerá de la respuesta inmunitaria que tenga el hospedador frente al VHB.

El virus se transmite por medio de fluidos y secreciones infectadas, predominantemente en la sangre, pero también por fluidos como semen, leche materna, secreciones vaginales o menstruales y el propio líquido amniótico (de una mujer embarazada con hepatitis crónica), aunque no se descarta la posibilidad de infección por parto (vía perinatal). El virus ingresa al hígado aproximadamente en 3 días después de la infección, se replica en los hepatocitos, y evoluciona sin provocar mayor daño hepático o algún síntoma. Dentro del hepatocito ocurre una construcción de formas filamentosas propias de HBsAg que dan paso a la manifestación de vidrio esmerilado del hepatocito.

- El epítipo del HBcAg es prominente para los LT, en caso de que los LT no respondan de manera eficiente, los síntomas se manifiestan, se origina la incapacidad de eliminar la infección y aparece la Hepatitis crónica.
- Una hepatitis crónica es la responsable de la disminución de concentración de LT citotóxicos (LT CD8), lo que impide la destrucción de los hepatocitos afectados y por consecuencia la permanencia del virus (16).
- Los inmunocomplejos formados con HBsAg y anticuerpos HBsAg estimulan las reacciones de hipersensibilidad de tipo 3 que puede contribuir a la aparición de enfermedades como artralgias, lesiones renales y vasculitis.

- Durante la infección, el parénquima hepático sufre cambios como edema y necrosis, el infiltrado celular del edema está compuesto por Linfocitos, cuando se resuelve la infección, es posible la regeneración del parénquima hepático.
- La coinfección por VHD o (virus de la hepatitis delta) puede llevar a lesiones hepáticas crónicas, permanentes y cirrosis (VER FIGURA 44).

Figura 44. Patogenia del VHB

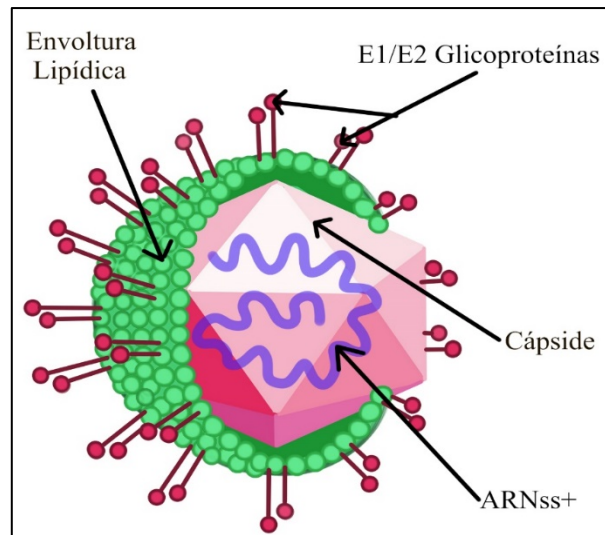


Fuente: Elaboración propia.

Virus de la Hepatitis C

El virus de la hepatitis C o hepatitis no A no B, se transmite de forma muy similar con el VHB, pero es particularmente más predominante para originar hepatitis crónica persistentes. Se consideró como la primera causa etiológicas de hepatitis postransfusión, muchos de los pacientes que tienen VHC, también tienen VIH o VHB.

Figura 45. Estructura del VHC



Fuente: Elaboración propia.

Estructura

Este virus es el único del género Hepacivirus que pertenece a la familia Flaviviridae, su genoma de ARN monocatenario se encuentra protegido por una cápside icosaédrica con envoltura.

Lo interesante de este virus es que su ARN polimerasa vírico, suele cometer errores en la expresión génica y genera mutaciones en la estructura del virus (específicamente en las glucoproteínas que le confieren su estructura, E1 y E2), lo que le permite tener una alta variabilidad antigénica (VER FIGURA 45).

Patogenia e Inmunidad

El virus tiene afinidad por los receptores tetraespanina o CD81 que son expresados en los hepatocitos y LB, además, el virus es capaz de revestirse de LDL y VLDL para ser captados más fácilmente por los hepatocitos. Con respecto a su permanencia, el VHC presenta proteínas con capacidad anti-apoptosica por la unión de IFN- α , TNF y proteína cinasa R, este tipo de acción y mediada por otros mecanismos, le permiten al virus provocar una infección persistente que puede llevar a una hepatopatía. La infección crónica por VHC, puede provocar la disminución de la concentración de LT CD8 citotóxicos en la sangre, lo que impide una correcta resolución de la enfermedad. Los anticuerpos frente al VHC no le otorgan protección alguna al hospedador debido a la variabilidad antigénica que este posee (17).

Para finalizar este tema, existen características puntuales que nos ayudarán a diferenciar las infecciones dadas por el virus de la Hepatitis A, B y C (VER TABLA 22).

Tabla 22. Diferencias entre VHA, VHB y VHC.

Virus	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C
Nombre común	Hepatitis infecciosa	Hepatitis sérica	No A, no B, postransfusión
Familia	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae
Género	Hepatovirus	Orthohepadnavirus	Hepacivirus
Virión	27 nm, icosaédrico	42 nm, esférico	60nm, esférico
Envoltura	No	Si (HBsAg)	Si
Genoma	SsRNA	DsDNA	ssRNA
Tamaño del genoma (kb)	7.5	3.2	9.4
Estabilidad	Estable en calor y ácido	Sensible al ácido	Sensible al éter, sensible al ácido
Transmisión	Fecal-oral	Parenteral, sexual, perinatal	
Periodo de incubación	15-50 días	45-160 días	14-180+ días
Inicio	Brusco	Insidioso	
Prevalencia	Alta	Alta	Moderada
Enfermedad fulminante	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad crónica	Nunca	Frecuente	Frecuente
Otras enfermedades asociadas	Ninguna	Carcinoma hepatocelular primario, cirrosis	
Oncógeno	No	Si	
Diagnóstico	Síntomas e IgM anti-VHA	Síntomas y títulos en suero de HBsAg, HBeAg e IgM anti-HBc	Síntomas y ELISA anti-VHC

Fuente: Elaboración propia.

Referencias Bibliográficas

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología Médica. 9th ed. Elsevier; 2021.
2. Rojas W, Anaya J, Cano L, Aristizábal B, Gómez L, Lopera D. Inmunología de Rojas. Decimaséptima ed. Medellín: CIB; 2015.
3. Owen J, Punt J, Stranford S, Jones P. Kuby Inmunología. Séptima ed. México: McGraw-Hill; 2014.
4. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Octava ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
5. Chú Lee Á, Serpa C, Barreto L, Cuenca S. Inmunología básica y su correlación clínica. Primera ed. Machala: Utmach; 2021.
6. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2021;13(33):1917–31. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8158328/#:~:text=E1%20sistema%20inmune%20es%20capaz,convertirse%20en%20cr%C3%ADtica%20y%20mortal.>
7. Noris-García E, Robinson-Agramonte M. Psiconeuroinmunoendocrinología y COVID-19. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2021;46 (1) Disponible en: <https://revzoilomarinellosldcu/index.php/zmv/article/view/2523>
8. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. Jawetz Melnick&adelbergs Medical Microbiology 26/E. 26th ed. McGraw-Hill Education/Medical; 2016.
9. Franco L. AO, Moreno-Samper D, Chaparro-Mérida NA. Viruela del simio. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2022 [citado 21 de diciembre de 2022];39(4):457–66. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182022000400457>
10. Rodríguez-Morales, A. J., Barbosa-Quintero, Z. M., & Villamil-Gomez, W. E. (2022). ¿Es posible que la viruela del mono pueda comportarse como una infección oportunista en personas viviendo con VIH? Revista chilena de infectología: Órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología, 39(3), 233–237. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182022000200233>
11. Virus del papiloma humano (VPH): detección y rol del sistema inmunológico. (2020, octubre 22). Redacción Médica. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/virus-papiloma-humano-vph-deteccion-rol-sistema-inmunologico-2493>

12. En búsqueda de tratamientos para VPH. (s/f). Github.Io. Disponible en: https://cdecmx-org.github.io/proyectos-2021-club_16_4_uracilos/
13. Rincón O, Pareja L, Jaramillo S, Aristizábal B, editores. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, RESPUESTA INMUNE Y CÁNCER CERVICAL: UNA RELACIÓN COMPLEJA [Internet]. Vol. 58. 2007. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v58n3/v58n3a06.pdf>
14. Castro S, editor. Citomegalovirus [Internet]. Vol. 2. Revista Médica MD; 2010. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2010/md102e.pdf>
15. Enfermedades virales-Infección por citomegalovirus. (s/f). Synapticpg.com. Disponible en: http://synapticpg.com/cmvm_fisiopatologia.html
16. Daniel Quesada-Mora L. Inmunopatogenia y fisiopatología de la hepatitis por virus B (Immunopathology and Physiopathology of Viral Hepatitis Type B) [Internet]. Bvsalud.org. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/07/23837/amcart03v50s3.pdf>
17. Montaña A, Meza J, Remes J, editores. Patogénesis de la infección por virus de hepatitis C [Internet]. Vol. 53. Rincón del Residente; 2001. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=1259>

CAPÍTULO VIII

INMUNOLOGÍA MATERNA

- Factores que permiten la tolerancia del feto durante el embarazo.
- Preeclampsia relacionada a la COVID-19.



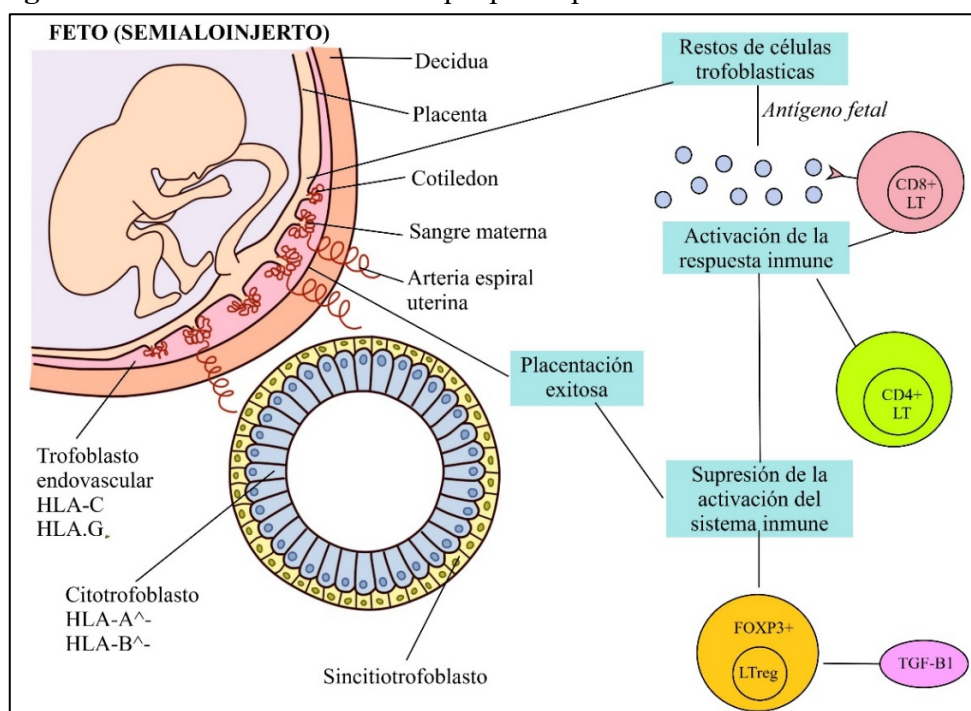
Factores que permiten la tolerancia del feto durante el embarazo

La expresión de moléculas HLA no clásicas como HLA-G, HLA-F, HLA-E y la desregulación de las moléculas clásicas tipo 1 y 2, son los factores que permiten la tolerancia del feto durante el embarazo. Para que un producto de fecundación llegue a término, se requiere la presencia de HLA-G, una isoforma soluble expresada por las células trofoblásticas, en la sangre materna y en el líquido seminal paterno (1).

Diversos anticuerpos reaccionan en forma cruzada con el HLA-G, sin embargo, la presencia de proteínas controladoras en la superficie de las células trofoblásticas inhibe la vulnerabilidad de estas células mediante la inactivación de la C3 convertasa, de tal forma no cumple su función el sistema de complemento (2).

Los linfocitos T reguladores CD4 +CD25+ cumplen la función de inhibir la activación y proliferación de células NK, además secretan IL-10 y TGF- β . La IL-10 tiene efectos inmunomoduladores autocrinos y paracrinos en toda la unidad funcional formada por el feto, la placenta y la madre, por lo cual tiene la capacidad de inhibir la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-12, de tal forma promueve el mantenimiento del privilegio inmunológico a la unidad fetoplacentaria (VER FIGURA 46) (1).

Figura 46. Mecanismos celulares que participan en la tolerancia hacia el feto.



Fuente: Elaboración propia.

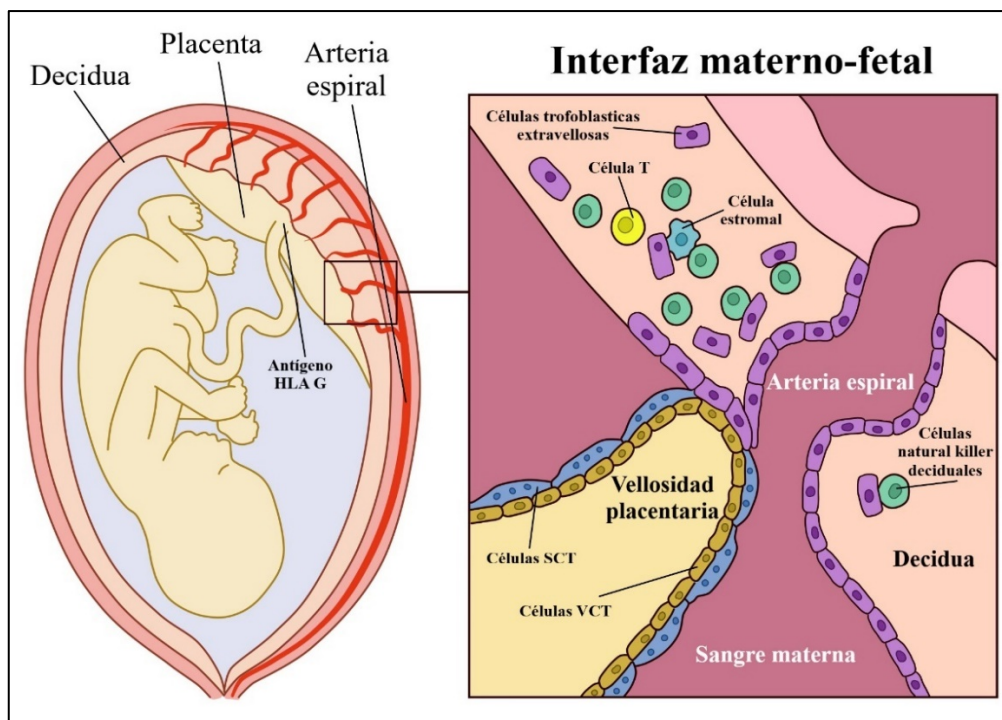
Función de las moléculas HLA no clásicas en el embarazo.

Las moléculas HLA son genes del CMH, por lo tanto estos cumplen la función de diferenciar lo propio de lo extraño, entre estas encontramos a las moléculas de HLA no clásicas, estas

moléculas se encuentran presentes en la superficie de las células fetales situadas en la interfaz materno-fetal, las cuales tienen la función de inhibir el rechazo de la placenta por parte de los linfocitos T CD8⁺ de la madre, de tal forma protegen al feto de ser identificado como extraño, puesto que en determinado momento del desarrollo fetal empiezan a aparecer los antígenos paternos (3).

Las células trofoblásticas expresan moléculas HLA no clásica, específicamente la HLA-G la cual le aporta a la placenta inmunoprivilegio, es decir se considera a la placenta con un órgano inmunoprivilegiado a la cual los linfocitos T citotóxicos no pueden lisar. Además, el HLA-G se une a receptores de los linfocitos NK (K1R1 y K1R2), inhibiendo la citólisis por estos linfocitos (4) (VER FIGURA 47).

Figura 47. Unidad Fetoplacentaria.



Fuente: Elaboración propia.

Alteraciones inmunológicas vinculadas a la preeclampsia.

Mediante estudios se han determinado las siguientes alteraciones:

- El influjo elevado de los linfocitos Th1 se lo ha vinculado con el desarrollo de preeclampsia. La predominancia de linfocitos T CD4⁺ y la isoforma soluble HLA-G⁺ en la sangre periférica de las mujeres embarazadas con preeclampsia es menor en comparación con las mujeres embarazadas sanas (1).
- La expresión de moléculas HLA-G y el recuento de células reguladoras es menor en la placenta de mujeres embarazadas con preeclampsia en contraste con las mujeres embarazadas que no presentan esta condición (1).

Preeclampsia relacionada a la covid-19

La enfermedad por coronavirus (Covid-19), es una infección respiratoria de carácter global, que comprendió un verdadero reto para el gremio médico, por su afección vascular que resultan en un daño multiorgánico comenzando a nivel pulmonar, seguido por daño hepático, trombocitopenia, hipertensión arterial y daño renal.

Las mujeres embarazadas podrían resultar más susceptibles al SARS-CoV-2 por la remodelación adaptativa inmunológica y fisiológica que se produce durante el embarazo o por la proteína receptora de la enzima convertidora de angiotensina II que tienen su regulación en la placenta y el feto. Resultando en daño hipóxico a la placenta, lo que podría contribuir al desarrollo de preeclampsia teniendo altas probabilidades de evolucionar a una eclampsia (5).

Preeclampsia

Catalogada como un trastorno hipertensivo que afecta a la placenta, esta evoluciona en 2 niveles distintos: cuando se presenta una placentación anormal durante la etapa temprana del embarazo, o el síndrome materno que se desarrolla después de las 20 semanas de gestación y se distingue por la secreción de un exceso de factores anti-angiogénicos en la sangre (5).

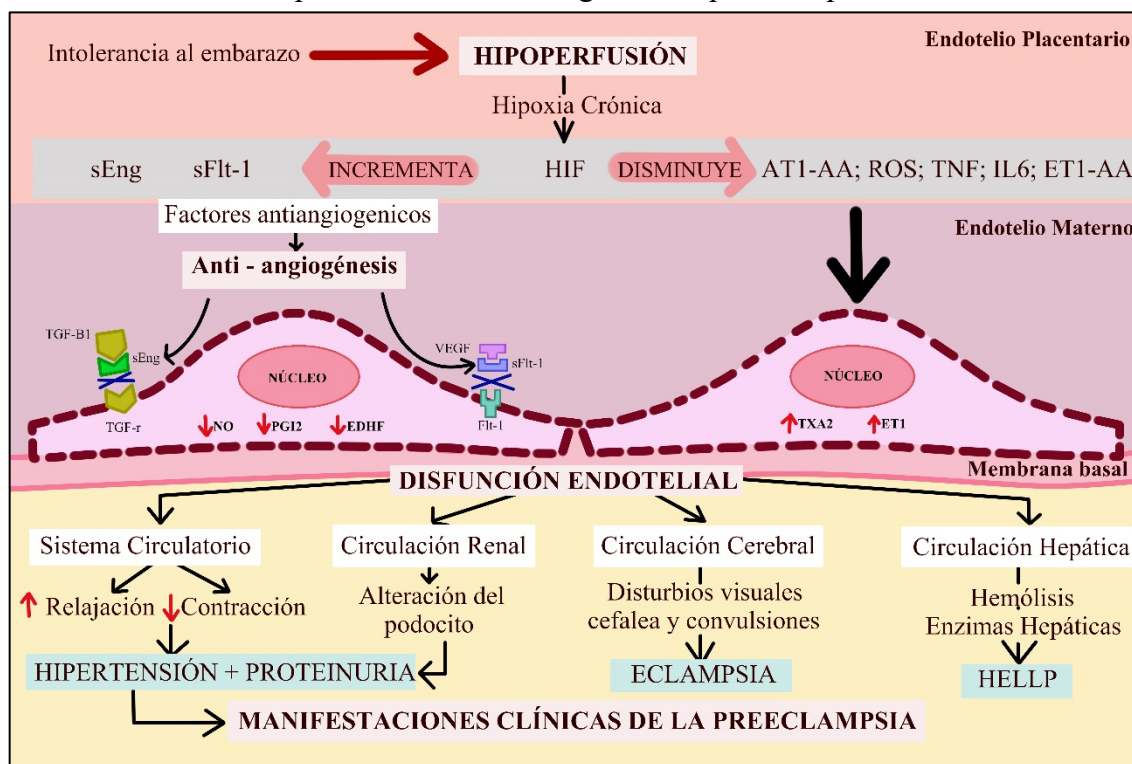
Sin embargo, para comprender la fisiopatología, es importante recordar los tres cambios fundamentales que tienen lugar en una placentación normal (5).

1. El revestimiento uterino se transforma en una matriz celular densa conocida como decidua.
2. El trofoblasto fetal penetra profundamente en el miometrio de la decidua materna, seguido de la invasión de las arterias espirales maternas que reemplazan las células endoteliales y de otros músculos lisos.
3. Las arterias espirales se diferencian en enormes vasos de baja resistencia, lo que da como resultado el flujo materno extendido hacia la placenta.

Cualquier factor que afecte a este proceso, conllevara a una placentación inadecuada, intolerancia inmunitaria, hipoxia placentaria y una invasión insuficiente de arterias espirales, que culminaran con la liberación de factores vaso-activos (VER FIGURA 48), que son ejes importantes en la identificación temprana de la preeclampsia, al tener su papel como biomarcadores.

En la preeclampsia se ha encontrado un incremento precoz de los factores anti-angiogénicos principalmente sFlt-1 (Tirosina quinasa-1 similar a fms soluble) y sEng (Endoglina soluble). Estos altos niveles séricos bloquean la unión de VEGF y TGF-Beta 1 a sus receptores celulares produciendo y potenciando la disfunción del endotelio, alterando la relajación del mismo (6).

Figura 48. Mecanismo de los factores anti-angiogénicos en la disfunción endotelial y su repercusión sintomatológica en la preeclampsia



Fuente: Elaboración propia.

El sistema inmune tiene influencia en la disfunción y activación endotelial, a través de sus citocinas como el TNF-alpha (factor de necrosis tumoral) y la IL-1, pero la complejidad de la inflamación y preeclampsia va mucho más allá de moléculas puntuales (6).

Marcadores inflamatorios en la preeclampsia

En una placenta isquémica puede aumentar la producción de citocinas inflamatorias y disminuir las citocinas antiinflamatorias en la preeclampsia. Todo esto a consecuencia de un desequilibrio en las células T CD4+ en este mismo trastorno. La IL-6 puede alterar el equilibrio de las células T CD4+ durante la isquemia placentaria. Las células T colaboradoras-17, una subclase de células T CD4+, son responsables de la secreción de la citoquina inflamatoria IL-17, que está elevada en la preeclampsia (5).

Un aspecto que se debe considerar es el estado proinflamatorio inducido por la presencia del SARS-CoV-2, es que da lugar a la denominada tormenta de citocinas, en la que participan la IL-6, TNF α y la ferritina sérica (7).

Comparación bioquímica de mujeres gestantes infectadas con SARS-CoV-2 y mujeres con preeclampsia.

Las muertes maternas en mujeres prenatales positivas para SARS-CoV-2 mostraron un aumento de AST, ALT, bilirrubina total, enzimas cardíacas, creatinina sérica y urea.

Parámetros similares pueden ser observados en mujeres con preeclampsia (VER TABLA 23). La enzima convertidora de angiotensina 2 tiene una localización tisular variable, regula la presión arterial y, además, también actúa como un receptor funcional para el SARS-CoV-2. Un aumento de las enzimas hepáticas durante el embarazo podría deberse a la unión de ACE2 con el SARS-CoV-2, lo que aumenta la expresión de ACE2 tanto en las células hepáticas como en los colangiocitos, pero el mecanismo real detrás de este escenario no está claro, estableciéndose diferentes hipótesis (5).

Tabla 23. Relación de características entre mujeres embarazadas positivas para SARS-CoV-2 y con preeclampsia.

Mujeres embarazadas positivas para SARS-CoV-2 vs Mujeres con preeclampsia		
Parámetros	Gestantes positivas para SARS-CoV-2	Gestantes con preeclampsia
Citocinas Proinflamatorias	IL-2, IL-6, IL-7 y factor de necrosis tumoral- α	IL-6, IL-10 y TNF- α
Ferritina sérica	Aumentado	Aumentado
Plaquetas	Trombocitopenia	Trombocitopenia
AST, ALT, LDH	Aumentado	Aumentado
Bilirrubina Total	Aumentado	Aumentado

Fuente: Elaboración propia.

Hipótesis de la transmisión vertical del Covid-19 y su sintomatología

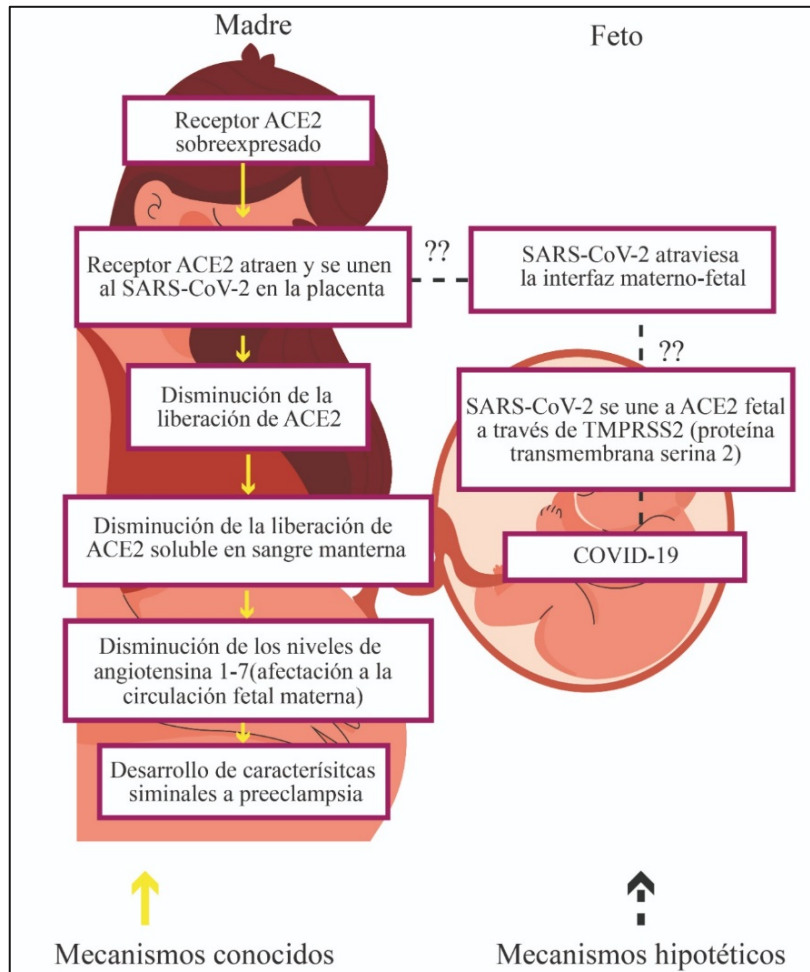
Se plantea que, durante el embarazo, el receptor ACE2 sirve como sitio de unión para el SARS-CoV-2, lo que aumenta la gravedad de la COVID-19 y la incidencia de resultados desfavorables, como parto prematuro y preeclampsia (VER FIGURA 49). Es decir, en la gestación, la ACE2 fetal se sobre-expresa, como resultado, el SARS-CoV-2 atraviesa la placenta y se acopla con la ACE2 fetal, el virus puede inducir morbilidad y mortalidad fetal, a estos dos protagonistas (5).

No obstante, ante esta hipótesis (VER FIGURA 49) y otras que siguen en proceso de investigación, es importante destacar algunas conclusiones comunes con respecto a la relación genuina de la última pandemia con respecto a la integridad materno-fetal, por lo cual se establece:

- La COVID-19 podría causar síntomas y signos que cumplan con los criterios de diagnóstico de preeclampsia, aunque estas son condiciones separadas (8).
- La preeclampsia, que tiene cambios fisiopatológicos ya evidentes al principio del embarazo, podría constituir un factor de riesgo adicional para la COVID-19 (8).

- La COVID-19 podría estar en una vía etiológica hacia la preeclampsia, que en sí misma se ha relacionado etiológicamente con enfermedades infecciosas (8).

Figura 49. Hipótesis por lo cual los síntomas del SARS-CoV-2 se desarrollan en la madre como en el feto



Fuente: Elaboración propia.

Referencias bibliográficas

1. Romero LP, Martínez MdCJ, Alvarez MEG. Inmunología molecular, celular y traslacional. 1st ed. Flores CS, editor. Barcelona: Editorial Wolters Kluwer; 2016.
2. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt vM. Roitt Inmunología Fundamentos. 12th ed. Rondinone S, editor. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
3. Owen JA, Punt J, Stranford SA, Jones PP. Kuby. Inmunología. 7th ed. Pérez MB, editor. México: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C. V; 2014.
4. Murphy K, Travers P, Walport M. Inmunobiología de Janeway. 7th ed. Fraga JdL, editor. México: 2014; MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
5. Ramasamy Sathiya MS, Jayanthi Rajendran PD, Saravanan Sumathi MF. COVID-19 y preeclampsia: características superpuestas en el embarazo. Rambam Maimónides. 2022 Enero; XIII(1).
6. Lacunza Paredes O, Avalos Gómez J. ANTI-ANGIOGENESIS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA. ¿LA PIEDRA ANGULAR? Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal. 2019; VIII(4): 48-53.
7. Martínez-González B, Garza-Reséndez N, Contreras-Garza NY, González-Oropeza D. Combinación de riesgo: COVID-19 y preeclampsia. Serie de casos y revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex 2021; LXXXIX (8):622-634.
8. Papageorghiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M, et al. Preeclampsia y COVID-19: resultados del estudio longitudinal prospectivo INTERCOVID. Revista americana de obstetricia y ginecología. 2021 Septiembre; CCXXV(3): 289e1-289e17.



CAPÍTULO IX



CÁNCER E

INMUNIDAD

- Mecanismos de la inmunología del tumor
 - Neoplasias del sistema inmunitario.
- 

CÁNCER E INMUNIDAD

El significado de la palabra neoplasia narra “el crecimiento nuevo”, se entiende que las células neoplásicas son dañinas por la situación en que estas células se replican sin una influencia reguladora que controla el crecimiento normal, formando tumores (1).

Con el estudio de los tumores se logra comprender distintos componentes que poseen los tumores sean benignos o malignos:

1. Parénquima
2. Estroma

Sustancias que determinan el comportamiento biológico y su característico crecimiento descontrolado (1).

Definiciones importantes:

Oncogen: Forma mutada de un tipo de gen llamado protooncogén. El protooncogén es participe en las actividades normales de la célula como lo son la multiplicación y la división. Cuando este gen cambia, por ejemplo, cuando se hacen demasiadas copias o presenta una mayor actividad a la usual, se le llama oncogén (1).

Tumor maligno: crecen rápidamente y muchas veces generan metástasis, es decir, invaden y destruyen zonas aledañas del cuerpo causando nuevos tumores (1).

Tumor benigno: Un tumor benigno significa que el tumor puede crecer, pero no se diseminó (1).

Carcinomas: es un tipo de cáncer que se origina de la superficie de los órganos internos y las glándulas. Generalmente su formación tiende a ser sólida. Son el tipo más frecuente de cáncer (cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer color-rectal) (1).

Sarcomas: Un sarcoma inicia en los tejidos que proporcionan convención y sostén al organismo. Tiene la capacidad de desarrollarse en el tejido graso, los músculos, los nervios, los tendones, las articulaciones, los vasos sanguíneos y linfáticos, los cartílagos o huesos (1).

Leucemias: Es un tipo cáncer presente en la sangre. Inicia con la mutación de las células sanguíneas y su proliferación descontrolada. Los tipos principales de leucemia son: la linfocítica aguda, linfocítica crónica, mieloide aguda y mieloide crónica (1).

Linfomas: El linfoma es un cáncer que tiene su génesis en el sistema linfático. Hay 2 tipos principales de linfomas: linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (1).

Teratoma: tumor mixto con contenido de células maduras, tejidos representativos derivados de células germinales, células inmaduras (1).

Inflamación y Cáncer

Para sintetizar la información recabada por las distintas tablas estudiadas anteriormente, se narra la influencia de la *H. pylori* con el cáncer gástrico y como esta se desarrolla conforme a la inflamación que proporciona su invasión, dando una vista general de lo que ocurre con el organismo ante una respuesta inflamatoria extrema y su relación con el cáncer (2).

El resultado de la infección por *H. pylori* es una inflamación crónica con una principal característica que se da por la infiltración de varios tipos de células inflamatorias en la mucosa gástrica; entre ellas están los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T (2).

Algunas de las citoquinas participan como mediadores de la respuesta inflamatoria contra *H. pylori* y se asocian con un mayor riesgo de generar lesiones gástricas precancerosas y cáncer gástrico (VER TABLA 24) (2).

Tabla 24. Citoquinas atribuidas a carcinogénesis gástrica.

Citoquina	Tipo	Función atribuida en carcinogénesis gástrica
Interleuquina-1 (IL-1β)	Proinflamatoria	Reduce la secreción de ácidos gástricos en el estómago. Se asocia con mayor riesgo de cáncer gástrico y lesiones gástricas precancerosas
Receptor antagonista de Interleuquina-1 (IL-1Ra)	Antiinflamatoria	Polimorfismo de IL-1 asociado con riesgo de cáncer gástrico y lesiones gástricas.
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)	Proinflamatoria	Inhíbe la secreción de ácidos gástricos. Polimorfismos TNFA-308 ^a asociados con un mayor riesgo de cáncer gástrico y lesiones gástricas precancerosas
Interleuquina-8 (IL-8)	Quimiotáctica	Niveles elevados de IL-8 en cáncer gástrico
Interleuquina-10 (IL-10)	Antiinflamatoria	Reducción de IL-10 generan respuesta inflamatoria excesiva

Fuente: Elaboración propia.

Inflamación y Cáncer

Otra parte fundamental reacciona con el cáncer es su influencia con la gran variedad de interleucinas, que si bien, en su mayoría generan un daño masivo en el organismo, existen ciertas citocinas que favorecen a la actividad anti metastásica (3).

Las citocinas participan en el crecimiento de las células sanguíneas y otras células que benefician a las respuestas inmunitarias e inflamatorias del cuerpo humano. También ayudan a aumentar la actividad contra el cáncer mediante el envío de señales que terminan beneficiando a que las células mutadas mueran y las células con un ciclo celular adecuado a la normalidad vivan más tiempo (3).

Las interleucinas son un grupo de citocinas que si bien se las relaciona en este apartado con el cáncer también actúan como señales químicas. La interleucina-2 (IL-2) es una citocina que ayuda a que las células del sistema inmunitario crezcan y se dividan. El uso de IL-2 sintética ha sido aprobado en el apartado terapéutico de cáncer de riñón avanzado y el melanoma metastásico. La IL-2 se puede utilizar como un tratamiento para estos tipos de cáncer, o se puede combinar con otros tratamientos tal es el caso de la quimioterapia para intensificar el tratamiento del cáncer (3).

Mecanismos y metástasis

La metástasis es un proceso de la propagación del tumor a zonas alejadas de su origen, siendo así que, es el producto final de un proceso donde distintas interacciones entre las células neoplásicas producen cambios alterando el comportamiento programado de estas células (4).

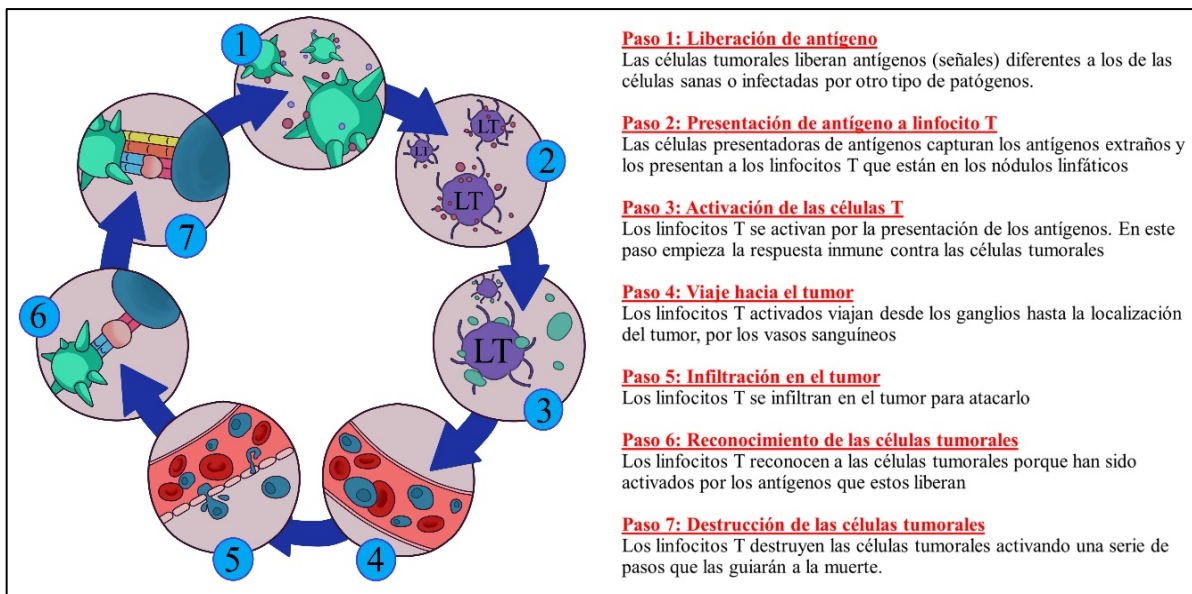
Los pasos que la célula debe completar para establecer una metástasis son los siguientes (4):

- 1) separación del tumor primario
- 2) invasión del tejido circundante además de la membrana basal
- 3) acceso y sobrevivencia en la circulación sanguínea, linfática o en el espacio peritoneal
- 4) extravasación
- 5) proliferación en el sitio adyacente
- 6) la inducción de angiogénesis/linfangiogénesis

Interacción entre tumores y sistema inmune

Como cualquier situación extraña al desarrollo normal del individuo el sistema inmune actuará de la mejor forma para eliminar el agente extraño, en este caso el desarrollo de un tumor, por ende, los siguientes pasos son los realizados por el sistema inmune para la protección del organismo en relación al cáncer (VER FIGURA 50) (5).

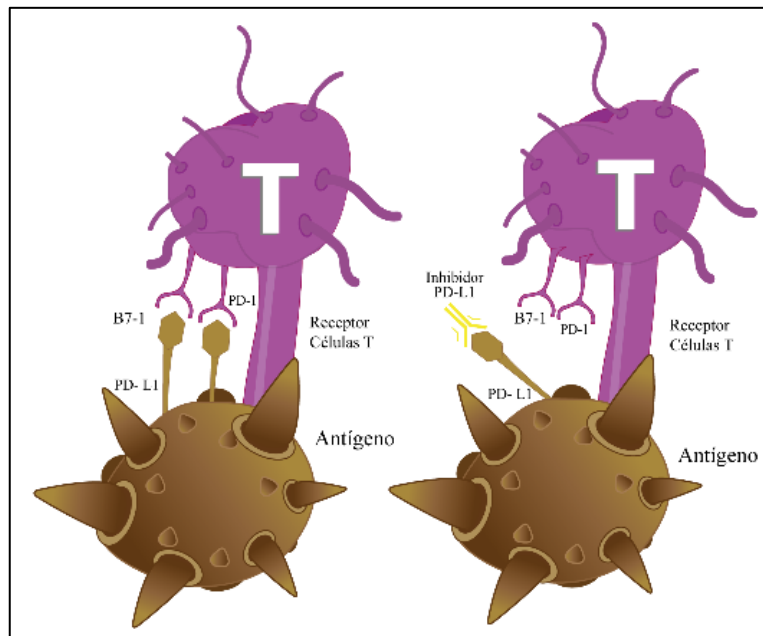
Figura 50. Pasos de interacción entre el sistema inmune y tumores.



Fuente: Elaboración propia.

Este es el ciclo normal pero no siempre funciona, porque las células tumorales tienen variabilidad genética, creando así modificaciones para evadir la muerte. Desarrollan en su superficie la proteína PD-L1. Esta proteína se une a los receptores PD-1 y B7.1 de la célula T. La célula tumoral no será destruida (5).

Figura 51. Modificaciones de los tumores para evitar la destrucción del sistema inmune.



Fuente: Elaboración propia.

Existen estrategias contra el cáncer.

Existe la inmunoterapia como una de las estrategias contra el cáncer.

En esta está la participación de anticuerpos monoclonales (5):

- Son anticuerpos creados en el laboratorio

- Beneficia al sistema inmune a poder reconocer y reducir las células tumorales.
- Las células tumorales desarrollan sistemas de “camuflaje” por medio de la proteína PD-L1.

Antígenos tumorales

Los tumores malignos expresan varios tipos de moléculas que el sistema inmunitario puede reconocer como antígenos extraños (5).

- Casi cualquier gen puede mutar de forma aleatoria (5).
- Los productos de muchos de estos genes alterados pueden actuar como antígenos tumorales (5).

Microorganismos inmunes contra células

Para poder entender cómo actúa el sistema inmune cuando existe la presencia de cáncer dividiremos a las principales células de la inmunidad innata y adquirida para su clasificación (6).

1. Respuesta inmune innata

En este sistema principalmente intervienen las células Natural Killer, células dendríticas, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, mastocitos y linfocitos T citotóxicos (6).

- Células NK

Son las encargadas de eliminar las células cancerígenas que no expresan CMH ya que las NK liberan proteínas citotóxicas (Perforina y granzima) las cuales son las encargadas de producir apoptosis en las células diana. Sus receptores existentes en la pared celular de las células NK son los receptores inhibidores y los receptores estimuladores (6).

- Macrófagos

Los macrófagos son los encargados de eliminar células tumorales en aquellos casos en donde haya células apoptóticas de carácter tumoral. Los macrófagos logran eliminar este tipo de células ya que en la envoltura celular de estas células tumorales presenta la fosfatidilserina lipídica (PS), la lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) y la proteína calreticulina multifuncional (CRT), las cuales sirven como señales para ser reconocidas por los macrófagos (6).

- Células dendríticas

Su relevancia radica en la fagocitosis de las células apoptóticas vía integrina $\alpha\upsilon\beta 5$ y receptores CD36 (6).

- Polimorfonucleares y mastocitos

La importancia por parte de los neutrófilos radica en los FcγR activadores encargados de inducir la liberación de quimioatrayentes y citocinas, los cuales se encargan de impulsar la activación y el reclutamiento de macrófagos y células dendríticas en el medio tumoral (6).

Por otro lado, si se activan los receptores FcγRIIB los cuales se encargan de inhibir a los neutrófilos, provocará una disminución en la producción de especies reactivas de oxígeno, las cuales son citotóxicas ante los tumores (6).

Además, los mastocitos se encargan de desencadenar una respuesta inflamatoria en el medio tumoral por la excitación de los receptores FcγRIIB los cuales también pueden disminuir la liberación de moléculas granulares que son mediadas por histaminas, IgE, IL-4 (6).

2. Respuesta inmune adaptativa

Los antígenos tumorales que se liberan suelen ser reconocidos por las células T por medio de sus receptores (TCR) en un ambiente donde intervienen los CMH-1 y CMH-2 situados en la superficie de células tumorales o de las APC. (6)

Las células inmunitarias adaptativas (linfocitos B, linfocitos CD4+ colaboradores y linfocitos T CD8+ citotóxicos) se diferencian de los leucocitos innatos debido a la expresión de receptores específicos que el sistema adaptativo puede tener para cada antígeno. (6)

Mecanismos de evasión a la respuesta inmune desde la parte tumoral.

Las células tumorales tienen la capacidad de evadir la respuesta inmune del organismo por medio de diferentes estrategias, como modular los mecanismos de presentación antigénica, también puede modular nocivamente a la activación, proliferación, y señalización de Linfocitos T específicos (7).

Pues las células cancerosas evitan que al momento de expresar sus respectivas proteínas puedan ser reconocidas por el sistema inmune, bajando de este modo la expresión de dichos receptores, o expresando proteínas que puedan interactuar con las proteínas de “Punto de control” del sistema inmune, inactivando de esta forma a las células inmunitarias antes de que estas puedan detectar a las células cancerosas (7).

Se ha demostrado además que estas células tumorales pueden llegar a tener tolerancia en el ambiente tumoral, por medio de factores de transcripción inhibitorios o activación de señales co-estimuladoras negativas, las cuales se encargan de bloquear dicha respuesta inmune contra las células tumorales (7).

Diagnóstico de cáncer

El cáncer es una enfermedad en la que se presenta la multiplicación de células sin un control determinado provocando que se pueda diseminar a los tejidos que lo rodean, debido a esto

cobra una gran importancia la realización del diagnóstico temprano en sus primeros estadios, para poder ofrecerle al paciente mayor posibilidad de obtener una cura (8).

Para el diagnóstico de cáncer se tiene:

- **Exploración física**

Este puede llegar a ser el método inicial por el cual se comienza a sospechar la presencia de cáncer, teniendo en cuenta que en la mayoría de los casos el cáncer se presenta asintomático el médico debe palpar el cuerpo del paciente con el objetivo de encontrar bultos que puedan indicar la presencia de un tumor, se debe destacar que este método no proporciona toda la información necesaria para elaborar un tratamiento (8).

- **Análisis de laboratorio**

Con este tipo de prueba diagnóstica se analiza las concentraciones de ciertas sustancias, que al presentarse altas o bajas en sangre, orina, saliva u otros fluidos del cuerpo pueden ser un signo de cáncer. Específicamente aquellos exámenes de sangre o tejido en el que se presentan sustancias producidas por células cancerosas para la detección de cáncer son denominados marcadores tumorales (9).

- **Marcadores tumorales**

Se trata de moléculas (glucoproteínas normalmente), que se pueden alterar (concentraciones elevadas) por la presencia de un cáncer, puede deberse a la reacción del paciente por el tumor o por el tumor propiamente dicho. La concentración sérica de estos marcadores tumorales va a depender de la variabilidad biológica del huésped, y son detectables en diferentes muestras biológicas (como la sangre) (10).

Los marcadores tumorales más comunes en el Ecuador son:

- Alfa fetoproteína - AFP
- Antig carcinoembrionario CEA
- Beta 2 microglobulina
- CA 125 (ovario, útero)
- CA 153 (mam)
- CA 19-9 T Digestivo
- CA 72-4 T Digestivo
- Cromogranina A
- cyfra 21.1 - Pulmón
- He4 (Ovario) + índice ROMA
- PSA libre
- PSA total

- **Pruebas con imágenes**

Se pueden hacer de diferentes formas y se usa con el fin de encontrar algún indicio de tumor, como masa o anomalía en las imágenes que indiquen la formación del mismo (8).

Las pruebas imagenológicas más usadas son: Tomografía computarizada, Resonancia magnética, Gammagrafía ósea, Ecografía y Rayos X.

- **Biopsia**

Es un procedimiento en donde se estudia la masa tumoral para determinar la etiología, tipo de cáncer o el grado de malignidad que tiene, para este tipo de examen, se necesita que el médico retire una cantidad de la masa tumoral para su posterior estudio (8).

Inmunoterapia

- **Inmunoterapia antitumoral mediado por anticuerpos**

Se trata de anticuerpos que puedan ayudar al sistema inmune a optimizar su función y así pueda reconocer y eliminar las células cancerosas (7).

Los últimos avances de anticuerpos resultaron en anticuerpos quiméricos en donde la región constante del anticuerpo es de naturaleza humana, y anticuerpos humanizados en donde la secuencia de aminoácidos del anticuerpo murino tiene una mayor similitud al anticuerpo humano (7).

- **Inmunoterapia antitumoral mediado por células**

Actualmente se usan los anticuerpos monoclonales contra las citocinas Th2 para así mermar la función inmunorreguladora negativa, sin embargo, resulta perjudicial para los pacientes por la inactivación de células dendríticas en el sistema inmune innato producto de el desequilibrio que existe por el aumento de IL-10 por parte de las células tumorales (7).

- **Transferencia adoptiva de linfocitos T**

En este tratamiento se usan los linfocitos T de un paciente que haya pasado por un tipo específico de cáncer, se expanden ex vivo e inoculan en el paciente que vaya a recibir dicha terapia (7).

Enfermedades tumorales del sistema inmune

Son aquellas afecciones de tipo tumoral que altera o se ve relacionada con el sistema inmunológico, pueden ser benignos o malignos según el tipo de tumor. Los tumores malignos pueden ser las leucemias, linfomas y mielomas, que son patologías relacionadas a células hematopoyéticas que son productos de la médula ósea (11).

Proliferaciones benignas

Son aquellos tumores que carecen de la habilidad para crecer de forma indefinida y que a su vez no invade significativamente el tejido sano a su alrededor (11).

Proliferaciones malignas

Es aquel tumor que crece de forma indefinida y a medida que avanza se vuelve más invasivo y se le atribuye el nombre de “Cáncer”, estos tumores malignos también muestran metástasis en donde células cancerosas se diseminan hacia vasos sanguíneos y linfáticos y se dirigen a otros tejidos alejados del lugar original y una vez ahí siguen proliferando. Por lo que puede darse un tumor secundario como consecuencia de la metástasis de un tumor primario (11).

Estos tumores malignos a su vez se clasifican según el origen embrionario que posean (11).

- Si son de origen epitelial (piel, intestino, revestimiento epitelial de órganos y glándulas) es un carcinoma (80 a 90% de casos). Ejemplo: Cáncer de mama, pulmón, colon y de próstata (11).
- Si el cáncer proviene de las células hematopoyéticas de la médula ósea, pueden ser mielomas, leucemias o linfomas (9%) (11).
- Se trata de Sarcomas (1%) cuando derivan de tejido conjuntivo mesodérmico (cartílago, hueso, grasa) (11).

