

17^a
edición

Inmunología de Rojas



**William Rojas M.
Juan-Manuel Anaya C.
Beatriz Aristizábal B.**

**Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.
Damaris Lopera H.**

Inmunología de Rojas

Decimoséptima edición

Portada: Células linfoides de la inmunidad innata. Ver capítulo 5.

Inmunología de Rojas

Decimoséptima edición

William Rojas M.
Juan-Manuel Anaya C.
Luz Elena Cano R.
Beatriz H. Aristizábal B.
Luis Miguel Gómez O.
Damaris Lopera H.

CiB Corporación para
Investigaciones
Biológicas

Medellín, Colombia. 2015

ADVERTENCIA

Se debe valorar la pertinencia de los conocimientos científicos publicados en cualquier libro de medicina antes de aplicarlos en la práctica clínica. Quien use esta obra debe consultar diferentes fuentes de información para tener la seguridad de que sus decisiones contengan actualizaciones sobre cambios en procedimientos, contraindicaciones y supresiones o nuevas emisiones de fármacos, además de garantizar las dosificaciones correctas. Por tanto, es el lector (no el autor ni el editor) el responsable del uso de la información aquí publicada y de los resultados que obtenga con ella.

©2015 por la Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB. Reservados todos los derechos. Ni todo el libro, ni parte de él, puede ser reproducido, archivado o transmitido en forma alguna o mediante algún sistema electrónico, mecánico o de fotoreproducción, memoria o cualquier otro, sin permiso por escrito del editor. Todos los conceptos aquí expuestos son responsabilidad del autor.

Primera edición	1973	Undécima edición	1999
Segunda edición	1974	Duodécima edición	2001
Tercera edición	1976	Décimotercera edición	2004
Cuarta edición	1978	Décimocuarta edición	2007
Quinta edición	1983	Décimoquinta edición	2010
Sexta edición	1985	Reimpresión	2011
Séptima edición	1988	Décimosexta edición	2012
Octava edición	1990	Reimpresión	2013
Novena edición	1993	Reimpresión	2014
Décima edición	1995	Decimoséptima edición	2015

ISBN: 978-958-8843-17-9

Dirección General

Jorge Hernán Gómez Cardona

Dirección del Fondo Editorial

Silvana Fanco Ruiz

Diagramación

Martha Nelly Suárez Montoya

Ilustraciones y carátula

Diana Cecilia Molina Molina

Impresión y terminación

Legis S.A.

Hecho en Colombia/Manufactured in Colombia
Corporación para Investigaciones Biológicas-CIB
Teléfono: +57 (4) 403 59 50. Fax: +57 (4) 441 55 14
Internet: <http://www.cib.org.co/fec>
Correo-e: fondoeditorialcib@cib.org.co
Medellín, Colombia.

Dedicatoria

A mi esposa Mercedes
A mis hijos Fernando y Patricia
William Rojas M.

A mi esposa Andrea
A mis hijos Lucas y Simón
Juan-Manuel Anaya C.

A mi esposo Germán
Luz Elena Cano R.

A mi esposo Bernardo
A mi hijo Sebastián
Beatriz H. Aristizábal B.

A mi esposa Ana María
A mis hijos Juan Pablo,
María Paulina y María Camila
Luis Miguel Gómez O.

A mis padres Leonidas y Beatriz
Damaris Lopera H.

ACERCA DE LA CIB

Cuando usted compra un libro del Fondo Editorial de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) contribuye con la investigación científica en las áreas médica y biotecnológica. La CIB es una institución privada, sin ánimo de lucro dedicada a:

Investigación. La CIB trabaja en la búsqueda de mejores métodos de diagnóstico y tratamiento para enfermedades producidas por hongos, bacterias, virus y parásitos en humanos. También, adelanta investigaciones en enfermedades autoinmunes y en hipertensión, haciendo uso de técnicas de biología molecular.

Formación de investigadores. En forma permanente, la CIB entrena un número importante de estudiantes de todas las universidades del país que quieren ser investigadores, especialmente en el campo de las maestrías y los doctorados, y tiene acuerdos de sociedad con universidades como la Pontificia Bolivariana, Universidad de Antioquia., Universidad del Rosario y Universidad Nacional de Colombia. Además, a nivel de pregrado, presta capacitación a médicos, biólogos, bacteriólogos y auxiliares de laboratorio.

Difusión del conocimiento. Las investigaciones se publican en revistas nacionales e internacionales indexadas.

Los investigadores de la CIB participan como autores y editores en varios de los libros del Fondo Editorial que hoy cuenta con más de 50 títulos.

Servicios de diagnóstico. La CIB sirve de soporte a médicos y laboratorios en la ejecución y elaboración de exámenes para diagnósticos especializados, en el campo de las enfermedades infecciosas y autoinmunes.

Desarrollo en biotecnología. Igualmente, la Corporación trabaja en la evaluación de bacterias y hongos que sirven para la producción de bioinsecticidas y en el desarrollo de plantas transgénicas resistentes a plagas y enfermedades.

CONTENIDO

Íconos de dibujos	Reverso de la carátula
Índice de abreviaturas y siglas	Separador y reverso de la contracarátula
Índice de capítulos.....	IX
Prólogo.....	XV
Editores.....	XVI
Colaboradores especiales.....	XVII
Características de esta edición.....	XIX
Revistas y libros recomendados.....	XX

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

UNIDAD 1 – INMUNOLOGÍA BÁSICA

CAPÍTULO 1	Generalidades y definiciones	3
	<i>William Rojas M.</i> <i>Luz Elena Cano R.</i> <i>Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i> <i>Damaris Lopera H.</i>	

Inmunidad innata

CAPÍTULO 2	Elementos constitutivos, barreras naturales, células, moléculas y sistemas enzimáticos	17
	<i>William Rojas M.</i> <i>Luz Elena Cano R.</i> <i>Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i> <i>Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 3	Por qué, a dónde, y cómo circulan los leucocitos	30
	<i>William Rojas M.</i> <i>Luz Elena Cano R.</i> <i>Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i> <i>Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 4	Fagocitosis	39
	<i>Beatriz Aristizábal B.</i> <i>William Rojas M.</i> <i>Luz Elena Cano R.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i> <i>Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 5	Células linfoides de la inmunidad innata	59
	<i>William Rojas M.</i> <i>Luz Elena Cano R.</i> <i>Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i> <i>Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 6	Sistema del complemento	69
	<i>Damaris Lopera H.</i> <i>William Rojas M.</i> <i>Luz Elena Cano R.</i>	
	<i>Beatriz Aristizábal B.</i> <i>Luis Miguel Gómez O.</i>	
CAPÍTULO 7	Inflamación	84
	<i>Luz Elena Cano R.</i> <i>William Rojas M.</i> <i>Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i> <i>Damaris Lopera H.</i>	

Inmunidad adquirida

CAPÍTULO 8	Inmunógenos y antígenos			
	Características, procesamiento y presentación	109	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i>	<i>William Rojas M.</i>	<i>Luz Elena Cano R.</i>	
	<i>Beatriz Aristizábal B.</i>	<i>Damaris Lopera H.</i>		
CAPÍTULO 9	Órganos linfoides y ontogenia de los linfocitos	130	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i>	<i>William Rojas M.</i>	<i>Luz Elena Cano R.</i>	
	<i>Beatriz Aristizábal B.</i>	<i>Damaris Lopera H.</i>		
CAPÍTULO 10	Linfocitos T e inmunidad celular	147	
	<i>Damaris Lopera H.</i>	<i>William Rojas M.</i>	<i>Luz Elena Cano R.</i>	
	<i>Beatriz Aristizábal B.</i>	<i>Luis Miguel Gómez O.</i>		
CAPÍTULO 11	Linfocitos B e inmunidad humoral	160	
	<i>William Rojas M.</i>	<i>Luz Elena Cano R.</i>	<i>Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i>	<i>Damaris Lopera H.</i>		
CAPÍTULO 12	Inmunidad organoespecífica	182	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i>	<i>William Rojas M.</i>	<i>Luz Elena Cano R.</i>	
	<i>Beatriz Aristizábal B.</i>	<i>Damaris Lopera H.</i>		
CAPÍTULO 13	Inmunología de la reproducción	212	
	<i>Beatriz Aristizábal B.</i>	<i>William Rojas M.</i>	<i>Luz Elena Cano R.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i>	<i>Damaris Lopera H.</i>		
CAPÍTULO 14	Citoquinas	221	
	<i>Luz Elena Cano R.</i>	<i>William Rojas M.</i>	<i>Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i>	<i>Damaris Lopera H.</i>		
CAPÍTULO 15	Tolerancia- Regulación de la respuesta inmune - Memoria inmunológica	237	
	<i>William Rojas M.</i>	<i>Luz Elena Cano R.</i>	<i>Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i>	<i>Damaris Lopera H.</i>		
CAPÍTULO 16	Por qué, cuándo y cómo mueren las células	244	
	<i>William Rojas M.</i>	<i>Luz Elena Cano R.</i>	<i>Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i>	<i>Damaris Lopera H.</i>		
CAPÍTULO 17	Genética y epigenética en la respuesta inmune	252	
	<i>Juan-Manuel Anaya C.</i>	<i>William Rojas M.</i>	<i>Luz Elena Cano R.</i>	
	<i>Beatriz Aristizábal B.</i>	<i>Luis Miguel Gómez O.</i>	<i>Damaris Lopera H.</i>	

CAPÍTULO 18	Evaluación del estado inmunológico	262
	<i>Beatriz Aristizábal B. William Rojas M. Luz Elena Cano R.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O. Damaris Lopera H.</i>	

UNIDAD II – INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Defensa inmune contra infecciones

CAPÍTULO 19	Hospedero, patógeno y medio ambiente en el desarrollo de enfermedades infecciosas	277
	<i>William Rojas M. Luz Elena Cano R. Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O. Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 20	Defensa inmune contra infecciones por bacterias	285
	<i>William Rojas M. Luz Elena Cano R. Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O. Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 21	Respuesta inmune en tuberculosis	294
	<i>Luis Miguel Gómez O. William Rojas M. Luz Elena Cano R.</i>	
	<i>Beatriz Aristizábal B. Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 22	Respuesta inmune contra las infecciones virales	302
	<i>William Rojas M. Luz Elena Cano R. Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O. Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 23	Respuesta inmune contra infecciones por parásitos	310
	<i>William Rojas M. Luz Elena Cano R. Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O. Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 24	Respuesta inmune en malaria	318
	<i>William Rojas M. Luz Elena Cano R. Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O. Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 25	Respuesta inmune en las infecciones por hongos	325
	<i>Luz Elena Cano R. William Rojas M. Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O. Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 26	Candidiasis	334
	<i>Luz Elena Cano R. William Rojas M. Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O. Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 27	Sepsis - Trauma	340
	<i>Beatriz Aristizábal B. William Rojas M. Luz Elena Cano R.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O. Damaris Lopera H.</i>	

Cáncer y proliferaciones de las células del sistema inmune

CAPÍTULO 28	Cáncer y respuesta inmune	347
	<i>Beatriz Aristizábal B.</i> <i>William Rojas M.</i> <i>Luz Elena Cano R.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i> <i>Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 29	Enfermedades proliferativas de las células del sistema inmune	356
	<i>William Rojas M.</i> <i>Luz Elena Cano R.</i> <i>Beatriz Aristizábal B.</i>	
	<i>Luis Miguel Gómez O.</i> <i>Damaris Lopera H.</i>	

Inmunodeficiencias

CAPÍTULO 30	Inmunodeficiencias primarias	365
	<i>José Luis Franco R.</i> <i>Pablo Javier Patiño G.</i>	
	<i>Andrés Arias S.</i> <i>Julio César Orrego A.</i>	
CAPÍTULO 31	Inmunología de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana - HIV	385
	<i>María Teresa Rugeles L.</i> <i>Carlos Julio Montoya G.</i>	
CAPÍTULO 32	Inmunodeficiencias secundarias	405
	<i>Carlos Julio Montoya G.</i> <i>María Teresa Rugeles L.</i>	

Alergias

CAPÍTULO 33	Mecanismos básicos de las alergias	415
	<i>Ricardo Cardona V.</i> <i>William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 34	Anafilaxia	423
	<i>Ruth Helena Ramírez G.</i> <i>Ricardo Cardona V.</i>	
CAPÍTULO 35	Asma y rinitis alérgica	432
	<i>Jorge Mario Sánchez C.</i> <i>Ricardo Cardona V.</i>	
CAPÍTULO 36	Urticaria	444
	<i>Libia Susana Diez Z.</i> <i>Ricardo Cardona V.</i>	
CAPÍTULO 37	Dermatitis atópica	451
	<i>Ángela Zuluaga de C.</i> <i>Ricardo Cardona V.</i>	
CAPÍTULO 38	Alergia alimentaria	459
	<i>Carlos Fernando Chinchilla M.</i> <i>Ricardo Cardona V.</i>	

Enfermedades autoinmunes

CAPÍTULO 39	Autoinmunidad. El sistema inmune ataca “lo propio”	465
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 40	Artritis reumatoide	475
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 41	Otras artritis autoinmunes	483
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 42	Lupus eritematoso sistémico	485
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 43	Síndrome de Sjögren	494
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 44	Escleroderma - Síndrome antifosfolipídico	497
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 45	Enfermedades del sistema nervioso	500
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 46	Afecciones autoinmunes endocrinas	506
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 47	Enfermedades autoinmunes de la piel	512
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 48	Enfermedades autoinmunes del árbol respiratorio	517
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 49	Enfermedades autoinmunes del tracto digestivo	521
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 50	Enfermedades autoinmunes del hígado	527
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 51	Enfermedades autoinmunes cardiovasculares	530
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 52	Enfermedades autoinmunes del riñón	535
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	

CAPÍTULO 53	Enfermedades autoinmunes de los músculos	540
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 54	Enfermedades autoinmunes hematológicas	543
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 55	Enfermedades autoinmunes oftalmológicas	548
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	
CAPÍTULO 56	Poliautoinmunidad	550
	<i>Juan-Manuel Anaya C. William Rojas M.</i>	

Modulación de la respuesta inmune

CAPÍTULO 57	Inmunomodulación - Trasplantes	557
	<i>William Rojas M. Luz Elena Cano R. Beatriz Aristizábal B.</i> <i>Luis Miguel Gómez O. Damaris Lopera H.</i>	
CAPÍTULO 58	Inmunización	569
	<i>William Rojas M.</i>	
Índice analítico	577
Índice de premios Nobel de Medicina y Química que han hecho contribuciones importantes al desarrollo de la Inmunología	587

PRÓLOGO

Estimado lector, queremos hacerte partícipe del placer que experimentamos nosotros, los editores, preparando esta nueva edición del texto de inmunología. Durante tres horas cada semana por dos años y medio, nos reunimos la mayoría de nosotros para revisar todos los libros nuevos de inmunología publicados en los dos últimos años y las excelentes revistas científicas de alto impacto que se publican sobre la materia.

Del análisis y discusión del material estudiado, extractamos aquellos conceptos que a nuestro juicio, modifican algunos de los anteriores y agregan información nueva. Ese intenso e interesante trabajo nos ha permitido presentarte hoy, con orgullo, un texto muy actualizado. Hemos hecho importantes modificaciones a la edición anterior, haciendo énfasis en los siguientes aspectos: células linfoides de la inmunidad innata; avances genéticos y epigenéticos relacionados con la inmunología; importancia de la interacción del microbioma y la respuesta inmune; adelantos en el conocimiento y control terapéutico de las anormalidades en las vías de señalización de linfocitos; estudio de las nuevas citoquinas y quimioquinas, así como de sus receptores; desarrollo de nuevos biofármacos. Para hacer más fácil la lectura hemos suprimido información que puede ser fácilmente consultada en las lecturas recomendadas, las que hemos seleccionado con esmero, descartando las de más de 5 años de antigüedad, porque quisimos, como ya lo mencionamos, ofrecerte un libro actualizado y no uno de historia del desarrollo de la inmunología.

El desarrollo del conocimiento de la respuesta inmune fue muy lento hasta hace apenas siglo y medio. Si el *homo sapiens sapiens* apareció en la tierra hace 45.000 años, y en un ejercicio hipotético, condensáramos todos esos años en uno solo, en este momento estaríamos, dentro de este año hipotético, a las 12 pm del día 31 de diciembre y tendríamos que la inmunología se inició a las 6 a.m. del día 29 de diciembre con la vacunación para la viruela por Jener, pero que “el conocimiento explotó” hacia las 7 p.m. del día 30 cuando hicieron presencia simultánea (1822-1910) Pasteur, Kock, Mendel, Virchow y Ehrlich. Las funciones de la célula rectora de la respuesta inmune, el linfocito, empezaron a ser definidas a las 5:45 a.m. del día 30 de diciembre de ese supuesto año y el genoma humano se descubrió a las 10 p.m. del 31 de diciembre y hace apenas unos segundos, se descubrió la IL-38. Este ejercicio teórico tiene un propósito, indicar al estudiante la rapidez con que en los últimos años se han generado los avances en Inmunología y la necesidad de estar permanentemente atentos al desarrollo de los conocimientos científicos, cuya adecuada aplicación, beneficiará a sus pacientes, razón última de su profesión.

Bienvenido al complejo pero fascinante mundo de la inmunología.

William Rojas M.
Beatriz H. Aristizábal B.

Juan-Manuel Anaya C.
Luis Miguel Gómez O.

Luz Elena Cano R.
Damaris Lopera H.

EDITORES

William Rojas M., MD

Médico Universidad de Antioquia; Internista Universidad de Pensilvania.

Ha sido jefe del Departamento de Medicina Interna, Rector de la Universidad de Antioquia y Director de la Corporación para Investigaciones Biológicas.

Medellín, Colombia

Juan-Manuel Anaya C., MD, PhD

Profesor Titular y Director, Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

PhD en Inmunogenética, Universidad de Antioquia.

Medellín, Colombia

Luz Elena Cano R., PhD

Investigadora Titular, Unidad de Micología Médica y Experimental, Corporación para Investigaciones Biológicas.

Profesora Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia.

Medellín, Colombia

Luis Miguel Gómez O., MV, MSc

Profesor de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana.

Director de Investigación y Desarrollo, Solla S.A. Medellín, Colombia.

Próximamente obtendrá su PhD en Nutrición Animal, Universidad de Antioquia.

Medellín, Colombia

Beatriz H. Aristizábal B., MSc, PhD

Coordinadora Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Hospital Pablo Tobón Uribe.

Medellín, Colombia

Damaris Lopera H., PhD

Bacterióloga.

PhD en Biología con énfasis en Inmunomodulación,

Profesora de la Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia.

Medellín, Colombia

COLABORADORES ESPECIALES

GRUPO DE ALERGIAS DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

Ricardo Cardona Villa

Médico y Cirujano, Magister en Inmunología, Especialista en Alergología Clínica, Profesor Titular, Facultad de Medicina, U. de A. Alergólogo Clínico, IPS Universitaria, U. de A. Coordinador, Programa de Alergología Clínica, U. de A. Coordinador, Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), U. de A. Expresidente Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología 2002-2004.

Ruth Helena Ramírez Giraldo

Médica y Cirujana, U. de A. Especialista en Pediatría, U. de Caldas, Colombia. Especialista en Alergología Clínica y Docente, Facultad de Medicina, U. de A. Alergóloga Pediatra, IPS U. de A. Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), U. de A.

Carlos Fernando Chinchilla Mejía

Médico y Cirujano, Especialista en Pediatría, U. de A. Especialista en Alergología Clínica, U. de A. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, U. de A. Alergólogo Pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), U. de A.

Libia Susana Díez Zuluaga

Médica y Cirujana, Especialista en Alergología Clínica, Docente, Facultad de Medicina, U. de A. Alergóloga Clínica, IPS Universitaria, U. de A. Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), U. de A.

Ángela Inés Zuluaga de Cadena

Médica y Cirujana y Dermatóloga, U. de A. Expresidenta de la Asociación Colombiana de Dermatología. Profesora titular, Universidad CES. Fundadora y Exdirectora del Programa de Dermatología del CES. Expresidente de la Asociación Colombiana de Dermatología.

Jorge Mario Sánchez Caraballo

Médico y Cirujano, Universidad de Cartagena. Magister en Inmunología, Universidad de Cartagena. Especialista en Alergología Clínica, U. de A. Alergólogo Clínico, IPS Universitaria, U. de A. Grupo de Alergología Experimental e Inmunogenética, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia. Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), U. de A.

GRUPOS DE INMUNODEFICIENCIAS DE LA U. DE A.

I. Inmunodeficiencias Primarias

José Luis Franco R.

Médico Cirujano, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. Magíster en Inmunología, U. de A. Postdoctoral Fellow Institutos Nacionales de Salud e Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos. Doctor en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad de Antioquia e Instituto Nacional de Investigaciones del Genoma Humano, Estados Unidos. Miembro Sociedad de Inmunología Clínica, Estados Unidos, Comité de Expertos en Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas, Suiza, Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias, Miembro de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. Asociación Colombiana de Infectología. Profesor, Facultad de Medicina, U. de A. Director Grupo de Inmunodeficiencias Primarias y Director del Centro Jeffrey Modell para Diagnóstico e Investigación en Inmunodeficiencias Primarias, U. de A.

Pablo Javier Patiño G.

Médico Cirujano, Universidad Pontificia Bolivariana. Magíster en Inmunología, Doctor en Ciencias. Miembro de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. Profesor Titular, Facultad de Medicina, U. de A.

Julio César Orrego A.

Médico Cirujano, Universidad de Caldas, Manizales. Magíster en Ciencias Básicas e Inmunología y Profesor, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, U. de A. Coordinador Médico del Área Clínica del Grupo de Inmunodeficiencias Primarias. Médico Inmunólogo, Hospital Infantil Universitario de la Cruz Roja “Rafael Henao Toro” Manizales. Miembro de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. Miembro fundador y del Comité Médico de la Fundación “Diana García de Olarte” para las Inmunodeficiencias Primarias.

Andrés Augusto Arias S.

Bacteriólogo, Ms. en Inmunología y especialista en Gerencia de Laboratorio Clínico de la U. de A. Doctor en señalización celular y patologías asociadas, U. de Alcalá, España. Fellow post-doctoral de del Human B Wells Center for Pediatric Research, Indiana University. Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID). Miembro del Centro para el Diagnóstico e Investigación de Inmunodeficiencias Primarias y Profesor Asociado de la U. de A.

II. Inmunodeficiencias Adquiridas

María Teresa Rugeles L.

Bacterióloga, Colegio Mayor de Antioquia, MSc, Universidad Médica de Carolina del Sur, DSci y Profesora Titular, Grupo de Inmunovirología, Facultad de Medicina, U. de A.

Carlos Julio Montoya G.

Médico y Cirujano Universidad de Antioquia; Magister y Doctorado en Ciencias Básicas, Universidad de Antioquia. Profesor Asociado, Grupo Inmunovirología, Facultad de Medicina, U de A.

CARACTERÍSTICAS DE ESTE TEXTO DE INMUNOLOGÍA

Destinatarios. Esta edición, como todas las anteriores, está orientada a los estudiantes de pregrado y a los médicos generales interesados en actualizar sus conocimientos sobre inmunología. No es un libro para especialistas.

Actualización. Creemos haber logrado el máximo posible. Hemos revisado cuidadosamente los textos publicados entre el 2012 y 2014. De ellos hemos extraído información valiosa. Otro tanto hemos hecho con las revistas que tienen un mayor índice de impacto, que referenciaremos más adelante. Seleccionamos para lecturas recomendadas aquellos artículos de revisión escritos en los últimos años, que otorgan al estudiante una visión panorámica completa de los avances en inmunología en el último quinquenio. El tiempo transcurrido entre el cierre de edición y la impresión de esta nueva edición, fue de solo dos meses.

Revisión de cada capítulo. La totalidad de los capítulos de Inmunología Básica, han sido revisados conjuntamente por el grupo de editores en reuniones semanales. De igual manera la de los capítulos de las diferentes secciones de la parte clínica han sido efectuada por los autores de los grupos colaboradores.

Del ratón y el humano. Los humanos no somos super-ratones. Nos separamos de nuestros valiosos colaboradores en investigación hace 65 millones de años, lo que explica las numerosas e importantes diferencias entre los mecanismos inmunes de ellos y de nosotros. Para los interesados en la investigación básica que se adelanta en ratones, recomendamos acudir al libro de “*Fundamental Immunology*” de W.E. Paul, séptima edición, 2013, que dedica más de la mitad del texto a lo que ocurre en estos animales.

Colaboración de grupos especiales. Como los avances a nivel clínico son numerosos e importantes, hemos solicitado a grupos de expertos en alergias, inmunodeficiencias y enfermedades autoinmunes su colaboración para preparar “introducciones” al estudio de las áreas mencionadas. Decimos introducciones porque los expertos que hemos tenido la suerte de tener como colaboradores conocen a profundidad sus temas respectivos, pero hemos acordado con ellos no perder la orientación del texto, que como se dijo en el primer renglón de esta nota, los destinatarios son los estudiantes de pregrado.

Siglas. Para evitar confusión al revisar las lecturas recomendadas que casi en su totalidad están en inglés, no se traducen y aparecen mencionadas en la contra-carátula posterior. Sólo hemos incluido en español, unas pocas que han trascendido al argot popular.

Abreviaturas de plurales. Hemos tomado del inglés, por prácticas y claras, las relacionadas con las células del sistema inmune: Ls, para linfocitos, Mø, para macrófagos, Mas, para mastocitos, etc.

Definiciones esenciales. Todos los textos de inmunología usan en forma intercambiable los términos antígenos e inmunógenos, y así lo hicimos nosotros en las 16 ediciones anteriores. Pero llegó la hora de ser más precisos. En esta edición denominaremos **inmunógeno** toda molécula, sea proteína, lípido o carbohidrato, capaz de inducir una respuesta inmune, restringiendo el concepto de **antígeno** a las capaces de inducir la generación de anticuerpos, que sólo pueden ser proteínas.

Tercer sistema de respuesta inmune. Se ha tenido hasta ahora, que la respuesta inmune es innata o adquirida conocida también como específica. Creemos que hay una tercera que es innata pero específica contra unos pocos antígenos. Ver sección 5-VIII.

REVISTAS Y LIBROS QUE RECOMENDAMOS

Revistas

Título	Índice de impacto (2012)	Título	Índice de impacto (2012)
Inmunología básica		En inmunología clínica	
Annual Reviews Immunology.....	36,5	NEJM	51,7
Nature Reviews Immunology	33,1	Nature Reviews Cancer	35,0
Science	31,0	The Journal of allergy and clinical immunology.....	10,1
Nature Immunology.....	26,2	Te Journal of Infectious Diseases	5,8
Immunity.....	19,8	Nature Reviews Reumatology	9,7
Immunological Reviews	12,1	Journal of Reproductive Immunology 2,3	
Current Opinion Immunology.....	8,8		
Trends in Immunology.....	9,5		
Seminars in Immunology	5,9		

Libros

- Autoimmunity, From Bench to Bedside. Juan-Manuel Anaya, Yehuda Shoenfeld, Adriana Rojas-Villarraga, Roger A., Bogotá, Colombia, 2013. Levy, Ricard Cervera. Universidad del Rosario.
- Textbook of Rheumatology. Kelley's, Ninth Edition, 2013, Elsevier.
- Liver Immunology, M.E., Gershwin. Second Edition, 2013, Humana Press.
- Primary Immunodeficiency Diseases. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. 2013. Oxford University Press.
- Fundamental Immunology, W.E., Paul. Seven Edition, 2012, Lippincott-Raven.
- Immunology, Mucosal and Body Surface Defences. Andrew E., Williams, 2012, Wiley-Blackwell.
- How the Immune System Works. Lauren Sompayrac, 4Th edition, 2012, Wilew-Blackwell.
- Cellular and Molecular Immunology. Abud K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. Seventh Edition, 2012, Elsevier.
- Essential Immunology. Roitt's, 12th Edition, 2011, Wilew-Blackwell.
- The immune Response to Infection. SHE Kaufmann, RT Rouse, DL Sacks, First Edition, 2011, ASM Press.
- Alergia. R. Cardona Villa, C. Serrano Reyes, 2010, Panamericana.

Inmunología básica

Precursores de la inmunología



Antonie van Leeuwenhoek
(1632-1723)



Edward Jenner
(1749-1823)

Fundadores de la inmunología



Louis Pasteur
(1822-1895)



Gregor Mendel
(1822-1884)



Robert Koch
(1843-1910)



Charles Richet
(1850-1935)



Elie Méchnikov
(1845-1916)



Emil Adolf von Behring
(1854-1917)



Paul Ehrlich
(1854-1915)

Ver la siguiente página

PRECURSORES DE LA INMUNOLOGÍA

Antonie van Leeuwenhoek

Un vendedor de telas en Ámsterdam, gracias a su “hobby”, el pulir lentes, terminó inventando el microscopio con el cual observó por primera vez células y microbios. Pasaron casi 200 años antes de que científicos, no vendedores de telas, descubrieran con el microscopio que la causa de enfermedades infecciosas no era castigo de los dioses o maldad de los demonios, sino seres microscópicos.

Edward Jenner

Un médico rural de un pueblo de Inglaterra, observó que los ordeñadores de vacas que tenían contacto con ubres que tenían pústulas de “vacuna” en las tetas, al contagiarse de esta leve enfermedad, quedaban protegidos contra la terrible viruela de los humanos, observación que los llevó a iniciar la vacunación, que 170 años más tarde logra la erradicación de esta enfermedad.

FUNDADORES DE LA INMUNOLOGÍA

Un grupo de hombres extraordinarios: **Louis Pasteur, Gregor Mendel, Robert Koch, Charles Richet, Iliá Méchnikov, Emil Adolf von Behring, Paul Ehrlich**, que fueron contemporáneos en la segunda mitad del siglo XIX, establecieron las bases de la inmunología. A cinco de ellos les fueron otorgados cinco de los primeros siete premios Nobel en Medicina. De no haber muerto Pasteur y Mendel antes de 1900, seguramente les hubiera sido otorgado este galardón.

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

La inmunología nació grande. En 1796 Edward Jenner, inició la vacunación contra la viruela, enfermedad que afectaba al 50% de los seres humanos y mataba al 20% de ellos y con ella, logró la eliminación de esta aterradora enfermedad.

Las bases de la inmunología moderna se dieron en la segunda mitad del siglo XIX cuando un grupo de siete sabios, que fueron contemporáneos, aportaron descubrimientos trascendentales para el desarrollo de la inmunología en genética, microbiología, patología y química y las principales ciencias a fines. La importancia de la inmunología, cuyo estudio es el objetivo de este texto se resalta por el hecho de que la mitad de los premios nobel otorgados en la primera década del siglo XX fueron otorgados por aportes a la inmunología. A lo anterior se agrega que cincuenta y seis de los casi 200 premios otorgados en Medicina, hasta la fecha, han sido asignados a inmunólogos, 24 a químicos y 4 a físicos cuyos trabajos contribuyeron al enriquecimiento de esta disciplina.

Bienvenidos al maravilloso mundo de la inmunología.

Quienes inician el estudio de este texto ingresan a un mundo, que si bien complejo, es fascinante porque da respuesta a cómo logramos defendernos de los miles de patógenos que nos rodean y por qué desarrollamos alergias, afecciones autoinmunes o cáncer. Empecemos pues a disfrutar de las maravillas de la inmunología, ciencia que hace parte de todas las ciencias básicas y especialidades clínicas.

La importancia del sistema inmune es tal que nuestro genoma dedica mil genes a su regulación. Algunas de sus células, los linfocitos, **“aprenden”** en su encuentro con microorganismos patógenos

cómo desarrollar mecanismos de defensa, de los cuales guardan **“memoria”**, para emplearlos posteriormente con el fin de poder iniciar una respuesta más rápida, potente y específica, contra los patógenos que ingresan al organismo por segunda vez. Los linfocitos **“enseñan”** a otras células, los macrófagos, a activar procesos enzimáticos para **“destruir”** a los patógenos o células anormales.

Las células del sistema inmune circulan por todo el organismo, se interrelacionan con todos los tejidos y órganos y actúan sinérgicamente para defendernos de las agresiones externas e internas.

1-I RESPUESTA INMUNE

Definición. Es la acción conjunta de células y moléculas que nos defienden de las agresiones externas por agentes infecciosos y de las internas producidas por infecciones virales y por alteraciones celulares ocasionadas por el desarrollo de tumores malignos.

La respuesta inmune que se inicia de inmediato al primer contacto con un patógeno se conoce como innata y la que se desarrolla cuando no se logra eliminar el agente agresor, o este ingresa por segunda vez, se llama adquirida.

Inmunidad innata

Es el conjunto de mecanismos que constitutivamente actúan contra todos los microorganismos patógenos desde el primer contacto con ellos. Es inmediata y no específica por cuanto no diferencia la clase o especie del agresor y no deja memoria del encuentro con él. Si no logra controlarlo, induce una serie de procesos que llevan al desarrollo de

la inmunidad adquirida (figura 1-1). Tiene los siguientes componentes:

- Factores constitutivos.
- Barreras naturales.
- Moléculas de reconocimiento.
- Células.
- Sistemas enzimáticos.
- Fagocitosis.
- Inflamación.

Inmunidad adquirida

Se inicia con la presentación a los linfocitos (Ls) de moléculas extraídas de un patógeno para estimularlos a que inicien una respuesta de defensa específica contra este. Los Ls “aprenden” a reconocer y atacar lo extraño en un proceso que toma de siete a 10 días y gracias al cual desarrollan mecanismos para destruir el patógeno. El L guarda memoria de cómo activar esos mecanismos para lograr responder de una manera más rápida, eficiente y específica contra el patógeno que entre por segunda vez al organismo. Este tipo de inmunidad se conoce también como específica. En este texto usaremos la denominación de “inmunidad adquirida”.

Hacen parte de esta clase de inmunidad:

- Las células que presentan a los Ls las moléculas conocidas como antígenos (Ag), que tienen la capacidad de activarlos.
- Una clase de L conocidos como LT, que se originan en la médula ósea, maduran en el timo y se convierten en células productoras de moléculas conocidas como citoquinas.

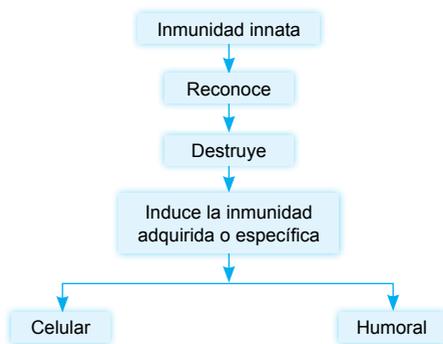


Figura 1-1. Clases de inmunidad.

- Otra clase de L que maduran en la médula se conocen como LB; al ser activados producen anticuerpos (Ac), moléculas que ayudan a la destrucción de los patógenos.
- L de memoria que guardan información del primer encuentro con un microorganismo. La inmunidad adquirida puede ser activa o pasiva (figura 1-2).

Inmunidad activa

Es la que se desarrolla en el curso de una enfermedad infecciosa y de la cual se guarda memoria. Este tipo de inmunidad explica la resistencia que se adquiere contra enfermedades infecciosas, gracias a la cual la persona que sufre la infección queda protegida de por vida contra el mismo germen. La inmunidad activa contra determinada infección, se puede adquirir sin sufrir la enfermedad, por medio de la vacunación contra ella, que “enseña” al sistema inmune a defenderse del microorganismo.

Las vacunas están compuestas por microorganismos muertos o inactivados o por toxinas que estimulan al sistema inmune, pero que no producen enfermedad o si lo hacen, esta es subclínica.

Inmunidad pasiva

Es el proceso de defensa que se logra contra enfermedades infecciosas mediante el empleo de anticuerpos protectores producidos en otro individuo de la misma especie o de una especie diferente. Por este método es posible evitar el desarrollo de una enfermedad en una persona infectada cuyo sistema inmune no ha tenido tiempo de desarrollar mecanismos de defensa o que carece de la posibilidad de hacerlo. También posibilita tratar una infección en curso para hacerla menos fuerte o duradera. Este mecanismo es el responsable de la defensa del niño



Figura 1-2. Inmunidad adquirida.

contra una serie de procesos infecciosos en sus primeros meses de vida, gracias a los Acs que recibe de la madre a través de la placenta, o por medio del calostro y la leche.

Alergia y autoinmunidad

El estudio de los mecanismos inmunológicos ha permitido esclarecer la fisiopatología de afecciones que no ocurrirían si el sistema inmune funcionara siempre en forma adecuada. Cuando este reacciona contra agentes externos no patógenos como pólenes de flores o caspas de animales, se generan las alergias. Cuando por defecto reacciona contra componentes propios del organismo da origen a las afecciones autoinmunes (figura 1-3).

1-II ÓRGANOS Y CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

Los órganos del sistema inmune son aquellos en los que se generan, maduran e interactúan las células que lo conforman. Se dividen en primarios, secundarios y terciarios. Los primarios son la médula ósea, en donde se producen casi todas las células del sistema inmune, y el timo, en donde maduran y se seleccionan diversas subpoblaciones de LsT.

Los órganos linfoides secundarios son los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas y las placas de Peyer. Por los canales linfáticos y por la sangre llegan a los ganglios las células que traen la información captada por las células fagocíticas en la piel o en las mucosas. En ellos los Ls reciben la información de la llegada de un microorganismo a la interfaz con el medio externo. Al ser activados inician su transformación en células productoras de citoquinas o de Acs. En el bazo se filtra la san-

gre de todo lo extraño para destruirlo e iniciar una respuesta inmune.

Se llaman órganos linfoides terciarios a las neoformaciones de acúmulos linfoides que se generan en las infecciones crónicas y en las afecciones autoinmunes.

Células del sistema inmune

El origen y maduración de las células del sistema inmune está coordinado por la interacción de unas moléculas, las citoquinas, con sus receptores. Al salir de la médula ósea, donde se originan todas ellas, entran a la circulación en la sangre, para pasar luego a los tejidos y órganos linfoides secundarios, a donde ingresan atraídas por moléculas especiales, las quimioquinas, que se unen a receptores específicos presentes en sus membranas.

Varias células especializadas participan en los diferentes mecanismos de defensa. De la célula madre o pluripotencial de la médula ósea, bajo el influjo de diferentes factores de maduración y transformación, se originan dos líneas especiales: la mieloide y la linfóide.

La línea mieloide da origen a los polimorfonucleares neutrófilos, PMNs, a los monocitos, Mø, que se estudian en detalle en el capítulo de la fagocitosis (cáp. 4), a las células dendríticas, DCs (*dendritic cells*), que con los macrófagos, Mø, derivados de los Mø, cumplen la función de llevar a los órganos linfoides secundarios las moléculas extrañas captadas en la periferia. Las estudiaremos en el capítulo de presentación de Ags (cáp. 8). Pertenecen también a la línea mieloide los eosinófilos, Eos, basófilos, Bas y mastocitos, Mas, que participan en la iniciación o refuerzo del proceso de inflamación (cáp. 7) (figura 1-4).

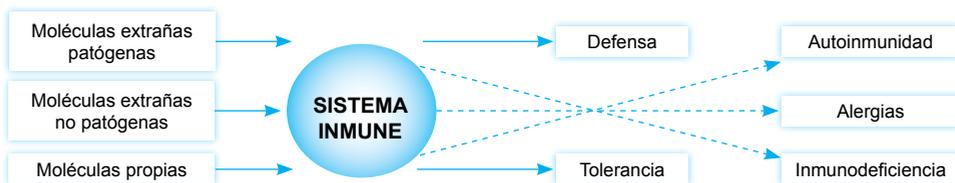


Figura 1-3. Efectos de la respuesta inmune. En condiciones normales el sistema inmune reconoce lo extraño y lo ataca. Si tiene deficiencias no logra reconocer o destruir al agresor. Si no aprende a reconocer y respetar las moléculas propias puede atacarlas generando enfermedades autoinmunes. Si reacciona contra antígenos no patógenos produce procesos alérgicos.

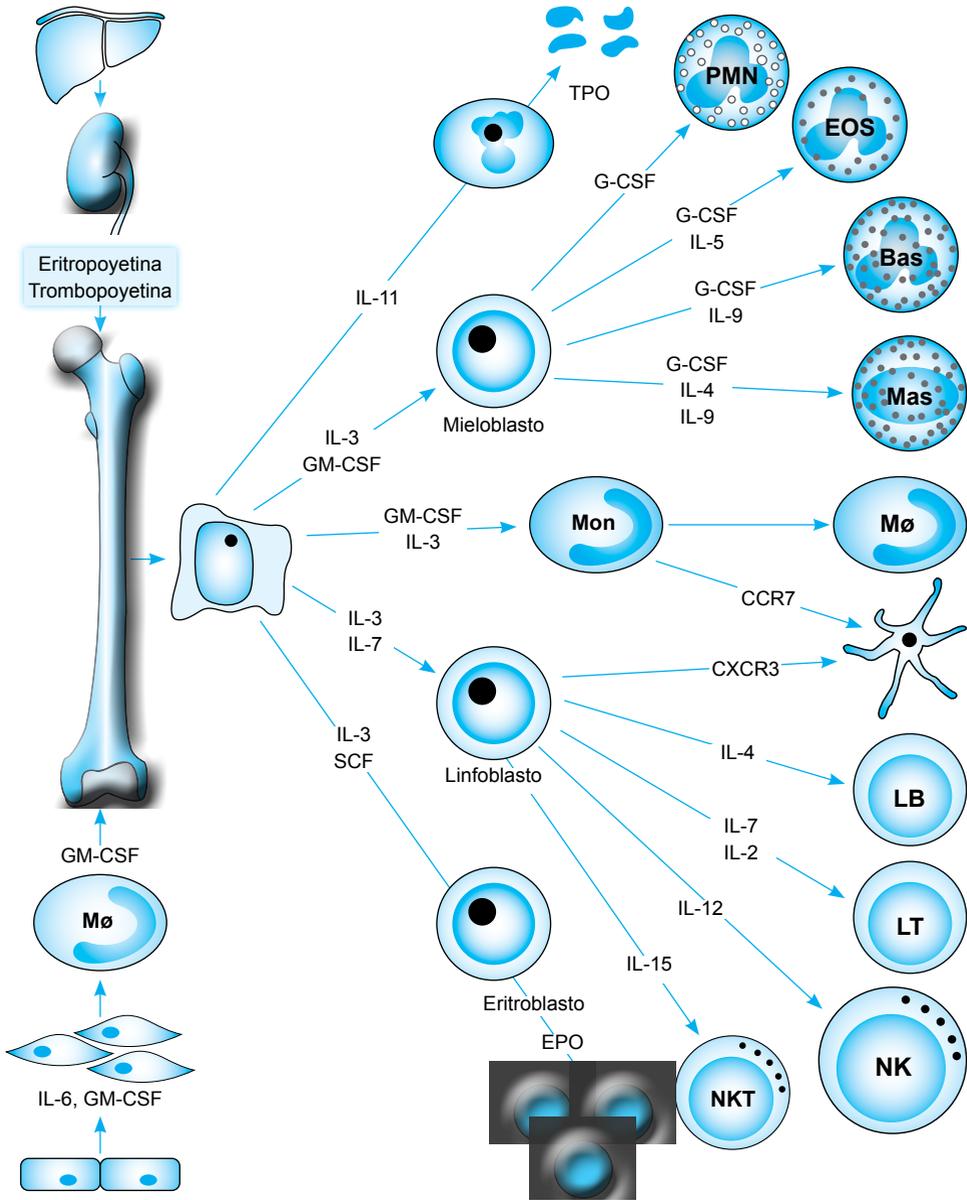


Figura 1-4. Origen de las células del sistema inmune. La mayoría se origina de la célula madre o pluripotencial en la médula ósea por acción de diferentes moléculas conocidas como citoquinas, algunas de las cuales, las interleuquinas, ILs, actúan como factores formadores de colonias y generan la línea mieloide. La IL-3 genera la línea mieloide y la IL-7, la linfoide. Algunas de estas citoquinas son producidas por las células del estroma medular tanto que otras lo son por diferentes células del sistema. En la figura, sobre cada tipo de célula se indican las citoquinas que participan en su generación. Las células dendríticas tienen diferentes orígenes y fenotipos, los más importantes son: los mielocitoides y los plasmocitoides que derivan de las líneas mieloide y de los LsB. TPO, trombopoietina. SCF, esteem cero estimulación. Factor EPO, eritropoyetina.

La línea linfoide da origen a las células asesinas naturales, NK (*natural killer*), que atacan directamente a los microorganismos que intenten invadir el organismo y a las células infectadas por virus o alteradas. Los LsT dan origen a subpoblaciones que, directamente o por medio de citoquinas, atacan a los patógenos. Los LsB son responsables de la producción de Acs.

Otras células que participan en algunos de los mecanismos de defensa

Eritrocitos. Capturan complejos inmunes, compuestos por la unión de antígenos y anticuerpos y los transportan al hígado y al bazo en donde son catabolizados y desactivados para evitar que ejerzan efectos nocivos.

Células epiteliales. Son el componente estructural de las barreras externas, piel y mucosas. Son productoras de moléculas que atacan microorganismos y estimulan las células específicas del sistema inmune.

Células endoteliales. Forman el recubrimiento interno de los vasos y participan en el control de la circulación de los leucocitos por medio de la expresión de moléculas de adherencia que al interactuar con sus ligandos, presentes en los leucocitos, permiten el tránsito de estos de la sangre a los tejidos (ver cáp. 3).

Plaquetas. Participan activamente en los mecanismos de coagulación e inflamación y en la producción de diferentes citoquinas que ayudan a la regulación de la inmunidad innata.

1-III COMPONENTES CELULARES Y TISULARES DE LA RESPUESTA INMUNE

Citoesqueleto. Es la estructura intracitoplasmática responsable de los movimientos de traslación de los leucocitos y de las moléculas y estructuras dentro del citoplasma. Está constituido por una serie de proteínas que forman fibras y microtúbulos.

Matriz extracelular. Constituye una parte importante de todos los tejidos y sirve de soporte a las células que los integran. Está formada por polisacáridos y fibras proteicas como colágeno, elastina, laminina y fibronectina. Algunas de estas generan los proteoglicanos a los cuales se anclan las células por medio de las integrinas, moléculas que interactúan con el citoesqueleto y que serán estudiadas más adelante (figura 1-5).

La matriz sirve de soporte a los leucocitos que salen del torrente circulatorio a cumplir funciones de defensa en los tejidos a donde haya ingresado un patógeno.

Membranas basales. Son estructuras especializadas de la matriz extracelular que permiten la com-

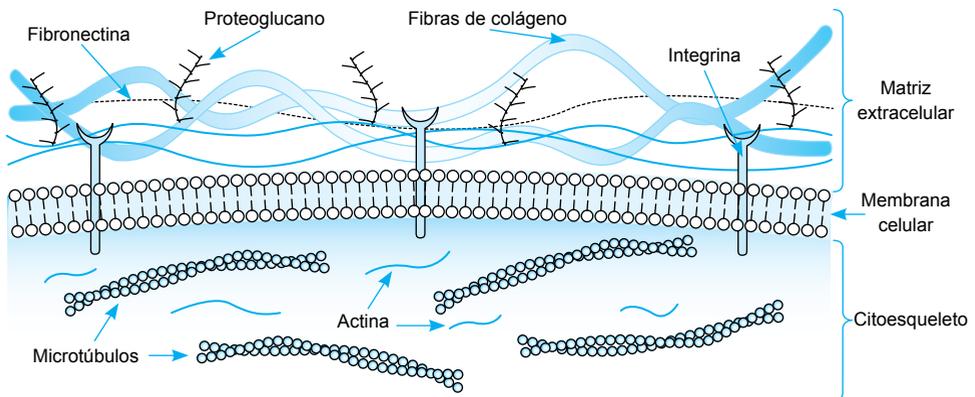


Figura 1-5. Matriz extracelular. En el espacio extracelular se observan las fibras de colágeno, fibronectina y proteoglicanos. En el interior de las células, las de actina.

1

Generalidades y definiciones

partimentalización de los tejidos y que captan mensajes para transmitirlos al endotelio vascular o a las células que tienen contacto con ellas. Las integran fibras de colágeno IV, laminina y proteoglicanos.

Uniones celulares. Las células pueden estar unidas entre sí o a las láminas basales por medio de alguna de las siguientes estructuras:

1. **Uniones estrechas.** Están presentes entre las células epiteliales que separan compartimientos que contienen líquidos e impiden el paso de estos y el de moléculas de gran tamaño (figura 1-6).
2. **Desmosomas.** Estructuras que unen fuertemente las células entre sí pero dejan espacios entre ellas. Las estructuras de unión están formadas por varias moléculas proteicas que pasan de una célula a la vecina y en el citoplasma de esta se anudan con otras moléculas que forman placas intracitoplasmáticas. Sus defectos son responsables de varias manifestaciones de enfermedad cutánea como la formación de bulas (figura 1-6).
3. **Uniones de conexión.** Constituidas por moléculas de conectinas que forman tubos que van de una célula a otra vecina y que permiten el paso de iones y moléculas de pequeño tamaño (figura 1-6).
4. **Nanotúbulos.** Estructuras de un diámetro de 50 a 200 nm cuya longitud puede superar varias veces el diámetro de una célula. Permiten el paso activo de algunos organelos de una célula a otra, pero no de moléculas (figura 1-7).

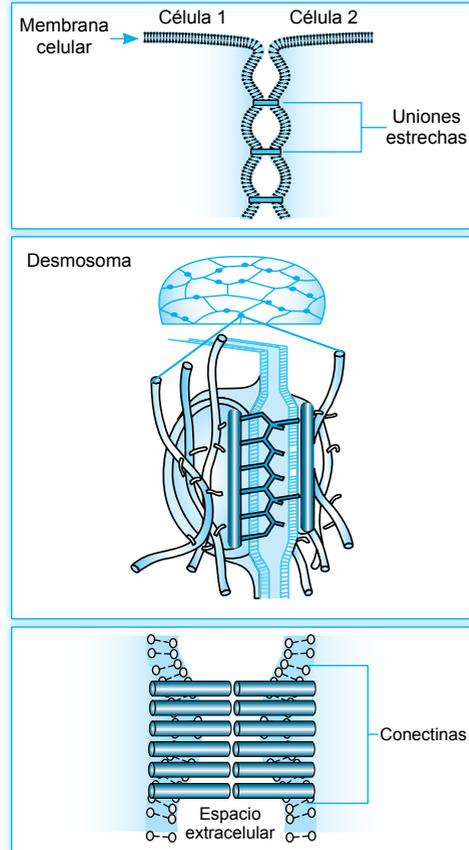


Figura 1-6. Uniones estrechas, desmosomas y conectinas. Las dos primeras aseguran las uniones estrechas entre células epiteliales. Las conectinas forman microtúbulos que permiten la comunicación entre citoplasmas de células adyacentes.

Antígenos de histocompatibilidad. MHC (*major histocompatibility complex*). Moléculas que presentan a los Ls los Ags proteicos.

CD. Son muy numerosas las moléculas de membrana que facilitan la comunicación entre las células, se identifican con la sigla CD (*cluster of differentiation*) seguida de un número. Se conocen más de 300 diferentes. Las principales moléculas que “llevan mensajes a las células” se conocen como interleuquinas, cuya sigla IL está seguida igualmente por un número, se han descrito 38 diferentes. Mencionaremos muchas de estas CDs e ILs a lo

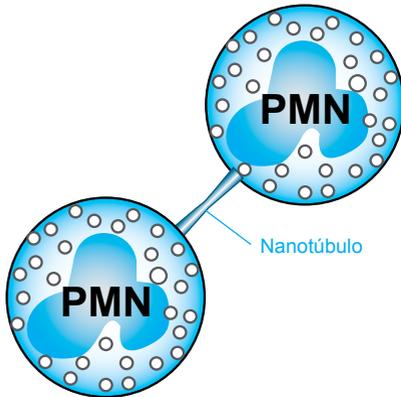


Figura 1-7. Nanotúbulos. Establecen uniones entre células separadas. Estas estructuras facilitan el tránsito selectivo de vesículas, pero parece que impiden el de pequeñas moléculas. Tomado del doctor Hans-Hermann Gerdes. *Science*, 303: 1007, 2004.

largo de este texto y de acuerdo a su función se resaltarán en tablas y figuras. En el capítulo 14 se presenta una síntesis de todas las citoquinas.

Algunas de estas moléculas de reconocimiento tienen la capacidad de unirse a proteínas, carbohidratos o lipopolisacáridos presentes en las membranas de los microorganismos. Otras reconocen moléculas producidas por las células del sistema inmune como Acs y citoquinas y al unirse a ellas fortalecen el funcionamiento de esas células. Otras interactúan con hormonas y factores de crecimiento.

Antígeno (Ag). Es toda molécula proteica presente en microorganismos o células, que tiene la capacidad de inducir la producción de un anticuerpo.

Anticuerpos (Ac). Son proteínas producidas por las células plasmáticas derivadas de los LsB. El organismo produce un Ac distinto para cada Ag, lo que hace que la reacción antígeno-anticuerpo, Ag-Ac, sea específica.

Citoquinas. Son moléculas proteicas secretadas por diversas células y que actúan como reguladoras del funcionamiento de otras. Varias son produci-

das por células del sistema inmune y actúan sobre otras células del mismo sistema por lo cual se conocen como interleuquinas (ILs).

Quimioquinas. Son un grupo de citoquinas responsables de atraer las diferentes células del sistema inmune al lugar requerido para asegurar una adecuada respuesta de defensa.

Moléculas de adherencia. Tienen la función de favorecer la unión de los diferentes leucocitos a las células del endotelio vascular y a la matriz extracelular para facilitar su migración de la sangre al lugar de una agresión por un patógeno (se estudian en el capítulo 3).

Inmunógeno. Es toda molécula extraña al hospedero con capacidad de generar una respuesta inmune de defensa.

1-V SISTEMAS ENZIMÁTICOS

Sistema del complemento. Está constituido por un conjunto de proteínas del plasma, que se activan enzimáticamente y en cascada y que amplifican la respuesta inmune al aumentar la fagocitosis, iniciar un proceso inflamatorio y destruir por acción directa gérmenes y células (se estudia en detalle en el capítulo 6).

Sistema de la coagulación. Es el conjunto de proteínas cuya principal función es la hemostasis para evitar la pérdida de sangre por la ruptura de un vaso. Además, la fibrina forma un gel alrededor de lo extraño, para aislarlo y evitar su propagación si es un microorganismo.

Sistema de las kininas. Es un complejo enzimático que interactúa con los dos sistemas anteriores para incrementar la respuesta inflamatoria al aumentar la permeabilidad capilar.

1-VI MECANISMOS ESPECIALES

El sistema inmune emplea múltiples mecanismos de defensa. Los principales son: unos encargados

de llevar al interior de las células moléculas que porten un mensaje y otros que complementan y amplían la respuesta inmune como el sistema del complemento y el proceso de inflamación.

Endocitosis

El ingreso a las células de microorganismos, macromoléculas y moléculas pequeñas puede ocurrir por tres mecanismos diferentes: fagocitosis, macropinocitosis y endocitosis mediada por moléculas de clatrina.

Fagocitosis. Es el mecanismo por el cual los PMNs, Mø y DCs capturan e ingieren microorganismos y moléculas extrañas para destruirlos (se estudia en el capítulo 4).

Macropinocitosis. Es el proceso por el cual las células dendríticas interiorizan macromoléculas para poder procesarlas y acoplarlas a otras encargadas de presentarlas a los Ls. Este proceso se inicia con la protrusión de un velo que al doblarse sobre la membrana celular forma una cavidad en la cual queda atrapada la molécula que va a ser interiorizada.

Endocitosis por la formación de caveolas. Por este proceso la célula obtiene las proteínas y lípidos que requiere mediante la formación de pequeñas vesículas. Una vez que la molécula que va a ser ingerida ha establecido contacto con su receptor específico, una molécula, la ampifisina, presente en la cara interna de la membrana, inicia la invaginación de la misma en un proceso en que participan otras moléculas para formar una bolsa dentro de la cual se ubica la molécula que se requiere en el interior de la célula. Una de estas moléculas, la clatrina, forma, al polimerizarse, un polihedro que es cerrado por otra proteína, la dinamina (figura 1-8).