Referencias Bibliográficas

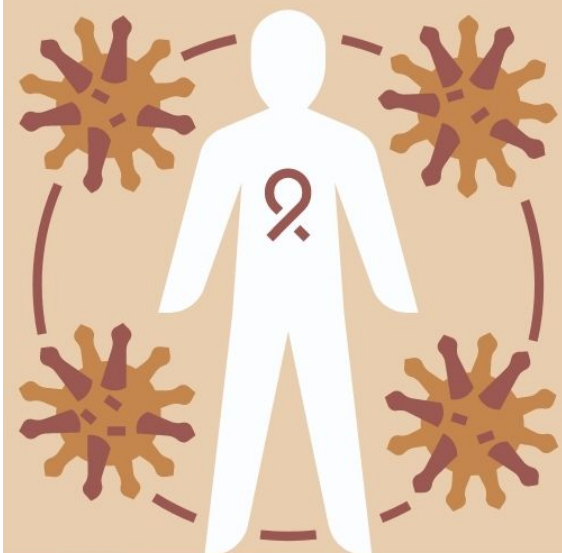
1. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular*. 8a ed. Elsevier; 2015.
2. Alpízar W, Une C, Sierra R. La inflamación y su papel en el desarrollo del cáncer gástrico. *Acta Médica Costarricense* [Internet]. 2008;51(2):76–82. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v51n2/art04v51n2.pdf>
3. Citocinas y sus efectos secundarios [Internet]. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/citocinas.html>
4. Utrera M. Mecanismos de metástasis. *PACAL MEDLAB* [Internet]. 2010;2(1):14–23. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=69466>
5. Delves P. Componentes celulares del sistema inmunitario [Internet]. *Manual MSD versión para profesionales*. 2021. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/componentes-celulares-del-sistema-inmunitario>
6. Jacobo P, Huerta J, Cravioto P. Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico. *Alergia, Asma e Inmunología* [Internet]. 2017;26(2):56–63. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2017/al172e.pdf>
7. Pavon L, Jimenez M, Garces ME. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
8. Cáncer [Internet]. Mayo Clinic. 2022. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/diagnosis-treatment/drc-20370594>
9. Barba J. Laboratorio clínico y oncología: De los aspectos básicos del cáncer a los tumores más frecuentes y la utilidad de los marcadores tumorales como métodos diagnósticos. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* [Internet]. 2013;20(3):166–96. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2013/pt133e.pdf>
10. Hermida I, Sánchez E, Nerín C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores Tumorales. *Rev clín med fam* [Internet]. 2016;9(1):31–42. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000100006
11. Owen, Judith A., et al. *Kuby inmunología: séptima edición*. McGraw Hill Educación, 2014.

CAPÍTULO X



DÉFICIT DE INMUNIDAD

- Inmunodeficiencias Primarias
- Inmunodeficiencias Secundarias
- S.I.D.A.



INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (CONGÉNITAS) Y SECUNDARIAS (ADQUIRIDAS) S.I.D.A

Para el funcionamiento idóneo del sistema inmune es necesario que todos sus componentes se encuentren funcionando de manera organizada, coordinada y eficaz, cuando se presenta una alteración en uno o varios de los componentes del sistema inmune se presentan las denominadas enfermedades por inmunodeficiencias (1).

Este tipo de enfermedades se divide en dos grupos, las inmunodeficiencias congénitas que hacen referencia a defectos genéticos que provocan en el individuo una elevada vulnerabilidad ante la presencia de patógenos, generalmente se presentan en la etapa de lactancia o en la infancia (1).

Por otro lado, están las inmunodeficiencias adquiridas que engloba a aquellas alteraciones del sistema inmune que son provocadas por factores ambientales, estilo de vida inapropiado o fármacos, para mayor especificidad cabe mencionar que dentro de los factores etiológicos se encuentran los problemas de malnutrición, tratamiento con fármacos inmunosupresores, cáncer diseminado o microorganismos como el VIH, causante del Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (1).

Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades en las que el defecto o alteración en el sistema inmune se presenta desde el nacimiento, lo más común es que se detecten estas patologías desde etapas tempranas de la vida, sin embargo, las manifestaciones en ciertos casos pueden aparecer luego de varios años (2).

Estas se presentan como resultado de alteraciones en cualquier gen involucrado en el desarrollo de la inmunidad innata o adaptativa, celular o humoral (2).

Las características de la enfermedad van a estar directamente relacionadas con el componente del sistema inmune en el que se presente la afección, es por esto, que existen enfermedades por inmunodeficiencias primarias cuyas manifestaciones son ligeras y no repercuten gravemente en el estilo de vida del individuo, además pueden controlarse con tratamiento farmacológico, mientras que otras podrían llegar a poner en riesgo la vida del individuo y requerir un procedimiento quirúrgico complejo (2).

Inmunodeficiencias combinadas de los linfocitos T y linfocitos B

Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada grave se caracteriza por una disminución extrema de linfocitos T que puede incluir o no una deficiencia de los linfocitos B y en ocasiones también se acompaña de una disminución de células NK. Este grupo de enfermedades incluyen (3):

- a) Individuos que tienen una aberración genética que suele presentarse con linfocitos T autólogo
- b) Leaky SCID debido a mutaciones hipomórficas en genes que producen SCID (3).
- c) Síndromes multiorgánicos relacionados a una falta función de linfocitos T (3).
- d) Disfunción de linfocitos T por problemas a nivel genético no identificados (3).

La inmunodeficiencia combinada grave (VER TABLA 25) a su vez se va a clasificar según las células alteradas o disfuncionales, es decir, linfocitos T, linfocitos B y NK (3).

Cabe mencionar que gran parte de los casos de este tipo de inmunodeficiencia se encuentran relacionada con el cromosoma X, y se originan por mutaciones en el gen de la cadena y del receptor de interleucina 2. Este receptor para la IL-2 se encuentra compuesto por los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 (3).

La causa más frecuente de esta inmunodeficiencia de tipo autosómica recesiva se debe a mutaciones en el gen de la adenosina deaminasa y esta mutación provoca que haya una cantidad disminuida de dicha enzima, la misma que se encarga de metabolizar la deoxiadenosina, por lo que su ausencia da lugar a una acumulación excesiva y tóxica de estas moléculas y a su vez genera la muerte de los linfocitos T, linfocitos B y NK (3).

Otra causa a considerar son las mutaciones en los genes recombinasa 1 y 2, lo que genera un impedimento en el desarrollo de linfocitos B y T, lo que a su vez produce una incapacidad para dar inicio al proceso de recombinación variable y una disfunción de los receptores de los linfocitos B y T (3).

Las manifestaciones clínicas más comunes de la inmunodeficiencia combinada grave incluyen infecciones constantes, problemas en el crecimiento, diarrea de tipo crónica. Al momento del nacimiento los individuos que padecen esta patología parecen normal hasta que empiezan a desarrollar cuadros clínicos de neumonía, diarrea, otitis, sepsis y una variedad de infecciones a nivel cutáneo (3).

También es importante considerar que las mutaciones de tipo hipomórfico en los genes causantes de este tipo de inmunodeficiencia primaria dan lugar al desarrollo del denominado síndrome de Ommen, que se caracteriza sobre todo por la afectación grave a nivel cutáneo, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y niveles elevados de inmunoglobulina E (3).

Tabla 25. Inmunodeficiencias combinadas graves.

Enfermedad	Deficiencias funcionales	Mecanismo del defecto
Defectos en las señales de las citocinas		
IDCG ligada al	Reducción aguda de los	Mutaciones de la cadena y del

cromosoma X	linfocitos T; linfocitos B normales o aumentados; Ig séricas reducidas.	receptor común para citocina; desarrollo anormal del linfocito T sin señales derivadas de la IL-7.
Formas autosómicas recesivas	Reducción aguda de linfocitos T; linfocitos B normales o aumentados; reducción de las Ig séricas	Mutaciones en IL2RA, IL7RA, JAK3
Defectos en vías de rescate de nucleótidos		
Deficiencia de ADA	Reducción progresiva de linfocitos T, B, NK y de Ig séricas	Mutaciones en el gen ADA, lo que resulta en una acumulación de metabolitos tóxicos presentes en los linfocitos
Deficiencia de PNP	Reducción progresiva de linfocitos T, B, NK, de Ig séricas	Mutaciones en el gen PNP, lo que resulta en una acumulación de metabolitos tóxicos en los linfocitos
Defectos en la recombinación V(D)J		
Deficiencia de RAG1 o RAG2 para la recombinación	Reducción de linfocitos T,B y de Ig séricas; deficiencia de linfocitos T y B	Defecto en la fisión durante recombinación V(D)J; mutaciones en RAG10 RAG2
Desarrollo defectuoso del timo		
Síndrome de DiGeorge	Reducción de linfocitos T con linfocitos B normales y la Ig séricas normales o reducidas	Eliminación de 22q11; mutaciones presentes en el factor de transcripción T-box 1 (TBX1)
Otros defectos		
Disgenesia reticular	Reducción de linfocitos T, B y de células mielocíticas	Mutación en AK2

Fuente: Elaboración propia.

Deficiencias selectivas de isotipo de inmunoglobulina

Existen diversas inmunodeficiencias que afectan a una o varias inmunoglobulinas, entre las más comunes se encuentra la inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina A, la cual afecta mayoritariamente a individuos de raza blanca. En estos individuos el defecto que se da

corresponde a un bloqueo en el proceso de diferenciación de los linfocitos B en las células plasmáticas que se encargan de secretar IgA (1).

Las manifestaciones clínicas que la acompañan resultan variables, pero entre las más comunes están las infecciones respiratorias y diarreas ocasionales, en un número reducido de casos se presentan infecciones graves que dan lugar a lesiones a nivel respiratorio e intestinal. La mayoría de las manifestaciones clínicas se relacionan con el importante papel de la IgA en la protección de las barreras mucosas (1).

Por otro lado, encontramos las inmunodeficiencias selectivas de subclases de IgG, en este caso las concentraciones a nivel sérico de IgG se mantienen en valores normales, pero las concentraciones de una o varias subclases se presentan muy reducidas, siendo la más común en adultos la inmunodeficiencia de IgG3 y en niños la de IgG2 (1).

Los individuos con este tipo de inmunodeficiencias presentan infecciones bacterianas recurrentes, aunque en algunos casos se muestra ausencia de manifestaciones clínicas. Este tipo de inmunodeficiencias suele deberse a una diferenciación de manera anormal de linfocitos B o eliminaciones homocigotas de una variedad de genes (1).

Síndromes de inmunodeficiencias bien definidos

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Este síndrome fue descrito por Robert Aldrich en 1954, quien determinó que se caracterizaba por presentar una tríada clínica que incluye infecciones recurrentes, eccema y trombocitopenia, la transmisión de este síndrome está ligada al cromosoma X (3).

Los pacientes muestran una afectación a nivel de la proteína que se encarga de codificar al gen WAS que se ubica en el brazo corto del cromosoma x. Esta proteína denominada WASp es expresada selectivamente por células hematopoyéticas y participa en procesos muy importantes como la sinapsis inmunológica y la motilidad celular (3).

Entre las manifestaciones tempranas encontramos petequias, diarrea con sangre, hematomas e infecciones recurrentes sobre todo otitis media purulenta, sinusitis, neumonías, además de infecciones por *Candida sp* y herpes simple. Cabe mencionar, que las principales causas de muerte por este síndrome se deben a infecciones, hemorragias y neoplasias malignas sobre todo asociadas al virus de Epstein-Bar (3).

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

Este síndrome está ligado al cromosoma x y su principal característica es una incapacidad por parte del sistema inmune para eliminar el virus de Epstein-Barr (VEB), lo que permite que se de mononucleosis infecciosa fulminante y la evolución o desarrollo de tumores de linfocitos B. En esta enfermedad lo que ocurre es una mutación en el gen que se encarga de codificar a

la molécula adaptadora denominada SAP, la misma que va a integrarse a la familia de moléculas que se encuentran en la superficie celular y que participan en el proceso de activación de linfocitos B, linfocitos T y NK. Las alteraciones y defectos en SAP producen una disminución de la activación de los linfocitos NK y T, por lo que el paciente es más propenso a infecciones virales. La manifestación más frecuente es una infección muy grave por el VEB (1).

Síndrome de hiper-IgM

Este síndrome se debe a una deficiencia de carácter hereditario ligado al cromosoma X del ligando correspondiente a CD40 lo que genera alteraciones en la comunicación entre las células T y las células presentadoras de antígenos, lo que generará que las células Th no expresan CD40L funcionalmente idóneo sobre la membrana plasmática, la cual normalmente interactúa con CD40 que se encuentra presente en los linfocitos B y las células NK. La falta de esta interacción en las células B interfiere en el cambio de clase, en la respuesta de linfocitos B a antígenos dependientes de T y la producción de células de memoria. Al no estar afectada la respuesta de linfocitos B a antígenos independientes de T, no se encuentra afectada, lo que permite comprender la presencia de los anticuerpos de inmunoglobulina M en estos individuos, los valores de estas pueden encontrarse muy elevados lo que da lugar al nombre de este síndrome. Los otros tipos de inmunoglobulinas mostrarán valores bajos. Los pacientes con este síndrome presentan infecciones recurrentes sobre todo en las vías respiratorias y síntomas característicos de la disminución de producción de anticuerpos (2).

Ataxia telangiectasia

Esta enfermedad es neurodegenerativa y de carácter progresivo, su transmisión es de carácter autosómico recesivo y se debe a mutaciones en el gen ATM. Esto da como resultado una expresión deficiente de la proteína de la ataxia telangiectasia mutada, la misma que se encuentra sobre todo en el núcleo de las células. La proteína ATM cumple funciones muy importantes como la condensación del cromosoma, recombinación meiótica y se encarga de controlar y regular los puntos de control del ciclo celular ante la respuesta emitida por estímulos no inflamatorios de daño celular como la ruptura de la cadena de doble hélice del ADN y las radiaciones ionizantes (3).

En este tipo de inmunodeficiencia el individuo presenta ataxia cerebelosa, infecciones recurrentes como otitis y neumonía, además de telangiectasias oculocutáneas. Algo a destacar es que el paciente presenta hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes y defectos en los mecanismos de reparación de ADN lo que da lugar a una ruptura de los cromosomas que contienen a los genes que codifican para los receptores del antígeno en los linfocitos T y las

inmunoglobulinas de superficie en los linfocitos B. El diagnóstico de esta enfermedad es grave, ya que generalmente los pacientes solo alcanzan la segunda década de vida, debido a que fallecen por las complicaciones pulmonares o por enfermedad linfoproliferativa (3).

Síndromes auto inflamatorios

Las enfermedades auto inflamatorias son el resultado de un defecto del síndrome auto inflamatorio donde se presentan brotes recurrentes y auto limitados de inflamación sistémica sin que exista la presencia de un patógeno, linfocitos T antígeno específicos o procesos neoplásicos. Esto se debe a que el paciente presenta mutaciones en genes que participan en la inflamación, la secreción de citosinas y el proceso de apoptosis (3).

Fiebre mediterránea familiar

Esta enfermedad es de carácter autosómico recesivo, se da por mutaciones en el gen MEFV que se encarga de codificar la proteína purina. En cuanto al diagnóstico de sospecha, el paciente presenta fiebre que puede durar días o semanas y que se acompaña de algunas manifestaciones transitorias que resultan inexplicables, además se deben considerar los antecedentes familiares y el origen étnico. Además de la fiebre el paciente puede presentar dolor a nivel abdominal, en las articulaciones o la región torácica (3).

Inmunodeficiencias Secundarias:

Las inmunodeficiencias secundarias son aquellas que se asocian a complicaciones de diversas patologías adquiridas entre los que se incluyen los trastornos auto inmunitarios, fármacos, neoplasias y otros (4).

Inmunodeficiencias secundarias a malnutrición:

Ocurre tanto en individuos cuya pérdida se relaciona con la nutrición de tipo proteico-calórica así como en aquellos en los que su deficiencia alimentaria se relaciona con elementos específicos como por ejemplo las vitaminas, la primera es, tal vez la causa más común de inmunodeficiencia. En ambos casos se presenta la afectación de la inmunidad mediada por células, así como la inmunidad humoral (5).

Las principales características inmunológicas que presentan los pacientes con desnutrición son:

- Hipoplasia y atrofia tímica
- Déficit de células linfoides en el tejido linfoide
- Deficiencia de la respuesta de hipersensibilidad retardada
- Disminución de la producción de las hormonas tiroideas
- Disminución de linfocitos CD4+ y CD8+
- Disminución selectiva de la IgA secretora
- Disminución de lisozima

- Déficit funcional de las células NK
- Déficit funcional del Sistema de Complemento
- Déficit de la barrera protectora epitelial

En las siguientes tablas se describen las principales consecuencias del déficit de las diferentes vitaminas y oligoelementos:

Tabla 26. Inmunodeficiencia por déficit de vitaminas

Zinc	Hierro	Vitamina A	Vitamina D	Vitamina B6 y B12	Vitamina C	Vitamina E
Atrofia tímica	Déficit funcional de linfocitos T	Disminución de la producción de anticuerpos	Déficit funcional de los macrófagos	Atrofia tímica	Déficit de la barrera epitelial por el colágeno y la queratina	Déficit de protección contra los radicales libres
Linfopenia y anergia	Disminución de la producción de IL-2	Linfopenia	Disminución de la producción de los linfocitos	Disminución de la proliferación de linfocitos	Disminución del interferón	Alteración de las barreras epiteliales
Alteración en la tolerancia inmunológica	Déficit funcional de neutrófilos	Alteración en la regulación de la producción de interferón gamma.	Alteración del microbiota intestinal	Déficit de la respuesta de hipersensibilidad retardada	Déficit funcional de los linfocitos T	Disminución citotóxica de las células NK
Disminución de Th1	Disminución de la proliferación de linfocitos T	Déficit funcional de las células NK	Alteración de la barrera epitelial renal	Deterioro de la capacidad fagocítica	Alteración en la proliferación y migración de los fibroblastos	Alteración en la inhibición y producción de PGE2 por los macrófagos
Disminución de la respuesta inmunológica intestinal	Disminución del Factor inhibidor de la migración de macrófagos	Alteración en la actividad fagocítica y oxidativa de los macrófagos	Alteración de la barrera epitelial de la córnea	Linfopenia	Alteración en la proliferación, función y movimiento de los PMN	Déficit de protección de los ROS
Alteración de las células NK	Déficit de respuesta de la DTH en la piel	Alteración en la producción de IL-2 y el TNF- α pro	Disminución de la diferenciación de monocitos a macrófagos	Déficit de la respuesta humoral	Déficit en la quimiotaxis	Disminución de la producción de la IL-2

		inflamatorio				
Disminución de la capacidad fagocítica mediada por los macrófagos	Deterioro funcional de las células NK	Déficit en la regulación de los efectos tóxicos de las ROS	Alteración en la inhibición de la producción de interferón gamma.	Alteración en la producción de las interleucinas	Alteración en la generación del ROS, en la formación de trampas extracelulares de los neutrófilos y en la apoptosis de los neutrófilos	Déficit funcional y proliferativo de los linfocitos T

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 27. Inmunodeficiencia por déficit de oligoelementos

Cobre	Selenio	Magnesio	Folato
Alteración en la diferenciación y proliferación de células T	Alteración en la diferenciación y proliferación de las células T	Alteración en la unión del antígeno al ARN de los macrófagos	Respuesta insuficiente de los anticuerpos contra los antígenos
Tiene una enzima clave (CZ-SOD) en defensa contra las ROS	Alteración en los niveles de los anticuerpos	Alteración de la citólisis dependiente de los anticuerpos	Disminución de la producción de anticuerpos
Disminución de la eliminación de los radicales libres	Alteración en el recuento de células Th	Alteración en la síntesis de los anticuerpos	Alteración en la actividad citotóxica de las células NK
Alteración en el estallido respiratorio	Alteración en la regulación redox	Alteración en la unión a linfocitos IgM	Disminución de la supervivencia de las células T
Disminución de la producción y la respuesta de IL-2	Alteración de los antioxidantes celulares que contrarrestan las ROS	Tiene una función protectora del ADN contra el daño oxidativo	Déficit de la r (Abbas A. K., 2015)egulación de la homocisteína
Alteración en el equilibrio antioxidante intracelular	Disminución en la producción de IFN γ	En altas concentraciones puede reducir la producción de anión superóxido	Disminución en la producción de células inmunes

Fuente: Elaboración propia.

Inmunodeficiencia secundaria a enfermedades organoespecíficas

- **Diabetes**

Una alteración en el funcionamiento de los glóbulos blancos cuando la concentración de glucosa esta elevada en sangre (usualmente la destrucción de las células beta pancreáticas), puede evolucionar en inmunodeficiencia (6).

- **Insuficiencia Renal**

Los pacientes que padecen este tipo de enfermedad, habitualmente tienen un hiporreactión del sistema inmune. La toxicidad de la uremia, metabolismo renal alterado de las moléculas del sistema inmune y los efectos de la Terapia Renal Sustitutiva, son factores que condicionan este efecto (7).

Se ha podido evidenciar en estos trastornos, una senescencia de monocitos, linfopenia de células B y T, deficiencia en la activación de linfocitos secundaria a un aumento de su apoptosis, reducción de la señal de co-estimulación por parte de células presentadoras de antígenos, cambios epigenéticos en glóbulos blancos y células madres hematopoyéticas, así como una acumulación de citoquinas inflamatorias (IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-8 y TNF α), que en combinación con el aumento de los ROS establecen un estado de inflamación crónica (7).

- **Cáncer con afección a la médula ósea**

Un proceso de neoplasia que afecte a la médula ósea, provocará con más certeza una inmunodeficiencia, pues se inhibe la producción de glóbulos blancos con especificidad en células B y T (6).

Inmunodeficiencia secundaria a infecciones

- La principal infección que predispone a una inmunodeficiencia es la causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, si existen otros microorganismos que pueden causar esta inmunosupresión. Como por ejemplo las micobacterias, las cuales son causantes de anergia en pacientes infectados, además existen estudios que indican que también producen un déficit funcional en los linfocitos y monocitos (5).

Por otro lado, algunas bacterias han demostrado ser capaces de liberar componentes inmunosupresores como ribonucleasa, asparaginasa y exotoxinas.

Asimismo, se ha asociado a los micro parásitos con la inmunosupresión, como, por ejemplo:

- **Trypanosoma cruzi:** Disminución de la respuesta celular
- **Leishmania:** Disminución la expresión del receptor para IL-2

Virus como citomegalovirus, sarampión y la rubéola también son causantes de inmunosupresión. En el caso del sarampión, este es el causante de producir una anergia de tipo transitorio, además de la disminución de la producción de IL-12.

Inmunodeficiencia secundaria al uso de algunos fármacos

En esta categoría se incluyen factores como el uso de inmunosupresores y agentes citotóxicos, los cuales son usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades

inflamatorias de tipo crónicas, cáncer y en trasplantes. Por lo que esta categoría se definiría de tipo iatrogénica (5). Los medicamentos antiinflamatorios cortico esteroides deprimen al sistema inmune presentando como consecuencia:

- Linfopenia y monocitopenia
- Deficiencia en la activación de los linfocitos T
- Disminución en la producción de citosinas pro inflamatorias
- Disminución de inmunoglobulinas séricas
- Disminución de la respuesta de hipersensibilidad retardada
- Disminución de prostaglandinas y leucotrienos
- Inhibición del estallido respiratorio
- Inhibición de la síntesis de las moléculas de adhesión

Por otro lado, los fármacos inmunosupresores que se usan en los individuos que han recibido trasplantes también afectan al sistema inmune dependiendo del medicamento que se emplee en el tratamiento, así mismo ocurre con los fármacos alquilantes y anti metabolitos que se efectúan en el tratamiento antineoplásico (5).

Algunos de los fármacos que se pueden citar en este apartado son:

Tabla 28. Fármacos causantes de inmunodeficiencia

Ciclosporina A, tacrolimus y sirolimus	<ul style="list-style-type: none"> ● Inhibe la producción de IL-2 lo que conlleva a una inhibición reversible de la respuesta celular ● Inhibe la señalización intracelular en los linfocitos T
Ciclofosfamida y metrotexato	<ul style="list-style-type: none"> ● Inhiben la proliferación de las células efectoras inmunes: Pancitopenia, linfopenia y neutropenia ● Aumento de la predisposición a sufrir infecciones
Micofenolato y azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> ● Inhiben la proliferación de linfocitos T y B ● Inhibe respuesta primaria de los anticuerpos ● Déficit de la respuesta de hipersensibilidad retardada

Fuente: Elaboración propia.

Inmunodeficiencias secundarias a neoplasias

Este apartado está asociado al uso de fármacos antes mencionados y a los trastornos tanto proliferativos como histiocíticos producidos por la neoplasia (5).

Tabla 29. Inmunodeficiencia por neoplasias

Leucemias agudas	<ul style="list-style-type: none"> ● Disminución del número de neutrófilos maduros circulantes ● La quimioterapia produce déficit funcional de la respuesta
-------------------------	---

	de los anticuerpos
Linfoma de Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> ● Defecto en la inmunidad celular (proliferación descontrolada de linfocitos B)
Mieloma múltiple	<ul style="list-style-type: none"> ● Disminución de las inmunoglobulinas ● Aumento del catabolismo de inmunoglobulinas ● Aumento de la susceptibilidad de infecciones ● Neutropenia

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 30. Inmunodeficiencia a causa de quemaduras, traumatismos y otros factores

Quemaduras graves	<ul style="list-style-type: none"> ● Destrucción de la principal barrera natural (Piel) ● Alteración en la fagocitosis ● Depresión del estallido respiratorio ● Linfopenia ● Déficit de la quimiotaxis ● Aumento de la susceptibilidad de infecciones
Traumatismos graves	<ul style="list-style-type: none"> ● Leucocitosis ● Linfopenia ● Neutrofilia ● Disminución de la proliferación de los linfocitos T y de la producción de Th1 y Th2 ● Anestesia deprime transitoriamente al sistema inmune ● Anestésicos alteran el estallido respiratorio de los neutrófilos
Esplenectomía y asplenia congénita	<ul style="list-style-type: none"> ● Disminución de la síntesis de los anticuerpos (IgM) ● Disminución de factores de complemento (Rara vez) ● Aumenta la susceptibilidad de sufrir infecciones ● Reducción de la fagocitosis

Fuente: Elaboración propia.

Inmunodeficiencia causada por exposición a condiciones ambientales específicas

Por lo general, esto sucede cuando los pacientes se encuentran expuestos de manera prolongada (crónica) a ciertas condiciones ambientales, entre las que podemos encontrar:

Tabla 31. Alteraciones inmunes por exposición a condiciones ambientales específicas.

Radiación ionizante	<ul style="list-style-type: none"> ● Tiene un efecto deletéreo en todas las funciones inmunes
----------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> ● Citopenia ● Linfopenia CD4
Luz ultravioleta	<ul style="list-style-type: none"> ● Induce a la apoptosis de linfocitos T
Grandes alturas, hipoxia y privación del sueño	<ul style="list-style-type: none"> ● Linfopenia ● Disminución de la producción de citocinas y anticuerpos

Fuente: Elaboración propia.

Inmunodeficiencias secundarias relacionadas con la edad

En el caso del envejecimiento también se produce depresión del sistema inmune, lo que también disminuye la efectividad de las vacunas, siendo así que los ancianos son más propensos a sufrir infecciones. Esta inmunodeficiencia es denominada como inmunosenescencia. Las principales características que se dan en los ancianos son el aumento prolongado de la inflamación ya que aumenta la producción de las citocinas pro inflamatorias, incluidas IL-6, IL-1 β y TNF- α (3). Algunos de los cambios que se producen en el sistema inmune innato son:

Tabla 32. Alteraciones de la inmunidad celular en la inmunosenescencia.

Neutrófilo	Macrófago	Células NK	Célula Dendrítica
<ul style="list-style-type: none"> ● Disminución de la quimiotaxis ● Disminución de la eliminación de patógenos ● Disminución de la generación de ROS ● Disminución de la fagocitosis ● Disminución de la muerte intracelular y extracelular 	<ul style="list-style-type: none"> ● Disminución de la fagocitosis ● Disminución de la expresión de TLR-1 y TL-4 ● Disminución de la producción de IL-6 y TNF-α inducido por TLR-1 y 2 ● Disminución del porcentaje de macrófagos CD8+ ● Alteración en la producción de citocinas inmunomoduladoras 	<ul style="list-style-type: none"> ● Disminución en la producción de CD69 ● Disminución en la producción de IL-2 e IL-12 ● Disminución de la movilización de calcio ● Disminución de la citotoxicidad ● Disminución de la producción de IL-2 	<ul style="list-style-type: none"> ● Disminución de la densidad de células de Langerhans en piel ● Disminución de la capacidad de procesamiento ● Disminución de micropinocitosis ● Disminución de la migración ● Disminución de la función de TLR ● Disminución de IL-12 e IFN-α

		dependiente de INF- γ	
--	--	---------------------------------	--

Fuente: Elaboración propia.

Referencias Bibliográficas

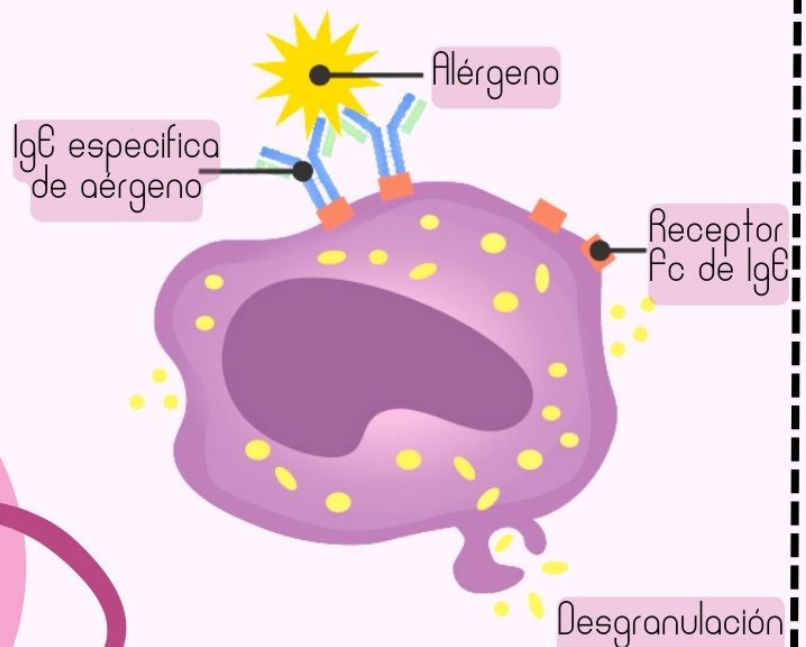
1. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular*. 8a ed. Elsevier; 2015.
2. Punt J, Stranford S, Jones P, Owen J. *Kuby Inmunología*. 8a ed. McGraw-Hill; 2020.
3. Pavon L, Jimenez M, Garces ME. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
4. Fernandez J. Generalidades sobre las inmunodeficiencias [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2021. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/inmunodeficiencias/generalidades-sobre-las-inmunodeficiencias>
5. Salinas M. *Inmunología en la Salud y la Enfermedad*. 2da ed. Editorial Médica Panamericana S.A; 2017.
6. Fernandez J. Introducción a las inmunodeficiencias [Internet]. Manual MSD versión para público general. 2021. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-inmunol%C3%B3gicos/inmunodeficiencias/introducci%C3%B3n-a-las-inmunodeficiencias>
7. Florit E, Diekmann F. ¿Es la hiporrespuesta inmune de la uremia un factor de protección contra la neumonía grave por COVID-19? *Elsevier Public Health Emergency Collection* [Internet]. 2021;41(2):91–226. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.05.002>

CAPÍTULO XI



EXCESO DE INMUNIDAD

- Mecanismos de hipersensibilidad
- Clasificaciones de las reacciones de hipersensibilidad
- Enfermedades atópicas.



HIPERSENSIBILIDAD

La verdadera historia del mecanismo de protección a través del sistema inmunológico está escrita en nuestros genes y se remonta a varios millones de años antes de que nuestros ancestros, los Homo sapiens, comenzaran a migrar desde África hacia otros continentes. Las modificaciones genéticas y la evolución se produjeron como adaptación a la presión ejercida por microorganismos en el medio ambiente y al impacto del tipo de alimentación, que varió según las diferentes formas de vida, como la caza, la pesca y la agricultura y ganadería. A lo largo del tiempo, el sistema inmunológico humano ha desarrollado dos vías de defensa: una por exclusión inmunológica, que se relaciona con la entrada de antígenos dañinos y la colonización por agentes infecciosos patógenos, y otra vía a través de la hiporrespuesta hacia antígenos inocuos que entran en contacto con zonas extensas de las mucosas aéreas o gastrointestinales. Este último mecanismo se conoce como "tolerancia inmunológica" (1).

Definiciones importantes

Hipersensibilidad: hace referencia a la generación de una respuesta inmunitaria exagerada por parte de un individuo ante antígenos inofensivos para la población en general.

Alergia: es la respuesta exagerada de un organismo al entrar en contacto con ciertas sustancias exógenas (2).

Atopia: hace referencia a la susceptibilidad genética frente a antígenos específicos de un individuo, dicha alteración se asocia a manifestaciones inmunológicas debido a la elevación de IgE (2).

Marcha alérgica

La marcha alérgica hace referencia a la evolución de las manifestaciones clínicas dependientes de IgE de una enfermedad atópica, además, está relacionada con la edad del paciente. En la actualidad, dicha marcha alérgica comienza con manifestaciones gastrointestinales y cutáneas, como las alergias alimentarias y dermatitis, para luego progresar a la afección de las vías respiratorias como rinitis, asma bronquial, rinosinusitis (2).

Existen varias teorías y especulaciones acerca de por qué se produce esta secuencia de enfermedades. Sin embargo, se han identificado algunos factores comunes que dan lugar a lo que se conoce como fenotipo alérgico. Este fenotipo se caracteriza por la presencia de diversas afecciones, entre las que se incluyen dermatitis atópica, rinoconjuntivitis intermitente, hiperreactividad bronquial, sibilancias recurrentes, altos niveles de IgE en la sangre, eosinofilia sanguínea, pruebas cutáneas positivas o altos niveles de IgE específica, y antecedentes de alergia a alimentos (3).

Causas de las enfermedades por hipersensibilidad

1. Autoinmunidad: reacciones contra los antígenos propios:

Hace referencia a las reacciones inmunitarias contra las células y tejidos propios que da lugar a enfermedades autoinmunes, dicho ocurre debido a que fracasan los mecanismos de tolerancia normales (4).

2. Reacciones contra los microbios:

Específicamente se refiere a la respuesta inmunitaria dirigida contra bacterias comensales, esto es problemático porque dichos microbios residen comúnmente en el intestino sin provocar daño y más bien ayudando a que las bacterias perjudiciales no logren atacar (4).

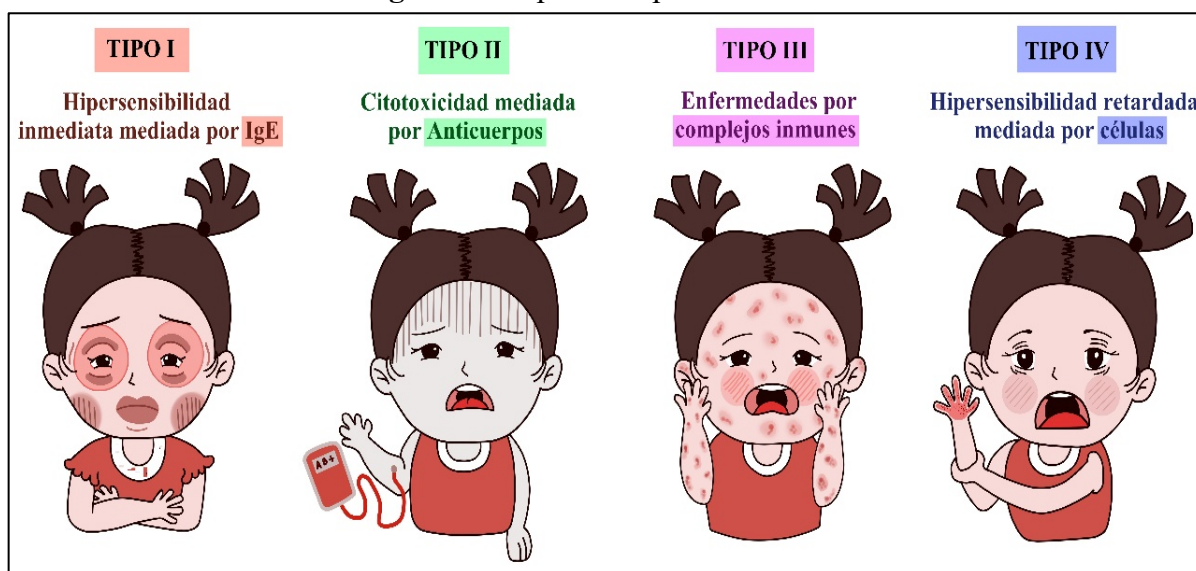
3. Reacciones contra antígenos ambientales

Aproximadamente un 20% de las personas responde atípicamente a antígenos ambientales. Es así que, se activan mecanismos de respuesta inmunitaria innata y adquirida que provocan lesión tisular tal y como sucede en el proceso para eliminar patógenos infecciosos (4).

La problemática principal de las enfermedades por hipersensibilidad es que la respuesta inmunitaria es muy difícil de controlar, dado que los estímulos son casi imposibles de eliminar, porque en general son antígenos propios, microbios comensales o antígenos ambientales, y como se encuentran en gran cantidad en el medio o en el propio organismo, se convierten en mecanismos de retroalimentación positivos que amplifican fácilmente la respuesta inmunitaria, y una vez que comienza dicha respuesta es difícil controlarla y terminarla, es por ello que estas enfermedades suelen ser progresivas y crónicas (4).

Clasificaciones de la hipersensibilidad

Figura 52. Tipos de hipersensibilidad



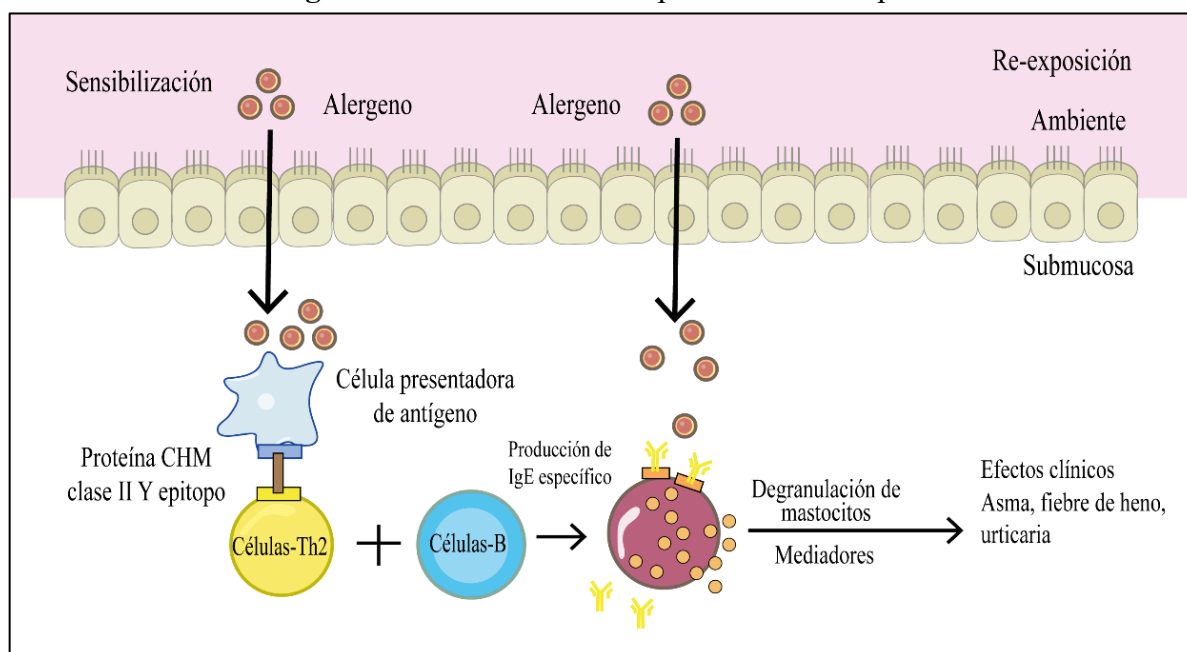
Fuente: Elaboración propia.

En cualquier respuesta inmunológica, tanto normal como patológica, es necesaria una fase de sensibilización, que suele ser asintomática. Durante esta fase, las células presentadoras de antígenos procesan los antígenos propios o extraños y los presentan a los linfocitos T CD4. Estos linfocitos son los responsables de dirigir el tipo de respuesta inmunológica, ya sea predominante celular o humoral, contra este antígeno de forma asintomática, hasta que se sobrepasa un cierto umbral, lo que desencadena el daño inmunológico y los síntomas clínicos (5).

1. Hipersensibilidad tipo I o inmediata

Está mediada por anticuerpos específicos de inmunoglobulinas E, y las enfermedades por hipersensibilidad tipo I, son llamadas con frecuencia trastornos atópicos o alérgicos. Y los mecanismos por los que ocurren son: la fase de sensibilización, fase efectora y fase tardía (4).

Figura 53. Mecanismos de hipersensibilidad tipo I



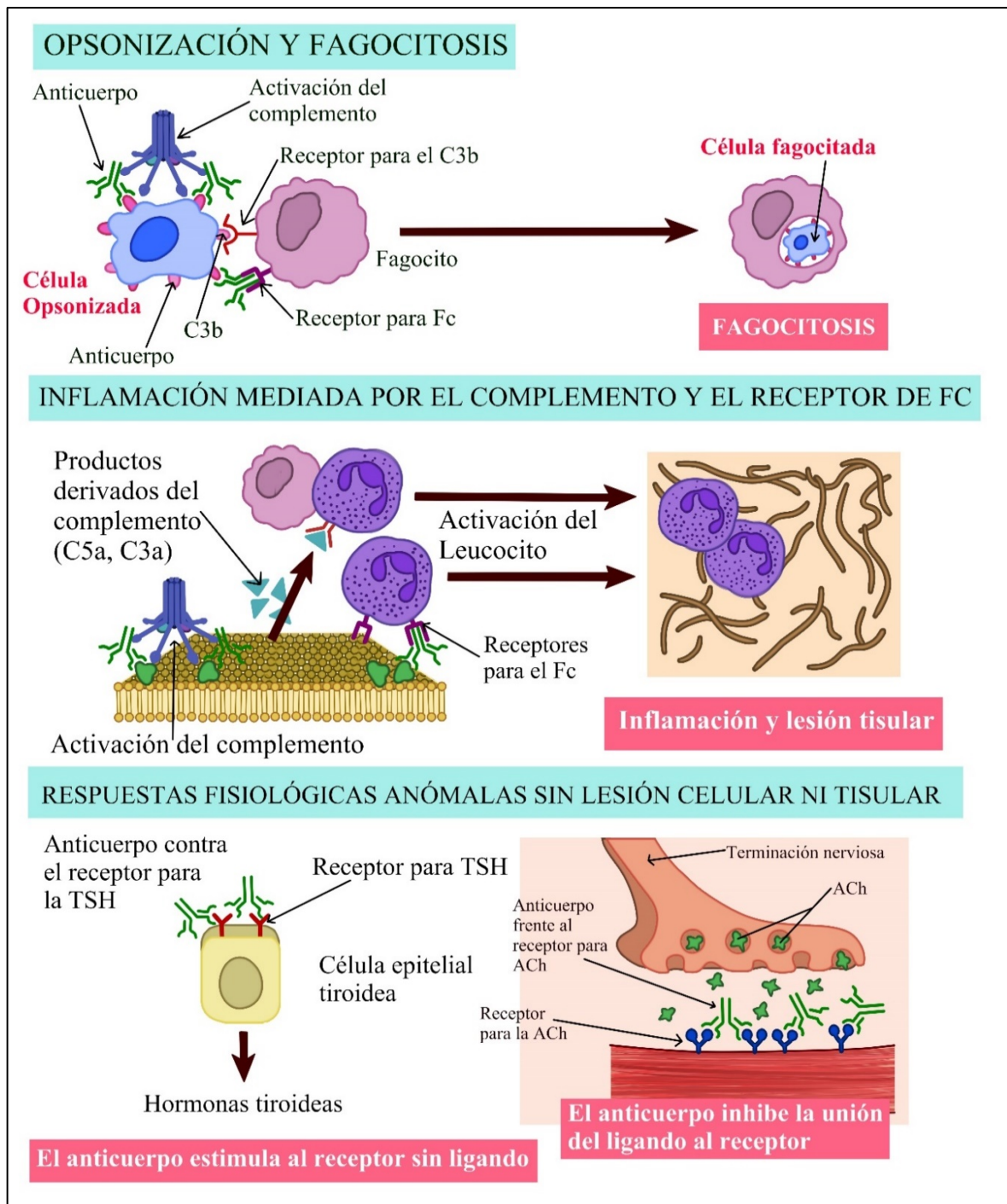
Fuente: Elaboración propia.

2. Hipersensibilidad tipo II o mediada por anticuerpos

En este tipo de hipersensibilidad ocurren lesiones tisulares debido a los anticuerpos IgG e IgM que activan el sistema de complemento y reclutan células de la inflamación, así como interfieren con funciones normales de las células (4).

Sus mecanismos son tres: opsonización y fagocitosis, inflamación y funciones celulares anómalas.

Figura 54. Mecanismos de hipersensibilidad tipo II



Fuente: Elaboración propia.

- Oponización y fagocitosis

Los anticuerpos IgG e IgM se unen a antígenos que se encuentran en superficie celular y dan lugar a dos acciones, pueden opsonizar directamente dichas células o pueden activar el sistema de complemento, la segunda opción conlleva a producir C3b, C4b y iC3b, proteínas que actúan como opsoninas. Las células opsonizadas son posteriormente fagocitadas por fagocitos que tienen receptores para porciones. Algunos ejemplos en donde se da este mecanismo son la

anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, hemólisis en las reacciones transfusionales (4).

- **Inflamación**

Los anticuerpos se depositan en tejidos de tal manera que reclutan macrófagos y neutrófilos que se unirán a anticuerpos o a las proteínas del sistema de complemento. Dichos leucocitos liberan sus productos, es decir, enzimas lisosómicas y ERO principalmente, produciendo lesión tisular (4).

- **Funciones celulares anómalas.**

Los anticuerpos pueden unirse a proteínas o receptores de células normales, de tal manera que interfieran con sus funciones normales, de tal manera que causan una determinada enfermedad sin necesidad de inflamación o lesión tisular. Entre los ejemplos más representativos están la enfermedad de Graves, miastenia grave y la anemia perniciosa (4).

3. Hipersensibilidad tipo III o mediada por inmunocomplejos

Este tipo de hipersensibilidad es mediado por inmunocomplejos solubles no degradados, se debe a que hay presencia de grandes cantidades y redes de inmunocomplejos por lo que se depositan de manera anómala en distintos tejidos ya sea en vasos sanguíneos, piel y articulaciones, hay que tomar en cuenta que estos complejos activan C3a y C5a (anafilotoxinas) que son proteínas del sistema de complemento que van a atraer neutrófilos y mastocitos que se depositan en tejidos, aquí precisamente hay un déficit de eliminación de inmunocomplejos por lo que tienen a acumularse y depositarse (4).

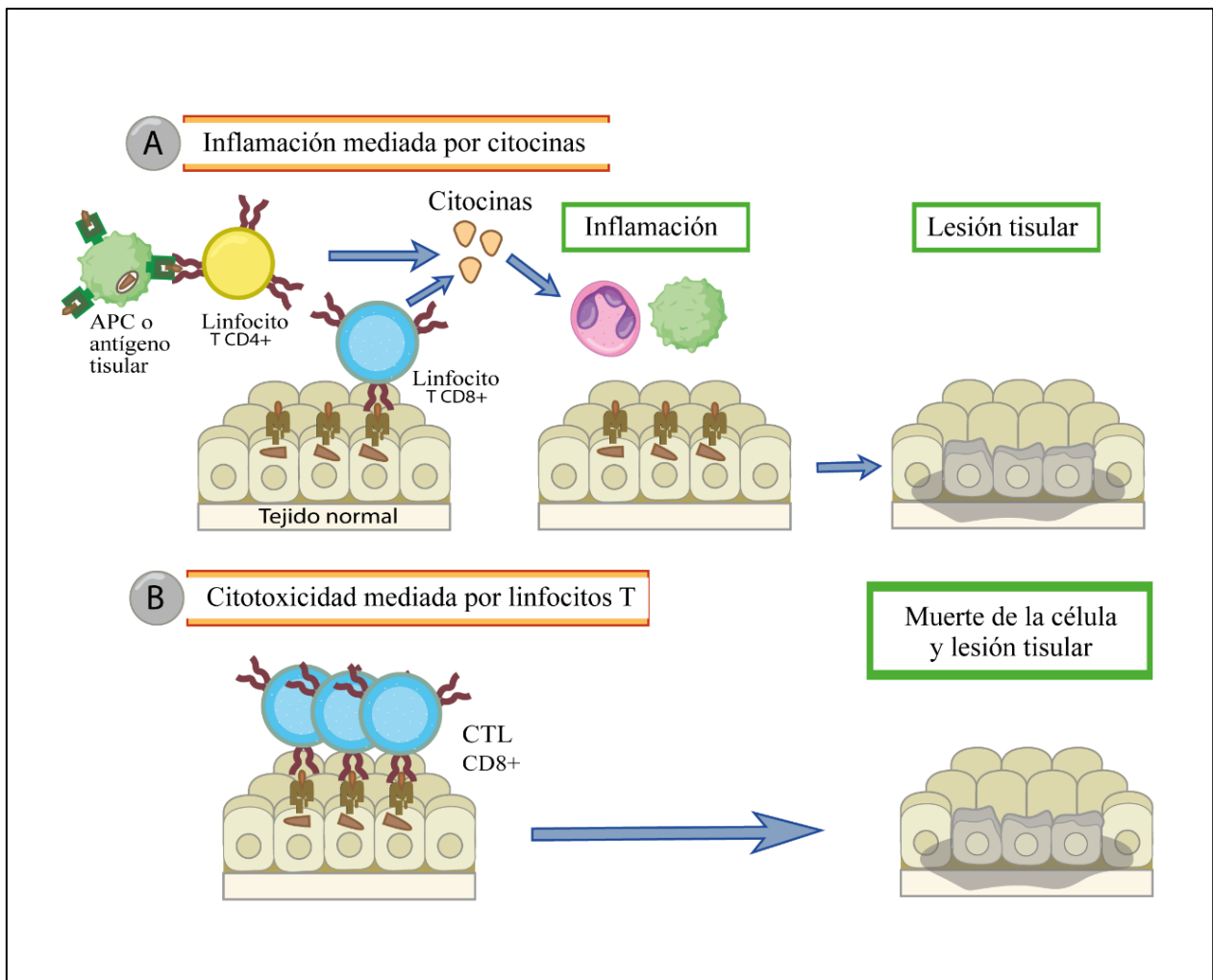
Para tener una idea más clara del por qué se suele dar estos depósitos anómalos son por las siguientes razones (4):

- Afinidad alta por tejidos particulares
- Antígenos altamente cargados
- Entramados extensos de inmunocomplejos
- Sistema de fagocito alterado que impide eliminar inmunocomplejos, esto va a provocar lo siguiente:

1. Se fije y se active el sistema de complemento (C3a y C5a)
2. Atracción de neutrófilos y macrófagos
3. Secretan quimiocinas, citocinas, prostaglandinas y proteasas proinflamatorias

Es así que, esta hipersensibilidad causará síntomas tales como: fiebre, exantema, dolor de articulación, adenopatías y proteinuria que dependerá del tejido donde se deposite (4).

Figura 55. Mecanismos de hipersensibilidad tipo III



Fuente: Elaboración propia.

4. Hipersensibilidad Tipo IV tardía o mediada por células

Este tipo de hipersensibilidad es conocida como retardado o mediada puramente por células, aquí intervienen los linfocitos T que dañan los tejidos porque se desencadena inflamación por medio de citocinas o matan directamente a las células diana. Este tipo de hipersensibilidad se da mediante dos mecanismos que se detallarán a continuación: Inflamación mediada por citocinas y citotoxicidad mediada por linfocitos T (4).

- Inflamación mediada por citocinas

Se debe particularmente por los linfocitos T cooperadores CD4 que secretan citocinas que promueve inflamación y activan a su vez leucocitos, particularmente neutrófilos y macrófagos, además los linfocitos TH1 y TH17 son células colaboradoras que también secretan citocinas y activan leucocitos. A continuación, se describe las células que producen citocinas (4):

- Linfocitos TH17: Produce IL-17 y promueve el reclutamiento de neutrófilos
- Linfocitos TH1: Produce interferón- γ (IFN- γ) y activa macrófagos.

- Linfocitos T y otras células: Producen el factor de necrosis tumoral (TNF) y quimiocinas y reclutan y activan muchos tipos de leucocitos.

Hay que destacar a los linfocitos TH17 y TH1 que son esenciales para secretar en las lesiones.

- Citotoxicidad mediada por linfocitos T

Este mecanismo está dirigido por los linfocitos TCD8 citotóxicos que reconocen antígenos de tejido y liberan perforinas y granzimas que provocan apoptosis a la célula con el fin de eliminar ya sea microbios intracelulares u otro tipo de agente extraño que esté causando alguna lesión a la célula (4).

Tabla 33. Tipos y mecanismos de hipersensibilidad

Tipo de hipersensibilidad	Mecanismos inmunitarios patológicos	Mecanismos de lesión tisular y enfermedad	Ejemplos de enfermedades
Hipersensibilidad tipo I o inmediata	Anticuerpo IgE, linfocitos TH2	Los eosinófilos, así como mastocitos, liberan sustancias vasoactivas, citocinas y mediadores lipídicos.	Rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma alérgica, anafilaxia, urticaria, dermatitis atópica, alergias alimentarias
Hipersensibilidad tipo II o mediada por anticuerpos	Anticuerpos IgM e IgG que reaccionan con los antígenos celulares o de la MEC	1. Oponización y fagocitosis de células; 2. Se reclutan macrófagos y neutrófilos mediante el complemento y el receptor para Fc de las inmunoglobulinas; 3. Alteraciones de las funciones celulares, por ejemplo, señales de receptores hormonales, bloqueo de receptores para neurotransmisores.	Anemias hemolíticas, púrpura trombocitopénica, leucopenia, pénfigo, anemia perniciosa, trombocitopenia neonatal, síndrome de Goodpasture, miastenia grave, enfermedad de Raynaud, enfermedad hemolítica del recién nacido
Hipersensibilidad tipo III o mediada por inmunocomplejos	Inmunocomplejos de antígenos circulantes y anticuerpos IgM o IgG	Reclutamiento mediado por el complemento y el receptor para el Fc y activación de leucocitos	Enfermedad del suero, vasculitis cutánea, eritema nodoso, pulmón del granjero, reacción de arthus, LES, artritis reumatoide, poliartritis,

			neumonitis por hipersensibilidad, aspergilosis broncopulmonar, glomerulonefritis aguda
Hipersensibilidad tipo IV tardía o mediada por células	Linfocitos T CD4+ (linfocitos TH1 y TH17) y CTLCD8+	1. Inflamación mediada por citocinas; 2. Muerte directa de célula diana; 3. Inflamación mediada por citocinas	Dermatitis, neumonitis por hipersensibilidad, rechazo de un aloinjerto, granulomas, nefritis intersticial aguda, foto alergias por medicamentos

Fuente: Elaboración propia.

Enfermedad atópica o mediada por IgE

Rinitis

Es una inflamación en la mucosa de origen nasal y el paciente que tenga rinitis manifiesta síntomas típicos como congestión nasal, estornudo, pico nasal.

- **Inmunopatología:** La rinitis es un proceso de una de reacción alérgica, iniciando con la sensibilización de un alérgeno específico, donde consta con la participación de los linfocitos B para producir IgE para el alérgeno, donde este va actuar adhiriéndose a la mucosa nasal para luego entrar en contacto con el alérgeno, y una vez que las IgE se muestra en la superficie puede liberar mediadores propia de la inflamación, principalmente la histamina y los mediadores librados son los responsable de una reacción alérgica, mientras que otros tipos de mediadores vas hacer la causante de una reacción tardía que se manifiesta entre 24 horas después de que hubo contacto con el alérgeno (4).

Fase de sensibilización inicial

En esta fase las células presentadoras de antígeno se le expone al alérgeno, luego la participación de los linfocitos T cooperadores CD4 en específico el subtipo Th2 que estas juegas un papel muy importante dentro la inmunidad protectora apoyando a las células B para comenzar a la producir anticuerpos frente estos antígenos invasores (alérgeno), además estos tipos de células T genera citosinas como IL 13, IL 4 e IL 2 (4).

Fase clínica

Cuando existe un nuevo contacto con el alérgeno, este se adhiere sobre los anticuerpos IgE específicas de los mastocitos

Precoz: En pacientes sensibilizados a la reexposición al antígeno (alérgeno) provoca la unión cruzada de IgE ligadas a la superficie de los mastocitos, debido a este suceso ocurre la desgranulación de los mastocitos liberando ciertos compuestos: histamina, triptasa, cisteinil-leucotrienos y prostaglandina D₂, estos compuestos son los responsables que pueda darse la rinorrea acuosa, además por estimulación de glándulas, vasodilatación e inducción de filtrado de líquido a través de la pared vascular, por otra parte que la dilatación de los vasos provoca congestión nasal (4).

Tardía. En esta respuesta existe atracción de células inflamatorias, migración a través de la diapédesis que se da en el endotelio. Estas células (Células T) liberan el mediador como la histamina, leucotrienos, las cininas, esto se da dentro de 4-8 horas de exposición (2).

La ICAM-1 (integrina celular adhesión molecular) y la selectina E que permiten a los eosinófilos, basófilos y linfocitos T circulantes, adherirse al endotelio mediante el proceso de la diapédesis, debido a este proceso las células van a ser importante en la participación en la contención de la inflamación en un lugar determinado y para que se la adhesión de estas moléculas de adhesión dependerá de ciertos estímulos cuyos mediadores serán las citosinas. El epitelio nasal es una barrera nasal, además ayuda en la producción de IL 6, IL8, GM-CSF y RANTES (agente quimiotáctico de los eosinófilos) (4).

Enfermedades mediadas por anticuerpo-hipersensibilidad tipo II

- **Anemia hemolítica autoinmune:** Antígeno diana son las proteínas de membrana de los eritrocitos, donde el mecanismo de acción sería opsoninas y luego fagocitan los glóbulos rojos; el complemento media la lisis de los glóbulos rojos (4).
- **Púrpura trombocitopénica autoinmune:** Antígeno diana son las proteínas de la membrana de la plaqueta, donde el mecanismo de acción sería las opsoninas y fagocitan de plaquetas (4).
- **Pénfigo vulgar:** Antígeno diana son las proteínas de las uniones intercelulares de células epidérmicas, donde el mecanismo de acción sería mediante la activación mediada por anticuerpos de proteasas; por la ruptura de adhesiones intercelulares (4).
- **Vasculitis causada por ANCA:** Antígeno diana son las proteínas del gránulo del neutrófilo, donde el mecanismo de acción sería desgranulación del neutrófilo (4).
- **Síndrome de Goodpasture:** Antígeno diana son las proteínas no colagenosa nc1 de la membrana basal en glomérulos y pulmón, donde el mecanismo de acción sería el complemento y receptor para Fc median la inflamación (4).

- **Fiebre reumática aguda:** Antígeno diana es el antígeno de la pared celular estreptocócica, donde el mecanismo de acción sería inflamación junto a la activación del macrófago (4).
- **Miastenia grave:** Antígeno diana es el receptor para la acetilcolina, donde el mecanismo de acción sería anticuerpos que inhiben la unión de la acetilcolina
- **Enfermedad de Graves (hipertiroidismo):** Antígeno diana es el receptor para la TSH, donde el mecanismo de acción sería anticuerpo de receptores para la TSH que estimula producción de T3 y T4 (4).
- **Diabetes resistente a insulina:** Antígeno diana es el receptor para la insulina, donde el mecanismo de acción sería el anticuerpo inhibe la unión de la insulina (4).
- **Anemia perniciosa:** Antígeno diana es el factor intrínseco de células parietales gástricas, donde el mecanismo de acción sería neutralizar el factor intrínseco; y se reduce la absorción de vitamina B1 (4).

Enfermedades mediadas por inmunocomplejos- hipersensibilidad tipo III

- **Lupus eritematoso:** Antígeno implicado son nucleoproteínas, el cuerpo no las reconoce y se elaboran antígenos que empiezan atacar diferentes órganos.
- **Panarteritis nudosa:** Antígeno implicado son los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B.
- **Glomerulonefritis postestreptocócica:** Antígeno implicado son los antígenos de la pared celular del estreptococo.
- **Enfermedad del suero:** Antígeno implicado son varias proteínas que contienen los medicamentos empleados para tratar afecciones inmunitarias.

Enfermedades mediadas por células-hipersensibilidad tipo IV

- **Artritis reumatoide:** Especificidad de los linfocitos T patogénicos es por el colágeno y las proteínas citrulinadas propias, principales mecanismos de lesión tisular es la inflamación mediada por citosinas TH1y TH17 (4).
- **Esclerosis múltiple:** Especificidad de los linfocitos T patogénicos es por los antígenos proteínicos de la mielina, principales mecanismos de lesión tisular es la inflamación mediada por citocinas TH1y TH17; y macrófagos destruyen la mielina (4).
- **Diabetes mellitus del tipo 1:** Especificidad de los linfocitos T patogénicos es antígenos de células beta del islote pancreático, principales mecanismos de lesión tisular es la inflamación mediada por el linfocito T (4).

- **Enfermedad inflamatoria intestinal:** Especificidad de los linfocitos T patogénicos es bacteria entérica y antígenos propios, principales mecanismos de lesión tisular es la inflamación mediada por citosinas TH1 y T h17 (4).
- **Psoriasis:** Especificidad de los linfocitos T patogénicos son antígenos cutáneos desconocidos, principales mecanismos de lesión tisular es la inflamación mediada por citosinas derivadas de linfocitos (4).

Referencias Bibliográficas

1. Perdomo D. Hipersensibilidad vs tolerancia. Gac Med Caracas [Internet]. 2004;112(4):285–310. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622004000400002
2. Aviña J, Castañeda D. Marcha alérgica: el camino de la atopía. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas [Internet]. 2006;15(2):50–6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2006/al062b.pdf>
3. La marcha atópica. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex [Internet]. 2013;56(2):52–4. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000600008
4. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. Inmunología Celular y Molecular. 8a ed. Elsevier; 2015.
5. Salinas J. Mecanismos de daño inmunológico. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2012;23(4):458–63. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-mecanismos-dano-inmunologico-S071686401270336X>

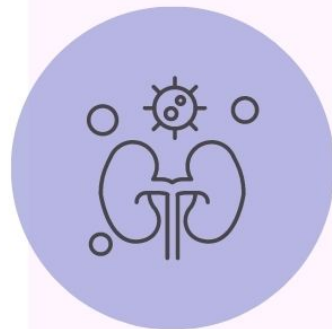
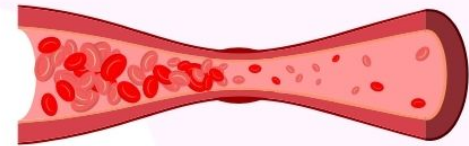
CAPÍTULO XII

IgG

ENFERMEDADES AUTOINMUNES



- Enfermedad Reumática
- Enfermedades Endócrinas
- Enfermedades Dermatológicas
- Enfermedades Neurológicas
- Enfermedades Respiratorias
- Enfermedades Gastrointestinales
- Enfermedades Cardiovasculares
- Enfermedades Renales
- Enfermedades Musculares
- Enfermedades Hematológicas
- Enfermedades Oftalmológicas
- Poli autoinmunidad



ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Introducción

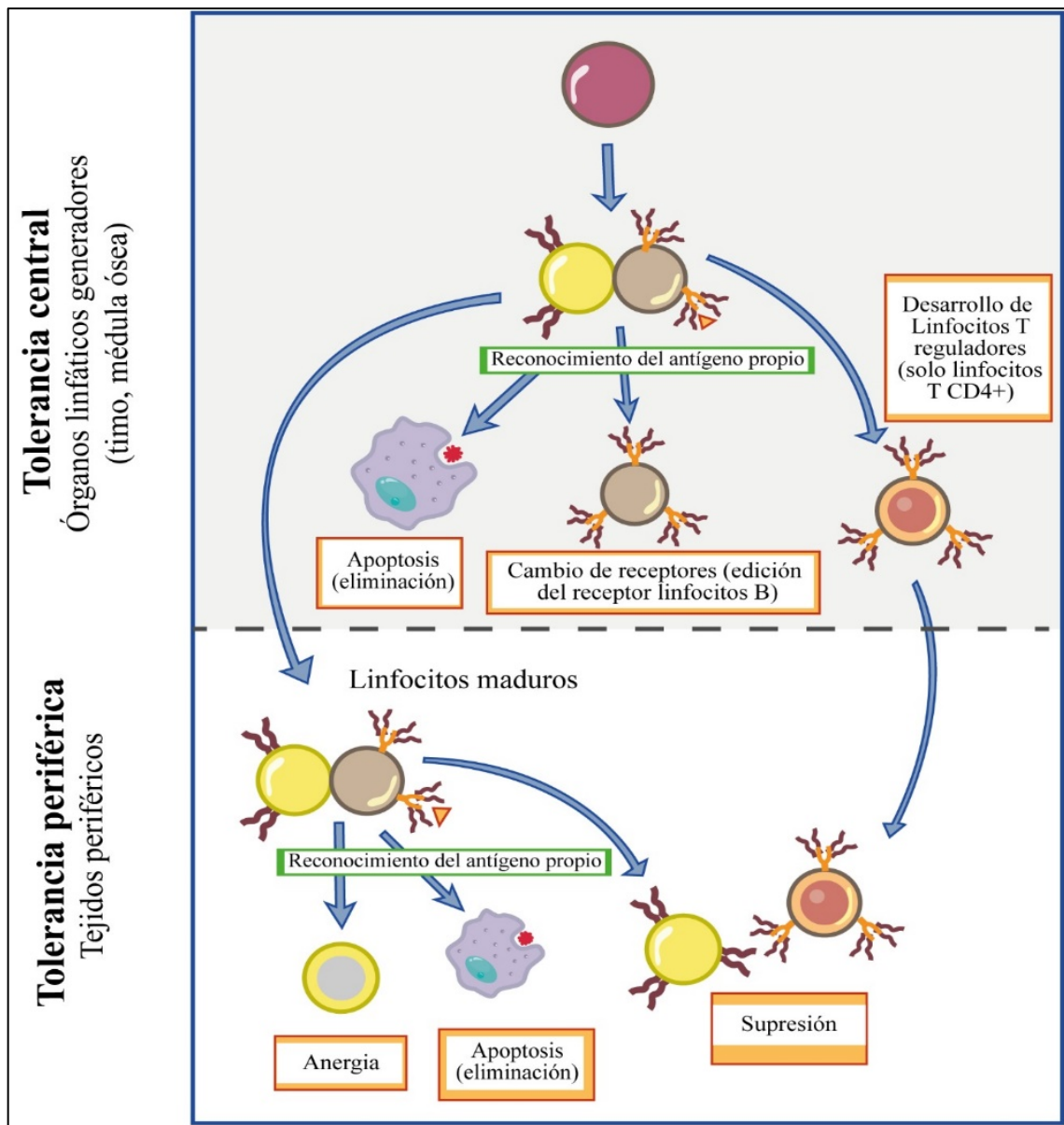
El sistema inmunológico de todos los seres humanos reconoce lo propio de lo no propio y esto es gracias a la tolerancia inmunológica, que quiere decir tolerancia a los propios antígenos, y cuando esto no ocurre como los linfocitos que reconocen los antígenos propios estos mueren o son inactivados o la especificidad de estos linfocitos cambia (VER FIGURA 56) (1).

Cuando no se tolera lo propio, se presentan las reacciones inmunitarias contra antígenos propios, denominadas autoinmunidad, y las enfermedades que causan son las el tema de este capítulo las llamadas enfermedades autoinmunes. La tolerancia inmunológica se divide en tolerancia central y tolerancia periférica, cada una cumple con la función de impedir la activación de los linfocitos T y B autorreactivos (contra antígenos propios) (1).

La tolerancia central se lleva a cabo en los órganos linfáticos generadores como el timo y la médula ósea, donde se expresan antígenos propios y no extraños, ya que estos se encuentran en tejidos linfáticos periféricos (p. ej. Bazo, ganglios, tejidos mucosos). Lo que quiere decir es que en los órganos generadores a los linfocitos T y B se les presenta antígenos propios. Por tanto, los linfocitos inmaduros que reconocen específicamente antígenos dentro de los órganos generados, reconocen sus propios antígenos y no van a reconocer a los extraños (1).

En este caso se activa la tolerancia central y elimina a los linfocitos inmaduros autorreactivos mediante apoptosis, cambian los receptores solo en los B (cambio de especificidad) o en el caso de los linfocitos T CD4⁺ evolucionan a linfocitos reguladores. No obstante, la tolerancia central no es perfecta, y algunos linfocitos autorreactivos completan su maduración. Por esta razón, son muy importantes los mecanismos de la tolerancia periférica para impedir la activación de estos linfocitos potencialmente lesivos en los tejidos periféricos. La tolerancia periférica, inactiva o elimina a los linfocitos T y B maduros autorreactivos en tejidos periféricos mediante anergia, apoptosis celular o por medio de la supresión de los linfocitos T reguladores (1).

Figura 56. Tolerancia inmunológica, (central y periférica).

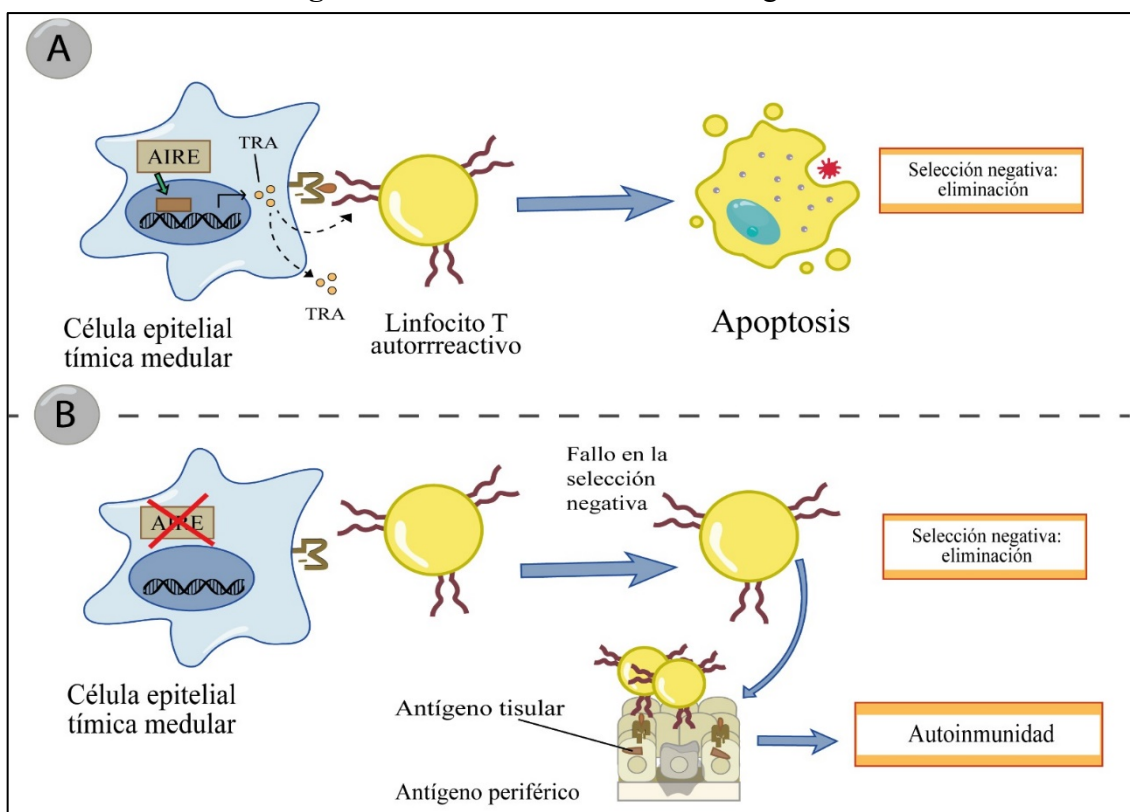


Fuente: Elaboración propia.

Los antígenos de tejidos periféricos que se expresan en células epiteliales medulares tímicas se presentan a los linfocitos T bajo el control de la proteína reguladora autoinmunitaria (AIRE). Las mutaciones que se generan en el gen AIRE (VER FIGURA 57) son la causa principal de una enfermedad autoinmune multisistémica denominada síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS1) (1).

El grupo de enfermedades de APS1 se caracterizan por presentar una lesión mediada por anticuerpos y linfocitos frente a múltiples órganos endocrinos, como la paratiroides, la suprarrenales y los islotes pancreáticos. Como resultado de la pérdida de la tolerancia ya sea central o periférica que provoca la reacción de los linfocitos T y B contra el propio organismo, se presentan las enfermedades autoinmunes (1).

Figura 57. Mecanismo de acción del gen aire



Fuente: Elaboración propia.

Características universales o genéricas de las enfermedades autoinmunes.

1. Clasificación.

Las enfermedades autoinmunes se clasifican en órgano específicas o sistémicas. Las de tipo específicas se caracterizan por utilizar como mecanismo lesivo a la hipersensibilidad de tipo II por anticuerpos contra antígenos propios con una distribución tisular restringida llevan a enfermedades específicas de órgano, como la miastenia grave, la diabetes del tipo 1 y la esclerosis múltiple (1).

Las enfermedades de tipo sistémicas se caracterizan por la formación de inmunocomplejos circulantes compuestos de núcleo proteínas propias (hipersensibilidad III), respuesta de linfocitos T (Hipersensibilidad IV) y en ciertos casos también por anticuerpos específicos (II) que en general suelen producir enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES) (1).

2. La lesión tisular de las diferentes enfermedades autoinmunes depende varios mecanismos efectoras, que son los inmunocomplejos, los autoanticuerpos circulantes y los linfocitos T autorreactivos.
3. Las enfermedades autoinmunes tienen tres características generales y es que tienden a ser crónicas, progresivas y que se perpetúan a sí mismas (1).

ENFERMEDAD AUTOINMUNE REUMÁTICA

Artritis Reumatoidea (AR)

La artritis reumatoidea es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica y progresiva que se caracteriza por afectar principalmente a las articulaciones tanto de pequeño como de grande tamaño de las extremidades. La enfermedad se caracteriza por la presencia de inflamación en la membrana sinovial, cursa con destrucción del cartílago articular y el hueso. En la inflamación se presenta la activación de las respuestas celulares y humorales (1).

Inmunopatología

La artritis reumatoidea al igual que las demás enfermedades autoinmunitarias se caracteriza por presentar factores genéticos que son impulsados o por los factores ambientales para provocar la interrupción de la tolerancia frente a los antígenos propios. La propensión a la AR está ligada a las alteraciones en el haplotipo HLA-DR4 (1).

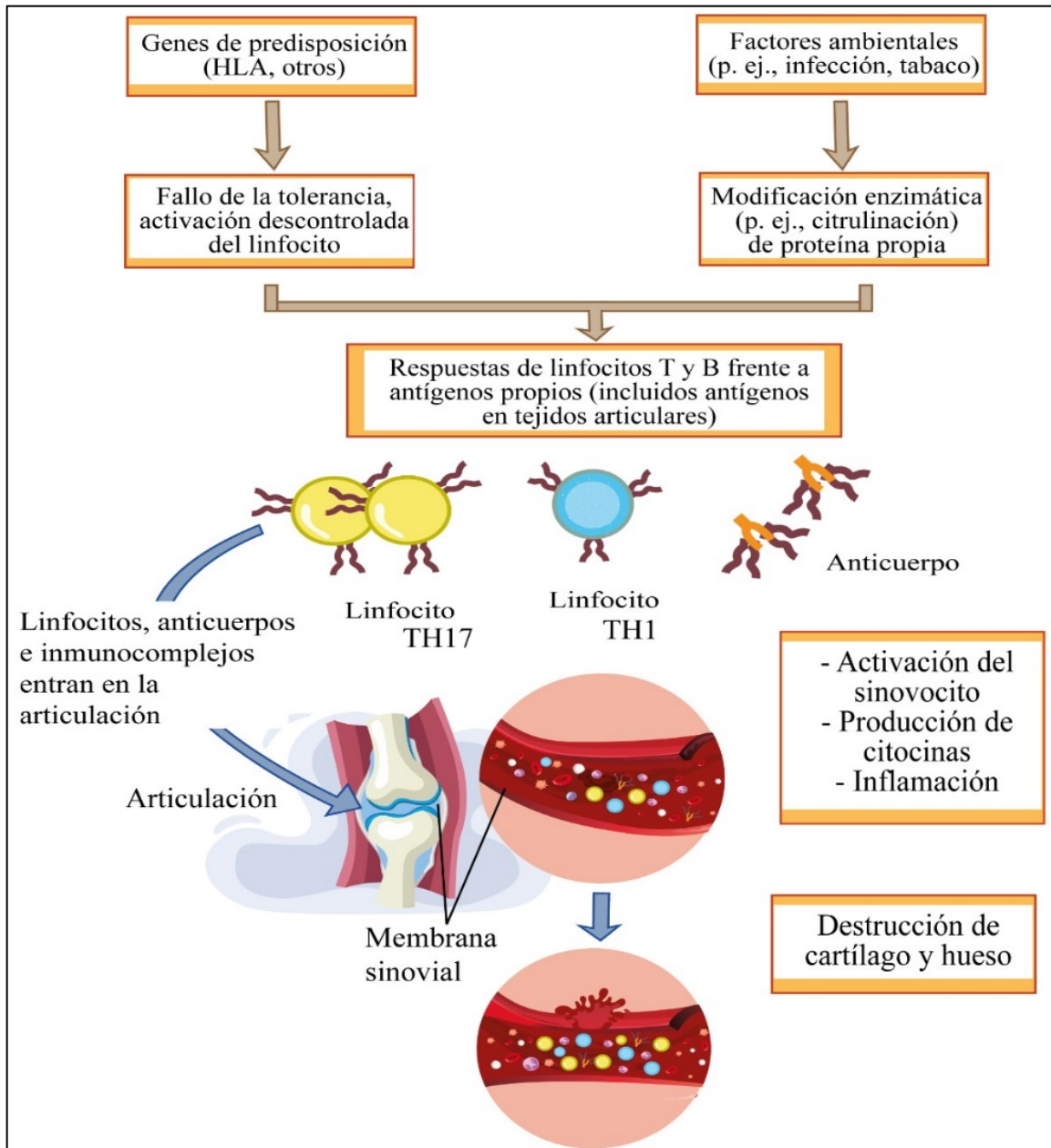
El mecanismo de la Inmunopatología de la AR (VER FIGURA 58) es que las lesiones ambientales, como el tabaquismo y algunas infecciones, son las que inducen la citrulinación de proteínas propias, dentro de la articulación, lo que va a llevar a la creación de nuevos epítomos antigénicos. En personas que ya tienen una predisposición genética, la tolerancia de estos frente a estos epítomos nuevos falla, lo que va a dar como resultado la respuesta de linfocitos T y de anticuerpos van a atacar a las proteínas propias que están dentro de la articulación. Los linfocitos TH17 y quizás también los TH1 son los que secretan citocinas como la IL-1, la IL-8, el TNF, la IL-6, la LL-17 y el IFN- γ , en el líquido sinovial. Son estas citocinas las que se encargan de reclutar leucocitos en la articulación y son los causantes de la lesión tisular, así como también de la activación de células sinoviales para que estas produzcan enzimas proteolíticas como la colagenasa y otras enzimas. Pero de mayor importancia es la colagenasa ya que esta es la responsable de la destrucción del cartílago, ligamentos y los tendones articulares (1).

La destrucción ósea de la artritis reumatoidea esta mediada por una mayor actividad osteoclástica de las articulaciones y esto puede estar causado por la producción del ligando para la citocina RANK, que se une a RANK que se expresa en precursores de osteoclastos, provocando así que estos se diferencien y activen más (1).

La artritis reumatoidea es una enfermedad autoinmune sistémica por esta razón una de sus complicaciones es la vasculitis, que probablemente está causada por inmunocomplejos. La presencia de factores reumatoides se usa como prueba diagnóstica de la AR. Pero ¿cuáles son los factores reumatoides? En la sinovial de las articulaciones afectadas comúnmente se encuentran linfocitos B activados y células plasmáticas, por esta razón existen anticuerpos IgM

o IgG circulantes los cuales van a reaccionar con los Fc de sus propias moléculas de IgG, y de esta manera estos anticuerpos son autorreactivos denominados autoanticuerpos, que son los factores reumatoides para diagnóstico. (1)

Figura 58. Inmunopatología de la Artritis reumatoidea



Fuente: Elaboración propia.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ENDOCRINAS

Tiroiditis de Hashimoto

La tiroiditis de Hashimoto se caracteriza por la inflamación de la glándula tiroides. Es resultado del ataque y destrucción de las células de la tiroides, lo que eventualmente lleva a una disminución en la producción de hormonas tiroideas y a una insuficiencia tiroidea (2).

Etiología

Aunque la causa precisa se desconoce, factores genéticos y ambientales sumados pueden tener un papel importante en la enfermedad (2):

Factores de riesgo genéticos:

- Genes inmunorreguladores de células T, con riesgo a polimorfismo como CTLA4, PTPN22, IL2RA.
- Vinculados a HLA-DR3, DR4 y DR5
- Síndrome de Down y Síndrome de Turner han demostrado tener una mayor susceptibilidad.

Factores ambientales y no genéticos:

- Yodo y amiodarona
- Estrés
- Radioterapia
- Esteroides sexuales
- Embarazo

Inmunología

La destrucción celular está mediada por mecanismos como:

1. Las células T citotóxicas (CD8) que destruyen las células tiroideas.
2. Producción local de citocinas:
 - El factor de necrosis tumoral (TNF) y el interferón- γ (IFN- γ)
 - Reclutamiento de macrófagos
 - Anticuerpos contra tiroglobulina (Tg) y peroxidasa tiroidea (TPO) juegan un papel secundario en la muerte celular.

Se encontrará gran cantidad de infiltración linfocítica, además de una fibrosis celular, lo que conducirá a que se rompan los folículos y liberen hormonas tiroideas. Esto explicaría por qué, en sus inicios, la Tiroiditis de Hashimoto se comporta como un hipertiroidismo, fenómeno también definido como “Hashitoxicosis”. La prolongada liberación de hormonas T3 y T4 hará que disminuyan sus niveles gradualmente por agotamiento de las reservas. Por mecanismos de retroalimentación, las células hipofisarias responderán generando más TSH, para que aumente la ineficiente cantidad de hormonas tiroideas en sangre; pero debido a la propia destrucción glandular esta demanda no podrá suplirse, llevando a una hiperproducción de TSH sin respuesta de la propia glándula Tiroides (2).

Enfermedad de Graves

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune que resulta en una producción excesiva de hormonas tiroideas. La glándula tiroides presenta agrandamiento simétrico con un aumento notable en vascularización (3).

Características:

- Bocio (agrandamiento glandular).
- Oftalmopatía infiltrativa.
- Dermopatía (mixedema pretibial).
- Acropaquia tiroidea (dedos en palillo de tambor).

Etiología

La causa es desconocida, aunque factores genéticos y ambientales pueden tener un papel importante en la enfermedad (3):

Factores de riesgo genéticos:

- Antecedentes familiares de enfermedad autoinmune
- Polimorfismos en inmunorreguladores: *PTPN22*, *CTLA-4*, *IL2RA*, TSHR
- Vinculado con HLA-DR3 y HLA-B8
- Síndrome de Down

Factores no genéticos:

- Tabaquismo
- Embarazo
- Estrés
- Aumentos repentinos en la absorción de yodo
- Infecciones bacterianas y virales

Inmunología

La enfermedad de Graves es causada por un autoanticuerpo que activa el receptor de TSH en las glándulas tiroides, resultando en un aumento excesivo de producción de hormonas tiroideas sin la necesidad de estimulación por la TSH. La alteración de la autotolerancia a autoantígenos tiroideos que se produce en la enfermedad de Graves tiene como consecuencia la producción de autoanticuerpos, llevando a distintos mecanismos a contribuir con el proceso, como (3):

- **Inmunoglobulina estimulante del tiroides:** Este anticuerpo es de tipo IgG, al unirse al receptor de la hormona TSH cumple con su misma función, estimulando el AC, llevando a una hiperproducción de hormonas.

- **Inmunoglobulina estimulante del crecimiento tiroideo:** También se encuentra orientada contra el receptor TSH, está implicada en la proliferación del epitelio folicular de la glándula, como consecuencia se da una hipertrofia e hiperplasia.
- **Inmunoglobulinas inhibidoras de la unión de TSH:** Este tipo de anticuerpo impide la unión de la hormona TSH a sus receptores glandulares.

Oftalmopatía infiltrativa y mixedema.

Es una respuesta dirigida a un antígeno, el receptor de TSH, compartido por la órbita ocular y la glándula tiroides. En los tejidos dérmicos se manifiesta de forma similar, se obtiene la expresión de la proteína receptora de TSH en los fibroblastos. La activación de las células T en el espacio retroorbitario, además de la piel, va a causar una elevación de mediadores, las citocinas. Esto llevará luego a una remodelación de tejidos. La propia estimulación de fibroblastos aumentará los niveles de glucosaminoglucanos, lo que causará: mayor retención de líquidos, edema y fibrosis de los músculos comprometidos en este proceso; además, una infiltración grasa llevando a una presencia anormal de adipocitos. Los efectos de estos procesos en el espacio retroorbitario causan la característica oftalmopatía infiltrativa de Graves, protruyendo y desplazando el globo ocular. Aunque en el caso del mixedema aún no se tiene claro los mecanismos, se cree que sigue un proceso parecido a la oftalmopatía (4).

ENFERMEDADES AUTOINMUNES DERMATOLÓGICAS

Psoriasis

Inmunopatogenia

En esta enfermedad se ve implicada la activación excesiva del sistema inmune adaptativo.

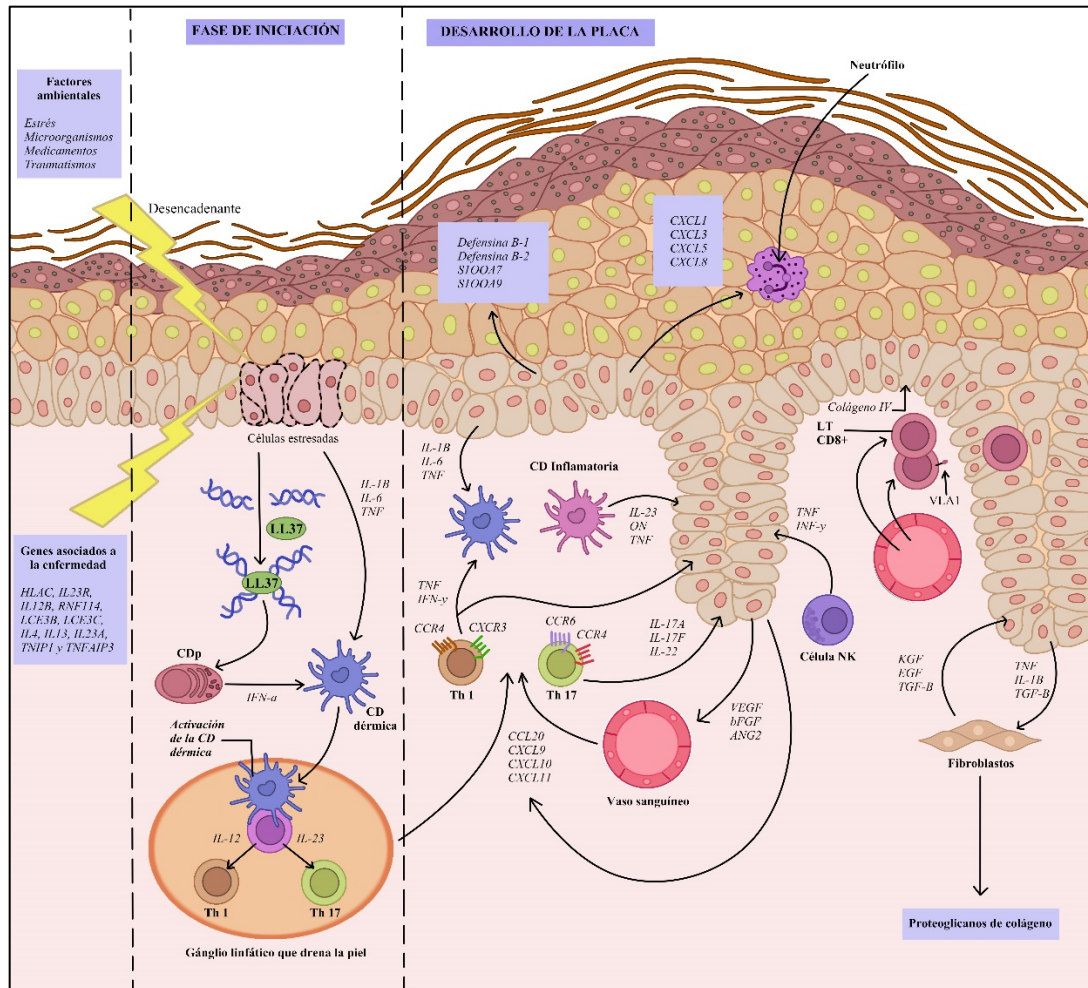
Las células dendríticas (CD) que son activadas, secretan un exceso de IL-12 y IL-23 (5).

- La interleucina 12 induce a la diferenciación de las células T a células T colaboradoras de tipo Th1, que a su vez cumplen con la función de producir TNF- α .
- La interleucina 23 tiene como función contribuir a la supervivencia y proliferación de las células Th17 (que secreta IL-17 junto a otras interleucinas) y Th22 (secreta IL-22). Además, promueve la producción local de los ligandos de IL-17.

Existe una estimulación por parte de los ligandos de IL-17, produciendo un sistema de diferenciación aberrante y una alta producción de factores que contribuye a la inflamación, tales como: péptidos antimicrobianos (AMPs) y quimiocinas.

Los factores que derivan de los queratinocitos estimulan la atracción de más células que median la inflamación, en este caso, también células que producen IL-17 y establecen un ciclo autoalimentario (5) (VER FIGURA 59).

Figura 59. Inmunopatología de la Psoriasis.



Fuente: Elaboración propia.

Epidermolisis ampollosa adquirida

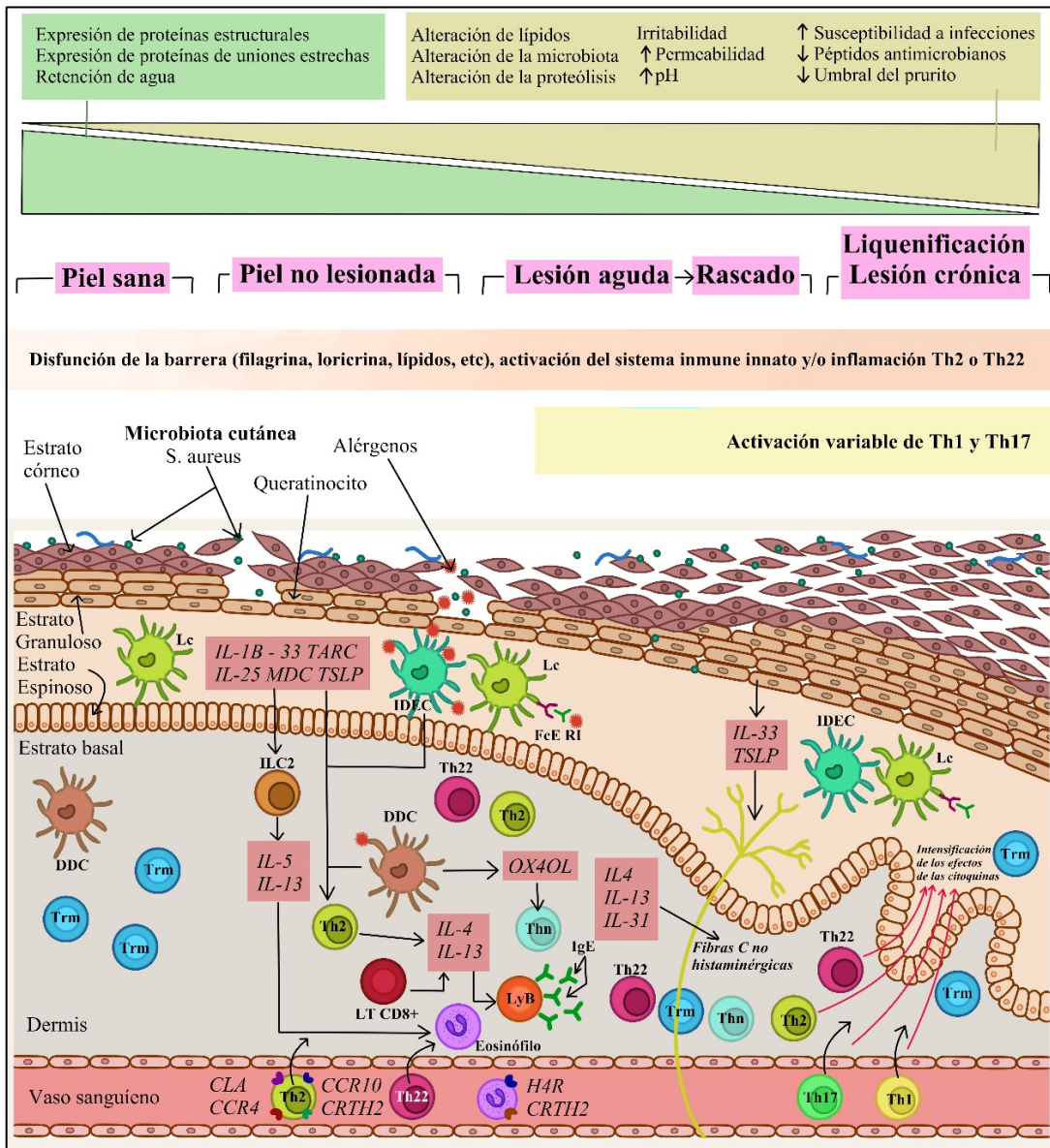
Se trata de una enfermedad crónica cuya etiología no se ha definido totalmente, pero se han presentado bajo dos contextos, ya sea, por la participación de anticuerpos autoinmunes que van contra el colágeno tipo VII, mismo que se encargó de formar las fibrillas de anclaje que participan y favorecen a la estabilidad en la unión entre la dermis y la epidermis, o por defectos hereditarios presentes en las fibrillas antes mencionadas (6).

La epidermolisis es característica por la aparición de ampollas, de ahí su nombre, pero ¿cómo aparecen estas ampollas?, al producirse anticuerpos contra el colágeno tipo VII se va a perder la estabilidad de la unión dermo-epidérmica, a causa de la alteración de las fibrillas de anclaje, pues como se mencionó estas se encargan de mantener la unión de estas capas, al presentarse esto la piel será tan sensible que al presentarse una lesión menor puede producir ampollas (6).

Dermatitis atópica (DA)

Inmunopatogenia

Figura 60. Inmunopatología de la Dermatitis Atópica.



Fuente: Elaboración propia.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES NEUROLÓGICAS

Las enfermedades neurológicas abarcan trastornos presentados en el sistema nervioso, ya sea de por el sistema nervioso central o periférico. Este tipo de trastornos va a comprometer a la funcionalidad de ciertos órganos, claramente dependiendo dónde se desarrolle.

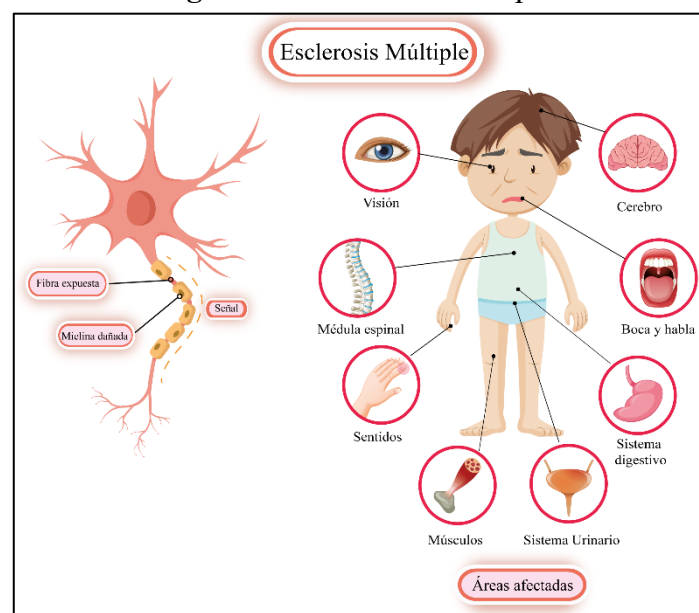
Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple, es una enfermedad heterogénea que compromete y afecta al sistema nervioso central, es decir donde están presente el cerebro y la médula espinal. Lo característico

de esta enfermedad es que puede manifestarse de diferentes formas y en cualquier parte de organismo, esto por la extensión de los nervios presentes en todo el cuerpo (7).

Al mencionar de la heterogeneidad de la esclerosis múltiple, se alude a la gran variación ente la sintomatología presente en cada individuo, es decir que no todos los pacientes desarrollarán la misma intensidad o presentarán síntomas similares, por este motivo se la conoce como “la enfermedad de las mil caras” (VER FIGURA 61). La causa de esta enfermedad es desconocida, pero se sabe que existe cierta predisposición genética y factores ambientales para que pueda desarrollarse. Al tratarse de un daño o alteración en el sistema nervioso central la mielina, que es la capa protectora de las fibras nerviosas, será la más afectada, esto porque el organismo la detecta como un cuerpo extraño, de manera que la atacará. Al dañarse la mielina se ven directamente comprometida la integridad de las fibras nerviosas, provocando un daño y dejando cicatrices, a lo cual se conoce como esclerosis, y produciendo la desmielinización, a su vez causa la interrupción de los mensajes que deben ser transmitidos por los axones (7).

Figura 61. Esclerosis Múltiple.



Fuente: Elaboración propia.

Miastenia Gravis

La Miastenia Gravis es una enfermedad de origen autoinmune, en la que presenta por una alteración en la transmisión neuromuscular. Se presenta en cualquier edad, aunque es muy raro que aparezca en la infancia. En esta enfermedad se da el fenómeno conocido como reacción autoinmunitaria, es decir que los autoanticuerpos se van a unir a estos receptores de acetilcolina (RACH) y los atacarán ocasionando un bloqueo postsináptico de la placa mioneural (VER FIGURA 62). Este bloqueo es el que genera la característica fatiga y debilidad muscular (8).

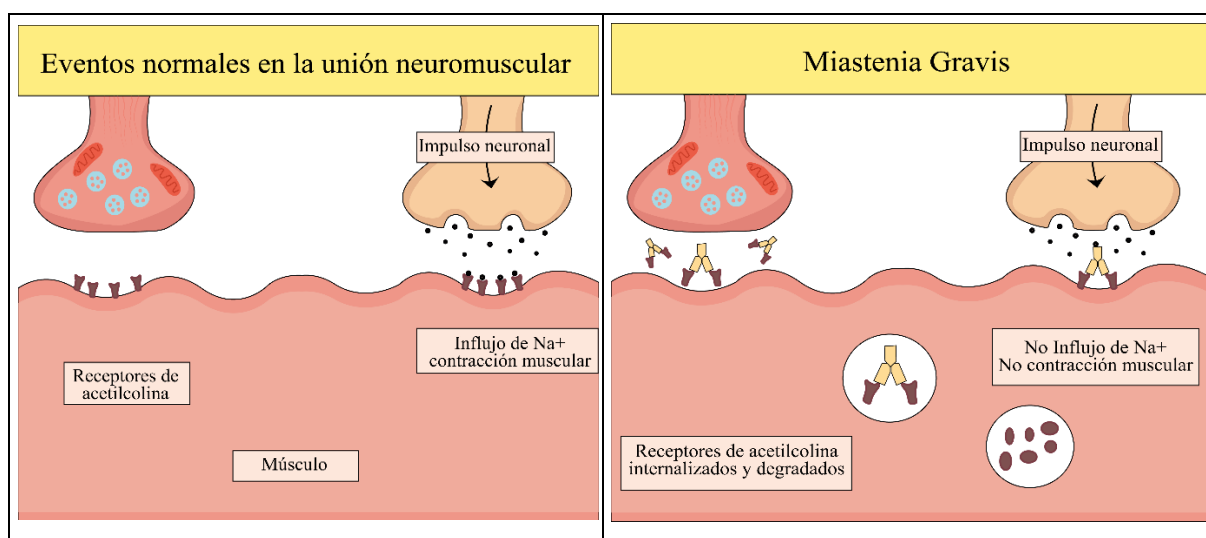
Respecto a la reacción autoinmunitaria, los anticuerpos que son expresados son de varias subclases, sin embargo, predominan:

- Los IgG3, anticuerpos específicos del receptor de acetilcolina
- Los IgG1, son generadores de la fijación de complemento

Estos interfieren con la transmisión neuromuscular, ocasionando:

- 1.- Bloqueo en la unión de la acetilcolina con su receptor o a su vez inhibe la apertura de los canales iónicos
- 2.-Forman complejos de ataque de membrana
- 3.- Incremento de la endocitosis y degradación del RACH

Figura 62. Eventos normales y en la enfermedad.



Fuente: Elaboración propia.

Panencefalitis esclerosante subaguda

La Panencefalitis esclerosante subaguda es una enfermedad crónica degenerativa y progresiva del sistema nervioso central, que puede llegar a ser mortal. Esta enfermedad por lo general se presenta meses o años después de haber contraído una infección del sarampión. Por lo que esta enfermedad es infrecuente en países donde se ha implementado la vacunación antisarampionosa (9).

Dentro de la clínica de esta enfermedad existen hallazgos muy característicos:

- Trastornos conductuales o del aprendizaje
- Crisis mioclónicas, esta aparece de forma progresiva, y afecta extensos grupos musculares
- Ritmicidad, está la presentan los grupos musculares, que se correlacionan con descargas de alto voltaje en el EEG

Por lo general la evolución de la enfermedad no tiene un buen pronóstico, ya que conduce a la muerte, en un período de meses a años (9).