Inflamación. Es el conjunto de mecanismos por los cuales los tejidos vivos se defienden contra moléculas, gérmenes y factores físicos, para aislarlos, excluirlos o destruirlos y reparar los daños ocasionados por el factor agresor. Se acompaña del reclutamiento de células y moléculas del sistema inmune en el lugar de la agresión (se estudia en el capítulo 7).

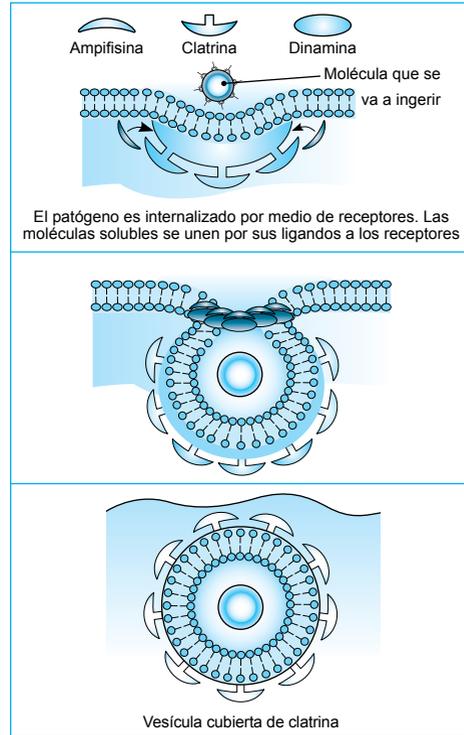


Figura 1-8. Endocitosis por formación de caveolas.

Tolerancia. Mecanismo por el cual se eliminan o inactivan Ls que conservan la capacidad de reaccionar contra lo propio. Este mecanismo evita el desarrollo de procesos autoinmunes (se estudia en el capítulo 15).

Presentación de Ags. Es el mecanismo por el cual los Mø, DCs, LsB y células dendríticas foliculares, conocidos como células presentadoras de Ags, los exponen por medio de moléculas especiales a los Ls para inducir en ellos una respuesta específica contra esos Ags (ver capítulo 8).

1-VII SEÑALIZACIÓN

Cuando una molécula que lleva un mensaje se une a su receptor, promueve en el citoplasma una vía de señalización que lleva al citoplasma instrucciones para cambiar el comportamiento de la célula,

como incrementar su movilidad o inducir la degranulación para expulsar moléculas previamente fabricadas y almacenadas por la célula. El mensaje puede llegar al núcleo para activar o reprimir determinados genes. La señalización comienza con la unión de un receptor con su ligando lo que induce una modificación en la porción intracelular del receptor que le permite interactuar con otras moléculas presentes en el citoplasma como quinasas de tirosina, tyrosine kinase que fosforilan (activación de proteínas) o fosfatasa que desfosforilan, (desactivan proteínas). La fosforilación permita la interacción con otras moléculas con lo cual se inician cascadas de activación con las consecuencias arriba mencionadas. En capítulos posteriores veremos en detalle cómo es la señalización en los diferentes leucocitos.

La señalización tiene los pasos que aparecen en la **figura 1-9**:

1. Unión de una molécula mensajera a un receptor de membrana.
2. Activación de moléculas intracitoplasmáticas conocidas como quinasas de proteínas, PK, que generan cascadas de señalización.

3. La activación de las PK permite el acoplamiento a ellas de una de las varias STAT (*signal transduction and transcription*), que se encargan de llevar al núcleo el mensaje para activar genes productores de citoquinas, quimioquinas o anticuerpos, según la célula que sea activada.

Expresión de genes. Se creyó hasta el año 2000 que el genoma humano poseía más de 100.000 genes. Hoy se sabe que solo cuenta con unos 20.000, pero que estos pueden generar más de 90.000 proteínas diferentes gracias a un mecanismo especial de edición del RNA, y generar moléculas ARNm (RNA mensajero) cada una de las cuales inducirá la producción de una proteína. Por este mecanismo un solo gen puede generar hasta tres proteínas diferentes.

Apoptosis. Conocida también como muerte programada. Ocurre normalmente cuando una célula ha cumplido su ciclo vital o es inducida a morir prematuramente por diferentes mecanismos. Esta clase de muerte celular, contrario a la

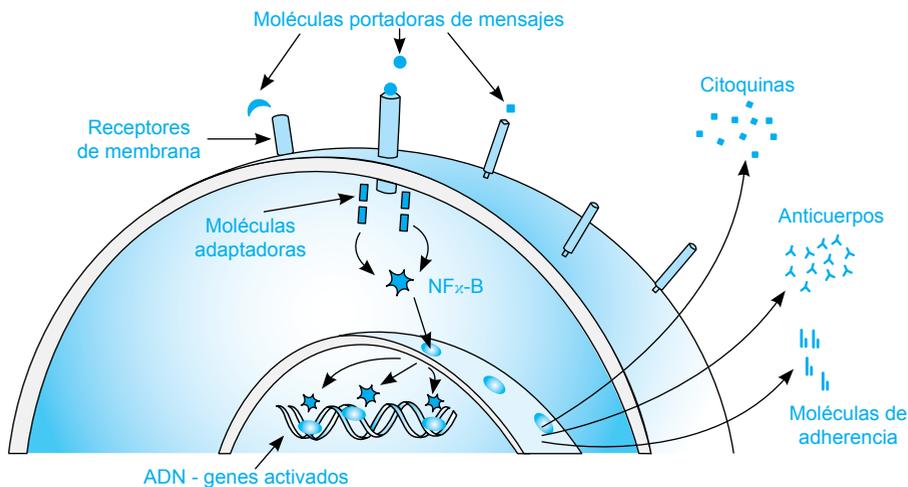


Figura 1-9. Mecanismo básico de señalización. El medio ambiente se manifiesta en la respuesta inmune, por medio de moléculas que llevan mensajes a las células. Estas señales son captadas por receptores específicos ubicados en la membrana celular. Luego de la unión de la señal a su receptor, se inicia la activación, por fosforilación de diferentes proteínas intracitoplasmáticas que llevan la señal al núcleo mediante la activación de factores de transcripción encargados de unirse al ADN para activar la expresión de determinados genes productores de citoquinas, moléculas de adhesión, mediadores de la inflamación o anticuerpos.

producida por lisis, no libera enzimas tóxicas, por lo cual no da lugar a inflamación ni genera daño tisular. Ver cap. 16.

I-VIII TRÁFICO DE MOLÉCULAS A TRAVÉS DEL CITOPLASMA Y DE LA MEMBRANA CELULAR

La membrana celular tiene receptores que le permiten capturar nutrientes y señales de activación para ser transmitidas al citoplasma y núcleo, e inducir la producción y secreción de moléculas portadoras de mensajes para activar células y sistemas responsables de la defensa.

Las proteínas sintetizadas en el retículo endoplásmico son empacadas en vesículas para ser llevadas a: los lisosomas, gránulos secretores, o directamente a la membrana celular para ser secretadas. El citoesqueleto participa activamente en la movilidad y secreción de las vesículas.



James E. Rothman Randy W. Schekman Thomas C. Südhof

Merecen el Nobel en 2013 por el descubrimiento de la maquinaria que regula el tráfico de vesículas, importante sistema de transporte interno de las células.

I-IX MÉTODOS PARA EL ESTUDIO DEL SISTEMA INMUNE

El desarrollo del sistema inmune se ha nutrido de la genética, microbiología, bioquímica y biología molecular. A su vez ha hecho grandes aportes a las áreas mencionadas y a otras del conocimiento médico y en forma muy especial a la salud pública con el desarrollo de vacunas que han salvado millones de vidas y permitido la eliminación de una de las infecciones más aterradoras, la viruela. Igualmente ha permitido la casi erradicación de la poliomielitis y posiblemente logrará eliminar el sarampión en las próximas décadas. Son bien importantes los aportes de la inmunología al avance

en el conocimiento y manejo de alergias, afecciones autoinmunes, cáncer, trasplantes, biología de la reproducción e inmunodeficiencias (figura 1-10).

Gracias a los avances en biología molecular e ingeniería genética ha sido posible desarrollar técnicas para comprender los mecanismos del sistema inmune. Veamos las más importantes.

Manipulación de genes



Sir Martin J. Evans Oliver Smithies Mario R. Capecchi

El premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2007 les fue otorgado a M. Evans, O. Smithies y M. Capecchi, por el desarrollo de métodos para lograr suprimir la expresión de un gen, introducir uno nuevo en el genoma o modular la expresión de otros. Estos extraordinarios logros, obtenidos en experimentación en animales, empiezan a tener aplicaciones en los humanos.

Ratones “knock-out”. Son aquellos en los que se produce artificialmente la delección de un gen para estudiar las consecuencias de la carencia de determinada proteína. Con este procedimiento se ha logrado establecer, por ejemplo, la función de una citoquina o de un receptor determinado.

Organismos transgénicos o “knock-in”. Son aquellos en los que se ha introducido un gen específico. El gen en estudio se aísla y se inserta en una bacteria o levadura, para que produzca una citoquina o cualquiera otra proteína de los centenares de moléculas que participan en la respuesta inmune.

El poder disponer de esta clase de ratones facilita definir la función de determinada molécula y ha abierto las puertas para aplicaciones terapéuticas en afecciones debidas a la carencia o baja expresión de alguna de ellas.

Terapia génica. Por métodos de ingeniería genética es factible introducir un gen en determi-

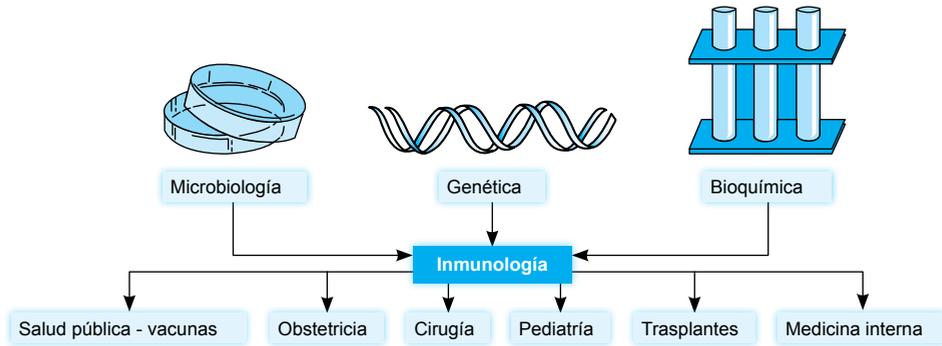


Figura 1-10. Interacciones entre las ciencias básicas y la inmunología y entre esta y las clínicas. La microbiología, genética y bioquímica constituyen la base para el desarrollo de la inmunología. A su vez esta ha sido brazo fundamental de la salud pública por medio de las vacunas que han salvado millones de vidas y no hay especialidad clínica en cuyo desarrollo no haya habido aportes importantes de la inmunología.

nadas células de un individuo que tenga una enfermedad debida a la falta o mutación de aquel y corregir el defecto o carencia genética. Por este método se ha logrado curar varias inmunodeficiencias.

Moléculas de RNA. Recientemente se ha identificado una gran diversidad de moléculas de ARN, (RNA en inglés), scnRNA, snRNA, snoRNA, rasi RNA, tasiRNA, natsirRNA y pirRNA. Unas de estas controlan la expresión de diferentes genes, así como el nivel de las proteínas que ellos generan. Cada vez se encuentran más asociaciones entre ellas y el desarrollo de diferentes tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes. La manipulación de estas moléculas abre la puerta para el desarrollo de nuevas terapias porque puede permitir bloquear o disminuir la expresión de determinada proteína.

Microarreglos o “biochips”. Los avances en el descubrimiento del mapa genético del ser humano, de animales y de microorganismos, han permitido el desarrollo de un nuevo y poderoso instrumento que permite definir qué genes se activan y cuáles se desactivan en los diferentes procesos inmunes y diseñar la manera de controlar esos procesos. Están disponibles microarreglos para aplicaciones clínicas. Uno de ellos permite evaluar simultáneamente varios miles de genes y hacer diagnósticos precisos y predecir que afecciones sufrirá una persona, o definir cuál tratamiento debe emplearse para su control.

Asociaciones en el genoma, GWA (genome-wide association). Es un proyecto internacional que ha catalogado los haplotipos a lo largo del genoma humano, después de analizar más de tres millones de SNAP (*single nucleotide polymorphisms*) ha permitido crear el “Hap Map” disponible en la web y que está permitiendo detectar los factores de riesgo para muchas enfermedades. Con este instrumento se logró en 2007 identificar más factores de riesgo relacionados con enfermedades que en todos los años anteriores, desde cuando se inició el estudio de la genética.

Proyecto para el estudio del sistema inmune del humano. (*Human Immunology Project*). Está orientado a lograr un adecuado conocimiento de cómo funciona el sistema inmune del humano en condiciones normales y en las enfermedades. Bienvenido este proyecto. Gran parte del estudio de la respuesta inmune se ha hecho en investigaciones en ratones. Debemos recordar, como bien lo dice Sompayrac, los humanos no somos megaratones y evolutivamente nos separan 65 millones de años. Mucho de lo descubierto en el ratón no aplica al humano y viceversa.

Proyecto ENCODE, (*The Encyclopedia of DNA Elements*), es uno multicéntrico orientado a elaborar un mapa de las regiones de transcripción, factores asociados a la transcripción, estructura de la cromatina y modificación de histonas. Este pro-

yecto está permitido asignar funciones bioquímicas al 80% del genoma que está por fuera de las regiones que codifican para proteínas, y que hasta hace pocos años eran consideradas como “chatarra”.

Anticuerpos monoclonales (AcMc). Son Acs contra Ags específicos, producidos en hibridomas, conjuntos de células que se originan de la fusión de una célula plasmática productora de un Ac determinado con células de un mieloma de ratón. Se pueden cultivar en el laboratorio lo que permite “cosechar” las Acs que producen (ver Cap. 56).

Proteómica. Es el estudio de las diferentes proteínas para establecer cuál es su participación en el funcionamiento de determinado mecanismo de defensa. Se abren así las puertas para antagonizar algunas de ellas o bloquear su receptor, con Acs-Mcs, para modificar el curso de una enfermedad.

Microscopía intravital. Su empleo está permitiendo la observación *in vivo* de las células del sistema inmune y sus movimientos dentro de los tejidos. Además con la reciente incorporación de discos giratorios y el microscopio de dos fotones se está pudiendo observar el comportamiento de las células dentro de los órganos.

La citometría de flujo. Es un excelente sistema para separar y estudiar las diferentes células del sistema inmune. Permite identificar el fenotipo y funcionamiento de las subpoblaciones de Ls, Mø, Mons y granulocitos. Ver 18-II.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ** O’Shea JJ, Holland SM and Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, Immunodeficiency and Cancer. *NEJM*, 368: 161-70, 2013.
- ** Takamatsu H and Kumanogoh A. Diverse roles for semaphorin-plexin signaling in the-immune system. *Trends in Immunology*, 33: 127-35, 2012.

- ** ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 489: 57-74, 2012.
- *** kMaecker HT, McCoy JP and Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for Human Immunology Project. *Nat Rev Immunol*, 12: 191-200, 2012.
- * Lingwood D, Simons K. Lipid Rafts As a Membrane-Organizing Principle. *Science*, 327: 46-50, 2010.
- ** Leslie M. Beyond Clotting: The Powers of Platelets. *Science* 328: 562-4, 2010.
- ** Muller KL. Recognizing the First Responders. Special Section, *Science* 327: 283-300, 2010.
- *** Weizman F, et al. Development of Monocytes, Macrophages and Dendritic Cells. *Science* 327: 656-61, 2010.
- ** Drmanac R, et al. Human Genome Sequencing Using Unchained Base Reads on Self-Assembling DNA Nanoarrays. *Science* 327: 78-81, 2010.
- *** Chaplin DD. Overview of the immune response. *J.Allergy Clin Immunol*, 125: S2-23, 2009.
- *** Akira S. Innate immunity to pathogens: Diversity in receptors for microbial recognition. *Immunological Reviews*, 277: 5-8, 2009.
- *** Xavier RJ, Rioux JD. Genoma-wide association studies: a new window into immune-mediated diseases. *Nature Reviews Immunology* 8: 631-43, 2008.
- ** Manis JP. Knock Out, Knock In, Knock Dawn. Genetically manipulated Mice and the Nobel Prize. *NEJM* 357: 2426-29, 2007.
- *** Vinson VJ. Protein at work (Tools for Biochemistry). *Science*. 312: 211-31, 2006.
- ** Sansonetti PJ. War and Peace at Mucosal Surfaces. *Nature Reviews Immunology*, 4: 953-60, 2004.

Inmunidad innata

En esta sección estudiaremos los mecanismos principales de la inmunidad innata o natural que es la primera en responder al ataque de los patógenos que traspasan alguna de las barreras naturales de nuestro organismo.

En los procesos de defensa participa una serie de células, los leucocitos, que circulan en la sangre y que deben pasar a los tejidos cuando un patógeno, u otro agente agresor, penetra a ellos. Veremos la eficiente interacción entre una gran variedad de moléculas y las células del sistema inmune y de estas con el endotelio vascular que controla su paso a los tejidos.

Varios de los leucocitos tienen la capacidad de reconocer microorganismos, células, o moléculas extrañas, fagocitarlas, destruirlas y seleccionar los residuos más inmunogénicos para presentarlos a los linfocitos e inducir una respuesta inmune adquirida o específica.

Un sistema enzimático, el complemento, perfecciona y amplifica la respuesta inmune innata y refuerza la inducción de la adquirida.

Actuando en forma conjunta y simultánea todas las células del sistema inmune innato y las moléculas producidas por ellas desencadenan el mecanismo de inflamación, para asegurar que al lugar de la agresión lleguen oportunamente y en cantidad adecuada, todas las células y moléculas requeridas para una pronta respuesta inmune.

Capítulo 2

Elementos constitutivos, barreras naturales, células, moléculas y sistemas enzimáticos

2

Capítulo 3

Por qué, a dónde y cómo circulan los leucocitos

3

Capítulo 4

Fagocitosis

4

Capítulo 5

Células linfoides de la inmunidad innata

5

Capítulo 6

Sistema del complemento

6

Capítulo 7

Inflamación

7

Elementos constitutivos, barreras naturales, células, moléculas y sistemas enzimáticos

Capítulo 2

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

2-I GENERALIDADES

Definición. La inmunidad innata está conformada por un conjunto de mecanismos de defensa que actúan contra los microorganismos patógenos, desde el primer contacto con ellos, para evitar que ingresen al organismo, o si ya lo han hecho, destruirlos o controlarlos. De no lograr su control en el primer contacto se inicia una respuesta más sofisticada que se conoce como inmunidad adaptativa o adquirida, término este último, que nosotros emplearemos a lo largo de este texto. La estudiaremos en la segunda sección.

Evolutivamente la inmunidad innata aparece antes que la adquirida y es similar en todos los vertebrados. Su acción se inicia rápidamente y actúa de inmediato al detectar un patógeno. La respuesta no es selectiva y ataca por igual a todas las bacterias patógenas sean grampositivas o gramnegativas. En los invertebrados la inmunidad innata es suficiente para la defensa contra agresores externos, pero en los vertebrados suele ser necesaria la participación de la inmunidad adquirida para complementar y perfeccionar la respuesta inmune. Esta última es de desarrollo lento pero muy selectiva, guarda memoria del “programa” de defensa desarrollado durante este primer encuentro y lo activa rápidamente ante un nuevo ingreso del mismo patógeno.

Toda especie animal nace con cierto grado de resistencia a muchos de los agentes patógenos que encuentra en su medio ambiente, sin haber experimentado un proceso previo de entrenamiento o aprendizaje. La inmunidad innata tiene los componentes que se resumen en la [tabla 2-1](#) en la que se presentan las principales diferencias entre las inmunidades innata y adquirida.

2-II ELEMENTOS CONSTITUTIVOS

Cada especie, raza o individuo, tiene características constitutivas y mecanismos especiales de defensa, que explican las diferencias de susceptibilidad o resistencia a determinados microorganismos patógenos ([tabla 2-2](#)).

Inmunidad de especie. La rata es muy resistente a la difteria, en tanto que el ser humano y el cobayo son muy susceptibles. Los estafilococos atacan al hombre y al chimpancé, mientras que la mayor parte de las demás especies animales son resistentes a ellos. El perro es muy susceptible a la rabia, en cambio la rata lo es en muy bajo grado.

La susceptibilidad a una infección no denota necesariamente falta de resistencia. El ser humano es muy susceptible a los virus del catarro común, pero todos los individuos logran controlar la infección y no hay mortalidad atribuible a ellos. No sucede lo mismo con otras infecciones como la rabia, que es siempre mortal si no se vacuna oportunamente al individuo infectado.

Inmunidad racial. Los individuos de raza negra son más susceptibles que los blancos a la coccidiodiomicosis y a la tuberculosis. Por el contrario, son más resistentes a la infección por *Plasmodium vivax*, en tanto que los blancos son muy susceptibles a infecciones por este parásito gracias a que la membrana de sus eritrocitos expresan moléculas del grupo sanguíneo Duffy, que sirven de receptores para el *P. vivax* y el cual está ausente en los eritrocitos de los individuos de raza negra. La hemoglobina S y la deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, que se encuentra con relativa

Tabla 2-1. Diferencias entre la inmunidad innata y la adquirida.

Características	Innata	Adquirida
Especificidad.	Reconoce sin discriminar a los microorganismos patógenos.	Muy amplia y específica para cada antígeno.
Iniciación.	Inmediata.	Requiere un período de aprendizaje.
Memoria.	Ninguna.	Muy amplia.
Reacción contra Ags propios.	Ausente.	Ocurre en las enfermedades autoinmunes.
Células.	PMN, M ϕ , NK, LT $\gamma\delta$, LB-1, Mas, Bas, Eos.	DC, M ϕ , LT, LB, DFC.

Tabla 2-2. Elementos constitutivos de la inmunidad innata.

Inmunidad de especie.
Inmunidad racial.
Control genético.
Inmunidad de edad.
Factores metabólicos y hormonales.
Temperatura.
Influjo del sistema nervioso.

frecuencia en la raza negra, le otorga a sus individuos un cierto grado de resistencia contra el *Plasmodium falciparum*.

Control genético de la respuesta inmune. La resistencia o susceptibilidad innata a las infecciones está, en parte, controlada genéticamente. Por ejemplo, el gen conocido anteriormente como “NRAMP” (*natural resistance activation macrophage protein*) codifica para proteínas que secuestran el hierro dentro de las vacuolas fagocitarias de los macrófagos, e impiden que pueda ser utilizado por las bacterias que sean fagocitadas, impidiendo de esta manera su reproducción.

La resistencia a determinadas enfermedades infecciosas está, por lo general, controlada por varios genes. Hay una gran variabilidad en las moléculas encargadas de detectar la presencia de lo extraño. La ausencia de alguna de ellas se acompaña de un mayor riesgo de sufrir determinada infección.

Inmunidad de edad. Las enfermedades infecciosas y malignas se presentan con mayor frecuencia en la infancia y la vejez. Los niños nacen con un sistema inmune poco desarrollado, que necesita del contacto con los distintos agentes patógenos para aprender a defenderse de ellos. Este período de aprendizaje se acompaña de una mayor frecuencia de enfermedades infecciosas y tumores malignos. Pasados los seis primeros años, el ser humano ha acumulado una serie de experiencias por sus contactos con diferentes microorganismos, que le han enseñado a desarrollar procesos de defensa específica contra cada uno de ellos. Después de los sesenta años, el sistema inmune, como los demás del organismo, empieza a decaer en su capacidad funcional, deterioro que conlleva a un incremento de enfermedades infecciosas y una mayor incidencia de tumores malignos.

Factores metabólicos y hormonales. Los estrógenos influyen, directa o indirectamente, en el control de algunas infecciones. En la vagina propician la secreción de glucógeno, que es transformado por los bacilos de Doderlein o lactobacilos, en ácido láctico, que hace que la secreción vaginal sea ácida y bactericida para varios microorganismos.

En la diabetes, el metabolismo inadecuado de la glucosa, afecta la eficiencia de los fagocitos.

“Cada vez son más evidentes las relaciones entre las diferencias sexuales como factor importante en la susceptibilidad y severidad de las enfermedades infecciosas, respuesta a las vacunas y a los medicamentos, así como en la patogenia y desarrollo

de afecciones autoinmunes. Hay una clara predilección pos-puberal en la mayor incidencia en hombres de leishmaniasis cutánea, TBC, lepra lepromatosa, leptospirosis y paracoccidiodomicosis.

El síndrome de Sjögren y la tiroiditis se presenta una predilección del 85% en mujeres, la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide en el 60-75%.

Los estrógenos inducen sobreexpresión de moléculas reguladoras de los procesos de inflamación, que participan en afecciones como el lupus eritematoso sistémico.

Los andrógenos, por su parte, implican un mayor riesgo a infección por *E. histolytica*.

El cromosoma X contiene numerosos genes relacionados con la respuesta inmune, y por poseer las mujeres doble contenido en esos genes, defectos en algunos de ellos no se expresan o lo hace en formas heterosigóticas más atenuadas, en tanto que los hombres los expresan en forma homocigótica.

En la diabetes, el metabolismo inadecuado de la glucosa, afecta la eficiencia de los fagocitos.

Temperatura. En el cuerpo humano hay un gradiente de temperatura del centro a la periferia, que explica la localización de agentes infecciosos que prefieren determinadas temperaturas. Así, *Mycobacterium leprae* y *Leishmania brasiliensis* prefieren las zonas más frías, como las extremidades y áreas periorificiales como el tabique nasal. El *Mycobacterium ulcerans* y el *M. marinum*, propios de los peces y de las ranas, que ocasionalmente infectan al humano, producen el llamado “granuloma de las piscinas”, que se localizan en los codos y rodillas en donde la temperatura es más baja. La interacción sistema inmune-sistema nervioso es muy importante. A los órganos linfoides llegan terminaciones nerviosas y las células del sistema inmune tienen receptores para neuropéptidos, moléculas que les llevan mensajes de activación o de regulación. Esta interacción se estudia en detalle en la **sección 12-VIII**.

2-III BARRERAS FÍSICAS

Son barreras mecánicas o fisiológicas, que separan el exterior del interior constituidas por la piel y mucosas.

Sobre nuestra piel y mucosas habitan normalmente unas 1.000 especies diferentes de bacterias y de hongos con millones de ejemplares de cada una de ellas, que en total pueden alcanzar el impresionante cifra de 300 billones, número que supera al total de células del hospedero y cuyo peso se estima en más de 1 kg. La mayoría de ellas son inocuas, otras coadyuvan en los mecanismos de defensa, algunas solo causan enfermedad cuando los mecanismos de defensa están alterados y unas pocas son patógenas.

2-III-A LA PIEL

Es una interfaz entre el interior del organismo y el medio ambiente, barrera muy eficiente en la protección contra los agentes patógenos. Muy pocos gérmenes tienen la capacidad de penetrar la piel intacta. Se requiere una herida, trauma, quemadura, intervención quirúrgica o picadura de un vector tipo artrópodo, para que un patógeno pueda ingresar a los tejidos.

La piel está formada por dos capas, la dermis y la epidermis. Esta última es la más superficial y consta de una lámina basal sobre la cual se apoyan los queratinocitos. Estas células se agrupan en capas superpuestas que adquieren, progresivamente de la basal a la más superficial, queratina, que en la parte más externa forma un estrato córneo que constituye una fuerte barrera mecánica que se opone al ingreso de microorganismos (figura 2-1).

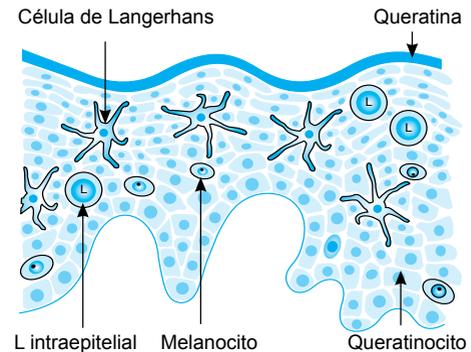


Figura 2-1. Estructura de la epidermis. En la epidermis hay queratinocitos, células dendríticas, tipo Langerhans, melanocitos y linfocitos intraepiteliales.

La piel tiene pH ácido, de 5 a 6, suficiente para destruir muchos microorganismos. Esta acidez resulta de la degradación de ácidos grasos como caprílico, oleico y undecilénico. Las glándulas sebáceas producen moléculas antimicrobianas. La ausencia de ellas en la planta de los pies es responsable de las frecuentes infecciones por hongos en esas áreas.

Los queratinocitos producen péptidos antimicrobianos, llamados defensinas. Intercalados entre ellos, se encuentran los melanocitos, productores de melanina, proteína responsable de la pigmentación de la piel y de proteger el ADN de las células del efecto deletéreo de la luz ultravioleta.

Un componente importante de la epidermis son las células dendríticas, DCs, que en la piel se llaman células de Langerhans y cuya membrana presenta una serie de prolongaciones o dendritas con las cuales capturan microorganismos que entren en contacto con la piel, para presentarlos a los Ls en los ganglios linfáticos a donde migran por los canales linfáticos. Esta presentación de Ags activa a los Ls que inician el desarrollo de una respuesta selectiva que estudiaremos en los capítulos 8 a 11.

La capa más interna de la piel, la dermis, es rica en vasos sanguíneos, canales linfáticos, tejido colágeno y células del sistema inmune como PMNs, Mø, Bas, Eos y Ls.

En la **sección 12-I** se estudia en mayor detalle los mecanismos de defensa inmune de la piel, tanto innatos como adquiridos. En el capítulo 41 estudiaremos las afecciones que tienen componentes inmunopatológicos.

2-III-B MUCOSA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

La flora microbiana intestinal se conoce hoy como **microbioma**, está compuesta por más de 500 especies, la mayoría de las cuales son comensales, algunas simbióticas y unas pocas patógenas. Varias de las bacterias comensales ayudan en la digestión y absorción de nutrientes porque producen enzimas que digieren almidones no absorbibles y extraen de ellos monosacáridos necesarios en la alimentación.

Otros microorganismos no solo no son patógenos sino que actúan como antagonicos de

los que sí lo son ocupando nichos que, de estar libres, permitirían la adherencia de los patógenas a las células epiteliales de la mucosa. Otros secretan sustancias, que son tóxicas para bacterias patógenas o que actúan como reguladoras de la respuesta inmune al frenar la producción de citoquinas proinflamatorias. Si una bacteria patógena coloniza algún sector de la mucosa, las células epiteliales producen una sustancia especial, la interleuquina-8, IL-8, que atrae PMNs para que fagociten y destruyan los microorganismos patógenos.

Los siguientes mecanismos de defensa ayudan a expulsar los patógenos que llegan por vía oral: autolimpieza por peristaltismo, diarrea o vómito; formación de una capa de mucus que impide o dificulta la adherencia de los patógenos al epitelio intestinal; las células epiteliales del intestino están unidas por uniones estrechas y por desmosomas, estructuras que aseguran la adherencia entre ellas, y de ellas a las membranas basales, e impiden el ingreso de la mayoría de los microorganismos que llegan por vía oral o que viven en el intestino; enzimas de los jugos gástrico, pancreático e intestinal, así como la bilis, tienen actividad bactericida (**figura 2-2**).

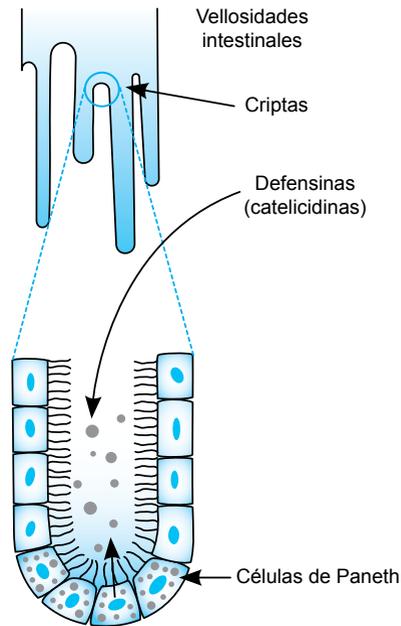


Figura 2-2. Mucosa del tracto digestivo.

A diferentes niveles, la mucosa del tracto digestivo tiene características bactericidas especiales. En el estómago el pH es tan ácido que destruye la mayoría de los gérmenes que entran con los alimentos. Esto explica porque la aclorhidria producida por gastritis atrófica o por gastrectomía, disminuye la resistencia del aparato digestivo a las infecciones. Unos pocos gérmenes de *E. coli* o de *V. cholerae* pueden producir una seria infección gastrointestinal en un individuo aclorhídrico, en cambio, en presencia de una concentración normal del ácido, se necesita la ingestión de más de un millón de estos gérmenes para producir el mismo proceso infeccioso. El epitelio intestinal tiene un mecanismo adicional de defensa que está a cargo de las células de **Paneth**, ubicadas en la base de las criptas de Lieberkühn y que almacenan en su citoplasma gránulos preformados de **defensinas** conocidas como criptidinas, que son secretadas ante la presencia de patógenos, varios de los cuales son destruidos por ellas.

El tejido linfoide asociado a las mucosas, MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*), tiene varios componentes que participan en la defensa. En la **sección 12-III** se estudian los mecanismos inmunológicos especiales del intestino y en el capítulo 43 las afecciones con componente inmunopatológico especial.

12-III-C MUCOSA DEL ÁRBOL RESPIRATORIO

El árbol respiratorio tiene una superficie equivalente a 500 m² y está defendido por una barrera mecánica similar a la del tracto digestivo. En condiciones de reposo, pasan por el pulmón 10.000 litros de aire cada día, aire que lleva microorganismos que deben ser atrapados y eliminados o destruidos.

En las amígdalas del anillo de Waldeger se toman continuamente muestras de los microorganismos que llegan en el aire inspirado y que una vez capturados y procesados, se extraen los inmunógenos para llevarlos al interior de las amígdalas y de ahí a los ganglios linfáticos cervicales para inducir una respuesta inmune adquirida contra ellos.

Las células del epitelio del árbol bronquial están coronadas por cilios, 30.000/mm², tienen in-

tercaladas entre ellas células caliciformes secretoras de mucus y células serosas productoras de un líquido. Está cubierta mucoserosa es una estructura de defensa cuyo componente más importante, la mucina, glucoproteína de alto peso molecular (400.000 kDa). Las moléculas de **mucina** son asimétricas, flexibles y atrapan entre ellas gran cantidad de agua. Su producción es continua y se incrementa por estímulos irritativos, efectos hormonales, alcohol, prostaglandinas y estímulos nerviosos parasimpáticos. En el humano se han identificado diferentes mucinas, una de las cuales protege contra noxas que ingresen por vía aérea y otras cubren epitelios como el gástrico para protegerlo del ácido clorhídrico.

Las **células ciliadas** están presentes en la mucosa desde la nariz hasta la decimoséptima división bronquial. Cada una de ellas tiene 200 cilios cuyo extremo distal se ancla en la capa mucosa, Sus movimientos son rápidos hacia el exterior del árbol respiratorio y lento en su retroceso. Este movimiento en forma de latigazo, garantiza la continua movilización de la capa mucosa hasta la faringe, donde es deglutida (**figura 2-3**).

La tos acelera la expulsión de las secreciones. Más del 80% de las partículas que entran en un aerosol, no importa su tamaño, terminan por ser expulsadas del tracto respiratorio e incorporadas a la saliva para ser deglutidas. En la **sección 12-II** se estudian las características de la respuesta inmune del árbol respiratorio y en el capítulo 42 la inmunopatología de varias de las afecciones pulmonares autoinmunes.

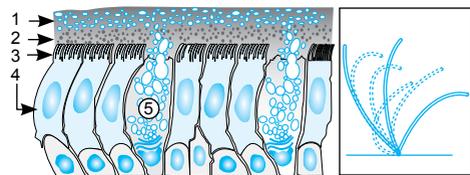


Figura 2-3. Sistema de cilios en la mucosa del árbol respiratorio. El mucus forma una capa (1) que se desliza sobre otra más fluida (2), dentro de la cual nadan los cilios que tienen un movimiento rápido hacia el exterior y uno lento de regreso (3); así logran desplazar hacia el exterior las partículas y gérmenes atrapadas por el mucus. Las células ciliadas (4) están rodeadas de las productoras de mucus (5).

2-III-D TRACTO GENITOURINARIO

Está protegido por un epitelio plano y por mucus rico en Acs y enzimas. Además, tanto el pH ácido de la orina como su hipertonicidad son bactericidas. Ante la presencia de bacterias se producen defensinas y citoquinas pro-inflamatorias, (ver Secciones 12-IV y 12-V). En el glomérulo renal se secreta **uromodulina**, sustancia que bloquea o dificulta la adherencia de patógenos.

2-IV CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE INNATO

En la [figura 2-4](#) aparecen las principales células que participan en la respuesta inmune innata y un resumen de sus características. En los capítulos siguientes ampliaremos su estudio.

2-V MOLÉCULAS QUE DETECTAN LAS SEÑALES DE PELIGRO

Las células del sistema inmune innato tienen varias fuentes de información que les mantienen al tanto de lo que ocurre en su medio ambiente así como en su interior. Veamos cuales son los sensores de alarma y que moléculas de patógenos detectan ([tabla 2-3](#)).

PRRs (patterns recognition receptors). Reconocen y capturan los distintos **PAMPs** (*patogens associated molecular patterns*) (que son las moléculas asociadas a patógenos y muy conservadas evolutivamente, son lipopolisacáridos, peptidoglicanos, ácidos lipoteicoicos, mananos, ADN, ARN y glucanos, que se expresan solo en la membrana de los microorganismos patógenos. Los PAMPs no se encuentran en las células del ser humano, lo cual facilita a las células del sistema inmune que expresen PRR, poder distinguir lo extraño de lo propio. Los principales PRRs, son los tipo Toll.

1. TLRs (Toll like receptor) que se encuentran en la membrana de células fagocíticas, presentadoras de antígenos, asesinas naturales, epitelio intestinal y células linfoides. Se han identificado 13 diferen-

tes, 11 de los cuales se encuentran en los humanos. Cada uno reconoce una o varias PAMPs. Algunos son promiscuos, es decir, reconocen más de un tipo de molécula, otros se asocian entre sí para ligar determinadas moléculas externas, mientras que otros reconocen las de origen interno. En la [figura 2-5](#) se muestran los TLRs y las principales moléculas que ellos reconocen tanto en la membrana de las células como en su citoplasma, y las vías de señalización que desencadenan la unión de un PAMP a un TLR.

Un Mø expresa hasta 50 PRRs diferentes.



Bruce A. Beutler Jules A. Hoffmann Ralph M. Steinman

A Beutler y Hoffmann les fué otorgado el Nobel en 2011 por sus descubrimientos sobre como se activa la respuesta inmune innata y a Steinman por el descubrimiento de las células dendríticas.

Señalización por los TLRs. Una vez un TLR hace contacto con una PAMP, se activa una molécula adaptadora, la MyD88 (*Myeloid differentiation primary response gene 88*) que sirve de unión entre el receptor extracelular y la vía interna de señalización que conduce a que el factor de transcripción NF-κB ingrese al núcleo y active varios genes de respuesta inmune innata. La molécula My88 sirve a todos los TLRs con excepción del TLR3.

Veamos las principales funciones de algunos de estos TLRs: el TLR2 regula la expresión del receptor para la vitamina D que participa en actividad microbicida contra el bacilo de la tuberculosis; el TLR-4, reconoce las endotoxinas de las bacterias gramnegativas, que son lipopolisacáridos y algunas de las señales de alarma interna como moléculas de ADN, ARN, productos de degradación celular y proteínas de estrés, mal llamadas de choque térmico, HSP (*heat shock protein*), deberían ser llamadas moléculas de estrés. Este tipo de moléculas se generan dentro de las células que son sometidas a cambios de temperatura, agentes químicos o a agresión externa por parásitos. Personas

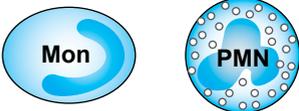
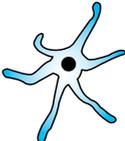
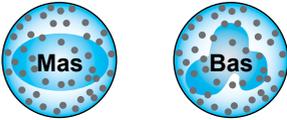
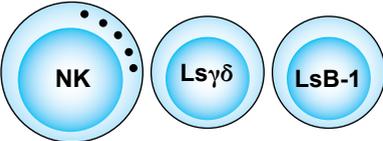
Células	Acciones
	<p>Células epiteliales. Constituyen la interfaz medio ambiente, medio interno y forman las barreras que evitan el ingreso de patógenos. Secretan péptidos antimicrobianos, producen citoquinas proinflamatorias y quimioquinas que atraen otras células para la defensa contra patógenos.</p>
	<p>Células endoteliales. Cubren el interior de los vasos sanguíneos y regulan el paso normal de las células que patrullan los tejidos en busca de lo “extraño”, y cuando encuentran algo que no “es propio”, atraen y facilitan el paso de varias células indispensables para la defensa.</p>
	<p>Células fagocíticas. Atrapan, ingieren, matan y desintegran patógenos para extraer de ellos las moléculas más inmunogénicas. Producen moléculas mediadoras de la inflamación.</p>
	<p>Células dendríticas. Capturan en la piel y las mucosas los antígenos de patógenos para llevarlos a los ganglios regionales en donde los presentan a los linfocitos T para activarlos y dar inicio a la inmunidad adquirida.</p>
	<p>Mastocitos y basófilos. Se degranulan para iniciar la defensa contra lo extraño, liberando moléculas que son vasodilatadoras y que incrementan la permeabilidad vascular para facilitar el paso a los tejidos de células, factores del complemento y anticuerpos.</p>
	<p>Eosinófilos. Ayudan a la defensa contra parásitos, sobre los que liberan proteínas muy tóxicas que les destruyen su membrana. Protegen las células plasmáticas que van de los ganglios a la médula ósea. Participan en los procesos alérgicos.</p>
	<p>Células linfoides. Son células con morfología de linfocitos pero que no requieren “aprender” cómo atacar lo extraño. Lo hacen de inmediato al reconocer moléculas de carbohidrato y lípidos que se expresen en la membrana de los patógenos. Son seis, NKs, iNKT, Ls$\gamma\delta$, LTi, LsB-1 y LsB ZM del bazo. Se estudian en el capítulo 5.</p>
	<p>Fibroblastos. Al finalizar “una batalla” de defensa contra un patógeno, intervienen para reparar los daños que el patógeno o el proceso inflamatorio hayan producido en los tejidos.</p>
	<p>Plaquetas. Inician el proceso de coagulación cuando hay daño de un vaso sanguíneo. Liberan moléculas que atraen PMNs, Eos y Ls. Producen mediadores de la inflamación.</p>

Figura 2-4. Células del sistema inmune innato.

Tabla 2-3. Moléculas que reconocen lo extraño.

<p>PRRs</p> <ul style="list-style-type: none"> • TLRs • NLRs.
<p>Lectinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • MR. • Dectinas • Langerina. • Surfactantes.
<p>Galectinas</p> <p>Pentraxinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteína C reactiva. • Proteína ligadora de lipopolisacáridos. • Amiloide A del suero.
<p>Receptores para residuos microbianos</p> <p>Receptores de f-metionil-leucil fenilalanina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acs naturales. • Receptores RLR • Semaforinas.
<p>Receptores para residuos microbianos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Receptores trampa.

con pobre expresión del TLR-4 sufren de frecuentes procesos infecciosos. El exceso de expresión parece predisponer al síndrome séptico; la carencia del TLR-5 se acompaña de susceptibilidad a infecciones por *Legionella* spp.; en ausencia del TLR-11 son frecuentes las infecciones urinarias a repetición. Recientemente se ha identificado otro TLR13 que se ubica como los TLR3, TLR9, TLR7 y TLR 8 en el endosoma. La manipulación de moléculas antagonistas o agonistas de los diferentes TLRs, están mostrando a nivel experimental, un gran potencial en el control de afecciones infecciosas, autoinmunes y malignas.

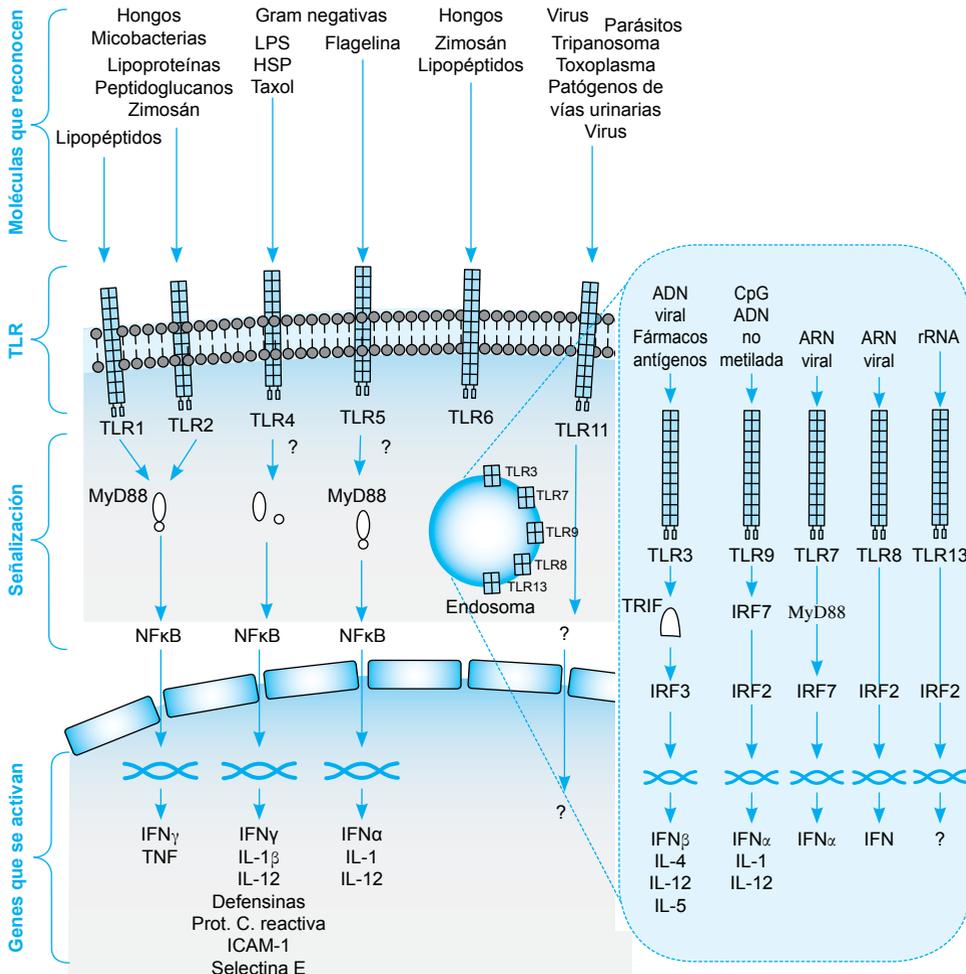
2. Receptores tipo NLR (Nod like receptors). Son receptores que detectan productos microbianos presentes en el citoplasma de las células, así como moléculas originadas en el daño y estrés celular que se conocen como DAMPs (*Damage-associated molecular patterns*). Se han identificado 23 NLRs, los principales se denominan NODs (*nucleotide-binding oligomerization domains*). que se dividen en NLRA, NLRB, NLRC y NLRP que reconocen PAMPs de microorganismos dentro del citoplasma o generados dentro de las células por estrés o daño por desechos generados durante la fagocitosis. Uno de los cuales es la cathepsina B, que reci-

ben el nombre de alarminas o DAMPs. Los receptores para los DAMPs son algunos TLRs y el RAGE (*receptor for advanced glycation end products*).

El NOD1 participa en la defensa innata contra el *Helicobacter pylori*; el NOD2 ayuda en el control de las bacterias que se reproducen intracelularmente como la *Listeria monocytogenes*; alteraciones del NOD3 predisponen a alergias al frío. Otros estimulan las respuestas inflamatorias e inducen la producción de defensas. Los NLRs, juegan un papel fundamental en las enfermedades inflamatorias. Sus mutaciones son responsables de algunas afecciones autoinmunes (figura 2-6).

3. Lectinas. Son moléculas proteicas que tienen un segmento de colágeno por el cual se unen a carbohidratos, no se deben confundir con glucoproteínas que son proteínas que tienen cadenas de carbohidratos. Las principales son las **lectinas tipo C**, llamadas así porque requieren de calcio para ser activadas. Participan en los siguientes mecanismos de las respuestas inmunes innatas y adquirida: tráfico de células, señalización, reconocimiento de patógenos, presentación de inmunógenos incluyendo alérgenos, desarrollo de tolerancia, crecimiento de tumores y de sus metástasis. Se dividen en fijas y solubles. Las principales lectinas fijas son **MBP** (*manosa binding protein*) que reconoce una serie de carbohidratos que se expresan en la membrana de patógenos. Se encuentran en Mø y DCs, se une a la manosa presente en la membrana de *Staphylococci*, *Streptococci*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Mycobacteria*, *Candida*. Activan el sistema del complemento gracias a su similitud estructural con en C1q, uno de sus factores de este sistema que estudiaremos en el capítulo 6. Las lectinas tipo C ignoran la galactosa y el ácido siálico, moléculas presentes en las células del ser humano, por lo cual respetan lo propio y solo atacan lo extraño. Las principales son: **Dectinas 1 y 2** que reconocen glucanos presentes en algunos hongos; **Langerina**, presentes en las células de Langerhans de la piel y con las cuales reconocen varios carbohidratos de patógenos.

Hay lectinas solubles que se encargan de capturar carbohidratos que estén libres en el plasma, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, secreción nasal o en los fluidos del oído medio. Se unen



HSP: proteínas de choque térmico; **LPS:** lipopolisacáridos; **MyD88:** proteína de adaptación; **NFκB:** factor de transcripción; **TNF:** factor de necrosis tumoral; **ICAM:** molécula de adhesión.

Figura 2-5. Receptores tipo Toll, TLRs. Los diferentes receptores capturan microorganismos que presentan en su membrana patrones moleculares específicos, PAMPs o moléculas originadas en alteraciones celulares o tisulares del hospedero. La interacción ligando-TLR inicia una cascada de señalización que conduce a la activación en el núcleo de diferentes genes responsables de la producción de determinadas citoquinas.

a carbohidratos de la membrana de los patógenos y sirven de puente para la activación del sistema del complemento, tienen una estructura en forma de estrella, con cuatro a seis cadenas que en sus terminaciones reconocen los diferentes carbohidratos. Las principales son: **surfactantes A y D**,

conocidos también como **colectinas**, presentes en los alvéolos pulmonares, y que además de impedir el colapso de los alvéolos, actúan localmente como opsoninas al unirse a las bacterias que lleguen a ese lugar para facilitar el que sean fagocitadas (figura 2-7).

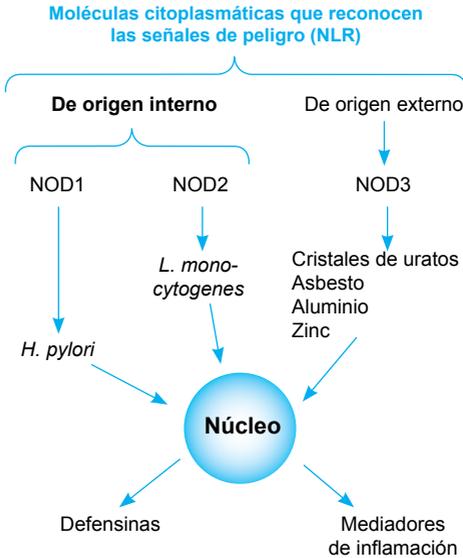


Figura 2-6. Receptores para las señales de alarma por la presencia de patógenos intracelulares o daño intracelular.

4. Galectinas. Familia de moléculas conocidas también como lectinas tipo S por tener un puente disulfuro que ayuda a estabilizar la unión a β -galactósidos. Se han identificado 15, diez de las

cuales están presentes en el humano. Se expresan en todas las células del sistema inmune y actúan tanto externamente como intracelularmente. Participan en adhesión intercelular, activación y migración celular, fagocitosis y apoptosis.

5. Pentraxinas. Son moléculas producidas en el hígado que normalmente se encuentran en la sangre en concentraciones bajas y que reconocen varios PAMPs. Las principales son:

a) Proteína C reactiva (PCR). En condiciones normales se encuentra en el plasma en una concentración de microgramos, pero se incrementa rápidamente, hasta en mil veces el valor normal, ante la presencia en la sangre de una bacteria. Se liga a los polisacáridos de estas y activa el complemento para cumplir su acción bactericida.

b) Proteína ligadora de lipopolisacáridos. Se une a las endotoxinas o lipopolisacáridos producidos por las bacterias gramnegativas para facilitar su adhesión a la molécula CD14, presente en la membrana de los Møs. La unión LBP-CD14 es reconocida por el TLR-4 que inicia una vía de señalización que culmina con la activación en el núcleo de los Møs de genes productores del factor

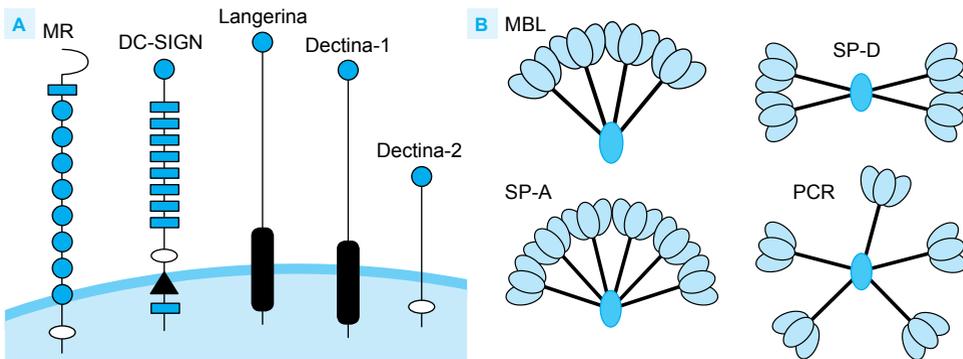


Figura 2-7. Lectinas. **A)** Lectinas tipo C, requieren del calcio para cumplir su función: MR que sirven de receptores de los Møs y DCs para ligar la manosa; DC-SIGN, receptores para carbohidratos en la membrana de las DCs; Langerina, receptor para carbohidratos en las células de Langerhans de la piel; Dectina-1 y Dectina-2 receptores para manosa de la membrana de hongos. **B)** Lectinas solubles que actúan como opsoninas para facilitar que los patógenos que entren a las vías respiratorias sean fagocitados, MBL, proteína ligadora de manosa, SP-A y SP-D, surfactantes A y D, PCR, proteína C reactiva, lectina presente en el plasma para facilitar la fagocitosis de microbios que entren a la sangre, se incrementa hasta en mil veces en 24 horas si esto ocurre.

de necrosis tumoral, TNF, y de otras citoquinas como las IL-1, IL-6 e IL-12. Carencia o mal funcionamiento de la molécula CD14 predispone al desarrollo de choque séptico.

c) Amiloide P del suero. Reconoce diferentes especies de hongos y bacterias.

6. Receptores de residuos microbianos. (*decay receptors*). Están presentes en la membrana de los Mø, células hepáticas y Ls de la zona marginal del bazo. Su función es la de limpiar los tejidos de los residuos de microorganismos destruidos por los Mø y NKs.

7. Receptores para la f-metionil-leucil-fenilalanina (fMLP). Se encuentran en la membrana de los PMNs, y reconocen esta sustancia presente en algunos microorganismos. Su carencia o mutación se acompaña de predisposición a infecciones por *Listeria monocytogenes*.

8. Anticuerpos naturales. Son Acs de las clases M y A, producidos rápidamente, en horas, tras el encuentro con un patógeno por unos Ls conocidos como **LsB-1**, que hacen parte de las células linfoides del sistema inmune innato, Ver 5-III, y que pertenecen a la primera línea de defensa. Veremos más adelante que los Acs IgM producidos por los LsB-2 de la inmunidad adquirida, solo se producen de 8 a 10 días después del primer contacto con un patógeno. **Ver Cap. 11.**

9. Receptores RLR (*rig like receptor*). Son proteínas que actúan como sensores intracelulares de productos de origen viral. Se activan ante la presencia de ARN de doble cadena e inducen la producción de IFNs tipo I. **Ver 14-IV.**

10. Semaforinas. Estas moléculas fueron descubiertas en el SNC en donde guían el crecimiento de los axones. Se han identificado otras que participan en cardiogénesis, vasculogénesis, y osteoclastogénesis. Sus alteraciones coadyuvan en el desarrollo de diferentes afecciones autoinmunes. Las que participan en el funcionamiento del sistema inmune del humano se conocen como Sema3A,

Sema3E, Sema4A, Sema4D, Sema 6D y Sema7A. Para cumplir su función se unen a receptores especiales conocidos como **plexinas**. Como se verá en otros capítulos participan en la circulación de las DCs, maduración dentro del timo de LsT y regulación de algunas de las subpoblaciones de Ls.

2-VI SISTEMAS Y MOLÉCULAS

DESTRUCTORES DE MICROORGANISMOS

Al reconocer la presencia de un patógeno, el sistema inmune innato lo destruye por diferentes mecanismos: células fagocíticas como PMNs y Mø; citolíticas como las NK; o por factores solubles como el sistema del complemento, defensinas y otros sistemas que estudiaremos a continuación.

1. Sistema del complemento. Es un grupo de enzimas proteolíticas que circulan en el plasma en forma inactiva, y que al ser activadas, cumplen una serie de funciones de defensa como atraer y activar a los fagocitos, inducir un proceso inflamatorio localizado en el lugar de la agresión o lisar directamente a varios patógenos. Por su importancia dedicamos a su estudio el capítulo quinto.

2. Defensinas. Son péptidos pequeños, de 15 a 50 aminoácidos cargados positivamente por ser ricos en arginina. En el reino animal se han descubierto más de 600 diferentes. Se encuentran en la hemolinfa de los insectos, la piel de las ranas y en la piel, mucosas y gránulos de los PMNs de los vertebrados. Tienen actividad contra diferentes microorganismos. Se conocen 2 familias, la α y β . La de la α se almacenan en los gránulos peroxidasa positivos de los PMNs y son vertidas a las vacuolas fagocitarias. También las producen las células Paneth de las criptas de la mucosa intestinal. Las de la familia β se encuentran en el plasma, riñón, testículos, epidídimo, tracto genital femenino, encías, mucosa del árbol respiratorio, amígdalas y queratinocitos.

Las defensinas tienen acción antimicrobiana directa, porque construyen canales en la membrana de bacterias que facilitan el estallido osmótico de hongos y parásitos. Son quimiotácticas para fagocitos, estimulan la producción de citoquinas, generan la producción de prostaglandinas y neu-

tralizan toxinas de de *B. anthracis*, *C. diphtheriae* y *P. aeruginosa*

3. Catilicidinas. Forman una familia de péptidos antimicrobianos compuesta por mas de 35 moléculas diferentes. Se almacenan en forma inactiva en los gránulos de los PMNs y se expresan constitutivamente en médula ósea, hígado, timo, bazo, queratinocitos, células NK y Ls Tγδ. Además de ser antimicrobianas, neutralizan lipopolisacáridos, regulan la función de los mastocitos, Mas, estimulan la angiogénesis y ayudan a la cicatrización de heridas. Un derivado por proteólisis, la molécula LL-37 es bactericida y actúa en los pulmones.

4. Lactoferrina. Secuestran el hierro libre en los líquidos orgánicos para impedir la reproducción de las bacterias que necesitan de este elemento para su reproducción.

5. Lisozima. Es una enzima que se encuentra en líquidos como lágrimas y moco nasal. Destruye bacterias grampositivas, gramnegativas y micobacterias (figura 2-8).

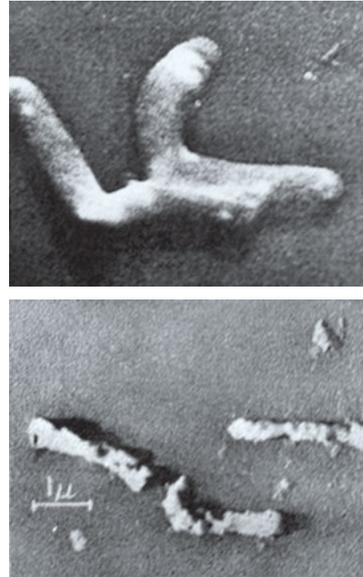


Figura 2-8. Acción bactericida de la lisozima. Imagen del *Mycobacterium bovis* antes y 24 horas después de ser sometido a la acción de la lisozima. (Tomada de Q.N. Myrvik y col. Rev Tuberc: 67, pag 217, 1953).

Tabla. 2-4. Principales citoquinas generadas con la respuesta inmune innata.

Citoquina	Células que las producen	Principales funciones
TNF	Møs	Activa las células endoteliales para facilitar el paso de Møs y PMNs hacia los tejidos. Induce la producción de fiebre y de proteínas especiales por el hígado.
IL-1	Møs, endotelio	Participa en el desarrollo de procesos de inflamación, coagulación, producción de fiebre y de proteínas especiales por el hígado.
IL-2	Møs y DCs	Activa a las células NK y la producción de IFNγ.
IL-6	Møs y fibroblastos	Activa en el hígado la producción de proteínas especiales conocidas como de la fase aguda.
IL-15	Møs	Induce la proliferación de las células NK.
IL-17	LsTh17	Activa la inflamación y la producción de proteínas antimicrobianas.
IL-18	Møs	Activa a las células NK y la producción de IFNγ.
IL-23	Møs y DCs	Estimula la producción de IL-17.
IFNs tipo I	Møs y fibroblastos	Inducen el desarrollo de mecanismos antivirales.

Nota. Únicamente se mencionan las principales células productoras de citoquinas y las funciones más importantes. Varias de estas citoquinas participan también en la respuesta inmune adquirida que estudiaremos en la segunda sección.

6. Citoquinas. Son moléculas secretadas por las diferentes células de los sistemas inmune innato y adquirido. No tienen actividad microbicida directa, pero activan las diferentes células para que puedan cumplir sus funciones de defensa. Son muchas, tienen funciones muy variadas. Se estudian a lo largo de todos los siguientes capítulos pero en el 14 se hace un compendio de todas ellas. En la [tabla 2-4](#) aparecen las más importantes en la inmunidad innata.

7. Quitinasas. Grupo de enzimas que digieren la quitina, componente de la pared celular de hongos y del exoesqueleto de helmintos, insectos y crustáceos. Estas sustancias son potentes inductoras de la producción de ciertas citoquinas que inducen acumulación de eosinófilos, Eos, y basófilos, Bas.

2-VII CÉLULAS CON ACTIVIDAD BACTERICIDA

Los PMNs y los Mø se fagocitan y matan microorganismos, se estudian en el capítulo cuatro. Las células asesinas naturales (NKs), los LsT $\gamma\delta$, los linfocitos T asesinos naturales iNKT contribuyen a la destrucción de gérmenes patógenos y los veremos en el capítulo cinco.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Markle JG and Fish EN.** SexX matters in Immunity. *Trends in Immunology*, 35: 97; 104, 2014.
- *** **O'Neill LAJ, Golenbock D and Bowie AG.** The history of Toll-like receptors-redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 13: 453-60, 2013.
- ** **Galectins, Wikipedia.** 11-8, 2013.
- ** **Blander JM and Sander LE.** Beyond pattern recognition: five immune checkpoints for scaling the microbial threat. *Nat Rev Immunol*. 12: 215-25, 2012.
- *** **Reilkoff RA, Bucana R and Herzog EL.** Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 11: 427-35, 2011.
- *** **Chaplin DD.** Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol (suplement)*. 125: S3-S21, 2010
- *** **Turvey SF and Braide DH.** Innate Immunity, *J. Allergy and Clin Immunol. (suplemento on immunology)*. 125:S1-S31, 2010.
- ** **Bolata A, Unutmaz, Gaspari AA.** Natural Killer T Cells. *J Invest Dermatol*. 129: 1684-42, 2009.
- *** **Chen G, Chaw MH, Kim YG, Nuñez G.** NOD-like receptors: role in innate immunity and inflammatory diseases. *Annu Rev Pathol*. 4: 365-97, 2009.
- ** **Müller T, Hamm S and Bauer S.** TLR9-mediated recognition of DNA. *Hond Exp Pharmacol*. 183: 51-70, 2008.
- *** **Sirard J, et al.** Nod-like Receptors: Cytosolic watchdogs for immunity against Pathogens, (Review article). *Plos Pathogens*. 3: 1829-36, 2007.
- ** **Liu PT, et al.** Toll-like Receptor Triggering of a vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. (LTR2-Vitamina D y tuberculosis). *Science*. 311: 1770-73, 2006.
- ** **Takahashi K, et al.** The mannose-binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule. *Curr. Opin. Immunol*, Vol 18 (1): 16-23, 2006.
- ** **Kim C and Kaufmann SHE.** Defensin: a multifunctional molecule lives up to its versatile name. *Trends in Microbiology*. 14: 428-31, 2006.
- *** **Sansonetti PJ.** The innate signaling of danger and the danger of innate signaling. *Nature Immunology*. 6: 1237-42, 2006.

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopeva H.*

3-I GENERALIDADES

El sistema inmune dispone de un excelente “sistema de comunicaciones” que oportunamente informa a los leucocitos el ingreso de un patógeno y cómo llegar al lugar de la agresión. Un “código de barras” conformado por varias moléculas, controla cuales leucocitos y en qué orden deben pasar de la sangre al órgano o tejido afectado. Un “sistema postal” les da la “dirección” del capilar al que deben adherirse y traspasar para llegar a donde se requiere su presencia.

En condiciones de reposo los macrófagos (Møs), mastocitos (Mas) y células asesinas naturales, (NKs), que se originan en la médula ósea, entran a patrullar los tejidos para detectar oportunamente la presencia de algún patógeno y dar una señal de alarma. Cuando los Møs detectan un agresor, lo destruyen, liberan los fragmentos más inmunogénicos y secretan moléculas especiales conocidas como quimioquinas, que tienen la función de “atraer” más Møs y PMNs para que ayuden en la destrucción del patógeno. Simultáneamente producen citoquinas que activan a los Mas, para: inducir su degranulación con la consecuente liberación de histamina; activar un sistema enzimático, el complemento, que genera varias moléculas que ayudan en la defensa. La histamina y los factores del complemento, inician un proceso local de inflamación que da lugar a la generación de leucotrienos, moléculas que estudiaremos en detalle en el capítulo sobre inflamación, y que ayudan a poner en alerta el endotelio capilar. **Ver 7-IVB** Citoquinas, histamina, leucotrienos y factores del complemento, actúan sinérgicamente sobre el endotelio vascular cu-

boide de los capilares regionales para inducir los cambios que permitan la atracción, adherencia y paso a los tejidos de los diferentes leucocitos. Un grupo de moléculas controlan el tráfico de los leucocitos. Veamos las características de estos componentes.

3-II ENDOTELIO

Una sola capa de células endoteliales recubre el interior del sistema vascular y forma una barrera que separa el torrente circulatorio de los tejidos. En el adulto el número de estas células alcanza a formar un “órgano” de 1 kg de peso, con diez trillones de células. La morfología de estas células varía según el tipo de vaso, (arteria, vena, capilar) y el tamaño del mismo. Los capilares venosos proximales están compuesto por tres tipos de células; i) células endoteliales dispuestas en una capa continua y que expresan moléculas HLA-I y HLA-II. ii) podocitos que se asientan en forma discontinua sobre el endotelio, y iii) células musculares lisas que forman una capa externa.

Los capilares que inician la parte venosa del árbol vascular conocidos como venas postcapilares y en ellos las células endoteliales en lugar de planas son cuboides. Las células endoteliales están adheridas entre sí por uniones estrechas formadas por moléculas especiales, JAM (*junctional adhesion molecules*) y caderinas que impiden su separación y evitan la extravasación de células y filtración de líquidos. Cuando les llega información desde los tejidos de que ha ingresado un patógeno, se activan y facilitan el paso de leucocitos hacia los tejidos (*figura 3-1*).

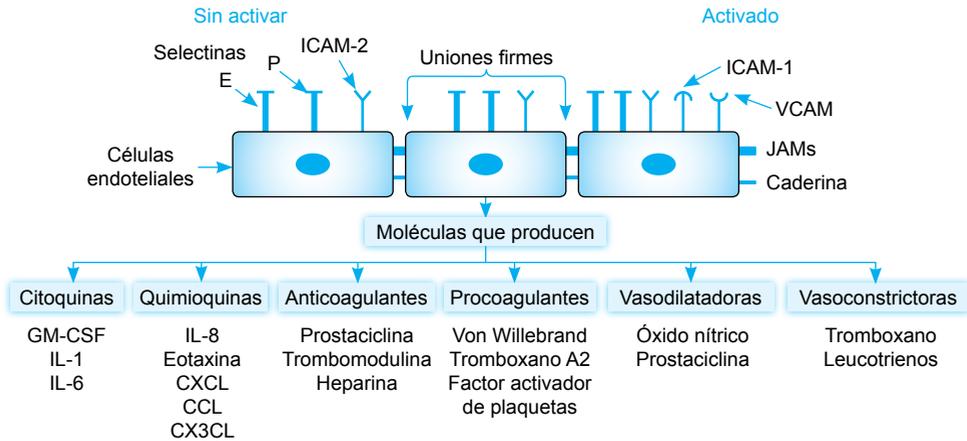


Figura 3-1. Las células endoteliales cuboides recubren el interior de las venas postcapilares. Expresan las selectinas E y P y el ICAM-2 y, al ser activadas, los ICAM-1 y VCAM. Además producen citoquinas, quimioquinas, factores del sistema de la coagulación y moléculas vasodilatadores y vasoconstrictores.

En condiciones normales, el endotelio cuboide es no adherente para los leucocitos, no obstante expresar selectinas E y P e ICAM-2. Al ser activado por las diferentes moléculas mencionadas en el párrafo anterior, inicia la expresión de las moléculas ICAM-1 y VCAM, que estudiaremos más adelante, y que se encargan de facilitar el paso de diferentes tipos de leucocitos.

Las células del endotelio expresan varios CDs cuyas funciones se puede apreciar en la [tabla 3-1](#).

Funciones del endotelio. El endotelio es dinámico y cumple las siguientes funciones: 1) actuar como barrera física que separa la sangre de los tejidos, 2) permitir el intercambio gaseoso 3) facilitar el paso de nutrientes y de residuos metabólicos, 4) secretar citoquinas y quimioquinas que actúan sobre los leucocitos circulantes, 5) facilitar el paso de células del sistema inmune desde el torrente circulatorio hacia los tejidos, 6) mantener la interfaz sangre-tejidos en estado fluido, pero permitir la iniciación de la coagulación de la sangre cuando hay ruptura en la continuidad del endotelio por herida o trauma, 7) regular la fibrinólisis para disolver el trombo cuando el endotelio ha sido reparado, 8) producir moléculas vasoconstrictoras y vasodilatadores, 9) inducir angiogénesis o formación de nuevos vasos sanguíneos, 10) iniciar la reparación de heridas.

Tabla 3-1. Moléculas CDs del endotelio vascular.

CD34	Ligando para selectina L.
CD54	(ICAM-1) L para LFA-1 y Mac-1.
CD62e	(ELAM-1) se une a la mucina sialil-Lewis.
CD62p	Facilita la adhesión de las plaquetas.
CD105	Se une al TGF-β
CD106	(VCAM-1) se une a integrinas.
CD141	(Trombomodulina) anticoagulante que activa la proteína C
CD144	(Caderina 5) participa en uniones intercelulares.
CD202b	Se une a la angiopoyetina 1 para estimular angiogénesis.

3-III QUIMIOQUINAS

Las quimioquinas son moléculas especializadas que atraen células del sistema inmune que expresen receptores para ellas. Refuerzan la acción quimiotractorante de factores del complemento, C3a, C5a y del leucotrieno B4. A medida que fueron descubiertas recibieron diferentes nombres y para

Por qué, a dónde, y cómo circulan los leucocitos

evitar confusión, se acordó adaptar una denominación basada en la configuración de los cuatro residuos de cisteína que las conforman y que permite su clasificación en cuatro grupos diferentes, CC, CXC, XCL y CX3CL. Las CCL1 a CCL28 pertenecen a la familia CC. La familia CXC tiene 13 miembros, La XCL solo tienen dos y sólo hay una CX3CL. Las quimioquinas interactúan con 18 receptores diferentes, algunos de los cuales son específicos y otros son promiscuos, es decir reaccionan con varias quimioquinas. Unos son constitutivos y controlan el tráfico normal de los leucocitos, en tanto que otros son inducidos y controlan la circulación de los leucocitos en los procesos inflamatorios (figura 3-2). Uno de los receptores, el DARC, (*Duffy antigen receptor for chemokines*) se expresa en eritrocitos y células endoteliales, es

promiscuo y se une a quimioquinas CXC y CC. Las quimioquinas hacen que la célula al ser atraída modifique su morfología, emitiendo una prolongación o lamelipodio, en el extremo por donde lleguen las moléculas quimiotácticas, en la cual concentran los receptores para las quimioquinas.

Son indispensables para el paso de leucocitos hacia los tejidos y ejercen su función creando gradientes de concentración con epicentro en el tejido donde ocurra algún proceso inflamatorio. Se dividen en constitutivas e inducibles. Las primeras, regulan el tráfico normal de los leucocitos hacia los tejidos para asegurar un adecuado "patrullaje" a fin de poder detectar oportunamente cualquier agresor. Las segundas, se generan en los procesos inflamatorios y aceleran y facilitan el flujo oportuno y en la cantidad necesaria, del tipo de leucocito

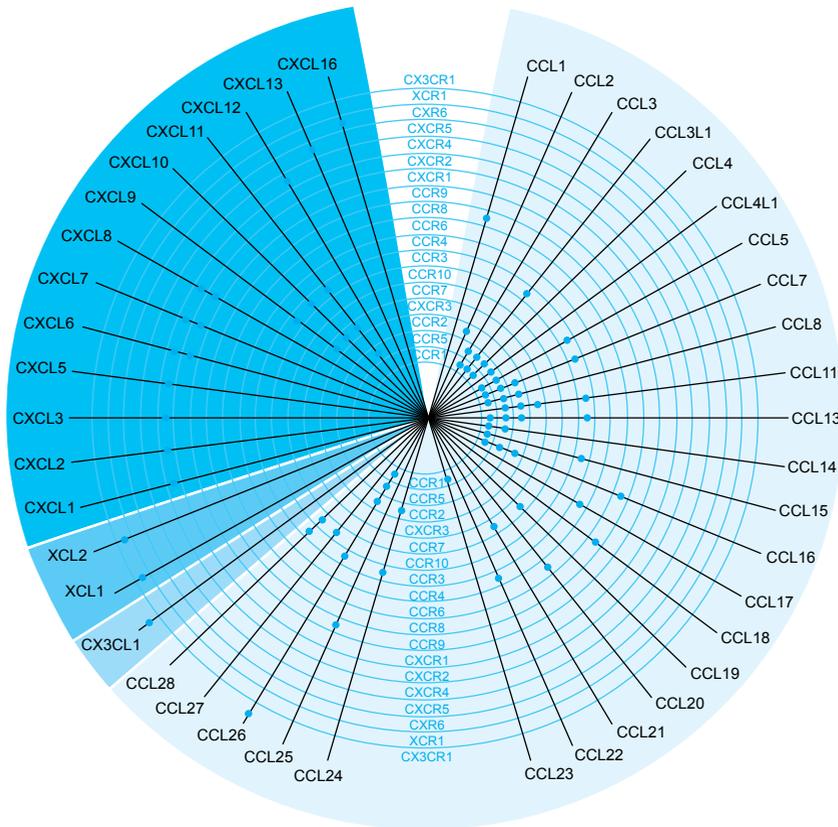


Figura 3-2. Quimioquinas y sus receptores. Obsérvese que algunos receptores interactúan con una sólo quimioquina en tanto que otros son promiscuos. Tomado y modificado de: Zwemer A et al. Trends in Immunology, 2014.

que se requiera para una adecuada defensa.

Los receptores para quimioquinas, se expresan en todos los leucocitos, y al unirse a su ligando, inician cambios en el citoesqueleto del leucocito, como polimerización de la tubulina, actina y miosina, para incrementar la movilidad de la célula hacia el lugar de producción de las moléculas quimiotácticas. Diferentes combinaciones de 18 receptores con una de las 42 quimioquinas, controlan los patrones de migración celular. En la **figura 3-3** se pueden apreciar como distintas quimioquinas atraen diferentes leucocitos. En la **figura 3-4** se muestra, como ejemplo de la interacción quimioquinas-receptores, las que regulan la circulación selectiva de los linfocitos.

Nota. En adelante, en este texto, omitiremos las palabras quimioquinas y receptores para quimioquina cuando se den las siglas de ellas. Así, si se expresa que la CCL1 reacciona con el CCR1 deberá entenderse que la quimioquina CCL1 reacciona con el receptor CCR1.

Quimioquinas y enfermedad. Combinación anormales de quimioquinas y sus receptores permiten “la visita no deseada” de distintos leucocitos a diferentes tejidos en donde pueden causar daño, como veremos al estudiar enfermedades autoinmunes.

El conocimiento de cómo operan las quimioquinas ha abierto nuevas oportunidades para el desarrollo de estrategias terapéuticas. El control en la producción de algunas de ellas, o el bloqueo de sus receptores, puede controlar la circulación de determinadas células del sistema inmune y frenar procesos inflamatorios prolongados e innecesarios.

Varios patógenos producen, como mecanismo de defensa contra el sistema inmune, moléculas bloqueadoras de los receptores para las quimioquinas. Otros, como VIH y el *Plasmodium vivax* usan algunos de esos receptores para ingresar a las células que invaden. Se trabaja en el desarrollo de moléculas que permitan controlar la circulación o interacción de las quimioquinas con sus receptores para controlar procesos inflamatorios no deseados. Ya la FDA ha aprobado el uso de maraviroc como bloqueador del CCR5 y plexifar del CXCR4.

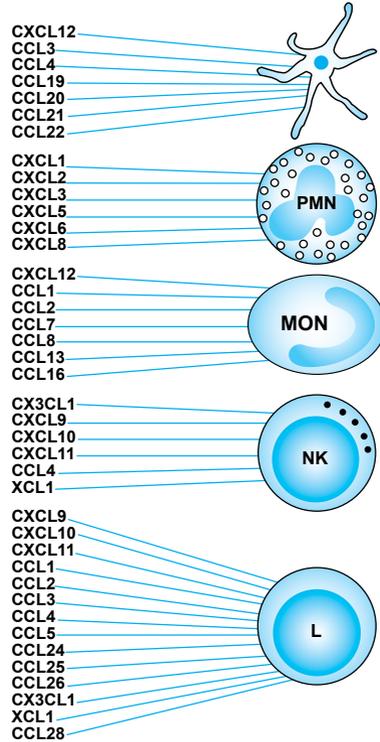


Figura 3-3. Las diferentes quimioquinas que atraen a las distintas células del sistema inmune. Algunas de ellas atraen a varias células diferentes.

3-IV MOLÉCULAS DE ADHERENCIA

El paso de los leucocitos de la sangre a los tejidos requiere de la interacción de moléculas especiales que se expresan unas en las células endoteliales, y otras en los diferentes leucocitos y que al interactuar con sus respectivos receptores, facilitan la adherencia de los leucocitos al endotelio, primer paso para poder migrar a los tejidos. Estas moléculas son gluoproteínas que se conocen con la sigla **CAMs** (*cell adhesion molecules*). Se agrupan en cinco familias: selectinas, mucinas, integrinas, ICAMs y JAMs.

Selectinas

Son lectinas que interactúa con cadenas de monosacáridos presentes en la membrana de otras células. Se conocen tres diferentes, P, L y E (**figura 3-5**).

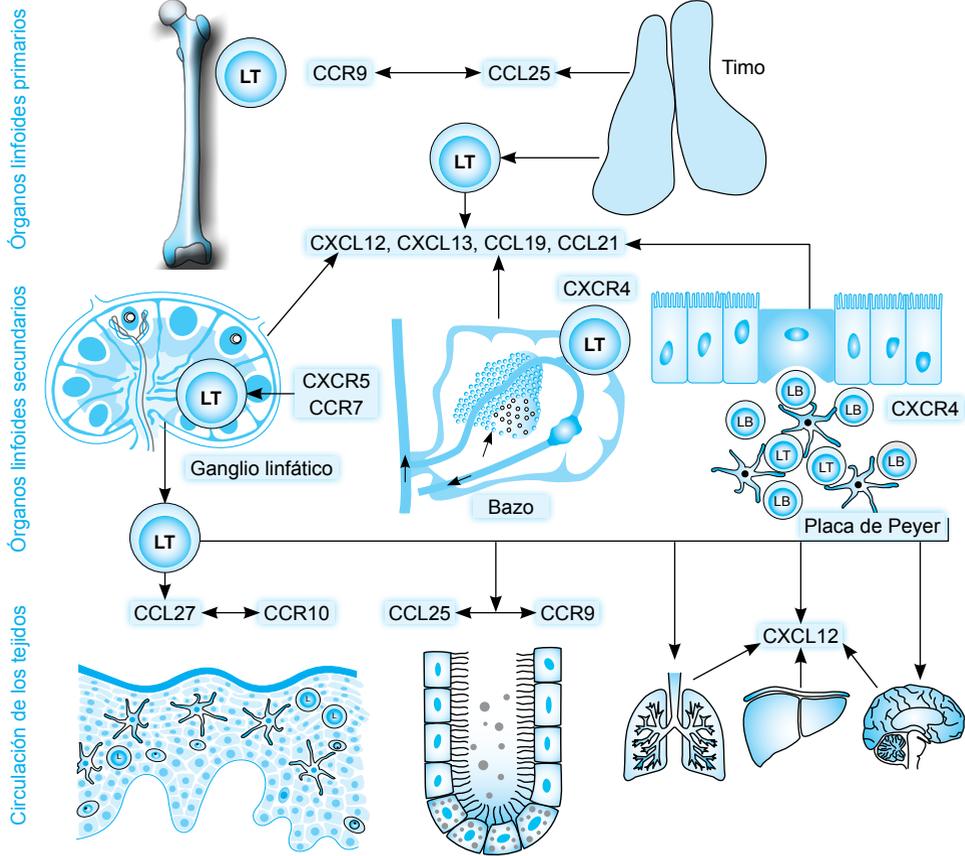


Figura 3-4. Interacción entre quimiocinas generadas en distintos órganos y los receptores para ellas que se expresan en la membrana de los LsT que controlan la circulación de éstos LsT.

Selectina P (CD62P). Se encuentra prefabricada y almacenada en las células endoteliales. A los pocos minutos de que estas células reciban el estímulo de las diferentes moléculas originadas en la inflamación generada por el ingreso de un patógeno, la selectina P se traslada a la membrana de la célula endotelial y hace contacto con la molécula PSGL-1 (*P selectin ligand 1*) presente en la membrana celular de varios leucocitos.

Selectina E (CD62E). Se expresa en la membrana de las células endoteliales a los 30 minutos de iniciado el proceso inflamatorio y de haber recibido estas el estímulo de la IL-1, IFN γ y TNF. La interacción de esta selectina con la P propicia el

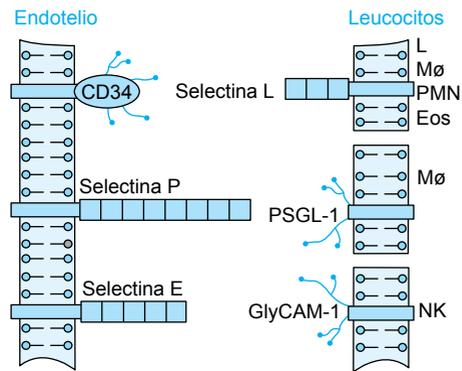


Figura 3-5. Selectinas y las mucinas que actúan como sus ligandos.

acercamiento al endotelio vascular de PMNs, Eos, y Mons al que se unen de una manera intermitente por medio del ácido siálico o del antígeno Lewis X presentes en los leucocitos.

Selectina L (CD62L). Se expresa en los leucocitos y por un segmento terminal, tipo lectina, reconoce e interactúa con una de las mucinas que se expresan en el endotelio de los capilares, conocidas como **adresinas** porque indican al leucocito, la “dirección” a donde deben ingresar. Las principales adresinas son GlyCAM-1 y MAdCAM-1.

Integrinas

Son un grupo de moléculas presentes en la membrana de los leucocitos y que, bajo la influencia de diferentes quimioquinas, modifican su estructura tridimensional para unirse ávidamente a otras moléculas del endotelio vascular conocidas como **ICAMs**, (*intercellular adhesion molecules*) responsables de propiciar la unión de célula a célula. Hay más de 30 integrinas diferentes. Las más importantes desde el punto de vista de la migración de los leucocitos son la **LFA-1** (*leukocyte functional antigen*) y la **VLA-4** (*very late activation antigens*), o de expresión tardía que solo aparece en algunas subpoblaciones de Ls, siete a diez días después de que estos sean activados (figura 3-6). La interacción integrinas-ICAMs, que veremos a continuación, asegura una firme adherencia de los leucocitos al endotelio vascular.

Cuando hay mutaciones en las integrinas se generan patologías como: deficiencias en la adherencia de los leucocitos, síndrome nefrótico, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad de Glazman (tromboastenia), epidermólisis ampollosa, etc.

ICAMs

Hacen parte de un grupo de moléculas de reconocimiento que por tener una estructura que se asemejan a la de los Acs hace parte de la llamada superfamilia de las inmunoglobulinas (ver 11-XX). Las principales son: **ICAM-1, (CD54)**, que se encuentran en el citoplasma de las células endoteliales y se expresan 16 a 24 horas después del estímulo dado por citoquinas. Interactúan con la integrina LFA-1, presente en los PMNs; **ICAM-2,**

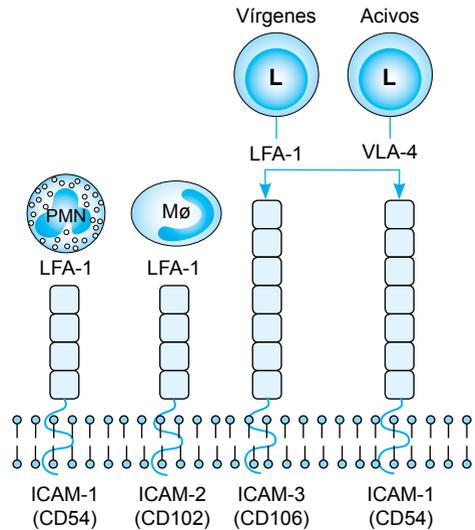


Figura 3-6. ICAMs y las integrinas de las células con las cuales interactúan.

(CD102), que se expresa espontáneamente en las células endoteliales y en la membrana de los LsT y LsB e interactúa con LFA-1; **VCAM-1** se expresa en el endotelio por acción de la IL-1 y se une a la integrina VLA-4 de los Ls activados. El ICAM-2 no se expresa en los Møs (figura 3-6).

JAMs

Las **JAMs** (*joind adhesion molecules*), son moléculas cuya función es mantener una unión estrecha entre las células endoteliales para evitar que en condiciones normales, los leucocitos pasen a los tejidos. Cuando hay una agresión en algún sitio, dejan de expresarse en los capilares de la región afectada para permitir la diapedesis de los leucocitos que son llamados a enfrentar al agresor. Se conocen dos, **JAM-1** y **JAM-2**. Otra molécula de las células endoteliales, la **CD31** interactúa con la PECAM-1 presente en los PMNs (figura 3-7).

Caderinas

Son moléculas que controlan el comportamiento social de las células fijas. Aseguran la unión entre ellas. La E forma una especie de cremallera entre las caras laterales de las células endoteliales y es importante en el control de la diapedesis de los

Por qué, a dónde, y cómo circulan los leucocitos

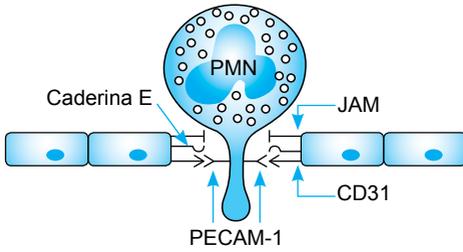


Figura 3-7. JAM y caderinas. Controlan la migración por diapedesis de los leucocitos al permitir la separación de las células endoteliales.

leucocitos. Las N y P adquieren importancia en varias enfermedades de la piel en las que hay anomalías en los desmosomas, ver capítulo 41. La caderina N asegura un adecuado funcionamiento de neuronas y trofoblastos. Además, su falta de expresión, facilita el desarrollo de metástasis porque permite la liberación de células malignas del tumor madre (tabla 3-2).

3-V PASO DE LOS LEUCOCITOS A LOS TEJIDOS

Los leucocitos circulan libremente en el torrente circulatorio. Unas subpoblaciones de Mø y NKs pasan constantemente hacia los tejidos, en pequeñas cantidades, para patrullarlos en busca de posibles patógenos. Cuando detectan algo anormal, piden “refuerzo” a otras células que llegan oportunamente al lugar donde son requeridas, gracias al efecto coordinado de cuatro sistemas moleculares: las citoquinas IL-1 y TNF; mediadores de la inflamación como histamina, trombina, prostaglandinas y leucotrienos; factores del sistema del complemento como el C5a; quimioquinas que atraen a los diferentes leucocitos; y las CAMs, que regulan su paso a los tejidos a través del endotelio vascular. Veamos las etapas que se siguen en el paso de los leucocitos de la sangre a los tejidos (figura 3-8).

Tabla 3-2. Caderinas.

Caderina	Lugar de expresión
E	Endotelios
N	Tejidos neural y muscular
P	Placenta

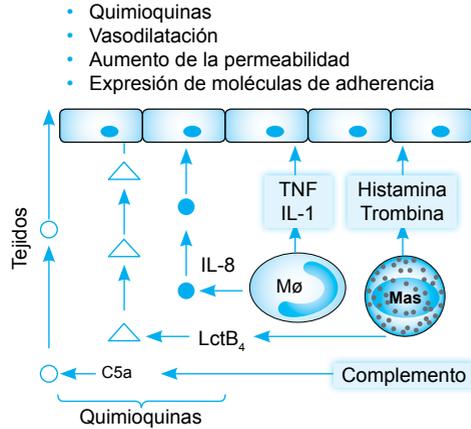


Figura 3-8. Moléculas que se generan en los tejidos por la presencia de un patógeno y que activan el endotelio cuboide. En la parte superior se mencionan los efectos de la activación del endotelio.

En una primera fase, los leucocitos son atraídos hacia el endotelio por las quimioquinas que son específicas para cada uno de los diferentes leucocitos y que son generadas en los sitios de inflamación y en el mismo endotelio. La aproximación de los leucocitos al endotelio induce un contacto intermitente entre selectinas y mucinas, que se conoce como **rodamiento**.

En una segunda fase, por interacción entre las integrinas y los ICAM, los leucocitos se **adhieren** firmemente a las células endoteliales.

En la última fase, los leucocitos pasan a los tejidos por uno de los dos mecanismos. **Diapedesis**, o paracelular, es decir, entre dos células endoteliales. En este caso las moléculas JAM y la caderina E se separan y facilitan el paso de Mø y PMNs, el paso de los Ls puede hacerse por el otro mecanismo. El otro mecanismo es el de **trancistosis**, empleado por los Ls y en el cual ellos se adhieren a la membrana de una célula endotelial, la penetran y salen por la otra cara de la célula hacia el tejido (figura 3-9).

3-VI MIGRACIÓN SELECTIVA DE LOS DIFERENTES LEUCOCITOS

Cuando estudiemos la fagocitosis, inflamación e inmunidad adquirida, veremos que moléculas interactúan y con cuales receptores de los distintos

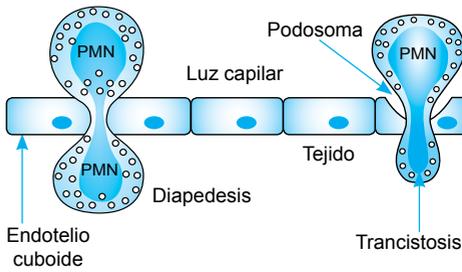


Figura 3-9. A la izquierda diapedesis de un linfocito entre células endoteliales. A la derecha paso de un leucocito a través de una célula endotelial, mecanismo conocido como trancistosis.

leucocitos, para permitirles ingresar a diferentes territorios y órganos. A continuación y como ejemplo, veamos como lo hacen los monocitos.

Migración de los Mons. Estos al pasar a los tejidos se convierten en Mø que es su forma activa. Como veremos en el la **sección 4-III**, hay diferentes subpoblaciones de Mø, pero en este momento nos interesan dos, los M-I que son los “residentes

normales” de los tejidos y que se encargan del patrullaje continuo en búsqueda de cualquier cosa anormal, especialmente patógenos, y que al encontrarlo, emiten señales para llamar más Mons, que al entrar a los tejidos se convierten en Mø como ya mencionamos y que se denominan inflamatorios o M-II. La migración de los M-I está programada constitutivamente. Los M-II lo hacen en respuesta a un llamado que desde los tejidos les hacen los Mø “patrulleros o vigilantes”. Estudiemos el proceso en sus distintas fases (figura 3-10).

1. En la reacción inflamatoria que ocurre en un tejido u órgano tras el ingreso de un patógeno, se generan, como ya lo mencionamos, las CCL-2, CCL-3, CCL-4 y CCL-5 que se difunden rápidamente y traspasan los capilares venosos de epitelio cuboide que irrigan el sitio afectado, y reaccionan con los Mons circulantes que expresan en su membrana CCR-1, CCR-2, CCR-4 y CCR-5. La interacción quimioquinas-receptores induce el acercamiento de los Mons a la pared capilar.

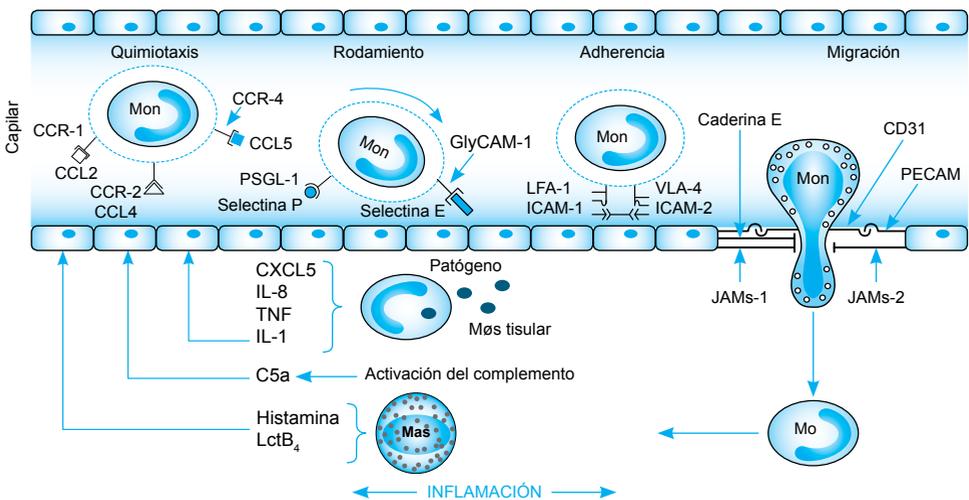


Figura 3-10. Migración de los monocitos del torrente circulatorio a los tejidos. Los Mø residentes en los tejidos fagocitan y matan a los patógenos que detectan. Adicionalmente liberan las quimioquinas CXCL-1, CXCL-2, CXCL-3, CXCL5 y CXCL-8 para atraer PMNs y TNF e IL-1 que activan a las células endoteliales. La activación del complemento genera moléculas C5a que en unión del TNF y de la histamina liberada por los mastocitos, Mas, ayudan en la activación del endotelio, el que responde con la producción de quimioquinas y expresión de moléculas de adhesión que atraen, fijan e inducen la migración de los monocitos hacia los tejidos.

2. Moléculas generados en el tejido inflamado, como histamina, leucotrienos, citoquinas y sub-factores del complemento, llegan al endotelio e inducen la expresión y activación de la Selectina P que al interactuar con sus ligandos en la membrana de los Mons, las moléculas PSGL-1 y Ag Lewis X, inducen un contacto intermitente entre Mons y endotelio que se conoce como “rodamiento”.
3. Hay luego un incremento en la expresión en el endotelio de las moléculas ICAM-1, ICAM-2, Vacam-1 y MadCAM-1, que se unen con las integrinas LFA-1, Mac-1, VLA-4 y CD49d (CD29) de la membrana de los Mons, unión que detiene el rodamiento y fija a los Mons a las células endoteliales.
4. A continuación tiene lugar una disrupción pasajera y reversible de las uniones intercelulares que unen las células endoteliales entre sí. Esto ocurre por alteración en caderinas y otras moléculas que integran estas uniones lo que permite que los Mons se introduzcan por los espacios interendoteliales así generados, permitiendo la unión de moléculas de los Mons, como la CD31 y sus receptores en la pared lateral de las células endoteliales. Por este mecanismo los Mons que fueron llamados por diferentes quimoquinas, ingresan a los tejidos en donde se trasforman en Mø.

3-VII CIRCULACIÓN DE LOS LEUCOCITOS EN LOS TEJIDOS

En la sangre los leucocitos nadan, en los tejidos se arrastran adhiriéndose a moléculas de la matriz extracelular. La IL-1 induce la producción de metaloproteinasas, enzimas que disuelven el tejido conectivo y las membranas basales para facilitar el tránsito de los leucocitos. Por medio de unas integrinas conocidas como VLA-1, VLA-2 y VLA- 5 se unen a fracciones de moléculas fragmentadas por **metaloproteinasas** (figura 3-11). Las fragmentadas hacen parte de las membranas basales, y son la **laminina**, capa densa no porosa que posee receptores para las integrinas presentes en las membranas de los diferentes leucocitos; Las **fibronectinas**, familia de glucoproteínas multifuncionales que son producidas por el hígado, fibroblastos, endotelio vascular y queratinocitos, y que se encuentran

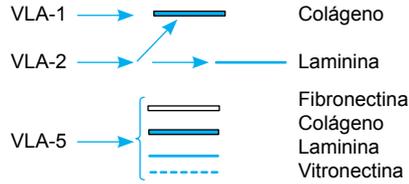


Figura 3-11. Interacción de integrinas con proteínas de la matriz tisular.

en forma soluble en la sangre y secreciones, y en forma sólida en la superficie de las células de las matrices tisulares; y la **vitronectina**, glucoproteína producida por Mø, células endoteliales y células de Schwann.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** Griffith JW, Sokol CL and Luster AD. Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity. *Ann Review Immunology*, 32: 659-702, 2014.
- *** Pober JS and Tellides G. Participation of blood vessel cells in human adaptive immune responses. *Trends in Immunology*. 33: 49-57, 2012.
- *** Has C, et al. Integrin $\alpha 3$ Mutations with Kidney, Lung, and Skin Disease. *NEJM*. 366: 1508-14, 2012.
- ** Zlotnik A, Burkhardt AM and Homey B. Homeostatic chemokine receptors and organ specific metastasis. *Nat Rev Immunol*. 11: 597-606, 2011.
- ** Eich C et al. The lymphoid chemokine triggers LFA-1 adhesive properties on human dendritic cells. *Immunol Cell Biol*. August. 31, 2010.
- *** Thelen M and Stein JV. How chemokines invite leukocytes to dance. *Nature Immunol*. 9: 953-59, 2008.
- ** Gulick RM, et al. Maraviroc for Previously Treated Patients with R5 HIV-1 Infection *NEJM*. 359: 1429-41, 2008.
- ** Carmen CV, et al. Transcellular Diapedesis is Initiated by Invasive Podosomes. *Immunity*. 26: 748-79, 2007.

*Beatriz Aristizábal B.
William Rojas M.
Luz Elena Cano R.*

*Luis Miguel Gómez O.
Damaris Lopera H.*

4-I GENERALIDADES

En 1880 Elie Metchnikov descubrió que la función de las células fagocíticas era esencial para la supervivencia de todas las especies del reino animal. Cuando un agente agresor sobrepasa las barreras naturales constituidas por la piel y las mucosas, un segundo mecanismo de defensa entra en acción, la fagocitosis.

Los fagocitos aprenden a tolerar las moléculas propias y a fagocitar y destruir aquellas que resultan del metabolismo normal y de la reparación de los tejidos que sigue a un trauma o proceso inflamatorio.

Las deficiencias de los receptores de membrana que poseen los fagocitos, o de alguna de las moléculas que emplean en las vías de señalización que emplean para llevar a su interior los mensajes que les permitan cumplir su función, producen alteraciones que se traducen en una mayor susceptibilidad a sufrir procesos infecciosos.



Elie Metchnikov

(1845-1916). Premio Nobel en 1908. Fue el primer científico en mencionar la importancia de los fagocitos en la defensa inmune contra infecciones.

4-II DEFINICIÓN

La fagocitosis es el proceso por el cual células especializadas buscan, localizan, identifican e introducen a su citoplasma partículas, gérmenes o cé-

lulas extrañas para destruirlas y extraer de ellas los inmunógenos que deben presentar a los Ls. Esta función es ejercida principalmente por PMNs, Møs y DCs conocidas como **células fagocíticas profesionales**, así como por las células fijas, que integran el sistema llamado monocito-macrófagos o reticuloendotelial, ubicado en hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. Las DCs, por su importancia, se estudian en detalle en el capítulo ocho de la sección de inmunidad adquirida.

4-III MONOCITOS (MONS), MACRÓFAGOS (MØS) Y SISTEMA RETICULOENDOTELIAL

Origen y distribución. Los Mons se originan en la médula ósea a partir de la célula madre o pluripotencial por efecto de las citoquinas GM-CSF, M-CSF e IL-3, secretadas por diversas células, pero especialmente por los LsT. Una vez que se han multiplicado en la médula ósea, salen a la circulación para pasar luego a los tejidos (figura 4-1). Son los leucocitos de mayor tamaño, 10 a 15 μm , con un núcleo en forma de riñón y un citoplasma granular rico en lisosomas, vacuolas fagocíticas y filamentos de citoesqueleto.

Cuando los Mon migran de la sangre a los tejidos se transforman en Møs o en DCs, células que se distinguen por la expresión de determinados marcadores de superficie o CDs.

Los Møs, tienen un mayor tamaño que los Mons, 15-80 μm , forman poblaciones celulares heterogéneas, distribuidas en diferentes tejidos y órganos responsables de procesos de defensa inmunológica.

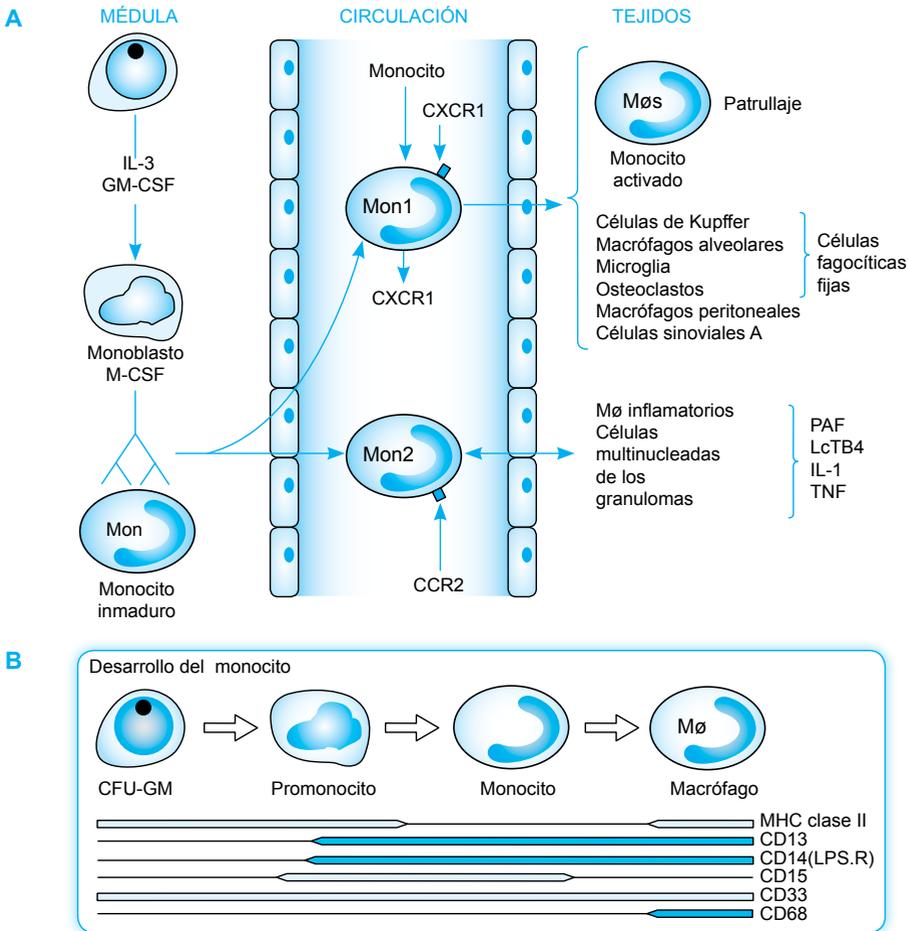
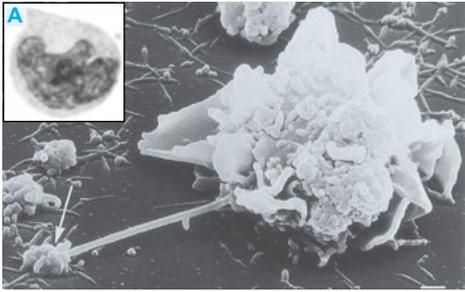


Figura 4-1. Origen y distribución de los monocitos. A. Según los receptores para distintas quimioquinas que presenten en su membrana, los monocitos se dividen en dos subpoblaciones. Los M1 entran normalmente a los tejidos a ejercer funciones de patrullaje o convertirse en células fagocíticas fijas en diferentes tejidos. Los M2 migran a los tejidos únicamente en caso de infección o inflamación y una vez activadas generan una serie de citoquinas proinflamatoria. B. Moléculas de membrana que sirven de marcadores de su estadio de maduración.

Estructura. Durante el proceso de maduración los Mos acumulan un contenido importante de microfibrillas y microtúbulos en su citoplasma que les proporcionan una gran movilidad y capacidad de fagocitosis. En sus sacos lisosomales almacenan una gran cantidad de gránulos que contienen un arsenal enzimático para destruir todo lo extraño consistente en: lisozima, proteasas neutras, hidrolasas ácidas y arginasa, enzimas que destruyen componentes celu-

lares y tisulares y coadyuvan a la generación de metabolitos activos del oxígeno y del nitrógeno. Este arsenal de “armas de destrucción” es empleado cuando el Mon se trasforma en Mφ (figura 4-2).

Moléculas de membrana. En su membrana, los Mφs poseen varios receptores y moléculas que les facilitan reconocer patógenos e interactuar con otras células. Los más importantes son:



Macrófago que extiende unseudópodo para capturar neumococos presentes en un medio de cultivo.

B MOLÉCULAS PROINFLAMATORIAS PRODUCIDAS POR LOS MØS

CON ACTIVIDAD SOBRE ENDOTELIOS

- Factor convertidor de la angiotensina
- Factor activador de la angiogénesis

FACTORES DE LA COAGULACIÓN

- Factor VII
- Factor V
- Factor IX
- Factor activador del plasminógeno
- Factor X

CITOQUINAS

- IL-1, IL-6, IL-8, IL-12
- GM-CSF
- IFNs
- TNF

C RECEPTORES DE MEMBRANA Y SUS FUNCIONES

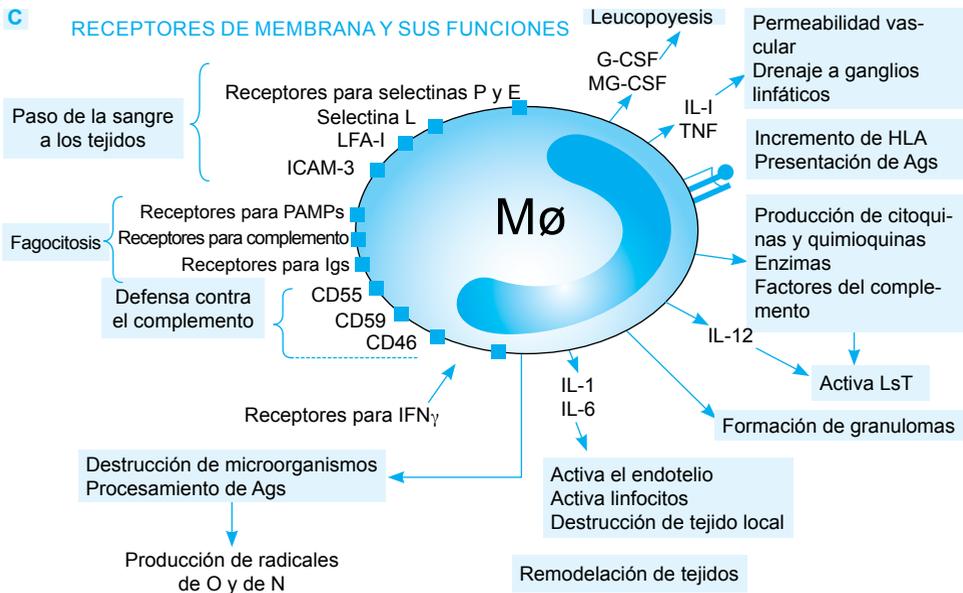


Figura 4-2. Características de los MØ. A. Aspecto al microscopio de luz (recuadro) y al electrónico. Cortesía D. A. Powell. B. Moléculas proinflamatorias producidas por ellos. C. Receptores de membrana y sus funciones.

- CD15 y CD16, receptores para los factores de crecimiento M-CSF, GM-CSF.
- Varios TLRs que les permiten reconocer PAMPs de los microorganismos patógenos.
- CR1 y CR3, receptores para el factor C3 del complemento.
- Receptores para las citoquinas IL-4, TNF, IL-7, IFN-γ.
- Receptores para inmunoglobulinas, CD16, CD32, CD64, por medio de los cuales se

- unen a las distintas clases de Acs que se hayan unido a microorganismos.
- Receptores de manosa y basureros (“scavenger”) gracias a los cuales remueven restos de células o microorganismos.
- Moléculas HLA-I y HLA-II para presentar Ags a los Ls.
- Moléculas de adherencia ICAM-1 (CD54), LFA-3 (CD58) y selectina L (CD62L) que les facilitan la migración del torrente circulatorio hacia los tejidos.

En la **figura 4-3** se muestran varias de estas moléculas, las vías de señalización que ellas inician y las funciones que desencadenan. En la **tabla 4-1** se pueden apreciar las distintas moléculas CD de la membrana de los Mons y Møs que participan en su origen, maduración, circulación y cumplimiento de sus diferentes funciones.

Moléculas que controlan el tráfico de los Mons. Diferentes combinaciones de quimioquinas y sus receptores, participan en la circulación y ubicación en los tejidos de Mons y Møs. El CCR2 interactuando con las CCL2, CCL7 y CCL12 controlan la emigración de los Mons de la médula ósea; la unión de los CCR1 y CCR5 con las CCL3 y CCL5, inducen su adhesión al endotelio capilar y su eventual paso a los tejidos. La interacción de la selectina L y de varias glicoproteínas facilitan la interacción de las moléculas ICAM1 y VLA4 con VCAM1 del endotelio capilar, para facilitar su adherencia al endotelio como primer paso para su reclutamiento en las zonas de inflamación; la interacción CXCR1 y CXCL1 es responsable de que se ubiquen en el bazo; las CCR7 y CCR8 al unirse a las CCL19 y CCL1 inducen su migración a la piel y hacia los ganglios linfáticos (**figura 4-4**).