Paraparesia espástica (PE)

La paraparesia espástica puede clasificarse, como:

- paraparesia espástica progresiva (PEP)
- paraparesia espástica tropical (PET)
- paraparesia espástica hereditaria o familiar (PEH)

Ahora bien, dependiendo de su etiología la paraparesia asociada al virus HTLV-1 se considera como un trastorno inmunitario viral progresivo de la médula espinal. Esta llega a afectar menos del 2% de los individuos quienes portan el virus. El virus de HTLV-1 reside en la parte celular del sistema inmunitario, específicamente en las células T, lo que conlleva una infiltración en linfocitos T de memoria CD4+, linfocitos T citotóxicas CD8+ y los macrófagos, siendo así que infiltran tanto las áreas perivasculares como el parénquima de la médula espinal, esto produce astrocitosis, que a la postre se presentará una degeneración a causa de la duración de la inflamación (10).

Para el diagnóstico se llevan a cabo pruebas serológicas, pruebas en reacción en cadena de polimerasa en suero y líquido cefalorraquídeo, y, resonancia magnética (10).

Enfermedad del sistema nervioso periférico: Síndrome de Guillain Barré

El síndrome de Guillain Barré es un trastorno autoinmunitario en el que se da un ataque del sistema inmunológico propio del organismo contra el tejido nervioso periférico del mismo, esto porque el sistema inmunológico lo reconoce como extraño, ocasionando así daños a la estructura nerviosa, tal como, la mielina y el axón (VER FIGURA 63) (11).

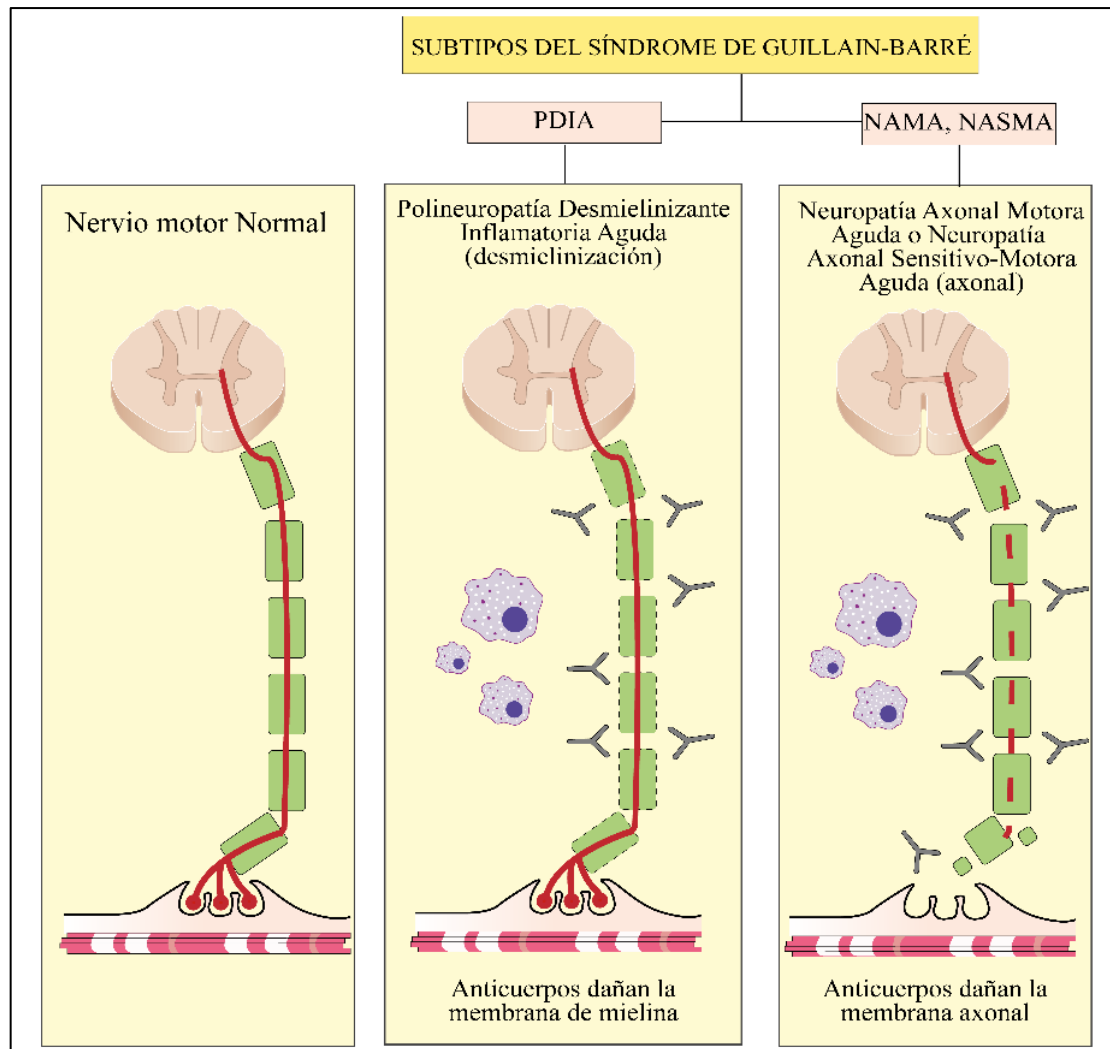
Su causa es autoinmunitaria, pero en gran parte se ha presentado semanas después de una infección bacteriana o vírica como:

- *Campylobacter jejuni*,
- CMV
- VEB
- *Mycoplasma pneumonia*
- *Haemophilus influenza*
- Covid-19
- Virus Zika

Además, puede ser desencadenado por vacunaciones o intervenciones quirúrgicas.

Este síndrome cursa con dos fases, una fase crítica y una de recuperación, siendo lo más característico la sintomatología que se presenta. La fase crítica tiene lugar cuando hay un inicio temprano de los síntomas, estos se presentan de forma ascendente, es decir que van hacia arriba por el cuerpo, mientras que en la fase de recuperación es lo contrario, los síntomas van hacia abajo y esta fase se presenta cuando los síntomas están en resolución (11).

Figura 63. Subtipos del Síndrome de Guillain-Barré.



Fuente: Elaboración propia.

Característicamente de este síndrome se presenta una deficiencia motriz, misma que puede acompañarse o no de parestesias en las manos o pies, también se presenta dolor en las extremidades y a lo largo del raquis. Existe un defecto simétrico en cuanto a la falla motora que presenta, como ya se mencionó este se inicia con mayor frecuencia en las extremidades inferiores representado la fase crítica, de forma progresiva llega a las extremidades superiores, el tronco, los músculos de la deglución, fonación y respiración. Mientras que en presencia de la fase de resolución comienza por las extremidades superiores y se extiende a otros segmentos principalmente por debajo, aunque podrían presentarse por arriba (11).

ENFERMEDADES AUTOINMUNES RESPIRATORIAS

Síndrome de Goodpasture

Fue descrita en el año 1919 por el Dr. Ernest Goodpasture como glomerulonefritis rápidamente progresiva, acompañado con hemorragia pulmonar. En el año de 1958 se determinó su nombre actual Síndrome de Goodpasture asociado al daño renal (glomerulonefritis) y pulmonar (hemorragia pulmonar) (12).

Es una enfermedad autoinmune organoespecífica, causado por anticuerpos dirigidos contra la región de la cadena $\alpha 3$ del colágeno IV presente en la membrana basal pulmonar y glomerular (13).

La etiología de la enfermedad es desconocida, pero se cree que los factores genéticos (predisposición genética) y factores ambientales como la exposición de gases de hidrocarburos, fumar e infecciones virales o estreptocócicas estarían involucradas en las causas (13).

El mecanismo autoinmune normalmente los anticuerpos se forman contra una proteína llamada colágeno, este colágeno está presente en los tejidos del cuerpo, en este caso el colágeno de los alvéolos y el colágeno de los glomérulos son atacados por los anticuerpos propios del individuo que se conocen como anticuerpos anti - MBG. Este daño alveolar producido por los anticuerpos anti - MBG causa hemoptisis, dificultad para respirar y tos. El daño en los glomérulos del riñón presenta un cuadro clínico de glomerulonefritis, proteinuria y hematuria (13).

El tratamiento de elección es la plasmaféresis y administración con inmunosupresores (13).

Fibrosis Pulmonar Intersticial Idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad intersticial progresiva del pulmón, se desarrolla como consecuencia de: procesos infecciosos, enfermedades autoinmunes, cigarrillo, hipertensión pulmonar, asma y contaminantes aéreos (13).

FPI se caracteriza por un patrón de inflamación, cicatrización, proliferación de fibroblastos y deposición de matriz proteica del tejido conectivo pulmonar.

Esta enfermedad se presenta con frecuencia en personas de 50 a 70 años predominando más en hombres, el consumo excesivo de alcohol puede reducir el tiempo de presentar los signos y síntomas (14).

Su etiología es desconocida, pero se ha descritos ciertos factores ambientales y ocupacionales asociadas a la patogénesis, el consumo de tabaco o exfumadores es común encontrar con FPI; así mismo se ha descritos como factores de riesgo: polvo de metal y madera, latón, acero, corte o pulido de piedra, solventes orgánicos, inhalación química y residencia en sitios urbanos o agrícolas contaminadas (14).

Fisiopatológicamente comienza con la destrucción de los neumocitos tipo I, que normalmente recubren el 95% de la superficie alveolar y participan en el intercambio gaseoso cuando se dañan, son reemplazadas por los neumocitos tipo II que inducen la proliferación de fibroblasto de forma progresiva la elasticidad pulmonar (13).

Esta se caracteriza por engrosamiento del intersticio pulmonar debido al incremento de colágeno por parte de macrófagos como resultado el pulmón se endurece perdiendo su elasticidad que puede ser mortal (13).

Neumonitis Alérgica Extrínseca

Son grupos de enfermedades pulmonares fibróticas intersticiales e inflamatorias producidas por la inhalación repetida de varios antígenos que finaliza con una respuesta inflamatoria de los alvéolos y vías respiratorias finas.

El término “alveolitis alérgica extrínseca” no es correcta, debido a que no hay una respuesta alérgica a nivel de IgE y los agentes desencadenantes no son inocuos (13).

Su etiología se da por la inhalación de antígenos en personas susceptibles lo cual desencadena una reacción inmune anormal dando origen a esta enfermedad. El origen más frecuente de los antígenos son excrementos, paja, maderas, alimentos, proteínas séricas, microorganismos, cereales, pieles, entre otros.

Las personas que tiene más riesgo a contagiarse con: granjeros, cuidadores de aves, trabajados de la industria textil y plástico, veterinarios, trabajadores que tiene contacto con aguas contaminadas.

Hay ciertas actividades en las cuales los antígenos se relacionan con esta enfermedad.

Tabla 34. Ejemplos de enfermedades Neumonitis Alérgica Extrínseca

Fuente de contagio	Antígeno	Enfermedad
Heno enmohecido	Aspergillus Actinomicetos termófilos	Pulmón del granjero
Tabaco	Aspergillus	Enf. de los procesadores de tabaco
Queso enmohecido	Aspergillus clavatus Penicillium casei	Pulmón del lavador de quesos
Bagazo enmohecido	Actinomicetos termófilos	Bagazosis

Mohos secos de embutidos	Penicillium nalgiovense	Pulmón del trabajador de la industria de embutidos
Enzimas de B. subtilis en el detergente	Bacillus subtilis	Pulmón del trabajador con detergente
Cebada enmohecida	Aspergillus clavatus y fumigatus	Enf. de los trabajadores con malta
Corteza de arce húmeda	Cryptostroma corticale	Enf. descortezadores de arce
Polvos de roble, cedro, pino, picea y caoba	Bacillus subtilis	Pulmón del carpintero
Sueros, proteínas y excrementos de aves	Thymus vulgaris	Pulmón del cuidador de aves

Fuente: Elaboración propia.

Sarcoidosis

Es una enfermedad granulomatosa multisistémica de causa desconocida, el 90% compromete afección pulmonar y 25% con afectación ocular manifestada como uveítis anterior (13).

La sarcoidosis es frecuente en mujeres, comúnmente adultos jóvenes entre los 20-40 años, en el norte de Europa afecta 40 de cada 100.000 personas, se caracteriza por el crecimiento de pequeñas acumulaciones de células inflamatorias denominadas granulomas no caseificantes, debido a respuesta anormal del sistema inmune (14).

Esta patología se presenta con lesiones cutáneas y oculares, adenopatía hiliar bilateral, infiltración pulmonar, a su vez pueden afectar el corazón, hígado, bazo, glándulas salivares, sistema nervioso, huesos, ganglios linfáticos, etc.

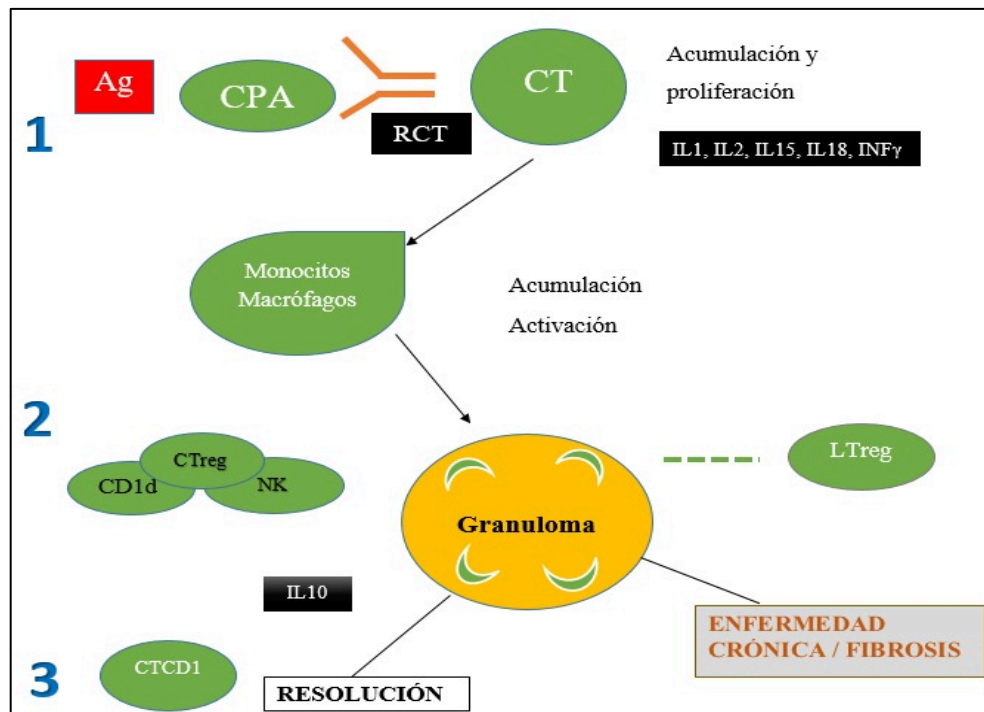
Es importante mencionar que los granulomas que se forman en el pulmón suelen diferenciarse de los granulomas de la tuberculosis porque no se caseifican.

Inmunopatología: Inicia con una respuesta inmune contra una Ag desconocido que puede ser exógeno o endógeno y es presentado por la célula presentadora de antígeno (CPA), a las células T (CT) lo que inicia la acumulación y proliferación de CT CD4+ Th1 y a su vez se liberan múltiples citoquinas como IL1, IL2, IL15, IL8 e INF γ que llevan a la acumulación y activación de los monocitos/macrófagos (14).

Se da la formación de granulomas y la llegada de células inmunocompetentes que va aumentar la presentación antigénica a los LTreg con restricción CD1 subtipo d, CTreg, NK (14).

La liberación de IL10 suprime la respuesta inmune y la regulación depende de un subtipo de CT, NK, CD1d. La actividad de CTCD1d conduce a la resolución de granulomas y la disminución de estas células o su déficit genético que puede ser responsable de la enfermedad crónica y fibrosis (VER FIGURA 64) (14).

Figura 64. Inmunopatología



Fuente: Elaboración propia.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: EPOC

Es considerada como una enfermedad autoinmune de carácter progresivo e irreversible con una disminución de la ventilación pulmonar debido al enfisema, taponamiento de moco, y bronquiolitis, que afecta a todo el mundo tanto hombres como mujeres (13).

EPOC es considerada la tercera causa de muerte en el mundo, la exposición al humo de tabaco o fumar, contaminación del aire y las profesiones ocupacionales expuestas al humo, polvos y productos químicos son importantes factores de riesgo y causas para desarrollar esta enfermedad crónica.

La enfermedad cursa con síntomas persistentes como la disnea, expectoración y tos que van empeorando con el tiempo.

La exposición al humo del cigarrillo contiene más de 2.000 sustancias dañinas que afectan el endotelio respiratorio. Los productos provenientes del cigarrillo actúan como ligandos de la TLR2 y TLR4, que da inicio a las vías de señalización que conducen a la producción de los mediadores de la inflamación y a su vez activan los PMNs y macrófagos alveolares para que liberen enzimas proteolíticas y radicales del oxígeno incrementando el daño tisular (13).

Los PMNs son importante en la respuesta inflamatoria contra las infecciones y son atraídos por 3 factores de las células del epitelio pulmonar: CXCL8, LTB4 Y LTA4H. Cuando ya se ha controlado el proceso infeccioso los LTH4H degradan el péptido quimioatrayente de los PMNs e interrumpe el proceso inflamatorio. En las personas que fuman no se da la degradación del péptido por ende el proceso inflamatorio progresa (13).

ENFERMEDADES AUTOINMUNES GASTROINTESTINALES

Enfermedades de la cavidad oral

La caries dental y la enfermedad periodontal del adulto son dos enfermedades más comunes de la cavidad oral que afectan el 60 a 90% de la población mundial. Son enfermedades de origen multifactorial y los principales factores son los microorganismos, dieta y factores del huésped (15).

Caries dental

Es una enfermedad que se caracteriza por la desmineralización del diente ocasionado frecuentemente por un patógeno que invade la cavidad oral, *Streptococcus mutans* presenta varios componentes para prevenir la muerte por parte del sistema inmune (14).

El *S. mutans* por acción de la glucosiltransferasa convierte la sucrosa en polímeros de glucosa que hace que se adhiera la superficie de los dientes y produzca ácido láctico que disuelve la dentina y el esmalte dando como resultado caries dentales (13).

Enfermedad periodontal del adulto

Es el resultado de la invasión de la biopelícula al tejido gingival. Mediante los productos enzimáticos y la acción mecánica de los microorganismos periodontales que inducen el proceso inflamatorio, progresivamente se extienden hasta los tejidos profundos ocasionando pérdida del tejido gingival, ligamento periodontal y el hueso alveolar dando como final la pérdida de los dientes (15).

El mecanismo inmunológico por la que se trata de inhibir la propagación de la bacteria es por medio de la saliva que contiene inmunoglobulina A secretora (SIgA), la cual impide la adhesión del microorganismo a la dentina de las personas (14).

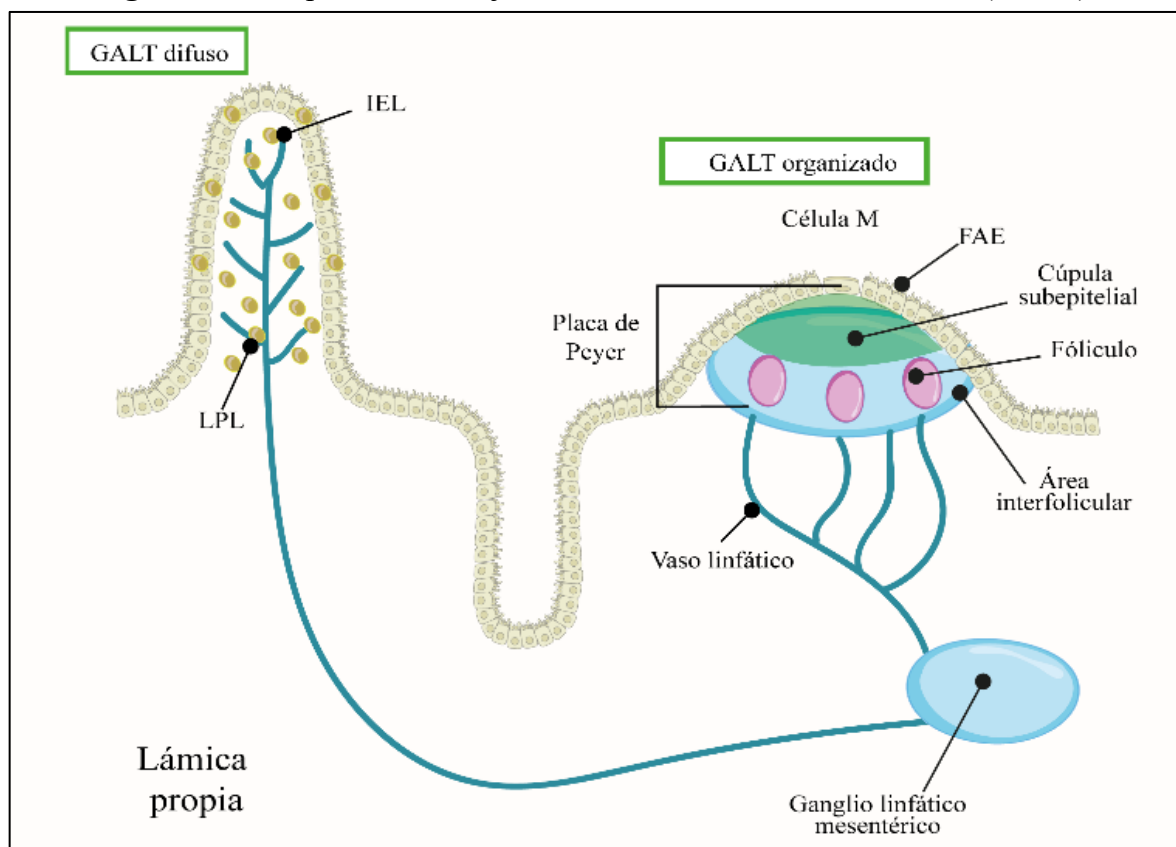
Sistema inmune intestinal

El intestino posee una de las respuestas inmunitarias más extensas y complejas del organismo, siendo capaz de asimilar una gran carga antigénica y distinguir patógenos infecciosos y antígenos inocuos. Así mismo, posee una barrera como mecanismo de defensa contra sustancias que resultarían nocivas para el organismo. Esta barrera se compone por: enzimas digestivas pancreáticas, epitelio intestinal y la flora intestinal, sin embargo, la barrera más

eficaz que posee el sistema inmune intestinal es el GALT (tejido linfoide asociado al intestino), el cual se divide en (16):

- **GALT organizado:** Inductor de la respuesta inmune intestinal. Constituido por:
 - Foliculos linfoides asociados
 - Foliculos linfoides asociados o placas de Peyer
 - Ganglios linfáticos mesentéricos
- **GALT difuso:** Efector de la respuesta inmune intestinal. Constituido por:
 - Linfocitos intraepiteliales (IEL)
 - Linfocitos en la lámina propia (LPL)

Figura 65. Composición del tejido linfoide asociado con el intestino (GALT)



Fuente: Elaboración propia.

Placas de Peyer: son estructuras formados por agregados linfoides que se encuentran ubicadas en la cara antimesentérica de la mucosa intestinal, el tejido linfoide se recubre y es separado del lumen intestinal por una monocapa de células (FAE), se compone de células: epiteliales columnares, células M, linfocitos intraepiteliales (IEL) y células secretoras de moco (16).

Células M: Son enterocitos encargados de la captación de antígenos luminales y se diferencian de los demás enterocitos debido a que su superficie luminal posee pliegues en vez de microvellosidades (16).

Cúpula subepitelial: Se encuentra por debajo del FAE y se compone principalmente de células dendríticas y algunos macrófagos (16).

Área interfolicular: compuestas por linfocitos T (Th mayormente), células dendríticas maduras y macrófagos (16).

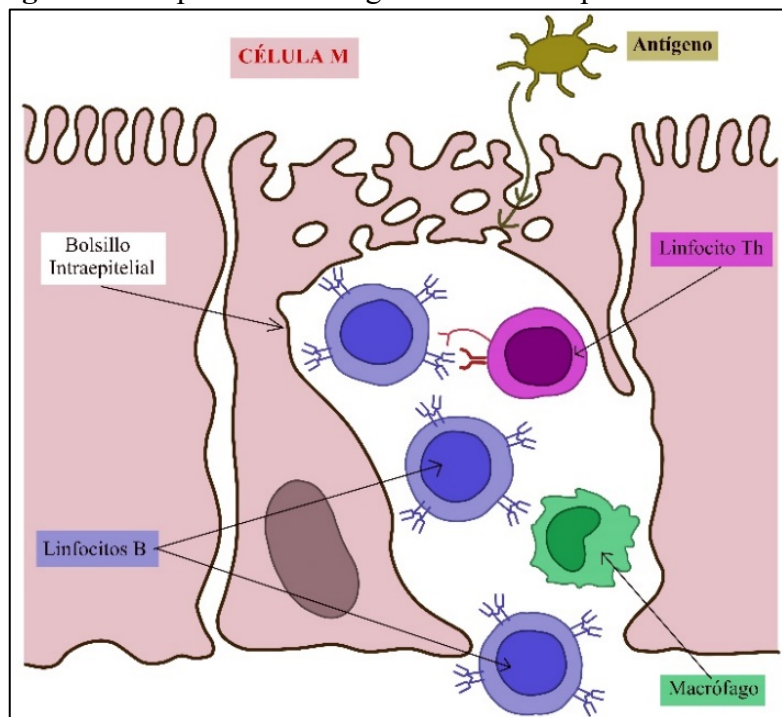
Folículos: Propios de la placa de Peyer, caracterizados por LB IgM+, precursores de células plasmáticas productores de anticuerpos IgA y LB IgA+ de memoria (16).

Respuesta inmunitaria en la mucosa intestinal

1. Captación de antígenos luminales

Los antígenos luminales son captados por las células M especializadas en la adhesión y captación de antígenos como virus, bacterias, macromoléculas o partículas nocivas de adhesión. Al ser captadas, se activa el proceso de transcitosis, donde las células M internalizan los antígenos mediante la endocitosis o fagocitosis, y son transportados en vesículas para llegar a la membrana basolateral y ser liberados al espacio extracelular. La célula M posee un bolsillo intraepitelial que alberga linfocitos y macrófagos, que se encargan de preparar a los antígenos luminales para la presentación antigénica (VER FIGURA 66) (16).

Figura 66. Captación de antígenos luminales por las Células M



Fuente: Elaboración propia.

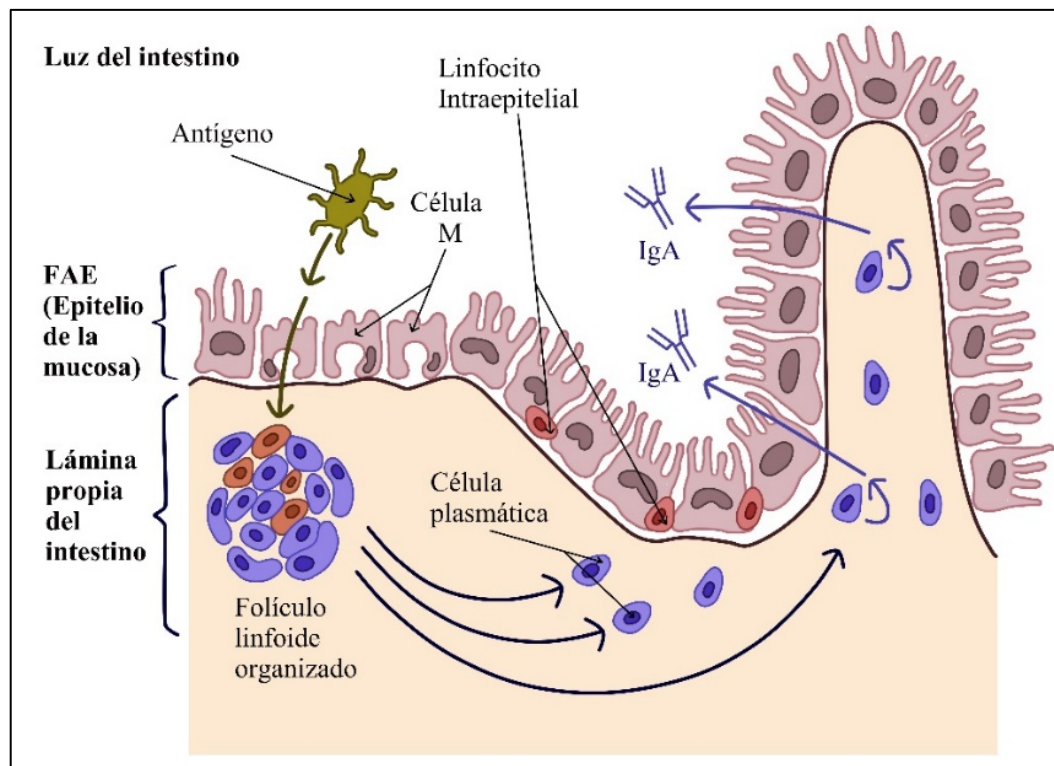
2. Inducción de la respuesta inmunitaria

Después del proceso de captación de antígenos luminales, las células M se encargan de transportar los antígenos hacia las APC (células presentadoras de antígeno) que se encuentran en las placas de Peyer y gracias al MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) son

presentados para ser reconocidos por el receptor de células T (TCR), una vez activados, los linfocitos Th pueden diferenciarse en dos subpoblaciones: LTh efectores y LTh reguladores, con diferentes funciones según las citocinas que liberen (16).

- Los linfocitos Tr1 producen IL-10 y Linfocitos Th3 (que a su vez secretan TGF- β); Los LTr1 cumplen una importante función reguladora de la respuesta inmune intestinal durante procesos infecciosos e inflamatorios e interfieren de manera significativa en el desarrollo de tolerancia oral frente a antígenos propios de la dieta y microbiota.
- La subpoblación de linfocitos T reguladores se produce en respuesta a la estimulación de citocinas como IL-10 y TGF- β .
- Citocinas como IL-4, IL-5 y TGF- β inducen la producción de IgA en LB de los folículos de las placas de Peyer. Estos LB migran hacia los ganglios linfáticos mesentéricos donde maduran y ocurre el proceso de expansión clonal. Después se dirigen a la circulación sistémica por el conducto torácico para después migrar hacia los tejidos efectores (en este caso, la lámina propia intestinal) para ejercer su función.
- Las células plasmáticas que llegan a la lámina propia del intestino, maduran en células secretoras de IgA. Los LTh permanecen en la lámina propia distribuyéndose de manera uniforme por las vellosidades y criptas y LTC migran al epitelio convirtiéndose en Linfocitos intraepiteliales. IEL y LTh se mantienen en estado latente de memoria (16).

Figura 67. Producción de IgA del Sistema inmune Intestinal



Fuente: Elaboración propia.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo heterogéneo de trastorno que producen inflamación crónica de la pared del tracto gastrointestinal. La inflamación crónica origina ulceración, edema, sangrado y desequilibrio hidroelectrolítico (17).

Los dos principales representantes de este grupo heterogéneo de trastornos son: La Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU).

Tabla 35. Diferencias entre la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa.

Comparación entre las dos formas de Enfermedad Inflamatorio Intestinal		
	Enfermedad de Crohn (EC)	Colitis Ulcerosa (CU)
Distribución de la enfermedad	Boca-ano	Colon
Inflamación	Inflamación transmural	Tiende a empezar en el recto Se limita a la capa mucosa
Síntomas iniciales más comunes	Dolor abdominal Diarrea Pérdida de Peso Retrasos en el crecimiento	Diarrea con moco y sangre Hemorragia rectal Pérdida de peso
Hallazgo histopatológico	Granulomatoso	Pseudopólipos
Sangre en heces	No se observa macroscópicamente si la enfermedad no se localiza en el colon	Generalmente visible
Pérdida de peso	Asociado a la malabsorción del ID y disminución de la ingesta	Menos frecuente, puede darse por disminución de la ingesta
Enfermedad perianal	Frecuente	Poco frecuente
Carcinogénesis	Incremento moderado del riesgo de cáncer	Aumenta el riesgo de cáncer

Fuente: Elaboración propia.

No se conoce la etiología exacta de la EII, sin embargo, se postula que es desarrollado cuando un microorganismo entérico desencadena una respuesta inmune en la mucosa intestinal con permeabilidad incrementada y función de la barrera alterada de un paciente con predisposición genética (17).

Dicha predisposición genética que desarrolla EII se encuentra determinada por ciertos genes, como: polimorfismos del Complejo mayor de histocompatibilidad II, haplotipos del Factor de Necrosis Tumoral, polimorfismos de la secuencia promotora del Factor de Necrosis Tumoral y del gen codificador del antagonista del receptor de IL-1.

Para el desarrollo de EII, no solo se postula la predisposición genética, sino también la acción de precipitantes ambientales como: el uso de AINES (especialmente de inhibidores selectivos de COX-2 implicados en la alteración de la permeabilidad de la barrera intestinal), tabaquismo (predominante para el desarrollo de EC), agentes infecciosos (paramixovirus, *Mycobacterium paratuberculosis* y *Listeria monocytogenes*) (17).

Respuesta inmune intestinal alterada

- **Respuesta del sistema inmune innato:** El epitelio de superficie se compone de monocapa de células epiteliales polarizadas, separadas entre sí por un complejo de uniones estrechas que comprenden claudina, ocludina y tricelulina que tiene como función cerrar la membrana intestinal para la regulación del paso de iones y proteínas desde el lumen hacia la lámina propia del intestino. A partir de lo antes mencionado, se ha identificado en la EII una alteración en la expresión de claudinas y ocludinas, por lo tanto, su función de sellamiento de la membrana se ve afectada provocando el libre paso de microorganismos comensales o nocivos que pueden provocar una cascada de expresión de citocinas inflamatorias y cambios en la microbiota (18).
- **Respuesta del sistema inmune adaptativo:** En él actúan Linfocitos T y Linfocitos B los cuales se encuentran continua e inadecuadamente activados debido a un defecto intrínseco o por cambios en la barrera mucosa que produce una continua estimulación del sistema inmune.
 - En la EC esta respuesta es mediada por LTCD4+ (Th1) y producción de IL-2, TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-1 e IL-12, es decir, citocinas proinflamatorias que inducen a la destrucción de la mucosa.
 - En CU la respuesta está mediada por LTC4+ (Th2 atípico), células NK secretoras de abundante IL-13 y producción de IL-5 y TGF- β , las cuales determinan la citotoxicidad de las células epiteliales, apoptosis y disfunción de la barrera epitelial.
 - En ambas enfermedades la expresión de Th3 (linfocitos supresores) está disminuida.

- Evidentemente la sobre-activación de linfocitos T propios de las EII's, provocan la producción de citocinas, quimiocinas, EROS y otros que desencadenan la destrucción tisular intestinal y la consecuente manifestación clínica propia de ambas enfermedades (17).
- Durante la EII, los Linfocitos B maduros y autoanticuerpos aumentan, y aunque no se conoce una vía específica de acción durante las manifestaciones, se conoce que p-ANCA está relacionado con CU y anti-Saccharomyces cerevisiae se relaciona con EC (18).

Enfermedades autoinmunes del hígado

El hígado posee su propio sistema inmune con gran complejidad y relevancia en función de inducción de tolerancia o inducción de respuesta inmune hepática. Su inmunidad está mediada por tipos celulares convencionales y no convencionales, que corresponden a una tercera parte de toda la conformación histológica del hígado, puesto que, las dos terceras partes corresponden a los hepatocitos (los cuales conforman el parénquima hepático). La parte inmunológica del hígado se conforma de células endoteliales (50%); células de Kupffer (20%), Linfocitos (25%); células biliares (5%) y células estrelladas (<1%) (19).

- Linfocitos T convencionales: son los linfocitos TCD4+ y TCD8+, que reconocen antígenos por medio del Complejo mayor de histocompatibilidad clase I y clase II respectivamente.
- Linfocitos T no convencionales: Principalmente las células NK no clásicas que constituyen hasta un 30% de la población linfocitaria intrahepática, que presentan una actividad citolítica contra células tumorales o infectadas por virus (19).

Hepatitis

Es un grupo de enfermedades virales que se manifiestan y atacan directamente al parénquima hepático, provocando un proceso inflamatorio difuso en el mismo. El grupo viral se conforma por hepatitis (A, B, C, D, E, G) donde todos progresan a hepatitis crónica, a excepción de la hepatitis A y E (VER TABLA 36) (20).

Tabla 36. Características principales sobre las diferentes Hepatitis virales.

CARACTERIZACIÓN DE LAS HEPATITIS VIRALES				
Tipo de Hepatitis	Virus y transmisión	Aspectos inmunológicos	Serología	Manifestación Principal

Hepatitis A	VHA ssRNA (fecal-oral)	Afín a hepatocitos y CK, liberado en la bilis y eliminado por las heces. IFN- γ limita la replicación viral LT CD8+ o NK destruyen células infectadas	Componentes: Anti-VHA IgM anti-VHA	Hepatitis ictérica fulminante (embarazadas)
Hepatitis B	VHB dsDNA (parenteral, sexual y perinatal)	Virus es prominente para LT Disminución de LT CD8+ (permanencia viral) Inmunocomplejos HBsAg y anti-HBsAg (reacción de hipersensibilidad tipo III) Parénquima hepático sufre edema y necrosis (Linfocitos) Coinfección por VHD	Componentes: HBsAg HBeAg HBcAg Anti-HBs Anti-HBe Anti-HBc IgM anti-HBc	Hepatitis Crónica
Hepatitis C	VHC ssRNA (parenteral, sexual y perinatal)	Afinidad por receptores tetraespanina o CD81 (hepatocitos y LB) Revestimiento de LDL y VLDL Anti-apoptósica por unión de IFN- α , TNF y proteína cinasa R Disminución de LT CD8+	Componentes: Anti-VHC	Hepatitis Crónica
Hepatitis D	VHD ssRNA	El HBsAg es esencial para el empaquetamiento del virus	Componentes: HDAg	Hepatitis Crónica

	(parenteral, sexual)		Anti-VHD	
Hepatitis E	VHE ssRNA (fecal-oral)	Sus anticuerpos no protegen al organismo del desarrollo de una hepatitis, evolución a hepatitis crónica y desarrollo de cirrosis	-	Hepatitis ictérica, fulminante (embarazadas)
Hepatitis G	VHG ssRNA (parenteral)	Evita parcialmente el ataque del VIH hacia los LT CD4+	-	Hepatitis Crónica

Fuente: Elaboración propia.

Colangitis biliar primaria (CBP)

Es una hepatopatía autoinmune que cursa con inflamación y destrucción progresiva de ductos biliares interlobulares del hígado, provocando así, la típica colestasis, fibrosis, cirrosis y enfermedad hepática terminal. A nivel inmunológico, esta enfermedad cursa con una respuesta inmune directa y específica a los autoantígenos mitocondriales, además se presentan infiltrados de células T CD4+ y T CD8+ en el hígado y la destrucción selectiva de células epiteliales biliares (21).

El anticuerpo anti mitocondrial es un autoanticuerpo específico para CBP, que se dirige al ácido lipoico ubicado en la membrana mitocondrial interna de los hepatocitos. Además, presenta pérdida de la tolerancia humoral, aumento de linfocitos autorreactivos T CD4+ y T CD8 que condicionan a la aparición de las manifestaciones clínicas de la CBP.

Su mecanismo etiopatológico es desconocido, sin embargo, se cree que se desarrolló como resultado de una respuesta contranatural a factores ambientales en pacientes con predisposición genética, los factores ambientales suelen estar asociados a tabaquismo, ingesta de productos químicos domésticos, agentes y microorganismos infecciosos y desechos tóxicos (14).

ENFERMEDADES AUTOINMUNES CARDIOVASCULARES

- **Enfermedad reumática del corazón - Fiebre reumática**

La fiebre reumática es una enfermedad que afecta principalmente al corazón, sistema nervioso central, articulaciones y tejido subcutáneo, pero los daños más notables son cardíacos. Dicho esto, podemos definir a la fiebre reumática como una enfermedad inflamatoria sistémica,

mediada por el sistema inmunológico, apareciendo como secuela del comportamiento crónico de una infección faríngea causada por el estreptococo beta hemolítico del grupo A (22).

Episodios continuos de fiebre reumática llevarían al desarrollo de cardiopatía reumática por el compromiso valvular. La carditis es una de las complicaciones que se debe evitar ya que es la única que puede dejar secuelas con avance a cardiopatía reumática crónica, comprometiendo la calidad de vida, e incluso llevar a la muerte. Esta afección oscila entre el 40% y 70% de los casos y se la clasifica según su grado de letalidad como leve, moderada o grave. Puede manifestarse a cualquier edad, pero se le atribuye más a la edad pediátrica, entre los 5 y 15 años, siendo inusual que se presente antes de los 5 años y rara después de haber pasado los 30; adicionalmente, a partir de los 15 años la afectación al corazón y el sistema nervioso suele ser poco notoria.

Etiopatogenia

La mayoría de estudios realizados coinciden en la relación que existe entre la faringitis estreptocócica y la fiebre reumática ya que la infección debe ser faríngea para que dé inicio el proceso reumático.

La FR se encuentra mediada por reacciones inmunológicas. Se ha demostrado la presencia de determinantes antigénicos comunes en microorganismos como el estreptococo del grupo A en el miocardio, lo cual nos indica que se produce una reacción cruzada con los diferentes tejidos del cuerpo humano (22).

Se sabe que el microorganismo está compuesto por tres estructuras: su cápsula, la pared celular y la membrana citoplasmática. La cápsula presente en el estreptococo está conformada por N-acetil-glucosamina y ácido glucurónico, similares a la estructura del ácido hialurónico que es un componente del tejido conjuntivo del ser humano, y es por esta razón que se justifica la dificultad que tiene el cuerpo al realizar la respuesta inmunitaria. Conocemos la existencia de fimbrias en la pared celular las cuales están constituidas por ácido lipoteicoico que fijan el microorganismo a la membrana presente en las células epiteliales faríngeas, ayudadas por las adhesinas situadas en la superficie del germen y es donde empieza la colonización bacteriana (22).

Los receptores moleculares presentes en las células faríngeas están conformados por fibronectina, formando una barrera en contra de las bacterias gramnegativas, pero favorece a las grampositivas por ser un receptor específico para las mismas. Por si fuera poco, en las fimbrias también se sitúa la proteína M, que se conoce por su efecto anti-fagocitario que va a inhibir la migración de leucocitos y a su vez, retrasa la activación de la vía alternativa del complemento.

Un brote reumático afecta a diversos órganos y tejidos, pero el corazón tiene el protagonismo correspondiente a las secuelas permanentes. La lesión más común es el nódulo de Aschoff, que se la cataloga como una lesión proliferativa que contiene un núcleo de colágeno necrótico, rodeado de plasmocitos, linfocitos y células reticuloendoteliales. Estos nódulos pueden estar en el miocardio, articulaciones y piel, los cuales se pueden revertir en ciertos casos menos en el corazón, donde desencadenan inflamación y con el tiempo fibrosis, calcificación y deformidades, como consecuencia la insuficiencia y estenosis valvular, sobre todo en la válvula mitral con un 85% de los casos, la aórtica con 45%, tricúspide con 10% y la pulmonar siendo la menos afectada con un 2% (22).

- **Bloqueo cardíaco congénito**

El bloqueo cardíaco congénito es poco frecuente y se manifiesta por el daño del tejido de conducción cardíaco, alterando secundariamente la transmisión de los impulsos auriculares a los ventrículos. Se asocia tanto a cardiopatías estructurales como a enfermedades autoinmunes, tal es el caso del lupus eritematoso sistémico o la presencia de autoanticuerpos anti-Ro y anti-La y para el diagnóstico prenatal se utiliza la ecografía y ecocardiografía (23).

Estudios demuestran que el 90% de las madres de hijos afectados tienen anti-Ro+ y el 80% presentan anti-La+ los cuales son autoanticuerpos IgG que traspasan la placenta desde la décimo sexta semana de gestación y penetran a la circulación fetal juntándose al Ag- Ro y Ag-La cardíacos, causando daño al miocardio y tejido de conducción ocasionando arritmogénesis, miocarditis, y posteriormente fibrosis haciendo una lesión cardíaca estructural irreversible (23).

Otras afecciones cardíacas autoinmunes

- **Miocarditis**

La OMS define a la miocarditis como aquella patología inflamatoria del músculo cardíaco, aunque esta inflamación puede ser causada por cualquier tipo de lesión que presente el miocardio, la forma clásica de miocarditis resulta de la exposición a microorganismos infecciosos, medicamentos o de una respuesta autoinmune (24).

Tabla 37. Principales causas de miocarditis

Infecciones
Virus (VIH, Citomegalovirus, virus de Coxsackie)
Clamidias (Chlamydohylla psittaci)
Rickettsias (Rickettsia typhi, fiebre tifoidea)
Bacterias (Corynebacterium diphtheriae, Neisseria meningococcus, Borrelia)
Hongos (Cándida)

Protozoos (Trypanosoma cruzi, toxoplasmosis)
Helmitos (triquinosis)
Reacciones de carácter inmunomediadas
Posvéricas
Postestreptocócicas (fiebre reumática)
LES
Hipersensibilidad a fármacos
Rechazo de trasplante
De origen desconocidas
Sarcoidosis
Miocarditis de células gigantes

Fuente: Elaboración propia.

Citando enfermedades autoinmunes que pueden producir miocarditis, tenemos a la enfermedad celíaca, el síndrome de Schurg-Strauss, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad inflamatoria intestinal, entre las menos comunes la miocarditis de células gigantes, una enfermedad extraña autoinmune que presenta síntomas como insuficiencia cardíaca con frecuencias anormales rápidamente letales y se diagnostica mediante laboratorio patológico gracias a la presencia de células gigantes multinucleares en las biopsias.

Debido a que el organismo ha desarrollado una respuesta inmune inadecuada, el sistema inmunológico de nuestro organismo ataca a su propio músculo cardíaco, causando así insuficiencia cardíaca. Existe una fase aguda y otra subaguda, siendo ésta última la que se encuentra implicada en la activación de los LT junto con la generación de autoanticuerpos para la producción de citocinas pro inflamatorias (24).

- **Pericarditis**

Se la asocia con enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, fiebre reumática y artritis reumatoide. Al hablar de pericarditis autoinmune, debemos considerar al síndrome de Dressler (pericarditis post-infarto), debido a que suele ocurrir días después de un infarto (25).

Tabla 38. Principales causas de pericarditis

Agentes infecciosos
Virus
Bacterias piógenas

Tuberculosis
Hongos
Otros parásitos
Presumiblemente inmunomediadas
Fiebre reumática
LES
Esclerodermia
Postcardiotomía
Síndrome postinfarto de miocardio (de Dressler)
Diversas
Infarto de miocardio
Uremia
Postoperatorio cardíaco
Neoplasia
Traumatismo
Radiación

Fuente: Elaboración propia.

La pericarditis puede ocasionar:

- Complicaciones hemodinámicas inmediatas al momento que provoca un derrame extenso (tañonamiento cardíaco).
- Puede llegar a su resolución sin secuelas notorias.
- Evolucionar a procesos fibrosantes crónicos.

Los pacientes describen a este dolor como una puñalada, esta sensación se irradia hacia el cuello, hombros y brazos; no se lo asocia con esfuerzo o ejercicio y presentan un alivio si inclinan su cuerpo hacia adelante.

Afección pericárdica y miocárdica tras infección por SARS-CoV-2

Gracias a los estudios recientes correspondientes a la infección por SARS-CoV-2 se empezaron a manifestar ciertas sospechas clínicas de pericarditis y miocarditis de manera frecuente entre los trabajadores sanitarios tras la infección. Se toma como evidencia las alteraciones en la distribución de células inmunitarias en la sangre, afectando tanto a las células participantes en la respuesta inmunitaria innata (eosinófilos, monocitos y linfocitos NK) como a las que se

presentan en las respuestas de inmunidad adaptativa celular (Linfocitos T citotóxicos) y humoral (Linfocitos B, células plasmáticas). Gracias a estas pautas, la afección miocárdica y pericárdica tras la infección por SARS-CoV-2 podría ser una consecuencia indirecta de los mecanismos inmunitarios que se dieron en el huésped durante el proceso de la enfermedad, así que se podría indicar la aparición tardía de daño cardíaco después de una infección por SARS-CoV-2 (26).

Ateroesclerosis

La aterosclerosis se presenta como la principal causa de enfermedad cardiovascular.

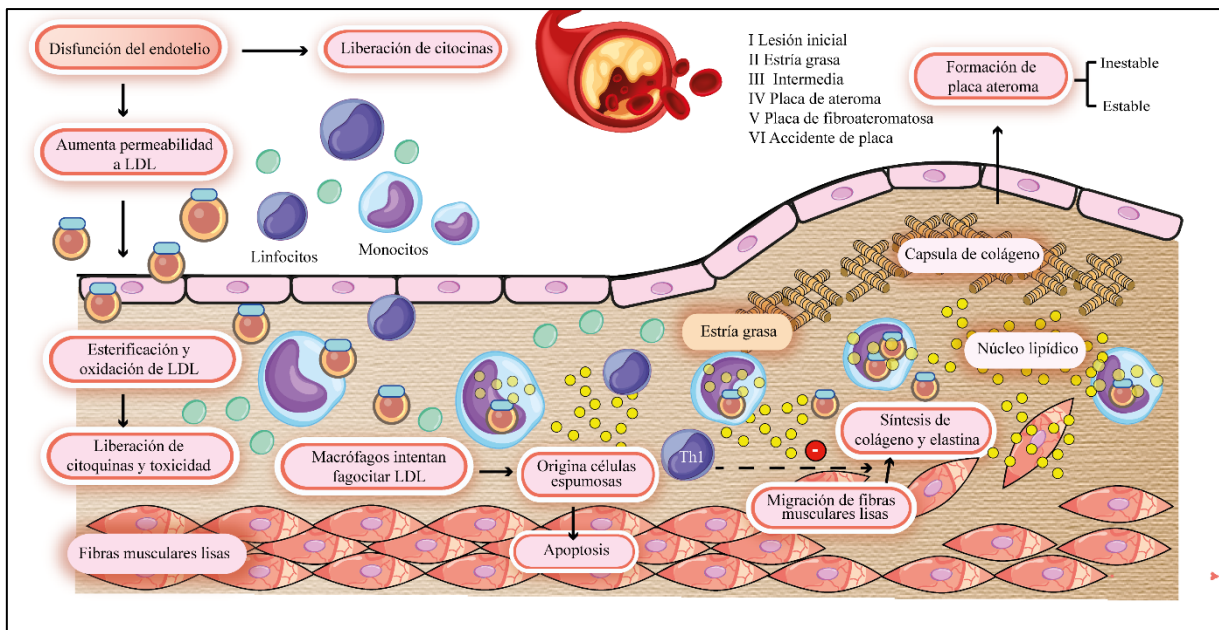
El proceso inflamatorio característico de esta patología media el desarrollo y la ruptura de la placa de ateroma, generando un reclutamiento de células inflamatorias (monocitos, linfocitos, neutrófilos, y mastocitos) en la pared de los vasos sanguíneos que se produce debido al daño y el estrés hemodinámico generado en el endotelio vascular. En el subendotelio existen partículas oxidadas de lipoproteínas de baja densidad las cuales serán fagocitadas por los macrófagos, que acumularán el colesterol para posteriormente convertirse en células espumosas. Las células presentes en la placa de ateroma generan citoquinas que favorecen a la inflamación y a su vez permiten la quimiotaxis de leucocitos. Todos estos procesos causan debilitamiento y ruptura de la placa debido al fallo en los mecanismos de resolución de la inflamación. Como consecuencia, el material se desprende y sale a la luz del vaso sanguíneo pudiendo ocasionar un infarto o accidente cerebrovascular (27).