Al entrar a los tejidos la mayor parte de los Mons se transforman en Møs e inician un movi-

miento de patrullaje sin dirección cierta, en busca de los agentes patógenos o moléculas extrañas que puedan haber invadido tejidos. Estos son irregulares y tienen una velocidad 30 mm/min. Cuando los fagocitos son sometidos al influjo de un gradiente de algún factor quimiotáctico, su desplazamiento se hace unidireccional y su velocidad se incrementa en cuatro a cinco veces (**figura 4-5**).

Si durante la vida del Mø, que es de 60 días, este no encuentra nada anormal, muere por apoptosis (**ver 16-1**).

Funciones. Las más importantes son:

1. Fagocitar y destruir microorganismos.
2. Producir quimioquinas para atraer Mons y PMNs al lugar en donde sean requeridos.
3. 3. Producir varias citoquinas (**figura 4-6**).
4. Presentar Ags a los LsT por medio de las moléculas HLA-I y HLA-II como primer paso para inducir la respuesta inmune específica.
5. Producir factores de crecimiento para fibroblastos y células endoteliales necesarios para reparar heridas y formar nuevos vasos.
6. Activar procesos metabólicos para destruir gérmenes que no logren controlar en la etapa de fagocitosis.
7. Producir citoquinas antiinflamatoria como IL-10 para frenar el proceso cuando ya no sea necesario.

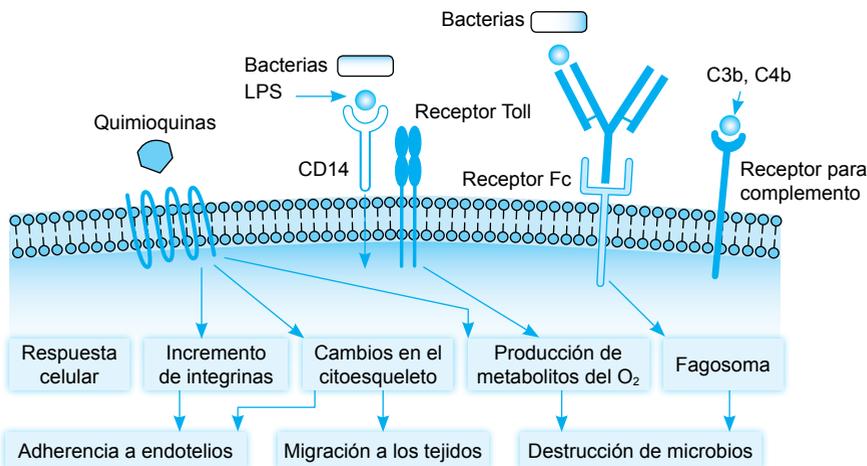


Figura 4-3. Receptores de los Mø, vías de señalización y sus funciones.

Tabla 4-1. CD's de monocitos y macrófagos.

Categoría	CD	Función
Paso de la sangre a los tejidos	CD11b	Se une a los ICAMs 1, 2 y 3 para adherirse al endotelio.
	CD31	(PECAM) facilita la adhesión al endotelio.
	CD50	(ICAM-3) se une a las integrinas.
	CD54	(ICAM-1) se une a LFA-1.
	CD62L	(Selectina L) facilita el rodamiento sobre el endotelio.
	CD169	Es una sialoadhesina.
Circulación en los tejidos	CD49a	(VLA-1) se une a la laminina.
	CD49d	(VLA-4) se une a la fibronectina.
	CD49f	(VLA-6) se une a la vitronectina.
Receptores para Ags	CD14	Reconoce LPS.
	CD206	Receptor para manosa.
Moléculas coestimuladoras	CD80	(B7-1).
	CD86	(B7-2).
Receptores para citoquinas	CD119	R. para IFN .
	CD123	R. para IL-3.
Reconocimiento de PAMPs	CD281	TLR-1.
	CD282	TLR-2.
	CD283	TLR-3.
	CD284	TLR-4.
Receptores para Igs	CD64	R. para IgG.
	CD89	R. para IgA.
	CD23	R. para IgE.
	CD16-32-64	Rs para complejos inmunes.
Receptores para factores del complemento	CD35	R. para C3b.
	CD88	R. para C5aCD49a.

8. Producir factores de la coagulación V, VII, IX, X y factor activador del plasminógeno.
9. Producir varios de los factores del sistema del complemento.

El proceso de la fagocitosis por parte de los Mø es similar al de los PMNs, pero tiene algunas características adicionales. En contraposición a los PMNs, los Mø no mueren al cumplir su función fagocitaria. Pueden reconstruir parte de su arsenal enzimático y armarse para un nuevo ataque de fagocitosis. Por otra parte, conservan la capacidad

de reproducirse en los tejidos. Pueden fusionarse o tener un proceso de segmentación parcial del núcleo, mas no del citoplasma, para formar las células epitelioides y las células gigantes, características de algunos procesos inflamatorios crónicos, células que pueden alcanzar 100 micras de diámetro y presentar 5 a 30 núcleos.

Mø y respuesta inmune específica. Detectan, ingieren y destruyen microorganismos y extraen de ellos la partícula más antigénica para presentarla a los LsT que genéticamente estén programados

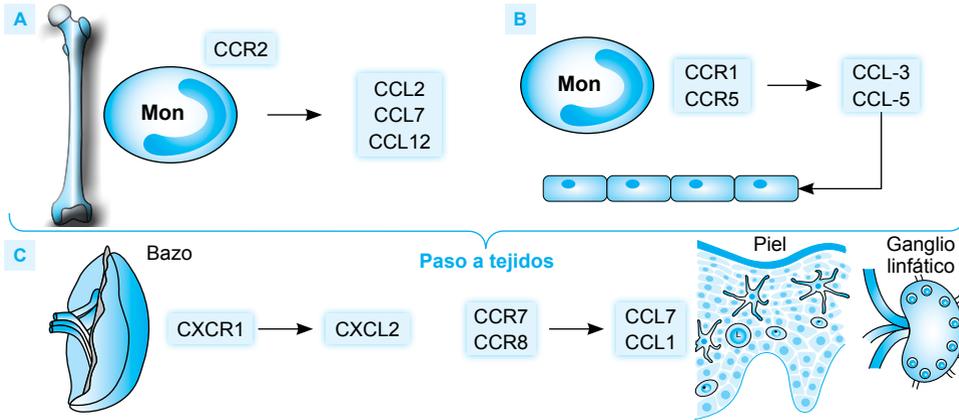


Figura 4-4. Quimioquinas y sus receptores en el control de la circulación de los Mons y Mφs. A. Migración de Mon y Mφ. B. Adhesión de Mon al endotelio y paso a los tejidos. C. Paso a bazo, piel y ganglios linfáticos.

para reconocer ese Ag. Inducen por este mecanismo una respuesta inmune específica tanto humoral como celular.

El Mφ bajo el influjo de citoquinas producidas por los Ls, tiene la capacidad de “aprender” nuevos procesos metabólicos que le permiten adquirir una mayor capacidad bactericida. El ejemplo más notorio de este proceso es el que se da en la lucha del Mφ contra el bacilo de la tuberculosis. En su primer contacto, en la primoinfección tuberculosa, el Mφ fagocita el bacilo pero no solo no lo destruye sino que le permite reproducirse en su interior, protegiéndolo de los otros mecanismos de defensa inmune innata. Pero cuando los Ls han sido notificados de la llegada de la micobacteria y

debidamente activados, inician la producción de IFN-γ, citoquina que “enseña” al Mφ a producir óxido nítrico (NO), para poder destruir la micobacteria.

La funcionalidad del Mφ cambia según el microambiente en que se encuentre. En el SNC, bajo la forma de microglía, el Mφ es refractario a señales proinflamatorias para evitar causar daño a las neuronas. En el alvéolo pulmonar se adapta a un medio aeróbico y libera menos IL-1 y menos óxido nítrico (NO).

Los Mφs tisulares expresan abundantes receptores para dectina-1 que les permite reconocer la quitina de hongos y parásitos y atacarlos por medio de una quitinasa.

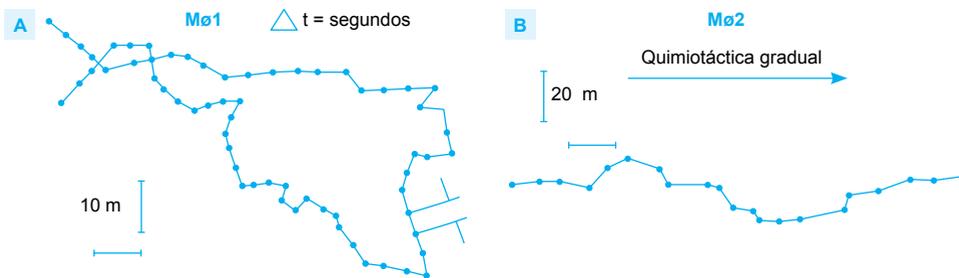


Figura 4-5. Movimientos de los fagocitos. A. Curso de los movimientos de patrullaje de los Mφ1. B. Movimiento unidireccional de los Mφ2 hacia el epicentro de producción de las quimioquinas.

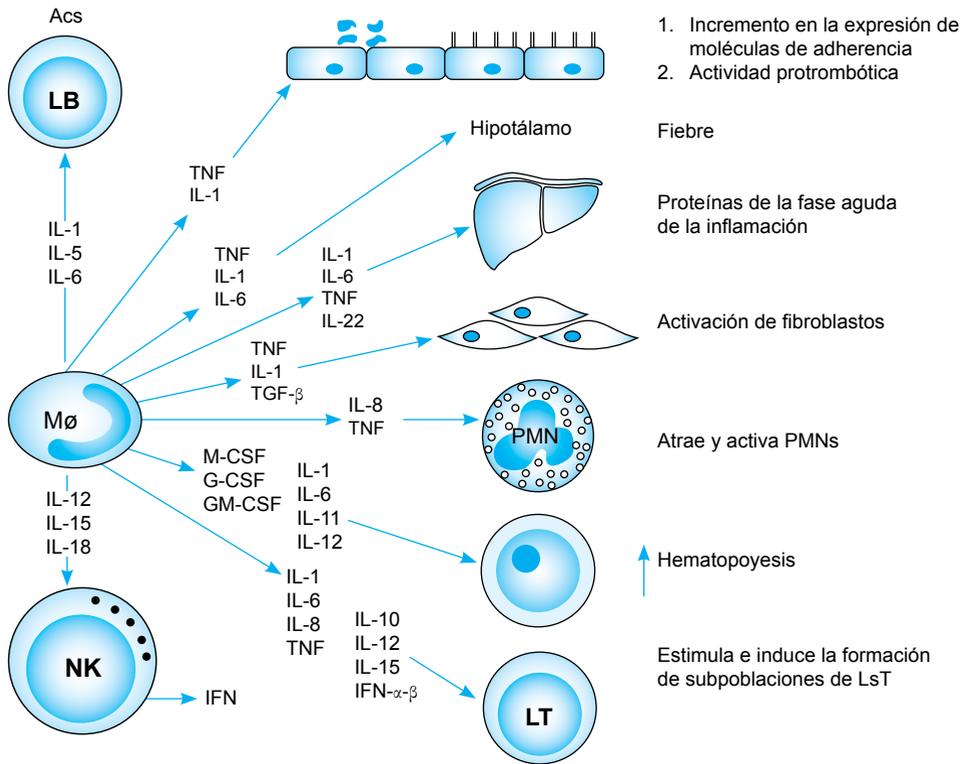


Figura 4-6. Citoquinas producidas por los Mφs y sus efectos sobre células y órganos.

Subpoblaciones de Mφs, su movilidad y circulación

Hay dos subpoblaciones diferentes de Mφs, una de ellas está integrada por los que expresan en su membrana la molécula CXCR1 y que, en condiciones normales, pasan continuamente del torrente circulatorio a los tejidos a cumplir la función de patrullaje en búsqueda permanente de algo anormal. Estos tienen una vida media de 60 días, pasados los cuales, si no han encontrado un patógeno o algo anormal de origen externo o interno, mueren por apoptosis. Además pueden convertirse en células fagocíticas fijas en diferentes tejidos. Se conocen como Mφs1. La otra subpoblación está integrada por los que expresan la molécula CCR2 y se conocen como Mφs inflamatorios o Mφs2 y solo pasan a los tejidos cuando son llamados por moléculas quimiotácticas específicas producidas en el tejido afectado por una infección.

Hay, igualmente varias subpoblaciones de Mφs.

Mφs1, que atacan bacterias, protozoos y virus, y actúan en la defensa contra tumores. Además, por medio de la producción de TNF, IL-18, IL-12 e IL-23 participan en los procesos autoinmunes como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple.

Mφs2, que cumplen diferentes funciones: actúan como antiinflamatorios gracias a la producción de IL-10; promueven la cicatrización de heridas por la producción de los factores de crecimiento TGFβ-1 y PDGF inductores de proliferación de células endoteliales y de fibroblastos; frenan la producción de metaloproteinasas para detener la degradación de los tejidos; actúan sobre el tejido adiposo generando diferentes acciones metabólicas como la inducción de resistencia a la insulina.



Møs asociados a tumores, TAMs, suprimen la inmunidad antitumoral, favoreciendo el crecimiento de los tumores.

MDSCs (myeloid-derived suppressor cells) que parecen ser los precursores de los TAMs. En el intestino los Møs que expresan la molécula CD103, promueven la respuesta inmune por medio de procesos inflamatorios inducidos por las citoquinas de los LsTh2.

Møs de la zona marginal del bazo, encargados de reprimir la respuesta inmune contra células apoptóticas. La carencia o eliminación de este tipo de Møs conduce a la generación de auto-Acs contra ADN lo que genera lupus eritematoso sistémico.

Møs subcapsulares de los ganglios linfáticos, atrapan los virus y Ags libres que lleguen por los canales linfáticos.

Sistema reticuloendotelial

Los Mon-1 que poseen el receptor CXCR1 se convierten en células fagocíticas fijas para conformar el **sistema reticuloendotelial**. El hígado es el órgano con más Møs fijos, pero en relación con su peso, el bazo lo supera. De acuerdo con su morfología y con el sitio donde se localizan, reciben nombres diferentes, cumplen funciones distintas y tienen procesos metabólicos especializados. Las distintas variedades son: **macrófagos peritoneales** que tienen gran tamaño, el doble de los monocitos en circulación y un metabolismo anaerobio; **células de Kupffer** del hígado que se adheridas a las células endoteliales de los senos del sistema porta y tienen la función de “limpiar” la sangre que llega por la porta de las partículas o gérmenes procedentes del tracto gastrointestinal, ver 12-VIII; **macrófagos alveolares** que salen de los capilares pulmonares al espacio alveolar para “patrullar” la superficie del árbol respiratorio y detectar y fagocitar las partículas y gérmenes que llegan en el aire, tienen un metabolismo aeróbico y forman una población que oscila entre 10 y 15 millones por gramo de tejido pulmonar; **microglia**, células encargadas de proteger al sistema nervioso central para lo cual forman una barrera alrededor de los vasos intracerebrales, las estudiaremos con mayor detalle

en el capítulo 12; **osteoclastos**, tienen la función de destruir hueso dentro del proceso normal de destrucción-regeneración de este tejido; **células sinoviales tipo A**, cubren el interior de las articulaciones. Recientemente se han encontrado indicios de que las **células de Langerhans**, son macrófagos residentes en la piel y no DCs y que parece que tienen la capacidad de autoreproducirse. Parece que en el bazo existen tres subpoblaciones diferentes de Møs, una en la pulpa roja que se encarga de destruir eritrocitos seniles y metabolizar el hierro originado en ese proceso; Møs de la pulpa blanca que estarían encargados de fagocitar y destruir los LsB de los centros germinales que hayan cumplido su misión; Møs de la zona marginal, encargados de capturar bacterias y virus que entren a la circulación sanguínea (figura 4-7).

Regulación de la homeostasis. El sistema reticuloendotelial es responsable de la remoción de 20 mililitros de eritrocitos cada 24 horas. Los eritrocitos viejos pierden el ácido siálico de su mem-

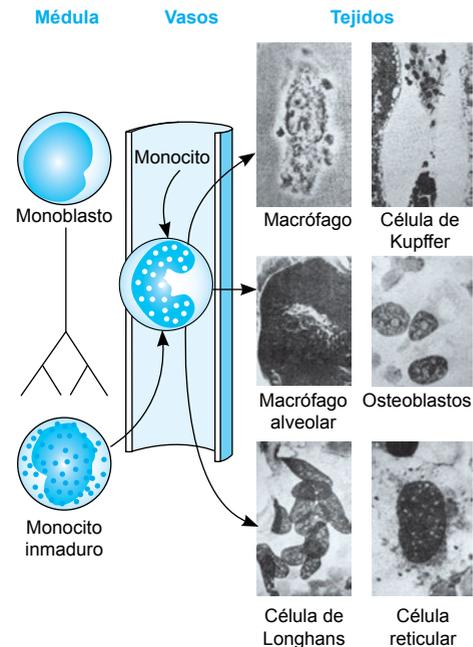


Figura 4-7. Generación de las células del sistema reticuloendotelial a partir de los monocitos.

brana, y expresan nuevos Ags que estimulan la producción de autoanticuerpos para facilitar el ser atrapados y destruidos por el sistema reticuloendotelial. Por otra parte, en el árbol respiratorio, los Mø remueven diariamente gran cantidad de surfactante de la superficie de los alvéolos. En el hígado, las células de Kupffer estimulan la producción de fibrinógeno. Los osteoclastos, por su parte, intervienen en forma activa en el metabolismo y reestructuración del hueso. La *figura 4-8* ilustra la interacción de los Mø con otras células para cumplir sus funciones homeostáticas.

El Mø en inmunopatología. Si el Mø no logra eliminar un microorganismo, o la presencia de éste lo activa en forma prolongada, se genera una hiperproducción de citoquinas proinflamatorias que puede conducir a un proceso inflamatorio agudo o sepsis, o a uno crónico con la formación de granulomas. Ver sección 7-VIII y capítulo 27.

4-IV POLIMORFONUCLEARES NEUTRÓFILOS (PMN)

Origen y distribución. Los PMNs se derivan de la célula madre de la médula ósea, luego de un proceso progresivo de multiplicación y diferenciación, gracias al cual se generan mieloblastos, que pasan luego a promielocitos y mielocitos.

La médula ósea produce siete millones de PMNs por minuto, gran parte de los cuales se acumulan como reserva para entrar en circulación cuando un proceso infeccioso o inflamatorio lo demande. La reserva de granulocitos se calcula en 10 veces la cantidad normal diaria requerida, o sea, $2,5 \times 10^9$ por kg. de peso. En la sangre circulan en todo momento $0,7 \times 10^9$ PMNs por kg. Su producción está controlada por los siguientes factores: el G-CSF o estimulador de la formación de colonias de granulocitos que se produce como respuesta a la IL-17 sintetizada por diferentes Ls; la IL-3 secretada por Mø y Ls y que actúa sobre la célula madre de la médula; la CXCL12 producida por el estroma de la médula que retiene a los PMNs en este órgano a fin de asegurar una buena reserva de los mismos; un factor de liberación producido por los Mø que facilita su salida de la médula ósea.

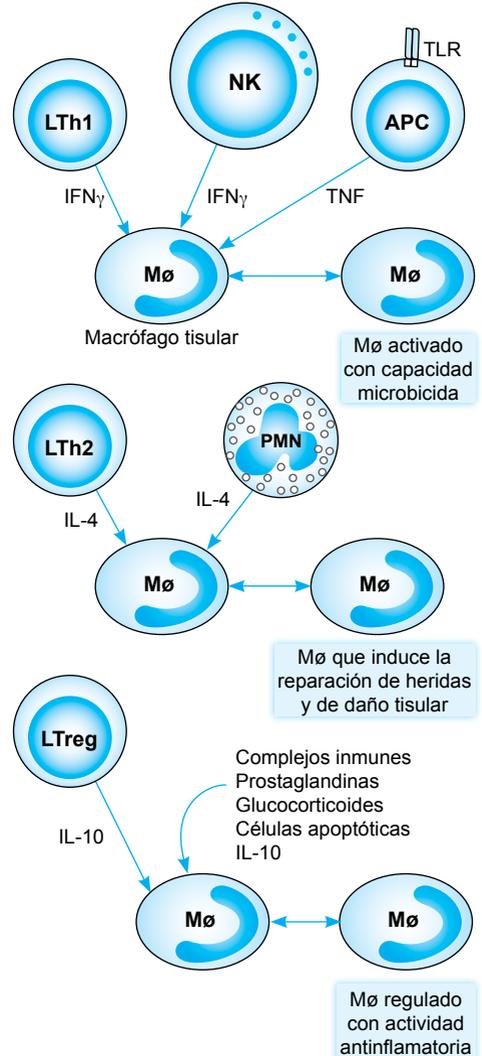


Figura 4-8. Influencias, células y citoquinas en el desarrollo de Mø con diferentes funciones homeostáticas. APC, células presentadoras de Ags.

Su maduración se caracteriza por la aparición en el citoplasma de gránulos de diferentes tipos y tamaños. En la fase de promielocito se forman los gránulos azurófilos o primarios y al entrar en la fase de mielocito se forman los gránulos secundarios (*figura 4-9*). Durante el proceso de maduración, los PMNs adquieren la capacidad de adhe-

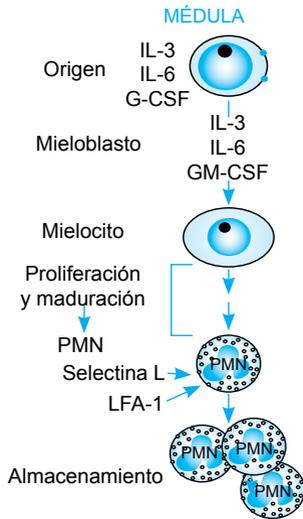


Figura 4-9. Origen de los PMNs. Interleuquinas y otros factores que contribuyen a la producción y almacenamiento de estas células.

rirse, deformarse, desplazarse, fagocitar, destruir microorganismos y secretar moléculas mediadoras de la inflamación.

La vida media de los PMNs en circulación es de cuatro a cinco días. Su longevidad se incrementa una vez llegan al lugar de la inflamación por efecto de varias citoquinas y de productos microbianos.

Ubicación. En condiciones normales los PMNs se concentran en la médula ósea, sangre, bazo, hígado y pulmones. Representan el 70% de los leucocitos de la sangre. Normalmente no están presentes en los tejidos, pero cuando se inicia un proceso inflamatorio localizado, acuden rápida y en gran número. Los PMNs son las primeras células en ser llamadas a los lugares en donde hay un proceso infeccioso y tienen la capacidad de eliminar los patógenos mediante el empleo de múltiples mecanismos. La ubicación de estas células en el lugar requerido es esencial para la eliminación de la infección. Frente al ingreso de un patógeno, Los Mφs y los Mas tisulares, atraídos por PAMPs y DAMPs, generan factores que atraen a los PMNs, incrementan la permeabilidad capilar y liberan quimioquinas específicas. Los mismos PMNs se

encargan de atraer más “colegas” al sitio de combate por la producción de IL-17 y de leucotrieno LTB₄.

Estructura. Paul Ehrlich fue el primero en describir la morfología de estas células. Desarrolló tinciones que le permitieron diferenciar a los PMNs, de los Eos y Bas.

Los PMNs son células esféricas, de 12 a 15 μm de diámetro, tienen un núcleo segmentado y citoplasma rico en gránulos (figura 4-10). Poseen la capacidad de desarrollar movimientos activos de traslación, y de deformarse para pasar, por diapedesis, entre los intersticios de las células endoteliales y salir de los vasos sanguíneos hacia los tejidos. El PMN maduro es una célula terminal, que muere por lisis una vez cumple su función o por apoptosis si pasados siete días no ha encontrado qué fagocitar.

Membrana. Los neutrófilos tienen en su membrana fuertes cargas electronegativas que los mantienen separados entre sí y del endotelio vascular. No obstante, los factores quimiotácticos que antagonizan estas cargas, les permiten marginarse dentro de los vasos.

Los lípidos de membrana del PMN son una fuente importante de mediadores de la inflamación. De ellos se origina parte de los leucotrienos y prostaglandinas que veremos en detalle en el capítulo de inflamación. A partir de ellos se origina igualmente el factor activador de las plaquetas (PAF), que participa en varios de los mecanismos de defensa y en la inmunopatología de afecciones autoinmunes.

Los PMNs expresan integrinas LFA-1, CR3, p150, p95, selectina L y los receptores para las selectinas E y P presentes en el endotelio y para las molécula MAC-1, CD44 de la matriz extracelular de los tejidos. Este conjunto de moléculas y receptores facilita su circulación por los tejidos una vez salen de los capilares. Poseen, además, receptores para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (FcR) así como para los factores C3b, C3bi y C5a del complemento (CR1, CR2 y CR3). La unión de cualquiera de estas moléculas a sus receptores facilita la fagocitosis de gérmenes a los cuales se hayan unido Acs o factores del complemento, mecanismo que se conoce como **opsonización**. En

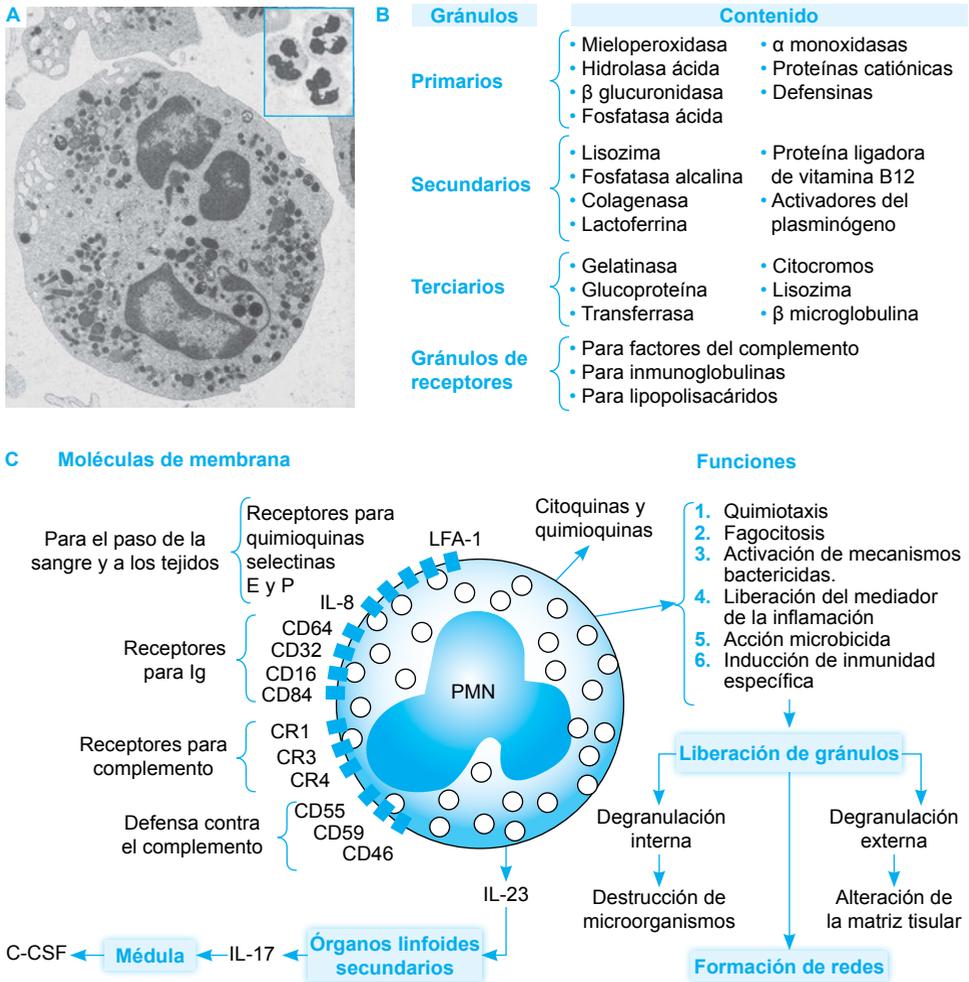


Figura 4-10. Características de un PMN. A. Aspecto al microscopio de luz y al electrónico. B. Contenido de los diferentes gránulos. C. Receptores de membrana y principales funciones.

condiciones fisiológicas los PMNs no expresan en su membrana moléculas HLA-II pero bajo estímulos inflamatorios las adquieren y pueden actuar como presentadoras de Ags.

Los PMNs poseen en su membrana un grupo de moléculas de adherencia y receptores CXCR1 y CXCR2 a los cuales se unen la CXCL8, unión que les permiten llegar oportunamente a los sitios de inflamación.

La **tabla 4-2** muestra los diferentes CDs de la membrana de los PMNs y sus funciones.

Citoesqueleto. Los PMNs poseen un citoesqueleto muy desarrollado que les permite cumplir las funciones de migración a los tejidos, patrullaje, fagocitosis y degranulación. Un 10% de sus proteínas intracitoplasmáticas son de actina y otro tanto de miosina y además son ricos en microtúbulos y

Tabla 4-2. *CDs de los PMNs.*

Categoría	CD	Función
Maduración	CD13	Es una aminopeptidasa
	CD14	R para lipolisacáridos
	CD15	L para ELAM
	CD116	R para G-CEF
Paso a los tejidos	CD11a	(LFA-1) L para los ICAMs 1, 2 y 3
	CD49d	Se une a la fibronectina
	CD31	(PECAM-1) facilita la migración
	CD88	R para el C5a
	CD123	R para IL-4
	CDw128	R para IL-8
	CD170	Se une al ácido siálico
Receptores para Igs y complemento	CD16	R para IgG
	CD32	Se une a complejos inmunes
	CD64	R para IgG
	CD88	R para C3a y C5a
	CD89	R para IgA

microfibrillas; este conjunto de moléculas los dotan de una gran capacidad de movilidad y les facilitan la degranulación interna, proceso por el cual las enzimas de los gránulos lisosomales se vierten a la vacuola fagocitaria para iniciar la digestión del germen fagocitado.

Movilidad y circulación

Los PMNs son atraídos al sitio donde son requeridos por péptidos bacterianos como f-MLP, subfactores del complemento como el C5a, quimioquinas como como IL-8, el factor atrayente y activador de los neutrófilos (NAP-1) conocido también y el leucotrieno B4, otros leucotrienos producidos por Mø y Mas y moléculas derivadas del sistema de las kininas y de la fibrinólisis.

Cuando un PMN llega a donde está el patógeno a fagocitar, produce **lipoxina**, molécula que se une a los receptores para las quimioquinas para frenar su migración.

Arsenal microbicida. Para su acción bactericida poseen un extraordinario arsenal antimicrobiano, que los hace muy efectivos pero que es potencialmente peligrosos si hay una degranulación externa porque daña los tejidos. Este arsenal está almacenado en tres tipos de gránulos y conformado por enzimas prefabricadas. Como veremos al final del capítulo, varios microorganismos han desarrollado estrategias de evasión para lograr sobrevivir al ataque de los fagocitos. En la **figura 4-10-B** aparecen las enzimas presentes en los diferentes gránulos.

Extravasación de PMNs. Las células endoteliales son alertadas de la presencia de patógenos por medio de moléculas generadas en el lugar de ingreso de un patógeno y en minutos inician la expresión de las moléculas de adherencia que les permiten atrapar a los PMNs y propiciar su paso a los tejidos en donde identifican gradientes quimiotácticos que los llevan hasta el epicentro de producción de los mismos para detenerse justo en el lugar de la invasión del patógeno a destruir.

Trasmigración de los PMNs. Atravesar la pared del capilar les toma a los neutrófilos 2 a 5 minutos, y la membrana basal de 5 a 15 minutos. Los gránulos de gelatinasa (MMP9) liberan proteasas que digieren las membranas basales y la matriz extracelular para facilitar la trasmigración de estas células..

Efectos de los PMNs en los tejidos. La llegada de PMNs “llamados” ante el ingreso de un patógeno es útil, pero su presencia en procesos inflamatorios estériles, puede ser perjudicial por la liberación innecesaria de radicales del oxígeno que ocasionan daño tisular. Algo similar ocurre en el tejido adiposo de los obesos en donde suele presentarse un grado moderado pero sostenido de inflamación con presencia de PMNs.

Generación de quimioquinas. Los PMNs activados generan: 1) quimioquinas, por medio de las cuales atraen otras células del sistema inmune: 2) factores formadores de colonias de PMNs y de Mø para incrementar la producción de estas células a nivel de la médula ósea: 3) citoquinas proin-

flamatorias: 4) factores angiogénicos y 5) citoquinas inmunoreguladoras y antiinflamatorias.

Funciones. La función primordial de los PMN es la fagocitosis pero participan activamente en los procesos inflamatorios, como veremos en el capítulo 7. Recientemente se ha establecido que los PMNs producen TNF e IL-12 y que en colaboración con los Mø, participan en la inducción de la respuesta inmune específica, función que hasta hace poco se atribuía exclusivamente a los Mø y a la DCs.

Mecanismos bactericidas. Los PMNs son muy activos como fagocitos y poseen varios mecanismos para matar microorganismos. La unión de las moléculas quimiotácticas con sus receptores en la membrana del granulocito, inducen una cascada de señalización dominada por la vía MAPK/ERK. La activación de varias de las moléculas de esta vía “encienden” la explosión oxidativa, un distintivo de la acción microbicida de los PMNs que es reforzada por el estímulo de LPS sobre el sistema enzimático NADPH, con lo cual se da el primer paso en la “lucha” contra el agresor, al cual, según el protocolo de lucha, sigue la fagocitosis, degranulación y **NETOSIS**.

Este último mecanismo que se genera al morir el PMN se caracteriza por la formación de redes de fibras de ADN, que forman “trampas extracelulares” o NETs (*neutrophil extracellular traps*) que se extienden por el espacio extracelular para atrapar bacilos y cocos a los que destruyen por medio de péptidos antimicrobianos que están adheridos a las fibras de ADN. Este mecanismo es especialmente activo en neumonías por neumococos, fascitis necrosante por estreptococos del grupo A y apendicitis (figura 4-11).

Interacción de los PMNs con otras células. Los Mø secretan quimioquinas que atraen PMNs, estos a su vez producen CL19 y CCL20 para atraer Mø inflamatorios y activan a las DCs para que produzcan varias citoquinas como TNF. En un *menage a trois* con DCs y NKs generan IFN γ , IL-18 e IL-12, especialmente útiles en eliminar patógenos como *Legionella pneumophila*. Afectan directamente a los LsTCD4 por la producción de

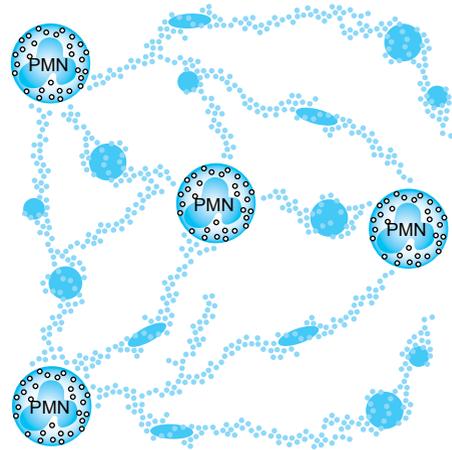


Figura 4-11. NETOSIS. Prolongaciones de los PMNs que forman redes para atrapar microorganismos y destruirlos por medio de elastinas que ellos mismos secretan. Según Brinkmann V, et al.

IL-12, esencial para inducir su diferenciación en Th1. Aseguran la supervivencia de los LsB por la producción de los factores de maduración y supervivencia BAFF y APRIL.

Fin de la inflamación. La apoptosis de los PMNs es determinante para suspender y resolver el proceso de inflamación que se desarrolla en el lugar de lucha contra el patógeno agresor. Durante ella se liberan moléculas que dicen “encuéntrame” dirigidas a los Mø llamándolos a fagocitar los cuerpos apoptóticos. Por medio de moléculas que les dicen “cómeme” inducen la fagocitosis de estos cuerpos apoptóticos. En la etapa final de la inflamación producen metabolitos lipídicos, lipoxinas y resolvinas, que contrario a los eicosanoides, son potentes moléculas antiinflamatorias.

Subpoblaciones de PMNs. Hay dos poblaciones diferentes de PMNs, los circulantes en sangre y tejidos y los que se ubican en la zona marginal de pulpa blanca del bazo. Estos últimos tienen un fenotipo diferente y actúan como ayudadores de los LsB. Ver 9-III-B. Otra subpoblación de PMNs tiene actividad antiinflamatoria y de reparación tisular que participan cuando la agresión ha sido controlada.

Cómo mueren los PMNs?. Un incremento en la expresión de CXCR4 facilita su ingreso a la médula ósea para ser destruidos. Adicionalmente muchos son eliminados por el intestino. En el hígado las células de Kupffer se encargan de eliminar los cuerpos apoptóticos generados por su muerte.

4-V OTROS FAGOCITOS

Las DCs que estudiaremos en detalle en el capítulo ocho sobre cómo son presentados los Ags, tienen gran actividad fagocítica. Su ubicación en la periferia, piel y mucosas, les permiten capturar los microbianos, extraer de ellos los Ags proteicos y llevarlos a los órganos linfáticos para presentárselos a los LsT vírgenes, para inducir una respuesta inmune específica.

Las células del endotelio vascular, en territorios como el pulmón, pueden adquirir función fagocítica contra algunos microorganismos.

4-VI PROCESO DE LA FAGOCITOSIS

Las células que cumplen esta función expresan en sus membranas las siguientes moléculas: TLRs que reconocen PAMPs de microorganismos; lectinas tipo C, que capturan residuos de manosa; dectina-1 y dectina-2 que ligan glucanos presentes en la membrana de hongos; y CD36 que reconoce desechos celulares.

Al reconocer lo extraño, los fagocitos inician vías de señalización que activan el citoesqueleto para facilitar el desplazamiento y la fusión de los gránulos citoplasmáticos o lisosomas, al fagosoma en donde se encuentre el germen fagocitado. Las vías de señalización que llegan al núcleo, activan genes que codifican para enzimas microbicidas. El proceso de fagocitosis, que es similar por parte de los PMNs y Møs, se cumple en las etapas que se describen a continuación.

1. Paso del torrente circulatorio a los tejidos. Se inicia con la atracción y adherencia del fagocito al endotelio vascular, proceso que como vimos en el capítulo anterior, está controlado por diferentes quimioquinas. Para los PMNs actúan varias de ellas, pero especialmente la CXCL8. Los Møs

son atraídos por diferentes quimioquinas según la subpoblación a la que pertenezcan, CXCL14 para los de patrullaje y CCL2, CXCL1 y CCL3 para los inflamatorios. El endotelio responde con la producción y expresión de moléculas de adherencia, con las que interactúan los ligandos correspondientes expresados en la membrana de los fagocitos. **Ver 3-III.**

2. Búsqueda de microorganismos. En ausencia de factores quimiotácticos, los movimientos de los Møs son de patrullaje, es decir, sin dirección fija.

3. Respuesta quimiotáctica. La interacción entre los factores quimiotácticos y sus receptores en las células fagocíticas no solo dan inicio a la migración dirigida de estas células, sino que además induce la movilización de enzimas y la generación de metabolitos del oxígeno.

Los fagocitos poseen en su membrana receptores para sustancias quimiotácticas derivadas de productos bacterianos, del sistema de kininas y del sistema de fibrinólisis, pero en forma especial para moléculas pequeñas como C5a, C3a y C4a producto de la activación del sistema del complemento.

Las sustancias quimiotácticas al reaccionar con receptores especiales, activan la adenilciclasa e incrementan la producción de AMP cíclico a partir del ATP. Por la acción de diferentes enzimas, el AMP cíclico inicia la condensación submembranal de moléculas de actina, la interacción de esta con la miosina y la polimerización de la tubulina, con lo cual se acentúan los movimientos unidireccionales de traslación en búsqueda del epicentro de producción de los distintos factores quimiotácticos.

4. Reconocimiento del microorganismo. Una vez que la célula fagocítica llega al sitio de mayor concentración de factores quimiotácticos, debe identificar la partícula extraña o el germen que debe ser fagocitado, proceso que se facilita y acelera si el microorganismo está recubierto por **opsoninas** como Acs o factores del complemento. Dos de los receptores para el complemento, el CR1 y el CR3 al permitir la unión de las moléculas C3b, iC3b o C4b, incrementa hasta en 1.000 veces la fagocitosis.

En el capítulo 30, al estudiar las enfermedades por defectos de la fagocitosis, veremos cómo la carencia de opsoninas suele ser la causa de muchos procesos infecciosos a repetición.

5. Adherencia e ingestión. Los fagocitos se adhieren a los microorganismos por: TLRs, receptores para factores del complemento, o por Acs.

La interiorización de los microorganismos por el fagocito, se inicia por la interacción de los recep-

tores mencionados con sus respectivos ligandos. Este proceso se cumple en forma de cremallera que encierra el microorganismo o célula a fagocitar (figuras 4-12 y 4-13). La membrana celular rodea al microorganismo formando una vacuola fagocítica, o fagosoma.

6. Degranulación. A poco de formarse el fagosoma hay una activación del citoesqueleto que lleva a los lisosomas hacia el fagosoma y a fusionarse con

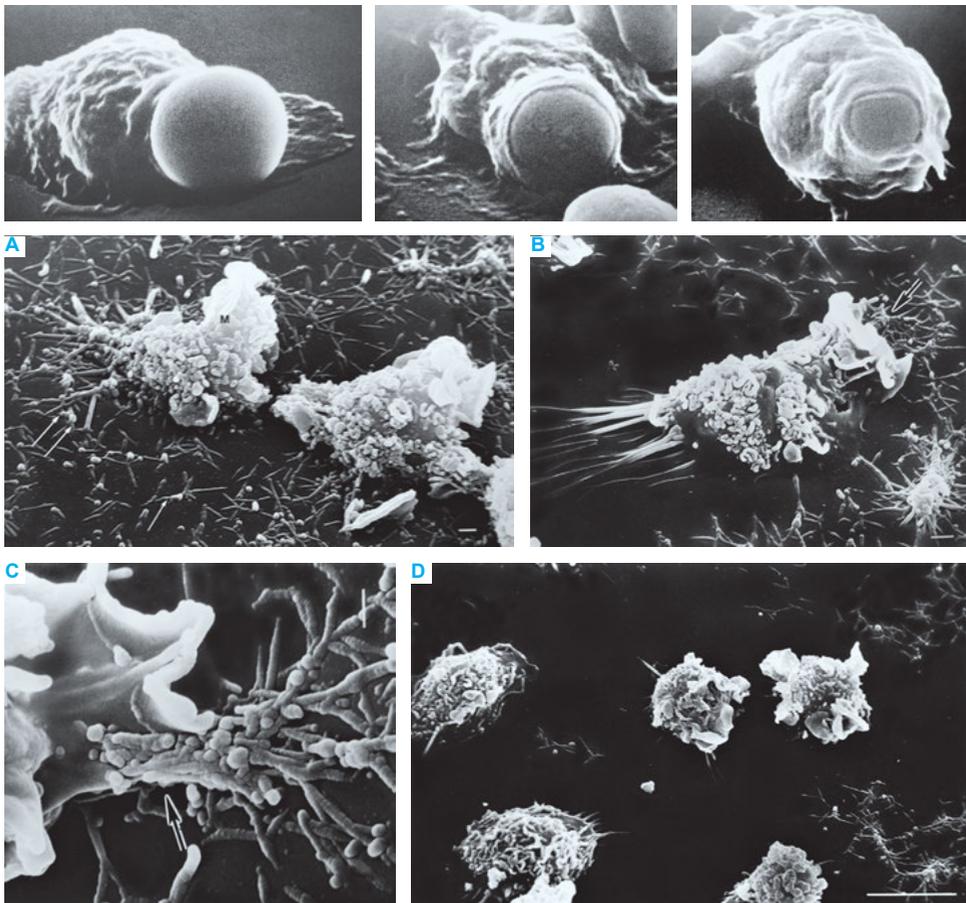


Figura 4-12. Macrófagos en acción. Serie superior, fagocitosis de células, en este caso un eritrocito contra el cual se generaron anticuerpos que se unieron a los receptores para Igs. (Cortesía del Dr. M. Bessis, Paris) Serie inferior (A), *Neumococo* en cultivo y *Mφs* que los ignoran. (B) Al agregar opsoninas, Acs y complemento, los *Mφs* se activan e inician la fagocitosis. (C) Detalle de un pseudópodo emitido por un *Mφs* para capturar *neumococos* opsonizados. (D) El medio de cultivo queda libre de *neumococos* después de la acción fagocítica de los *Mφs*. (Microfotografía cortesía de D.A. Powell).

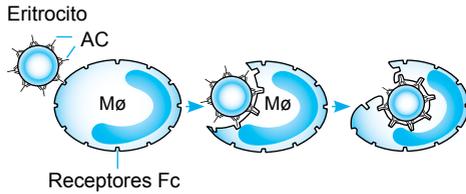


Figura 4-13. Moléculas de Acs unidas a una bacteria y reconocimiento de estos por los receptores Fc de los Mφ. Obsérvese el efecto cremallera gracias al cual el fagocito engloba una célula o bacteria.

el para verter su contenido enzimático e iniciar el procesos de destrucción y digestión del germen o molécula fagocitada (figura 4-14).

El contenido enzimático de las distintas células fagocitarias es diferente: los PMNs tienen mieloperoxidasa, en tanto que los Mφs no. Por lo tanto hay algunos gérmenes que pueden ser destruidos por unos y no por otros. *Yersinia* por ejemplo, es destruida por los granulocitos pero vive cómodamente en el interior de los Mφs.

7. Muerte y destrucción del microorganismo.

Los procesos químicos que llevan a la muerte del germen, una vez que se ha producido la degranulación interna, se dividen en dos grandes grupos: oxígeno-independientes y oxígeno-dependientes.

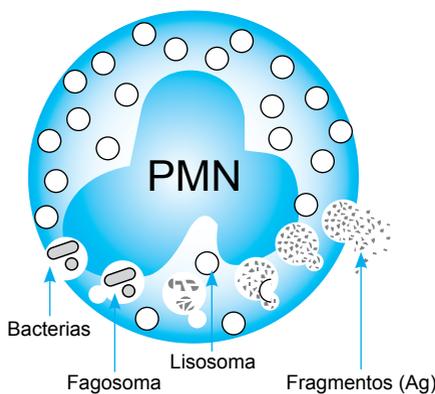


Figura 4-14. Fagocitosis por un PMN. El microorganismo fagocitado queda dentro de una vacuola o fagosoma al cual los lisosomas vierten sus enzimas para degradarlo.

La mayoría de los microorganismos patógenos son destruidos por alguno de estos mecanismos. No obstante, unos cuantos se las idean para evadir el ataque de los fagocitos, bien sea impidiendo el ser fagocitados, bloqueando la fusión de los lisosomas a la vacuola fagocitaria, impidiendo la activación del oxígeno o desactivando las enzimas bactericidas.

8. Selección y presentación de moléculas antigénicas.

Los Mφs y DCs, no así los PMNN, cumplen la función adicional de presentar a los LsT las moléculas antigénicas que se generan con la muerte y procesamiento del patógeno fagocitado, dando inicio a la respuesta inmune específica o adquirida, como veremos en los capítulos 9, 10 y 11.

4-VII MECANISMOS BACTERICIDAS

La muerte del microorganismo fagocitado se debe a la acción de las enzimas que se encuentran en los gránulos lisosomales. En los Mφs el IFN γ activa la producción del factor de necrosis tumoral (TNF), el cual puede ocasionar la muerte de microorganismos por la generación de radicales del sistema del óxido nítrico o del oxígeno.

4-VII-A MECANISMOS BACTERICIDAS QUE DEPENDEN DEL NITRÓGENO

A partir de la L-arginina y por acción de la iNOS (*inducible nitrogen oxido sintetase*) se generan radicales tóxicos que se conocen como RNIs (*reactive nitrogen intermediates*), siendo los principales el NO (óxido nítrico) y la L-citrulina. Los Mφs los producen por acción de moléculas inductoras, como el IFN γ TNF α e IL-1, que cuando se unen a sus respectivos receptores, activan factores de transcripción que desencadenan la producción de la iNOS (figura 4-15).

Las bases bioquímicas de la citotoxicidad mediada por el NO dependen de la unión de este con átomos de hierro presentes en ciertas enzimas esenciales para el microorganismo. El NO puede reaccionar también con el anión superóxido y formar un potente oxidante, el peroxinitrito. Este

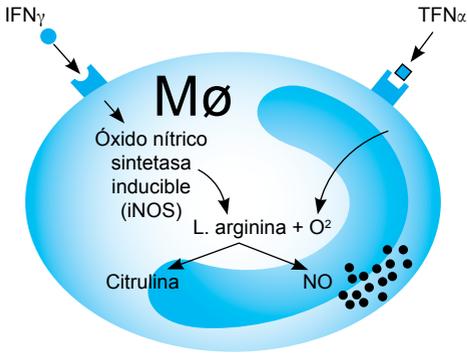


Figura 4-15. Producción de óxido nítrico, NO, por un Mø activado.

4-VII-B MECANISMOS BACTERICIDAS QUE DEPENDEN DEL OXÍGENO

Es indispensable un metabolismo adecuado de la glucosa para que los procesos bactericidas producto del metabolismo del oxígeno se cumplan adecuadamente. Por lo cual, la deficiencia genética de algunas de las enzimas que se mencionarán a continuación, ocasiona alteraciones funcionales responsables de afecciones que se verán en detalle en el capítulo 30 sobre inmunodeficiencias de los sistemas no específicos de inmunidad.

Una vez formado el fagosoma, el metabolismo de la célula se incrementa dando lugar a un evento conocido como estallido respiratorio, que se caracteriza por un rápido aumento del consumo de oxígeno y activación del fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido (NADPH), que es un donante de electrones, que inicia la generación de los ROS, (*reactive oxygen species*). (figura 4-16).

compuesto puede reaccionar con lípidos, ácidos nucleicos y residuos metilados, causando daño en las mitocondrias. La acción del NO es muy amplia, se ha demostrado que tiene capacidad de destruir hongos como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*; parásitos como *Leishmania major* y *Toxoplasma gondii*; bacterias como *Mycobacterium tuberculosis*, y células malignas.

1. Singletes de oxígeno. El oxígeno al ser oxidado produce singletes por la pérdida de un electrón, lo que genera una gran inestabilidad a la molécula e incrementa el movimiento de los otros electro-

Formación de singletes de oxígeno



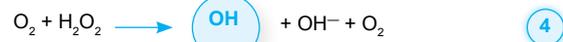
Formación de superóxido



Formación de peróxido de hidrógeno



Formación de radicales hidroxílicos



Activación de halógenos



Decarboxilación de aminoácidos



Figura 4-16. Generación de los radicales del oxígeno por un fagocito.

nes, uno de los cuales se desplaza a una órbita superior con inversión de la rotación. El singlete trata constantemente de volver a la forma de triplete o estado normal del oxígeno atmosférico. Esta alteración electrónica de la molécula le confiere a los singletes una gran actividad química, especialmente sobre aquellos compuestos que tienen un doble enlace alterando muchos sistemas biológicos. La producción de singletes genera luz, fenómeno llamado quimioluminiscencia y que puede ser medido en el laboratorio para cuantificar la magnitud de la actividad fagocítica.

2. Superóxido. Se forma cuando la molécula de O_2 recibe un electrón adicional. El superóxido tiene importante poder bactericida. Algunas bacterias aerobias contienen dismutasa de superóxido, que las protege contra la acción de este radical.

3. Peróxido de hidrógeno. Se genera gracias a la siguiente reacción:

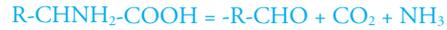


El O_2 recibe en esta reacción dos electrones. El peróxido de hidrógeno se origina por acción de la mieloperoxidasa. Tiene actividad bactericida. Sin embargo, varias bacterias poseen catalasas que lo desactivan. Como este compuesto puede difundirse al citoplasma y ser tóxico para las células fagocíticas, es degradado, generando agua, para evitar que las células sufran algún efecto nocivo.

4. Radicales hidroxílicos. Por reducción adicional el peróxido de hidrógeno se generan radicales hidroxílicos. No está suficientemente esclarecido cómo se forman, pero se sabe que son muy inestables y reaccionan rápidamente con cualquier material orgánico lo que les confieren actividad bactericida importante.

5. Halógenos activados. Al fusionarse los lisosomas con el fagosoma se libera mieloperoxidasa, que hace que los distintos halógenos como el cloro y el yodo, sean activados en presencia de peróxido de hidrógeno y generen hipo-halógenos los que tienen gran poder bactericida.

6. Aminoácidos descarboxilados. Una reacción controlada en parte por la mieloperoxidasa da lugar a la degradación de aminoácidos de la membrana bacteriana que produce la muerte del germen. La reacción es la siguiente:



4-VIII OTROS MECANISMOS BACTERICIDAS

Proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad. Es una proteína de 58 kDa presente en los gránulos azurófilos y que tiene un efecto especial sobre las bacterias gramnegativas. La viabilidad de bacterias como la *E. coli*, se ve afectada por el incremento de la permeabilidad que esta proteína le produce en su membrana, lo cual lleva a una mayor susceptibilidad del microorganismo al efecto de otras enzimas capaces de degradar los peptidoglucanos y fosfolípidos de su membrana.

Cambio de pH. El metabolismo anaerobio dentro del fagosoma lleva a la rápida producción de ácidos láctico y carbónico, bajando el pH a cifras que fluctúan entre 6,5 y 4, que por sí solo es suficiente para destruir muchos microorganismos y detener el crecimiento de otros.

Liberación de enzimas hidrolíticas. En el citoplasma de los PMNs hay gránulos que contienen proteasas, enzimas hidrolíticas, lisozima y otra serie de enzimas que destruyen varios microorganismos al alterarles su estructura.

Lactoferrina. Esta proteína tiene la capacidad de ligar ávidamente el hierro para privar a las bacterias de este elemento necesario para su reproducción y metabolismo normal.

Defensinas. Llamadas también proteínas antibióticas por su actividad microbicida. **Ver 2-V.**

Catepsina G. Constituye el 18% de los gránulos azurófilos. Tiene especial actividad contra el gonocono.

Azurocidina. Es una molécula bactericida cuya acción es máxima a pH 5,7.

Colectinas. Son proteínas solubles que además de reaccionar con los microorganismos, pueden interactuar con receptores de las células del hospedero, facilitando la agregación de los microorganismos y la activación del complemento que, al opsonizar microbios, facilita el que sean fagocitados. **Ver 2-V.**

4-IX REGULACIÓN DE LA FAGOCITOSIS

Tanto los PMNNs como los Mø cumplen su acción fagocitaria en forma directa y espontánea. No obstante, muchos gérmenes solo son fagocitados cuando moléculas de inmunoglobulinas o factores derivados del complemento sirven de puente entre el germen y la célula fagocitaria (opsoninas). El neumococo es más exigente y requiere para ser fagocitado, la participación simultáneamente de Acs y complemento.

Además de las opsoninas, otras moléculas como algunas citoquinas, modulan la respuesta fagocitaria. El IFN γ , por ejemplo, es un potente activador de los Mø contra protozoos, helmintos, bacterias, hongos, clamidias y rickettsias. Otros factores incrementan la fagocitosis como el decapeptido conocido como **sustancia P**, que estimula a los Mø peritoneales; la **neurotensina**, aislada inicialmente en el sistema nervioso central, pero cuya presencia se ha detectado también en otros tejidos, es un poderoso estimulante de la fagocitosis; la **tupsina** (THR-LIS-TUR-ARG), que se origina en la región constante 2 de la IgG, por la acción de una enzima producida en el bazo, la tupsinasa, es uno de los más potentes estimuladores de la fagocitosis. La falta de la generación de la tupsina como consecuencia de esplenectomía, predispone a la aparición de enfermedades infecciosas graves como septicemias por neumococo y meningococo.

4-X MECANISMOS DE LOS MICROORGANISMOS PARA EVADIR LA FAGOCITOSIS

Diferentes patógenos emplean distintos mecanismos de evasión para evitar el ser fagocitados:

acidificación del fagosoma, evitar la fusión de este a los lisosomas, frenar la activación de moléculas microbicidas, o desarrollan mecanismo para salir del fagosoma y pasar al citoplasma del fagocito. Los siguientes son ejemplos de esos mecanismos. 1) *Mycobacterium tuberculosis* detiene la maduración del fagosoma, impide la acidificación del mismo y escapa del fagosoma hacia el citoplasma. 2) *Neisseria gonorrhoeae*, reduce la generación de radicales del oxígeno, ROS. 3) *Legionella pneumophila*, manipula el fagosoma y logra replicarse en su interior. 4) *Histoplasma capsulatum*, mantiene el pH de la vacuola en 6.5 y bloquea la fusión con los lisosomas. 5) *Clostridium botulinum* y *C. tetanus* inhiben la formación de vacuolas fagocitarias, 6) *E. coli*, evita el ser fagocitada, 7) *Cryptococcus neoformans*, logra no solo evitar el ser destruido en el fagosoma, sino que por un mecanismo especial, vomocytosis, logra escapar de la célula, sin producir la lisis de la misma.

4-XI LA FAGOCITOSIS Y LA CLÍNICA

En el capítulo 30 estudiaremos los múltiples defectos genéticos y adquiridos del mecanismo de la fagocitosis y sus implicaciones clínicas. La pérdida total de los PMNs, por anemia aplásica o por agranulocitosis inducida por los medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer es, si no se tratan oportunamente, incompatibles con la vida. Afortunadamente el empleo de los factores formadores de colonias, constituyen en la práctica clínica un instrumento terapéutico que ha salvado muchas vidas.

Deficiencias selectivas de moléculas de adherencia, quimioquinas o algunas de las enzimas que se almacenan en los gránulos de las células fagocíticas, explican las diferencias individuales en la respuesta ante un agresor microbiano.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE and Taylor PR.** Tissue-resident macrophages. *Natural Immunology*, 14: 986-95, 2013.
- *** **Davis LC et al.** Distinct bone marrow-derived and tissue resident macrophage-lineages proliferate at key stages during inflammation. *Nat. Commun*, 4, 1886, 2013.

- *** **Mócsai A.** Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J Experimental Medicine*, 210: 1283-00, 2013.
- *** **Kolaczowska E and Kubes P.** Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 13: 159-75, 2013.
- *** **Smith LM and May RC.** Mechanisms of microbial escape from phagocyte killing. *Biochemical Society Transactions* 41: 475-90, 2013.
- *** **Nathan C and Cunningham-Bussel A.** Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol* 13: 349-61, 2013.
- ** **Van Dyken SJ and Locksley RM.** Interleukin-4 and Interleukin-13-Mediated Alternatively Activated Macrophages: Roles in Homeostasis and Diseases. *Annu. Rev. Immunol.* 31: 317-43, 2013.
- ** **Beyreau M, Bodkin JV and Nourshargh S.** Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity. *Open Biol* 2: 1-10, 2012.
- *** **Amulic B et al.** Neutrophil Function: From Mechanisms to Disease. *Annu. Rev. Immunol.* 30: 459-89, 2012.
- *** **Murray PJ and Wynn TA.** Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol.* 11: 723-37, 2011.
- ** **Chawla A, Nguyen KD and Goh PS.** Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 11: 738-49, 2011.
- ** **Lowrence T and Natoli G.** Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nat Rev Immunol.* 11: 750-61, 2011.
- *** **Shi C and Pamer EG.** Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat. Rev Immunol.* 11: 762-74, 2011.
- *** **Silva MT.** Neutrophils and Macrophages Works in concert as inducers and effectors of adaptive immunity against extracellular and intracellular microbial. *J.Leukocyte Biology*, 87: 805-13, 2010.
- ** **Stempin CC, Dulgerian L, Garrido VV and Cerban FM.** Arginase in Parasitic Infections: Macrophage Activation, Immunosuppression, and Intracellular Signals. *J Biomedicine and Biotechnology.* Vol 2010: 1-10, 2010.
- *** **Chaplin DD.** Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol (suplement)* 125: S3-S21, 2010.

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

5-I INTRODUCCIÓN

En enero del 2013 las principales revistas de inmunología publicaron simultáneamente artículos con un “*mea culpa*” por haber ignorado o prestado poca atención a una serie de células con morfología linfoide que participan activamente en la inmunidad innata. Nosotros, los editores de este texto, habíamos creado desde la edición 14 en el 2007, un capítulo con el título de “células linfoides de la inmunidad innata”, capítulo que hemos actualizado en cada nueva edición, y en esta, además, las hemos presentado en la carátula.

Elas tienen en común dos aspectos importantes: su morfología es linfoide, y son componente básico de la respuesta inmune innata porque reaccionan de inmediato ante la presencia de un patógeno. No requieren del proceso de aprendizaje de Ls de la inmunidad adquirida, aprendizaje que toma de 7 a 10 días (**ver capítulos 10 y 11**). Los Ls de la inmunidad innata están ubicados estratégicamente en las líneas frontales de defensa como orofaringe, piel, mucosas y en la zona marginal del bazo en donde “filtran” la sangre de microorganismos que ingresen al torrente circulatorio. Estas células son: las asesinas naturales (NK); las iNKT; ayudadoras innatas o ILC2; linfocitos $\gamma\delta$; inductoras de los tejidos linfoides (Lti); linfocitos B-1; y LsB de la zona marginal del bazo, (Ls-BZM). En la **tabla 5-1**, se muestran sus principales características.

En el 2013 un grupo de expertos sugirió clasificar estas células linfoides en tres grupos, de acuerdo a los factores de transferencia que regulan su desarrollo y funciones y citoquinas que producen. 1). Grupo ILC-1 que incluye las células NKs y otras que llamaron ILC1s que corresponden a las

iNKT. 2). Grupo ILC-2, células conocidas como ayudadoras innatas. 3). Grupo ILC-3 integrado por los linfocitos $\gamma\delta$ y por las células inductoras de tejidos linfoides o LTi. No incluyeron en la clasificación a los LsB-1 ni a los LsBNZM. A nuestro juicio esta clasificación no es completa ni clara y se presta a confusión. A continuación haremos una descripción de cada una de las siete células linfoides conocidas hasta el presente y las ubicaremos dentro de la clasificación mencionada porque a pesar de ser imprecisa, está siendo adoptada por muchos autores y aparece frecuentemente en la literatura médica.

5-II CÉLULAS ASESINAS NATURALES, NKs

Las NKs son después de los fagocitos, los actores más importantes en la inmunidad innata. Participan en la defensa inmune atacando de inmediato células que hayan sido invadidas por microorganismos, especialmente virus, o que hayan sufrido un proceso de transformación maligna o de estrés celular. Actúan por acción citotóxica directa o con la producción de citoquinas activadoras de otras células del sistema inmune. Están incluidas en el grupo ILC-1 de la clasificación mencionada en el párrafo anterior.

Origen y distribución. Las NKs se originan en la médula ósea a partir de las células madre, (CLP) (*common lymphoid progenitor*), que inician su diferenciación hacia progenitoras linfoides comunes por estímulo de las citoquinas IL-3, IL-7 y IL-15. Inicialmente, expresan la molécula CD127, receptor para la IL-7, luego, unas expresan además, el receptor para la IL-15 que induce su migración a

Tabla 5-1.

Célula	NK	iNKT	Ayudad. innatas	LsTyδ	LTI	LsB-1	LsZMB
Origen	Méd. ósea	Méd. ósea Timocitos DP	Méd. ósea	Méd. ósea Timocitos DP	Hígado embr.	Hígado embr.	Méd. ósea. Hígado
Inductores	ILs, 1,12,13 ILs, 15,17, 18	ILs,12, 15	ILs, 2, 7, 25, 33	ILs, 25, 33	ILs, 1,17, 23	BAFF APRIL	BAF APRIL
Productos	INFγ TNF GM-CEF Perforinas Granzimas	INFγ IFNα ILs h1,h2,h17 TNF	IL-5, IL-13, IL3-h2	INFγ IL-17 Quimioquinas para PMNs y Mons	IL-17-A IL-22 Atrae LsB, LsT y DCs	Acs nas.	Acs nat.
Funciones	Citotox. de células infectadas con virus y células tumorales. Defensa del feto contra respuesta inmune de la madre	Activa Ls-B- en amígdala s y Ls ZMB en el bazo. Atrae PMN a pulmones	Defensa contra virus. Participa en procesos inflama- torios desencade- nados por asma	Ataca hel- mintos bact. y hongos. Induce prod. de IgE.	Induce formación de ganglios linfáticos en el feto y reparación en el adulto. Repara célu- las epiteliales intestinales	Defensa in- mune innata- específica contra pocos Ags	Defensa inmune in- nata contra pocas Ags
Ubicación	Órganos linfoides secundarios, mucosas, piel, placenta, hígado Circulac. (10%)	Mesenterio tejido adiposo Circulación (0.1%)	Mucosa intestinal y bronquial	Mucosas piel hígado Circulación (3%)	Ganglios mesentéricos del feto.	Anillo de Waldeger pleura- peritoneo apéndice cecal Cordón umbilical	Bazo Circulación
Clasif. ILC	LLC-1	ILC-1	ILC-2	ILC-2	ILC-3		

los ganglios linfáticos y al bazo, en donde maduran gracias al efecto de las citoquinas IL-12, IL-15 e IL-18 producidas por las células dendríticas (DCs). Otras maduran en el timo y entran luego a la circulación para ir a colonizar piel y mucosas. En sangre representan del 5% al 15% del total de Ls. Grupos diferentes de NKs o células en diferentes estadios de diferenciación, migran al hígado y al útero. Estas últimas adquieren especial importancia durante el embarazo porque infiltran la decidua y llegan a constituir el 70% de las células linfoides de la placenta. Las estudiaremos en el capítulo 13.

Estructura y moléculas de membrana. La morfología de la mayor parte de las NKs, que se conocen como citotóxicas, se diferencia de la de los demás Ls por la presencia en su citoplasma de gránulos de gran tamaño constituidos por perforinas y granzimas, con las cuales atacan las células afectadas según el mecanismo que veremos más adelante. Ver 16-I. Miden de 10 a 12 μm. Otras NK no son citotóxicas sino productoras de citoquinas que activan diferentes células del sistema inmune.

En su membrana, las NKs, expresan las siguientes moléculas: receptores para quimioquinas; ligandos para moléculas de adherencia; moléculas para el reconocimiento de patógenos; receptores para las citoquinas y varios receptores para el reconocimiento de las moléculas HLA-I de las células propias del organismo, proceso gracias al cual respetando lo “propio” y no atacarlo (figura 5-1). También presentan receptores para Igs y para lectinas tipo C para carbohidratos, que les permiten identificar patógenos sobre los cuales se haya fijado un Ac o un factor del complemento y atacarlos como mencionaremos más adelante.

En el citoplasma expresan TLR3, TLR7 y TLR8 con los cuales detectan ARN de doble cadena que se presenta en las infecciones virales.

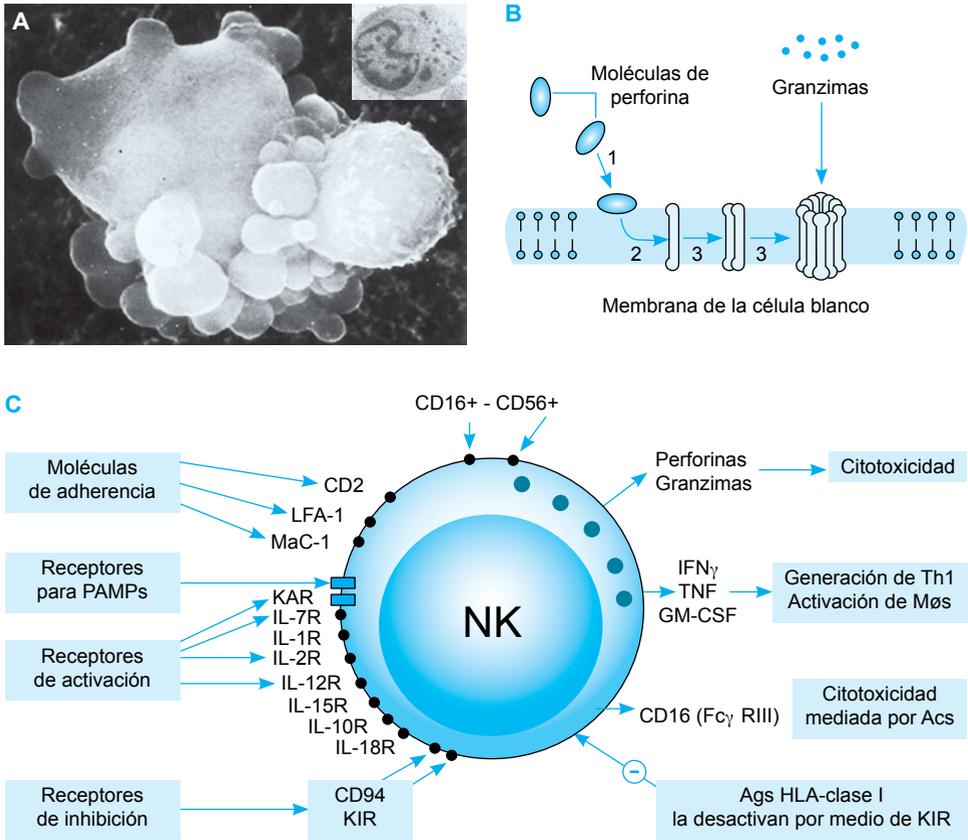


Figura 5-1. Células asesinas naturales, NK. **A.** Microscopía electrónica que muestra una NK (a la derecha) atacando una célula maligna (a la izquierda), en la cual induce muerte por apoptosis, (Cortesía del doctor A. Liepins, del Sloan Kettering Institute de Nueva York). En el recuadro, al microscopio de luz. **B.** Mecanismo de acción: las perforinas forman microtúbulos en la membrana celular a través de los cuales pasan las granzimas que al llegar al núcleo, fragmentan la cromatina e inician el proceso de apoptosis. **C.** Principales moléculas de membrana y citoquinas producidas por las NK.

Los IFNs tipo I incrementan la actividad microbicida de las NKs hasta en 100 veces.

Quimioquinas que regulan la circulación de las NKs. Son atraídas al hígado por las CCL2, CXCL4, CXCL6, CXCL9, CXCL11, y CCL3; a las mucosas y a la piel las CCL2, CXCL3 y XC; al útero por la CXCL12; al páncreas por la CXCL10, a las articulaciones la CXCL4 y al cerebro por la CXCL1. Además expresan varias moléculas CDs, que controlan sus diferentes etapas de desarrollo o funcionamiento, como se puede apreciar en la [tabla 5-2](#).

Subpoblaciones. Según las moléculas que expresen en su membrana, las NKs se dividen en dos subpoblaciones funcionalmente diferentes. Las CD 56Hi, CD94 y KIR las encargadas de producir citoquinas. Las CD56low16, CD16 y CD127 que son citotóxicas ([figura 5-2](#)). Ambas carecen de receptores específicos para Ags pero expresan dos grupos distintos de otros receptores, los KAR (*killer activation receptor*) o promotores de muerte, y los KIR (*killer inhibitor receptor*) o inhibidores de muerte. Por medio de los primeros reconocen células alteradas por infecciones virales e inducen su muerte por apoptosis. Por medio de los KIR

Tabla 5-2. Principales CD's que se expresan en las NKs y sus funciones.

Categoría	CD	Función
Circulación	CD2	(LFA-2) se une al LFA-3 o CD58.
	CD56	Une a las NK a células del sistema nervioso.
	CD57	Ligando para oligosacáridos de membrana.
	CD62L	(Selectina L) le sirve para adherirse al endotelio vascular.
Activación	CD96	Señal de activación.
	CD161	Regula la activación.
	CD244	Ligando inductor de activación.
Receptores para citoquinas e Igs	CD11b	(Mac-1) se une a factores del complemento.
	CD16	Receptor para Igs.
	CD132	Receptor para varias citoquinas.
	CD212	Receptor para IL-2.
Otros receptores	CD158a	Inhibe la capacidad citotóxica de las NK.
	CD244	Regula la actividad de las NK
	CD94	(KIR) inhibe a las NK.

detectan la presencia en la membrana de las células normales del hospedero de moléculas HLA-A, HLA-B y HLA-C, (ver 8-VII-A), y al hacerlo dan señales inhibitorias de apoptosis para respetar de esta manera la integridad de las células propias del hospedero.

Es posible que las NKs ubicadas en tejidos linfoides asociados a mucosas o MALTs, pertenezcan a una tercera subpoblación diferente no completamente identificadas aún. Recientemente algunos autores han sugerido que existe de otra subpoblación responsables de inducir tolerancia hacia lo propio.

5

Células linfoides de la inmunidad innata

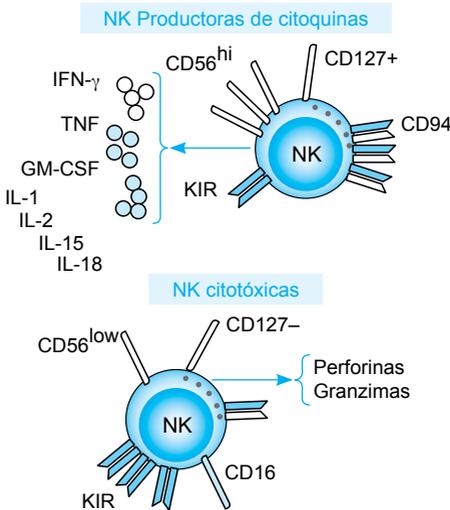


Figura 5-2. Subpoblaciones de NK, con las principales moléculas de membrana. Una producen citoquinas otras perforinas y granzimas.

Mecanismos de citotoxicidad. Las NKs destruyen células infectadas con virus o afectadas por transformación maligna. Al hacer contacto con la célula que deben destruir, inician un mecanismo de citotoxicidad que se inicia con la formación de una sinapsis entre la NK y la célula blanco, seguido de la secreción de gránulos de perforina que se incrustan en la membrana de la célula blanco para formar canales por donde introducen los gránulos de granzimas, enzima que es dirigida hasta el núcleo, en donde produce la fragmentación del ADN, e inducen la muerte celular por apoptosis. En el humano se conocen cinco granzimas, A, B, H, K y M, cada una con una actividad proteolítica diferente. Ver capítulo de apoptosis (figura 5-1 A y B).

Citotoxicidad mediada por Acs. Las NKs participan en la inmunidad adquirida, al actuar con-

tra células sobre las cuales se hayan fijado Acs. Lo hacen por medio de la molécula CD16 (receptor Fc γ III para Acs de la clase IgG). Al hacerlo liberan sobre estas células perforinas y granzimas.

Funciones. Las NKs destruyen células malignas y bacterias intracelulares tanto grampositivas como gramnegativas, células estresadas por factores químicos o físicos y células infectadas con virus como el citomegalovirus, varicela, Epstein-Barr y herpes simple. Pueden destruir parásitos en estadios intracelulares como Leishmanias y Toxoplasma gracias a la producción de una serie de citoquinas como IFN γ , TNF y GM-CSF.

Tanto en los sitios de inflamación como en los ganglios linfáticos, las DCs inducen en las NKs la producción de IFN γ . Por su parte las NKs destruyen algunas DCs que han reconocido antígenos propios del organismo, evitando en esta forma el desarrollo de procesos autoinmunes (figura 5-3).

Gracias a un mecanismo de activación mutua, las NKs y los M ϕ s participan en la defensa contra el bacilo de la tuberculosis. Los M ϕ s por medio de las citoquinas IL-12 e IL-23 estimulan a la NK a producir IFN γ , citoquina que activa a los M ϕ s a destruir las micobacterias fagocitadas (figura 5-4).

Las NK activadas destruyen células que no expresen moléculas HLA-I. Los eritrocitos, que por carecer de moléculas HLA podrían ser destruidos por las NKs expresan en su membrana moléculas protectoras.

Algunos tumores se defienden de las NKs tomando del hospedero moléculas HLA para incor-

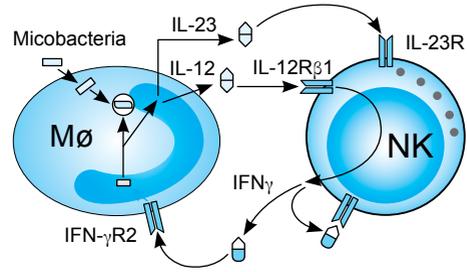


Figura 5-4. Interacciones entre las células NKs y los M ϕ s.

porarlas a su membrana y evitar el ser atacados por las NKs.

Estas células participan también en la inmunología del embarazo induciendo la neoformación de vasos de la decidua y protegiendo al feto de la respuesta inmune de la madre, ver 13-II. También participan en la inmunopatología de la artritis reumatoide, ver 39-IV.

Varios de los Acs monoclonales que se emplean en tratamiento de cáncer y afecciones autoinmunes actúan activando las NK. La carencia congénita de NK se acompaña de múltiples episodios de infección por bacterias y virus.

5-III CÉLULAS iNKT

Las células iNKT (*invariant natural killer T cells*) son una subpoblación de Ls que tienen un TCR $\alpha\beta$ de poca diversidad genética porque está constituido por la recombinación de un gen de la cadena α con unos pocos de la cadena β . Este TCR tiene especificidades para unos pocos Ags de los microorganismos más frecuentemente encontrados en la orofaringe del recién nacido. Han sido clasificadas como ILC-1.

Origen y ubicación. Se originan en el timo a partir de células que se conocen como doble positivas, DP, ver 9-II-B, y maduran en la periferia. En la sangre representan únicamente del 0,1% a 0,2% de los LsT. Son abundantes en las manchas lechosas del omentum, (pliegues del peritoneo) y en el tejido adiposo. También están presentes en el hígado en donde ayudan a reconocer y destruir patógenos que lleguen del intestino por el sistema porta. Re-

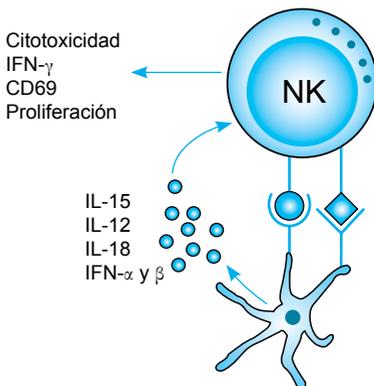


Figura 5-3. Interacciones entre la NK y DC.

cientemente varios autores sugieren que también se encuentran en las amígdalas nasofaríngeas.

Activación y funciones. Su maduración requiere de la IL-15 y su activación de la IL-12 que se genera ante la presencia de algunos patógenos como *Streptococcus pneumoniae*. Su principal función es la de producir las citoquinas IFN γ , TNF, e ILs 2, 3, 4, 5, 9, 10, 13, 17 y 21 es decir las de los perfiles Th1, Th2 y Th17. Tienen efecto sobre los LsB-1 (ver más adelante) de la zona marginal del bazo y de las criptas de las amígdalas por medio de las IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 e IL-13 para activarlas e inducir su transformación en células plasmáticas productoras de Acs de las clases IgM e IgA.

En los pulmones colaboran en la defensa contra *M. tuberculosis* y *P. aeruginosa*, por medio de la producción de CXCL2, quimioquina que atrae PMNs (figura 5-5).

Las células en estrella y las de Kupffer del hígado (ver capítulo 12), presentan inmunógenos lipídicos a los las células iNKT. Participan en la inmunidad adquirida activando a los LsTCD8. Su acción es tan importante, que están siendo evaluadas en estudios de fase III, para tratamiento de tumores de pulmón. Tienen una participación especial en el asma bronquial en donde desvían la respuesta Th1 hacia una Th2. Ver capítulo 34.

ducen, participan en la eliminación de helmintos. Recientemente han adquirido gran importancia al haber sido detectadas en los pulmones, en donde se incrementan por infecciones virales y participan en procesos inflamatorios generados por afecciones alérgicas (figura 5-6).

Características e implicaciones clínicas. No ha sido posible aun definir un marcador específico para ellas pero pueden ser identificadas por la presencia en su membrana celular, de las moléculas CD127, CD25, CD161 y CRTH2. Se generan y son activadas por IL-2, IL-7, IL-25 e IL-33, y por el TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), siendo la IL-25 (IL-17E) la más importante en la activación de las ILC2. Varias de estas citoquinas se producen en pacientes con asma por daño al epitelio respiratorio. Las ILC2 activadas producen IL-5 e IL-13, y las citoquinas tipo 2 que hasta hace poco se creía que eran producidas únicamente por los LsTh2 de la inmunidad adquirida. Este conjunto de citoquinas participan activamente en los procesos inflamatorios agudos del pulmón. La IL-5 induce la generación de eosinofilia y la IL-13 produce hiperplasia de las células goblet, incremento de la secreción de mucus y contracción de los músculos lisos bronquiales.

Una alteración en su regulación generada por la IL-25, conduce a un incremento en la IL-33 producida por las ILC2 y ésta, en asocio al TGF β , conlleva al desarrollo de fibrosis pulmonar. .

5-IV CELULAS AYUDADORAS INNATAS O ILC2

Origen y distribución. Se generan en la médula ósea. Dependen para su desarrollo de los factores ROR α y GATA3.

Fueron descubiertas inicialmente en el intestino en donde, por medio de las citoquinas que pro-

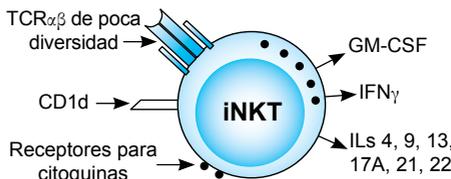


Figura 5-5. Células iNKT. Tienen en su membrana TCR $\alpha\beta$ de poca diversidad para inmunógenos proteicos o Ags y CD1d, receptores para inmunógenos lipídicos.

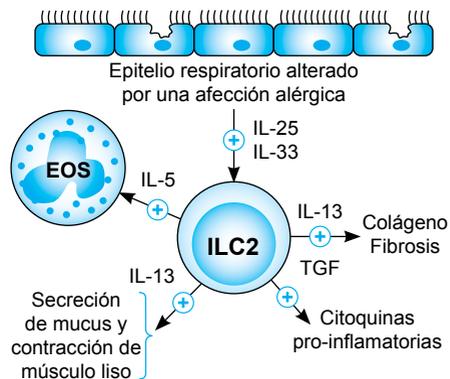


Figura 5-6. Respuesta de las células linfoides ayudadoras innatas o ILC2, en procesos alérgicos de vías respiratorias.

Ayudan a la reparación del endotelio respiratorio por medio de la producción de amfipregulina, proteína que potencializa la acción supresora de los LsTreg.

No expresan receptores específicos para Ags.

El manejo actual de los procesos inflamatorios pulmonares como el asma, no es satisfactorio. Si bien los esteroides y broncodilatadores mejoran la sintomatología, no son curativos. Hay fundadas esperanzas en que el empleo de antagonistas de las IL-25 e IL-33 y de la TSLP, o el bloqueo de las ILC2, puedan convertirse en nuevas estrategias de tratamiento para el asma.

5-V LINFOCITOS T $\gamma\delta$

Origen y distribución. Se originan en los timocitos doble positivos (ver capítulo 9). Son escasos en sangre periférica (1% al 5% de los Ls circulantes) y se ubican primordialmente en las mucosas de los tractos digestivo, respiratorio y genitourinario, así como en la piel y en el hígado. Son muy abundantes en la sangre del cordón umbilical. Estas células pertenecen al grupo ILC-3 de la clasificación mencionada al inicio de este capítulo.

Moléculas de membrana. Expresan en su membrana receptores para distintas clases de inmunógenos, el más importante de los cuales es un TCR que está compuesto por cadenas $\gamma\delta$, en lugar de las $\alpha\beta$ del TCR de los LsT de la inmunidad adquirida. Con el TCR $\gamma\delta$ reconocen moléculas CD1 que capturan inmunógenos lipídicos como fosfolípidos, glucolípidos y oligonucleótidos fosforilados. No reconocen Ags peptídicos. Producen IL-17 con la que inician una respuesta inflamatoria ante la presencia de un patógeno. Expresan también dectina-1 y receptores naturales de muerte (NKR), (*natural killer receptors*) con los cuales reconocen otros inmunógenos. Luego de identificar lo extraño liberan rápidamente quimioquinas que atraen PMNs y M ϕ s para que colaboren en la defensa (figura 5-7).

Funciones. Actúan como “centinelas” de la respuesta inmune innata para detectar la presencia de microorganismos o de inmunógenos que les sean presentados por M ϕ s, LsB o DCs. También

reconocen directamente los inmunógenos de patógenos o PAMPs, sin que sea necesario la presentación de estos por otra célula. Igualmente, responden ante la presencia de moléculas MICA-A y MICA-B generadas por estrés celular.

Son los mayores productores de IL-17.

Al ser activados producen IFN γ y moléculas microbicidas. Participan en la regulación de las respuestas inmunes innata y adquirida y en la reparación de tejidos. No requieren moléculas coestimuladoras para actuar, no guardan memoria de sus “acciones” como si lo hacen los Ls de la inmunidad adquirida.

Responden antes que los LsT $\alpha\beta$ que estudiaremos en el capítulo 10.

Ayudan en la defensa contra *Nocardia*, *Listeria*, *Myobacterium*, *Plasmodium*, *Leishmania*, *Salmonella*, virus de Epstein-Barr y citomegálico. Responden rápidamente a la presencia de los microorganismos mencionados con la producción de TNF para activar a las NKs. Ayudan en el tráfico de leucocitos gracias a la producción de diferentes quimioquinas e inducen la producción de IgE.

5-VI CÉLULAS INDUCTORAS DE TEJIDOS LINFÓIDES (LTi), (LYMPHOID TISSUE INDUCER)

Estas células interactúan con las células mesenquimales que rodean el endotelio de los capilares para generar, durante la embriogénesis, ganglios linfáticos.

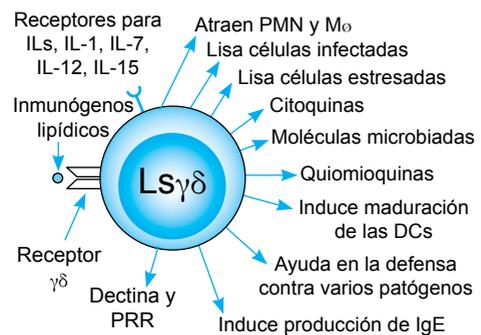


Figura 5-7. Activación y funciones de los Ls $\gamma\delta$. Son activados por las IL-1, IL-7, IL-12 e IL-15, y por un Ag que es reconocido por su TLR $\gamma\delta$. Cumplen las funciones que se mencionan en el texto.

cos, placas de Peyer y folículos linfoides(ver capítulo 9). Por medio de las moléculas que secretan, reclutan linfocitos a los sitios donde se deben generar por “instrucciones” del sistema nervioso central los órganos linfoides secundarios mencionados y en procesos inflamatorios crónicos los terciarios. (figura 5-8). En la vida extrauterina tienen la función adicional de estimular a los LsB-1 a producir Acs de la clase IgA, que al ser secretados, se unen a las bacterias del intestino para evitar que se adhieran a la mucosa. Producen IL-17A e IL-22 cuando son estimuladas por las IL-23 e IL-1. Ayudan al desarrollo y sostenimiento de los LsT de memoria.

No producen IFNs, TNF, perforinas ni granzimas.

Están incluidas como ILC-3 de la clasificación antes mencionada.

5-VII LINFOCITOS B-1

Se diferencian de los Ls de la inmunidad adquirida, o LsB-2, en que actúan de inmediato ante la presencia de algunos patógenos contra los cuales producen Acs de baja afinidad. No requieren como los LsB-2, de un proceso previo de aprendizaje que los induzca a la producción de estos Acs.

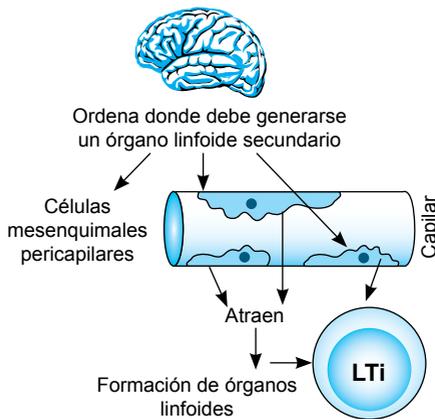


Figura 5-8. Células inductoras de tejidos linfoides, LTi. El cerebro ordena por conducto de ramas del nervio simpático, en donde deben desarrollarse órganos linfoides secundarios y terciarios. La orden llega a las células mesenquimales que rodean los capilares, los cuales una vez activadas atraen a los LTis.

Origen y distribución. Los LsB-1 se originan en el hígado embrionario y se encuentran en la pleura, peritoneo, líneas frontales de defensa como piel y mucosas, así como en el bazo en donde “filtran” la sangre de microorganismos que ingresen al torrente circulatorio. Estos Ls se encuentran también en las criptas de las amígdalas faríngeas, placas de Peyer del intestino delgado y apéndice cecal. Producen Acs de la clase IgA. Contrario a los LsB-2; los B-1 se reproducen en los tejidos en donde se ubican y no necesitan, por lo tanto, ser reemplazados por Ls originados en la médula ósea. Recientemente se ha detectado que la gran mayoría de los LsB aislados del cordón umbilical son LsB-1. Son los primeros Ls en aparecer en la sangre en la vida intrauterina.

Activación y funciones. Su receptor para inmunógenos proteicos (Ags) es poco específico y reacciona rápidamente con la producción de Acs principalmente de clase IgM o **anticuerpos naturales**. Estos Acs están presentes antes de cualquier contacto con un Ag bacteriano por lo cual inician una respuesta inmediata de defensa y específica contra un grupo limitado de Ags, es decir están genéticamente programados para producir los Acs mencionados.

Algunos Acs naturales están dirigidos contra auto-Ags generados en la destrucción de células, auto-Acs que ayudan a la eliminación por los auto-Ags para evitar el que ellos puedan inducir reacciones autoinmunes.

En la vida intrauterina representan el 50% de los LsB y en la extrauterina solo el 3%. Se autorrenuevan.

Tienen gran afinidad por inmunógenos no proteicos como carbohidratos ramificados, y glucolípidos que hagan parte de la pared bacteriana a los que captura por medio de TLRs.

Tan pronto las DCs, Mø o PMNs, les presentan inmunógenos responden rápidamente con la producción de Acs de la clase IgM. Cuando son activados por un Ag T-I (timo independiente), reciben señales de refuerzo de DCs, Mø, células reticulares, epiteliales del intestino y PMNs ayudadores (figura 5-9).

En las placas de Peyer, PP, (Ver 9-III-C), los LsB-1 reciben ayuda de las células dendríticas foliculares (FDCs), que producen BAFF (*B cell*

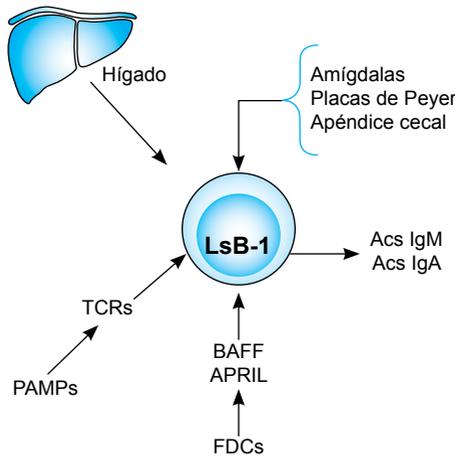


Figura 5-9. Se originan en el hígado embriones y colonizan amígdalas, placas de Peyer y apéndice cecal.

activating factor of the TNF family) y APRIL, (a proliferation-inducing ligand), citoquinas de la familia del TNF que frenan la apoptosis de estos Ls y fomentan su transformación en células plasmáticas. Los mastocitos refuerzan el funcionamiento de los LsB-1 con la producción de TGF- β , IL-6, y CD40L.

Son la fuente de producción de Acs contra Ags independientes de los LsT y que proporcionan una prolongada defensa contra *Borrelia hermsii* y *Streptococcus pneumoniae*.

5-VIII LsB DE LA ZONA MARGINAL DEL BAZO, LsBZM

Origen y distribución. Según la mayoría de los autores, estas células se originan en el hígado fetal y tienen la capacidad de autoreproducirse en el bazo durante la vida adulta del individuo. Constituyen el 5% de los LsB esplénicos.

Los LsBZM se ubican preferencialmente en la zona marginal del bazo, que está localizada en la proximidad de los senos marginales, lugar por donde ingresan al bazo los Ls, M ϕ s y DCs. Los senos marginales separan la pulpa blanca de la roja y están rodeados de un estroma de células reticulares.

Los LsBZM tienen gran similitud con los LsB-1, expresan moléculas CD1d que les facilita capturar inmunógenos lipídicos. Responden a Ags T-I. Los Ls B de ZM producen Acs IgM, IgA e IgG (IgG1 e IgG2).

Estructura y moléculas de membrana. Presentan un BCR polireactivo que se une a múltiples moléculas microbianas. El reconocimiento dual de los polisacáridos y peptidoglucanos por los BCR y TLRs les permiten iniciar una respuesta de producción de Acs de baja afinidad.

Activación. Ante la presencia de un patógeno dan señales de alerta. Su receptor para Ags es poco específico y reacciona con inmunógenos presentes en diferentes microorganismos patógenos. Responden preferentemente a inmunógenos no proteicos. Para cumplir sus funciones dependen más de TLRs que de su BCR. Las personas que nacen sin bazo o lo pierden por resección quirúrgica, están muy propensos a neumonías, meningitis o sepsis fulminante producidas por *S.pneumonie*, *H. influenzae* o *N. meningitidis*, por falta de Acs contra sus polisacáridos que estén unidos a una molécula portadora de tipo proteico. Cuando estos Ls son activados por un Ags timo independiente, reciben señales de refuerzo de DCs, M ϕ s, células reticulares y PMNs ayudadores que secretan BAFF y APRIL (figura 5-10).

Funciones. 1). Dan señales de alarma ante la presencia en la sangre de algún patógeno. 2). Responden contra diferentes tipos de inmunógenos, aun los no proteicos. 3). Son indispensables para poder sobrevivir a un choque séptico.

5-IX ¿SON LOS LsB-1 Y LOS LsBZM COMPONENTES DE UN SISTEMA ESPECIAL DE RESPUESTA INMUNE?

Este par de células linfoides se ubican en lugares estratégicos para detectar los primeros inmunógenos que llegan en la vida extrauterina, bien al anillo de Waldeger de la orofaringe (**ver 9-III-D**), placas de Peyer, apéndice cecal, o bazo. Al detectar inmunógenos de microorganismos inician de inmediato, sin necesidad de un periodo previo de aprendizaje,

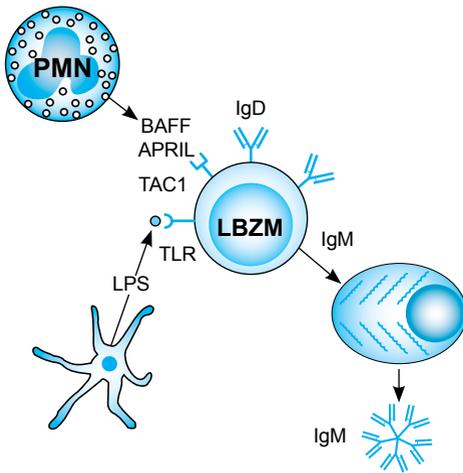


Figura 5-10. Activación y función de los LsB de la zona marginal del bazo. Se activan al reconocer como lipopolisacáridos, que les son presentados por DCs, acción que es reforzada por las moléculas BAFF y APRIL producidas por PMNs. Este doble estímulo las transforma en células plasmáticas productoras de Acs IgM o naturales.

Si bien por lo general se les asigna a los Ls B-1 y LsB ZM un origen diferente, algunos investigadores sugieren que podrían tener un origen común en el hígado embrionario y compartir características y funciones similares.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** Halim TYF and McKenzie ANJ. New Kids on the Block. Group 2 innate Lymphoid Cells and Type 2 Inflammation. *Chest* 144: 1681-6, 2014.
- ** Hazenberg MD and Spits H. Human innate lymphoid cells. *Blood*, 28:2011-13, 2014.
- *** Hams E et al. IL-25 and type 2 innate lymphoid cells induce pulmonary fibrosis. *PNAS*, 111: 367-72, 2014.
- *** Cichocki F, Sitnika E, Bryceson YT. NK cell development and function-Plasticity and redundancy unleashed. *Seminars in Immunology*. Pags 1-13, March 2014
- *** Peterson LW and Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 14: 141-53, 2014.
- *** Rothstein TL et al. Human B-cells take the stage. *Ann NY Acad Sci*. 1285: 97-144, 2013.
- ** Fu B, Tian Z and Wei H. Subsets of human natural killer cells and their regulatory effects. *Immunology*, 141: 483-89, 2013.
- *** Campbell KS and Hasegawa J. Natural killer cell biology: An update and future direction. *J. Allergy Clin Immunol* 132: 536-44, 2013.
- *** Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN. Innate lymphoid cells-how did we miss them?. *Nat Rev Immunol*, 13: 75-87, 2013.
- *** Cerutti A, Cols M and Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. *Nat Rev Immunol*, 13: 118-32, 2013.
- *** Silva-Santos B, Schamel WWA, Fisch P and Eberl M. $\gamma\delta$ T-cell conference 2012: Close encounter for the fifth time. *European J. of Immunol*, 42: 3101-05, 2012.

un incremento en la producción de moléculas de defensa, especialmente **Acs naturales**, si el inmunógeno es proteico, es decir un Ag. Veremos en el capítulo 11 como los LsB de la inmunidad adquirida requieren de un periodo de aprendizaje de 7 a 10 días para aprender a producir Acs.

Estos Ls, los B-1 y los LsBZM, nacen programados para producir Acs contra unos pocos Ags presentes en los microorganismos más frecuentemente encontrados en la parte alta de las vías respiratoria y digestiva, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, aun antes del encuentro con ellos, por lo cual pueden actuar de inmediato. Si bien estos Acs son de baja especificidad, contribuyen a iniciar una muy pronta defensa local. Además por TLRs reconocen PAMPs que los activan a producir diferentes citoquinas y quimioquinas para atraer PMNs y Mons para que refuercen la defensa.

Este par de células linfoides constituyen por lo tanto, un sistema de respuesta innata inmediata y específica no adquirida, sistema que no han sido adecuadamente estudiadas.

*Damaris Lopera H.
William Rojas M.
Luz Elena Cano R.*

*Luis Miguel Gómez O.
Beatriz Aristizábal B.*

6-I GENERALIDADES

El sistema del complemento hace parte de una de las primeras líneas de defensa contra las infecciones. Lisa microorganismos y células extrañas, refuerza la fagocitosis, incrementa los mecanismos de inflamación, crea un puente entre la inmunidad innata y la adquirida, refuerza la inmunidad humoral al estimular a los LsB a producir más Acs y ayuda a la eliminación de complejos inmunes y de cuerpos apoptóticos.

Definición. El sistema del complemento está constituido por una serie de proteínas solubles, receptores de membrana para esas proteínas una vez son activadas y moléculas reguladoras que frenan su activación cuando ha cumplido su función. La mayoría de los factores solubles son de tipo enzi-

mático y son transportados por la sangre en forma inactiva hasta que la presencia de PAMPs, de uniones Ag-Ac o de proteínas de la fase aguda inducen la activación secuencial del sistema.

Activación. Al ser activado el sistema, algunos de sus factores se fragmentan en dos tipos de moléculas. Por lo general, las de mayor tamaño se adhieren a la membrana de los microbios o células y actúan como complejos enzimáticos activadores del siguiente factor en la reacción en cadena. La activación de la cascada culmina cuando los factores del complemento anclados a las membranas celulares forman estructuras tubulares que atraviesan la capa lipídica de la membrana e inducen la lisis del microorganismo o células que debe destruir. Los fragmentos de menor tamaño que quedan en circulación durante las primeras etapas de la activación en cascada incrementan los mecanismos de inflamación al activar a los mastocitos y células endoteliales. Además, actúan como potentes quimiotácticos y refuerzan los mecanismos de fagocitosis al actuar como opsoninas que son reconocidas por receptores especiales presentes en las células fagocíticas.

El sistema puede ser activado por tres vías diferentes: **clásica, alterna o del properdín y la de las lectinas**, que difieren en el estímulo inicial que activan la cascada y en los componentes que reconocen dichos estímulos. En la etapa final estas tres vías convergen en una sola para formar poros en la membrana de las células o gérmenes sobre las que actúan generando su lisis. Evolutivamente, la vía de desarrollo más reciente es la clásica, pero por ser la más estudiada, la hemos escogido como modelo para explicar la activación del sistema.



Rodney R. Porter



Jules Bordet

Rodney R. Porter (1917-1976). Premio Nobel en 1972, otorgado primordialmente por sus trabajos sobre los Acs. Adicionalmente aportó mucho en el esclarecimiento de los mecanismos de acción del complemento.

Jules Bordet (1870-1961). Premio Nobel en 1919 por sus trabajos que mostraron la actividad bactericida y hemolítica del complemento.

Si la activación del complemento tiene lugar en forma extemporánea o se prolonga innecesariamente, su acción puede ser nociva para el hospedero como veremos al estudiar las enfermedades autoinmunes.

Componentes. Las distintas proteínas que integran el sistema, unas 37, se conocen como factores y representan el 10% de las proteínas presentes en el plasma, tres g. por litro, lo cual indica su importancia. Aproximadamente 20 de ellas pertenecen al circuito de activación, nueve al sistema de control y ocho sirven de receptoras a las moléculas originadas durante el proceso de activación.

Como describiremos más adelante, la cascada de activación se desarrolla en tres fases: reconocimiento, activación y ataque a la membrana. En la fase inicial de cada vía de activación participan factores diferentes. C1q, C1r, C1s, C2 y C4 para la vía clásica. Factores B, D y properdín, para la vía alterna y la lectina ligadora de manosa (MBL), ficolinas y proteasas de serina, MASP1 y MASP2, para la vía de las lectinas. La fase de activación es diferente en las tres vías, pero luego, para la fase de ataque a la membrana, convergen las tres vías con participación de los factores C5, C6, C7, C8 y C9 (tabla 6-1).

La mayoría de las proteínas de este sistema a excepción del C1q, factor D y C7 se sintetizan en el hígado. Su producción es constitutiva, sin embargo, durante procesos infecciosos la IL-6 induce una sobreexpresión de proteínas de fase aguda, en las que se incluyen varias del complemento.

Los factores que participan en las etapas iniciales de la vía clásica (C1, C2, C4 y C3), la producen también los macrófagos. De hecho, macrófagos y células epiteliales de bazo, timo, intestino y corazón, son la principal fuente del factor C1q. Los PMNs producen properdín.

En el bazo produce también C6 y C8 y en el riñón C3 y C4. Otras células como los fibroblastos producen C2, C3, C5 y C9; los adipositos, el factor D; los neumocitos, C3 y C9; los PMNs, C7, C6 y C3; y las DCs, C1q, la proteína reguladora C4BP, y los factores C7 y C8.

6-II FUNCIONES

El sistema del complemento actúa en tres aspectos biológicos importantes; en primer lugar, participa

Tabla 6-1. Factores del complemento y su concentración sérica.

	Proteína	µg/mL
Vía clásica	C1q	80
	C1r	50
	C1s	50
	C4	600
	C2	20
Vía de las lectinas	MBL	1
	Ficolinas H y S	-
	MASP-1	1,5-12
	MASP-2	-
	C4	600
	C2	20
Vía alterna	Factor B	74-286
	Factor D	5
	Properdín	4-6
Moléculas comunes en las etapas finales de las tres vías	C3	1.000-1.500
	C5	80
	C6	75
	C7	55
	C8	55
	C9	59

en la defensa del hospedero contra microorganismos patógenos, función que se ejerce por los siguientes mecanismos:

- Oponización
- Liberación de péptidos quimiotácticos que atraen PMNs
- Activación de la fagocitosis
- Amplificación de la inflamación
- Lisis de células o bacterias por daño a la membrana

Una segunda función es la de servir de puente entre la inmunidad innata y la adquirida, aumentando la activación de los LsB para que produzcan más Acs y promoviendo la diferenciación de los LsT reguladores.

La tercera función consiste en favorecer el transporte e inactivación de complejos inmunes y la eliminación de cuerpos apoptóticos.

Los factores que participan en estas funciones se exponen en la tabla 6-2.

Tabla 6-2. Funciones del sistema del complemento.

Funciones	Factores que participan
Opsonización	C3b, C3bi
Quimiotaxis y activación de células	C5a > C3a > C4a
Lisis de microorganismos y células	C5b, C6, C7, C8, C9
Estímulo a la producción de Acs	C3d / CR2
Favorece el transporte e inactivación de complejos inmunes y la eliminación de cuerpos apoptóticos	C1q C4b CR1 C3b

6-III VÍAS DE ACTIVACIÓN DEL SISTEMA

El complemento es un sistema cuyos componentes se activan secuencialmente, en forma de cascada. El proceso comienza con una etapa en la que las señales de peligro, tanto exógenas como endógenas, son identificadas por receptores para el reconocimiento de patrones moleculares (PRRs). Los PRRs implicados en este sistema, incluyen Acs específicos, MBL, ficolinas, proteína C reactiva (PCR) y anticuerpos naturales, que son de una clase especial, la M, que estudiaremos en el capítulo 11 y que pueden activar las diferentes vías. Esta etapa de reconocimiento, es seguida por la formación de las convertasas C3 y C5, la liberación de anafilotoxinas y la formación de un complejo molecular de ataque a la membrana (MAC),

Como ya mencionamos, emplearemos la vía clásica para el estudio general de la cascada de activación y ampliaremos más adelante algunos aspectos relacionados con las otras dos vías.

6-III-A VÍA CLÁSICA

Fase de reconocimiento. El reconocimiento en esta vía se inicia por medio de una molécula de IgM que se haya unido a un Ag en la superficie de un microorganismo o de una célula que debe ser destruida. Los Acs IgM son los mejores activadores por tener cinco sitios de reconocimiento de

Ag. Acs de la clase IgG también actúan siempre y cuando se unan a Acs que estén ubicados cerca unos de otros para facilitar que la molécula de Ac pueda unirse a dos moléculas formando un puente. Los Acs IgM son los mejores activadores por tener 5 sitios de reconocimiento de Ag en una sola molécula. Los Acs IgG tienen diferentes capacidades de activación siendo en orden de mayor a menor IgG3, IgG1, IgG2 e IgG4 (ver 11-IX). Los Acs de la clase G se dividen en cuatro subclases que tienen diferente capacidad de activación. (Ver capítulo 11 de inmunidad humoral). Cuando un Ac se une a un Ag tiene lugar una modificación en la estructura de los carbohidratos que están en las cadenas constantes de la molécula de Ac para facilitar la unión de la molécula C1q del complemento.

La figura 6-1 muestra la configuración de la molécula C1q. Una vez ésta reacciona con el Ac, los factores C1s y C1r se unen al C1q. La interacción de estas tres unidades constituye la llamada activación del factor C1 (figura 6-2).

Fase de activación. Cumplida la fase de reconocimiento, se inicia la activación del factor C3, el evento de mayor importancia biológica dentro del proceso de activación del sistema del complemento. Ésta etapa comienza cuando el complejo C1 actúa sobre el factor C4, fraccionándolo en dos segmentos, C4b y C4a. El primero, se une a la membrana de la célula que activó la cascada, mientras que el C4a queda libre en el torrente circulatorio.

El fragmento C4b unido a la membrana celular, actúa sobre el factor C2 que al ser activado se divide en dos, el C2a que se adhiere íntimamente a la molécula C4b y el C2b que queda en libertad. La nomenclatura de las proteínas del complemento se definió antes de conocerse el orden de su activación, y para evitar confusiones se acordó conservarlas a pesar de que el C4 se active antes del C2.

La nueva molécula formada por el C4b y el C2a constituye la convertasa del C3, que tiene como sustrato natural a este factor que es el más abundante del sistema del complemento, se encuentra de 1 a 2 mg/mL de suero. Es producido primordialmente en el hígado y está formado por dos cadenas, α y β . La convertasa de C3 de las vías

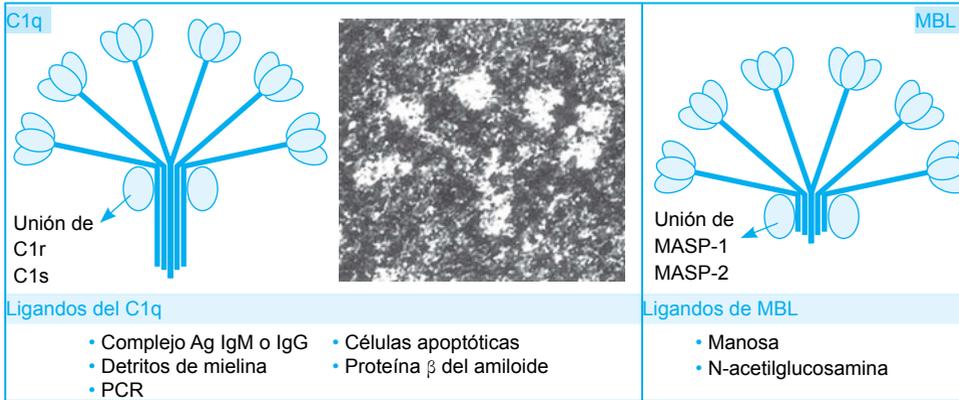


Figura 6-1. Similitud entre los componentes de reconocimiento de la vía clásica (C1q) y de las lectinas (MBL). Al factor C1q, en forma de ramillete, se unen el C1r y el C1s. Las moléculas MASP-1 y MASP-2 se unen a la lectina ligadora de manosa, MBL, para activar el C4.

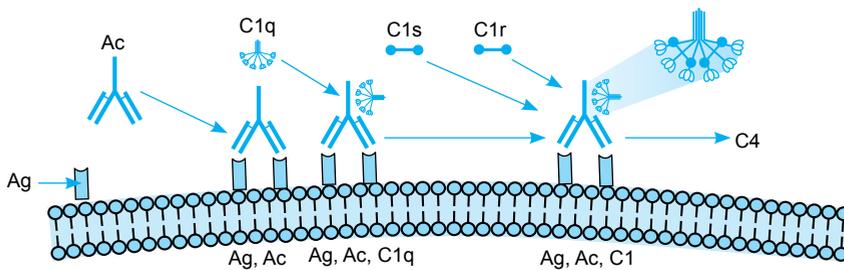


Figura 6-2. Fase de reconocimiento de la vía clásica. Cuando un Ac reconoce un Ag en la membrana de un microorganismo, la molécula C1q se une al complejo Ag-Ac y permite la unión y activación de los factores C1r y C1s, con lo cual se produce la activación completa del factor C1 que inducirá la activación del C4.

Sistema del complemento

6

clásica (C4bC2a) parte la cadena α en dos fragmentos, el C3a y el C3b. El C3a queda libre y amplifica la respuesta inflamatoria, al incrementar la permeabilidad capilar, contraer la musculatura lisa e inducir la liberación de histamina por parte de los mastocitos. Por esto se conoce como anafilotoxina. El C3b se une al complejo C4bC2a que estaba ya unido a la membrana del microorganismo formando la convertasa del C5 (C4bC2aC3b) que inicia la activación del próximo factor, el C5. También puede unirse al receptor 1, CR1, presente en las células fagocíticas actuando como opsonina para favorecer el proceso de fagocitosis. Además, el catabolismo del C3b genera las moléculas C3bi, C3d y C3g que se unen a diferentes receptores

para el complemento presentes en varias células del sistema inmune, entre ellas los LsB a los que estimula para la producción de Acs (figura 6-3).