Tabla 39. Principales factores de riesgo de aterosclerosis

No modificables (congénitos)
Anomalías genéticas
Antecedentes familiares
Edad avanzada
Sexo masculino
Modificables
Hiperlipidemia
Hipertensión
Tabaquismo
Diabetes
Inflamación

Fuente: Elaboración propia.

Figura 68. Fisiopatología de la Aterosclerosis



Fuente: Elaboración propia.

Vasculitis

Grupo de enfermedades que se manifiestan por la inflamación de los vasos sanguíneos, puede incluir necrosis e isquemia, y su clasificación es dependiendo del vaso que se encuentre afectado. Existe la teoría de que anticuerpos específicos son los responsables de las reacciones inmunológicas de esta patología (27).

A continuación, clasificaremos a las vasculitis según su localización y las etiologías que se cree que afecten este tipo de vasos.

- **Vasculitis de vasos grandes.** – Enfermedad granulomatosa
- **Vasculitis de vasos intermedios.** – Hipersensibilidad de tipo III (inmunocomplejos)
- **Vasculitis de vasos pequeños.** – Hipersensibilidad de tipo III o por escasez de inmunocomplejos.

Vasculitis no infecciosa

Los principales mecanismos inmunitarios que se establecen en la vasculitis de carácter no infeccioso son:

- Depósito de inmunocomplejos.
- Anticuerpos anti citoplasma de los neutrófilos.
- Anticuerpos anti células endoteliales.
- Linfocitos T autorreactivos (16).

Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad)

Se define a la vasculitis leucocitoclástica como un trastorno autoinmunitario que afecta a los pequeños vasos provocando inflamación, destrucción y necrosis de los mismos (28).

Fisiopatología

En la vasculitis leucocitoclástica se ha visto que la hipersensibilidad de tipo III tiene un papel de gran importancia ya que varios hallazgos fisiopatológicos presentan compatibilidad con una enfermedad mediada por inmunocomplejos. Encontramos depósitos de antígenos tanto endógenos como exógenos en el endotelio presente en los vasos, prevalentemente vénulas poscapilares superficiales que ayudan a ser reconocidos por anticuerpos, lo que activa la cascada del complemento y conlleva al depósito de quimiocinas y factores del complemento (C3, C4 y C5A) atrayendo a los leucocitos principalmente neutrófilos, los cuales fagocitan a los complejos Ag-Ac causando lesión en los vasos por la liberación de enzimas lisosomales (17).

La síntesis de IL-1 y TNF- α causa la expresión de moléculas de adhesión como P-selectina, E-selectina, ICAM1 e VCAM-1,7 las cuales se unen a las proteínas de Sialil Lewis, LFA-1, Mac-1 y VLA-4 para ayudar al paso celular que se encuentra en el espacio intravascular al extravascular (17).

ENFERMEDADES AUTOINMUNES RENALES

- **Glomerulonefritis**

Patología que se caracteriza por la producción de anticuerpos en contra de las estructuras renales, principalmente afecta a nivel del filtrado glomerular activando procesos inflamatorios que conducen al daño renal. El conocimiento que se tiene acerca de las glomerulonefritis ha avanzado preponderantemente en los últimos años, se sabe que una gran parte de las glomerulonefritis presentan como base desregulaciones inmunológicas, ya sea por una patología autoinmune o desencadenadas por un estímulo infeccioso (27).

- **Glomerulonefritis aguda posestreptocócica**

Se produce luego de una infección usualmente faríngea o cutánea por estreptococos β -hemolíticos del grupo A (*S. pyogenes*). La fisiopatología parte de ser multifactorial, se dice que el efecto negativo directo de ciertas proteínas localizadas en la bacteria induce lesión por inmunocomplejos que reposan a nivel glomerular. Como respuesta, se emite la activación del complemento produciendo factores quimiotácticos y citoquinas para atraer a más células inflamatorias, en este proceso predominan los neutrófilos (27).

Haciendo referencia a las proteínas participantes, la proteína M de superficie es la que representa mayor relevancia. Existen estudios que evidencian su papel a nivel patológico, entre sus principales características se encuentran:

- Secuencias compartidas con proteínas humanas
- Reacción cruzada con proteínas glomerulares (vimentina)
- Otras proteínas presentes en los depósitos actúan como antígenos nefritógenos
- **Glomerulonefritis asociadas a otras infecciones**

Si nos basamos en la etiología, los casos de glomerulonefritis asociados a infecciones estafilocócicas van a la par con las causadas por estreptococos, siendo la población de la tercera edad la más afectada.

El síndrome nefrótico denota protagonismo ya que es la presentación clínica habitual de este tipo de patologías que afectan a nivel glomerular, es habitual encontrar hipertensión, hematuria y proteinuria, todo esto favorece al fracaso renal severo, llevando al paciente a tratamientos de diálisis en la gran mayoría de pacientes. Analíticamente, la disminución en la concentración plasmática de componentes correspondientes al sistema de complemento (hipocomplementemia) es otro marcador a considerar, el 70% presentan una disminución de la fracción C3, mientras que un 15 a 30% descenso de C4 (27).

- **Glomerulonefritis postinfecciosa IgA dominante**

La glomerulonefritis postinfecciosa IgA dominante es una variante reciente en la literatura y su aparición parece estar en aumento en los últimos años, prácticamente se la define como una glomerulonefritis endocapilar asociada a una inmunofluorescencia con dominancia o codominancia de IgA, aunque suele existir positividad de menor intensidad para otras inmunoglobulinas como IgG, IgM o hasta incluso el C3, también se ha observado patrones histológicos que demuestran proliferación mesangial o extracapilar (27).

Un punto importante es que el hallazgo de positividad para la IgA presente en los glomérulos esclerosados ayuda al diagnóstico de la nefropatía IgA, pero mientras exista un patrón más inflamatorio se la asocia con la IgA dominante (27).

- **Malaria**

Existen cuatro especies de plasmodium que desencadenan la malaria en humanos, pero los que más predominan en la afectación y enfermedad renal son el Plasmodium malariae, falciparum y vivax. En el caso de P. falciparum lo más frecuente es que exista alteraciones urinarias de carácter asintomático, pero sin afectación de la función renal, suele presentar esclerosis focal y segmentaria colapsante; si hablamos de P. malariae se puede observar glomerulonefritis de

tipo proliferativo mesangial o mesangiocapilar, donde hay más probabilidad que se de fracaso renal agudo y nefropatía membranosa (27).

Estudios de inmunofluorescencia muestra tantos depósitos de C3, C4, IgG e IgM, por otro lado, la microscopía electrónica demuestra depósitos electrodensos presentes en la membrana basal con engrosamiento irregular.

- **Síndrome hemolítico urémico (SHU)**

El SHU se caracteriza por la siguiente tríada:

- Trombocitopenia
- Anemia hemolítica microangiopática
- Falla renal aguda.

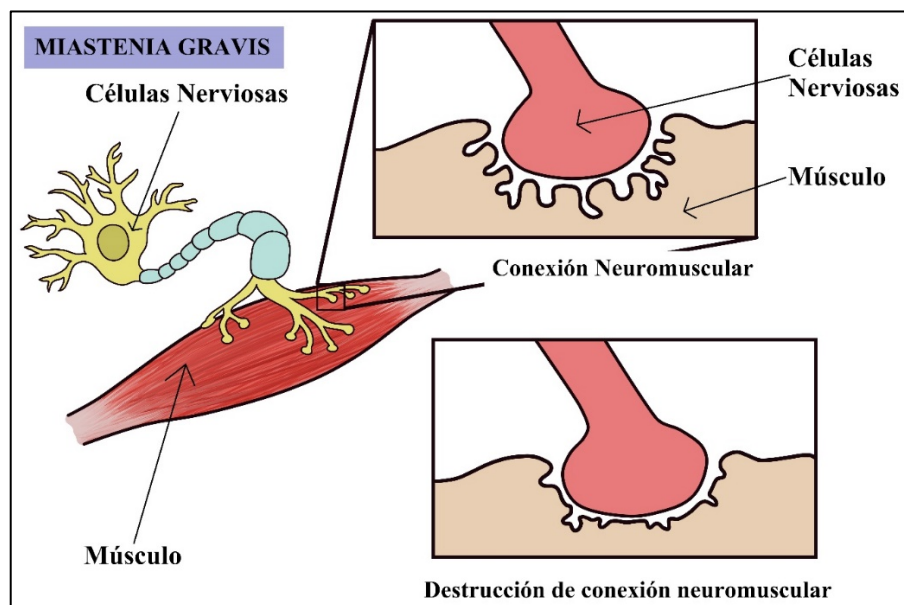
El principal agente etiológico es la bacteria gram negativa *Escherichia coli* la cual produce la toxina Shiga, su infección produce la mayoría de casos, específicamente el 90% de los casos de SHU, afectando principalmente a la población infantil que por lo general cursa con un buen pronóstico, alrededor del 80% demuestra recuperación de la función renal (29).

ENFERMEDADES AUTOINMUNES MUSCULARES

Miastenia grave

Caracterizada por un trastorno neuromuscular autoinmune con debilidad muscular múltiple que suele ser intermitente y progresiva en adultos y la producción de anticuerpos que reaccionan con los receptores nicotínicos de acetilcolina ubicados en las sinapsis de la membrana de acetilcolina (VER FIGURA 69) (30).

Figura 69. Miastenia Gravis



Fuente: Elaboración propia.

Esta patología se asocia a ciertas variaciones de genes HLA y no HLA en función de la presencia de timoma. Se asocia a origen autoinmune, artritis reumatoide, hipertiroidismo (enfermedad de Graves), hipotiroidismo, polimiositis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, pénfigo o anemia perniciosa (drepanocitosis) asociada a otras patologías (30).

Su inicio está relacionado con un factor precipitante tales como:

- Traumatismos que pueden ser físico o emocional.
- Estrés.
- Infección.
- Embarazo, puerperio.
- Respuestas anormales a medicamentos tales como la anestesia, relajantes musculares, penicilarnina.
- Inmunopatogénesis

Inmunopatogenia:

En condiciones normales las terminaciones tienen vesículas sinápticas que almacenan acetilcolina que está lista para ser liberada. El potencial de acción despolariza la terminal presináptica y potencia la concentración de calcio axoplásmico; libera moléculas de acetilcolina, aumentando temporalmente la concentración del neurotransmisor en los receptores postsinápticos es decir los nicotínicos. A esto le sigue la despolarización de la membrana postsináptica, el potencial de acción de la membrana muscular y el aumento de la concentración de calcio neuronal para que finalmente se dé la contracción muscular. La acetilcolina se hidroliza por la acetilcolinesterasa y resintetizada presinápticamente por la colinacetiltransferasa. La patogénesis de la miastenia gravis es autoinmune con la presencia de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina en la sangre y una disminución en el de receptores en la placa terminal motora (30).

El principal defecto es una disminución en el número de receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular. Los anticuerpos antirreceptores de acetilcolina (ACRA) reducen el número de receptores a través de varios mecanismos:

- Bloqueo del receptor.
- Destrucción del receptor por medio de la vía activación del complemento y aceleración de la endocitosis del receptor.

La cantidad de acetilcolina liberada desde la terminal presináptica es la adecuada. Sin embargo, al haber un reducido número de receptores, se reduce el tamaño del potencial de la mini placa. En ciertas uniones neuromusculares, la probabilidad de microplacas se reduce hasta tal punto

que no se puede alcanzar el umbral para generar potenciales de acción. Si esto ocurre en un número suficiente de uniones neuromusculares, el resultado es debilidad muscular. Estos anticuerpos son heterogéneos y pertenecen a la clase de inmunoglobulina G (30).

Manifestaciones clínicas:

La MG es caracterizada por debilidad muscular y fatiga que afecta a diferentes grupos musculares. La debilidad muscular empeora con la actividad y mejora con el descanso. Muy a menudo, la enfermedad afecta los músculos de los ojos, la cara y el bulbo (30).

Principales manifestaciones clínicas:

- Diplopía: puede aumentar paulatinamente o aparecer de forma repentina, es la primera manifestación clínica en aparecer.
- Ptosis unilateral: ocurre cuando desaparece la diplopía, los pacientes pueden tener una congestión severa de los párpados.
- Debilidad progresiva de los músculos de la masticación: esto suele aumentar durante las comidas.
- Debilidad de los músculos faciales y de la lengua: esto aumenta la dificultad para comer.
- Debilidad de los músculos bulbares: Dificultad para tragar con esfuerzo y debilidad del paladar, provocando el reflujo de líquidos y alimentos hacia la nariz. Como resultado de la debilidad facial, los labios se separan y la mandíbula superior cae, creando una expresión facial miasténica. Dificultad para pronunciar con esfuerzo.
- Debilidad de los músculos del cuello: casi siempre retrasada, afecta a los extensores, en casos severos el paciente sostiene la mandíbula y la cabeza con las manos.
- Debilidad de los músculos del hombro: esto se manifiesta cuando el paciente se ve obligado a levantar el brazo por encima del hombro.
- Debilidad en la base de la pelvis indica: Dificultad para subir escaleras. Además de caídas frecuentes o marcha inestable debido a la debilidad de los músculos de los glúteos.
- Músculos respiratorios: puede variar desde disnea de esfuerzo hasta insuficiencia aguda en casos graves.

Diagnóstico:

Se basa en cuatro hallazgos:

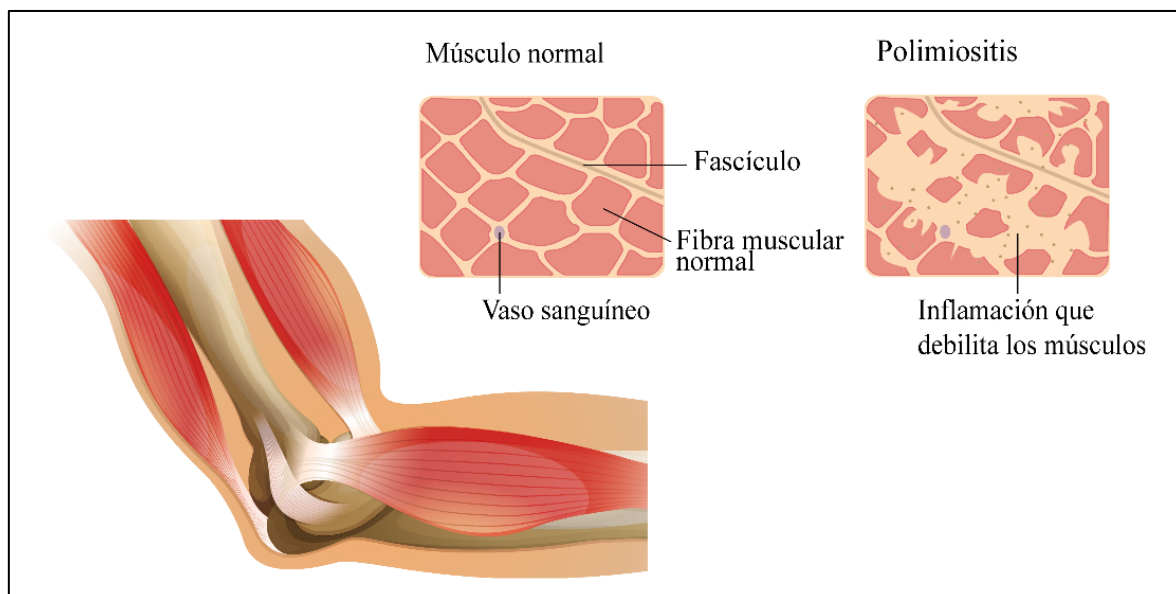
- Presencia de Anticuerpos anti-receptores de acetilcolina.

- Anticuerpos contra otros componentes del músculo estriado como la actina, actinina, miosina y titina.
- Anticuerpos contra el receptor de la rianodina, que hace parte de uno de los canales de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo.
- Presencia de timoma.

Polimiositis

Es una enfermedad autoinmune sistémica que cursa con destrucción celular e inflamación de las fibras musculares (VER FIGURA 70). La intervención de los linfocitos TCD8 produce un mecanismo citotóxico en las fibras musculares (31).

Figura 70. Polimiositis.



Fuente: Elaboración propia.

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.

Inmunopatogenia:

En PM, la citotoxicidad mediada por células T es el principal mecanismo patogénico. Primero, los linfocitos T CD8 y los macrófagos se encuentran alrededor, invaden y destruyen las fibras musculares necróticas sanas y producen citocinas que inducen la sobreexpresión de moléculas MHC de clase I (MHC-I). El complejo CD8/MHC-I es un sello distintivo de esta enfermedad

y su detección se ha vuelto fundamental para confirmar el diagnóstico histológico. Las células T CD8 citotóxicas contienen perforina y gránulos de granzima que se dirigen a la superficie de las fibras musculares y son capaces de causar necrosis de las células musculares. El análisis de los receptores de células T CD8 infiltrantes y la presencia de secuencias conservadas en la región de reconocimiento de antígeno indicaron una expansión clonal inducida por antígeno (31).

Manifestaciones clínicas:

- Debilidad muscular simétrica.
- Comienzo a largo plazo.
- Pérdida de fibras musculares con inflamación y dolor.
- Afecta los músculos faciales y extraoculares.
- Lesiones eritematosas.
- Mialgia y dolor articular.

Diagnóstico:

- Anticuerpos 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 para detectar inflamación crónica con degeneración y regeneración de fibras musculares.

Dermatomiositis

Trastorno multisistémico de etiología desconocida caracterizado por inflamación purulenta de los músculos estriados y la piel con vasculitis como patología anatómica subyacente, que se manifiesta como debilidad muscular simétrica, exantema y calcinosis progresiva.

Los sujetos HLA DR3, B8 y DQA1 parecen estar algo predisuestos (32).

Etiología:

Se desconoce la causa. Actualmente, se cree que se inicia por un agente infeccioso, posiblemente un virus. Hasta la fecha, no se han identificado bacterias que parezcan estar uniformemente involucradas (32).

Inmunopatogenia:

No se comprende completamente. Los fenómenos autoinmunes parecen jugar un papel importante. La microangiopatía y la isquemia muscular y un infiltrado inflamatorio en el endomisio (principalmente compuesto por linfocitos B y en menor medida células T CD4 y

macrófagos) sugieren que las respuestas inmunitarias humorales alteradas juegan un papel importante en esta patología. Se cree que la activación del complejo de ataque a la membrana del complemento C5b-9 es un factor temprano importante que conduce a la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias de las células endoteliales, lo que facilita la migración de linfocitos activados hacia el espacio peri muscular y el endomisio (32).

Manifestaciones clínicas:

- Síntomas generales. Anorexia, pérdida de peso, fatiga y fiebre.
- Rendimiento muscular: Debilidad muscular simétrica, principalmente proximal, con mialgia, dolor a la palpación y edema severo. Afecta el suelo pélvico, cintura escapular, flexores del cuello, músculos faríngeo-hipo faríngeos y paladar blando.
- Manifestaciones cutáneas. Edema periorbitario con extensión en cara y cuello; eritema en heliotropo y pápulas de Gautron; fotosensibilidad, hipertrofia del estrato córneo con telangiectasia vertical, erupción en alas de mariposa, eritema palmar, erupción generalizada y erupción cutánea asociada con ulceración severa.
- Calcinosis. Calcificación de piel, tejido subcutáneo y fascia mientérica.

Diagnóstico:

- Determinación de enzimas musculares. CPK, GOT, GPT, LDH, aldolasa. Las cuatro enzimas deben medirse porque en algunos casos solo una está elevada.
- EMG. Los signos compatibles con miopatía y denervación incluyen potenciales transitorios de baja amplitud, actividad de denervación espontánea y descarga positiva de alta frecuencia.
- Biopsia muscular: cambios inflamatorios tipo miositis con presencia de infiltrados inflamatorios peris musculares, atrofia peri fascial y vasculitis característica.
- Hematología, ESR y PCR. Como regla general, no cambian significativamente.
- Prueba de anticuerpos antinucleares. Alrededor del 60% son positivos y generalmente inespecíficos.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES HEMATOLÓGICAS

Una serie de enfermedades denominadas hematológicas afectan a la composición, cantidad o morfología de los componentes de la sangre. Algunas de estas son:

Anemia aplásica

La anemia aplásica es una enfermedad que aparece cuando el organismo deja de producir suficientes células sanguíneas nuevas. Es poco frecuente, potencialmente mortal y puede

aparecer a cualquier edad. Puede empezar de forma leve y empeorar con el tiempo, o puede aparecer de repente. Puede ser leve o grave. En la anemia aplásica se dañan las células madre. Esto hace que la médula ósea esté vacía (aplásica) o tenga menos células sanguíneas (hipoplásica). La razón principal es el ataque del sistema inmunitario a las células madre de la médula ósea, aunque existen otras causas comunes (33):

- **Quimioterapia y radioterapia:** aunque estos tratamientos contra el cáncer eliminan las células cancerosas, también pueden dañar las células buenas, incluidas las células madre de la médula ósea. Un efecto secundario temporal de estos tratamientos puede ser la anemia aplásica.
- **Exposición a sustancias peligrosas:** La anemia aplásica se ha asociado a sustancias tóxicas, entre ellas varias presentes en herbicidas e insecticidas y el benceno
- **Uso de fármacos específicos:** la anemia aplásica puede ser provocada por diversos fármacos, como ciertos antibióticos y medicamentos para la artritis reumatoide.
- **Presencia de un virus:** la anemia aplásica puede estar provocada por infecciones víricas que dañan la médula ósea. El virus de la hepatitis, el virus de Epstein-Barr, el CMV, el parvovirus B19 y el VIH se han relacionado con la misma.
- **Embarazo:** Durante este, el sistema inmunitario podría agredir a la médula ósea.
- **Idiopática.**

Fisiopatología:

La exposición a un agente etiológico hace que las células presentadoras de antígenos de nuestro organismo presenten a los TCD4 +, dando lugar a la mutación del gen T bet; también se desarrolla la sobreexpresión de la IL 2 la cual provoca la expansión clonal de TCD8+ citotóxicos, aquí se ven involucrados el Interferón- γ y TNF. La expansión clonal de TCD8+ citotóxicos, da como resultado la falla hematopoyética, que provoca un aumento de apoptosis, disminución del ciclo celular y disminución de síntesis de proteínas (33).

Puede haber síntomas o no, pero si los hay, sin duda están ahí: cansancio, problemas respiratorios, latidos del corazón erráticos o rápidos, piel pálida, enfermedades repetidas o prolongadas, moratones que no se explican o aparecen rápidamente, sangrado de encías o nariz, cortes prolongados que sangran, erupción cutánea, mareo, dolor de cabeza, fiebre (33).

Citopenias específicas

La citopenia es la ausencia o reducción de una parte o la totalidad de las células sanguíneas como consecuencia de alteraciones en su producción o descomposición. La agranulocitosis provocada por medicamentos es uno de los trastornos que se incluyen en esta patología (34).

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. Los antiinflamatorios no esteroideos (pirazonas, butazonas, indometacina), las fenotiazinas, las sulfonamidas, los antitiroideos y los antihistamínicos son los principales responsables de la agranulocitosis inducida por fármacos (35).

La aprindina, el captopril, la mianserina, la clozapina, la amodiaquina, la dapsona, la ticlopidina y el cinapéptido se han visto implicados en casos que han surgido más recientemente como consecuencia de la salida al mercado de nuevos medicamentos (35).

Patogénesis:

Uno de los tres procesos inducidos por fármacos puede dar lugar a agranulocitosis (35):

- Citotoxicidad directa para la célula o la médula ósea. Por ejemplo, los citostáticos.
- Pobre umbral de efecto o baja tolerancia. Sensibilidad anormal de los precursores mieloides al medicamento o a sus metabolitos a concentraciones terapéuticas.
- Sistema inmunitario. Hipersensibilidad a los alérgenos, como la dipirona.

Se desconoce la causa de la agranulocitosis en la mayoría de los medicamentos. Uno de estos sistemas puede estar predispuesto debido a factores genéticos. Algunas personas tienen tendencias acetilantes lentas, lo que les predispone a tener mayores concentraciones plasmáticas de algunos medicamentos. Como consecuencia, puede haber toxicidad medular. Entre la exposición al fármaco (daño) y el inicio clínico del efecto, hay un periodo de latencia. El nivel de madurez de la célula y el ritmo de producción de nuevos granulocitos influyen en la duración de la fase de latencia (35).

Los síntomas que están presentes, son fiebre, escalofríos, malestar, debilidad general, dolor de garganta, úlceras en la boca y garganta, dolor óseo, neumonía, shock (35).

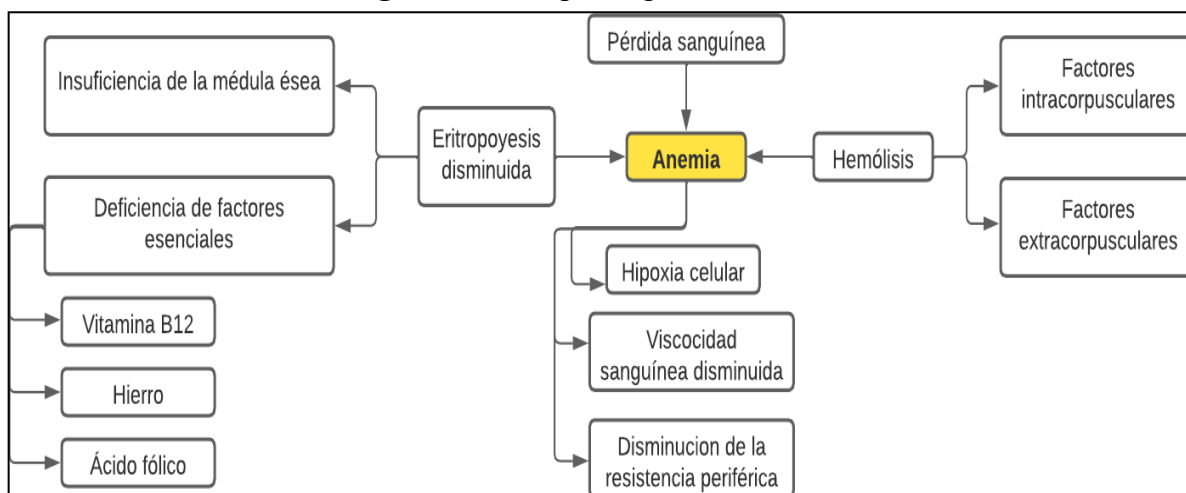
Afecciones autoinmunes periféricas

Anemia

Trastorno que se produce cuando el número de glóbulos rojos sanos es insuficiente para suministrar suficiente oxígeno a los tejidos del organismo. Algunas de las causas de ciertas anemias, como la edad o los antecedentes familiares, no se pueden modificar. Otros tipos de anemia se deben a factores que usted puede cambiar, como sus hábitos alimentarios u otros problemas de salud que afectan a la producción de glóbulos rojos (36).

Fisiopatología:

Figura 71. Fisiopatología de la anemia



Fuente: Elaboración propia.

Anemia hemolítica por autoinmunidad

Se produce cuando el sistema inmunitario cambia, produciendo anticuerpos dirigidos contra las células sanguíneas del propio organismo, lo que provoca la rotura de la membrana eritrocitaria. Se considera un conjunto de condiciones patológicas que reducen la vida útil de los glóbulos rojos en el torrente sanguíneo. Las causas de esta anemia pueden clasificarse según las características de los anticuerpos implicados o según la patología subyacente idiopática (37).

Tabla 40. Clasificación de las anemias hemolíticas autoinmunes.

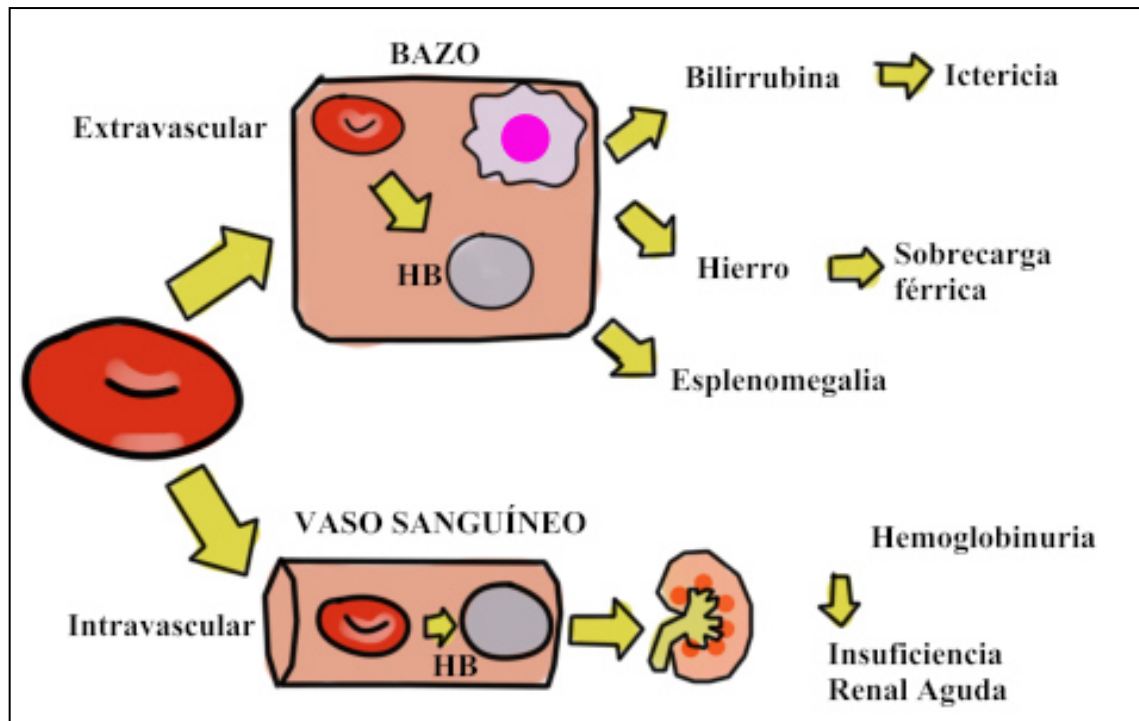
Según las características de los anticuerpos implicados	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos calientes • Anticuerpos fríos
Según la patología subyacente idiopática	<ul style="list-style-type: none"> • Secundaria • Síndrome linfoproliferativos • Enfermedades autoinmunes • Neoplasias no linfoides • Infecciones • Colitis ulcerosa • Fármacos • Hipogammaglobulinemia

Fuente: Elaboración propia.

Se pueden reconocer dos tipos de hemólisis en función de la fisiopatología y de la localización donde se produce (VER FIGURA 72):

1. Intravascular, en la que los productos eritrocitarios se liberan en el plasma como resultado de la destrucción a nivel circulatorio (37).
2. Extravascular, en la que las células SMF del hígado y el bazo experimentan hemólisis (37).

Figura 72. Hemólisis intravascular y extravascular.



Fuente: Elaboración propia.

Inmunopatogenia:

La IL-2 (interleucina 2), el TNF - α (factor de necrosis tumoral alfa) y el IFN - γ (interferón gamma) son los mediadores inflamatorios más importantes de la anemia hemolítica causada por autoinmunidad. Estos mediadores provocan respuestas celulares (activación de macrófagos y linfocitos) y humorales (linfocitos B), produciendo anticuerpos contra el glóbulo rojo y dando lugar a la aparición de hipersensibilidad tipo II (anticuerpos citotóxicos). Como consecuencia, se produce anemia por la muerte de los hematíes, desencadenada por una respuesta Th1 que da lugar a la producción de anticuerpos capaces de unirse a la membrana del hematíe (37) (38).

Enfermedad hemolítica por anticuerpos calientes

Cuando la temperatura corporal es superior a 37 grados centígrados y predomina la IgG, aparece reactividad. Los anticuerpos recubrirán la membrana de los glóbulos rojos, que los macrófagos destruirán en el bazo (39).

Las causas se pueden clasificar en primarias o secundarias (VER TABLA 41).

Tabla 41. Etología de la enfermedad hemolítica por anticuerpos calientes.

Tipo	Causas específicas	
Primaria	Idiopática	
Secundaria	Infección viral	VIH
	Otras patologías	Trastornos linfoproliferativos Lupus eritematoso simple Embarazo Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.
	Medicamentos	Menicilina Ceftriaxona Metildopa

Fuente: Elaboración propia.

Patogénesis:

La hemólisis se produce típicamente por vía extravascular, ayudada por células fagocíticas. Los macrófagos son una fuente importante de destrucción de eritrocitos, especialmente en el bazo, así como en el hígado y la médula ósea (39).

- La fagocitosis de la cadena pesada de IgG y de un trozo de la membrana celular se produce como resultado de la identificación de la porción Fc (anticuerpo) por el receptor Fc de los fagocitos (39).
- Citotoxicidad mediada por células, hemólisis eritrocitaria y linfocitos T citotóxicos en el bazo (39).
- Los eritrocitos que se unen al complemento y son reconocidos por los macrófagos hepáticos como C3 son fagocitados (39).

Enfermedad hemolítica por anticuerpos fríos

Los anticuerpos de clase IgM, que son típicamente reactivos a las bajas temperaturas, definen esta afección. La cascada del complemento se activará por los anticuerpos fríos adheridos a los eritrocitos en regiones periféricas (40).

Las causas que se relacionan con esta enfermedad pueden ser de índole primaria o secundaria (VER TABLA 42).

Tabla 42. Etiología de la Enfermedad hemolítica por anticuerpos fríos.

Tipo	Causas específicas	
Primaria	Enfermedad por crioglobulinas primaria	
Secundaria	Infección viral	VIH EBV

	Infección bacteriana	Mycoplasma pneumonie Klebsiella, Escherichia coli y sífilis (congénita y terciaria).
	Otras patologías	Trastornos linfoproliferativos Malignidad Trastornos autoinmunes
	Medicamentos	Linalidomida

Fuente: Elaboración propia.

Patogénesis:

A 0-4°C, los autoanticuerpos sensibles al frío reaccionan con mayor potencia.

Aglutininas frías:

- Por debajo de la temperatura central habitual, los anticuerpos (predominantemente IgM) interactúan con el antígeno eritrocitario I o antígeno I
- Antígeno I: lo tiene el 99% de las personas.
- Antígeno I: Se encuentra en menos del 1%.

Los autoanticuerpos IgM se adhieren a los eritrocitos y desencadenan la cascada tradicional del complemento (C1-C3b). La fagocitosis extravascular se produce en los eritrocitos recubiertos de C3b (en el sistema reticuloendotelial, principalmente por las células de Kupffer en el hígado). El resultado es una hemólisis extravascular. El calentamiento hace que la IgM se disocie, pero la C3b se queda y puede mostrarse en la prueba de antiglobulina directa. Las manifestaciones clínicas más comunes en la anemia hemolítica autoinmune hacen referencia a anemia y hemólisis de índole tanto intra como extravascular (40).

Tabla 43. Clínica de la anemia hemolítica autoinmune.

Anemia	Hemólisis extravascular	Hemólisis intravascular
Disnea Taquicardia Fatiga Palidez Palpitaciones	Ictericia Cálculos biliares Esplenomegalia Hepatomegalia Linfadenopatía	Orina oscura (hemoglobinuria) Insuficiencia renal transitoria

Fuente: Elaboración propia.

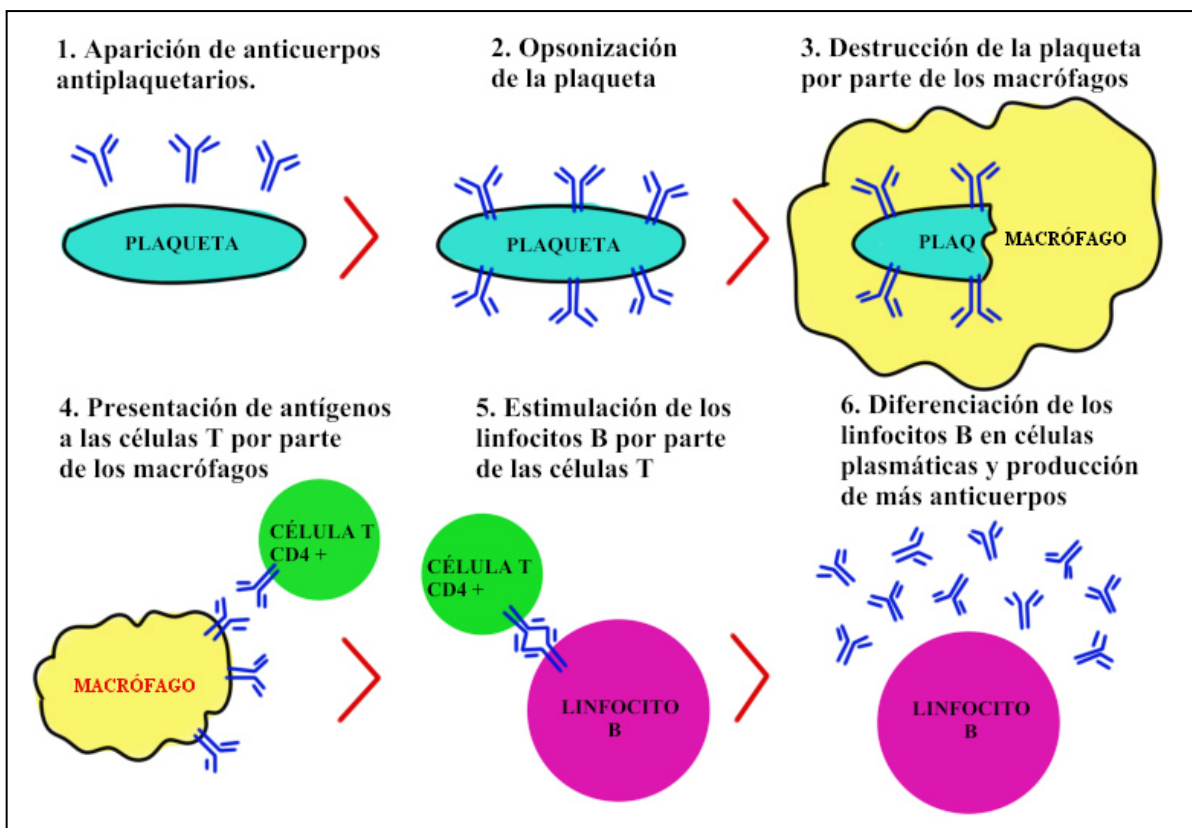
Trombocitopenia autoinmune

Tiene lugar cuando el organismo crea anticuerpos plaquetarios que fulminan las plaquetas e impiden que se produzcan en la médula ósea (41).

Fisiopatología:

Aunque aún no se conoce el mecanismo de la desregulación inmunitaria que da lugar a la trombocitopenia autoinmune, la teoría clásica simplificada se detalla en la FIGURA 73 (41).

Figura 73. Fisiopatología de la trombocitopenia autoinmune.

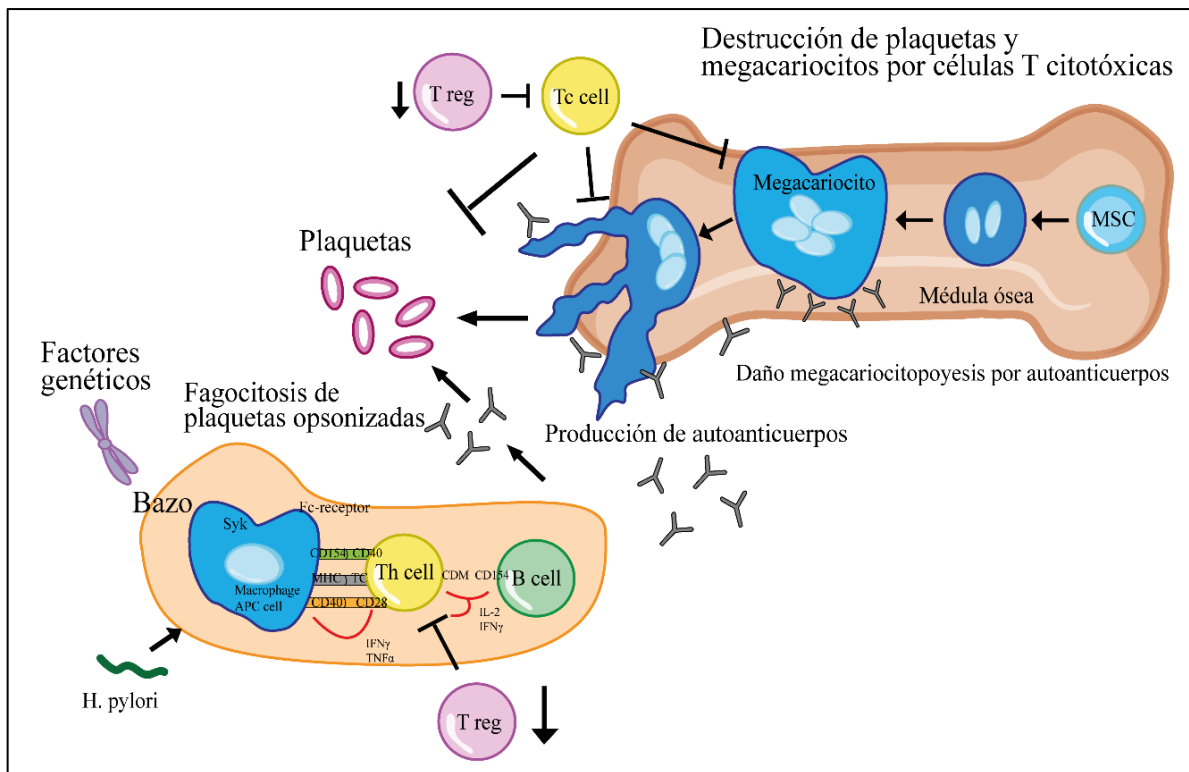


Fuente: Elaboración propia.

Otras vías potenciales incluyen:

- La existencia de linfocitos T CD8+ circulantes, que contribuirían activamente a la erradicación de las plaquetas (41).
- Un descenso en la cantidad y/o capacidad de los linfocitos T reguladores (Treg), que lo incapacitarían para gestionar la respuesta autoinmune y provocarían que ésta se prolongara indefinidamente (41).
- Disminución de la maduración de los megacariocitos provocada por diversos factores, como los linfocitos T CD8+ que atacan directamente a estas células y los autoanticuerpos que se unen a los megacariocitos y provocan la muerte celular (41).
- Además, a diferencia de otras trombopenias, los niveles de trombopoyetina (TPO), el principal factor de proliferación y maduración de los megacariocitos, no están elevados, lo que contribuye a una formación insuficiente de plaquetas (41).

Figura 74. Trombocitopenia autoinmune primaria.



Fuente: Elaboración propia.

Las manifestaciones clínicas presentes, corresponden a:

- Propensión a los hematomas y hematomas excesivos.
- Petequias o hemorragias superficiales en la piel, normalmente en la parte inferior de las piernas.
- Heces u orina sanguinolentas.
- Sangrado de la nariz o las encías
- Flujo menstrual excepcionalmente abundante

Púrpura trombocitopénica idiopática

Enfermedad que se caracteriza tanto por la falta de síntesis de plaquetas como por la rápida descomposición de las plaquetas circulantes. Se cree que es una enfermedad autolimitada sin cura, con una aparición repentina de petequias y púrpura. No se conoce ninguna causa. Se ha explorado la posibilidad de una causa ambiental, inmunológica o vírica. Los pacientes con púrpura trombocitopénica pueden ser asintomáticos o presentar hemorragias mucosas o hemorragias cutáneas crónicas (sobre todo en zonas lesionadas) (epistaxis o hemorragias nasales, menorragias o hemorragias vaginales, equimosis) (42).

Fisiopatología:

La proteasa ADAMTS-13 rompe los grandes multímeros de VWF, la acumulación de grandes multímeros hace que la agregación plaquetaria se active; la trombocitopenia se produce por una activación y reclutamiento excesivos de plaquetas (43).

La abundancia de multímeros del VWF en el torrente sanguíneo favorece la adherencia de las plaquetas al endotelio; además, la agregación plaquetaria provoca la constricción vascular y la trombosis; provocando la fragmentación eritrocitaria y estrechamiento vascular (esquistocitos), cabe recalcar, que el bazo elimina los eritrocitos fragmentados (hemólisis) (43).

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. Los anticuerpos pueden provocar la formación de coágulos de sangre en arterias y venas. La enfermedad se caracteriza por trombosis recurrentes, trombocitopenia y elevados niveles de AFL (44).

Los factores predisponentes que se ven involucrados en esta patología son las infecciones, inflamación, anticonceptivos, cirugías, inmovilidad y sobre todo el embarazo. También intervienen factores genéticos como HLA-DR4 y HLA-DRw53; y IRF5 y STAT4 (44).

Fisiopatología:

Los linfocitos B producen anticuerpos antifosfolípidos, y la unión a superficies aniónicas cambia la β 2-glicoproteína I (β 2GPI) de no inmunogénica a inmunogénica. Los anticuerpos antifosfolípidos se unen a la β 2GPI inmunogénica, que activa las plaquetas, los neutrófilos, los monocitos, el complemento y las células endoteliales. También provocan la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis), contribuyen a la formación de coágulos y alteran los trofoblastos y las células deciduales. Los anticuerpos antifosfolípidos causan vasculitis, trombosis, problemas en el embarazo e inflamación por varias vías no excluyentes (44).

ENFERMEDADES AUTOINMUNES OFTÁLMICAS**Pénfigo benigno de la mucosa conjuntival**

El penfigoide de la membrana mucosa ocular o también conocido como penfigoide benigno de la membrana mucosa, se trata de un trastorno autoinmunitario, en el cual se generan anticuerpos que reconocen como extraños a la membrana basal del epitelio de la piel y mucosas, por lo que llegan a atacarlo (45).

Esta enfermedad compromete tanto la conjuntiva como la córnea. En el pénfigo de la membrana de la mucosa conjuntival se produce un proceso inflamatorio, lo que provoca el

enrojecimiento ocular, esto acompañado de la postre cicatrización y reducción de la conjuntiva que provoca un sentido anómalo de las pestañas, mismas que se desviarán hacia adentro de la conjuntiva produciendo daño de la córnea. Respecto al estado en el que se puede presentar un paciente se ha desarrollado la “Clasificación de Fóster” (VER TABLA 44) (46).

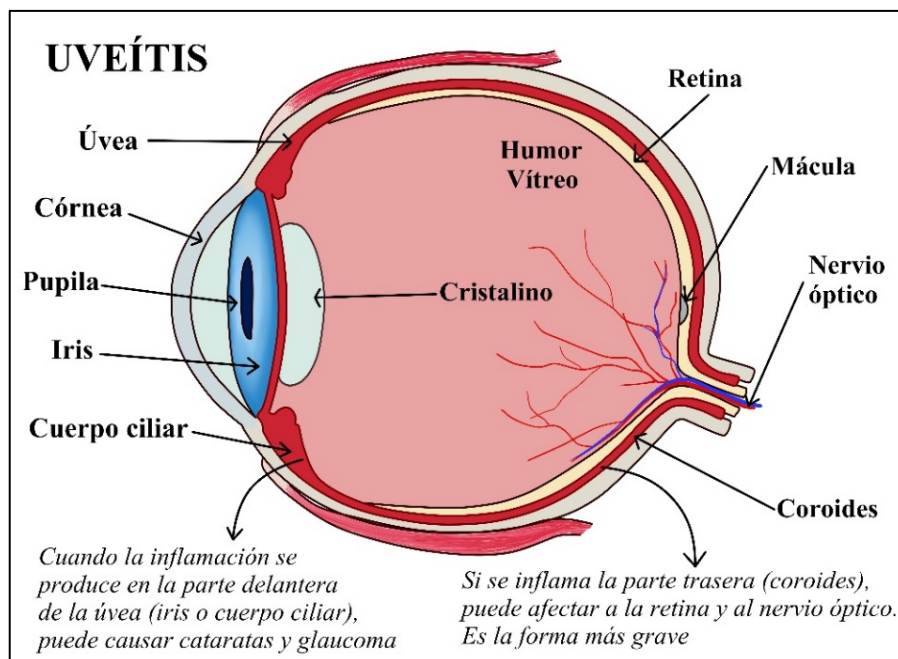
Tabla 44. Clasificación de Fóster.

Clasificación de Fóster	
Estadio I	Conjuntivitis crónica con fibrosis subepitelia
Estadio II	Acortamiento del fórnix ocular
Estadio III	Simbléfaron
Estadio IV	Anquilobléfaron, síndrome de ojo seco

Fuente: Elaboración propia.

Uveítis

Figura 75. Uveítis



Fuente: Elaboración propia.

Clasificada entre las enfermedades oftálmicas, se trata de una inflamación ocular en la capa intermedia, también conocida como úvea, esta afección en gran parte de los casos es idiopático, pero pueden ser a causa de; traumatismos, enfermedades autoinmunitarias, infecciones, idiopática. Pero como todo proceso inflamatorio este presentará enrojecimiento desde el inicio de la enfermedad y también estará acompañado de dolor, fotofobia y según la severidad del caso puede ir desde una disminución de la visión en un estado leve, pero puede llegar a ser crónico e irreversible, produciendo ceguera. Pese a su afección en la úvea, la inflamación puede

llegar a comprometer a la retina, vítreo e incluso el humor acuoso. Se presenta una clasificación en base a los criterios anatómicos (47).

Tabla 45. Clasificación de Uveítis en base a criterios anatómicos.

Clasificación de Uveítis	
Uveítis anterior	Afección localizada principalmente en el segmento anterior del ojo.
Uveítis intermedia	Afección localizada en la cavidad vítrea y/o en la parte plana, parte del cuerpo ciliar.
Uveítis posterior	Afección que se presenta como retinitis o coiriditis.
Panuveítis	Afección que involucra estructuras anteriores, intermedias y posteriores.

Fuente: Elaboración propia.

Las causas pueden variar según el estímulo que la provoque, sin embargo, la gran parte de los casos son idiopáticos, pese a esto acompañado la clasificación de la Uveítis clasificación según el lugar de afección, presentado así (47).

Tabla 46. Clasificación de las causas de Uveítis en base a criterios anatómicos.

Clasificación de las causas de Uveítis	
Uveítis anterior	Idiopática, Traumatismo, espondiloartropatías Artritis idiopática juvenil Infección por herpesvirus
Uveítis intermedia	Idiopática, Esclerosis múltiple, Sarcoidosis, Tuberculosis, sífilis
Uveítis posterior	Idiopática, Toxoplasmosis, CMV (en pacientes inmunodeprimidos), HSV/ VZV, Sarcoidosis, Sífilis.
Panuveítis	Idiopática, Sarcoidosis, Tuberculosis, Síndrome de Vogt-Koynagi-Harada (VKH), Sífilis

Fuente: Elaboración propia.