Fase de ataque a la membrana, MAC. Se inicia con la activación del C5, por la convertasa C4b-C2aC3b, que genera dos moléculas, la C5a que es potente quimiotáctico para los PMNs y amplificador del proceso inflamatorio, y la C5b que se une ávidamente a los factores C6 y C7 formando un complejo trimolecular que se adhiere a la membrana celular en un lugar diferente al C3b, y activa el factor C8 que inicia la lesión o daño de la membrana. Esta lesión que es poco estable se consolida con la activación de moléculas de C9

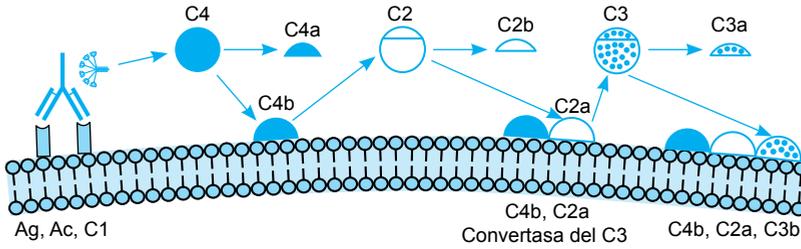


Figura 6-3. Fase de activación del C3. El complejo Ag-Ac-C1 activa el C4 que a su vez activa el C2. Las fracciones C4b y C2a se unen para formar la convertasa del C3 que genera las fracciones C3a y C3b. Esta última se une al complejo C4bC2a para formar la convertasa del C5.

que permiten la formación de una estructura tubular, capaz de producir daño permanente en la membrana celular (figura 6-4).

Los estudios de microscopía electrónica han permitido revelar claramente las características de este daño a la membrana. Inicialmente se pensó que se trataba de un proceso lítico, pero la uniformidad en el tamaño de las lesiones hizo pensar en procesos diferentes. Hoy sabemos que el complejo C5b a C8 permite que dentro de la bicapa lipídica de la membrana celular, sean incrustadas seis o más moléculas de C9 formando un microtúbulo que establece una lesión de continuidad entre el medio externo de la célula y el citoplasma (figura. 6-5). A través de estos microtúbulos entra agua y se produce un estallido osmótico de la célula ó microorganismo.

6-III-B VÍA DE LAS LECTINAS

Hace parte de la inmunidad innata y actúa de inmediato, no requiere, como la anterior, de la presencia de Acs. Se inicia con el reconocimiento de monosacáridos expresados en la membrana de microorganismos, tales como manán y N-acetil-glucosamina e involucra receptores de reconocimiento de patrones, como MBL y las ficolinas L, H y S, cuya estructura es homóloga a la del C1q. La lectina MBL se une a moléculas de polisacáridos que tengan cadenas laterales de manosa o glucosa. La ficolina-L, otra lectina, reconoce más de 250 glucanos diferentes. Las ficolina H y S reconocen azúcares acetilados. Estos receptores activan proteasas de serina, conocidas como MASP. En los seres humanos se conocen cuatro: la MASP-1, MASP-2,

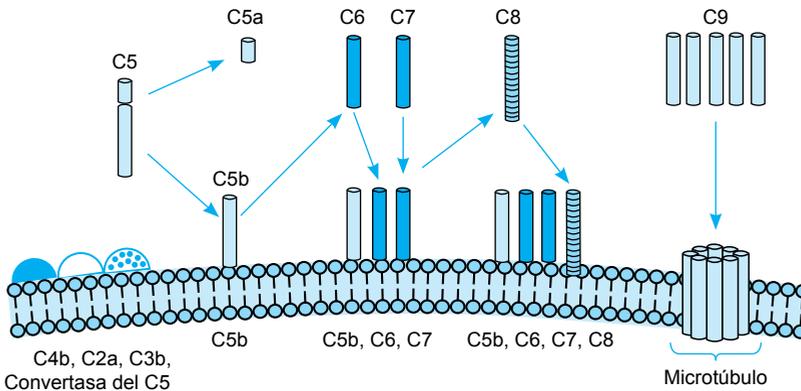


Figura 6-4. Fase de ataque a la membrana. El C5, al ser activado por su convertasa, genera el C5b que al fijarse a la membrana propicia la unión de C6 y C7. Luego, el C8 penetra la membrana sin atravesarla y facilita la polimerización de C9 para formar un microtúbulo que perfora la membrana y permite el estallido osmótico.

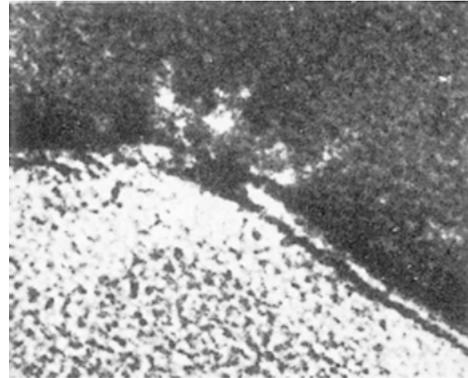
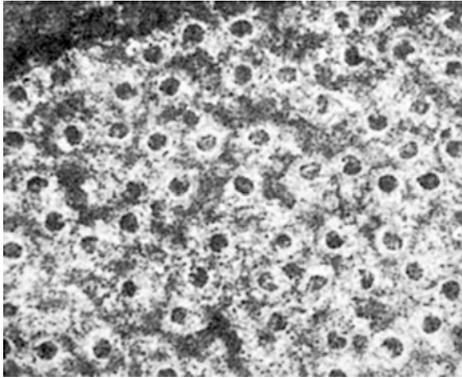


Figura 6-5. Poros en la membrana. Vistas frontal y lateral al microscopio electrónico del ataque a la membrana. Cortesía de los doctores JH Humphry (*Advances in Immunol.* Vol 11) and P. Lachman, (*Immunology* 1973).

MASP-3 y sMASP, estructuralmente similares a los factores C1r y C1s de la vía clásica. MASP-2 es la enzima que al igual que C1s fragmenta C4 para formar la convertasa de C3, mientras que MASP-1 es capaz de fragmentar el C3 directamente. La función de MASP-3 y sMASP no se conoce aún. Cumplida esta fase de reconocimiento y activación se continúa con los procesos de formación de las convertasas del C3 y del C5 y posteriormente el complejo de ataque a la membrana. Varios microorganismos como *Salmonella* spp, *Neisseria* spp y *Streptococcus* spp, son destruidos por esta vía.

6-III-C VÍA ALTERNA O DEL PROPERDÍN

El properdín es una proteína cargada positivamente y altamente manosiada, compuesta por subunidades que forman dímeros, trímeros y tetrameros. Se sintetiza en Mø, LsT y PMNs.

La vía alterna del complemento es evolutivamente más antigua que la vía clásica. Puede activarse por la presencia de zimosán (β -glucanes presentes en la pared celular de levaduras), inulina y lipopolisacáridos. Adicionalmente, la ausencia de ácido siálico en la pared de muchos microorganismos permite la activación de la vía alterna del complemento.

La activación de esta vía se inicia a través de dos moléculas de reconocimiento (**iC3b** o C3(H₂O)), y el **properdín** y depende de la ausencia de un factor regulador, **factor H**, en la membrana de la

célula blanco. Es decir, la activación de esta vía depende de la acción de dos factores del complemento y la ausencia de uno (figura 6-6).

El properdín se une al C3b y lo protege de la acción de los reguladores del complemento, factor H y factor I. Adicionalmente, promueve y estabiliza el C3bB y la convertasa del C3 de la vía alterna, C3bBb. El properdín puede unirse también directamente a células apoptóticas y necróticas, y a patógenos como *Neisseria* spp, glucosaminoglucanos sulfatados como heparina y reguladores séricos. Los pacientes deficientes de este factor son susceptibles a infecciones por meningococo (*Neisseria* spp).

El **iC3b**, se genera constitutivamente en pequeñas cantidades, debido a la inestabilidad de un enlace tiester dentro del C3. Así, el C3 que circula en la sangre es hidrolizado en pequeñas cantidades y se une covalente a la superficie de todas las células cercanas en contacto con la sangre. El iC3b es poco específico, sus ligandos incluyen: residuos de tirosina y treonina, xilosa, manosa, N-acetil-glucosamina, residuos de serina, galactosa, glucosa, fucosa e inositol. Debido a su poca especificidad, la presencia del factor H en las células del hospedero evita la activación de esta vía en dichas células. Por esto, la presencia de iC3b y la ausencia del factor H permiten la activación de la vía alterna. El C3b, es reconocido posteriormente por el **factor B** (fB), un cimógeno que posee un dominio de proteasa de serina inactivo. El complejo **C3b + fB** es fragmentado en presencia de Mg⁺⁺

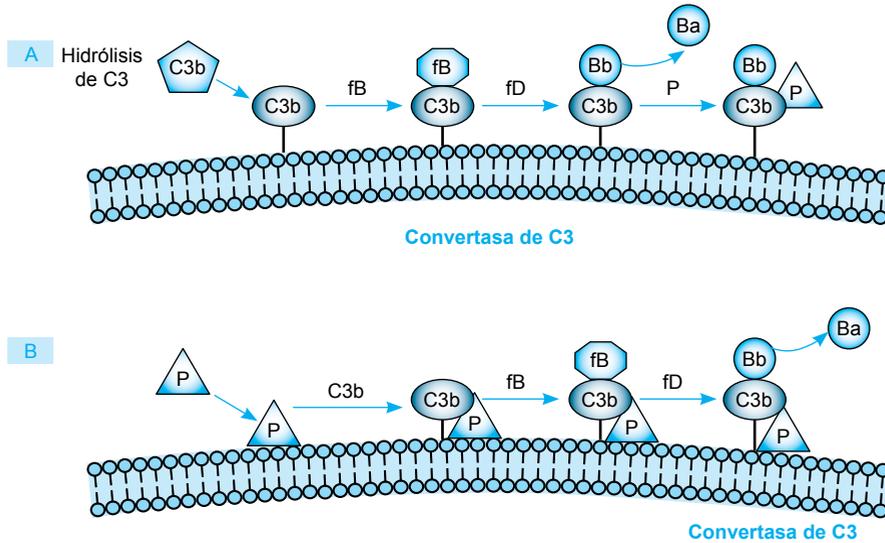


Figura 6-6. Fase de reconocimiento y activación de la vía alterna. La activación de esta vía depende de dos mecanismos: **A.** Pequeñas cantidades de C3b producidas fisiológicamente en fase fluida se anclan a la membrana y son reconocidas por el fB que en presencia del fD se fragmenta en Bb y Ba. El complejo C3b Bb es estabilizado por el properdín y constituye la convertasa de C3 de la vía alterna. **B.** El properdín puede también activar directamente la vía alterna al reconocer sus ligandos en la membrana de *N. gonorrhoeae*, hongos o células necróticas. El properdín atrae C3b y la vía continúa como se describió anteriormente.

por el **factor D** que libera el fragmento (**Ba**), y de esta manera activa el dominio de proteasa del serina en el complejo C3bBb. Este complejo activo es reconocido y estabilizado por el **properdín**. La ausencia de properdín conduce a la desactivación irreversible del sitio catalítico en la convertasa. Las proteínas reguladoras que inhiben el ensamblaje de la convertasa y promueven su disociación protegen las células del hospedero contra el daño mediado por el complemento.

Existe otro mecanismo de activación de la vía alterna que se inicia directamente con la unión del properdín a la célula blanco y que también depende de la ausencia del factor H. La unión del properdín a la superficie de la célula promueve la posterior unión de C3b, y de allí en adelante la vía continúa igual a la descrita en el párrafo anterior.

La vía alterna suple deficiencias genéticas de los factores C1, C4 y C2.

En la **figura 6-7** se esquematizan las tres vías de activación del sistema.

6-III-D OTRAS VÍAS DE ACTIVACIÓN

A partir del C5. Esta vía de activación a partir del C5 en adelante, la inician factores de la coagulación, Xa, XIa y la trombina, y genera grandes cantidades de C5a. No está bien estudiada.

Activación intracelular del complemento

Los factores C3 y C3b se pueden generar al interior de los LsT CD4 humanos. Los LsT en reposo expresan **Catepsina L**, una proteasa que fragmenta C3 en C3a y C3b al interior de estas células. La Catepsina L y los fragmentos del complemento se almacenan en vesículas secretoras y cuando el LT se activa, se liberan, permitiendo que el C3a actúe de forma autocrina sobre el C3aR. La señalización a través del C3aR, sobre la superficie del LT, estimula la producción IFN- γ e IL-17. Los LsT proveniente de líquido sinovial de pacientes con artritis juvenil idiopática presentan un incremento en los niveles de C3a intracelular y de IFN,

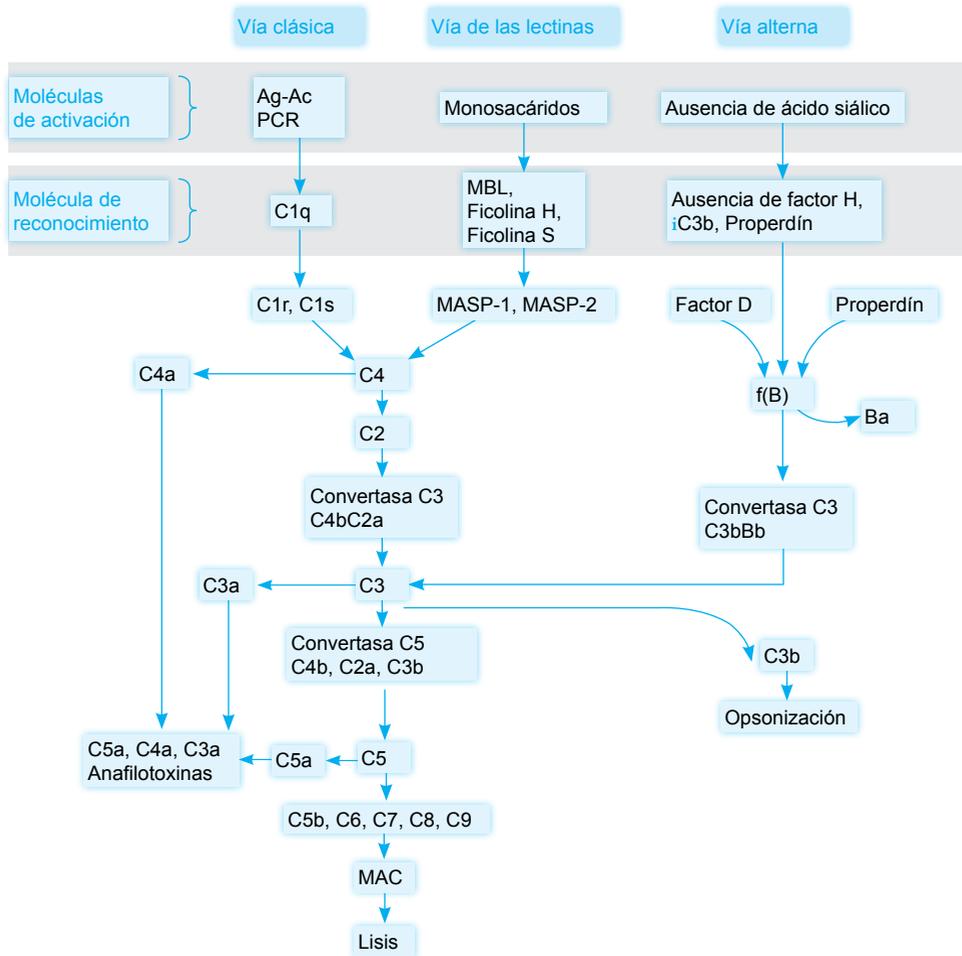


Figura 6-7. Esquema de activación del complemento por las tres vías mencionadas en el texto.

comparado con LssT de sangre periférica y LsT de individuos sanos.

6- IV FUNCIÓN DE LAS DIFERENTES MOLÉCULAS GENERADAS POR LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA

C4a. Se genera en las vía clásica y en la de las lectinas. Tiene una acción quimiotáctica, pero de muy baja potencia si se la compara al C3a y al C5a.

C4b. Puede neutralizar virus. Se une covalentemente a los complejos inmunes aumentando su solubilidad y su reconocimiento por el CR1 expresado en los eritrocitos. Hace parte de la convertasa del C3 de la vía clásica y de las lectinas.

C2 kininas. La plasmina actúa sobre el C2b para generar moléculas conocidas como C2 kininas que inducen la liberación de histamina por parte de los Mas. La C2 kinina incrementa la permeabilidad capilar en grado casi igual al de la histamina pero sin sus otras acciones. Juega además un papel im-

portante en el edema angioneurótico tanto congénito como adquirido. Ver más adelante.

iC3b. Es una importante opsonina para microorganismos, por lo que optimiza la fagocitosis. Una molécula de este factor reemplaza 100 de Acs.

C3d. Actúa sobre los LsB para estimular la producción de Acs.

C3e. Producto del catabolismo del C3b, permite la salida de PMNs de la médula a la circulación sanguínea.

C3a y el C5a. Son péptidos pequeños, con carga positiva, que actúan principalmente sobre las células mieloides, endotelio y músculo liso. Son conocidos como anafilotoxinas por su capacidad de aumentar la respuesta inflamatoria aguda (anafilaxis). Es decir, son quimiotácticos para leucocitos, inducen degranulación de Mas en ausencia de IgE unida a ellos y liberación de aminos vasoactivas como la histamina. Su liberación causa edema y contracción del músculo liso especialmente en el intestino y en las vías aéreas altas. Incrementan en el endotelio vascular la expresión de moléculas de adherencia para fagocitos con lo cual propicia su paso de la sangre a los tejidos (figura 6-8).

El C5a es de 10 a 20 veces más activo que el C3a como anafilotoxina. La menos potente es la C4a. La C5a es una potente molécula quimiotáctica para PMNs. Una vez cumplida la fagocitosis por estas células, propicia su degranulación. Por otro lado activa el sistema de la coagulación al inducir la producción del activador de tromboplastina. Se produce en exceso en fases avanzadas de la sepsis y tiene el efecto adverso de paralizar el funcionamiento de los PMNs.

Ba. Inmoviliza los Mø en el sitio al cual fueron atraídos por el C5a.

6-V RECEPTORES PARA FACTORES DEL COMPLEMENTO

Como se expone en la tabla 6-3, los receptores para los factores del complemento y sus productos

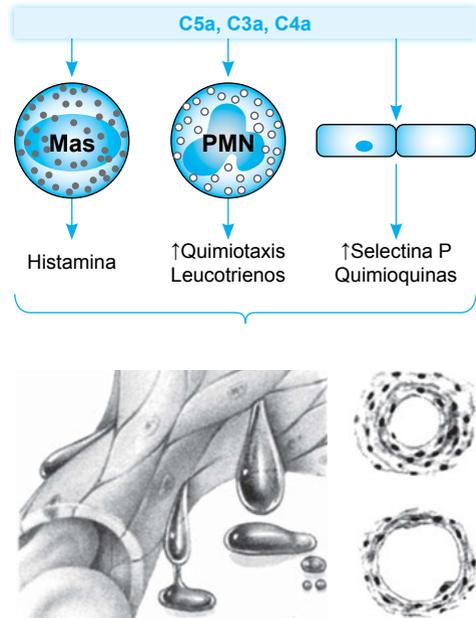


Figura 6-8. Efecto de las anafilotoxinas. Al actuar sobre los mastocitos estimulan su desgranulación y la liberación de histamina. En los PMNs activan la quimiotaxis y la liberación de leucotrienos. En las células endoteliales incrementan la expresión de selectinas. En conjunto estos efectos generan vasodilatación e incremento de la permeabilidad capilar.

pueden compartir la especificidad por un mismo ligando. Son varios y a través de ellos las distintas moléculas generadas durante la activación del sistema cumplen sus distintas funciones.

CR1 (CD35). Reconoce las fracciones C3b/C4b. Es una glucoproteína de membrana de 25 KDa presente en eritrocitos, Mø, PMNs, DCs, LsB, así como en los glomérulos renales. Facilita la fagocitosis de microbios a los cuales se hayan unido moléculas C3b o C4b.

Los glóbulos rojos capturan los complejos inmunes a través de este receptor y los transportan hacia el sistema reticuloendotelial para ser eliminados.

La deficiencia congénita del CR1 disminuye la desactivación de los complejos inmunes y preispone a la neumonía por *Mycoplasma* y a enfermedad autoinmune como el lupus sistémico.

Tabla 6-3. Receptores para las moléculas que resultan de la activación del sistema del complemento.

Receptor	Ligando (s)	Célula que lo expresa	Funciones
CR1 (CD35)	C3b C4b	Mø, PMN, LB DC foliculares Eritrocitos Glomérulo renal	Estimula la fagocitosis. Participa en el transporte de los complejos inmunes hacia el SRE. Regula el complemento.
CR2 (CD21)	iC3b, C3d, virus <i>Epstein-Barr</i>	LB DC foliculares	Aumenta la producción de Acs.
CR3 (CD11b/CD18)	iC3b, β-glucán LPS, ICAM-1, fibrinógeno.	Mø PMN NK	Estimula la fagocitosis. Promueve la adherencia.
CR4 (CD11c/CD18)	iC3b	Mø, PMN	Estimula la fagocitosis. Promueve la adherencia.
CR1q	C1q	Mø, PMN, plaquetas	Estimula la fagocitosis. Une los complejos inmunes a los fagocitos.
C3aR C5aR (CD88)	C3a C5a	Mielocitos Células del músculo liso Células endoteliales	Activación y degranulación de mielocitos. Contracción del músculo liso. Induce la expresión de moléculas de adherencia.

Estimula la fagocitosis mediada por el complemento, activa la formación de fibronectina, laminina y compuesto P del amiloide por parte de los Mø y participa en la regulación de la producción de Acs por los LsB.

CR2 (CD21). Reacciona con el C3d, C3dg e iC3b. Está presente en los LsB y en las DCs foliculares de los ganglios linfáticos. Este receptor, disminuye el umbral de activación del LsB y aumenta la producción de Acs hasta en mil veces. Igualmente es receptor para el virus de *Epstein-Barr*.

CR3 o CD11b/CD18. Está presente en PMNs, Mø y NKs. Reacciona con el iC3b adherido a patógenos ó células. Es importante en la adherencia celular debido a que interactúa con otros ligandos en el endotelio como el ICAM-1. Reconoce además, componentes microbianos como β-glucan, lipopolisacáridos y glicolípidos, por lo que estimula al Mø.

Cuando ocurre una mutación en la subunidad CD18, presente en CR3 y CR4, hay desprendimiento tardío del cordón umbilical, susceptibilidad a infecciones, leucocitosis persistente y peridontitis progresiva: síndrome conocido como

“deficiencia de la adhesividad de los leucocitos” (LAD tipo I), ver capítulo 30.

CR4 (CD18/CD11c). Es el receptor de iC3b más abundante en los Mø. Se expresa también en PMNs, plaquetas y LsB. Estimula la fagocitosis.

C3aR y C5aR (ó CD88). Se expresan en todas las células inflamatorias: Mas, Eos, Bas, Ls y particularmente en los PMNs. Otras células como las epiteliales, endoteliales y el músculo liso también lo expresan. La interacción de las anafilotoxinas con sus receptores genera quimiotaxis de las células, induce la liberación de las enzimas almacenadas en sus gránulos e inicia la producción de aniones de superóxido.

6-VI REGULACIÓN DEL SISTEMA

Además del catabolismo normal de los factores del complemento y su alta labilidad, existen varias proteínas reguladoras que inhiben su acción (figura 6-9).

Inactivador del C1. Es una enzima soluble que inhibe la actividad del factor C1 e impide la fun-

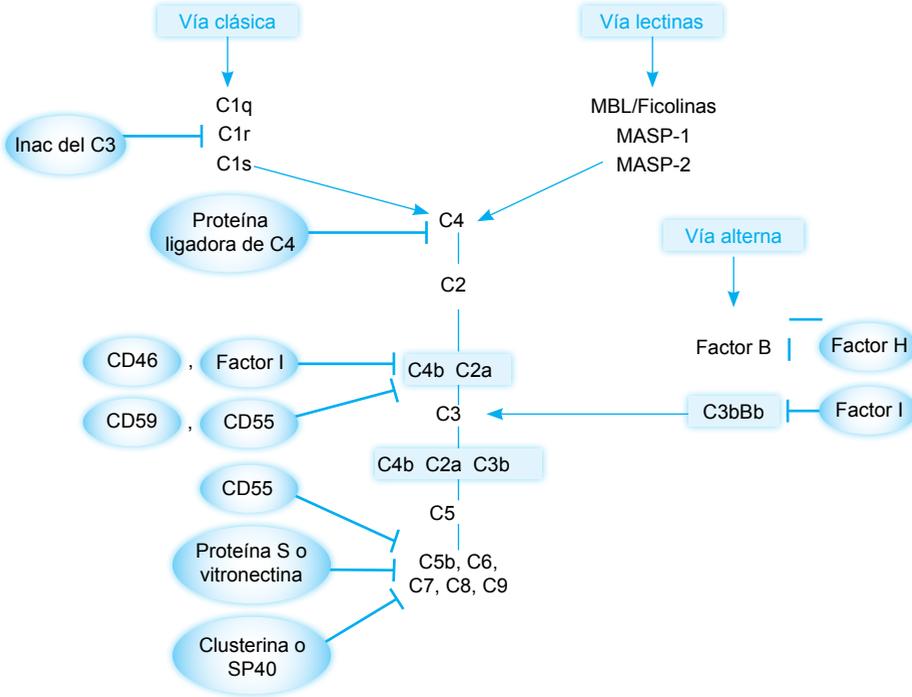


Figura 6-9. Moléculas que inhiben la actividad del complemento.

ción del factor Hageman activado (factor XII de la coagulación). Se une al C1rs causando la disociación del C1q. Además inhibe el sistema de las kininas para frenar la producción de bradikinina (ver 7-IV-C). Cuando está ausente por deficiencia genética, se presenta una enfermedad llamada edema angioneurótico hereditario, que se estudiará en detalle al hablar de las enfermedades por defectos del complemento, y que se debe a una hiperproducción de moléculas con actividad vasodilatadora que incrementan la permeabilidad capilar.

Proteína que se liga al C4 y al C2. Es una proteína soluble que regula la actividad del C4 y del C2 al unirse a estos factores. Forma un complejo molecular con la proteína S, o vitronectina, que le permite unirse indirectamente a la fosfatidilserina expresada en la membrana de las células que mueren por apoptosis.

Factor I. Es una proteasa de serina presente en el plasma en forma de heptámero que al microscopio electrónico se ve en forma de araña. Acelera el catabolismo C3b, iC3b y C4b afectando por ende la estabilidad de la convertasa de C3. Para actuar, necesita la presencia de varios cofactores, entre ellos CD46 y factor H. Actúa además como antiinflamatorio al disminuir la producción de anafilotoxinas.

Factor H. Es importante en regular la vía alterna. Previene la unión del C3b al factor B, afectando así el ensamblaje de la convertasa de C3. La carencia del factor H se acompaña de hipocomplementemia debido a la activación ininterrumpida de la vía clásica.

La **carbopectidasa N, CPN** inactiva las anafilotoxinas C5a, C3a y C4a.

CD46 o Cofactor proteico de membrana (MCP). Este receptor protege las células del hos-

pedero del ataque del complemento. Se une al C3b y C4b depositado en las membranas, y favorece la acción enzimática del factor I que los degrada y evita la formación de la convertasa de C3. Su deficiencia se asocia con la aparición del síndrome hemolítico urémico.

Proteína-S o vitronectina. Conocida también como inactivador del C5b. Impide la unión del C5b a la membrana celular, evitando por lo tanto, la formación del complejo de ataque a la membrana.

CD59. Se ancla a la membrana por medio del glucosilfosfatidilinositol (GPI). Inhibe la formación del complejo de ataque a la membrana al impedir el anclaje de C9. La carencia del GPI es responsable de la **hemoglobinuria paroxística nocturna**, entidad en la cual un clon de eritrocitos que carece del GPI sufre la activación del complemento en su membrana y por consiguiente la lisis celular o hemólisis.

CD55. Receptor anclado a la membrana, también llamado factor acelerador del catabolismo (DAF). Se expresa en leucocitos y células endoteliales e interfiere con la función de las convertasas de C3 y C5. Inhibe la asociación del C4b al C2 por lo que evita la formación de la convertasa de C3. Además impide que el complejo C5b se fije a la membrana de las células.

Clusterin, SP-40. Inhibe la formación del complejo de ataque a la membrana.

Defensinas β -2. Son péptidos antimicrobianos producidos por los PMNs. Además de su acción lítica, poseen acción reguladora sobre la vía clásica del complemento. Se unen al C1q impidiendo su acción.

6-VII COMPLEMENTO E INFECCIONES

Microorganismos como el gonococo y el meningococo pueden ser destruidos por la acción lítica del complemento en ausencia de PMNs. La mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* y *epider-*

mitidis activan la vía alterna y pueden ser fagocitadas en ausencia de Acs. Los neumococos tipo 1, 4 y 25 activan la vía alterna, no así los 2, 3, 14 y 19. Los neumococos pueden ser fagocitados si hay C3b adherido a ellos aún en ausencia total de Acs. *Serratia marcescens* y *Streptococcus hemolítico* grupo A, pueden generar C3a y C5a actuando directamente sobre el C3 y el C5 sin necesidad de activar toda la cadena del complemento. La deficiencia de C4 impide la destrucción de la cándida y de muchos virus. *Escherichia coli KI* ha desarrollado una cápsula rica en ácido siálico que simula la membrana de una célula normal y evita en esta forma el ser atacada por el complemento.

Las endotoxinas generan gran cantidad de moléculas de C3a y C5a que contribuyen al choque séptico desencadenado por bacterias gramnegativas.

Complemento y TLRs. Tanto el sistema del complemento como los TLRs se activan ante la presencia de patógenos e intercambian información. Si la capacidad regulatoria del complemento se ve disminuida, la actividad de los TLRs se incrementa en respuesta al C5a lo que conduce a un incremento en la producción de IL-6, TNF e IL-1 β .

El complemento como puerta de entrada para patógenos. Algunos microorganismos “usan” el complemento en sus procesos de patogenicidad. Así, el virus de *Epstein-Barr* entra a los LsB por medio del CR2. Las micobacterias sintetizan una molécula similar al C4, capaz de fragmentar el C2 y fijar la enzima C2a en su membrana para fragmentar el C3. El C3b generado, opsoniza la bacteria y permite que ingrese a los M ϕ s por medio del CR3. El virus del sarampión, adenovirus del grupo B y D, el virus del herpes 6 y *Neisseria* spp. ingresan a las células por medio del CD46, los picornavirus (*coxsackievirus* y *echovirus*), ingresan a las células del tracto digestivo al interactuar con el CD55. El virus del VIH activa el complemento en el semen, lo que le permite infectar células epiteliales CD4⁺, a través de la interacción entre el virus opsonizado y el receptor CR3.

Mecanismos de evasión de los microorganismos contra la acción del complemento. La presencia

de ácido siálico en las células normales incrementa la afinidad por el factor H (proteína reguladora). La cápsula de algunas bacterias impide la acción del complejo de ataque a la membrana. La proteína M presente en *Streptococcus* del grupo A se une a la proteína H del complemento, incrementando el catabolismo del C3b y disminuyendo la formación de la convertasa de C3. Además, estas bacterias poseen peptidasas que destruyen el C5a. *Candida albicans* y el virus *Herpes simplex*, fijan moléculas de C3 impidiendo su activación. *Staphylococcus aureus* secreta una proteína inhibidora de la quimiotaxis porque se une al receptor C5aR; además, produce un complejo que inactiva la convertasa de C3.

Algunos virus como el VIH, incorporan en su envoltura proteínas y otros como el virus de la viruela codifican para proteínas que imitan la estructura de aquellas. *Schistosoma* produce una molécula homóloga a la CD59, con la cual inhibe la formación del complejo de ataque a la membrana.

6-VIII COMPLEMENTO Y SEPSIS

Clínicamente, la sepsis se caracteriza por un aumento de la temperatura a más de 39°C ó una disminución de la misma por debajo de 36°, hipotensión, aumento de la frecuencia cardiaca, leucocitosis y evidencia de infección. Dependiendo de la gravedad, puede generarse daños sistémicos, deterioro del sistema cardiovascular y, en algunos, falla funcional de hígado, pulmón y riñón. Estos signos y síntomas son en parte generados por la liberación de altos niveles de C5a. El incremento de los niveles séricos de esta anafilotoxina satura los receptores de los PMNs y paraliza sus funciones efectoras (producción de RIO, liberación de enzimas y fagocitosis), por lo tanto se incrementa la infección y el desarrollo de bacteriemia. El C5a afecta también las funciones del endotelio, aumentando la liberación de IL-8, y de otras quimiocinas y de un factor tisular que induce coagulopatía. Durante la sepsis, los LsT aumentan la expresión de receptores C5aR y al interactuar con su ligando entran en apoptosis, es decir la inmunosupresión asociada a la sepsis, se debe en parte a la apoptosis de los LsT y a la parálisis de los PMNs. En el capítulo 27 se ampliará los conceptos de los mecanismos implicados en el desarrollo de la sepsis.

6-IX COMPLEMENTO Y RESPUESTA INMUNE ADQUIRIDA

Este sistema estimula la respuesta humoral y a su vez uno de los principales mecanismos de acción de la respuesta inmune adquirida, la producción de Acs.

La carencia de C3 impide la producción de IgG y la unión del C3d al receptor CD21 de LsB incrementa hasta en 1.000 veces la respuesta de producción de Acs. La interacción del C3d con su receptor provee señales de supervivencia a los LsB en los centros germinales, y participa en el desarrollo de LsB de memoria. Igualmente influye en la tolerancia de los LsB hacia Acs propios.

EL sistema del complemento participa también en la inmunidad mediada por LsT, permitiendo la diferenciación de LsTCD4+ a LsTreg que producen IL-10. El mecanismo por el cual el complemento contribuye al desarrollo de estas células esta mediado por el CD46, una proteína reguladora de su acción.

6-X COMPLEMENTO Y ELIMINACIÓN DE CÉLULAS APOPTÓTICAS Y COMPLEJOS INMUNES

Las células apoptóticas se generan constantemente como resultado de un recambio fisiológico y son eliminadas rápidamente por células fagocíticas sin inducir inflamación. La expresión de ligandos, como la fosfatidilserina y la calreticulina, permite el sean fagocitadas. Las células en apoptosis disminuyen la expresión de proteínas reguladoras ancladas a su membrana; sin embargo, la acción de reguladores solubles como la C4BP, la proteína S y el factor H, evita la acción lítica del complemento; de esta manera la eliminación de células apoptóticas se acompaña de una activación limitada del complemento, ausencia de inflamación y de lisis celular.

El iC3b (forma inactiva del C3b) participa en la limpieza silenciosa de cuerpos apoptóticos; se une a estas células aumentando su reconocimiento por las DCs. La interacción iC3b-CR3 induce en estas células un fenotipo de inactivación ó de tolerancia, caracterizado por la disminución de moléculas como el HLA-DR y el CD86, así como la disminución en la secreción de citoquinas proinflamatorias como el TNE, IL-1 β e IL-12.

6-XII MANIPULACIÓN DE FACTORES DEL COMPLEMENTO COMO AYUDA EN EL CONTROL DE DIFERENTES ENFERMEDADES

Por otro lado, el C1q producido localmente por Møs y DCs es importante para la limpieza de cuerpos apoptóticos y para mantener la tolerancia. Su deficiencia conduce a la acumulación de estos “detritos celulares” y al desarrollo de enfermedades autoinmunes: de hecho, el 95% de las personas que tienen deficiencia en C1q desarrollan lupus eritematoso sistémico.

La eliminación de los complejos inmunes está regulada por la vía clásica del complemento, donde el C1q reconoce la fracción constante de las IgM e IgG y aumenta su reconocimiento por las células fagocíticas.

Los eritrocitos expresan CR1 para reconocer complejos inmunes y presentarlos a las células del sistema retículo endotelial, previniendo así el depósito de estos complejos sobre tejidos vulnerables. En enfermedades mediadas por complejos inmunes como el lupus eritematoso sistémico hay una disminución del CR1 en los eritrocitos y por ende un acumulo de complejos inmunes que activan crónicamente el complemento, generando daño tisular.

6-XI COMPLEMENTO Y COAGULACIÓN

Los sistemas del complemento y de la coagulación hacen parte de la inmunidad innata e interactúan entre sí tanto en procesos infecciosos como traumáticos.

Durante las sepsis hay producción de grandes cantidades de C5a que actuando sobre las células del endotelio vascular induce la liberación del factor tisular Von-Willebrand que inicia la activación de la cascada de coagulación y puede conducir a un síndrome de coagulación intravascular. La MASP-2, transforma la protrombina en trombina favoreciendo la creación de fibrina.

Un trauma desencadena la activación inmediata del sistema de la coagulación que lleva a la formación de depósitos de fibrina para detener la hemorragia causada por la lesión a los vasos sanguíneos. Luego se activa la fibrinólisis para detener la coagulación, proceso en el cual, por activación del sistema del complemento se desencadena un proceso inflamatorio agudo, que por producción masiva de C5a conduce al síndrome de sepsis.

Hemoglobinuria paroxística nocturna. Esta afección se debe a ausencia de DAF/CD55 y CD59 en un clon de eritrocitos por una mutación en el gen *PIG-A*, que impide el que los eritrocitos eviten la activación del complemento en su membrana. La anomalía en este clon, permite la lisis de esos eritrocitos y liberación de hemoglobina a la circulación. El tratamiento con un AcMc anti C5, eculizumab, evita la hemólisis.

Síndrome hemolítico urémico atípico. Se debe a una mutación en el factor H de la vía alterna que se acompaña de daño en los glomérulos renales. Esta afección también mejora con el empleo del eculizumab.

Neuromielitis óptica. Se debe al desarrollo de un auto-Ac contra la molécula AQP4, lo que produce inflamación y daño de los astrocitos del sistema nervioso central. Esta afección el empleo de algunos antagonistas de varios factores del complemento sirve de tratamiento.

Degeneración macular. Se produce por un daño en las células pigmentarias de la retina, proceso en el cual hay una activación anormal del complemento. Parece, que el control de varios de los factores del sistema, mejora la afección.

Artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. Como veremos al estudiar estas afecciones en los capítulos 40 y 42 la activación del sistema del complemento por diferentes vías, participa en la inmunopatología de estas enfermedades.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Holers VM.** Complement and Its Receptors: New Insights into Human Diseases. Annu. Rev. Immunol. 32: 433-59, 2014.
- *** **Wikipedia.** Review article on Complement System, December 17, 2013.

- *** <http://rheumb.bham.ac.uk/teaching/immunology/tutorials/>. En esta página se podrá observar dos videos excelentes sobre la acción del complemento y la quimiotaxis inducida por las anafilotoxinas.
- ** **Legendre CM et al.** Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *NEJM*, 368: 2169-81, 2013.
- *** **Kemper C, Atkinson JP and Hourcade DE.** Properdin: Emerging Roles of a Pattern Recognition Molecule. *Annu. Rev. Immunol.* 28: 131-55, 2010.
- *** **Frank MM.** Complement disorders and hereditary angiodema. *J Allergy Clin Immunol* 125: S262-71, 2010.
- *** **Hirt-Minkowski P, Dickenmann M and Schifferli JA.** Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Update on the Complement System and What Is New. *Nephron Clin Pract* 114: c219-235, 2010.
- *** **Pang Urn MK, Ferreira VP and Cortes C.** Discrimination between Host and Pathogens by the Complement System. *Vaccine* 26: Suppl 8: 115-121, 2008. (Excelente revisión de las vías de activación del sistema del complemento).
- ** **Amara U et al.** Interaction Between the Coagulation and Complement System. *Adv Exp Biol.* 632: 71-79, 2008.

*Luz Elena Cano R.
William Rojas M.
Luis Miguel Gómez O.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

7-I GENERALIDADES

Definición. Inflamación es el conjunto de mecanismos de respuesta del sistema inmune en los tejidos a una agresión, infecciosa, física, química o autoinmune, para localizar, aislar y destruir un agente agresor. Hace parte tanto de la inmunidad innata como de la adquirida. En ella participan células, citoquinas, receptores y componentes de la matriz extracelular y de los sistemas del complemento, kininas y coagulación.

El proceso de inflamación, como parte del mecanismo de defensa inmune, es normal y benéfico para el organismo. No obstante, si se inicia sin una causa clara o se prolonga en forma innecesaria, produce daño tisular, manifestaciones clínicas importantes e incluso la muerte. Cuando la respuesta inflamatoria a un proceso infeccioso es exagerada, puede conducir a un síndrome de sepsis, que suele acompañarse de un estado de inmunodeficiencia y que estudiaremos en el capítulo 27. La participación de la inflamación en las afecciones autoinmunes las estudiaremos en los capítulos 38 a 55 y en las alergias en los 33 a 35.

La inflamación actúa sinérgicamente con los demás mecanismos de los sistemas inmunes innato y adquirido. Si se estudia como unidad aparte, es por conveniencias didácticas, pero es importante tener presente que ella hace parte del conjunto de mecanismos de defensa y se desarrolla simultáneamente con la fagocitosis y la activación de los sistemas del complemento y de las kininas.

7-II MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN

El proceso de inflamación tiene un componente local y otro sistémico. En el primero participan cé-

lulas como Mas y PMNs y el endotelio vascular. El componente sistémico está a cargo de la activación de los sistemas del complemento, coagulación y kininas, así como por la generación de metaloproteinasas, metabolitos del ácido araquidónico y citoquinas que, actuando sinérgicamente, producen vasodilatación localizada e incremento de la permeabilidad capilar para facilitar el paso a los tejidos de líquidos, células y moléculas (figura 7-1).

Localmente, la inflamación genera **edema** y **calor**, que se acompañan de **rubor** si es en una zona superficial. La activación del sistema de las kininas produce **dolor**. El componente sistémico se caracteriza por fiebre, leucocitosis y producción por el hígado de un grupo de proteínas conocidas como de la fase aguda. Simultáneamente, hay aumento en la producción de varias hormonas que conducen a hiperglicemia e incremento del catabolismo proteico. Veamos las etapas del proceso.

Reconocimiento de lo extraño y de las alteraciones de lo propio. El reconocimiento de lo extraño, bien sea de origen externo o interno, genera “señales de alarma”. Las moléculas de reconocimiento, TLRs, lectinas, pentraxinas o NLRs, que ya fueron estudiadas en la sección 2-IV, inducen los mecanismos que veremos a continuación (figura 7-2).

Degranulación de los mastocitos. Es muy importante la participación de los Mas, células que al detectar algo anormal, liberan de inmediato, factores preformados como histamina y heparina, y luego, en una segunda etapa, inician la síntesis de factores de la coagulación, leucotrienos y prostaglandinas, como se verá en la **sección 7-III-A**.

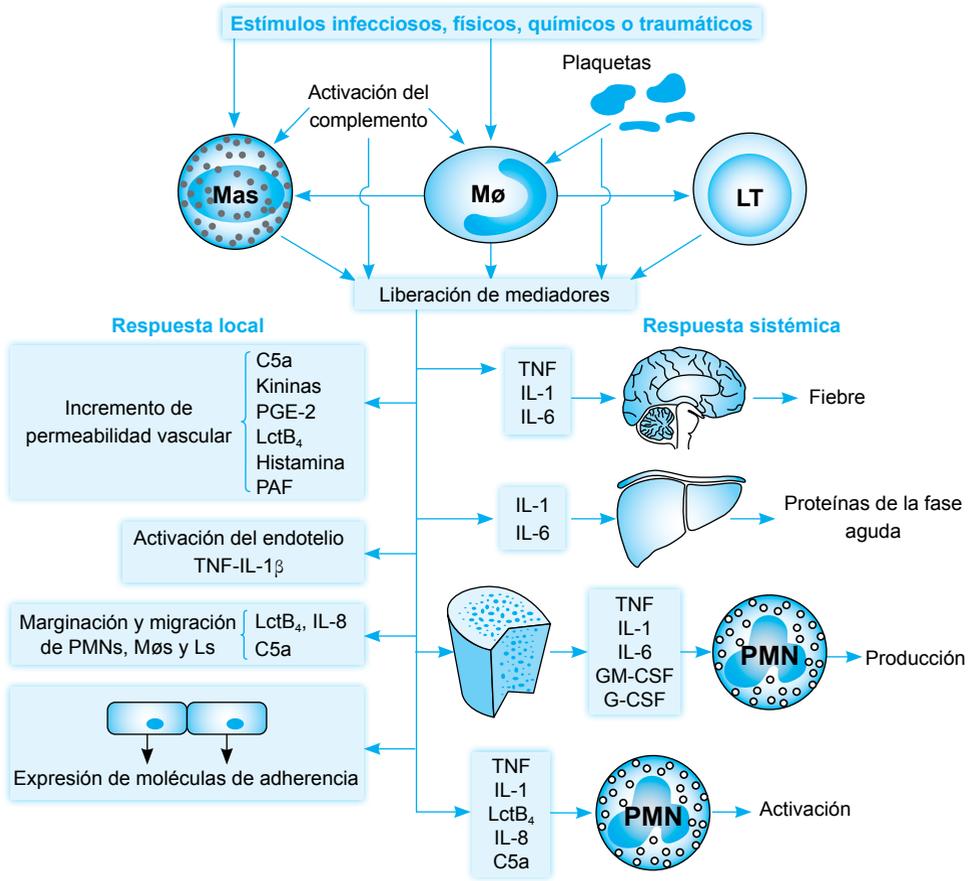


Figura 7-1. Componentes locales y sistémicos del proceso inflamatorio.

Activación del complemento. Como vimos en el capítulo anterior, su activación lleva a la generación de factores que atraen y activan diferentes células del sistema inmune innato para ampliar la respuesta inicial de defensa. (Ver 6-IV).

Producción de citoquinas. La liberación de eicosanoides (ver más adelante) y de factores del complemento, induce la producción de una serie de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquinas 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-17, IL-18 e IL-33, que actúan sobre diferentes células para estimularlas a producir otras citoquinas y quimioquinas encargadas de atraer y activar PMNs y Møs e inducir la generación de

diferentes subpoblaciones de LsT responsables de la inmunidad innata y adquirida. Las principales funciones de las citoquinas mencionadas se presentan en la tabla 7-1. Las IL-1 β e IL-18 se encuentran en forma inactiva en el citoplasma de Møs y de las DCs y su liberación se logra por medio de mecanismos que veremos a continuación.

Activación de inflamasomas. Los inflamasomas con complejos moleculares intracitoplasmáticos, compuestos por NLRs, proteínas adaptadoras, procaspasa 1, que al ser activada promueve el procesamiento y la secreción de varias de las citoquinas proinflamatorias. Se conocen cuatro inflamasomas diferentes (figura 7-3).

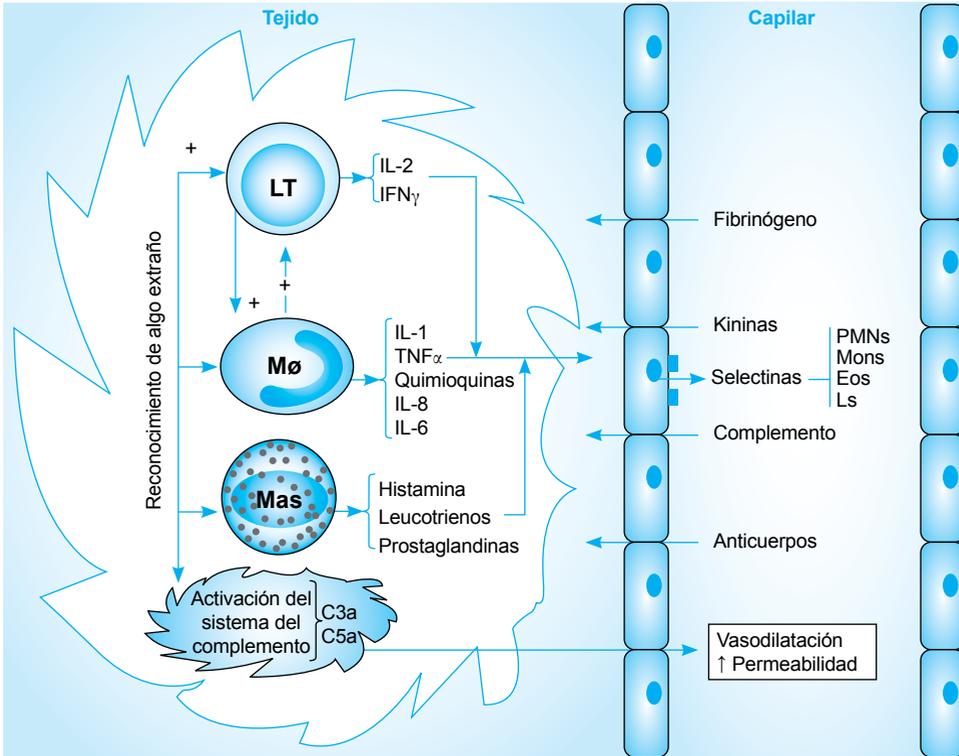


Figura 7-2. Mecanismos de la inflamación. El reconocimiento de lo extraño dentro de los tejidos genera la activación del sistema del complemento, degranulación de mastocitos, producción de citoquinas por Mφs y Ls que incrementan la permeabilidad vascular.

Tabla 7-1. Principales funciones de las citoquinas proinflamatorias.

TNF	Estimula a los Mφs para que produzcan citoquinas. Induce la síntesis de óxido nítrico (NO), factor activador de las plaquetas (PAF) y leucotrienos. Produce fiebre.
IL-1β	Estimula en los Mφs y LsT la producción de citoquinas. Induce la expresión de moléculas de adherencia en el endotelio vascular y la generación de quimioquinas. Produce fiebre.
IL-6	Estimula la producción de citoquinas por parte de diferentes células. Induce en el hígado la producción de moléculas que incrementan la inflamación (proteínas de la fase aguda de la inflamación).
IL-8	Atrae PMNs hacia el endotelio vascular y orienta su paso a los tejidos, hacia el sitio de la agresión.
IL-17	La producen los LTh17 bajo el influjo de la IL-23 e incrementa la inflamación.
IL-18	Induce la producción de IFNγ por las NKs y LsT.
IL-33	Estimula a los LTh2 a producir IL-5.

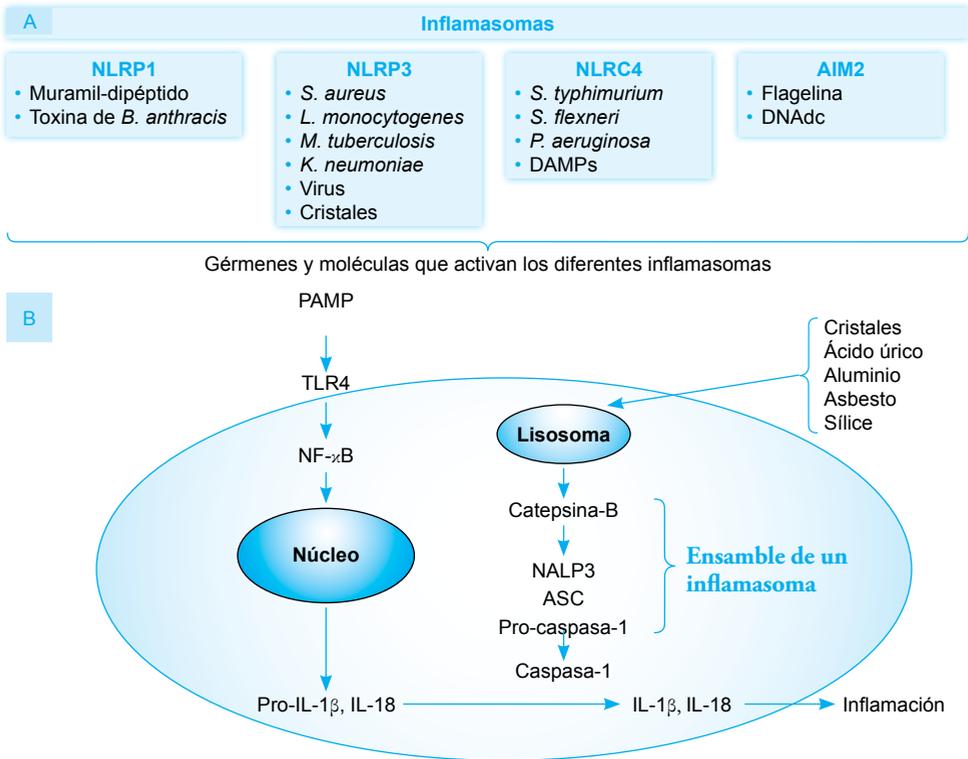


Figura 7-3. Inflamasomas. A. Se muestran los diferentes tipos de inflamasomas y las moléculas que los activan. B. Los inflamasomas son complejos multiproteicos formados por procaspasa-1, NLRs y proteínas adaptadoras (ASC); se activan cuando un PAMP, DAMP o algunos cristales se unen a su receptor generando la activación de la caspasa -1 que a su vez activa la pro IL-1 β y la pro IL-18 para liberar las formas libres y activas de estas citoquinas.

1. NLRP1. Se genera por el reconocimiento de muramil dipéptido y la toxina de *Bacillus anthracis*, entre otros patógenos.
2. NLRP3. Se origina tras el reconocimiento de varias bacterias, hongos, virus y cristales de ácido úrico (participa en el desarrollo de la gota), sílica y asbesto (importantes en el desarrollo de silicosis y asbestosis que afectan el pulmón), aluminio (empleado como adyuvante en la preparación de vacunas).
3. NLRC4. Se establece tras el reconocimiento de los PAMPs de patógenos o de productos metabólicos tóxicos conocidos como DAMPs (*danger-associated molecular patterns*).
4. AIM2. Se genera tras el reconocimiento de ADN de doble cadena o de una proteína conocida como flagelina.

Incremento en el paso de leucocitos a los tejidos. En las células del endotelio vascular de los capilares próximos al sitio de la agresión, las citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, leucotrienos e histamina inducen la expresión de moléculas de adherencia, que al interactuar con sus ligandos presentes en los diferentes leucocitos, facilitan su unión al endotelio y posterior paso del torrente circulatorio a los tejidos, como se estudió en la sección 3-I.

Los PMNs son los primeros leucocitos en ser llamados por las quimioquinas producidas por M ϕ s y NKs. Acuden en minutos, e inician de inmediato la defensa contra los microorganismos invasores. Pasadas algunas horas, llegan más M ϕ s y días más tarde Ls.

7-III CÉLULAS QUE PARTICIPAN EN EL PROCESO INFLAMATORIO

Cuando hay ingreso de un patógeno, las células fijas de piel y mucosas participan en la iniciación del proceso inflamatorio generando mediadores especiales y las endoteliales, controlando el tráfico de leucocitos hacia los tejidos.

Además, participan varias células móviles como basófilos (Bas) mastocitos (Mas) y eosinófilos (Eos), que por su importancia las estudiaremos en detalle más adelante. Seis a ocho horas después de que los PMNs se han hecho presentes en el sitio de inflamación se inicia una afluencia de M ϕ s que pronto se transforman en M ϕ s, células que amplían el proceso de fagocitosis para capturar y destruir lo extraño y liberar citoquinas que inducen, en la médula ósea, un incremento en la producción de PMNs.

7-III-A MASTOCITOS (MAS)

Origen y localización. Los Mas se originan en la médula ósea a partir de la célula progenitora de la línea mieloide. Su producción está controlada por la IL-9 reforzada por la IL-3. La IL-4 actúa como factor regulador de su producción y maduración.