POLI AUTOINMUNIDAD

Las enfermedades autoinmunes (EAI) son trastornos crónicos, en los que el propio sistema inmune llega a reconocer como extraño al propio organismo, por lo que lo ataca, es decir, que se da la pérdida de tolerancia inmunológica a antígenos propios. Esto puede llegar a afectar a uno o varios órganos. Cabe destacar que en el espectro de la poli autoinmunidad se llega a presenciar dos o más enfermedades autoinmunes, tal como (48):

- Artritis Reumatoide (AR)

- Lupus Eritematoso Sistémico (LES)
- Esclerosis Sistémica (ES)
- Psoriasis (PS)
- Síndrome de Sjögren (SS),
- Dermatomiositis (DM).
- Polimiositis (PM)
- Padecimientos tiroideos, hematológicos y neurológicos.

Referente a su término Poli: (Del griego polys, mucho.) y autoinmunidad, sabemos que se refiere a la implicación de distintas combinaciones de factores que intervienen en la autoinmunidad. Siendo así que sus orígenes sean similares, pueden producir cuadros clínicos diferentes.

Fuentes Bibliográficas

1. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología Celular y Molecular. 8a ed. Elsevier; 2015.
2. Rial J. Daño y respuesta inmune en las tiroiditis. Patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune. Revista Española Endocrinología Pediátrica [Internet]. 2014;5(2):9–12. Disponible en: https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=254&idlangart=ES&preproduccion=&in_window=1
3. Cañete M, González S, Roveto S. Enfermedad tiroidea autoinmune, ctla-4 y cd 28. Bioquímica y Patología Clínica [Internet]. 2010;74(1):25–9. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/651/65121041004.pdf>
4. Maciques J, Cáceres M. Orbitopatía tiroidea. Revista Cubana de Endocrinología [Internet]. 2012;23(3):225–33. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v23n3/end07312.pdf>
5. Guerrero Á. Psoriasis: Causas, síntomas y tratamiento [Internet]. Universidad de Cantabria; 2018. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14355/Guerrero%20Sotelo%20Angel%20Luis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Peraza D. Epidermólisis ampollosa adquirida [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2022. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/enfermedades-ampollosas/epiderm%C3%B3lisis-ampollosa-adquirida>
7. ¿Qué es la Esclerosis Múltiple? [Internet]. Esclerosis múltiple España. 2015. Disponible en: <https://esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/que-es-la-esclerosis-multiple/>
8. Castro S, Caparó C, Meza M. Actualización en Miastenia gravis. Rev Neuropsiquiatr [Internet]. 2017;80(4):247–60. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972017000400004
9. Tesini B. Panencefalitis esclerosante subaguda [Internet]. Manual MSD versión para público general. 2021. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/salud-infantil/infecciones-v%C3%ADricas-en-lactantes-y-ni%C3%B1os/panencefalitis-esclerosante-subaguda>

10. González C, Dorta A. Estudio neuroinmunológico en pacientes con paraparesia espástica. *Rev cuba investig bioméd* [Internet]. 2018;37(4):1–9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002018000400008
11. Domínguez L, Alcocer J, Domínguez L, Arellano J. Síndrome de Guillain-Barré recurrente asociado con infección por SARS-CoV-2. *Acta Médica Grupo Ángeles* [Internet]. 2021;19(4):554–7. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-72032021000400554&script=sci_arttext
12. Martínez M, Navarro J, Duarte M, Acosta E, Salabarría J. Síndrome de Goodpasture en una preescolar. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2019;91(4). Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/803/429>
13. Rojas W, Anaya J, Aristizabal B, Cano E, Gómez M, Lopera D. *Inmunología de Rojas. Fondo Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB); 2012.*
14. Chú Lee Á, Serpa C, Barreto L, Cuenca S. *Inmunología básica y su correlación clínica. Primera ed. Machala: Utmach; 2021.*
15. Pavon L, Jimenez M, Garces ME. *Inmunología molecular, celular y traslacional. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.*
16. Ramiro-Puig E, Pérez-Cano FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2008;100(1):29–34. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082008000100006
17. Castillo D, Rosas J, Serrano A, Amezcua L. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* [Internet]. 2005;10(2):10–20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2005/rmq052c.pdf>
18. Silva F, Gatica T, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2019;30(4):262–72. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-etilogia-y-fisiopatologia-de-la-S0716864019300574>
19. Aguilar J. Función inmunológica del hígado desde la perspectiva de la vacunación terapéutica. *Biología Aplicada* [Internet]. 2010;27(1):1–9. Disponible en: <https://elfoscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2010/27/1/BA002701RV001-009.pdf>
20. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología Médica. 9a ed. Elsevier; 2021.*

21. Oliva Menacho JE, Oliva Candela JA. Anticuerpos antimitocondriales y anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo en pacientes con cirrosis biliar primaria. *Rev Medica Hered* [Internet]. 2020;31(2):95–100. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2020000200095
22. Ros-Viladoms JB. Fiebre reumática: una enfermedad emergente. *An Pediatr Contin* [Internet]. 2010;8(1):17–25. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-fiebre-reumatica-una-enfermedad-emergente-S1696281810700032>
23. Castro L, Blanco S, Vázquez M, Pato M, Couso B. Bloqueo aurículo-ventricular congénito completo y anticuerpos maternos anti-Ro positivos. *Clin Invest Ginecol Obstet* [Internet]. 2013;40(2):93–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-bloqueo-auriculo-ventricular-congenito-completo-anticuerpos-S0210573X12000081>
24. Maldonado L. Inmunomodulación en miocarditis: nuevas perspectivas terapéuticas [Internet]. Sociedad Argentina de Cardiología; 2021. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/monografia/inmunomodulacion-en-miocarditis-nuevas-perspectivas-terapeuticas/>
25. Urriola P. Pericarditis y endocarditis infecciosa. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2000;71(2):142–6. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062000000200011
26. Eiros R, Barreiro-Pérez M, Martín-García A, Almeida J, Villacorta E, Pérez-Pons A, et al. Afección pericárdica y miocárdica tras infección por SARS-CoV-2: estudio descriptivo transversal en trabajadores sanitarios. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2022;75(9):735–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.021>
27. Mitchell RN. Compendio de Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 8a ed. Elsevier; 2014.
28. Hernández A, Panigua M, Cortés C, Rodríguez A. Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad). *Medicina Interna de México* [Internet]. 2019;35(2):251–67. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000200251&lng=es
29. Campistol J, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento.

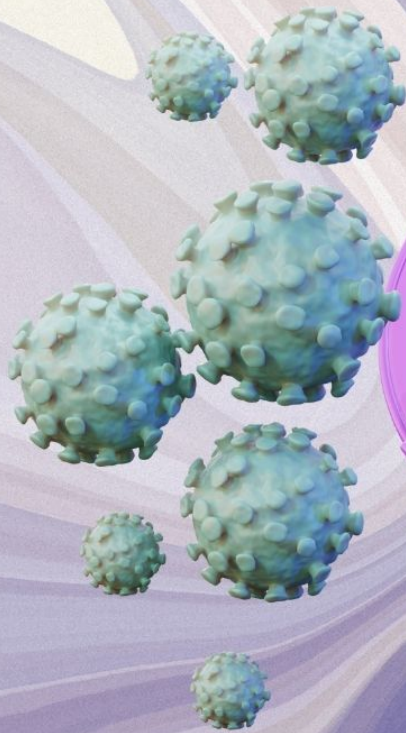
- Documento de consenso. Nefrología [Internet]. 2015;35(5):421–47. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952015000500001&lng=es
30. Herrera O, Infante J, Casares F, Varela A. Miastenia Gravis: diagnóstico y tratamiento. Revista Archivo Médico de Camagüey [Internet]. 2009;13(5). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000500014
 31. Riebeling-Navarro C, Nava A. Patogenia de las miopatías inflamatorias idiopáticas. Reumatol Clin [Internet]. 2009;5 Suppl 3:6–8. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-patogenia-miopatias-inflamatorias-idiopaticas-articulo-S1699258X09001934>
 32. Bielsa I. Dermatomiositis. Reumatol Clin [Internet]. 2009;5(5):216–22. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-dermatomiositis-articulo-S1699258X09000448>
 33. Machín S, Svarch E, Dorticós E. Aplasia medular. Actualización. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 1999;15(2):79–90. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02891999000200001
 34. Servioli L, Facal J, Consani S, Maciel G, Fernández A. Citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas. Arch Med Intern [Internet]. 2014;36(3):101–9. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2014000300002
 35. Banchemo P, Giachetto G. Agranulocitosis inducida por medicamentos. Arch Pediatr Urug [Internet]. 2002;73(2):74–7. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492002000200004
 36. Giménez S. Anemias. Farm Prof (Internet) [Internet]. 2004;18(5):62–9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-anemias-13061904>
 37. Ortiz J, Méndez M, García L, Ramírez E, González C, Villela L. Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico. Revista de Hematología México [Internet]. 2017;18(4):168–76. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2017/re174d.pdf>
 38. Hernández J, Fortún A, Campo M. Fundamentos fisiopatológicos para el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune Pathophysiological basics for the diagnosis of autoimmune hemolytic anemia. Revista de ciencias médicas de Pinar del Río [Internet].

- 2019;23(5):745–57. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v23n5/1561-3194-rpr-23-05-745.pdf>
39. Chong-Delgado I, Farías O, San-Lucas A, Suarez R. Anemias hemolíticas inmunes por anticuerpos calientes. *Polo del Conocimiento* [Internet]. 2021;6(9):2175–89. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8094504.pdf>
40. Quintanilla J, Marchena M, Gourzong C. Síndrome aglutininas frías. *Acta méd costarric* [Internet]. 2004;46(4):204–7. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022004000400010
41. García B, Espinosa L, Nava A, Rubio B. Trombocitopenia inmune primaria. *El Residente* [Internet]. 2015;10(3):154–65. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2015/rr153f.pdf>
42. Ruiz W. Diagnóstico y tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunológica. *Rev Medica Hered* [Internet]. 2015;26(4):246–55. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2015000400008&script=sci_arttext
43. Lencinas G, Perés S, Aranda F, de Larrañaga G. ADAMTS-13: diagnóstico de laboratorio. *Laboratorio Hematología* [Internet]. 2020;24(1):95–100. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7527638.pdf>
44. Zapata M, Pinzón G, Cabrera E, Salazar B, Carrión R, Gallón D, et al. Vista de Enfoque del síndrome antifosfolipidos en el embarazo. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar* [Internet]. 2022;6(3):1586–97. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/2315/3410>
45. Casnati B, Cuestas M. Penfigoide de membranas mucosas: a propósito de dos casos clínicos. *Odontoestomatología* [Internet]. 2010;12(15):13–24. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392010000200003
46. Reinoso J, Gimeno M, García A. Penfigoide ocular cicatricial. *Más dermatol* [Internet]. 2021;33:25–8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7726624.pdf>
47. LaMattina K. Generalidades sobre la uveítis [Internet]. *Manual MSD versión para profesionales*. 2022. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-oft%C3%A1lmicos/uve%C3%ADtis-y-trastornos-relacionados/generalidades-sobre-la-uve%C3%ADtis>

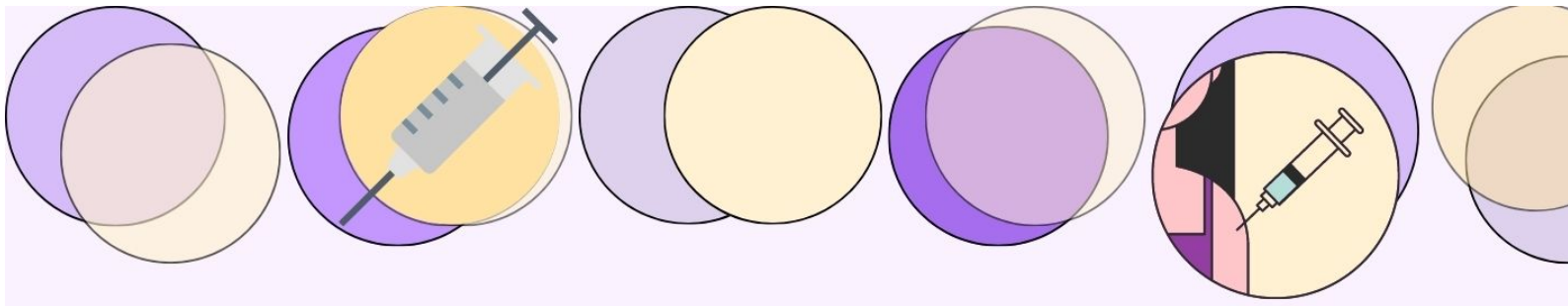
48. García C, Yupe L, Vaquias I, Gladys de IX. ENFERMEDAD AUTOINMUNE MULTIPLE. 2015;19(2):7-16. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/981240/01.pdf>

UNIDAD

TERAPIAS INMUNITARIAS



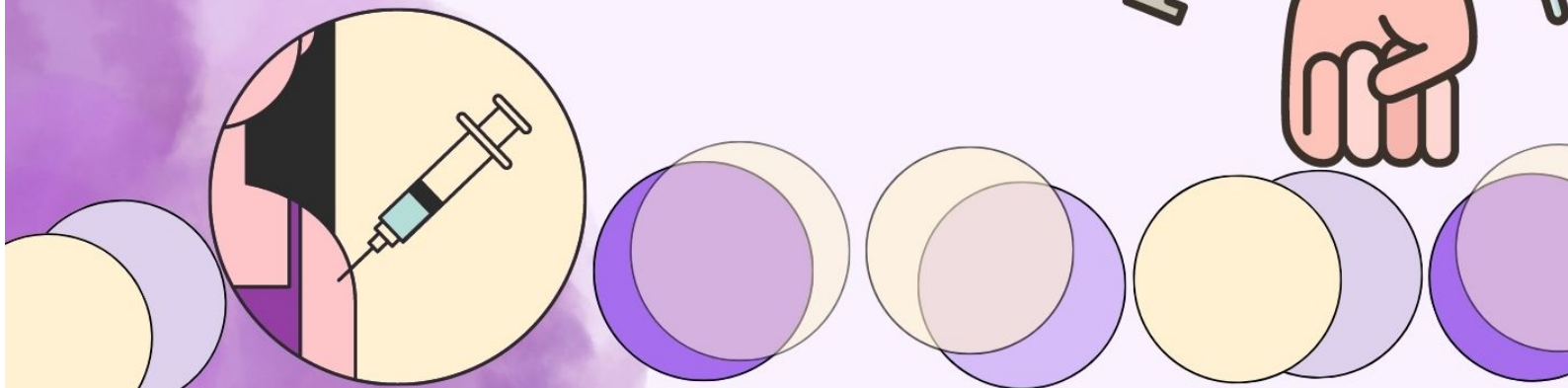
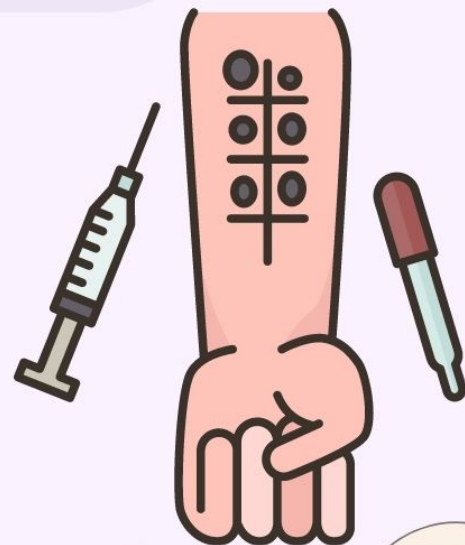
IV



CAPÍTULO XIII

INMUNOMODULACIÓN

- Inmunoestimulantes
- Inmunosupresores
- Imunizaciones Ecuador
- MSP
- Tipos y Esquemas de Vacunación COVID 19
- Desensibilización a alergias.



FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Los fármacos inmunosupresores afectan la inmunocompetencia de nuestro sistema inmunológico, como resultado de ello nuestro sistema se torna menos eficaz para combatir enfermedades autoinmunitarias u otros trastornos. Estas enfermedades pueden aparecer cuando el sistema inmune reconoce de manera errónea los tejidos del individuo y guían una destrucción contra ellos. Estos fármacos también reciben el nombre de medicamento anti rechazo, porque se encargan de evitar que el sistema inmunológico destruya el órgano trasplantado (1).

Los fármacos inmunosupresores se clasifican en 4 grupos:

1) Inhibidores de la calcineurina.

La calcineurina es una fosfatasa de proteína que depende del calcio, ella permite la producción y transcripción de citocinas a través de la unión de los linfocitos T y el ADN en el núcleo de la célula y este proceso se da mediante la desfosforilación del factor nuclear de los linfocitos T.

Entre los fármacos inhibidores de la calcineurina encontramos:

- **Ciclosporina** es un fármaco que se une a la ciclofilina, mientras que el tacrolimús se une a una proteína de unión FK. Estas uniones de fármacos - proteínas impiden la actividad de calcineurina, lo que lleva a una prevención de los linfocitos T (1).
- **Tacrolimús**, en comparación con la ciclosporina tiene una tasa disminuida de rechazo de aloinjerto. Se considera al tacrolimus como el inmunosupresor base para todos los trasplantes de órganos densos (1).

2) Agentes anti proliferativos o antimetabolitos.

Los fármacos inmunosupresores se demuestran inicialmente con un análogo de bases nitrogenadas que previenen el rechazo a trasplantes como lo es la 6 – mercaptopurina (6-MP). Un compuesto que se relaciona a esta base es la azatioprina que fue introducida en 1960 para su uso en seres humanos lo que ocasionó una disminución de la tasa de rechazos de trasplantes. Se activan en la fase S y durante el ciclo celular (1).

- **Análogos del ácido fólico**

Metotrexato, pemetrexed y pralatrexato

El ácido fólico cumple un papel primordial en las variaciones de reacciones metabólicas, siendo esencial para la replicación celular. El ácido fólico se obtiene de la flora intestinal y de fuentes alimentarias. Se indican generalmente en leucemias, carcinomatosis, linfomas, y coriocarcinoma y tumores.

- **Análogos de purinas**

6-mercaptopurina

Es considerado el análogo del tiol de hipoxantina y un antiproliferativo primario de las purinas. La 6-MP se utiliza sobre todo en la remisión de la leucemia linfoblástica aguda y su análogo es la azatioprina.

La azatioprina se encarga de inhibir la producción de guanina o adenina ya que interfiere con la vía de síntesis de las mismas. Así mismo, previene que se sigan incorporando nucleótidos a una nueva cadena de ADN. En la actualidad este fármaco no es utilizado como la primera opción para prevenir el rechazo a injertos, sin embargo, se utiliza para enfermedades como la esclerosis múltiple y colitis ulcerosa (1).

Fludarabina

Es considerado un profármaco, y el fosfato es eliminado en el plasma para moldear 2-F-ara, la cual es percibida por las células y nuevamente es fosforilada (en un principio por cinasa de desoxicitidina). El trifosfato se adhiere tanto en el ADN como en el ARN, aunque se debe tomar en consideración que el mecanismo citotóxico es incierto, lo que lleva a una disminución de su síntesis en la fase S y altera su función. Su resistencia se relaciona con la disminución de la afinidad por la polimerasa de ADN, con la captación disminuida hacia las células, y con otros mecanismos. Su administración es mayoritariamente por la vía IV más que por la oral y esto se debe a que las bacterias intestinales se encargan de dividir la azúcar para expulsar un metabolito más tóxico como en el caso de fluoro adenina (1).

- **Análogo de las Pirimidinas**

5-fluorouracilo

El flúor priva a la célula de timidina, uno de los precursores primordiales para la síntesis de ADN, ya que este interfiere con la conversión del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico, es empleado mayormente en los tratamientos de tumores denso de crecimiento lento (1).

Capecitabina

Es considerado un carbamato de fluoropirimidina, es utilizado en el cáncer mamario metastásico y en el cáncer colorrectal. Su absorción es inmediata luego de su administración oral. La capecitabina luego de su absorción, no es tóxica, sin embargo, pasa por una serie de proceso enzimáticos que la vuelven citotóxica y específica para tumores al igual que la 5-fluorouracilo (1).

Citarabina

Considerado principalmente un antagonista de la pirimidina. Es específico en la fase S y es utilizado en tratamientos para enfermedades como leucemia no linfocítica aguda (1).

Gemcitabina

Análogo del nucleósido desoxicitidina, usado frecuentemente para tratamientos para el cáncer pulmonar no microcítico y para el cáncer pancreático. Su administración es a través de la infusión IV y su diseminación es a difluorodesoxiuridina, su excreción es a través de la orina y no es considerada citotóxica.

3) Inhibidores del blanco de rapamicina (mTOR).

El tacrolimus es un macrólido, al igual que el sirolimus. El sirolimus constituye un complejo inmunosupresor con la proteína intracelular FKBP12. Este complejo inhibe la activación de la cinasa mTOR (del inglés Mammalian Target of Rapamycin). La inhibición de mTOR impide la activación de vías que se requieren para la progresión de la fase G 1 a la fase araS del ciclo celular, en células T. Un ejemplo de ello es que impide la degradación de la proteína inhibidora de cinasas, la cual regula negativamente las CDK (cinasas dependientes de ciclina) 2 y 6. Sus efectos secundarios incluyen fiebre, anemia y síndrome de fuga capilar. Estos efectos pueden estar relacionados con la inducción de apoptosis en linfocitos T infiltrantes, con la consecuente liberación de mediadores de la inflamación (1).

4) Glucocorticoides.

Son fármacos antiinflamatorios que deben ser empleados en dosis bajas para prevenir efectos adversos a largo plazo. El principal glucocorticoide es el cortisol, también conocido como la hormona del estrés, sus picos más altos son por la mañana, sus efectos al igual que los glucocorticoides en general son:

- Promueven el metabolismo intermedio normal.
- Aumento de la resistencia al estrés.
- Alterar las concentraciones de células sanguíneas en plasma.
- Poseen acción antiinflamatoria.
- Afectan otros sistemas.

Tabla 47. Otros inmunosupresores.

Otros inmunosupresores			
Descripción	Administración terapéutica	Concentración	Indicaciones terapéuticas
Ciclofosfamida	Sólido oral	50 mg	Enfermedades autoinmunes, rechazo de aloinjertos
	Sólido parenteral	500 mg y 1.000 mg	

Inmunoglobulina Antitimocítica	Líquido parenteral	50 mg/mL	Rechazo agudo en pacientes con trasplante renal
Leflunomida	Sólido oral	20 mg	Enfermedades autoinmunes trasplantes
Micofenolato	Sólido oral	180 mg a 500 mg	Prevención en el rechazo a un trasplante de órganos
Everolimus	Sólido oral	0,50 mg y 0,75 mg	Tumores neuroendocrinos de origen pulmonar no funcionantes o gastrointestinal

Fuente: Elaboración propia.

Antibióticos

El término antibiótico hace referencia al compuesto químico que se utiliza para inhibir la propagación y crecimiento de un microorganismo que puede generar una enfermedad. El descubrimiento accidental de la penicilina realizado por Alexander Fleming en 1929 resulta fundamental para el desarrollo de nuevos compuestos antibacterianos obtenidos a partir de microorganismos (2).

Tienen efectos inmunosupresores y se caracterizan por ser:

- **Bacteriostáticos:** Bloquean el crecimiento y proliferación de las bacterias.
- **Bactericidas:** Causan la muerte de las bacterias.

Antibióticos antitumorales

Actúan interaccionando con el metabolismo del ADN: produce radicales libres que pueden romper la hélice de ADN.

Bleomicina

Realiza una unión con el ADN formando enlaces con el hierro y el cobre, disminuyendo el oxígeno y generando gran número de radicales libres que rompen simples y dobles, de tal forma, actúa sobre el ADN (2).

Es utilizada en linfomas, carcinomas epidermoides, tumores germinales y en la enfermedad de Hodgkin.

Mitomicina C

Es un antitumoral y a la vez puede actuar como un alquilante bifuncional por la creación de puentes intracatenarios e intercatenarios en el ADN y produce radicales libres.

Su uso se ha restringido actualmente por su toxicidad, es utilizada como parte de la segunda o tercera línea de tratamiento. Por vía intravesical se la utiliza para tratar tumores uroteliales en etapas primarias (2).

Actinomicina D

Tiene un mecanismo de acción que depende de la intercalación del fármaco entre las cadenas del ADN, que impide su replicación adecuada (en dosis altas) y altera la síntesis de ARN (en dosis bajas y altas) (2).

Se utiliza en tumores que presentan una rápida proliferación tales como el sarcoma de Ewing y el tumor de Wilms.

Estimuladores

El sistema inmune a lo largo de la vida del individuo se ve afectado por diversos mecanismos patógenos o estimuladores que generan un cambio agudo en el mismo, ante esta circunstancia, existen plantas medicinales que en la actualidad han incrementado notablemente la demanda de medicamentos flora medicinal, por ende es necesario conocer los beneficios que tienen en el cuerpo; también, es necesario que forme parte del personal de salud por la eficacia que ha demostrado en diversos estudios científicos (3).

Vitamina C

El consumo de vitamina C se asocia con las reservas medidas de la misma proteína C-reactiva como un marcador de la disfunción endotelial; también, es un estimulador natural de los linfocitos, leucocitos y células NK, conjunto con los B-glucanos que poseen eficacia sobre el mismo sistema inmune. Presenta una influencia directa sobre el funcionamiento de los monocitos, neutrófilos y linfocitos lo que marca positivamente el uso de la vitamina en diferentes terapias; sin embargo, se necesitan realizar más estudios para comprobar su efectividad.

Sábila

El papel del Aloe vera L. es rica en vitamina A, B1, B2, B6, B12, C, E niacina y ácido fólico que ayuda a reducir el estrés oxidativo y mejora las defensas, posee minerales como hierro, zinc, magnesio y cobre. Es considerado un potente estimulador frente a la gripe, sarampión y los primeros estadios del sida.

Dulcamara

El Birm es un extracto de la planta Dulcamara y posee minerales bio-orgánicos que actúa sobre el sistema inmune; en ciertos casos llega a curar, prevenir y mitigar las enfermedades y se han demostrado en investigaciones in vitro y in vivo, por ejemplo, el cáncer de próstata, HIV-1, entre otras.

Aceite de Bacalao

El aceite de bacalao es rico en vitamina D y A que ayudan a mantener el sistema inmunitario, posee ácidos eicosapentaenoico y ácido decosahexaenoico que son componentes del cuerpo humano y evita la oxidación de las células, se lo recomienda para tratar la gripe, el raquitismo, enfermedades de la piel y la xeroftalmida.

Calostro

El calostro es una fuente rica en inmunoglobulinas de tipo A y G que proporciona una inmunidad pasiva al individuo, las concentraciones son elevadas durante la lactancia temprana y en concentraciones menores, pero no menos eficientes durante la lactancia.

Kaloba

Kaloba es un medicamento natural que funciona como antiproliferativas e inmunomoduladoras ante los cuadros respiratorios, funciona de manera eficaz en niños que cursan con cuadros virales y exotoxinas del ambiente, en la actualidad este tipo de vacunas está duramente siendo cuestionadas por su eficacia.

Inmunización

La inmunización o vacunación según la OMS es una forma fácil, inocua y eficaz de protegernos contra enfermedades antes de entrar en contacto con ellas. Las vacunas interactúan con las defensas naturales del organismo hasta activarlas con el fin de que adquieran información para resistir infecciones específicas, incrementar y fortalecer el sistema inmune.

Después de vacunarnos, el propio sistema inmune produce anticuerpos de igual medida cuando nos exponemos a una enfermedad, con la gran diferencia que en las vacunas encontramos microbios muertos o debilitados lo que reduce su eficacia para producir la enfermedad.

Vacunas

Las vacunas son una forma de preparada de antígenos que cuando se administran en el organismo provocan la formación de anticuerpos, después se desarrolla una respuesta inmunológica en el huésped que permiten que los linfocitos T de memoria capten y guarden la información, con el fin de al presentar una reincidencia del caso la respuesta sea más rápida y eficaz.

Historia

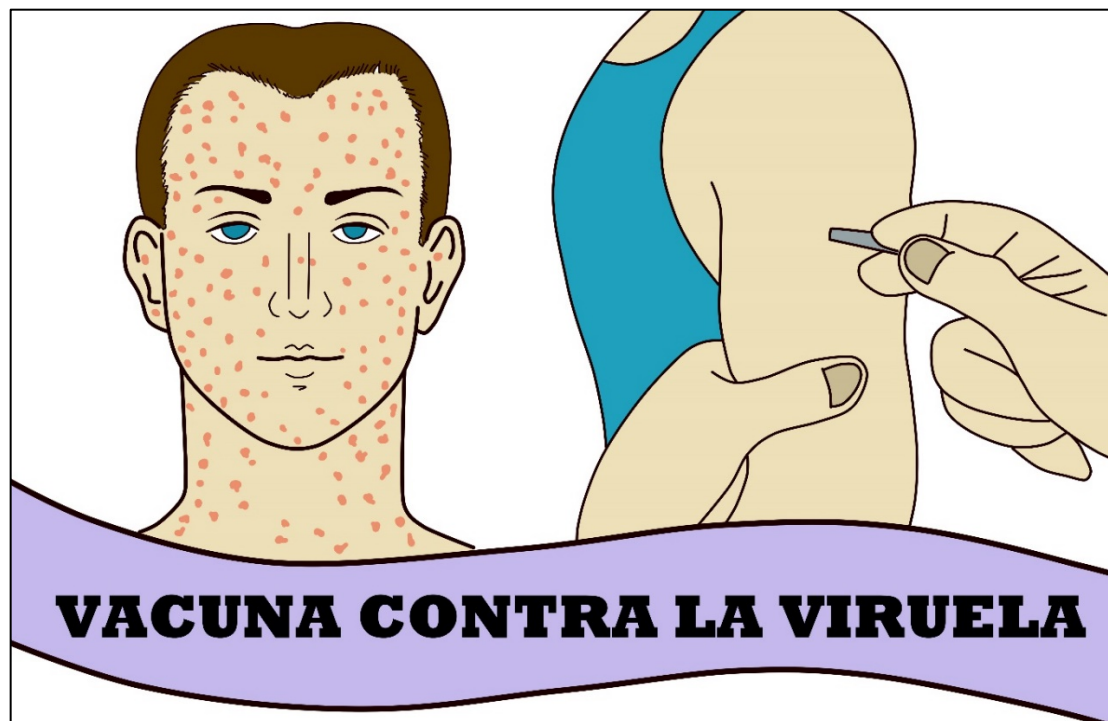
Todo inicia el año 1000 donde los sabios chinos crearon un proceso de variolización que consistía en retirar las costras de los niños que estaban infectados con viruela, cortarlas y posteriormente las secaban, terminado este proceso procedían a molerlas y finalmente introducían el polvo por las vías nasales.

Con el pasar del tiempo los pacientes inoculados no enfermaban de viruela y poco a poco se iba expandiendo este método y no se pudo implementar como un método factible por la fuerte oposición de las iglesias, para concluir, estos fueron los indicios de lo que hoy conocemos como inmunización.

El padre de la inmunología, Edward Jenner, cumple un papel elemental en el desarrollo de lo que conocemos como inmunidad; él se cuestionó ¿Por qué las ordeñadoras de Berkely no se enfermaban de viruela humana? La respuesta fue porque las ordeñadoras estaban infectadas con viruela bobina.

Un tiempo después Jenner decide inocular las costras de las pústulas de las manos de una ordeñadora a un niño sano, con el pasar del tiempo se dieron cuenta que el niño no enfermó. Sin embargo, Louis Pasteur fue el primero en utilizar y popularizar el término de vacunación al crear un medio de inoculación contra el cólera aviar, la rabia y ántrax. Este fue el punto de partida ante la creación de profilaxis de diversas enfermedades que afectan la salud humana.

Figura 76. Las vacunas



Fuente: Elaboración propia.

Principios de la vacunación

¿Cómo actúan las vacunas?

Las vacunas poseen partes atenuadas o inactivadas de un antígeno que provoca una respuesta inmunitaria en el cuerpo; las vacunas más recientes poseen las capacidades para producir antígenos, una versión atenuada de la vacuna no provocará la enfermedad en la persona vacunada (4).

Componentes de memoria de los anticuerpos

Primer Compartimento

Los anticuerpos preexistentes en la sangre y aledaños a los tejidos están 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 los anticuerpos durante muchos años (4).

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 del agente patógeno, produciendo anticuerpos que eleva la cantidad de plasmocitos.

Tabla 48. Componentes de memoria de los anticuerpos

	Infección Primaria	Infección Secundaria
Células B	No pre-activadas (virgen)	Memoria
Tiempo de Respuesta	5-10 días	1-3 días
Duración de la Respuesta	Corta	Larga
Isotipo de Anticuerpo	Predominantemente IgM	Predominante IgG, IgA, IgE
Afinidad del Anticuerpo	Baja	Alta

Fuente: Elaboración propia.

Las células T son la contribución más grande del sistema inmune durante una infección primaria y los anticuerpos para mediar la infección secundaria. Las células T de memoria se encuentran en los ganglios linfáticos donde responden al contacto con el patógeno mediante expansión, mientras que las células T de memoria efectoras se encuentran en los tejidos periféricos, donde pueden responder de inmediato frente a las células infectadas por el patógeno (5).

Objetivo de las inmunizaciones

Las inmunizaciones previenen enfermedades, discapacidades y defunciones prevenibles por vacunaciones, la base se fundamenta en la memoria inmunológica, sin causar riesgos en la persona. Las características de una vacuna ideal son:

Tabla 49. Objetivo de inmunizaciones

Factor	Requerimiento
Eficacia	Debe suscitar niveles de inmunidad protectores en el sitio apropiado de naturaleza pertinente de duración adecuada.

Disponibilidad	Fácil de cultivar en grandes volúmenes o fuentes accesible de las subunidades.
Estabilidad	Estable bajo condiciones climáticas extremas, preferiblemente que no requiera refrigeración.
Bajo Costo	El sistema financiero diferente en países en vías de desarrollo.
Seguridad	Eliminación de la patogenicidad

Fuente: Elaboración propia.

Tipos de Vacunas

Existen diferentes tipos de vacunas, cada tipo está diseñado para enseñarle al sistema inmune como combatir ciertos tipos de gérmenes y las enfermedades graves que producen. Los científicos tienen en cuenta:

1. De qué manera el sistema inmune responde al anticuerpo
2. Que individuos deben vacunarse contra el germen
3. Mejorar la tecnología y cambiar el enfoque para administrar la vacuna.

En el mercado podemos encontrar 4 tipos diferentes de vacunas:

- Vacunas vivas atenuadas: pueden usarse de una forma atenuada del microorganismo que está causando la patología del individuo.
- Vacunas inactivadas: se utiliza la versión inerte del microorganismo que es responsable de causar la enfermedad.
- Vacunas de subunidades, recombinantes, polisacáridas y recombinadas: actúa con partes específicas del agresor, por ejemplo, en cápsulas, azúcares o proteínas específicas.
- Vacunas con toxoides: actúa mediante una toxina sintética creada a partir del mismo microorganismo causante de la patología (6).

Las vacunas del futuro

Mark Kendall ha diseñado una serie de dispositivos médicos microponibles de bajo coste para combatir enfermedades mortales, se trata de un parche cuadrado de un centímetro por lado, la función principal es reducir los costes de inmunización en los países en vías de desarrollo y mejorar la efectividad de vacunas. La administración de la vacuna se lo hace con un aplicador para adherir el parche a la piel evitando el pinchazo de la aguja y en menos de un minuto la vacuna habrá penetrado en el sistema inmune a través de la piel (7).

Esquema de vacunación en el Ecuador

Tabla 50. Vacunas que se deben administrar en pacientes menores a 1 año.

Vacuna	Nº de Dosis	Administración Según Edad
BCG	1	Recién nacido
HB	1	Recién nacido
OVP	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

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 51. Vacunas que se deben administrar en pacientes de 12 meses a 23 meses.

Vacuna	Nº de Dosis	Administración Según Edad
SRP	1	12 meses de edad
bOPV	4	4º dosis con b OPV: al 1 año de la tercera dosis de bOPV (máximo hasta los 23 meses 29 días).

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 52. Vacunas que se deben administrar en pacientes escolares.

Vacuna	Número de Dosis	Administración Según Edad
DT	2	2 meses de edad
		4 meses de edad
HB	2	Primer contacto
		1 mes después

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 53. Vacunas que se deben administrar en pacientes embarazadas (Ecuador).

Vacuna	Nº de Dosis	Administración Según Edad
DT	2	Primer contacto
		1 mes después

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 54. Vacunas que se deben administrar en grupos de riesgo (Trabajadoras sexuales, privados de libertad, personas viviendo con VHP, personal médico, discapacitados) (Ecuador).

Vacuna	Nº de Dosis	Administración Según Edad
DT	2	Primer contacto
		1 mes después
HB	Se considera el historial de	vacunación
SR	1	Circulación endémica de sarampión-rubeola
FA	1	Primer Contacto

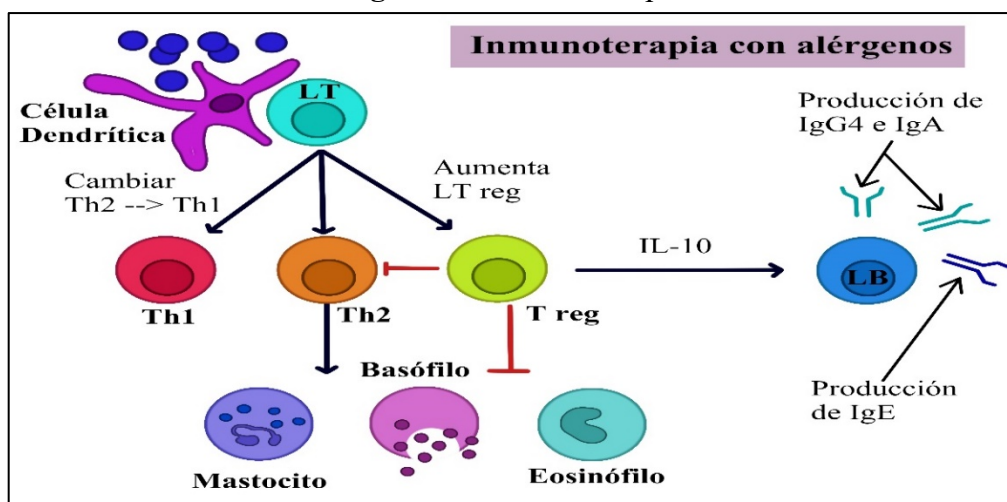
Fuente: Elaboración propia.

Desensibilización a las alergias

La desensibilización a alergias hace referencia al tratamiento utilizado con la finalidad de inducir tolerancia al sistema inmunológico hacia un alérgeno que genera daño mediante la administración de dosis bajas de dicho alérgeno que poco a poco van aumentando de manera creciente para disminuir la reacción alérgica. El proceso debe ser controlado por un alergólogo y se debe realizar en un centro de salud para tratar inmediatamente posibles reacciones (8).

La terminología desensibilización es utilizada para describir la forma en que se modifica la respuesta inmunológica inducida por la exposición mayores de dosis del alérgeno que genera protección para disminuir la respuesta alérgica por que se genera una desviación de la respuesta del linfocito T generando con una reducción de las células Th2 y un incremento de las células T reguladoras y células Th1. Además, la poca presencia de células Th2 ocasiona disminución de mastocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos en los órganos blanco. De esta forma, con el predominio de las citocinas TH1 se inicia la formación de anticuerpos pertenecientes a la clase IgG que disputan por el alérgeno e impidan que se pueda relacionar a las IgE de membrana del mastocito. Se induce a un incremento de anticuerpos IgG no inflamatorios (específicamente IgG4) específicos para los alérgenos y se evita la desgranulación de mastocitos y basófilos que son los desencadenantes de la reacción alérgica (VER FIGURA 77) (9).

Figura 77. Inmunoterapia



Fuente: Elaboración propia.

Desensibilización a medicamentos

La desensibilización a medicamentos o inducción de tolerancia se refiere a la administración al paciente del fármaco al que es alérgico (10).

Se debe tener en cuenta que este proceso se realiza cuando no hay otra alternativa para sustituir el tratamiento farmacológico, es decir, no hay otras opciones de medicamentos que puedan utilizarse (10).

Las situaciones más frecuentes están la desensibilización a los antibióticos (penicilina) y antineoplásicos (platinos y taxanos) (10).

Se puede realizar desensibilizaciones en pacientes que tengan cualquier edad y en mujeres embarazadas únicamente cuando no existen tratamientos sustitutivos, o cuando no consumir el medicamento implique un riesgo en la vida de la paciente.

Es importante recalcar que el proceso de desensibilización es beneficioso y seguro porque existe evidencia que demuestra que las reacciones son generalmente leves con menos síntomas alérgicos a comparación de la reacción inicial que tenía el paciente al exponerse al alérgeno. Existe algunas reacciones alérgicas raras a fármacos que no son susceptibles de desensibilización, tales como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome Stevens-Johnson. En estas circunstancias, el medicamento que representa un alérgeno debe evitarse (11).

Desensibilización alimentaria

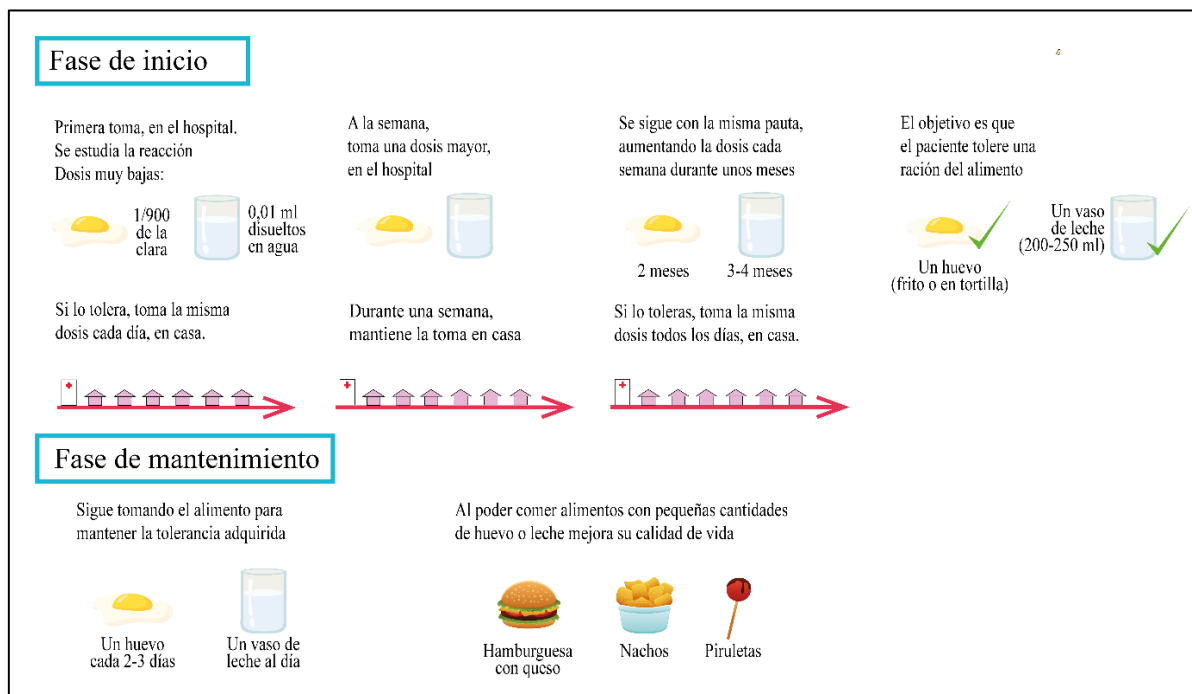
Es un tratamiento para pacientes que presentan alergias alimentarias y con el que se intenta modificar la respuesta del sistema inmune ante los alimentos al que el paciente es alérgico.

Los alimentos, que según varios estudios, con frecuencia están implicados son: el huevo de gallina y la leche de vaca.

Se habla de desensibilización completa cuando se logra que el paciente pueda tolerar una dosis que es equivalente a una ración del alimento, lo que permite que el alimento pueda ser introducido a la dieta sin ninguna restricción, constituyendo el principal objetivo a alcanzar en los pacientes (VER FIGURA 78).

Con la desensibilización parcial, el paciente consigue aumentar la tolerancia inmune hacia el alimento en comparación con la dosis que inicialmente toleraba, pero sin alcanzar la dosis que equivale a una ración de alimento.

Figura 78. Desensibilización alimentaria



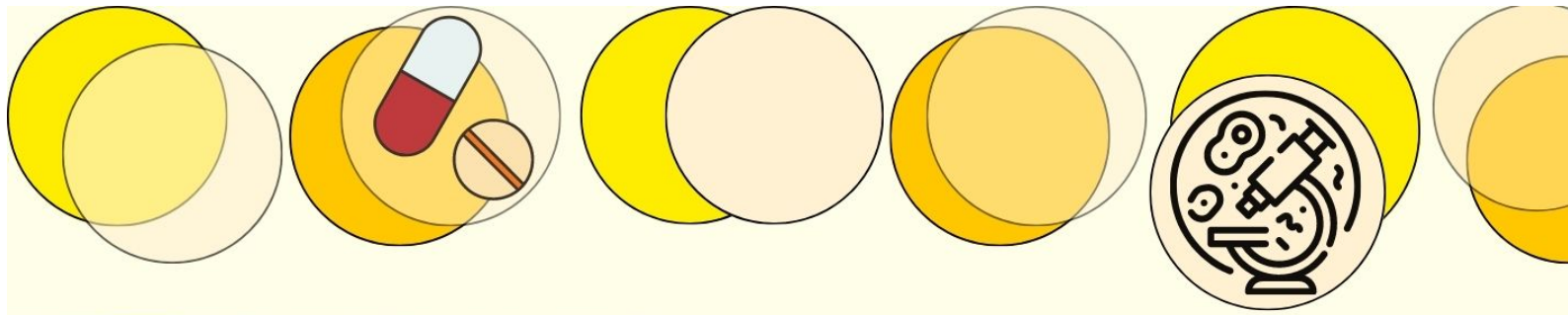
Fuente: Elaboración propia.

Fuentes Bibliográficas

1. Whalen K. Farmacología. 7a ed. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
2. Lorenzo P, Moreno A, Leza J, Lizasoain I, Moro M, Portolés A. Velázquez Farmacología Básica Y Clínica. 19a ed. Editorial Médica Panamericana; 2018.
3. Perejón I, García M. Plantas medicinales que actúan sobre el sistema inmune. *Ars Pharm* [Internet]. 2021;63(1):92–105. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942022000100092
4. Catellanos E, Mc Cook L, Sin Mayor A, Vázquez T, Maceira M, Matos O. Influencia del Aloe vera L. sobre la respuesta inmune humoral de ratones Balb/C inmunizados contra el virus de la hepatitis B. *Rev Cuba Plantas Med* [Internet]. 2006;11(3–4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962006000300008
5. Gallmeier M. Efecto antineoplásico de un extracto de Solanum Dulcamara I (BIRM®) sobre células de carcinoma mamario canino (Canis Lupus Familiaris) CF41.Mg [Internet]. Santiago, Chile: Universidad de Chile - Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias; 2017. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/144992>
6. Ramírez J, Contreras E, Jaimez J, Castañeda A, Añorve J. Efecto de la Suplementación con Aceite de Hígado de Bacalao en la Composición Química de Carne de Gallinas Ponedoras. Memorias in extenso del XXIII Congreso Nacional de Química Analítica. Editadas por la Asociación Mexicana de Química Analítica, A.C. México, 2010. p. 295-301. Disponible en: https://www.uaeh.edu.mx/investigacion/icbi/LI_TecAlim/Javier_Morga/7.pdf
7. García R. Composición e inmunología de la leche humana. *Acta Pediátrica* [Internet]. 2011;32(4):223–30. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4236/423640330006.pdf>
8. Concha F, Villanueva V, Vasquez K, Orellana J, Escobillana L, Mendez A, et al. El consumo de un extracto de calafate (Berberis microphylla) modifica marcadores de respuesta inmune en ratones delgados y obesos. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2021;48(1):51–8. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182021000100051&script=sci_arttext
9. Pérez C, Peluffo G, Barrios P, Pujadas M. Inmunizaciones como estrategia de salud pública. *Arch Pediatr Urug* [Internet]. 2021;92(NSPE1):51–5. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492021000201802

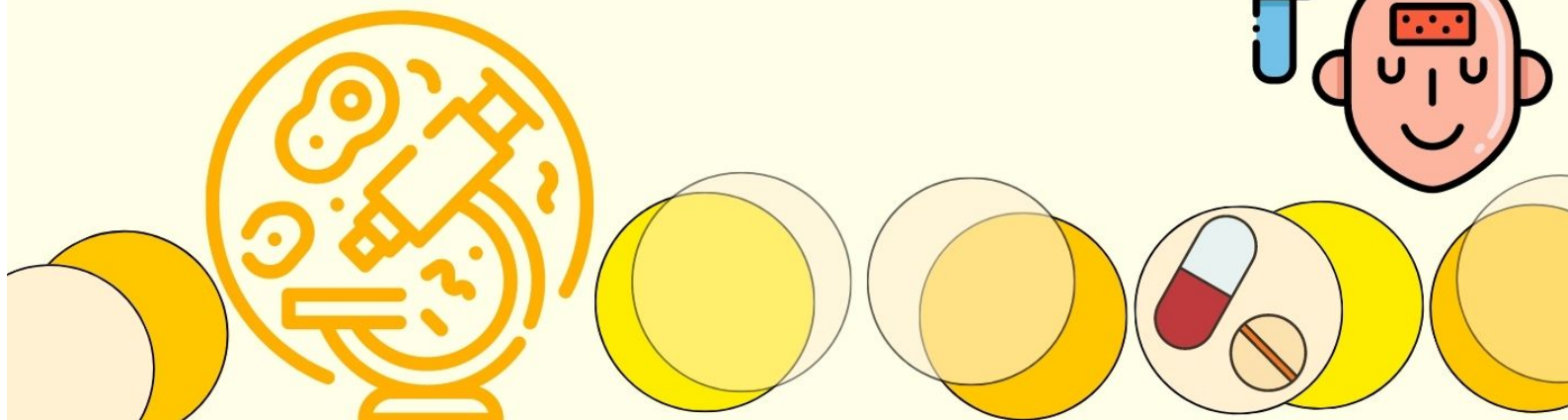
10. ¿Cómo actúan las vacunas? [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-do-vaccines-work>
11. OMS. Estrategias y prácticas mundiales de inmunización sistemática (GRISP): documento complementario al Plan de Acción Mundial sobre Vacunas (GVAP) [Internet]. 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1087182/retrieve>
12. Porras O. Vacunación: esquemas y recomendaciones generales. Acta Pediátrica Costarricense [Internet]. 2008;20(2):65–76. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/apc/v20n2/a02v20n2.pdf>
13. Van Den Berg E. Las vacunas del futuro podrían salvar la vida de 17 millones de personas. National geographic [Internet]. 2022; Disponible en: https://www.nationalgeographic.com.es/edicion-impres/a/articulos/vacunas-futuro_18004
14. Rueda M. Desensibilizaciones a medicamentos [Internet]. Portal SEAIC. 2018. Disponible en: <https://www.seaic.org/profesionales/blogs/alergia-infantil/desensibilizaciones-a-medicamentos.html>
15. Punt J, Stranford S, Jones P, Owen JA. Kuby Immunology. 8a ed. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: W.H. Freeman; 2018.
16. García A. Desensibilización a medicamentos: introducir la sustancia para curar la alergia [Internet]. Top Doctors. 2020. Disponible en: <https://www.topdoctors.es/articulos-medicos/desensibilizacion-a-medicamentos-introducir-la-sustancia-para-curar-la-alergia>
17. Veleiro B, Fernández M, Parra A. Iniciándonos en la alergia a medicamentos. Revista de la Sociedade Galega de Patoloxía Respiratoria, Pneumoloxía e Cirurxía Torácica [Internet]. 2009;5(1):17–26. Disponible en: https://www.sogapar.info/wp-content/uploads/2010/08/pneuma_v5n1-4.pdf
18. Martorell A. Inmunoterapia específica con alérgenos alimentarios. Asociación Española de Pediatría [Internet]. 2019;2:271–84. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19_inmunoterapia_alimentos.pdf



CAPÍTULO XIV

TERAPIAS INMUNITARIAS

- Inmunoestimulantes
- Inmunosupresores
- Imunizaciones Ecuador
- MSP
- Tipos y Esquemas de Vacunación COVID 19
- Desensibilización a alergias.