Los Mas se ubican primordialmente alrededor de los vasos sanguíneos y canales linfáticos de la piel y de las mucosas, interfaz entre el medio ambiente y el interior del organismo. También se encuentran en abundancia en los órganos ricos en tejido conectivo como glándula mamaria, lengua, próstata, pulmones y peritoneo. Su vida se mide en meses o aun en años. A pesar de ser células muy diferenciadas, conservan la capacidad de multiplicarse en los tejidos y de reconstruir su arsenal de mediadores después de expulsarlos al degranularse. Su número se incrementa notoriamente en procesos alérgicos y en infecciones por parásitos que invadan tejidos.

Estructura y moléculas de membrana. Los Mas son células de 12 micras de diámetro con un núcleo ovoide no lobulado. Poseen en su membrana las siguientes moléculas para el reconocimiento de lo extraño: TLRs que interactúan con los PAMPs; lectinas que reconocen lipopolisacáridos; recepto-

res Fc que les permiten reconocer Acs de las clases IgM, IgG e IgE que se hayan unido a microorganismos; receptores para neuropéptidos; receptores para varios factores del complemento.

En su citoplasma tienen abundantes gránulos, unos mil por célula, que miden en promedio media micra y que con los colorantes de anilinas básicas, como el azul de toluidina, se tiñen metacromáticamente de púrpura. Esta coloración se debe a la presencia de heparina que constituye el 30% del material que integra los gránulos. El resto del contenido es histamina y enzimas como histidina descarboxilasa, proteasas, fosfatidasa A, fosfatasa ácida y alcalina, β -glucuronidasa, dopa descarboxilasa, citocromo-oxidasa, descarboxilasa de aminoácidos y factor activador de las plaquetas. (figura 7-4).

Subpoblaciones. Según los gránulos secretores que posean, se pueden clasificar en dos: i) los propios de los tejidos conectivos, que se encuentran en la piel y que tienen gránulos de triptasa y quimasa; y ii) los de las mucosas, que tienen gránulos de triptasa pero no quimasa.

Funciones. Los Mas ayudan en la defensa contra parásitos, degrada venenos tóxicos de artrópodos y facilita la tolerancia a trasplantes de piel. Es el actor central de la inflamación. Responde rápidamente, en segundos o minutos, a una agresión física, química, infecciosa, o traumática con la liberación del mediador prefabricado más importante, la histamina, que genera vasodilatación e incremento de la permeabilidad capilar para facilitar el ingreso a los tejidos de células y moléculas que inician el proceso de inflamación. En la figura 7-5 se muestra el mecanismo de degranulación de un Mas. Simultáneamente liberan heparina que regula el proceso inflamatorio, cuando este ha cumplido su función, bloqueando las selectinas L y P, y estimulando en el hígado la producción de histaminasa. Sintetizan *de novo* los llamados mediadores secundarios, tales como prostaglandinas, leucotrienos, factores quimiotácticos, citoquinas IL-1, IL-2, IL-4, IL-10 e IL-13, G-CSF, IFN γ , y factores estimuladores del crecimiento de los fibroblastos y de la angiogénesis.

Según el PAMP que reconozcan, liberarán diferentes mediadores. La estimulación de los TLR4

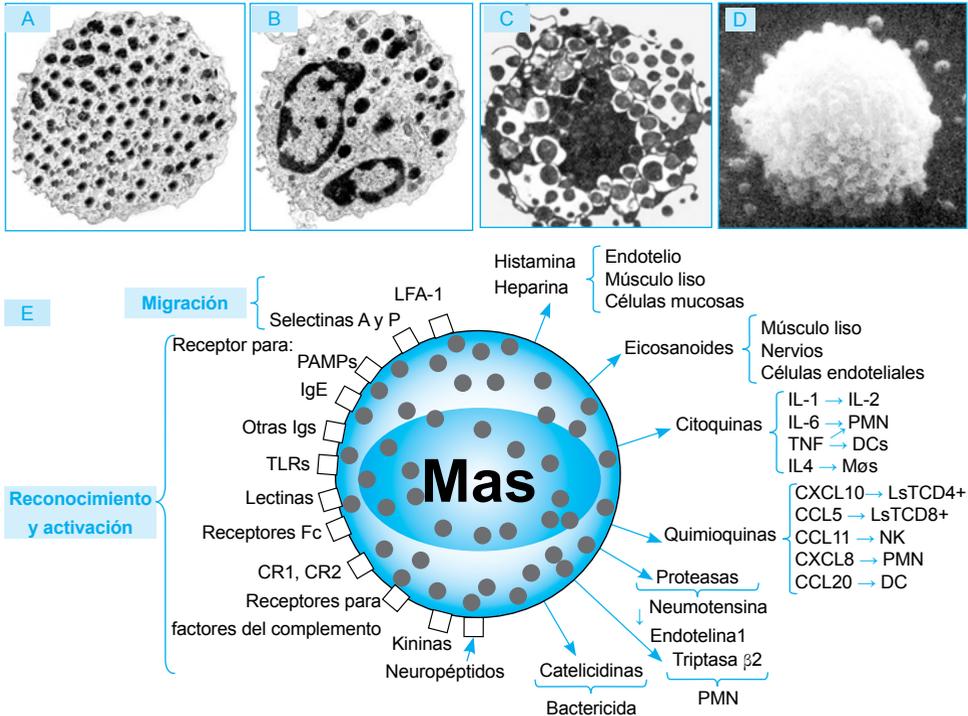


Figura 7-4. Características de los mastocitos. **A.** Al microscopio de luz. **B.** Mastocito al microscopio electrónico. **C.** Corte en proceso de degranulación. **D.** Degranulación al microscopio electrónico de barrido. Cortesía del Dr. S. Kessler, *Laboratory Investigation* vol 32, 1975. **E.** Receptores de membrana y funciones. Tomado y modificado de Abraham SN and st. John AL *Nat. Rev. Immunol.* June 2010.

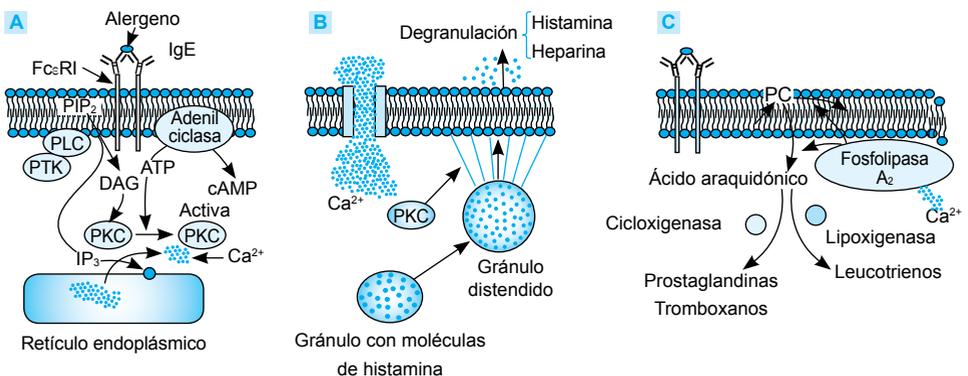


Figura 7-5. Activación y degranulación de los mastocitos. **A.** La unión de un alérgeno a la IgE que previamente se ha fijado a la membrana del Mas desencadena la activación de varias moléculas. **B.** La entrada de calcio al citoplasma y la activación de la quinasa proteica de tirosina, PKC, induce cambios en la membrana de los gránulos que llevan a su degranulación externa con liberación de histamina y heparina. **C.** Simultáneamente se activa la fosfolipasa que da origen a la producción de prostaglandinas y leucotrienos.

y TLR2 induce la producción de TNF, IL-6 e IL-13. La activación de solo el TLR4 genera IL-1 y si solo se activa el TLR2 se producen IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 y TNF.

La producción de TNF, IL-6, CXCL8 y algunos leucotrienos facilitan el paso de PMNs hacia los tejidos e incrementan su capacidad bactericida. Por medio de la CCL20 atraen DCs a las que activan y orientan para que ingresen a los canales linfáticos a llevar a los ganglios linfáticos, los Ags que hayan capturado. Con la producción de CCL11 atraen y activan a las NKs. La producción de CXCL10 y CCL5 les permiten atraer y coadyuvar en la activación de LsTCD4+ y LsTCD8+. Con la IL-4 activan a los Møs. Por la producción de eicosanoides (ver más adelante) y TNF generan vasodilatación e incremento de la permeabilidad capilar.

Los Mas también pueden ser activados por factores endógenos como neurotensina, sustancia P, endotelina 1 y por varios factores del complemento.

Los factores liberados por la degranulación de los Mas, facilita la atracción de Eos, Ls y PMNs, los cuales a su vez producen diferentes citoquinas. Las proteasas secretadas activan metaloproteinasas que degradan la matriz tisular para facilitar la circulación intratisular de las células que participan en el proceso inflamatorio.

Los Mas participan también en la cicatrización y reparación de tejidos como puede deducirse por su incremento en el callo de formación ósea, heridas en cicatrización, queloides y aquellos lugares en donde se han aplicado vacunas a base de microorganismos vivos atenuados. Además, participan en la “expulsión rápida” de helmintos adultos al acelerar el tránsito intestinal.

7-III-B BASÓFILOS

Origen y localización. Al igual que los Mas se originan en la médula ósea a partir de la célula madre. No proliferan después de madurar. Tienen una vida media de horas. Se encuentran principalmente en la sangre, pero pueden migrar a los órganos linfoides y cooperar en el desarrollo de la respuesta de las citoquinas del grupo Th2, e infiltrar la piel en pacientes con algunas patologías que mencionaremos más adelante.

Estructura y moléculas de membrana. Los Bas son leucocitos polimorfonucleares de 5 a 8 micras de diámetro. No se encuentran en los tejidos sino en la sangre circulante. Poseen un núcleo lobulado y presentan en su citoplasma numerosos gránulos redondeados de idénticas características a los de los Mas que contienen proteoglicanos (condroitin sulfato) y cristales de Charcot-Leyden. Cuando se degranulan liberan una proteína específica conocida como vasogranulina y algunas moléculas de adherencia como ICAM-1, citoquinas como IL-3, IL-5 y GM-CSF, y receptores CCR2, CCR3, TLR2 y TLR4.

Hay muchas similitudes entre estas células y los Mas, pero difieren en algunos aspectos. Los Bas tienen vida corta en tanto que los Mas pueden durar años. Los Mas tienen un arsenal mayor de mediadores, como elastasa, prostaglandina D2 y factor activador de las plaquetas, factores no producidos por los Bas. Contrario a los Mas, los Bas no se reproducen en la periferia. En su membrana, los Bas expresan los siguientes receptores: Fcε para la IgE y receptores de baja afinidad para la IgG, (CD16 y CD32), TLRs 2 y 4 y receptores para factores del complemento.

En pacientes alérgicos los Bas pueden contener triptasa, quimasas y carboxilpeptidasa A y expresar el receptor C-Kit que está ausente en condiciones normales. Varias citoquinas controlan su desarrollo y funcionalidad, así la IL-3 los activan cuando hay infección por helmintos para facilitar la liberación de mediadores de inflamación. La IL-13, en sinergia con la IL-18 e IL-33 en la inducción de producción de citoquinas clase Th2. (Ver 10-V).

Recientemente se han diferenciado dos subpoblaciones: En una la IL-3 estimula respuesta a la presencia de IgE, para la cual tienen un receptor, y que participan en alergia a los alimentos, urticaria y rinitis; y otra que responde al estímulo de TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) y participa en dermatitis atópica y esofagitis eosinofílica.

Funciones. Participan en las respuestas inmunes innata y adquirida contra infecciones bacterianas y parasitarias con actividades efectoras y reguladoras. Incrementan el proceso inflamatorio, cooperan en la reparación tisular y en la generación de nuevos capilares. Participan activamente en la respuesta alérgica mediada por IgE. Sintetizan factores de

crecimiento (VEGF). Participan en la anafilaxis mediada por IgG1.

Hay acúmulo de basófilos en dermatitis atópica, prurigo, urticaria, algunos pénfigos, erupciones por fármacos, picaduras de insectos y escabiosis. También se encuentran en biopsias de bronquios de pacientes con asma y en la mucosa nasal en pacientes con rinitis y en los rechazos de injertos.

7-III-C EOSINÓFILOS

En la última década se ha avanzado mucho en el estudio de la inmunobiología de estas células que históricamente habían sido consideradas solo como antiparasitarias. Hoy se sabe que cumplen múltiples funciones y que participa en afecciones alérgicas, proliferativas y autoinmunes.

Origen y localización. Se originan a partir de las células CD34+ de la médula ósea por acción de las IL-3, IL-5 y el GM-CSF. Son leucocitos polimorfonucleares multifuncionales que en condiciones normales representan del 1% al 3% del total de los leucocitos circulantes, unas 120 células por mm³. Salen a la circulación por efecto de la IL-5 y de la eotaxina, (CCL11) la principal quimioquina para atraerlos. Su vida media en circulación es de 8 a 18 horas. Rápidamente colonizan las mucosas, ubicándose en la interfaz con el medio ambiente para responder con prontitud a la presencia de patógenos, y en el caso de las alergias, a los diferentes alérgenos que lleguen por vía aérea o digestiva. Se encuentran en forma abundante en la glándula mamaria. Colonizan los órganos linfoides secundarios en donde actúan como intermedarios entre la inmunidad innata y la adquirida.

Estructura y moléculas de membrana. Su núcleo es bilobulado y el citoplasma es rico en gránulos que se tiñen de rojo con los colorantes usados en hematología. Los gránulos son de dos clases: primarios que son pequeños, similares a los de los PMNs que almacenan hidrolasas ácidas como la aminopeptidasa, β -glucuronidasa, arilsulfatasa, ribonucleasa, desoxirribonucleasa y catepsina ácida activa así como varias citoquinas preformadas; secundarios de mayor tamaño, que se tiñen intensamente con la eosina, son angulares y poseen en su centro

un cristal en forma de barra (figura 7-6). Estos últimos gránulos almacenan cuatro proteínas tóxicas diferentes: 1) **Proteína básica mayor, MBP**, de 11 kDa que constituye más del 50% del cristal central. Es muy tóxica para la cutícula de algunos parásitos como esquistosomas, *Trichinella spiralis*, filarias y tripanosomas, así como para el endotelio respiratorio. Esta proteína es responsable, en parte, de la acción antiparasitaria de los Eos. 2) **Neurotoxina (EDN)**, factor que actúa sobre fibras nerviosas mielinizadas y ocasiona daño nervioso periférico en los síndromes de hiper-eosinofilia. 3) **Peroxidasa de los eosinófilos (EPO)** que cumple una función antiparasitaria al inducir la producción de metabolitos del O₂ una vez que sale por degranulación externa. 4) **Proteína catiónica de los eosinófilos (ECP)** que es tóxica para el estadio larvario de varios parásitos.

Los gránulos de los Eos, además de las cuatro proteínas mayores, MBP, ECP, EDN y peroxidasa, almacenan numerosas citoquinas, enzimas y factores de crecimiento. Además cristales de Charcot-Leyden, proteína conocida también como galectina 10 y la fosfolipasas generadoras de leucotrienos. En su membrana hay numerosos receptores, siendo los más importantes PRRs, IL-5R α , CCR3 y SIGLEC-8 (*sialic acid-binding immunoglobuline-like lectin 8*), una proteína ligadora de carbohidratos.

Circulación. La eotaxina, (CCL11) es la quimioquina más potente para atraer Eos, es producida por el epitelio respiratorio y reconocida por el CCR3. Las CCL1 y CCL26 y las moléculas de adherencia en el endotelio vascular regulan su paso a los tejidos el que se facilita por la activación de metaloproteinasas que degradan la fibronectina y el colágeno de la matriz extracelular. Los Eos responden además a los siguientes factores quimiotácticos: Lct B4, histamina, y C5a, producto de la activación del complemento. Los Eos actúan sobre Mons, músculo liso bronquial, condrocitos y fibroblastos bajo el estímulo de alérgenos y de las citoquinas TNF α , IL-1, IL-4 e IL-13. Las IL-25 e IL-33 inducen la producción de IL-5 para generar eosinofilia.

Funciones. Los Eos participan en la defensa contra parásitos, remodelación de tejidos, inmunomodulación e interacciones celulares. Estas funciones

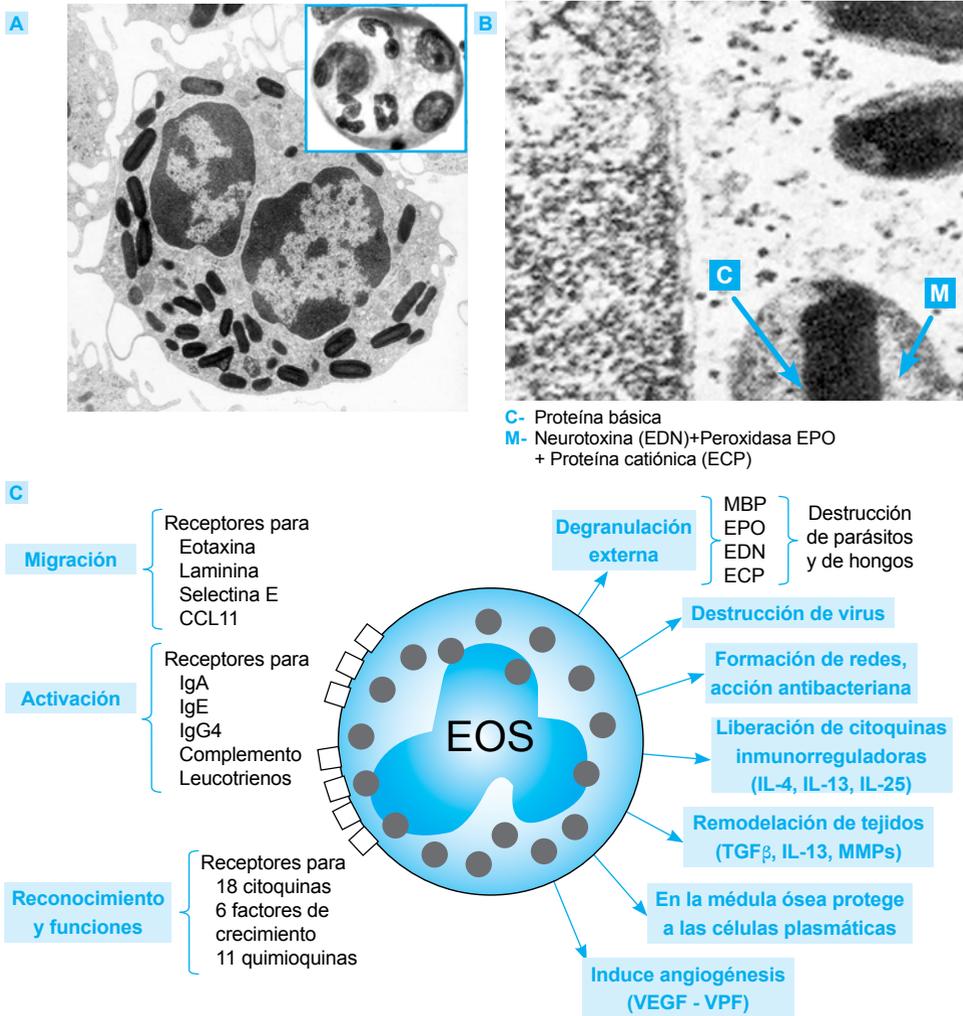


Figura 7-6. Características de un eosinófilo. A. Aspecto al microscopio electrónico y de luz. B. Gránulos al microscopio electrónico: detalle de los cristales intracitoplasmáticos. C. Moléculas de membrana y efectos de la degranulación. (Cortesía del Dr. F Millar, J Cell Biology, vol 31, 1966).

Inflamación

7

las cumple el Eos por medio de la producción de más de 21 citoquinas diferentes, 6 factores de crecimiento y 7 distintas prostaglandinas y leucotrienos. Por la producción de 12 quimioquinas atraen otras células con las cuales interactúan.

Recientemente se ha iniciado una revisión sobre sus verdaderas funciones las que hasta ahora habían estado solo relacionadas con procesos patológicos. La evolución nos enseña que la capacidad

de producir patología no puede ser la razón d'etre para ninguna de las líneas celulares. Hoy se tiene como su principal función la de defendernos de infecciones parasitarias para lo cual se adhieren a larvas o parásitos, aún de mayor tamaño e ellos y secretar sobre su cutícula, las diferentes proteínas citotóxicas de sus gránulos con las cuales lisan la cutícula del parásito abriendo ventanas a través de las cuales penetran los M ϕ s y destruyen el parásito.

Los Eos interactúan con varias células: presentan Ags proteicos a los Ls por medio de moléculas HLA-II; promueven una respuesta humoral específica para que los LsB produzcan Acs IgM; atraen Møs a los tejidos grasos; participan en la defensa contra helmintos. Los Møs activados reclutan Eos en los tejidos por la producción de algunas moléculas.

Liberan ECP, proteína que tiene una especial afinidad por los lipopolisacáridos y peptidoglucanos de las bacterias gramnegativas.

En forma similar a como lo hacen los PMNs, también producen trampas extracelulares por **netosis** para participar activamente en la defensa contra infecciones por virus y por hongos.

La IL-5 es básica en la generación, activación y supervivencia de los Eos.

En pacientes con trastornos alérgicos y en algunas vasculitis sistémicas como en el síndrome de Churg-Strauss hay un exceso de IL-25. Si el Eos es activado por CCL11 libera IL-4.

Por medio de la IL-33, induce la generación de Th2.

Dos Acs monoclonales, mepolizumab y reslizumab, bloquean la unión de la IL-5 a su receptor y en ensayos clínicos muestran su capacidad de disminuir la eosinofilia en los procesos patológicos en los que están aumentados.

Remodelación de tejidos. Los Eos, en circunstancias normales, interactúan con endotelio, epitelios, fibroblastos, células musculares lisas y ayudan a la conservación y reparación de las barreras mucosas y a la angiogénesis por medio de VEGF y VPF. En la pubertad participan en el desarrollo de la glándula mamaria.

Función inmunoreguladora. Los Eos participan en la generación de Ls Th2, productores de IL-5, IL-25 y CCL11 y por medio de la secreción de citoquinas inmunoreguladoras, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, activan las DCs e inhiben a los Ls Th1. Actúan como células presentadoras de Ags de virus, parásitos y bacterias para inducir una respuesta inmune específica.

Otras funciones. En la médula ósea son indispensables para la supervivencia de las células

plasmáticas, que originadas en los ganglios, migran a ella para establecerse y producir, durante largos períodos, el Ac para el cual fueron programadas. Con la producción de APRIL e IL-6 aseguran la supervivencia de las células plasmáticas que se ubican en la médula ósea.

Los eosinófilos y enfermedades. Los Eos se asocian con los Mas para “delinquir” generando reacciones inflamatorias alérgicas nocivas. Estas dos células se atraen mutuamente por medio de quimioquinas y de citoquinas que como las IL-3, IL-5, GM-CSF y TNF ayudan en la generación, maduración y activación de los Eos. Estos a su vez, por medio del factor estimulador de las células madres SCF, (*Stem-cell factor*), promueven la generación de Mas y activan a los fibroblastos, estimulándolos a producir colágeno.

A partir de sus lípidos de membrana, generan, durante las reacciones alérgicas, eicosanoides que inducen en el árbol respiratorio broncoespasmo, incremento en la secreción de mucus y de la permeabilidad vascular.

Los Eos producen, al igual que los PMNs, NADPH y lisofosfolipasa, que inactiva algunos leucotrienos. En inflamaciones de origen alérgico, actúan alterando la mucosa respiratoria con daño de las células epiteliales, incrementando la permeabilidad del endotelio, e incrementando la actividad de los fibroblastos para facilitar la formación de fibrosis. Ver capítulos 33, 34 y 35 para afecciones alérgicas, y 38 a 55 para afecciones autoinmunes. Participan, en afecciones como de la esofagitis y miopatías eosinofílicas y en los síndromes de hipereosinofilia.

En la malaria cerebral hay eosinofilia y en las fases finales de la infección por VIH es frecuente la aparición de eosinofilia.

7-III-D PLAQUETAS

Son segmentos de megacariocitos cuya principal función es la de detectar cualquier daño en el endotelio vascular, e interactuar con el factor **von Willebrand** para iniciar un proceso local de coagulación que evite una hemorragia hacia los tejidos o hacia el exterior. Adicionalmente, participan en varios de los mecanismos de respuesta inmune como inflamación, angiogénesis, desarro-

llo de canales linfáticos y en procesos patológicos como el crecimiento de tumores y desarrollo de arterioesclerosis.

Origen y estructura. Se originan en la médula ósea a partir de los megacariocitos, células que producen 100 millardos de plaquetas al día, con lo cual se asegura una población de un trillón de ellas en la circulación. Su vida media es de 8 a 10 días. Tienen un citoesqueleto bien desarrollado. Sus funciones hemostáticas están a cargo de diferentes gránulos citoplasmáticos, los más abundantes de los cuales son los α , 40 a 80 por plaqueta, responsables de las funciones procoagulantes. Otros gránulos contienen diversas moléculas como quimioquinas, de adherencia, mitogénicas, lisosozimas y factores reguladores de la angiogénesis. Cuando la respuesta inmune lo requiere, tienen la capacidad de generar 300 moléculas diferentes. (figura 7-7).

Las plaquetas son la fuente principal de $TGF\beta$, factor inmunosupresor, que actúa por medio de diferentes receptores, como los para IL-1, y CD154

(ligando para la CD40). Estas moléculas inducen la adhesión al endotelio alterado de PMNs y DCs y estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias. Participan por lo tanto, en la regulación de los procesos inflamatorios e interactúan con diferentes subpoblaciones de Ls para reforzar la respuesta inmune adquirida o específica.

Las plaquetas participan en los procesos inflamatorias al ser activadas por el **factor activador de las plaquetas (PAF)**, producido por *M* ϕ s, Eos, PMNs, Mas y células endoteliales. Este factor es la sustancia biológica con mayor actividad vasodilatadora, capaz de producir edema, contracción de músculo liso, tanto del árbol pulmonar como del sistema coronario, hasta el punto de poder inducir paro cardíaco e hipotensión sistémica. Su efecto vaso activo es mil veces superior a la histamina. Tiene múltiples funciones relacionadas con el proceso de la inflamación y con la regulación de la respuesta inmune. Incrementa la agregación de las plaquetas y su degranulación con la liberación de factores de la coagulación. Sobre los PMNs actúa

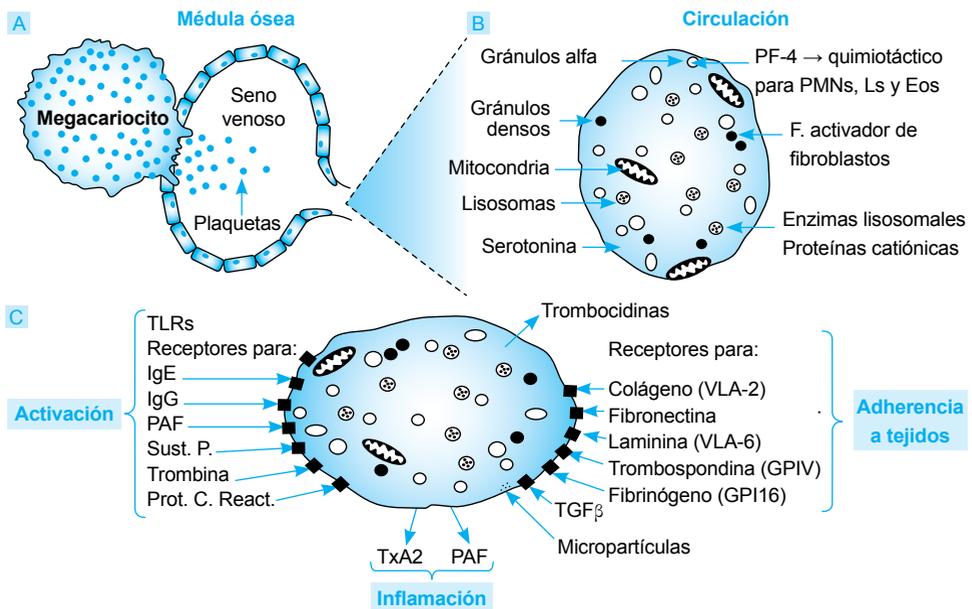


Figura 7-7. Producción morfología y funciones de las plaquetas. A. Son producidas en la médula ósea a partir de los megacariocitos. B. Se muestran sus principales componentes. C. Aparecen las principales moléculas que activan a las plaquetas, a las que ellas se unen en la sangre y tejidos y las moléculas que producen para incrementar la inflamación.

incrementando su actividad quimiotáctica, liberando lisozima, produciendo superóxido y liberando eicosanoides.

Las plaquetas expresan TLRs 1, 2, 3 y 9 que les facilitan el reconocimiento de diferentes PAMPs, y la iniciación de acciones antimicrobianas gracias a la generación de **trombocidinas**, moléculas aglutinantes que facilitan el que los patógenos sean atrapados por los fagocitos.

Participación en la patogenia de la artritis reumatoide con la liberación de micropartículas que participan activamente en el proceso inflamatorio articular. **Ver 39-IV.**

La producción de Acs contra diferentes componentes de las plaquetas generan afecciones que pueden ser mortales. **Ver 53-II-D.**

7-III-E LINFOCITOS

Son las células responsables de la respuesta inmune específica, dada su importancia se estudian en detalle en los capítulos 10 y 11 en donde se describen su morfología y funciones. Participan activamente en la inflamación por medio de las moléculas que ellos producen como anticuerpos y citoquinas. Veremos igualmente, como varias subpoblaciones de los LsT, que estudiaremos en el capítulo diez, cumplen un papel crucial en todos los procesos inflamatorios.

7-III-F FIBROBLASTOS

Origen y localización. Son células presentes en casi todos los tejidos en los que sintetizan colágeno. Su proliferación está controlada por citoquinas y factores de crecimiento de fibroblastos, como la endotelina-I que actúa sinérgicamente con las IL-6

e IL-4 para estimular la producción de colágeno, en tanto que el IFN γ , la leucorregulina y la relaxina inhiben esta producción (figura 7-8).

Funciones. Participan en la fase de resolución de la inflamación y en la cicatrización de heridas. Colaboran en la producción de la IL-6, citoquina que induce en el hígado la producción de proteínas especiales de fase aguda de la inflamación. Además, secretan IL-11 y GM-CSF. Inducen angiogénesis y fagocitan los gránulos de heparina liberados por los Mas.

Hay un subtipo conocido como **fibrocito**, que es un leucocito circulante CD34+, productor de colágeno I.

7-IV MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

Son muchos, cumplen diferentes funciones, son producidos por las distintas células del sistema inmune y por activación de sistemas enzimáticos. Los mediadores primarios se encuentran presintetizados en las células y son rápidamente secretados cuando se inicia un proceso inflamatorio. Los secundarios requieren un proceso de transcripción y traducción que tarda varias horas en desarrollarse. (figura 7-9).

7-IV-A MEDIADORES PRIMARIOS DE ORIGEN CELULAR

Derivados de los PMNs. Estas células, por degranulación externa inducida por estímulos físicos, químicos u hormonales, liberan elastasa y colagenasa que degradan la matriz extracelular para facilitar la movilización dentro de los tejidos, de las diferentes células que son llamadas

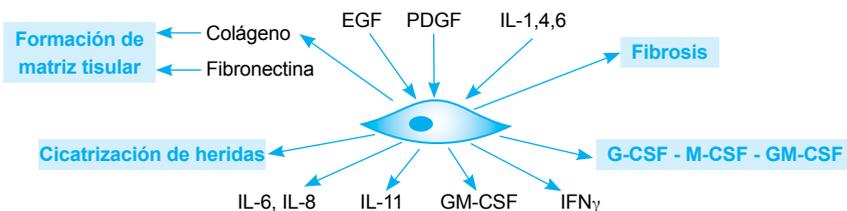


Figura 7-8. Participación de los fibroblastos en el proceso inflamatorio.

Primarios	Secundarios
De PMN Elastasa Colagenasa Lactoferrina PAF Quimioquinas Catepsina G	De mastocitos Leucotrienos Prostaglandinas Metabolitos del O ₂ y del N
De mastocitos Histamina Heparina IL-8 (CXCL8) Eotaxina Eicosanoides PAF Adenosina Proteasa	De los macrófagos TNF IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 Prostaglandinas Leucotrienos
De las plaquetas PF-4 Facts. quimiotácticos para: PMN, Eos y Ls Enzimas lisosomales Serotonina Micropartículas	De células hepáticas Proteínas de la fase aguda Proteína C reactiva Lectina ligadora de manosa
De células endoteliales IL-8 (CXCL8) IL-6, IL-33	De linfocitos IL-2, IL-5, IL-6 IFN _γ IL-17 IL-23
	De los fibroblastos IL-6, IL-8, IFN _γ

Figura 7-9. Mediadores de la inflamación de origen celular.

a participar en los mecanismos de defensa. Producen además catepsina G, lactoferrina, PAF y quimioquinas. Su acción prolongada o excesiva produce daño en los tejidos.

Derivados de mastocitos y basófilos. La degranulación de estas células puede ser inducida por mecanismos inmunológicos mediados por IgE y por factores físicos o químicos. Al degranularse secretan las siguientes moléculas:

1. **Histamina.** Es uno de los mediadores de inflamación de más rápida acción, actúa segundos después de ser liberada por los Mas. Tiene bajo peso molecular y una vida media de menos de un minuto, es rápidamente degradada por la histaminasa. Es secretada como un complejo heparina-histamina del cual se disocia al salir del Mas o del Bas.

La histamina es vasodilatadora, aumenta la permeabilidad capilar e induce la broncoconstricción, uno de los componentes del asma. Aumenta el peristaltismo intestinal, que se manifiesta por vómito o diarrea. Su función biológica más importante es la de iniciar el proceso inflamatorio. También participa en la embriogénesis, hematopoyesis y cicatrización de heridas. Cumple sus funciones actuando sobre cuatro tipos de receptores presentes en diferentes células. Los H₁, se expresan en DCs, Mons, varias subpoblaciones de LsT y en los LsB; los H₂ en las células que expresan los H₁, pero además en la mucosa gástrica en donde controlan la producción de ácido clorhídrico; los H₃ están en las células del sistema nervioso central y terminaciones nerviosas periféricas en donde son responsables de la producción de prurito; y los H₄ que se encuentran abundantemente

en los Eos, Mas, LsT, DCs y en la médula ósea en donde participan en la maduración de la línea mieloide.

2. **Serotonina.** Los Mas de otras especies animales producen serotonina, responsable de iniciar en ellos, los mecanismos de inflamación. En el humano, la producen las plaquetas y no parece jugar un papel importante en la inflamación.
3. **Proteoglicanos.** Son proteínas de alto peso molecular con una o más cadenas de glucosaminoglucán. Los más importantes son los sulfatos de heparán, entre los cuales está la heparina, que actúa como antiinflamatoria por un doble mecanismo, bloquean las selectinas L y P y estimulan, en el hígado, la producción de histaminasa, para desactivar la histamina.
4. **Quimioquinas.** Las principales son: eotaxina, tetrapéptido ácido, cuya principal función es la de atraer eosinófilos al sitio de la inflamación; factor quimiotáctico y activador de los neutrófilos, conocido como IL-8 o CXCL8, que atrae hacia el endotelio capilar a los PMNs, CCL2, CCL7 y CCL12 que atraen a los Mø; y la CCL5 que atrae a los Bas.

Derivados de las plaquetas. Producen: factores quimiotácticos para PMNs, Eos y Ls; varias enzimas lisosomales que participan en la defensa contra patógenos; y micropartículas que intervienen en la inmunopatología de la artritis reumatoide. En algunas especies animales producen serotonina.

Generados por células endoteliales. Producen quimioquinas como la CXCL8 y citoquinas como IL-6 e IL-33.

7-IV-B MEDIADORES SECUNDARIOS DE ORIGEN CELULAR

Producidos por los Mastocitos. Estas células son una fuente importante de eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos), y de metabolitos del oxígeno (O) y del nitrógeno (N) que fueron estudiados en el capítulo de la Fagocitosis. Como los eicosanoides son numerosos, y también producidos por diferentes células y tienen muy variadas funciones, los estudiaremos en la próxima sección.

Producidos por los Macrófagos. En la fase aguda de la inflamación se generan TNF e ILs 1, 6, 8 y 12. Los niveles del TNF se incrementan notablemente a los 90 minutos de haberse iniciado un proceso inflamatorio y se encarga de reforzar la acción de la IL-1 β como pirógeno endógeno, y de incrementar en el endotelio vascular, la producción de quimioquinas y la expresión de moléculas de adhesión para los PMNs. Los Mø son, como los Mas, fuente de eicosanoides y los principales productores de la IL-12, potente activadora de las NKs.

Mediadores producidos por el hígado. Por acción de las citoquinas, IL-6, IL-1 y TNF, el hígado participa en la inflamación con la producción de una serie de proteínas que se conocen con el nombre de **proteínas de la fase aguda**. Son ellas:

1. **Proteína C reactiva.** Proteína pentamérica que en condiciones normales se encuentra en pequeñas cantidades en el plasma, pero que se incrementa hasta en 10.000 veces en las primeras 24 horas de un proceso inflamatorio agudo. Tiene algunas de las funciones de los Acs, pero sin especificidad antigénica. Se une a la fosfatidilcolina presente en la membrana de muchos microorganismos y, actuando como opsonina, los hace susceptibles a la acción del complemento y a la fagocitosis.
2. **Fibrinógeno.** Genera la fibrina, que rodea y aísla a los microorganismos.
3. **Proteína A sérica del amiloide.** Molécula que en los procesos crónicos autoinmunes se deposita en diferentes órganos.
4. **Lectina ligadora de manosa.** Facilita el reconocimiento de la manosa, uno de los PAMPs de muchos microorganismos.
5. **Otras proteínas.** El hígado también produce: antiproteasas alfa-1 inhibidora de la proteinasa y de la alfa-1-antiquimotripsina, factor C3 del complemento, ceruloplasmina y haptoglobina.

Mediadores producidos por los LsT. La activación de los LsT genera un gran número de citoquinas, las principales desde el punto de vista de la inflamación son las IL-2, IL-5, IL-6, IFN γ , IL-17 e IL-23. La IL-6 es uno de los pirógenos endógenos,

que actúan sobre células del centro termorregulador en el hipotálamo anterior.

Mediadores producidos por los fibroblastos. Uno de ellos es la IL-6, que como ya se mencionó, es producida además por Mø, LsT y células endoteliales, e induce en el hígado, actuando sinérgicamente con la IL-1 y el TNF, la producción de las proteínas de fase aguda. Esta interleuquina es además procoagulante y contribuye a la formación de geles para aislar Ags a nivel de los tejidos. Los fibroblastos también producen IL-8 e IFN γ .

7-V EICOSANOIDES



Sune Bergström

Bengt I. Samuelsson

Premios Nobel 1982, por sus trabajos en prostaglandinas.

Son moléculas que se generan a partir de los lípidos de membrana de varias células del sistema inmune por acción de citoquinas, trombina, bradiquinina, C5a y PAF, que activan la fosfolipasa, enzima que actúa sobre los lípidos de membrana para generar el ácido araquidónico. A partir de este, la enzima, la ciclooxigenasa genera las **prostaglandinas** (PGs), la 5-lipooxigenasa los **leucotrienos** (LTs) y la 15-lipooxigenasa las lipoxinas (LPXs). Todos estos metabolitos participan en el proceso de la inflamación, pero no es esta su única función. Algunos intervienen en la generación y catabolismo del hueso y otros en la regulación del funcionamiento de los LsT. Veamos a continuación como es su participación en la inflamación.

1. Prostaglandinas (PGs). Es una familia de moléculas secretadas *de novo* por casi todas las células del organismo, como respuesta al estímulo dado por varias citoquinas. La familia de PG-G2 es la más importante. El sufijo 2 denota la presencia de dos enlaces dobles en la cadena de carbonos. Son muy inestables y se metabolizan rápidamente generando prostaglandinas E2, F2 y D2 (figura 7-10).

La PGD2 cumple varias funciones: estimula la liberación de la histamina a partir de los Mas por lo cual es vasodilatadora; es broncoconstrictora y quimiotáctica para PMNs en el pulmón y participa activamente en la fisiopatología del asma por ser 100 veces más potente como broncoconstrictora que la histamina.

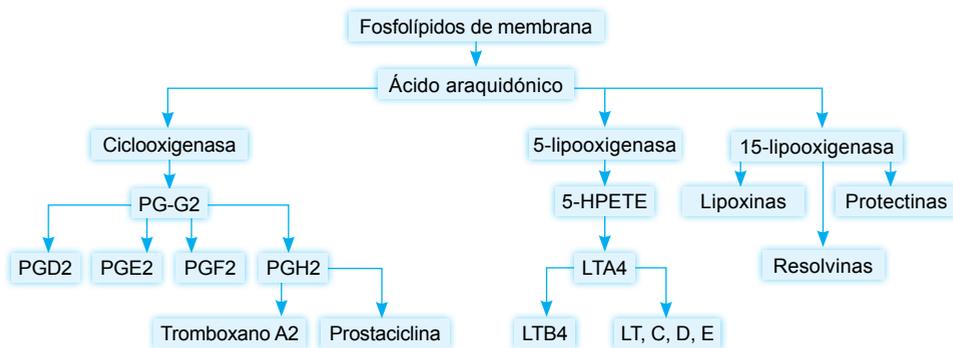


Figura 7-10. Origen de los eicosanoides. A partir del ácido araquidónico y por la vía de la 5-lipooxigenasa se generan los leucotrienos (Lts). Por acción de la ciclooxigenasa se producen las prostaglandinas (PGs). Del ácido eicosapentaenoico (EPA) y por acción de la 15 lipooxigenasa se originan las lipoxinas, resolvinas y protectinas.

Las PGs G₂, E₂, D₂ y la prostaciclina, son en parte responsables de la vasodilatación y enrojecimiento que se presenta en los procesos inflamatorios. Igualmente, aunque en menor grado, participan en la formación del edema al potencializar la acción de la histamina y de la bradiquinina.

En el hipotálamo, la PGE₂, es una de las moléculas responsables de la producción de la fiebre. Varias PGs ayudan en la regulación de la producción de Acs y de interleuquinas.

Por la acción de la tromboxano-sintetasa y/o de la prostaciclina-sintetasa se genera el tromboxano A₂ (TXA₂) y la prostaciclina, moléculas que participan en la iniciación y control de los procesos de trombosis. El TXA₂ es vasoconstrictor y agregante plaquetario, en tanto que la prostaciclina es vasodilatadora y desagregante plaquetario.

2. Leucotrienos (LTs). Son producidos por acción de la **5-lipooxigenasa** sobre el ácido araquidónico generado en PMNs, MøS y Mas. El LT-A₄ es inestable y de corta vida, sin función conocida, el LT-B₄ es un poderoso quimiotáctico para los PMNs. Los LTs D₄ y E₄, tienen acción anafilácticoide y son potentes constrictores de las fibras musculares lisas. En conjunto constituyen la que anteriormente se conocía como sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (**SRS-A**). Su acción constrictora es tan potente que se manifiesta en concentraciones tan bajas como 10⁻⁹ µg/L y es sinérgica con la histamina.

Los LTs C₄, D₄ y E₄ son los broncoconstrictores más potentes. Incrementan la producción de las secreciones bronquiales.

Otros eicosanoides. De otro lípido de membrana, el **EPA** (*eicosapentaenoic acid*) se derivan diferentes moléculas antiinflamatorias como las **lipoxinas** (LPXs), que frenan la producción de leucotrienos. Su carencia o producción defectuosa es uno de los factores responsables del desarrollo de la fibrosis quística, afección pulmonar que se acompaña de un proceso inflamatorio crónico en el cual hay una colonización a nivel bronquial por *Pseudomonas aeruginosa*. La **lipoxina A₄**, producida por las plaquetas frena el aflujo de PMNs y activa a los MøS a fagocitar los restos celulares y reparar los daños causados por la inflamación.

En la sección 7-XI mencionamos nuevamente las moléculas lipídicas que controlan los procesos inflamatorios.

7-VI MEDIADORES PRIMARIOS DE ORIGEN HUMORAL

Se producen por cuatro sistemas que se activan durante el proceso de la inflamación. Son ellos: 1) complemento, 2) kininas, 3) coagulación y 4) fibrinólisis.

Sistema del complemento. Ya lo estudiamos en detalle en el capítulo anterior. Recordemos que su activación da lugar a la producción de C_{4a}, C_{3a} y C_{5a}, moléculas de gran actividad biológica y que se conocen como **anafilotoxinas**. Son “hormonas con efecto local”. Aumentan la permeabilidad capilar, facilitan la degranulación de los Mas y la liberación de los mediadores primarios que ellos tienen almacenados en su citoplasma.

La diversidad de sus acciones biológicas es consecuencia del gran número de células con las que pueden interactuar. Todas las células circulantes, con excepción de los eritrocitos y muchas de las fijas como Mas, MøS tisulares, fibroblastos y células endoteliales tienen receptores para todas o algunas de las anafilotoxinas.

Las respuestas celulares a las anafilotoxinas se caracterizan por la inducción de quimiotaxis que induce cambios morfológicos, capacidad de adherencia y activación metabólica de diferentes células. Los PMNs poseen 1-3 x 10⁵ receptores para la C_{5a}. Los demás granulocitos tienen también receptores pero en menor cuantía.

Las anafilotoxinas incrementan la permeabilidad capilar, que llega a su máximo, entre los primeros 5 a 10 minutos y desaparece a la hora.

Si bien las anafilotoxinas cumplen una importante función de defensa, su producción exagerada o prolongada puede generar daño tisular importante, especialmente en el pulmón, generando enfisema o enfermedad obstructiva crónica.

Sistema de las kininas. En condiciones normales se encuentran en el plasma kininógenos, moléculas que en casos de inflamación, son activados por la calicreína, que a su vez es activada por pro-

ductos derivados de daño tisular, como colágeno, cartílago, componentes de las membranas basales, endotoxinas y factor Hageman o XII del sistema de la coagulación, activación que da origen a bradikina y caliceína, sustancias de gran actividad biológica que aumentan la permeabilidad vascular, inducen vasodilatación, producen dolor y en algunas circunstancias, activan el sistema del complemento (figura 7-11).

Sistemas de la coagulación y fibrinólisis. Las citoquinas proinflamatorias, IL-1 β , TNF e IL-6, activan el sistema de la coagulación que de no ser oportunamente controlado, genera daño vascular y coagulopatía intravascular diseminada. Cuando el proceso de la coagulación ha cumplido su función de evitar la pérdida de sangre, se inicia su desactivación para evitar que la coagulación se generalice, desactivación que la inicia una proteína muy potente como anticoagulante, la **proteína C**, (diferente a la proteína C reactiva) que es activada por la trombina. Simultáneamente se activa el proceso de la fibrinólisis para destruir el coágulo y normalizar el flujo sanguíneo.

Recientemente se ha establecido que la trombosis intravascular, en vasos pequeños, tanto arteriales como venosos, cumple importante función de defensa, y se le conoce como inmunotrombosis. Dentro del trombo en formación, las plaquetas y los productos de la cascada de coagulación, regulan la función de reclutar células del sistema

inmune. Los PARs (*proteinase activated receptors*) que se expresan en varias células del sistema inmune y a través de los cuales se activan las plaquetas por la proteasa de trombina, y se induce la expresión de estímulos pro-inflamatorios por parte de las DCs.

Recordemos que las plaquetas liberan numerosos mediadores que reclutan leucocitos y activan en ellos la capacidad microbicida. Otro tanto hacen las CCL1, CXCL4, CXCL5, CCL3, y los CCR5 y CCR7, así como otros ligandos que activan receptores presentes en las células mieloides. Los PMNs tienen mecanismos específicos para activar el desarrollo de trombosis por medio de sus NETs que tienen diferentes moléculas microbicidas como mieloperoxidasa, elastasa, pentraxina y metaloproteína 9. La fibrina tiene igualmente efecto antimicrobiano al evitar la dispersión de microorganismos.

Metaloproteinasas, MMPs

Son una familia de 28 endopeptidasas cuya actividad requiere zinc. Son indispensables para la remodelación de los tejidos. Se generan en los sitios de inflamación por el acción de las citoquinas proinflamatorias. Participan en la destrucción, modificación y reparación de la matriz extracelular y de las láminas basales. Se agrupan en diferentes clases según las moléculas sobre las cuales tienen efecto. Así: las colagenasas, destruyen fibras de colágeno; las estromelisinan fragmentan a los proteoglicanos

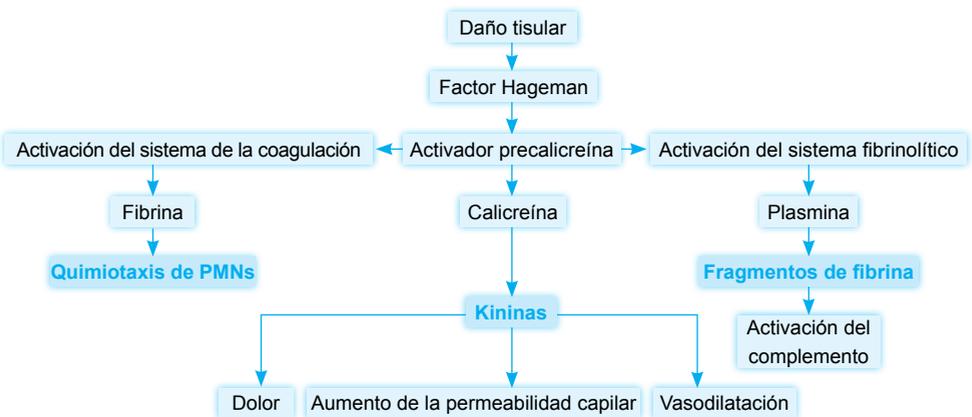


Figura 7-11. Sistema de las kininas. Activación del sistema y efectos.

y las gelatinasas y la elastina atacan la fibronectina (figura 7-12). Cuando ya no se requiere de su función, son desactivadas por factores tisulares inhibidores conocidos como TIMP. A su vez, ellas desactivan varias de las quimioquinas cuando estas han cumplido su función, para evitar la acumulación de células en el lugar de la inflamación. Participan tanto en la instauración como en el control del proceso inflamatorio.

Las MMPs no se encuentran en tejidos en reposo pero son secretadas rápidamente ante una invasión bacteriana o un trauma tisular. Se mantienen ancladas a la membrana celular y sólo se activan cuando establecen contacto con un sustrato adecuado y específico. La MMP1 modifica las fibras de colágeno para permitir el “deslizamiento” sobre ellas de células, gracias a la disminución de la expresión de determinadas moléculas de adhesión. Participan además, en la cicatrización de las heridas, porque facilitan que las células epiteliales los Mø y los fibroblastos, se desplacen sobre la matriz extracelular. Las MMP2 y MMP9 modifican la expresión de integrinas y desactivan varias quimioquinas. La MMP7 se expresa en los bordes de las heridas y también facilita el proceso de desprendimiento de las células epiteliales para permitir su movilización para facilitar la reparación de las heridas o los daños tisulares.

Factor quimiotáctico de alto peso molecular (HMW-NCA)

Este factor aparece en el plasma en algunos procesos inflamatorios de tipo alérgico o en los desencadenados por el ejercicio. Atrae PMNs al lecho pulmonar, e induce en ellos la expresión de receptores

para el C3b lo que facilita la activación del sistema del complemento e incrementa el daño tisular.

Proteínas del choque térmico

Durante el proceso de la inflamación los PMNs, Mø y Eos producen este tipo de proteínas de estrés que los protegen de los radicales tóxicos derivados del oxígeno, generados para atacar a los microorganismos que fagocitan. De no ser por estas proteínas, estos radicales atacarían los componentes del citoplasma de estas células.

7-VII NEUROPEPTIDOS E INFLAMACIÓN

El sistema nervioso periférico y sus mediadores participan en la inflamación. Algunas de las fibras de nervios periféricos, que carecen de mielina, conocidas como **fibras C**, son vasodilatadoras. Se originan en los ganglios espinales y son responsables del llamado reflejo axón que explica la reacción de pápula y eritema cuando se inyecta en la dermis una sustancia química o se aplica calor. Esta acción la ejercen por medio de la liberación de neuropéptidos sintetizados en las células nerviosas de los ganglios espinales y secretados sobre los vasos próximos al lugar donde se aplica el estímulo irritante.

Los principales neuropéptidos son: **a) Sustancia P**, transmisor del estímulo de vasodilatación conducido por las fibras C, es 100 veces más poderosa que la histamina en la producción de pápula y eritema. Parte de su acción se debe a degranulación de los Mas **b) Eleodoisina**, estimulante de la secreción lacrimal **c) Neuroquinina A**, vasodilatador y estimulador de la degranulación de los Mas

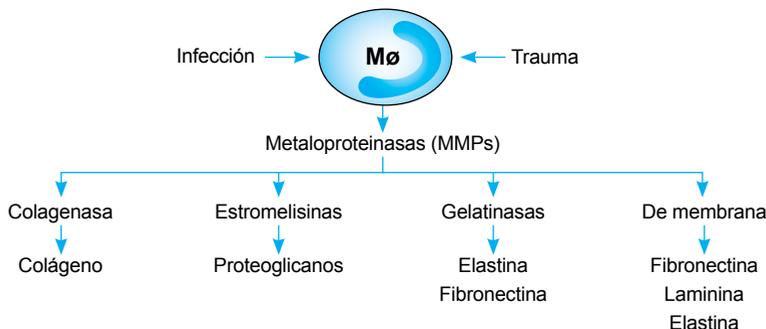


Figura 7-12. Metaloproteinasas en la inflamación.

d) Factor de crecimiento de nervios (NGF) que estimula el crecimiento de los axones y la producción de IL-3.

7-VIII SÍNDROME FEBRIL

La fiebre es un proceso fisiológico que en los insectos, peces y animales de sangre fría tiene gran importancia en la defensa contra infecciones. En el humano, aun cuando hace parte de la inflamación, su importancia como mecanismo de defensa parece ser menor. Es desencadenada por componentes microbianos, conocidos como pirógenos externos, que inducen la generación de los pirógenos endógenos que son la IL-1, IL-6 y TNF producidos primordialmente por Mø, y células endoteliales. Los pirógenos endógenos estimulan en las células endoteliales de los vasos del hipotálamo la producción de PGE₂ que actúa sobre los receptores 3 (EP3) de las células del centro termorregulador, lo cual genera fiebre al elevar el punto de control de la temperatura (figura 7-13).

Además de la hipertermia, el síndrome febril se acompaña de cambios neurohormonales como incremento en la producción de vasopresina, hormona estimulante de melanocitos, de ACTH, inductora de la producción de cortisona y hormona liberadora de la tirotrófina.

Los tres pirógenos endógenos mencionados disminuyen las concentraciones séricas de hierro y zinc e incrementan las concentraciones de cobre, proteínas de la fase aguda y fibrinógeno. Hay simultáneamente un estímulo a la respuesta de in-

munidad celular. Se presentan cambios en el comportamiento como sueño, anorexia, depresión, astenia e inactividad.

La aspirina como inhibidor de la ciclo-oxigenasa, obrando en el hipotálamo, inhibe la producción de la prostaglandina E y en consecuencia obra como antipirético.

7-IX SEPSIS

Es una grave complicación del proceso inflamatorio desencadenada por infecciones bacterianas graves que puede culminar en choque, inmunodeficiencia y muerte. El creciente interés en su estudio y tratamiento amerita un estudio más a fondo que haremos en el capítulo 27 de Sepsis y Trauma.

7-X INFLAMACIÓN CRÓNICA

Si el agente agresor que desencadena el proceso inflamatorio es un microorganismo que no puede ser controlado por la fagocitosis o por la inmunidad específica mediada por los Ls, su presencia dentro de los tejidos perpetuará la reacción inflamatoria que se acompaña de la formación de granulomas.