INMUNOFARMACOLOGÍA

Se conoce que el sistema inmunitario es necesario para proteger al organismo frente a moléculas extrañas nocivas, pero es esencial mencionar que muchas veces este mecanismo de defensa puede generar complicaciones en situaciones como el implante de órganos y el injerto de tejidos.

Por estas razones existen los fármacos inmunosupresores, los cuales inhiben más selectivamente el rechazo a los tejidos que se trasplantan y se previene que el paciente quede inmunodeprimido. Además, este tipo de tratamiento con fármacos inmunosupresores también se los usa para enfermedades como el cáncer, sida y cuadros inflamatorios o autoinmunitarios. Las reacciones inmunitarias anormales pueden infligir daño hístico extenso llamado hipersensibilidad, autoinmunidad e inmunodeficiencia (1).

Inmunodepresores

Principalmente el tratamiento inmunodepresor se basa en alterar la función de los linfocitos por medio de fármacos o anticuerpos que se dirigen en contra de las proteínas inmunitarias. Los inmunodepresores se dividen en varios grupos dependiendo de su mecanismo de acción (2):

1. Inhibidores selectivos de la producción y función de las citocinas (2).

Tabla 55. Inhibidores selectivos de citocinas

FÁRMACO	GENERALIDADES
Ciclosporina	Es usado para evitar el rechazo de alotrasplantes del riñón, hígado o corazón. Deprime en mayor grado las reacciones de la inmunidad celular y en menor grado afecta a la inmunidad humoral. Disminuye la IL-2.
Tacrolimús	Utilizado para la prevención del rechazo en trasplantes de hígado o riñón. Presenta efectos adversos como la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad. Reduce la producción de IL-2.
Sirolimús	Macrólido aprobado para trasplante renal en conjunto con la ciclosporina y los corticoesteroides. Inhibe la proliferación de células en la íntima de los injertos, además es eficiente para detener la patología del injerto vascular. Inhibe las respuestas celulares a IL-2.
Everolimús	Aprobado para usarlo en trasplante renal, inhibe la activación de linfocitos T.

Fuente: Elaboración propia.

2. Impiden la proliferación de linfocitos y alteran el metabolismo celular (2).

Tabla 56. Fármacos que inhiben la proliferación de linfocitos

FÁRMACO	GENERALIDADES
Azatioprina	Se ven afectados los linfocitos por sus efectos citotóxicos debido a su rápida proliferación en la

	respuesta inmune y a la dependencia de la neosíntesis de purinas.
Micofenolato de mofetilo	Eficaz en el trasplante de corazón, riñón e hígado. Priva a las células T y B en rápida proliferación de un componente clave de los ácidos nucleicos.
Micofenolato sódico con cubierta entérica	Minimiza los efectos gastrointestinales.

Fuente: Elaboración propia.

3. Los anticuerpos monoclonales y policlonales bloquean a las moléculas en la superficie de las células T (2).

Tabla 57. Anticuerpos inmunodepresores

ANTICUERPOS INMUNODEPRESORES	
Anticuerpos antilinfocíticos y antitimocíticos y moléculas quiméricas	Son antiseros dirigidos contra linfocitos, como la globulina heteróloga antilinfocítica (ALG) y globulina antitimocítica, son útiles para suprimir compartimientos mayores del sistema inmune. En los trasplantes se puede usar ALG y anticuerpos monoclonales para inducir la inmunodepresión, combatir el rechazo inicial y suspender el rechazo resistente a corticosteroides (1).
Concentrado inmunoglobulínico intravenoso (IGIV)	Eficaz en enfermedades desde deficiencias de inmunoglobulinas, trastornos inmunes, enfermedad del VIH al trasplante de medula ósea (1). Disminuye el número de linfocitos T cooperadores, incrementa los linfocitos T supresores, disminuye producción espontánea de Ig, bloqueo del receptor Fc, incrementa catabolismo de anticuerpos y las interacciones idiotípicas-antiidiotípicas con “anticuerpos patológicos” (1).
Concentrado inmunoglobulínico contra Rh0 (D)	Previene la enfermedad hemolítica Rh del recién nacido, esta técnica tiene sus bases en observar si la respuesta de un anticuerpo primario a un antígeno extraño puede bloquearse si este anticuerpo específico a ese antígeno se lo coloca pasivamente en el momento que se expone al antígeno (1).
Inmunoglobulinas hiperinmunes	La administración de globulinas hiperinmunes intravenosas se trata de una transferencia pasiva de anticuerpos de alta concentración que disminuye el riesgo de infección (1).

Fuente: Elaboración propia.

Anticuerpos monoclonales

Como se conoce, un anticuerpo es una proteína la cual se adhiere a una proteína en específico que se denomina antígeno, al ya estar unidos pueden forzar a que otras partes del sistema inmune destruyan las células que tienen el antígeno. Se conoce como “anticuerpos monoclonales” a los anticuerpos que tienen como objetivo a un antígeno en específico, por ejemplo, a aquellos que se encuentran en las células cancerosas. Este tipo de terapia se usa para tratar enfermedades e incluso el cáncer, los científicos pueden hacer

muchas copias del anticuerpo en específico en el laboratorio, sin embargo, primero tienen que identificar el antígeno adecuado para atacar, en el caso del cáncer encontrar los antígenos adecuados para las células cancerosas resulta complicado (3).

Tabla 58. Anticuerpos monoclonales antitumorales

Anticuerpos monoclonales antitumorales	
Alemtuzumab	Es una IgG1 que se une a CD52 encontrada en linfocitos T y B malignos y normales, linfocitos citolíticos naturales, macrófagos, monocitos y pocos granulocitos (1).
Bevacizumab	Tipo IgG1 que se fija al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (1).
Anticuerpos monoclonales utilizados para suministrar isotopos y toxinas a tumores	
Ado-trastuzumab emtansina	Conjugado de anticuerpo-fármaco el cual se une al anticuerpo contra HER2/neu. Se ha probado en pacientes con cáncer mamario positivo para HER2/neu. Producen hepatotoxicidad (1).
Arcitumomab	Es un fragmento Fab murino que se utiliza para el estudio inmunogammagrafíco de pacientes con metástasis de carcinoma colorrectal (1).
Brentuximab vedotina	Se une a CD30, ha sido aprobado para tratamiento de personas con linfoma de Hodgking y pacientes con linfoma sistémico de células anaplasicas grandes (1).
Capromab pendetida	Dirigido contra el antígeno de membrana específico de próstata. Se usa en la inmunogammagrafía de personas con cáncer de próstata (1).
Ibritumomab tuxetan	Contra CD20, su uso es aprobado en personas con linfoma no Hodgkiniano de células B o en el de tipo folicular, de bajo grado maligno (1).
Anticuerpos monoclonales utilizados como inmunodepresores y antiinflamatorios	
Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab	Anticuerpos que se unen al TNF- α , importante en la artritis reumatoide (1).
Abatacept	Proteína de fusión recombinante compuesta del dominio de antígeno 4 relacionados con linfocitos T citotóxicos (1). Se lo usa para pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil o

	también para reducir síntomas de inflamación, dolor, hinchazón y rigidez (4).
Tocilizumab	Es una IgG1 que se une a receptores de IL-6 y suprime el proceso inflamatorio. Aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide (1).
Alefacept	Inhibe la activación de linfocitos T cuando se une con CD2 presente en la superficie celular. Se usa como tratamiento para la psoriasis en placas (1).
Basiliximab	IgG1 quimérica, se une a CD25. Antagonista de IL-2 con efecto inmunosupresor, indicado para la profilaxia del rechazo agudo de órganos en trasplante renal (1).
Daclizumab	IgG1 humanizada, se una a la subunidad α del receptor IL-2. Misma acción que la basiliximab (1).
Canakinumab	Anticuerpo de cadena kappa de IgG humana el cual evita la unión a IL-1 β a su propio receptor. Aprobado para síndromes periódicos relacionados con criopirina (1).
Natalizumab	Anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que inhibe la adhesión mediada por α 4 de los leucocitos a su receptor. Aprobado para tratamiento de esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn (1).
Omalizumab	Dirigido contra IgE, funciona al bloquear la unión de IgG a los receptores Fc ϵ con afinidad a células cebadas y basófilos suprimiendo la liberación (1).
Ustekinumab	Se opone a la unión de IL-12 e IL-23 a sus receptores inhibiendo la señalización en linfocitos mediada por receptores. Recomendada para personas adultas con placas psoriásicas (1).
Vedolizumab	Se dirige a la integrina α 4 β 7 del tubo digestivo. Bloquea células que causan inflamación, usado de tratamiento en colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn (1).

Fuente: Elaboración propia.

TRASPLANTE E INJERTO

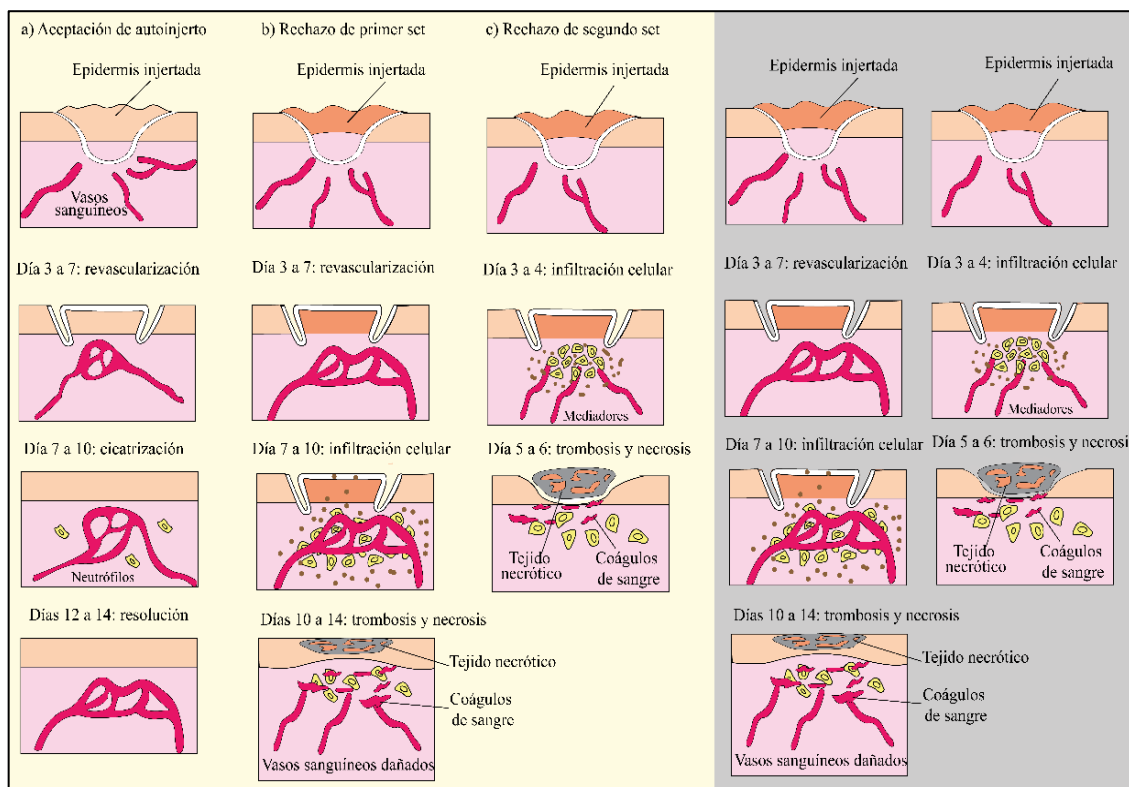
La especificidad y la memoria, principal razón del rechazo de aloinjertos

El porcentaje de los rechazos de aloinjertos es variable, puesto que depende de la afectación del tejido, por ejemplo: los injertos de piel tienden a ser rechazados de una forma más rápida en comparación con otros órganos como el corazón o riñón. Independientemente del tiempo que conlleva el rechazo de un aloinjerto, el sistema

inmunitario mediante la respuesta inmunitaria es la que efectúa todo el proceso de rechazo mediante la especificidad de este sistema y su función de guardar memoria (5).

Existen las denominadas “reglas básicas” de los injertos de piel, que las pudieron explicar por medio de trasplantes de piel entre cepas endogámicas de ratones. Existen dos denominaciones importantes referente a los aloinjertos, el rechazo agudo, que se explica en la imagen B en el cual a un ratón de la cepa A se le injerta piel proveniente de un donante de la cepa B, donde los correspondientes pasos son; 1) Entre los 3 y 7 primeros días la piel queda vascularizada, 2) Se desarrolla la respuesta inmunitaria paulatinamente dando paso a la infiltración de células inflamatorias, consecuentemente se da la 3) Disminución de la revascularización del tejido trasplantado, donde a los 10 días es visible la necrosis del tejido, ya a los 12 a 14 días existe el rechazo completo; este evento hace que se active la memoria inmunológica. El momento en el que ejerce su función la memoria inmunológica es cuando se realiza un segundo injerto de piel proveniente un ratón de la cepa B, al mismo ratón de la cepa A, como se explica en la imagen C, donde ocurre un rechazo acelerado o secundario, debido a la memoria inmunológica este rechazo se efectúa en aproximadamente 5 a 6 días (5) (6).

Figura 79. Procesos de aceptación y rechazo de injertos



Fuente: Elaboración propia.

El papel que desempeña la especificidad se refleja en la FIGURA 79 (parte gris) donde al mismo ratón endogámico de la cepa A, se le injerta piel proveniente de una tercera cepa

C al mismo tiempo que un injerto cutáneo de la cepa B. El rechazo del injerto cutáneo proveniente de la cepa C corresponde al rechazo agudo, mientras que el rechazo del injerto cutáneo proveniente de la cepa B corresponde al rechazo acelerado (5).

El MHC y la tolerancia de trasplante

Se define como histocompatible a los tejidos que presentan similitud antigénica, donde un trasplante o injerto no genera ninguna reacción inmunitaria por parte del receptor, situación que se da preferentemente en trasplantes entre gemelos idénticos. Por el contrario, se denomina histoincompatibles a los tejidos que no presentan similitud antigénica, por ende, van a inducir una respuesta inmunitaria en el receptor, existiendo el rechazo del trasplante (5).

Los antígenos que desarrollan un papel fundamental en el rechazo de aloinjertos están codificados por más de 40 loci distintos, de los cuales los loci que cumplen una función más relevante en el rechazo de aloinjertos son los pertenecientes al MHC (5).

Los genes del locus del MHC se encuentran relacionados de forma estrecha, es más se heredan como un conjunto completo desde cada progenitor, de tal forma que se denomina haplotipo. Generalmente en las poblaciones exogámicas existe alto grado de heterocigosidad en la mayoría de los loci, incluyendo el MHC, por lo cual en el cruce de 2 personas pertenecientes a una especie exogámica existe solo un 25% de probabilidad de que 2 miembros de la descendencia hereden haplotipos MHC idénticos, a no ser que los progenitores compartan uno o más haplotipos; basándose en este porcentaje de la probabilidad en los injertos de Médula Ósea o de algún órgano se asume que existe un 25% de compatibilidad en el MHC entre hermanos. Desde el punto de vista del progenitor, en los injertos de padre a hijo existe un 50% de coincidencia por lo cual suelen ser más frecuentes estos injertos (5).

Rol del grupo sanguíneo AB0 y de antígenos del MHC en la tolerancia a injerto

Las reacciones inmunológicas de rechazo con una mayor intensidad tienen su génesis en las diferencias entre los grupos sanguíneos AB0 y los antígenos del MHC. Los antígenos de los diferentes grupos sanguíneos se localizan en la superficie de los hematíes, en células epiteliales y endoteliales, por lo cual se debe investigar la compatibilidad del grupo sanguíneo entre el receptor y el donante; debido a que si el receptor tiene anticuerpos contra algún antígeno de los grupos sanguíneos AB0 existirá una lisis de las células del donante, mediada por anticuerpos debido a la incompatibilidad. La razón antes expuesta predispone a que en todos los trasplantes se debe determinar la compatibilidad sanguínea entre donante y receptor (5).

- **Donante potencial y receptor, compatibilidad de MHC**

Por excelencia se busca determinar la compatibilidad con progenitores o hermanos carnales esperando encontrar mínimo una compatibilidad parcial de MHC, luego se idaga con otros miembros de la familia e incluso amigos. Debido al éxito en la actualidad de los protocolos de inmunosupresión y de inducción de tolerancia inmunitaria, la mayoría de los trasplantes de órganos sólidos entre individuos incompatibles referente al HLA pueden ser exitosos. Sin embargo, para trasplantes de médula ósea, se requiere al menos compatibilidad parcial de HLA (5).

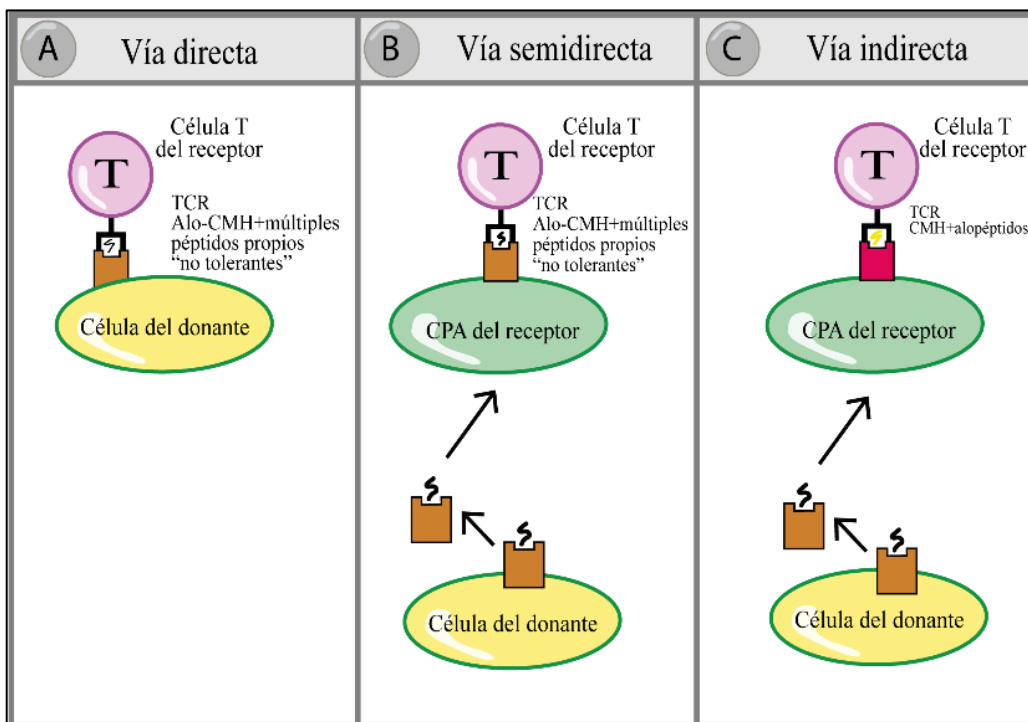
La constitución de MHC del donante y receptor no es el único factor determinante de la aceptación de un tejido, es más estos antígenos pueden ser idénticos, pero puede ocurrir un rechazo del aloinjerto, debido a que existen diferencias entre otros loci, por ejemplo: pueden existir diferencias en el locus de histocompatibilidad menor (5).

- **Las células T del receptor y el reconocimiento del CMH alógeno**

El CMH tiene la capacidad de provocar el rechazo de injertos de forma más intensa. Esta intensidad del rechazo vinculado con la incompatibilidad del CMH es debido a la usual elevación de células T alorreactivas presentes en todos los individuos. Es más sólo una porción pequeña de las células T normales tiene especificidad frente a un péptido determinado (7).

Vías de reconocimiento

Figura 80. Reconocimiento de los antígenos del aloinjerto por Células T alorreactivas



Fuente: Elaboración propia.

Vía directa: existe una gran cantidad de células T alorreactivas del receptor que reconocen el alo-CMH (del injerto) situados en la superficie de las células donadas (7).

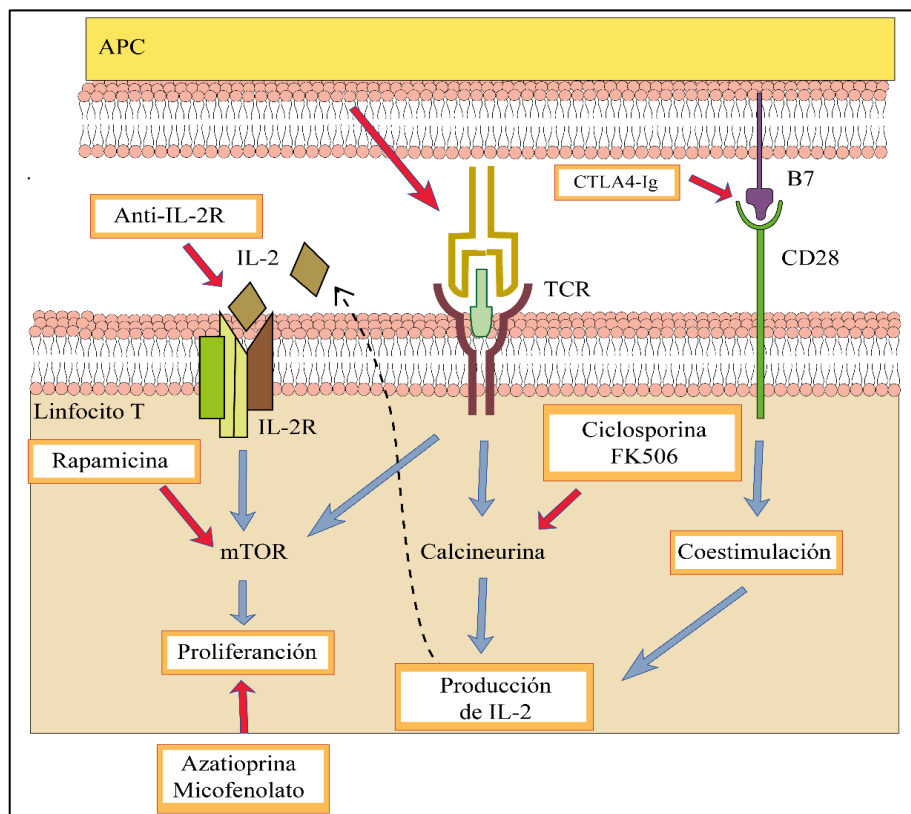
Vía indirecta: existe un número menor de células T del receptor que reconocen péptidos provenientes del alo-CMH (y aloantígenos menores del trasplante) que son presentados por las moléculas del CMH del mismo individuo sobre las APC del receptor (7).

Vía semidirecta: Se adquieren moléculas intactas del CMH que provienen de las células donantes por medio de las APC, por ejemplo: las células dendríticas del receptor (7).

Rechazos

En general, el éxito a largo plazo de un trasplante depende de muchos factores, incluyendo la calidad del órgano trasplantado, la edad y la salud general del receptor, el uso adecuado de inmunosupresión y la prevención y el tratamiento temprano de complicaciones, incluyendo el rechazo (8).

Figura 81. Mecanismo de medicamentos inmunosupresores en los trasplantes



Fuente: Elaboración propia.

Exactamente, el rechazo agudo sucede cuando las células inmunitarias del receptor reconocen al órgano trasplantado como un elemento extraño y atacan sus células. Este tipo de rechazo suele presentarse dentro de los primeros días o semanas después del trasplante y puede ser detectado por cambios en los niveles de enzimas hepáticas (en caso de trasplante hepático), elevación de la presión arterial en el órgano trasplantado, y otros

signos clínicos. El tratamiento incluye un aumento de la inmunosupresión y, en algunos casos, el uso de medicamentos específicos para el tratamiento de rechazo agudo (8).

Por otro lado, el rechazo crónico sucede a lo largo del tiempo y se caracteriza por una lenta y progresiva destrucción del órgano trasplantado. Este tipo de rechazo puede ser causado por una respuesta inmunológica, pero también puede ser causado por factores no inmunológicos, como una infección o una lesión tóxica. El rechazo crónico puede ser difícil de detectar y puede requerir una combinación de pruebas y evaluaciones clínicas para su identificación (8).

El proceso de alorreconocimiento es fundamental en el desarrollo del rechazo al trasplante y es una combinación compleja de respuestas inmunológicas celulares y humorales. Como se mencionó, el alorreconocimiento directo es la primera respuesta y es iniciado por las células dendríticas del injerto. Luego, el alorreconocimiento indirecto se desarrolla cuando las células presentadoras de antígenos (APCs) del receptor toman fragmentos del MHC alogénico y presentan péptidos alogénicos a las células T del receptor en asociación con el propio HLA del receptor (8).

La activación de las células T CD4+ helper es clave en el proceso de rechazo, y la diferenciación hacia un fenotipo Th1 o Th2 puede llevar a diferentes perfiles inmunológicos. La presencia de TGF- β e IL-6 puede llevar a la diferenciación de nTh en células Th17, cuyo papel en el rechazo al trasplante aún se está investigando (8).

Es importante destacar que el proceso de alorreconocimiento es altamente complejo y que todavía hay mucho por aprender sobre las diferentes respuestas inmunológicas que contribuyen al rechazo al trasplante. Los avances en la comprensión de este proceso han permitido mejorar las técnicas de inmunosupresión y prevenir el rechazo al trasplante, pero todavía hay mucho por hacer en este ámbito. Además, la respuesta Th1 también contribuye a la formación de células Tc y a la activación de células B, lo que conduce a la producción de anticuerpos alogénicos. La activación de las células B también es importante en la respuesta inmunológica contra el injerto, especialmente en el caso de trasplantes de tejidos con alta cantidad de antígenos como, por ejemplo, en el caso de trasplantes de hígado y de corazón. En el caso del rechazo agudo, se cree que la respuesta Th1 es una de las principales responsables de la destrucción del injerto (8).

En contraste, una respuesta Th2 se asocia con un mejor resultado clínico, y está asociada con la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10 y IL-13. Estas citocinas modulan la respuesta inmunológica y promueven la tolerancia al injerto. Sin embargo,

también se cree que una respuesta Th2 excesiva puede bloquear la respuesta Th1 necesaria para controlar las infecciones (8).

En resumen, el equilibrio adecuado entre las respuestas Th1 y Th2 es clave para el éxito a largo plazo del trasplante y la prevención del rechazo, y los médicos trabajan para encontrar el equilibrio adecuado mediante el uso de inmunosupresores y otros tratamientos. Las células NK activadas tienen un gran número de funciones efectoras a su alcance: exocitosis de gránulos citolíticos, expresión de receptores de muerte celular (FasL+TRAIL), citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) y secreción de citocinas. Los macrófagos activados pueden dirigir y mantener las respuestas proinflamatorias localizadas contra el injerto a través de la liberación de citocinas (IFN- γ e IL-12) (8).

Además, las células Th2 también secretan IL-4, IL-5 y IL-10, citocinas antiinflamatorias que ayudan a limitar la respuesta inflamatoria en contra del injerto. La liberación de IL-10 por parte de las células Th2 inhibe la producción de IFN- γ y otros productos proinflamatorios por parte de las células Th1, y previene la activación y la expansión de las células T citotóxicas. Por otro lado, IL-4 y IL-5 favorecen la producción y diferenciación de células B, lo que resulta en una respuesta inmunológica con capacidad de producir anticuerpos específicos contra el injerto. La combinación de los anticuerpos con el complemento activado puede resultar en lisis celular. La presencia de células de memoria resultantes de la respuesta Th2 contribuyen a una respuesta más rápida y efectiva en caso de un futuro contacto con el mismo antígeno alogénico (8).

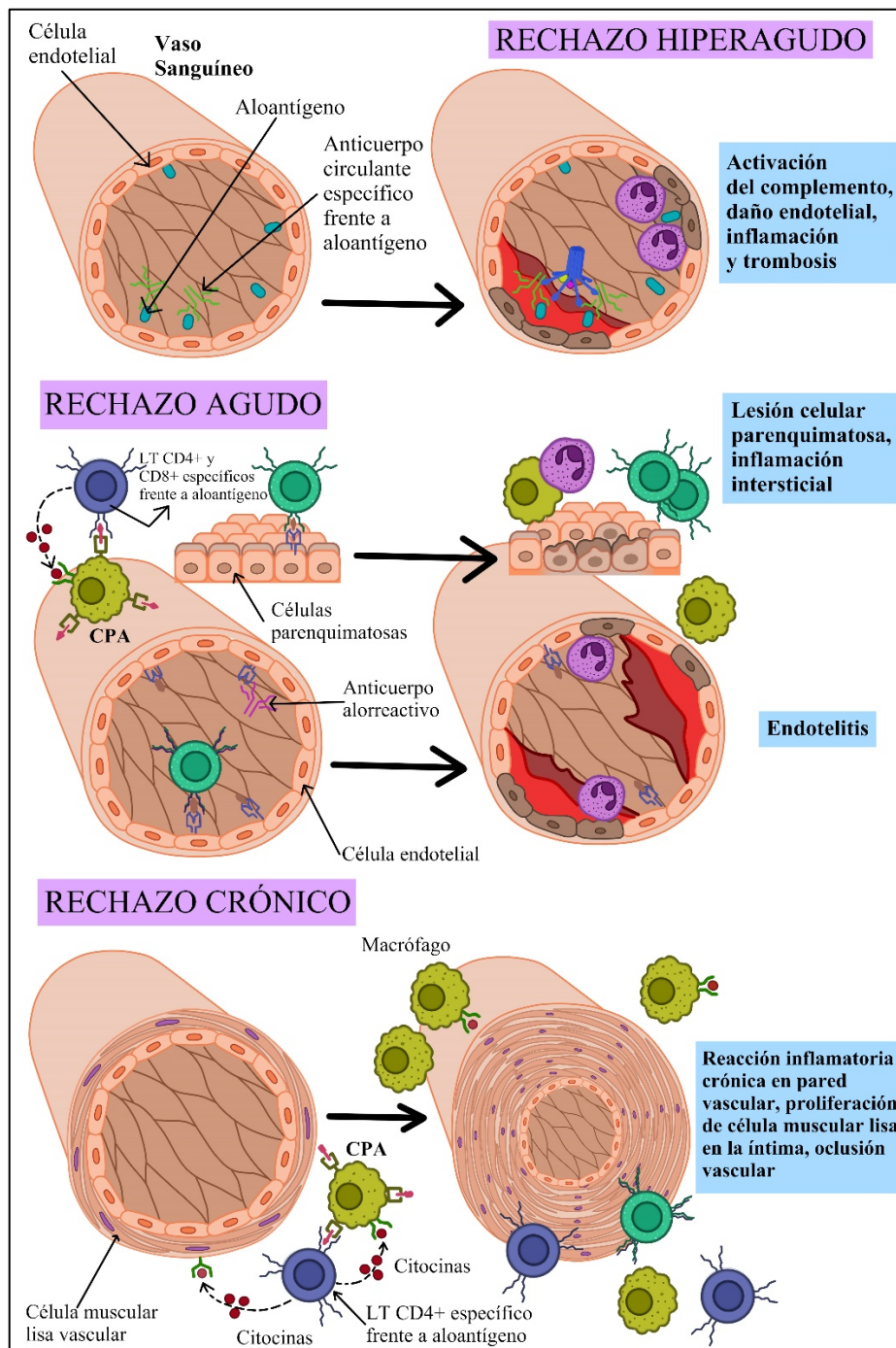
Existen 3 tipos de rechazo

- **Rechazo hiperagudo:** se caracteriza por una respuesta inmunológica extrema e inmediata al injerto, que puede tener lugar dentro de las primeras horas después del trasplante. Es causado por la presencia de anticuerpos contra el aloantígeno en el receptor antes del trasplante, y puede ocurrir incluso si se han realizado pruebas previas para determinar la compatibilidad del donante y el receptor. La respuesta inmunológica es intensa y rápida, y puede provocar un daño irreparable al injerto y su fracaso inmediato. El rechazo hiperagudo es una complicación muy rara en la actualidad gracias a la evolución de las técnicas de detección y prevención (9).
- **Rechazo agudo:** tiene lugar en las primeras semanas o meses después del trasplante, puede ser tratado con éxito con una combinación de medicación inmunosupresora y, en casos graves, con una intervención médica para corregir el problema. Los pacientes deben recibir un seguimiento riguroso para detectar y tratar tempranamente cualquier signo de rechazo agudo. Es importante que los

pacientes sigan las indicaciones médicas y que sean monitoreados de cerca para asegurarse de que estén recibiendo la mejor atención posible (9).

- **Rechazo crónico:** es una forma de rechazo que se desarrolla lentamente y puede causar daño gradual al órgano trasplantado. Es importante detectarlo y tratarlo a tiempo para evitar complicaciones y asegurar la supervivencia del órgano trasplantado. El seguimiento frecuente y las pruebas de laboratorio son cruciales para detectar cualquier señal de rechazo crónico y tomar medidas oportunas (9).

Figura 82. Tipos de rechazo según el tiempo en que aparecen



Fuente: Elaboración propia.

Fuentes Bibliográficas

1. Katzung B, Vanderah T. Farmacología básica y clínica. 15a ed. México: McGraw-Hill Castellano; 2022.
2. Harvey R, Clark M, Finkel R, Rey J, Whalen K. Farmacología. 5a ed. México: McGraw-Hill; 2012.
3. Anticuerpos monoclonales y sus efectos secundarios [Internet]. American Cancer Society. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/anticuerpos-monoclonales.html>
4. Abatacept (Orencia) [Internet]. American College of Rheumatology. 2022. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Tratamientos/Abatacept-Orencia-Espanol>
5. Punt J, Stranford S, Jones P, Owen JA. Kuby Immunology. 8a ed. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: W.H. Freeman; 2018.
6. Murphy K, Travers P, Walport M. Inmunobiología de Janeway. 7a ed. México: McGraw-Hill; 2014.
7. Roitt I, Delves P, Martin S, Burton D. Roitt Inmunología Fundamentos. 12a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
8. Jervis S. Rechazo al trasplante: el paradigma de las células Th [Internet]. British Society for Immunology. 2022. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/organos-y-tejidos/rechazo-al-trasplante-el-paradigma-de>
9. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología Celular y Molecular. 8a ed. Elsevier; 2015.

CAPÍTULO XV

FARMACOLOGÍA LIGADA A LA INMUNOLOGÍA

- Eicosanoides
- AINEs y otros analgésicos
- Antirreumáticos y antigotosos
- Drogas biológicas



FARMACOLOGÍA DE LOS EICOSANOIDES

Indicaciones terapéuticas

Los eicosanoides son fosfolípidos que se encuentran en las membranas y actúan como mediadores biológicos. Están formados por un grupo diverso de sustancias químicas. Los más importantes son las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos (1).

La mayoría de los procesos del organismo están influidos por los eicosanoides, y determinados estímulos y enfermedades pueden hacerlos trabajar aún más. El descubrimiento de análogos estables de acción prolongada para uso parenteral y oral, de inhibidores de las enzimas de producción y de antagonistas de los receptores constituye la base del uso clínico de los eicosanoides (2).

Eicosanoides

Son una clase de moléculas lipídicas producidas por la oxidación de ácidos grasos esenciales omega-3 y omega-6 con 20 carbonos. Desempeñan una amplia gama de funciones como mediadores del sistema nervioso central, los procesos inflamatorios y respuesta inmune (3).

El potencial de uso terapéutico de los análogos estables de las prostaglandinas se ve limitado por efectos secundarios indeseables; no obstante, se han creado derivados sintéticos resistentes a las enzimas con un amplio uso clínico (2).

- **Derivados de uso en Obstetricia**

La dinoprostona, administrada por vía intravenosa, oral o en forma de gel vaginal, se utiliza para inducir el parto, porque provoca dilatación y contracciones cervicales en embarazos marcados por mola hidatiforme o en casos de muerte fetal intrauterina.

También se utiliza para inducir un aborto terapéutico en el primer o segundo trimestre del embarazo. Dado que provoca maduración y dilatación cervical, su uso más habitual es para facilitar el parto; se administra por vía vaginal en forma de sustancias o gel.

Diarrea, náuseas, hipertensión, dolores menstruales y cefalea son algunos de los efectos secundarios más importantes. Es fundamental tener en cuenta que estos síntomas también pueden provocar una rotura uterina (2).

Los ensayos clínicos han demostrado que el misoprostol, cuando se administra por vía sistémica o intravaginal, en combinación con el antagonista de la progesterona mifepristona, es un abortivo muy eficaz y seguro.

- **Derivados de uso en Gastroenterología**

En pacientes que deben tomar grandes dosis de AINE genéricos para tratar el dolor de la artrosis o los trastornos reumáticos, el misoprostol se utiliza en terapia combinada para prevenir la

úlceras gastroduodenales, causadas por las mismas. Misoprostol y AINE son otros dos nombres de medicamentos (2).

- **Derivados de uso en Pediatría**

El alprostadil se administra por vía intravenosa para proteger el conducto arterioso en recién nacidos y en caso de alteraciones de los grandes vasos, en espera de una adecuada preparación quirúrgica para la recuperación hemodinámica (2).

- **Derivados de uso en Urología**

El alprostadil (PGE) se puede utilizar para tratar la impotencia en pacientes sin lesiones del cuerpo cavernoso o afectación vascular. Se administra por inyección intracavernosa o inserción uretral (2).

- **Derivados de uso en Oftalmología**

Latanoprost, el tafluprost y el travoprost son profármacos de análogos de la PGF₁. Al igual que la prostamida sintética bimatoprost, actúan por medio de receptores FP, para aumentar el flujo de salida uveoescleral y reducir la presión intraocular. Se administran por vía tópica para tratar el glaucoma con el objetivo de reducir la presión intraocular cuando están contraindicados otros tratamientos sistémicos. Hubo modificaciones en el 2015 para que el latanoprost pueda ser almacenarlo a temperatura ambiente, sin embargo, la nueva formulación parece causar más irritación, lo que puede requerir más investigación y cambios en la dosis (2).

- **Otros usos**

El epoprostenol se utiliza para inhibir la agregación plaquetaria durante la hemodiálisis cuando la heparina está contraindicada. Otra de sus usos es para tratar la hipertensión pulmonar primaria cuando existe resistencia a otros fármacos, en pacientes que requieren trasplante de pulmón o corazón. Teniendo en cuenta su vida media corta aproximadamente unos tres minutos, se administra por vía intravenosa (2).

El análogo sintético de PGI₂, iloprost, tiene una vida media larga de 5-25 minutos. Se utiliza por vía inhalatoria, también por vía intravenosa en pacientes con enfermedad oclusiva arterial periférica o formas graves de la enfermedad de Raynaud o Buerger (2).

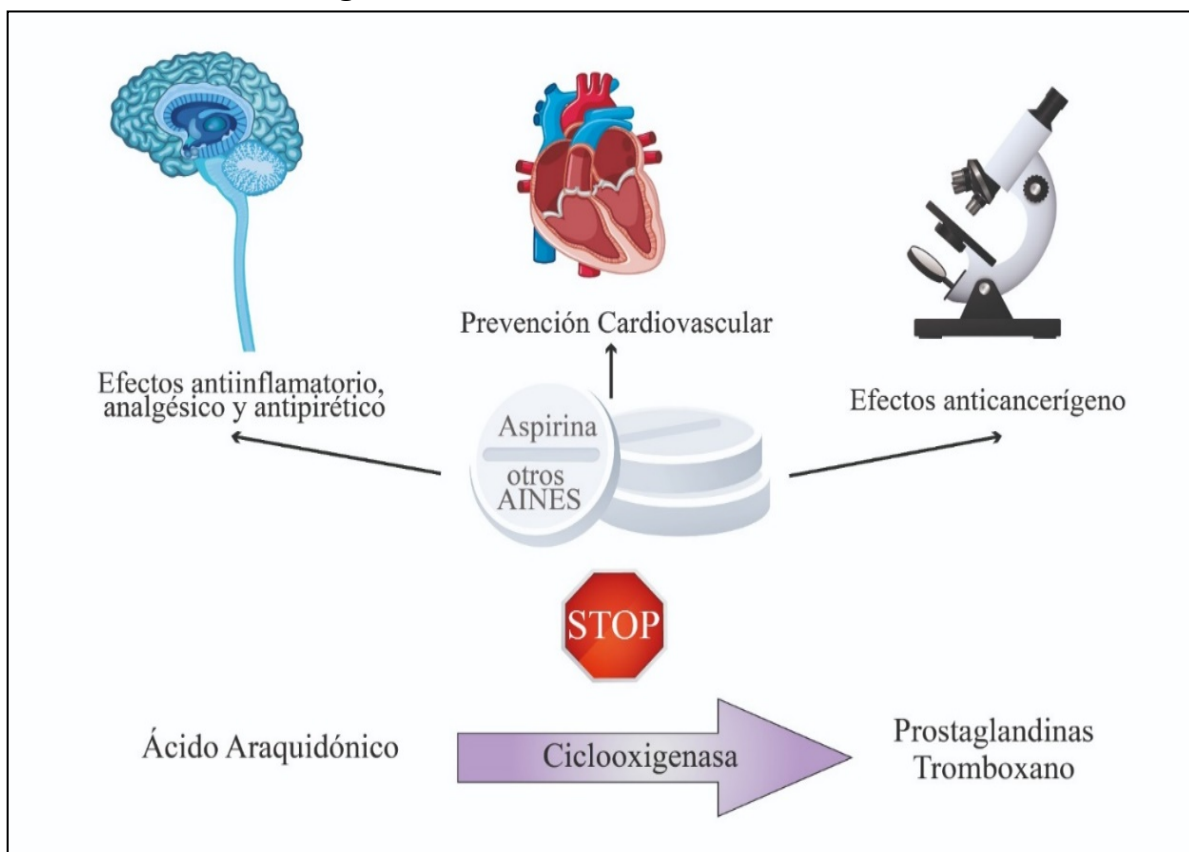
Inhibidores de la ciclooxigenasa

Es un medicamento que se utiliza para tratar el dolor e inflamación, y que en la actualidad está en proceso de estudio para el tratamiento del cáncer. Los AINE tienen la capacidad de producir prostanoídeos e inhibir a la Cox-1 y Cox-2. Se caracterizan por sus propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas, además de su grado de toxicidad por sus efectos secundarios en el organismo, principalmente en la mucosa gástrica (2).

La aspirina es uno de los AINE tradicionales, su mecanismo de acción empieza con la inhibición de la COX 1 de tal forma se bloquea el proceso de síntesis de TXA₂ (3). Además, tiene efectos beneficiosos (VER FIGURA 83) y es ampliamente utilizado para la prevención de la agregación plaquetaria (2).

Los “coxibs” hace referencia a los inhibidores de la COX₂ son una clase de antiinflamatorios no esteroideos que inhiben de forma selectiva la conversión del ácido araquidónico a PGH₂ (prostaglandina H₂) (4). Son muy útiles para el control de la analgesia y se consideran causantes de menos efectos secundarios gastrointestinales a comparación con los AINE inespecíficos. Estudios clínicos y la farmacovigilancia han demostrado que los coxibs están relacionados con un aumento de padecer un accidente cardiovascular en forma dosis-dependiente, lo que ha hecho que algunos de estos fármacos ya no sean comercializados, aunque algunos se utilizan con adecuada supervisión (2).

Figura 83. Efectos beneficiosos de los AINE



Fuente: Elaboración propia.

Inhibidores de la tromboxano-sintetasa y antagonistas de los receptores

Han surgido avances teóricos en el desarrollo de los inhibidores de la tromboxano-sintetasa y antagonistas de los receptores TP. Además, las investigaciones in vivo e in vitro han dado

resultados positivos, sin embargo, se considera que su aplicación clínica no ha brindado resultados destacados para la utilidad humana (2).

Inhibidores de la síntesis de leucotrienos y antagonistas de los receptores Cis-LT₁

Los inhibidores de leucotrienos son fármacos que reducen la inflamación al evitar la acción de los leucotrienos. El zileutón basa su mecanismo de acción en la inhibición de la 5-lox que conlleva al bloqueo de la síntesis de los leucotrienos y se administra por vía oral, en la actualidad no es utilizado frecuentemente (5).

Los antagonistas de los receptores Lt₁ se denominan lukast y se caracterizan por su efectividad. El zafirlukast y el montelukast son los antileucotrienos de preferencia para tratar el asma (2).

Tabla 59. Propiedades de los receptores y las actividades biológicas de los eicosanoides, incluyendo las prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, ácidos epoxieicosatrienoicos y ácidos hidroxieicosatetraenoicos.

Agonista	Receptor	Proteína G	Segundo mensajero	Distribución de receptores	Principales funciones biológicas
PGD ₂	DP ₁	G _s	↑AMPc	Musculo liso vascular, plaquetas, íleon, pulmón, útero, cerebro	Vasodilatación Inhibición de la agregación plaquetaria Regulación del sueño Relajación del musculo liso GI y uterino
	DP ₂	G _i	↑Ca ²⁺	Linfocitos T, eosinófilos	Contrae el músculo liso bronquial Estimula el asma alérgica Quimiotáctico
PGE ₂	EP ₁	G _q	↑IP ₃ -DAG ↑Ca ²⁺	Ampliamente distribuido en diferentes tejidos: GI, riñón, pulmón	Contracción del musculo liso bronquial y GI Inhibición de la reabsorción de Na ⁺ y H ₂ O (natriuresis) Citoprotección de la mucosa gástrica
	EP ₂	G _s	↑AMPc	Musculo liso vascular, pulmón, placenta, útero, GI, timo, bazo	Vasodilatación Broncodilatación Relajación de musculo liso GI Citoprotección de la mucosa gástrica Inhibición de la función de granulocitos mastocitos
	EP ₃	G _s G _i G _q	↑AMPc ↓AMPc ↑IP ₃ -DAG ↑Ca ²⁺	Ampliamente distribuidos en distintos tipos celulares	Contracción del musculo liso GI Citoprotección de la mucosa gástrica Inhibición de la liberación de neurotransmisores del SNA Inhibición de lipólisis
	EP ₄	G _s	↑AMPc	Riñón, íleon, timo, bazo, pulmón, músculo liso vascular, GI, útero	Vasodilatación Citoprotección de la mucosa gástrica Inhibición funcional de los linfocitos T

					Incremento de la perfusión renal y aumento de la eliminación de sodio Mantiene abierto el conducto arterioso
PGF_{2α}	FP	G _s	↑IP ₃ - DAG ↑Ca ²⁺	Ovarios, intestino, próstata, bazo, testículos, timo	Vasoconstricción Contracción del músculo liso uterino Luteólisis Reducción de la presión intraocular
PGI₂	IP	G _q	↑AMPc	Musculo liso vascular, pulmón, corazón, riñón	Vasodilatación (más potente que PGE ₂) Inhibición de la agregación plaquetaria Aumenta la sensibilidad de los nervios sensoriales Aumenta el flujo sanguíneo renal Produce natriuresis Aumenta la liberación de renina
TXA₂	TP	G _q	↑IP ₃ - DAG ↑Ca ²⁺	Plaquetas, musculo liso vascular, riñón, corazón, pulmón, útero y cerebro	Agregación plaquetaria Vasoconstricción Bronconstricción
LTB₄	BLT	G _q	↑IP ₃ - DAG ↑Ca ²⁺	Leucocitos, bazo	Actividad quimiotáctica Desgranulación de leucocitos y adhesión a la lesión Generación de superóxidos PMN
LTC_{4P} LTD₄ LTE₄	Cist-LT Tipo 1	G _q	↑IP ₃ - DAG ↑Ca ²⁺	Leucocitos, pulmón, bronquios, macrófagos alveolares, bazo	Broncoespasmo Secreción de moco Edema de las vías respiratorias Desarrollo de asma
	Cist-LT Tipo 2	G _q	↑IP ₃ - DAG ↑Ca ²⁺	Corazón, endotelio, placenta, bazo.	Estimulación de procesos de inflamación crónica
EET	No se conoce		↑AMPc ↑BK _{Ca}	Los receptores y su distribución aún no se conocen. Ejercen su acción en diversos tejidos	Vasodilatación mediada por hiperpolarización del músculo liso vascular Broncodilatación Antiinflamatorio Aumenta el flujo sanguíneo renal Produce natriuresis
HETE	No se conoce		↓BK _{Ca}	Los receptores y sus distribuciones aún no se conocen Actúan sobre todo en los sistemas cardiovascular y renal	Vasoconstricción Natriuresis

Fuente: Elaboración propia.

**FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y OTROS
ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS**

Características generales:

Tabla 60. Clasificación de los AINE.

Inhibidores no selectivos de la COX	
Derivados	Fármacos
Ácido salicílico	Aspirina, salicilato de sodio, salsalato, acetilsalicilato de lisina, trisalicilato de magnesio y colina, benorilato, diflunisal, ácido salicílico, sulfasalazina, olsalazina, salicilato de metilo, eterilato, salicilamida, fosfosal.
Paraaminofenol	Paracetamol, fenazopiridina, propacetamol.
Pirazolonas	Metamizol, propifenazona, oxifenbutazona, fenilbutazona.
Ácido propiónico	Ibuprofeno, fenoprofeno, naproxeno, oxaprozina, flurbiprofeno, ketoprofeno, ácido tiaprofénico, piquetoprofeno, fenbufeno, pirprofeno, carprofeno, indobufeno.
Ácido acético	
Indolacéticos	Oximetacina, indometacina, acemetacina, glucametacina.
Pirrolacéticos	Ketorolaco, tolmetina, sulindaco.
Fenilacéticos	Alclofenaco, diclofenaco, nepafenaco, fentíazaco.
Naftilacético	Nabumetona.
Ácido enólico	Piroxicam, ampiroxiam, tenoxicam, pivoxicam, cinnoxiam, lornoxicam.
Ácido antranílico	Ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, glafenina, floctafenina.
Inhibidores selectivos de la COX-2	
Oxicams	Meloxicam.
Sulfoanilida	Nimesulida.
Indolacéticos	Etodolaco.
Coxibs	Celecoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib, lumiracoxib.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 61. Mecanismo de Acción de los AINE.

AINE	Bloquean la síntesis de prostaglandinas al inhibir las isoformas de la COX.
AINE selectivos	Actúan como antipiréticos, antiinflamatorios y analgésicos; pero es importante destacar que producen efectos adversos a nivel renal, cardiovascular y gastrointestinal (VER FIGURA 84).
AINE selectivos COX-2	Su acción no afecta a la COX-1 y no generan toxicidad a nivel gastrointestinal, pero si tiene efecto de riesgo cardiovascular.
Paracetamol	Tenue dinamismo sobre la COX-1 y la COX-2, sin embargo, consigue disminuir la síntesis de prostaglandinas en situaciones donde hay una escasez de peróxidos, como ocurre a nivel cerebral, produciendo sensación de alivio en el dolor y la fiebre. No es antiinflamatorio.
Aspirina	Acetila de manera irreversible la COX, por ende, su efecto va a ser de extensa duración. <i>Aspirina acetila COX-1:</i> Unión de ácido araquidónico queda bloqueado. <i>Aspirina acetila COX-2:</i> Acepta más ácido araquidónico.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 62. Mecanismos de acción específicos.

Tipo de mecanismo	Acción
Acción antiinflamatoria	Inhibición de las COX no explica a campo completo el efecto inflamatorio de los AINE, ya que dicha acción inhibitoria de las prostaglandinas y los tromboxanos impide la vasodilatación y quimiotaxis, pero no los demás procesos que se dan durante la inflamación. La síntesis de varios mediadores (PAF, LTB, IL-8, GM-CSF, IL-1 y TNF) debe ser activada por los factores de transcripción que pueden verse inhibidos por ciertos AINE, por ejemplo, los <i>salicilatos</i> .

	Estos salicilatos tienen una gran acción antiinflamatoria que mucho de ella se debe a la liberación de adenosina. Además conserva propiedades antioxidantes.
Acción analgésica	Mecanismo desencadenado por probable acción directa de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas.
Acción antipirética	Uno de los signos más comunes durante estado febril es la liberación de citocinas (IL-1, IL-6, IFN y TNF). Dichas citocinas incrementan la síntesis de PGE ₂ en órganos periventriculares, así mismo aumenta el AMPc provocando un aumento de la temperatura corporal ya que realiza una estimulación a nivel hipotalámico. Los AINE eliminan el aumento de prostaglandinas, en especial la activada por IL-1.

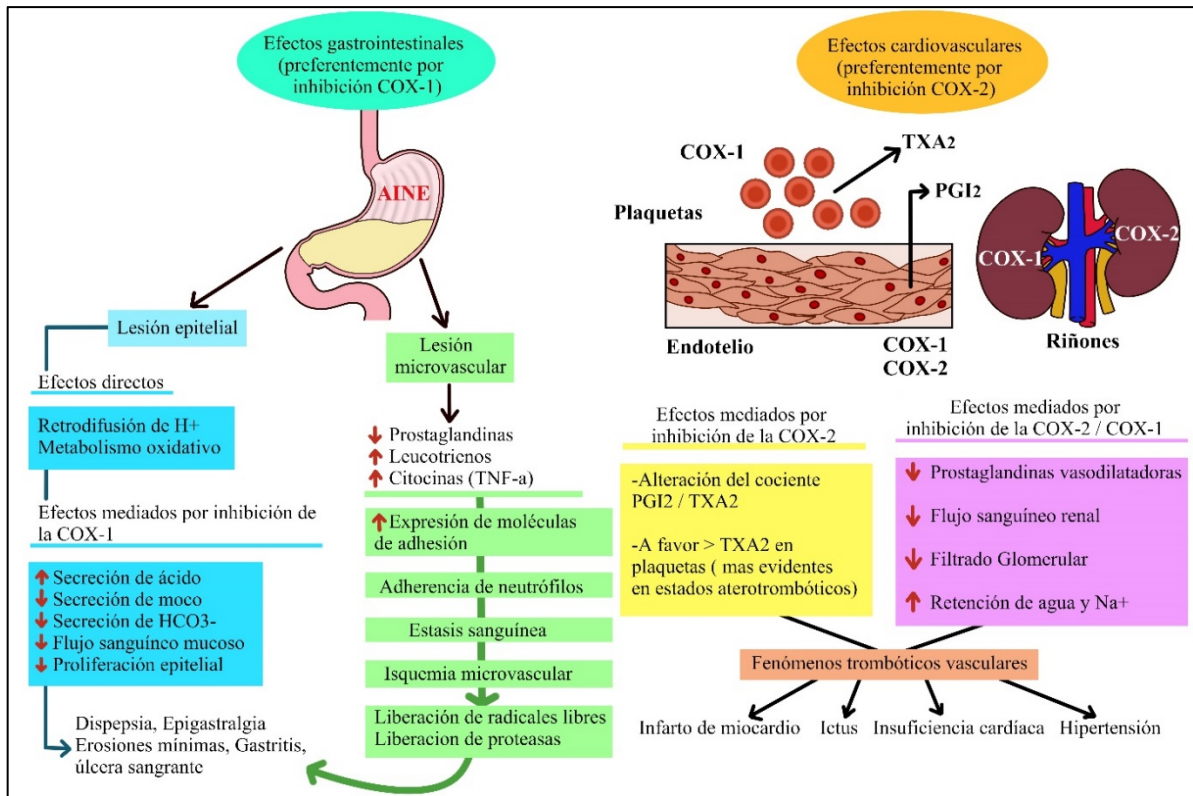
Fuente: Elaboración propia.

Tabla 63: Efectos farmacológicos y reacciones adversas comunes.

Efecto	Reacción
Antipirético	↓ temperatura corporal en procesos febriles.
Analgésico	<i>Analgésicos menores:</i> eficaces en dolores que varía desde una intensidad leve a moderada (menstrual, dolor asociado a inflamación, dental, etc.) Ciertos AINE son favorables en la dismenorrea.
Antiinflamatorio	Provechoso en el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Espondilitis ○ Artritis reumatoide ○ Artrosis
Antiplaquetario	Prolongan el tiempo de la hemorragia.

Fuente: Elaboración propia.

Figura 84. Mecanismos involucrados en el riesgo gastrointestinal y cardiovascular que producen los AINE



Fuente: Elaboración propia.

Farmacología diferencial

- **Inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa**

- **Derivados del ácido salicílico**

La aspirina y los salicilatos son analgésicos, antiinflamatorios y antipirético no opiáceo, su función es inhibir la síntesis de prostaglandinas que impide la estimulación en la recaptación del dolor por la bradiquinina u otras sustancias; además, posee un efecto antiagregante plaquetario irreversible (6).

Los antiinflamatorios no esteroideos actúan sobre diferentes enzimas implicados en la bioquímica de varios productos como las prostaglandinas por efecto del ácido araquidónico; existen dos isoformas de fácil y rápida acción dentro de las ciclooxigenasas, la COX-1 y Cox-2, por ende, se vinculan, inhibidores no selectivos (AINE clásicos) e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (6).

Acciones farmacológicas

Las principales acciones farmacológicas de los salicilatos son: antipirética, analgésica, antiinflamatoria, metabólica, sanguínea, entre otras (2).

- **Acción antipirética:** disminuye en la menor cantidad de tiempo la fiebre; sin embargo, llegan a consumir cantidades grandes de oxígeno y el metabolismo, las dosis tóxicas ocasionan sudación y deshidratación (2).
- **Acción analgésica:** alivia dolores como dismenorreas, mialgias, odontalgias, cefalalgias y artralgias teniendo en cuenta que existan la actividad de las prostaglandinas; si la dosis se aumenta, puede ser eficaz con dolores postoperatorios, postraumáticos de origen cólico o varios tipos de dolores cancerosos. No producen adicción como los opiáceos (2).
- **Acción antiinflamatoria:** ayuda a mediar la fiebre reumática aguda sin alterar lesiones cardiacas ni viscerales, lo hace inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas y otros procesos celulares inmunitarios como la destrucción en el acoplamiento antígenos anticuerpo, la liberación de histamina e inhiben la permeabilidad capilar (2).
- **Acción metabólica:** cuando la dosis se aplica de forma correcta no altera los procesos metabólicos; sin embargo, en dosis exageradas en la artritis reumatoide altera la fosforilación oxidativa lo que disminuye el ATP, deteriora el metabolismo aerobio de la glucosa, inhibe la deshidrogenasa, produce un desbalance en el nitrógeno del organismo y ayudan a la involución de las grasas en el músculo (2).
- **Acción sanguínea:** ejerce una acción antiagregante plaquetaria, se usa en las enfermedades tromboembólicas coronaria y cerebral, sin embargo, puede causar hemólisis en individuos con alteraciones de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (2).
- **Otras acciones:** los salicilatos producen cierre prematuro del conducto arteriovenoso durante el tercer trimestre de embarazo (2).

Tabla 64. Reacciones adversas de los derivados del ácido salicílico.

Efectos adversos gastrointestinales	Son los más habituales, se potencian con aspirina y disminuyen con los salicilatos, el diflunisal y preparados farmacéuticos.
Efectos adversos renales	Se potencian en las dosis tóxicas y personas susceptibles; estimulan la retención de sodio y agua, puede producir nefropatía analgésica.

Hipersensibilidad	Produce cuadros de asma, alergias y pólipos nasales y producir broncoespasmos, angioedema y urticaria; las reacciones dérmicas son las más frecuentes.
Otras reacciones	En niños y adolescentes puede producir el síndrome de Reye.

Fuente: Elaboración propia.

Un estudio publicado por *Frontiers in Microbiology* demostró que el principio activo, el ácido salicílico, produce la formación de biofilms que están formados por comunidades de bacterias que ejecutan un film protector sobre las colonias en infecciones de *S. aureus* lo que potencia un mejor ataque al sistema inmune y de los antibióticos (7).

Derivados del Paraaminofenol

El paracetamol es el fármaco más famoso por su acción analgésica y antipirética que no posee acción antiinflamatoria y es bien tolerado y seguro en dosis terapéuticas. Es capaz de minimizar la síntesis de las prostaglandinas en condiciones donde no exista una elevada concentración de peróxidos, no posee efecto en el desequilibrio ácido-base ni altera la mucosa gástrica (2).

Tabla 65. Características de las ciclooxigenasas 1 y 2.

	COX-1	COX-2
Gen responsable	Cromosoma 9q32-33.3	Cromosoma 1q25.2-25.3
Número de aminoácidos	600-602	603-605
Tejidos donde se expresa	Constitutiva mayoría de tejidos	Inducida: células endoteliales, fibroblastos, FML miometrial y vascular y condrocitos
Localización intracelular	Retículo endoplásmico	Retículo endoplásmico y membrana nuclear
Inductores	Desconocidos	Inespecíficos: IL-1 (a y b), FNT-a ENDOTOXINAS, FCE Específicos: lipoproteínas FML, LH en el ovario

Fuente: Elaboración propia.

○ **Derivados del ácido cético**

Tabla 66. Clasificación y descripción de los derivados del ácido cético.

Clasificación	Fármaco	Descripción
<i>Indolacéticos</i>	Indometacina	Cuenta con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Además, desprende la fosforilación oxidativa, consolida a la membrana del lisosoma y al inhibir la agregación plaquetaria puede extender la duración del sangrado. Indicado de manera prolongada en artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante.
	Etodolaco	Presenta las mismas propiedades agregándole una acción uricosúrica. Indicado para tratar el dolor agudo en artritis reumatoide y artrosis.
<i>Pirrolacéticos</i>	Tolmetina	Antiinflamatorio indicado para el tratamiento de artritis reumatoide y espondilitis. Se absorbe a través de la mucosa gástrica, teniendo un tiempo de vida media plasmática equivalente a 5 horas. Se elimina por la orina y produce comúnmente reacciones gastrointestinales.
	Ketorolaco	Sobresalen principalmente sus propiedades analgésicas. Su efecto analgésico mediante vía intramuscular inicia en 10 min y el máximo en 1 a 3 h, siendo capaz de mitigar el dolor moderado a grave.
	Sulindaco	Se relaciona estructuralmente con la indometacina, pero posee menor potencia. Presenta metabolismo hepático, lugar en el que se origina su metabolito activo, el cual no cruza la barrera placentaria. Utilizado

		para el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, gota, tendonitis y bursitis.
<i>Fenilacéticos</i>	Diclofenaco	Es uno de los AINES más utilizados para disminuir el dolor y entumecimiento, en el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis. Realiza su metabolización en el hígado y se elimina en la orina, alcanzando una concentración plasmática máxima entre 1 o 2 h después de ser administrado.
	Aceclofenaco	Antiinflamatorio usado para tratar procesos inflamatorios y dolorosos; así mismo en procesos crónicos de articulaciones como artritis reumatoide, artritis y espondilitis anquilosante.
<i>Naftilacético</i>	Nabumetona	Este medicamento se metaboliza principalmente en el hígado y sus metabolitos son excretados tanto por la orina como por las heces. Su vida media de eliminación es de 23 horas, aunque puede ser más prolongada en pacientes con una insuficiencia hepática significativa. Está indicado para tratar la artritis reumatoide y la osteoartritis.

Fuente: Elaboración propia.

○ **Derivados del ácido enólico**

Presentan una semivida larga, debido a esto es más episódica su administración, por lo que destaca su participación para poder tratar procesos inflamatorios y dolorosos crónicos. Entre ellos destacan:

Piroxicam: logra niveles séricos estables alrededor de 7 a 12 días, lo cual posibilita su administración en una única dosis diaria. Además, posee una toxicidad gastrointestinal mayor en comparación a otros AINE. Presenta una semivida alargada de entre 35 a 45 h

y se lo puede administrar ya sea por vía oral o intramuscular para el tratamiento del dolor e inflamación en enfermedades reumatológicas e inflamatorias (8).

Tenoxicam: se une fuertemente (>98,5%) a las proteínas plasmáticas. Penetra en el líquido sinovial, donde alcanza concentraciones del 50% de la concentración plasmática. La semivida de eliminación del plasma oscila entre 60 y 75 horas, pero se ha observado una considerable variabilidad entre individuos. Indicado en el tratamiento a largo plazo de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis y dismenorrea primaria (9).

Lornoxicam: se absorbe rápidamente y casi por completo en el tracto GI, se une en un 99% a las proteínas plasmáticas (casi exclusivamente a la albúmina sérica). Aproximadamente 2/3 del fármaco se elimina por vía hepática y 1/3 por vía renal en la forma activa. Indicado para el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis (10).

Meloxicam: El meloxicam se elimina principalmente a través del metabolismo. Sus metabolitos se eliminan por eliminación renal y fecal. Presenta una vida media de aproximadamente 20 horas. Como el meloxicam inhibe preferentemente la COX-2, se cree que causa menos irritación gastrointestinal en comparación con otros AINE. A pesar de esto, todavía conlleva un riesgo de inflamación gástrica, sangrado y ulceración (11).

- **Derivados del ácido antranílico (fenamatos)**

Procedentes del ácido N-fenil-antranílico entre los que sobresalen:

Ácido mefenámico: El ácido mefenámico se absorbe rápidamente después de la administración oral y tiene una vida media de dos horas. El ácido mefenámico, sus metabolitos y conjugados se excretan principalmente por vía renal. Tanto la excreción renal como la hepática son vías importantes de eliminación (12).

Ácido meclofenámico: Posee un metabolismo hepático y se metaboliza extensamente a un metabolito activo y al menos otros seis metabolitos menores menos bien caracterizados. Se ha demostrado in vitro que, solo el metabolito I inhibe la actividad de la ciclooxigenasa con aproximadamente una quinta parte de la actividad del ácido meclofenámico (12).

- **Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2**

La mayoría de los AINE, hasta el descubrimiento de la isoforma COX-2 a principios de la década de 1990, eran inhibidores efectivos de ambas formas de COX; posteriormente a esas observaciones, hubo un esfuerzo por desarrollar AINE que inhibieran preferentemente la COX-2, la isoforma que se regula al alza en los estados inflamatorios y está involucrada en la producción de mediadores inflamatorios, al mismo tiempo que evita la COX-1, que es importante para la citoprotección gástrica. Estos medicamentos

más nuevos se denominaron AINE selectivos de la COX-2 y también se denominaron inhibidores de la COX-2, inhibidores selectivos de la COX-2 y coxibs (13).

Tabla 67. Inhibidores selectivos de la COX-2.

Oxicams	Meloxicam
Sulfoanilida	Nimesulida
Indolacéticos	Etodolaco
Coxibs	Celecoxib
	Etoricoxib
	Valdecoxib
	Lumiracoxib
	Parecoxib

Fuente: Elaboración propia.

○ **Indicaciones terapéuticas de los AINES**

Los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) presentan acciones farmacológicas que están bien establecidas, las cuales son: antiinflamatoria, analgésica, antipiréticos, antiagregantes y antiplaquetarios. Hay selectivos y específicos, por lo que el médico prescribirá uno de ellos según la tolerabilidad que presente y las posibles reacciones adversas que desarrolle el paciente (14).

Hay que tomar en cuenta algunas indicaciones generales de los AINES que su tolerancia es individual, siempre se ha indicado que cada ser humano es un mundo diferente, no se debe usar más de un AINES si el resultado no es efectivo ya que puede aumentar la toxicidad, no es recomendable usar AINES en personas adultas mayores de 65 años, es importante tomar en cuenta que al prescribir un AINES se debe tomar en cuenta la tolerancia, una dosis adecuada, presentación y que de buenos resultados por parte del paciente (15).

Es importante conocer las indicaciones terapéuticas en determinados procesos, como los estados febriles; se utilizan en procesos que cause dolor como las artralgias, mialgias, dolores postoperatorios, etc; en procesos reumatológicos que por lo general suelen empezar en artritis reumatoides; también como profilaxis tromboembólica en la que se utiliza la aspirina; en la enfermedad inflamatoria intestinal en la que se emplean algunos derivados de salicilatos; en procesos dermatológicos en los que se utilizan las preparaciones tópicas de salicilatos para tratamiento de verrugas, infecciones micóticas, entre otras; en procesos oculares sobre todo cuando existe inflamación postquirúrgica se requiere de soluciones tópicas de los derivados hidrosolubles fenilacéticos; en los niños

se recomienda usar los más comunes como paracetamol e ibuprofeno; y en las embarazadas es recomendable no ingerir AINES puesto que podría ocasionar hemorragias (2).

Tabla 68. Interacciones de los AINES.

FÁRMACOS/COMPUESTOS	INTERACCIÓN	OBSERVACIONES
Alcohol	Aumenta el riesgo de hemorragia gástrica.	Evitar la ingestión de grandes cantidades de alcohol.
Analgésicos AINE	La ingesta de aspirina puede incrementar la probabilidad de experimentar efectos gastrointestinales adversos y aumentar el riesgo de sangrado en áreas del cuerpo distintas al tracto gastrointestinal debido a la inhibición aditiva de la agregación plaquetaria. Además, la aspirina podría reducir la cantidad de otros AINES disponibles para su absorción por el cuerpo.	Evitar asociación
Antiácidos aluminicos	Aumenta el efecto del ácido mefenámico.	Evitar asociación
Anticoagulantes orales	Aumenta el riesgo de hemorragia GI, sobre todo los AINE de semivida corta (salicilatos, indometacina) por desplazamiento de los anticoagulantes a los sitios de unión a proteínas.	Controlar TP y hemorragias. Cuando se inicie o se suspenda tratamiento con AINE, vigilar pruebas de coagulación y ajustar la dosis del anticoagulante. Diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno y nabumetona alteran menos el TP.
Bloqueantes B-adrenérgicos	Disminuye el efecto con indometacina o piroxicam.	Dudoso con naproxeno. Usar sulindaco (no administrar con labetalol).
Antagonistas del calcio	Disminuye el efecto del verapamilo con diclofenaco.	No se produce con naproxeno. Precaución en el uso.
Colestiramina	Posible disminución del efecto del naproxeno.	Administrar con un intervalo mínimo de 1 h.
Compuestos de oro	Aumenta el riesgo de efectos adversos renales.	Vigilar
Corticosteroides, glucocorticoides	El uso de este tipo de medicamentos aumenta el riesgo de desarrollar úlceras y hemorragias en el tracto gastrointestinal. No obstante, en enfermedades reumáticas, el uso de AINES	Vigilar

	permite reducir la dosis de glucocorticoides necesaria para el tratamiento.	
Dipiridamol	Retención hídrica con indometacina.	Vigilar edemas
Diuréticos	Disminución de efectos hipotensor y diurético.	Evitar asociación, si es posible. Control de la presión arterial y la diuresis.
Fármacos que producen hipoprotrombinemia e inhiben la agregación plaquetaria (cefamandol, cefoperazona)	Puede aumentar el riesgo de hemorragia.	Vigilar
Fenobarbital	Disminuye la semivida de eliminación del AINE, por la inducción de enzimas microsomales hepáticas.	Evitar siempre que sea posible
Haloperidol	Somnolencia intensa con indometacina.	Evitar asociación
Hipoglucemiantes orales o insulina.	El incremento del efecto hipoglucémico puede ser causado por la participación directa de las prostaglandinas en los procesos que regulan el metabolismo de la glucosa. Además, este efecto puede deberse al desplazamiento de los hipoglucemiantes orales de las proteínas séricas.	Puede ser necesario ajustar la dosificación del hipoglucemiante. Es posible que la glipizida y la glibenclamida, debido a sus características de unión no iónica, no resulten tan afectadas como los demás hipoglucemiantes orales. Precaución con el uso simultáneo.
Inhibidores de la agregación plaquetaria (dipiridamol, azlocilina, carbenicilina parenteral, dextrano, mezlocilina, piperacilina, sulfinpirazona, ticarcilina, valproato)	Puede aumentar el riesgo de hemorragia.	Vigilar
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	Disminución de los efectos hipotensor y diurético.	Evitar, si es posible, el uso simultáneo Usar dosis bajas de aspirina ($1 < 100$ mg/día).
Litio	Aumento de la toxicidad del litio.	Control de la litemia. No sucede con sulindaco.

Metotrexato	Disminución de la excreción de metotrexato y aumento de su concentración plasmática hasta niveles potencialmente tóxicos (piroxicam por su larga semivida).	Es recomendable interrumpir el uso de AINEs durante un período de tiempo de entre 12 y 24 horas (por lo general) hasta 10 días antes de recibir una dosis elevada de metotrexato, así como también durante al menos 12 horas después de su administración. Es necesario ajustar la dosificación del metotrexato en consecuencia.
Paracetamol	Puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos.	Vigilar
Penicilamina	Posible toxicidad de penicilamina con indometacina.	Control de la concentración de penicilamina.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 69. Interacciones de los AINE.

FÁRMACO/COMPUESTOS	INTERACCIÓN	OBSERVACIONES
Potasio	Hiperpotasemia con indometacina	Evitar el uso simultáneo. Controlar la potasemia.
Prazosina	Disminución del efecto hipotensor con indometacina.	Si es necesario, aumentar dosis de prazosina.
Probenecid	Puede disminuir la excreción y aumentar la concentración sérica de los AINE.	Vigilar reacciones adversas
Productos de fitoterapia	Cuando se combina la aspirina con hierbas que tienen actividad antiplaquetaria, como el ginkgo, ajo, jengibre, ginseng y otras, o con aquellas que contienen cumarinas, como la camomila y el trébol, o con el tamarindo, existe un mayor riesgo de sangrado.	Vigilar. Preguntar siempre al paciente.
Quinolonas	Aumento del riesgo de convulsiones.	Evitar el uso simultáneo
Zidovudina	Posible aumento del riesgo de hemorragia en hemofílicos.	Control del estado clínico

Fuente: Elaboración propia.

Nota. La tabla representa la lista de algunos fármacos/compuestos y su interacción con su respectiva observación. Tomada de Hernández I. y Leza J.

Intoxicaciones

Hay que considerar que los AINES son de alto consumo debido a su facilidad de disponer de dichos medicamentos, por lo que ingerir una mayor dosis de la recomendada puede resultar tóxico y provocar intoxicaciones agudas o crónicas. En específico se presentará intoxicación por aspirina, que es de muy fácil acceso y en una dosis aguda de 200 - 300mg/kg ya es tóxica y la ingestión de 500mg/kg es mortal (2).

➤ **Aguda:**

Esta intoxicación aguda se presenta con náuseas, vómitos, dolor abdominal, diaforesis, deshidratación e incluso se presentan alteraciones a nivel del sistema nervioso central dando lugar psicosis, agitación hasta convulsiones, estupor o quedarse el paciente en coma (16).

➤ **Crónica:**

Esta ingestión crónica suele darse en personas adultas mayores y la reducción del flujo sanguíneo hepático reduce el metabolismo de los salicilatos y la función renal reduce su eliminación. Por lo tanto, la absorción prolongada de aspirina altera su asociación con la albúmina. El salicilismo en los niños debido a una sobredosis prolongada puede ser más grave. Los signos de intoxicación, como sudoración, fiebre y taquicardia, a veces pueden ser diagnósticos si se pueden rastrear hasta la enfermedad subyacente (2).

Tratamiento

Debido a la intoxicación se requerirá que su tratamiento ayude a que disminuya la absorción y se reestablezca el equilibrio hidroelectrolítico.

Hay varias maneras de solventar esto como son fluidoterapia, la alcalinización de la orina, que recordemos que se debe mantener un pH urinario normal en un rango de 7,5-8,0, realizar una hemodiálisis con el objetivo de equilibrar las concentraciones de electrolitos y el equilibrio ácido-base (2).

Otros AINES

Ibuprofeno

Es uno de los más comunes y más accesibles en el mercado, a pesar de que se han reportado que la sobredosis de este medicamento puede ocasionar hemorragia digestiva alta, insuficiencia renal aguda e incluso una acidosis metabólica, pero se requiere de una sobredosis alta de 199 mg/kg como mínimo para poder dar lugar a lo mencionado, puesto que la mayoría de sobredosis son asintomáticas (2).

Paracetamol

El paracetamol otros de los AINES más utilizados en el campo médico, si se interrumpe su metabolismo oxidativo puede provocar grandes daños hasta destruir el parénquima hepático y que de ello resulte una insuficiencia hepática fulminante; sin embargo, se conoce que la acetilcisteína es el tratamiento que ha tenido eficacia si se llegase a dar una intoxicación por parte de una sobredosis de paracetamol (2).

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Los **FAME** por sus siglas que representan a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, que tienen como función retrasar la progresión de la enfermedad y no como tal curarlas. En general el objetivo de los FAME es que son inmunomoduladores ya que se encargan de atenuar los síntomas y retrasar o detener la destrucción articular mediada por la activación incorrecta del sistema inmunitario (2).

Mecanismos de acción de los FAME.

Metotrexato

El mecanismo de acción del fármaco metotrexato (MTX), se basa en que tiene una acción antiinflamatoria, ya que una vez que el MTX ingresa al interior de la célula sufre la polimerización de la cadena lateral de ácido glutámico para formar el poliglutamato de metotrexato, y este es quien interacciona con enzimas citoplasmáticas (AICAR, ATIC o TYMS) y también aumenta la síntesis de adenosina. Es este mismo MTX poliglutamato que intracelularmente en el lugar de la inflamación actúa bloqueando la formación de FAICAR, ya que bloquea la acción de la AICAR transformilasa. Esto provoca el aumento del AICAR, lo cual por inhibición competitiva de la adenosina monofosfato (AMP) desaminasa, lleva a una acumulación de AMPc, el cual posteriormente se encuentra en exceso en la célula y la misma lo expulsa fuera de ella, y se transforma en adenosina. Esta adenosina se une al receptor A2a del linfocito, lo cual va a favorecer a la síntesis de la enzima pKA, la que bloquea la formación de NF-kB y da como resultado la inhibición de la síntesis de sustancias o citocinas inflamatoria (17).

Leflunomida

El mecanismo de acción de este fármaco se base en que tiene efectos inmunosupresores, inmunomoduladores, antiinflamatorios y antiproliferativas, ya que al ingresar al interior de la célula se transforma en su metabolito activo que es el teriílunomida que tienen efectos inmunosupresores, ya que inhibe la acción de la enzima dihidroorotato

deshidrogenasa que termina inhibiendo la síntesis de nuevas pirimidinas, lo cual está fuertemente relacionada con la proliferación de los linfocitos T autoinmunes y también con la producción de autoanticuerpos por parte de los linfocitos B (18).

Sulfasalazina

La Sulfasalazina es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad FAME, que es utilizado como tratamiento inicial en las formas leves de la enfermedad o combinada con otros FAME. Este fármaco es un conjugado de moléculas de sulfapiridina y 5-aminosalicilato que están unidas por un enlace azo. Tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, pero no se conoce cuál es el mecanismo por el cual modifican el curso de la artritis reumatoide (18).

Hidroxiclороquina

Es un fármaco antipalúdico, que es utilizado en el tratamiento de la AR por que cumple con efectos inmunomoduladores, ya que intervienen con la función de fagocitosis, lo cual provoca una alteración en la presentación de antígenos principalmente autoantígenos, e inhibe la proliferación de los linfocitos T y también disminuye la producción de sustancias o citocinas proinflamatorias, interferón y factor de necrosis tumoral. Pero su mecanismo de acción más importante es que inhibe la activación de los receptores tipo toll-like (TLR), principalmente los intracelulares que reconocen ácidos nucleicos como los TLR 3, 7, 8 y 9, ya que estos son parte de la inmunidad innata y cumplen un papel importante en las enfermedades autoinmunes (19).

Los receptores TCR se unen a los ácidos nucleicos en un pH ácido a nivel de los lisosomas, para promover la producción de autoanticuerpos y mediadores inflamatorios que provocan el daño tisular, por esta razón el fármaco hidroxiclороquina, inhiben la acidificación del lisosoma, provocando así que se bloquee la unión de los TLR y los ácidos nucleicos, lo cual en la AR determina la disminución de la producción del factor reumatoides y moléculas inflamatorias, evitando así el daño articular y sus síntomas (19).

Azatioprina

Este fármaco tiene efectos inmunosupresores ya que tiene la capacidad de retrasar la hipersensibilidad y toxicidad celular ya que promueve la producción de anticuerpos. También tiene funciones que alteran el metabolismo de las purinas e inhiben la síntesis de DNA, RNA y proteínas y también disminuye el metabolismo celular e inhibe la mitosis, por esta razón es utilizado para la prevención del rechazo de los tejidos y órganos trasplantados (18).

Ciclosporina

Es un fármaco con acciones inmunosupresoras, ya que sus mecanismos de acción es inhibir la producción de anticuerpos T-dependientes, provocando así la disminución de la respuesta inmunitaria celular y también inhibe la producción y liberación de interleucinas, incluyendo interleucina 2 (18).

FAME biológico

Anti-TNF-a

Estos fármacos se unen al TNF-a para que la citocina no pueda activar sus receptores p55 y p75 en la membrana celular y así poder bloquear sus efectos. En general los anti-TNF-a tienen efectos como, producir la disminución de la infiltración de los linfocitos T CD3+, linfocitos B CD22+ y de macrófagos CD68+, que da como resultado la menor expresión de las quimiocinas IL-8, CCL-2 y de moléculas de adhesión, así como la reducción de la producción de mediadores inflamatorios, angiogénicos y degradativos (2).

Los fármacos anti-TNF-a incluyen al infliximab, el adalimumab, el etanercept, el golimumab y el certrolizumab.

El **adalimumab** es un anticuerpo de tipo monoclonal de inmunoglobulina humana (IgG1) recombinante que cumple sus efectos al unirse específicamente al TNF-alfa para neutraliza su función biológica ya que bloquea su interacción con los receptores p55 y p75 para FNT de superficie celular (20).

El **Infliximab** es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad y selectividad al factor de necrosis tumoral alfa humano (TNF α), tanto en su variante soluble como en su forma transmembrana, pero no se adhiere a la linfoxina alfa. Su mecanismo de acción consiste en disminuir la infiltración celular en las áreas inflamadas de las articulaciones, así como reducir la presencia de células mediadoras de la inflamación (21).

El **etanercept** es una forma dimérica del receptor p75 que, al unirse en forma específica con el factor de necrosis tumoral, bloquea la interacción de éste con los receptores de la superficie celular (20).

Tocilizumab: Es un medicamento inyectable, su objetivo es impedir que el sistema de defensa del cuerpo ataque por error a los tejidos sanos y provoque inflamación, es por ellos que es un anticuerpo monoclonal IgG, recombinante humanizado antirreceptor de IL-6. Este antagonista, que se une a la membrana soluble del receptor de IL-6 en la cadena alfa tiene una eficacia y seguridad para los pacientes con AR activa de moderada a grave (21).

Anakinra (IL-1RA): Medicamento inyectable se utiliza para tratar el déficit del antagonista del receptor de la IL-1, es por ellos que se une a los receptores de la IL-1, bloqueando sus efectos (2).

Abatacept (CTLA4-Ig): Es un medicamento que son moduladores selectivos cuando hay estimulación. Para la activación de los linfocitos T se debe unir los MHC al receptor de los linfocitos T y debe ver una segunda señal para que su activación sea completa, que esta es inducida por la unión del ligando estimulador (CD80/CD86) sobre la célula presentadora (APC), a su receptor en el linfocito T (CD28), con el objetivo de prevenir una excesiva activación de APC (célula presentadora de antígeno), a su receptor en el linfocito T (CD28) y para evitar esto, entonces los linfocitos T expresan a continuación CTLA4, que tiene una mayor afinidad por CD80/CD86 que por CD28, y cuya unión a CD80/CD86 transmite una señal inhibitoria (2) (22).

Rituximab: Este fármaco se administra por vía intravenosa y su acción se basa en el bloqueo de la actividad de los linfocitos B, un tipo de células del sistema inmunitario que contribuyen a la inflamación y daño articular en pacientes con artritis reumatoide. Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico que se dirige específicamente contra el antígeno CD20, que se encuentra en las células B maduras y precursores de células B, pero no en otras células (23).

Es una terapia dirigida a las células B que produce su reducción por diferentes mecanismos, como apoptosis, citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpo y citotoxicidad mediada por el complemento, por ello la consecuencia sería el control de la función de los linfocitos B en la artritis reumatoide, como la presentación de antígenos y la producción de anticuerpos, auto anticuerpos y citosinas (2).

Nuevos FAME

Tofacitinib: Es un medicamento de administración oral donde va ser un inhibidor de JAK-1, JAK-2 y JAK-3 (2).

Tabla 70. Tofacitinib cambios y acción.

Cambios	Acción
Alteracion de JAK3	Produce un fallo en la señalización de citocinas y, como consecuencia, en el desarrollo de células funcionales de tipo B, T y NK.
Inhibicion de JAK2	Inhibe la señalización IL-12/IL-23 en la artritis.

Fuente: Elaboración propia.

DROGAS BIOLÓGICAS

Las drogas biológicas también denominadas medicamentos, productos, agentes o sustancias biológicas se define como aquellas sustancias que se obtienen a partir de seres vivos, microorganismo o tejidos, incluido las toxinas, vacunas, factores estimulantes de colonias, anticuerpos, virus, citoquinas, sangre, componentes de la sangre, sueros terapéuticos, antitoxinas con la finalidad de prevenir, tratar y curar distintas enfermedades, por ejemplo; enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, psoriasis), cáncer, patología auto – inflamatoria, enfermedades cardiovasculares (ataques del corazón), diabetes, ACV (accidentes cerebrovasculares). Además, los agentes biológicos se usan cuando el sistema inmune ataca a sus propias células como ajenas, cuando hay un crecimiento descontrolado de las células, enfermedades cardiovasculares, trasplantes de órganos, y también en patologías con origen auto inflamatorias. Es así que, estos productos biológicos actúan directamente sobre una diana concreta para tratar la enfermedad. (24) (25).

Clasificación de las drogas biológicas

Vacunas

- **Definición**

Se trata de un grupo de sustancias antigénicas que pueden inducir inmunidad activa ante microorganismos o un tumor, este medicamento biológico se encarga de destruirlos (24)(26).

- **Ejemplo**

- **Vacunas ARNm:** introducen un fragmento de ARNm correspondiente a la proteína viral, esto permite que las células produzcan la proteína viral (27).
- **Vacuna contra la influenza:** las no replicativas y las autoamplificables (38).
- **Vacuna para el SARS-CoV-2**
- **Vacuna para el Virus Respiratorio Sincitial:** vacunas tipo NPL-ARNm (nanopartículas) basadas en la proteína del VRS (29).

Sueros

- **Definición**

Son productos biológicos los cuales se han formulado para inducir inmunidad pasiva. La sueroterapia biológica se trata de suministrar por vía endovenosa la combinación de fármacos especiales homotoxicológicos, biorreguladores, estos desintoxican, regeneran,

estimulan el mecanismo de defensa y reparan el organismo, activa la auto curación del paciente (30).

- **Ejemplo**

- **Suero para mejorar la salud de la piel:** se combinan antioxidantes, medicamentos biorreguladores y oligoelementos para renovar células de la piel y desintoxicarla (31).
- **Suero para luchar contra la obesidad:** combina oligoelementos, medicamentos biorreguladores y antioxidantes. y ayudan a regular el proceso metabólico del adipocito y la detoxificación intracelular (31).
- **Suero para desintoxicar el cuerpo:** reestablece la capacidad reguladora de los sistemas enzimáticos bloqueados (31).
- **Suero para terapia antiestrés:** combina vitaminas, oligoelementos y sustancias biorreguladoras y esto permite eliminar o reducir la repercusión del estrés presente en órganos y tejidos (31).
- **Suero para proteger el sistema inmunológico:** regula procesos oxidativos además de estimular la respuesta antibacteriana y aumentar las defensas (31).

Antibióticos

- **Definición**

Este tipo de medicamentos lucha contra infecciones de origen bacteriano, mediante la eliminación de las bacterias o impidiendo su multiplicación y crecimiento (32).

- **Ejemplo**

A continuación, su clasificación y el medicamento comúnmente más conocido de cada grupo (33).

- **Penicilinas:** amoxicilina
- **Macrólidos:** azitromicina, claritromicina
- **Aminoglucósidos:** gentamicina
- **Tetraciclinas:** doxiciclina
- **Polienos:** nistatina, anfotericina B
- **Polipéptidos:** actinomicina, bacitracina

Alérgenos

- **Definición**

Son sustancias que se implican en las reacciones alérgicas que se da como respuesta del sistema inmune ante la presencia del mismo en el organismo. Además, las terapias biológicas constituyen el futuro del tratamiento de las enfermedades alérgicas (34).

- **Ejemplo**

Los anticuerpos monoclonales son los principalmente usados porque poseen principios activos sintetizados proveniente de una fuente biológica. Fármacos biológicos en alergia aceptados por la Agencia Europea de Medicamentos (35).

- **Benralizumab:** humanizado IgG1
- **Dupilumab:** humano IgG4
- **Reslizumab:** humanizado IgG4
- **Mepolizumab:** humanizado IgG1
- **Omalizumab:** humanizado IgG1

Terapia génica

- **Definición**

Forma experimental de tratamiento la cual tiene lugar al agregar copias nuevas de un gen que esté deteriorado o reemplazando el gen dañado o ausente con una versión sana del mismo gen (36).

Los fármacos considerados en la TG son las sondas antisentido, secuencias codificadoras de proteínas, ribosomas y ADN triple. Se necesita transferir estos fármacos a las células diana, es de gran controversia cuando la TG actúa sobre células germinales, óvulos y espermatozoides ya que crea un cambio permanente en el organismo completo del paciente y de sus descendientes. En contraste, las TG aplicada en células somáticas o no germinales únicamente afecta al paciente en tratamiento y estas modificaciones no son heredadas por su descendencia (37).

Dos aproximaciones de la TG:

Aditiva: es la más avanzada y a la vez más compleja, aquí el gen se suministra con sus propios elementos de regulación, una mala recombinación del material genético da resultados no deseados como la mutagénesis insercional (37).

Sustitutiva: el gen se mantiene en su contexto natural, y es sometido a controles normales de expresión (37).

- **Ejemplo**

Enfermedades y células a modificar por la terapia génica y gen suministrado para cada patología (37).

- **Inmunodeficiencia combinada grave:** células progenitoras hematopoyéticas o linfocitos T, gen adenosina desaminasa.
- **Hemoglobinopatías:** células de la médula ósea.
- **Hemofilia A y B:** células del hígado o fibroblastos.
- **Hipercolesterolemia familiar:** hepatocitos, gen receptor LMW de lipoproteínas.
- **Enfisema hereditario:** células del pulmón o del hígado.
- **Fibrosis quística:** células del pulmón, gen CFTR.
- **Distrofia muscular de Duchenne:** células musculares.
- **Enfisema pulmonar:** tracto respiratorio, gen suministrado Alfa-1-antitripsina.
- **SIDA:** linfocitos, suministrar ribozimas, ARN antisentido, anticuerpos.
- **Restenosis:** células endoteliales, suministrar factor tumoral de angiogénesis.
- **Cáncer:** suministrar genes supresores de tumores, HTK-ganciclovir, factor de necrosis tumoral, interferón gamma.

Hemoderivados

- **Definición**

Se define como un grupo dentro de las especialidades farmacéuticas el cual tiene como principio activos sustancias provenientes de la sangre de donantes sanos a través de un proceso de fraccionamiento y purificación, no pudiendo obtenerse mediante métodos de síntesis química y biológica (38).

- **Ejemplo**

- **Concentrado de hematíes:** Unidad extraída con un anticoagulante, con o sin conservante y que por sedimentación se separa el plasma, quedando un precipitado que son las células de la serie roja, blanca y plaquetas (38).
- **Concentrado de hematíes fresco:** Se utiliza antes de 6 h postdonación; con facultad de filtrarse para eliminar los leucocitos (38).
- **Plasma fresco:** Dividió por centrifugación en menos de 6 h postdonación y se debe administrar antes de 24 h (38).

- **Concentrado de plaquetas:** Sedimento obtenido por una segunda centrifugación por parte de plasma rico en plaquetas (38).

Hormonas

- **Definición**

Son los mensajeros químicos del organismo que controlan y coordinan distintas funciones del cuerpo, como, el metabolismo, reproducción, desarrollo y todas estas hormonas forman parte del sistema endocrino (39).

- **Ejemplo**

- **Aldosterona:** Controla los suministros de sal, la retención de líquidos y la presión arterial (39).
- **Cortisol:** Participa como antiinflamatorio además de regular el nivel de azúcar en sangre (39).
- **Hormona antidiurética:** Actúa principalmente en la retención de líquido en los riñones, el propio equilibrio de sodio y la regulación de la presión arterial (39).

Biotechnológicos

- **Definición**

Agrupan todas las técnicas, procesos y métodos que utilizan organismos vivos, como lo son, bacterias, hongos y virus, partes de ellos o sistemas biológicos derivados de sí mismos. Esto con el objetivo de mejorar los distintos procesos que sean de interés o beneficio para el ser humano (40).

- **Ejemplo**

- **Biología verde:** Este proceso se utiliza para la elaboración de biofertilizantes y biopesticidas, así como para la generación de nuevas variedades de plantas con fines agrícolas y cultivos enriquecidos con vitaminas y ácidos grasos, además de aumentar su tolerancia a situaciones de estrés hídrico (40).
- **Biología blanca o industrial:** Se encarga de todas las aplicaciones biotecnológicas en la industria, como lo es, la utilización de microorganismos para la producción de productos químicos y diseño de nuevos materiales de uso cotidiano, como plásticos, biocombustibles (40).

Referencias Bibliográficas

1. Jiménez C. Eicosanoides: eficientes hormonas fugaces [Internet]. Sanitas. 2020. Disponible en: <https://www.sanitas.es/sanitas/seguros/es/particulares/biblioteca-de-salud/dieta-alimentacion/nutricion-familiar/san005054wr.html>
2. Lorenzo P, Moreno A, Leza J, Lizasoain I, Moro M, Portolés A. Velásquez: Farmacología básica y clínica. Editorial Medica Panamericana; 2018.
3. Cisnal AF. Interacción entre AINE y aspirina: compitiendo por COX-1 - Sociedad Española de Cardiología [Internet]. Secardiologia.es. 2018. Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/9462-interaccion-entre-aine-y-aspirina-compitiendo-por-cox-1>
4. Lopez J, Gulias A, Gutiérrez C, Cárdenas M, Carrillo E. Actitud ante los inhibidores selectivos de COX-2. Scielo [Internet]. 2005; Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000100001#:~:text=Los%20inhibidores%20selectivos%20de%20ciclo oxigenasa,%2C%20lumiracoxib%2C%20parecoxib%20y%20rofecoxib
5. Moreno L. Antileocutrienos [Internet]. elfarmaceutico. 2013. Disponible en: https://www.elfarmaceutico.es/tendencias/te-interesa/antileocutrienos_103407_102.html
6. Divins, M.-J. (2014). Antiinflamatorios. Farmacia profesional (Internet), 28(5), 19–22. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antiinflamatorios-X0213932414516582>
7. Dotto, C., Lombarte Serrat, A., Cattelan, N., Barbagelata, M. S., Yantorno, O. M., Sordelli, D. O., Ehling-Schulz, M., Grunert, T., & Buzzola, F. R. (2017). The active component of aspirin, salicylic acid, promotes *Staphylococcus aureus* biofilm formation in a PIA-dependent manner. *Frontiers in Microbiology*, 8, 4. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00004>
8. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Piroxicam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1981;22:165–87. [PubMed]
9. Moore OA, McIntyre M, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Single dose oral tenoxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009;2019(3):CD007591. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007591.pub2>

10. Das SK, Banerjee M, Mondal S, Ghosh B, Ghosh B, Sen S. A comparative study of efficacy and safety of lornoxicam versus tramadol as analgesics after surgery on head and neck. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2013;65(Suppl 1):126–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12070-013-0617-y>
11. Williams BS. Nonopioid Analgesics. En: *Essentials of Pain Medicine*. Elsevier; 2018. p. 457-468.e2.
12. Kaplowitz N. Drug-induced liver disease. 2a ed. DeLeve LD, editor. Londres, Inglaterra: CRC Press; 2020.
13. Solomon MD MPH D. Overview of COX-2 selective NSAIDs [Internet]. Uptodate.com. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cox-2-selective-nsaids>
14. Ruíz IA, Rivas GE, Andía AA. Consideraciones de seguridad de los AINE [Internet]. Navarra.es. 2016. Available from: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/CFA8CDF9-77DA-47BD-8B0B-7C961EFF550B/358992/Bit_v24n2.pdf
15. Pérez Ruiz AA, López Mantecón AM, Grau León I. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).: Consideraciones para su uso estomatológico. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2002;39(2):119–38. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000200004
16. Arce Jiménez I, Valverde Zuñiga A, Chaverri Jara R. TEMA 14-2016: Intoxicación aguda por Ácido Acetilsalicílico. Parte 2: Evaluación clínica y manejo. *Rev Clín Esc Med UCR-HSJD* [Internet]. 2016;6(1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr161t.pdf>
17. Goicoechea García C. Farmacología del metotrexato. *Reumatología Clínica*. 2016.
18. Rodolfo RC. *Vademécum Académico de Medicamentos*. Sexta ed.: MC GRAW HILL; 2015.
19. Danza Á, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz-Irastorza G. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Revista médica de Chile*. 2016 Febrero; 144(2).
20. Machado Alba JE, Moncada Escobar JC. Inhibidores del factor de necrosis tumoral. *REVISTA MÉDICA DE RISARALDA*. 2006 Noviembre.

21. CBTA. Antirreumáticos con diana:biológicos, biosimilares y dirigidos. [Internet].; 2019. Disponible en: https://cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2019/CADIME_BTA_2019_34_03.pdf.
22. Medlineplus. Inyección de abatacept. [Internet]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a606016-es.html#:~:text=El%20abatacept%20pertenece%20a%20una,en%20personas%20que%20padecen%20artritis>.
23. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015;1:CD007356. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD007356/MUSKEL_rituximab-para-la-artritis-reumatoide
24. ANMAT. Medicamentos Biológicos [Internet]. Argentina.gob.ar. 2018. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/medicamentosbiologicos>
25. Catalina M. Familia y Salud. [Internet]; 2021. Disponible en: <https://www.familiaysalud.es/medicinas/farmacos/farmacos-biologicos>
26. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/vacuna>
27. Medlineplus. ¿Qué son las vacunas ARNm y cómo funcionan? [Internet]. Medlineplus.gov. 2022. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/terapia/vacunasarnm/>
28. Reina J. La nueva generación de vacunas de ARN mensajero (ARNm) frente a la gripe. Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X21002299>
29. Reina J, Fernández-Billón M. Datos preliminares de las vacunas de ARN mensajero (ARNm) frente al virus respiratorio sincitial. Vacunas [Internet]. 2022;23(3):215–21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988722000322>

30. Ayala J. Sueroterapia Biológica - Clínica Somos [Internet]. Clínica Somos. 2019. Disponible en: <https://clnicasomos.co/servicios/sueroterapia-biologica/>
31. Salud Morena. Sueroterapia Biológica [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.saludmorena.com/sueroterapia-biologica/>
32. Medlineplus. Antibióticos. Drug Therapy [Internet]. 2002 [citado el 3 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/antibiotics.html>
33. Esneca. Clasificación de los antibióticos: tipos y usos. Esneca. Esneca Business School; 2022. Disponible en: <https://www.esneca.com/blog/clasificacion-antibioticos-tipos-efectos/>
34. REACTINE. Alérgenos [Internet]. España. 2023. Disponible en: <https://www.laalergia.com/conocer-las-alergias/alergenos>
35. Alsina L. Fármacos biológicos en alergia [Internet]. Allergy Therapeutics Ibérica. 2019. Disponible en: <https://www.allergytherapeutics.es/el-uso-de-farmacos-biologicos-en-alergia/>
36. NIH. Terapia génica [Internet]. Genome.gov. 2023. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Terapia-genica>
37. Rozalén J, Fernández Gómez FJ, Ceña V, Jordán J. Aplicaciones de la terapia génica. Offarm [Internet]. 2003;22(10):142–50. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-aplicaciones-terapia-genica-13054407>
38. Miguel L, Florez V. ¿QUÉ SON Y PARA QUE SE USAN LOS HEMODERIVADOS? [Internet]. Ucm.es. 2007. Disponible en: <https://revistas.ucm.es/index.php/RCCV/article/download/RCCV0707230526A/22728>
39. BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL. Las hormonas y el sistema endocrino [Internet]. Brighamandwomens.org. 2020. Disponible en: <https://healthlibrary.brighamandwomens.org/spanish/diseasesconditions/adult/Endocrinology/85,P03522>
40. FUSADES [Internet]. Fusades.org. 2020. Disponible en: <https://fusades.org/contenido/que-es-la-biotecnologia>

ISBN: 978-9942-33-701-6



compAs
Grupo de capacitación e investigación pedagógica

   @grupocompas.ec
compasacademico@icloud.com