La formación del granuloma es una neogénesis de una estructura similar a un ganglio linfático, con acúmulo de Mø y una corona de células gigantes multinucleadas de 40 a 60 micras de diámetro, con 15 o más núcleos. No se sabe si estas se forman por división incompleta de un Mø o por fusión de varios de ellos. Estas células gigantes están rodeadas de Ls, especialmente CD4, localizados en el centro y rodeados de LsTC8. En el interior del granuloma se forman neovasos con epitelio cuboide, a través del cual se hace el tráfico de linfocitos.

Se conocen dos tipos de células gigantes las de Langhans y las de cuerpo extraño. Las primeras son frecuentes en infecciones como tuberculosis, sífilis, linfogranuloma venéreo y fiebre por arañazo de gato. Las segundas se presentan en los granulomas de cuerpo extraño, como sarcoidosis y afecciones en las cuales no es posible identificar el agente etiológico (figura 7-14).

Los Ls al entrar al granuloma liberan las distintas citoquinas que mantienen el proceso de inflamación en un intento del organismo por destruir o

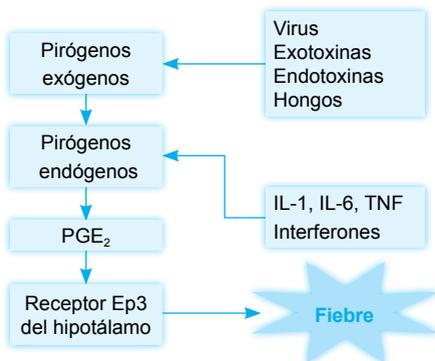


Figura 7-13. Mecanismos generadores de fiebre.

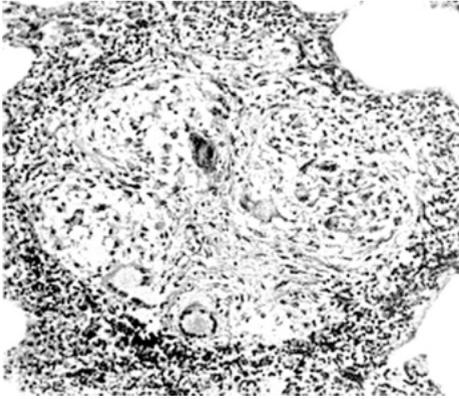


Figura 7-14. Aspecto de la inflamación crónica. Formación de un granuloma.

aislar el Ag agresor. En la formación de granulomas hay una fase inicial de respuesta Th1 seguida de una Th2 y producción local de IL-13 que propicia el desarrollo de fibrosis al promover la multiplicación de fibroblastos y la producción de colágeno, reacción que puede llegar a tener tal magnitud que se convierte en un factor nocivo para el organismo. Así, por ejemplo, es frecuente que en los procesos de cicatrización de la histoplasmosis, una afección micótica pulmonar, se produzca una fibrosis tan intensa, que comprima las venas cavas, produzca estenosis del esófago y pericarditis constrictiva.

Dentro de estos procesos de inflamación crónica se perpetúa la liberación de kininas mediadoras de la inflamación y se produce igualmente degranulación externa de los PMNs con la liberación de enzimas que dañan los tejidos adyacentes.

Resultados experimentales recientes sugieren que en la TB, el desarrollo de granulomas podría ser un mecanismo de defensa de la micobacteria y no del hospedero. La micobacteria induciría la formación de granulomas para asegurarse una buena disponibilidad de M ϕ s, células dentro de las cuales, si no han sido activadas por el IFN γ , puede sobrevivir y multiplicarse.

Procesos inflamatorios crónicos son, en parte, responsables del desarrollo de la diabetes tipo II y de afecciones autoinmunes y metabólicas. Estos procesos se pueden detectar por la presencia de marcadores como la elevación de la IL-6, TNF o de proteína C reactiva. La inactividad física re-

fuerza estos procesos porque el tejido adiposo se ve infiltrado por células proinflamatorias como LsT activados y macrófagos tipo 1, M1, que liberan adipocinas, moléculas encargadas de incrementar la resistencia a la insulina y propiciar el desarrollo de arterioesclerosis y de afecciones neurodegenerativas.

Con la obesidad, el incremento del tejido adiposo se acompaña de un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF, leptina, proteína-4 ligadora de retinol, lipocalina 2, IL-6, IL-18, CCL2, CXCL5. Simultáneamente hay una disminución de adiponectina.

7-XI RESOLUCIÓN DEL PROCESO INFLAMATORIO

El proceso inflamatorio es por lo general limitado, y termina por resolverse. Las distintas células y sistemas que participan en él están sometidas a mecanismos que las desactivan cuando su participación ya no es necesaria. Las células que ya no son requeridas mueren por apoptosis.

Controlada la agresión, mueren los PMNs y se desactivan los Mas y las células endoteliales. Los M ϕ s inician la remoción de los restos celulares y microbianos y activan a los fibroblastos para iniciar la reparación de los daños que la agresión pueda haber causado en el tejido. Si el agente responsable no es desactivado o destruido, se inicia una fase de inflamación crónica que conduce a la formación de granulomas. Si el proceso se prolonga, la producción de colágeno por los fibroblastos, conduce a una cicatrización con formación de fibrosis. **Ver 7-VIII.**

Tanto el sistema del complemento como el de la coagulación son desactivados por enzimas reguladoras que evitan que su activación se prolongue más de lo necesario.

Los Eos son fuente de fosfolipasa D, enzima que inactiva el “factor activador de las plaquetas” y de histaminasa que desactiva la histamina.

Las siguientes moléculas participan en el control de la inflamación:

- Citoquina antagonista del receptor para la IL-1 que frena la acción de la IL-1 por lo cual actúa como antiinflamatoria.
- Los neuropéptidos, sustancias P y K que re-

gulan la producción de TNF, IL-1 e IL-6 por parte de los Mø.

- Las ILs 10 y 13 que son antiinflamatorias porque frenan la producción de IL-12 e IFN γ por parte de los LsT-h1
- IL-27 que induce en los LsT la producción de IL-10, citoquina antiinflamatoria por excelencia.
- Factor transformador del crecimiento beta, TGF β , que frena la hematopoyesis, reduce la producción de las citoquinas proinflamatorias e inhibe la adherencia de leucocitos al endotelio vascular.
- Mediadores lipídicos como lipoxinas, resolvinas y protectinas, moléculas generadas en células lipoides y que, actuando como citoquinas, ayudan a frenar el proceso inflamatorio cuando este ha cumplido su cometido.

La extravasación de los leucocitos para permitir un proceso inflamatorio se puede frenar por un grupo de moléculas: **Pentraxin (PTX-3)** que bloquea la primera fase o de rodamiento, estas moléculas están almacenadas en los PMNs y son liberadas sobre el endotelio; **Galectinas**, familia de lectinas que ligan β -galactosidos y bloquean algunas de las moléculas de adherencia de los PMNs interfiriendo con su rodamiento sobre el endotelio; **Del-1**, conocida también como EGF (*epidermal growth factor*) que frena la migración de PMNs; **GDF-15** es otro factor que regula negativamente la migración de leucocitos a nivel del miocardio en donde se convierte en un factor moderador de la extensión de los infartos ocasionados por el exceso de adherencia de PMNs al endotelio en la zona adyacente al infarto.

Hay una familia de mediadores de la inflamación que controlan la magnitud y duración del proceso inflamatorio agudo y aseguran el retorno a la homeostasis. Se conocen como SPM (*specialized proresolvin mediators*) que incluye lipoxina resolvinas, protectinas y meresinas. Actúan controlando el tráfico de leucocitos y la actividad de los Mø incrementando su capacidad de capturar cuerpos apoptóticos y residuos microbianos. Son sintetizadas en los exudados inflamatorios a partir del ácido graso ω -3. Hay receptores para las resolvinas en PMNs, Mø, LsT, Mø, Mas, células sinoviales fibroblastos.

Reparación de tejidos

Cuando cesa el proceso inflamatorio se inicia la reparación o cicatrización de los tejidos. Los Mø participan con la eliminación de detritos y remoción de restos celulares. Los fibroblastos, células epiteliales y endoteliales, estimulados por citoquinas como el **factor de crecimiento de la epidermis** (EGF) y el **factor de crecimiento del endotelio** (VEGF) inician la cicatrización con el deslizamiento de células epiteliales para cubrir los espacios que hayan sido desprovistos de ellas por heridas o trauma. La **fibronectina** ayuda a la formación de la matriz tisular. Hay además neoformación de vasos, proceso conocido como angiogénesis y que asegura la nutrición de los nuevos tejidos.

Fibrosis

La fibrosis se genera por un exceso en la producción de tejido conectivo como consecuencia de un proceso inflamatorio desencadenado por quemaduras, trauma, infecciones, afecciones autoinmunes, materiales extraños, como implantes de silicona, algunos tumores o espontáneamente como en las enfermedades de Payronie y Dupuytren. En las que se generan como consecuencia de una respuesta inmune innata por la participación de los PMNs si el proceso es infeccioso y de los Eos si es en respuesta a infección por un parásito. Hay dos procesos fibróticos especiales, en el hígado y pulmones. La fibrosis hepática generada por alcohol o infecciones virales constituyen un caso especial. El alcohol afecta la permeabilidad de la mucosa intestinal y predispone a una endotoxemia crónica. Los LPS inducen la activación de Mø y en forma especial de las células de Kupffer del hígado.

El daño tisular por infección o trauma, que es seguido por la reparación con el reemplazo de las células destruidas implica una reparación *ad integrum*. Pero puede presentarse la producción de tejido fibrótico para llenar algún vacío que no logre ser reparado con células normales. En este último caso la fibrosis generada puede ser excesiva y traer serias consecuencias en morbilidad y mortalidad, especialmente cuando ocurre en pulmones e hígado o es generalizada como en la esclerosis sistémica progresiva.

Las obvias limitaciones éticas de la experimentación en el humano han retrasado una delimitación clara de los procesos responsables del desarro-

llo de la fibrosis y hasta hace poco se tenía como única causa de la misma, a la inflamación. Hoy se sabe que, si bien es cierto que aquella puede originarse en procesos crónicos de inflamación, no siempre hay una relación directa.

Los mecanismos profibróticos están regulados por citoquinas producidas tanto por células del sistema inmune innato como del adquirido. Los M ϕ s producen metaloproteína MMP9 y TGF β que actuando sinérgicamente con la IL-13, producida por los LTh2, estimulan la producción de colágeno que conduce al desarrollo de la fibrosis (figura 7-15).

La fibrosis pulmonar es una afección que causa mucha morbilidad. Se genera por procesos infecciosos, asmáticos, por cigarrillo, contaminantes aéreos, enfermedades autoinmunes e hipertensión pulmonar. Los procesos inflamatorios destruyen las células epiteliales tipo I de los alvéolos que recubren el 95% de su superficie y que son reemplazadas por células alveolares tipo II que inducen la proliferación de fibroblastos y su transformación en miofibroblastos. Otra afección de fibrosis pulmonar de causa desconocida y que se caracteriza por un infiltrado de PMNs, se conoce como fibrosis pulmonar idiopática.

7-XII INFLAMACIÓN Y LA CLÍNICA

Muchos procesos infecciosos crónicos prolongan el proceso inflamatorio. Además, este puede presentarse cuando no es necesario y ser perjudicial como ocurre en las afecciones autoinmunes y alérgicas. Por otra parte si la resolución de los procesos inflamatorios que se prolongan en el tiempo se pueden acompañar de complicaciones consecuen-

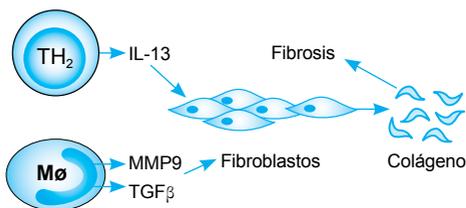


Figura 7-15. Mecanismos del desarrollo de la fibrosis.

cia de la fibrosis que se genera. Frecuentemente se hace necesario acudir al empleo de medicamentos antiinflamatorios que interfieran con la producción o acción de las PGs y de los Lcts. Los corticosteroides inhiben parcialmente la fosfolipasa y la producción de los eicosanoides, tanto de la vía de la ciclooxigenasa como de la lipooxigenasa. Otro grupo de fármacos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos, **AINEs**, (aspirina, ibuprofeno, indometacina) inhiben la producción de prostaglandinas. Un tercer grupo de origen biológico como los coxibs (celecoxib) y (rofecoxib) y el **zileuton** inhibe la 5-LO y evita la producción de Lcts en tanto que el zafirlukast y el montelukast evitan la unión de éstos a sus receptores en las células blanco.

Un 5% a 10% de los asmáticos inician una crisis después de la ingestión de aspirina o de algunos de los antiinflamatorios no esteroideos u otras sustancias como la tartrazina (colorante amarillo utilizado en la preparación de alimentos), lo que se debe a la disminución en la síntesis de la PGE₂, que es broncodilatadora y al bloqueo de la línea de la ciclooxigenasa que lleva a la activación indirecta de la vía de la lipooxigenasa con la generación de mayor cantidad de moléculas de Lcts, varios de los cuales son poderosos constrictores de la musculatura lisa.

La lipooxigenasa puede ser inhibida por el benoxaprofeno, la fenidona, el FPL 55712, el BW 755C y el ácido nordihidroguaiarético, sustancias no usadas aún en la clínica por estar en fase experimental. Indudablemente la obtención de sustancias con efecto inhibitor de la lipo-oxigenasa y sin efectos colaterales marcados, se convertirán en un importante avance en la medicación antiinflamatoria.

El tratamiento actual de la sepsis, que es el problema inflamatorio de mayor gravedad, dista mucho de ser satisfactorio. Se requiere de nuevos enfoques terapéuticos. Ver capítulo 27.

En la última década se han descrito una serie de **síndromes autoinflamatorios congénitos** debidos a inmunodeficiencias por mutaciones en diferentes genes que codifican para las moléculas o sus receptores, que participan en el proceso inflamatorio. Los más comunes son la fiebre mediterránea familiar, el síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y criopirinopatías que se estudian en el capítulo 30.

Una nueva entidad es la **enfermedad autoinflamatoria** que se caracteriza por manifestaciones de inflamación en ausencia de evidencia de infección, títulos altos de Acs o de células T autoreactivas. Se debe a una mutación del gen *IL1RN*, que codifica para el antagonista del receptor de la IL-1 y que se acompaña de alteraciones en la piel y en los huesos. Los ataques de exacerbación pueden controlarse con anakinra, un antagonista del receptor de la IL-1.

7-XIII AVANCES EN EL CONTROL DE LA INFLAMACIÓN

El empleo de AcsMcs contra el TNF es de uso frecuente en el tratamiento de artritis reumatoide. Desafortunadamente su empleo acarrea la reactivación de una tuberculosis en quienes tienen una infección latente, que son muchos millones. Recientemente se ha incorporado el empleo de un bloqueo selectivo de las actividades inflamatorias de la IL-6 con el empleo de AcsMcs parece estar dando resultados similares o mejores al bloqueo del TNF y con menos efectos colaterales. Los estudiaremos en el capítulo 39 de artritis reumatoide y en el 56, sobre inmunomodulación.

LECTURAS RECOMENDADAS

*** **Fullerton JM, O'Brien AJ, Gilroy DW.** Lipid mediators in immune dysfunction after severe inflammation. *Trends Immunol.* 35: 12-21, 2014.

*** **Rose-John S.** The biology of Interleukin-6 in the 21st century. *Seminars in Immunology.* 26: 1, 2014.

*** **Tanaka T, Nasashi M, Ogata A, Kishimoto T.** A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukine-6 blockade strategy. *Seminars in Immunology.* 26: 88-96, 2014.

*** **Rosenberg HF, Dyer KD and Foster PS.** Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 13: 9-22, 2013.

*** **Wick G et al.** The Immunology of fibrosis. *Ann.Rev. Immunol.* 31: 107-35, 2013

** **Hajishengallis G and Chavakis T.** Endogenous modulators of inflammatory cell recruitment. *Trends in Immunology.* 34: 1-6, 2013.

*** **Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM and Artis D.** Basophils and allergic inflammation. *J Allergt Clin Immunol.* 132: 789-801, 2013.

*** **Voehringer D.** Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat Rev Immunol.* 13: 363-75, 2013.

** **Engelmann B and Massberg S.** Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 13: 34-45, 2013.

*** **Voehringer D.** Basophils in allergic immune response . *Current Opinion on Immunology.* 23: 789-93, 2012.

** **Tripoli A and Mannucci PM.** The coagulopathy of Chronic Liver Disease. *NEJM.* 365: 147-56, 2011.

*** **Semple JW, Italiano JE and Freedman J.** Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 11: 264-74, 2011.

*** **Shamri R, Xenakis JJ, Spencer LA.** Eosinophils in innate immunity: an evolving story (Review). *Cell Tissue Res* 343: 57-83, 2011.

*** **Abraham SN and St.John AL.** Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nature reviews Immunology.* 10: 440-52, 2010.

*** **Stone KD, Prussin C and Metcalfe DD.** IgE, mast cells, basophils and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol. Supplement.* S73-S80, 2010.

** **Distler JHW and Distler O.** Inflammation. Microparticles and their roles in Inflammatory arthritides. *Nature Reviews Rheumathology.* 7: 1-7, 2010.

** **Soehnlein O and Lindbom L.** Phagocyte partnership during the resolution of inflammation. *Nature Reviews Immunology.* 10: 427-39, 2010.

*** **Kalenikoff J and Galli SJ.** New development in mast cell biology. *Nature Immunology.* 9: 1215-23, 2008.

Inmunidad adquirida

En la primera parte de este texto estudiamos la inmunidad innata que funciona de manera óptima, fruto de una evolución de millones de años. Rara vez comete errores pero es insuficiente para defendernos total y adecuadamente de los agresores externos.

En esta segunda parte, estudiaremos la inmunidad adquirida o específica que tiene características fascinantes, pero que está aún en proceso de evolución, por lo cual no es perfecta. Ocasionalmente ataca, como si fueran extrañas, moléculas que no lo son y al hacerlo generan procesos alérgicos. En otros casos ve erróneamente como extrañas moléculas propias e igualmente arremete contra ellas generando procesos autoinmunes.

Para cumplir su cometido no solo hace uso de todas las células y sistemas enzimáticos de la inmunidad innata, sino que además emplea “los servicios” de una célula extraordinaria, el linfocito (L), que en jerarquía es superada solo por la neurona. Una vez madura, y ante el reto de encontrar un patógeno, esta célula se trasforma en célula blástica readquiriendo la capacidad de reproducirse para crear todo un “ejército” de células gemelas, para luchar contra el agresor. En esta lucha desarrolla “programas” de los procesos que adelanta para exterminar al agresor, y simultáneamente genera células de “memoria” para guardar esos programas y activarlos si el mismo agresor ingresa por segunda vez. Como si fuera poco, el L tiene la capacidad de “enseñar” a otras células mecanismos metabólicos que les permitan atacar todo lo “extraño” generando moléculas microbicidas, Acs, y citoquinas, activadoras de otros mecanismos de defensa.

En esta sección veremos cómo se detecta lo extraño, se identifica, captura y procesa para extraer de él los fragmentos inmunogénicos para presentarlos a los Ls, que al ser activados con esta presentación, inician una poderosa y específica respuesta inmune.

Capítulo 8 Inmunógenos y antígenos Características, procesamiento, presentación	8
Capítulo 9 Órganos linfoides y ontogenia de los linfocitos	9
Capítulo 10 Linfocitos T e inmunidad celular	10
Capítulo 11 Linfocitos B e inmunidad humoral	11
Capítulo 12 Inmunidad órganoespecífica	12
Capítulo 13 Inmunología de la reproducción	13
Capítulo 14 Citoquinas	14
Capítulo 15 Tolerancia Regulación de la respuesta inmune Memoria inmunológica	15
Capítulo 16 Por qué, cuándo y cómo mueren las células	16
Capítulo 17 Genética y epigenética de la respuesta inmune	17
Capítulo 18 Evaluación del estado inmunológico	18

Inmunógenos y antígenos

Características, procesamiento, presentación

Capítulo

8

*Luis Miguel Gómez O.
William Rojas M.
Luz Elena Cano R.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

8-I DEFINICIONES

Hasta hace poco los conceptos antígenos e inmunógeno, habían sido tenidos como sinónimos, y así los hemos tratado nosotros en las 16 ediciones anteriores de este texto. Hoy, a medida que se ha ido definiendo cómo responde el sistema inmune a lo extraño, se hace, no solo posible sino necesario, precisar estos conceptos para evitar confusiones. Muchos de los textos más modernos incluyen un glosario de términos, en el cual definen adecuadamente y resaltan la diferencia entre los términos antígeno e inmunógeno, pero desafortunadamente a lo largo del texto de esos mismos libros, se continúan usándolos indistintamente con lo cual crean confusión. Nosotros los emplearemos cuidadosamente y ciñéndonos con precisión a las definiciones que aparecen a continuación.

Inmunógeno. Es toda molécula extraña al hospedero, proteica, lipídica o carbohidratos, capaz de inducir una respuesta inmune.

Veremos cómo las proteínas son reconocidas, capturadas, procesadas y presentadas a los Ls y cómo estos reaccionan contra ellas. Estudiaremos los avances en el reconocimiento de los lípidos, si bien queda por aclarar cuál es el mecanismo de respuesta de los Ls contra ellos. Adicionalmente encontraremos que hay grandes vacíos en lo relacionado con el manejo y respuesta inmune contra los carbohidratos.

Antígeno. Es toda molécula proteica que sea reconocida por los receptores específicos que para

ella se expresa en la membrana de los Ls y que al unirse a estos receptores, induce la producción de Acs por parte de los LsB o de citoquinas por los LsT.

Casi todos los Ags son inmunogénicos, pero los inmunógenos no proteicos, no son Ags.

8-II CARACTERÍSTICAS DE LOS INMUNÓGENOS

Origen. Los inmunógenos se originan en las moléculas presentes en microorganismos y células. Su capacidad de inducir una respuesta inmune es tanto mayor cuanto más extraño sea al organismo en el cual penetran. Una proteína incapaz de producir una respuesta inmune en un animal de la misma especie puede actuar como potente inmunógeno cuando se inyecta en otra especie animal. La albúmina humana, inyectada de un individuo a otro, no produce respuesta inmune. En cambio, en el conejo desencadena la producción de una gran cantidad de Acs contra ella. Algunos aloantígenos (Ags comunes a individuos de una misma especie), pueden, bajo determinadas circunstancias, producir una respuesta inmune en individuos de la misma especie. Algunos Ags propios (autoantígenos), como los de neuronas, córnea y testículo, están aislados del sistema inmune, pero si se inyectan sistémicamente en el mismo individuo del cual se originan, pueden inducir una respuesta inmune. Otras moléculas propias, si son modificadas, pueden convertirse en inmunógenos (figura 8-1).

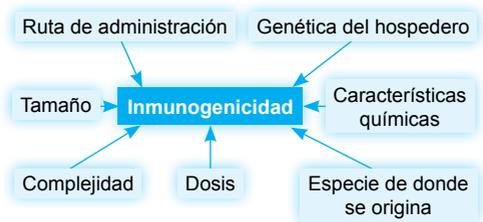


Figura 8-1. Factores que determinan la inmunogenicidad de una molécula.

Complejidad de la molécula. Mientras más compleja sea la molécula, mayor será su capacidad de inducir una respuesta inmune. Los polipéptidos lineales son más débiles como Ags que los polipéptidos de igual peso molecular pero con una estructura tridimensional compleja.

Tamaño de las moléculas. Las moléculas de peso molecular inferior a 5.000 Da (Daltons) rara vez son inmunogénicas, salvo cuando están unidas a una proteína portadora. En cambio, las moléculas de 100.000 o más Da de peso molecular suelen ser potentes inmunógenos. Las células extrañas al organismo o los microorganismos, como bacterias, hongos, virus y parásitos, tienen gran potencial inmunogénico dada la gran variedad de moléculas que las integran.

Características químicas. Ciertos grupos químicos confieren mayor capacidad inmunogénica a una molécula. Los aminoácidos básicos fuertes, como la tirosina y la fenilalanina, o los grupos aromáticos como el benceno, incrementan la respuesta inmune.

Configuración espacial. Los polipéptidos con aminoácidos dextrógiros no son inmunogénicos, por su resistencia a ser degradados por las proteasas. En cambio, los levógiros, que se dejan degradar fácilmente, son buenos inmunógenos.

Carga eléctrica. Las moléculas cargadas eléctricamente suelen tener mayor poder inmunogénico que las neutras. El dextrán es una excepción, porque a pesar de ser eléctricamente neutro,

puede, en algunos individuos, inducir una respuesta inmune.

Vías de ingreso. La mayoría de los inmunógenos ingresan por vía aérea o digestiva. Accidentalmente pueden hacerlo por heridas o por picaduras de insectos, como ocurre con bacterias saprofitas, algunos parásitos, hongos y virus.

Cuando se emplean con fines terapéuticos, como es el caso de las vacunas, se pueden aplicar intradérmica, subcutánea o intramuscularmente. La vía de ingreso de un inmunógeno puede modificar la intensidad de la respuesta inmune.

Haptenos y moléculas portadoras

Se conoce como haptenos a moléculas que por su naturaleza química o tamaño, no pueden inducir una respuesta inmune por sí solas, pero que sí lo hacen cuando se unen a una molécula proteica llamada portadora. En tal caso la respuesta inmune produce Acs contra la molécula conformada por el hapteno y la molécula proteína portadora. A pesar de su gran tamaño, el ADN humano no modificado, no es inmunogénico pero si se comporta como hapteno puede inducir una respuesta inmune al asociarse a una molécula proteica. Los ADNs microbianos sí pueden ser inmunogénicos.

Algunas de las reacciones alérgicas contra fármacos se deben a que metabolitos de estos, sin capacidad inmunogénica de por sí, se asocian con moléculas proteicas portadoras y se convierten en inmunógenos. El ácido penicilínico, metabolito de la penicilina, es el responsable de las reacciones alérgicas a este medicamento y obra como hapteno.

Adyuvantes

Son sustancias que inyectadas conjuntamente con un Ag débil, potencian la actividad inmunogénica de este. El más conocido experimentalmente es el adyuvante de Freund, que consiste en una mezcla de aceite mineral, cera y micobacterias inactivas. No se usa en humanos por la fuerte reacción local que produce.

En la preparación de vacunas se emplean como adyuvantes los compuestos de aluminio que son muy bien tolerados y que aumentan la capacidad inmunogénica de un Ag porque prolongan su per-

manencia en las DCs y por lo tanto el estímulo antigénico.

8-III COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LOS INMUNÓGENOS

8-III-A PROTEÍNAS

Son los inmunógenos más estudiados porque al actuar como antígenos (Ags) para los Ls, los activan y desencadenan una respuesta inmune adquirida o específica. Las proteínas albergan en su estructura epítopes con potencial inmunogénico. Un **epítope** o determinante antigénico es una región o parte de una proteína que interactúa con los BCR o TCR o con un Ac preexistente. Dentro de una proteína puede haber varios epítopes y cada uno de ellos generar una respuesta inmune específica. A las cadenas lineales de aminoácidos se les conoce como epítopes de configuración primaria. Una molécula proteica, pueden tener varios epítopes ubicados distantes unos de otros, pero que se aproximan entre sí por la configuración tridimensional de la molécula. En otras moléculas la porción antigénica puede estar oculta y solo actuar como inmunógeno cuando la molécula sea desnaturalizada y exponga el o los epítopes antigénicos como se presenta en la [figura 8-2](#).

Si las moléculas inmunogénicas no peptídicas

se unen a una proteína, serán reconocidas por los TCRs y BCRs gracias a esa molécula proteica portadora.

Cuando una célula es sometida a un cambio brusco de temperatura o a otro estrés de tipo químico, físico o biológico, sus proteínas intracelulares pueden generar moléculas anormales conocidas como **proteínas de choque térmico o de estrés**, que pueden ser inmunogénicas.

Ácidos nucleicos. El ADN hipometilado y las secuencias CpG son inmunogénicas. Adquieren especial importancia en algunos procesos autoinmunes y tumorales en los cuales la alteración del ADN propicia la producción de Acs contra él.

8-III-B LÍPIDOS

Son menos abundantes que los inmunógenos de proteínas o de carbohidratos. Se encuentran como lípidos independientes o como lipoproteínas y lipopolisacáridos. Los primeros son fagocitados y transportados al interior de las células del sistema inmune, en donde proteínas conocidas como **saponinas** facilitan su degradación. Las moléculas que resultan de esta degradación son ubicadas en los “bolsillos” que para ellas tienen las moléculas CD1 que estudiaremos en la sección **8-VII-B** y que se encargan de llevarlos a la membrana de la

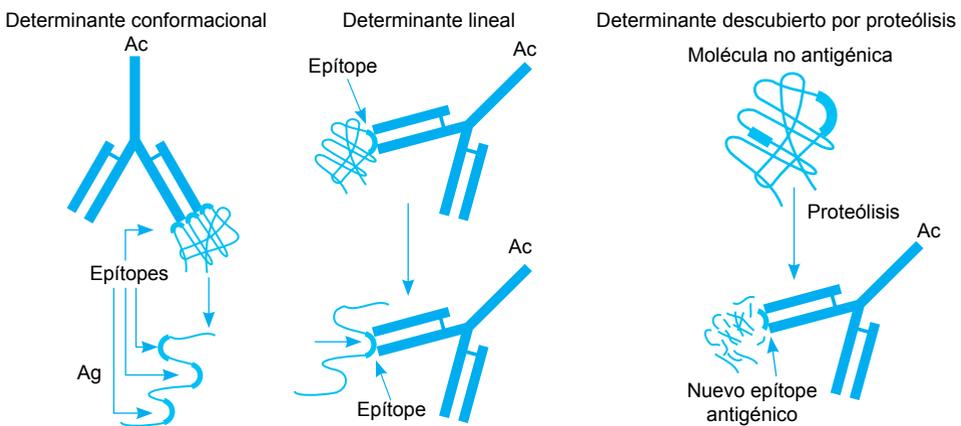


Figura 8-2. Reconocimiento por Acs de los epítopes antigénicos de moléculas protéicas lineales y complejas y las ocultas en el interior de las moléculas que se hacen aparentes con la degradación de la molécula protéica.

célula, para presentarlos a los LsT $\gamma\delta$, Ls que tienen un receptor especial para esos lípidos, varios de los cuales son excelentes inmunógenos.

Como se mencionó en la inmunidad innata, los lipopolisacáridos, LPS, se unen a la LBP (*lipopolysaccharide binding protein*) del plasma y luego a un receptor presente en la membrana de Mon y Mø, conocido como proteína CD14, que actúa como ligando para la molécula TLR4. También pueden ser reconocidos por colectinas y por la proteína C reactiva, producida en el hígado.

8-III-C CARBOHIDRATOS

Son los inmunógenos más complejos, de mayor diversidad y más abundantes. Se encuentran como monosacáridos o como moléculas complejas de polisacáridos en cuya configuración se presentan cadenas laterales. También los hay como glucoproteínas y glucolípidos. El monosacárido más importante es la manosa, que está presente en la membrana de varios microorganismos y que es reconocida por un receptor específico para ella presente en los fagocitos, MBP (*manosa binding protein*).

Varios de los peptidoglucanos de la pared celular, tanto de bacterias grampositivas como de gramnegativas, deben su capacidad antigénica a un pentapéptido compuesto por los aminoácidos Ala-Gly-Lys-Ala-Ala, que actúa como molécula portadora. La asociación de peptidoglucanos con polímeros como ritol, glicerol y ácido teicoico constituye la base molecular para la especificidad inmunogénica de estreptococos, lactobacilos y estafilococos.

Casi todos los textos de inmunología tienen una figura en la que se insinúa que los BCRs reconocen y capturan estos carbohidratos. Nosotros, los editores de este texto, creemos que esto no es posible porque la parte esencial del BCR que es la molécula de IgM, solo puede reconocer péptidos. Pensamos que es posible que como se mencionó en el párrafo anterior, estos carbohidratos se acoplen a una proteína soluble y de esta forma puedan ser reconocidos por la IgM del BCR. Otra alternativa podría ser que sean reconocidos por lectinas presentes en la membrana de los Ls, pero en este caso la respuesta inmune no sería la de producción de Acs sino la de citoquinas con capacidad de activar otros mecanismos de defensa. De tal manera que lo que varios autores denominan Acs contra

carbohidratos, realmente lo serían contra la molécula proteica portadora de ellos.

El hombre y el ratón responden bien inmunológicamente a los sacáridos, mientras que el conejo lo hace pobremente.

La importancia de un adecuado manejo de los sacáridos para lograr una buena respuesta inmune, ha quedado claramente en evidencia con el logro de una vacuna efectiva contra *Haemophilus influenzae*, la cual solo fue posible cuando se identificaron los carbohidratos expresados por esta bacteria y se acoplaron a una proteína para hacerlos antigénicos.

8-IV DIFERENTES TIPOS DE ANTÍGENOS E INMUNÓGENOS

Xenoantígenos. Se llaman así los que se originan en una especie diferente a la inmunizada.

Aloantígenos. Son los que provienen de un individuo de la misma especie pero diferentes genómicamente.

Autoantígenos. Son los presentes en las células del mismo individuo contra los cuales se han desarrollado Acs o clones de células T inmunológicamente activas. Como se verá más adelante, el organismo adquiere durante la vida fetal y las primeras semanas de vida, tolerancia a sus propios Ags. No obstante, por defectos genéticos o por procesos inmunes anormales que ocasionan una pérdida de tolerancia, se pueden originar reacciones contra sus autoantígenos, mecanismo responsable de causar enfermedades autoinmunes. **Ver 15-I.**

Ags específicos de especie. Son los que se encuentran en todos los individuos de una misma especie y que difieren de los análogos de otras especies. Algunos animales tienen gran especificidad en su respuesta frente a algunos de ellos. El conejo diferencia con gran exquisitez entre el suero del ratón y el de la rata, pero es incapaz de diferenciar el suero del pollo al del ganso.

Ags ocultos. Algunos Ags que están excluidos del contacto con el sistema inmune, como los del cristalino, por falta de irrigación sanguínea y linfática,

los del cerebro por la barrera hematoencefálica y los de testículo por la barrera conformada por las células de Sertoli tienen Acs que están excluidos del contacto con el sistema inmune. No obstante, por trauma o por procesos inflamatorios, se pueden poner en contacto con el sistema inmune y desencadenar una reacción contra ellas.

La vacuna contra la rabia cuando era preparada en médula espinal de conejo, que contiene impurezas del sistema nervioso de este animal desencadenaban la producción de Acs, que reaccionaban en forma cruzada, con moléculas del sistema nervioso humano y solía ocasionar encefalitis. La ligadura del epidídimo como medida anticonceptiva en el hombre, puede desencadenar inflamaciones testiculares que rompen la barrera establecida por las células de Sertoli y dar lugar a la inducción o aparición de Acs contra espermatozoides.

Ags tumorales. Muchos tumores presentan en la membrana de sus células moléculas específicas que pueden ser reconocidas por el sistema inmune y que permiten, como se verá en el capítulo de cáncer, su utilización en procedimientos de diagnóstico e inmunoterapia

Ags heterófilos. Son aquellos presentes en varias especies de animales y que son compartidos por bacterias, hongos y vegetales. En la clínica se acude a ellos para facilitar el diagnóstico de algunas entidades. Así, por ejemplo, durante el curso clínico de la mononucleosis infecciosa se producen Acs heterófilos que reaccionan con Acs presentes en los glóbulos rojos de carnero y que producen su aglutinación cuando se ponen en contacto con el suero del paciente que ha sufrido la infección.

Antígenos de reacción cruzada. La reacción Ag-Ac suele ser de gran especificidad. Sin embargo, ocasionalmente algunos Acs reaccionan con moléculas que no han actuado como Ag pero que por ser semejantes en su estructura confunden al Ac. Este fenómeno explica algunas reacciones de autoinmunidad. Así, los Acs producidos contra determinadas cepas de estreptococo beta hemolítico reaccionan en forma cruzada con algunos Acs presentes en la sinovial de las articulaciones y en dis-

tintos tejidos del corazón o de los riñones, con lo cual se inicia una respuesta inmune equivocada y nociva conocida como fiebre reumática. **Ver 45-I.**

Alergenos. Son moléculas inocuas para la mayoría de los individuos, que solo inducen respuesta inmune en aquellos genéticamente susceptibles. Por lo general son glicoproteínas. Las personas genéticamente predispuestas producen Acs de la clase IgE contra estos alergenitos. La IgE es la responsable de producir las respuestas inflamatorias agudas, características de las reacciones alérgicas que estudiaremos en los capítulos 33 a 38 sobre enfermedades alérgicas.

Ags modificados. Por manipulaciones especiales se puede alterar una molécula inmunogénica, para cambiar algunas de sus propiedades, en tanto que se conservan otras. La toxina tetánica, por ejemplo, tratada con formol pierde su efecto tóxico, pero conserva su antigenicidad. Su empleo induce una respuesta inmune que protege contra la toxina producida durante la enfermedad. Estas toxinas modificadas químicamente se denominan **toxoides** y son ideales para procedimientos de inmunización, porque sin producir enfermedad “enseñan” al sistema inmune a iniciar una defensa adecuada contra el Ag original.

Fotoantigenicidad. Ya habíamos mencionado que el ADN es pobre inmunogénicamente, pero que cuando se le expone a la luz ultravioleta, sufre alteraciones que lo hacen inmunógeno, fenómeno que es en parte, responsable del desarrollo del lupus eritematoso sistémico en personas genéticamente susceptibles. **Ver capítulo 38.**

Ags de los eritrocitos. La membrana de los glóbulos rojos presenta varias glicoproteínas que actúan como moléculas antigénicas y permiten su clasificación en distintos grupos y subgrupos. Por otra parte, la producción de Acs contra estos Acs ocasiona reacciones transfusionales cuando la sangre transfundida es de un grupo diferente al del receptor. Los glóbulos rojos pueden clasificarse según los Acs, en A, B, O, Rh, Lewis, MN, P, Kell, Duffy y Kidd.

Ags de los leucocitos. Los leucocitos poseen en su membrana Ags no presentes en los eritrocitos, que se conocen como HLA (*human leucocyte antigens*) y que tienen una importante función, la de presentación de Ags proteicos a los Ls. Los estudiaremos más adelante en la sección 8-VIII, bajo el subtítulo de Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC).

Ags menores estimuladores de Ls (MLs)

La observación de reacciones anormales cuando se hace un cultivo mixto de Ls (procedimiento empleado para evaluar la compatibilidad de los Ls de un donante de órganos con los del posible receptor) permitió descubrir otras moléculas cuyos genes están colocados en loci de diferentes cromosomas. Estos Ags inducen respuestas aloinmunes de tipo celular.

Superantígenos. Algunas toxinas bacterianas actúan como mitógenos específicos de LsT a los que activan al unirse lateralmente a las moléculas HLA clase II y al TCR (receptor para Ag de los LsT) estableciendo un puente no específico que activa simultáneamente muchos clones de LsT. Normalmente un Ag activa solo 0,0001% de los LsT, pero los superantígenos al unirse externamente tanto al HLA-II como al TCR activan hasta un 20% de los LsT (figura 8-3).

Se han identificado unos 20 superantígenos, los principales se encuentran en *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. -II

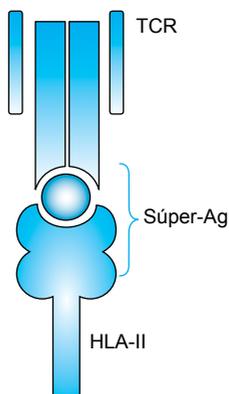


Figura 8-3. Superantígenos. Son moléculas microbianas que al establecer un contacto lateral entre un HLA-II y un TCR activa varios clones de LsT.

Antígenos e inmunógenos timo-independientes. Los Ags timo-independientes son aquellos que pueden activar a los LsB sin la ayuda de LsT y que generan Acs de clase M. Se dividen en dos clases:

Ags T-independientes tipo I. Ingresan por la orofaringe y capturados por las estructuras linfoides del anillo de Waldeyer, para ser procesados bien por los LsB-1 o por LsB de memoria, de la respuesta inmune adquirida. Cuando son presentados en altas concentración tienen la capacidad de activar policlonalmente a varios LsB generando Acs sin especificidad para determinado Ag. Los LsB-1 cumplen una importante labor de defensa a nivel del anillo de Waldeyer en la orofaringe, en donde inspeccionan todo lo que ingrese en los alimentos y en el aire inspirado. En el bazo también hay reconocimiento y acción contra los AgsTI-1 presentes en microorganismos que entran a circulación y que interactúan con los LsB-ZM.

Recientemente se ha establecido que el microambiente de la ZM estimula la transformación de los PMNs en Nbh, o neutrófilos ayudadores de los LsB. Esta subpoblación de Nbh produce BAFF, APRIL, CD40L, IL-21, IL-12 y TNF moléculas que estimulan la producción de Acs contra los Ags T.I. La CXCL8 atrae PMN, que al concentrarse en esta zona, mueren por NETOSIS, Ver 16-III, proceso en el cual a la muerte del PMN, se generan redes de fibras con fragmentos de DNA que conforman las NETs que capturan y matan microbios que encuentre en su alrededor.

Ags T-independientes tipo 2. Son Ags lineales que no son degradados y que tienen determinantes repetitivos y espaciados en forma uniforme, como ocurre con los polisacáridos de *S.pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* (**Se unirán a una molécula proteica portadora ?**), que generan la producción de Acs por los LsB-2 sin ayuda de los LsT. Estos Ags permanecen por largo tiempo en la superficie de las células dendríticas foliculares de los ganglios y en la zona marginal del bazo y se pueden unir a LsB Ag-específicos con gran avidez por medio de su adhesión multivalente a los receptores para complemento e Igs. (**Serán LsB-1**) Por lo general los Ags-timo-independientes dan origen a Acs IgM de baja afinidad y ninguna o pocas células de memoria.

Inmunógenos de uso experimental. Hay lectinas de origen vegetal que actúan como activadores policlonales de Ls e inducen en ellos proliferación y expansión clonal. Se conocen como **mitógenos**.

8-V CÓMO SON DETECTADOS LOS INMUNÓGENOS

Los Mø que patrullan continuamente los tejidos capturan y matan a los patógenos que ingresen al organismo y simultáneamente producen quimioquinas para atraer al sitio de agresión, PMNs “asesinos” por excelencia y que al matar a los patógenos los desintegran y liberan moléculas inmunogénicas inductoras de diferentes mecanismos de defensa innatos y adquiridos. Los inmunógenos son reconocidos y capturados por los diferentes receptores presentes en estas células fagocíticas y en las DCs. Las principales moléculas que reconocen inmunógenos son: PRRs para PAMPs y DAMPs; lectinas tipo C para carbohidratos; moléculas CD1 para lípidos; y, receptores para Igs y para factores del complemento que permiten capturar complejos inmunes.

Los inmunógenos de origen externo al unirse a un PRR, activan vías de señalización que llegan al núcleo para inducir la producción de citoquinas y moléculas bactericidas. Si son lípidos serán atrapadas por moléculas CD1, si proteínas de origen externo pueden ser capturadas y llevadas al citoplasma de alguna de las células por uno de tres mecanismos: fagocitosis, macropinocitosis y endocitosis. Una vez dentro de la célula fagocítica serán procesadas para extraer de ellas las moléculas más antigénicas, como veremos más adelante.

8-VI CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

La captura, procesamiento y presentación de Ags es la base de la respuesta inmune adquirida. Las células que cumplen este proceso se conocen como **células profesionales presentadoras de Ags** (APCs) y son DCs, Mø y LsB. Estas tres células emplean mecanismos diferentes. Las funciones principales de los Mø las estudiamos en el capítulo cuatro y las de los LsB en el once. Como la función

más importante, si bien no la única, de las DCs, es la presentación de Ags a diferentes tipos y subpoblaciones de LsT, las estudiaremos en detalle a continuación.

Recientemente se ha descubierto que otra célula, la dendrítica folicular, FDC, es la encargada de presentar a los LsB en los ganglios linfáticos los Ags que llegan a estos órganos en forma de complejos inmunes.

8-VI-A CÉLULAS DENDRÍTICAS

La DC fue descubierta por Steinman en 1973, (casi 100 años después de que Metchnikoff descubriera el macrófago en 1884). Es una célula fundamental en el desarrollo de la inmunidad adquirida por ser la más potente como presentadora de Ags a los LsT.

Origen. Las DCs derivan directamente de la célula madre de la médula, salen al torrente circulatorio y van a colonizar casi todos los tejidos, colonización que es controlada por diferentes quimioquinas y sus respectivos receptores.



Ralph Steinman, recibió el premio Nobel en el 2011 por el descubrimiento y estudio de las DCs, lo que indica la importancia que ellas tienen en la respuesta inmune.

Subpoblaciones y localización

Se han identificado tres subpoblaciones con fenotipos diferentes según su origen y el tejido u órgano en donde se ubiquen.

1. **DCs mieloides, mDCs.** Se originan en los monoblastos o en los monocitos que al pasar del torrente sanguíneo a los tejidos se convierten en macrófagos o en DCs. Expresan marcadores mieloides (CD11c, CD33, CD13) y moléculas HLA-I y HLA-II. Circulan en la sangre y en casi todos los tejidos. Tienen una gran capacidad migratoria porque expresan

CCR5, CCR7, CCR8, CCR9, que les permiten responder al llamado de las quimioquinas originadas en diferentes tejidos. Con el CCR7, por ejemplo, responden a las CCL19 y CCL21 generadas en los ganglios linfáticos a donde viajan una vez capturan un Ag en la periferia. Tienen distintos fenotipos y funciones según el órgano o tejido que colonicen: en la dermis expresan varias lectinas, producen IL-6 e IL-12 y presentan Ags a los LsB de memoria para estimularlos a producir Igs. Como expresan CD1a (ver más adelante las moléculas CD1, sección 8-VII-B) presentan inmunógenos lipídicos y al hacerlo inician la producción de IL-15 que activa a las demás células del sistema inmune innato; las que van al intestino expresan CD103, que hace parte de una integrina que facilita la ubicación interepitelial en las mucosas; las que se ubican en las amígdalas y en el bazo expresan CD 141 e inducen la producción local de IgA e IgM.

2. **Células de Langerhans.** Se originan en la etapa embrionaria y migran a la epidermis en donde se multiplican localmente para perpetuarse sin necesidad de que lleguen remplazos desde la médula ósea. Representan de un 5% a 8% de las células de la epidermis. Expresan langerina (CD207), que es una lectina que permite el reconocimiento de Ags glucoprotéicos presentes en algunos virus. La caderina E las mantiene unidas a los queratinocitos. Son migratorias y llevan los Ags de la periferia a los ganglios linfáticos para inducir la iniciación de una respuesta inmune específica. No viajan al bazo. Para varios autores estas células pertenecen más a la línea de MøS tisulares que a DCs.
3. **DCs plasmocitoides, pDCs.** Se originan en la médula ósea de la línea linfoide. Morfológicamente recuerdan a las células plasmáticas. Están ampliamente distribuidas en el organismo y ante la presencia de un virus, capturan sus ácidos nucleicos por medio de TLR7 y TLR9, producen grandes cantidades de IFNs tipo I, hasta 1000 veces más que otras células del sistema inmune. Participan activamente en la patogénesis de todas las enfermedades autoinmunes.

4. **Astroцитos.** Son las células presentadoras de Ags el sistema nervioso central y posiblemente pertenecen al sistema de las DCs.

Morfología. La mayoría de las DCs tienen forma de estrella, con múltiples prolongaciones, en las cuales expresan diferentes moléculas para el reconocimiento de todo tipo de inmunógenos, incluyendo los proteicos (Ags). Cuando son activadas por un Ag, expresan moléculas HLA para presentarlo a los LsT en los ganglios linfáticos (figura 8-4). En la tabla 8-1 aparecen las principales moléculas CDs de membrana de las DCs y sus funciones.

Captura y procesamiento de inmunógenos. Las DCs no matan microorganismos, actúan como “centinelas” ubicados debajo de los epitelios y hacen parte de la primera línea de defensa, capturan péptidos generados por los PMNs y por las moléculas microbicidas. Los principales receptores de membrana son: TLR1, TLR2, TLR4 y TLR5; los para Igs; y los para complemento. Capturan los inmunógenos por fagocitosis, macropinocitosis o endocitosis y una vez en el citoplasma los ponen en contacto con los lisosomas. Las DCs tienen dificultad para fragmentar proteínas de gran tamaño porque tienen pocos lisosomas y que además son pobres en proteasas, a las que no pueden activar porque no tienen la capacidad para modificar su pH. No obstante, sí logran generar péptidos inmunogénicos de moléculas proteicas pequeñas. Cuando capturan un Ag inician un proceso de maduración que estudiaremos a continuación.

Maduración de las DCs. Cuando una DC de piel o mucosas captura un Ag, sufre un cambio de fenotipo y función. Genera ceramida que le frena la capacidad de capturar otros Ags, deja de expresar la caderina E, que la mantenía unida a las células epiteliales de la piel o mucosas, y al desprenderse del tejido en donde estaba anclada, inician un viaje por los canales linfáticos, viaje que la lleva a los ganglios linfáticos. El TNF producido localmente por los PMNs y MøS, ayuda en este proceso de maduración. Para poder viajar a los ganglios las DCs adquieren en su membrana el CCR7 con el que responden al llamado de las CCL19 y CCL21

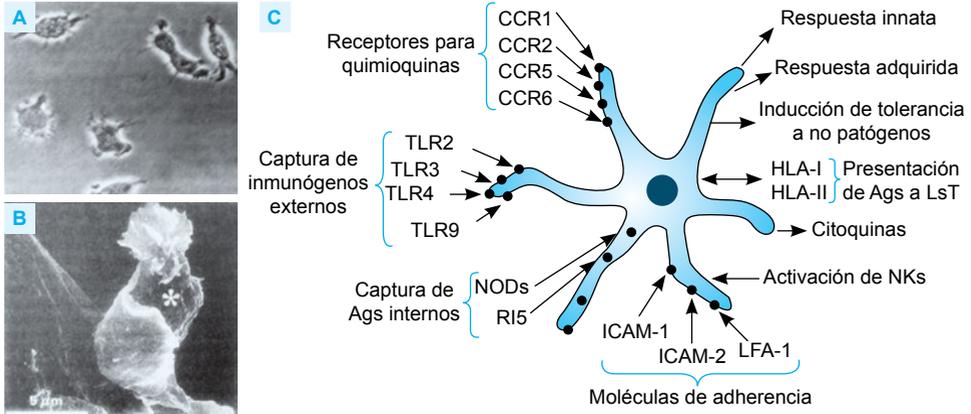


Figura 8-4. Célula dendrítica. **A.** DC en forma de estrella en el torrente circulatorio. **B.** En forma de velo (asterisco), que abraza un Mφ que le pasa información de un patógeno procesado. (Cortesía de los doctores Atzpodien J y Dittmar KE, NEJM 340:1732, 1999). **C.** Esquema de una DC en el cual se muestran al lado izquierdo las moléculas receptoras para quimioquinas, TLRs, para capturar inmunógenos externos, NODs y RIG para los Ags internos y las moléculas de adherencia que les facilitan la movilización. A la derecha un resumen de las principales funciones.

Tabla 8-1. Moléculas de membrana de las células dendríticas.

Presentadoras de Ags proteicos y activadoras de los LsTCD8
HLA-I, CD70, CD27
Presentadoras de Ags proteicos y activadoras de los LsTCD4
HLA-II, CD80, CD86, CD40, ICOS
Presentadoras de inmunógenos lipídicos
CD1s
Capturadoras de diferentes moléculas
TLR4, TLR7, TLR9 FcRs para unirse a Acs que se hayan sobre células.
Receptores para citoquinas
IL-21R, TGFβ1R, TNFαR
Para unirse a la fibronectina
CD49d
Para circular y ubicarse
CD103 para ubicarse en la piel CCR7 para responder al llamado de las quimioquinas CCL19 y CCL21

producidas en las zonas T de los ganglios linfáticos. Simultáneamente incrementa la expresión de moléculas HLA. El viaje de las DCs de la perife-

ria a los ganglios dura 24 horas y su permanencia en el ganglio linfático es de una semana, pasada la cual, si no ha establecido contacto con un LT portador del TCR para el Ag que lleva, muere por apoptosis.

Presentación de Ags y activación de LsTCD4. La DC al llegar al ganglio con la información de lo que capturó en la periferia, establece contacto con los LsTCD4 vírgenes que han ingresado al ganglio con la esperanza de que una DC les lleve el Ag para el cual su TCR ha sido generado genéticamente y que es específico. Como estos expresan también el receptor CCR7, que indujo el viaje de las DCs de la periferia a los ganglios, DC y LT son atraídos a establecer contacto en la periferia de los folículos linfoides. Si el encuentro es exitoso, es decir, el TCR del LT reconoce como “suyo” el Ag que le presenta la DC, lo captura y al hacerlo es activado y se convierte en una célula muy eficiente inmunológicamente. La DC, no se limita a presentarle el Ag sino que además “instruye” al LT sobre el tipo de respuesta que deben preparar (**ver 10-III**) y sobre la manera de salir del ganglio, viajar al sitio donde se encuentre el agresor para atacarlo. Si el encuentro es infructuoso, la DC permanece en el ganglio recibiendo la visita de nuevos LsT vírgenes, en tanto que el “frustrado” LT sale del ganglio,

reingresa al torrente circulatorio y va a buscar “mejor suerte” a otros ganglios (figura 8-5).

Otras funciones de las DCs

Además de la presentación de Ags, las DCs cumplen otras funciones: activan todas las células de la inmunidad innata; generan en el timo la tolerancia a los Ags propios; induciendo la apoptosis de los LsT autoreactivos; en la periferia activan a los Ls-Treg para frenar los LsT con capacidad de atacar lo propio, que hayan podido escapar del timo, es decir, inducen tolerancia periférica para evitar la aparición de afecciones autoinmunes; producen diferentes citoquinas; estimulan a los LsB a transformarse en células plasmáticas productoras de Acs.

Las Dcs participan en la inmunopatología de la artritis reumatoide haciéndose presentes en la sinovial y produciendo TNF. También abundan en las lesiones de psoriasis en la piel en donde, además de producir TNF, inducen la polarización de LsT a Th1/Th17. En el sitio de ingreso del VIH, lo capturan, y en lugar de destruirlo, lo trasportan de las mucosas a los ganglios linfáticos para infectar a los LsTCD4. Tienen acción tumoricida.

8-VI-B MACRÓFAGO

Por tener esta célula como función principal la fagocitosis, ya la habíamos estudiado en detalle en el

capítulo cuatro sobre Fagocitosis. Recordemos que se ubican estratégicamente en todos los tejidos y que en la piel y mucosas, sitios de peligro de ingreso de patógenos, actúan como patrulleros que vigilan constantemente para detectar oportunamente el ingreso de algún patógeno.

Captura de inmunógenos. Lo hacen por medio de diferentes PRRs como: TLRs; lectinas; receptores para Igs; y receptores para factores del complemento. Estos dos últimos receptores les facilitan capturar los microbios que han sido opsonizados, es decir, a los que se les han unido Acs o factores del complemento (figuras 4-12 y 4-13 del capítulo de Fagocitosis).

Procesamiento. El fagosoma formado con el microorganismo fagocitado se fusiona con lisosomas que vierten su arsenal bactericida para destruir al agresor por medio de las proteasas lisosomales, catepsinas D, L y S, que son endoproteasas (hidrolizan uniones químicas internas), otras, A, B y H que son exoproteasas (hidrolizan uno o dos aminoácidos, bien sea del extremo amino terminal como del carboxílico). Estas enzimas son activadas por la simultánea modificación del pH del fagosoma que baja a 4 ó 4.4. Los Møs procesan tanto proteínas de origen interno, fruto de infecciones virales o de estrés de la célula, como externas extraídas de los microbios que son fagocitados. De estos últimos seleccionan los péptidos

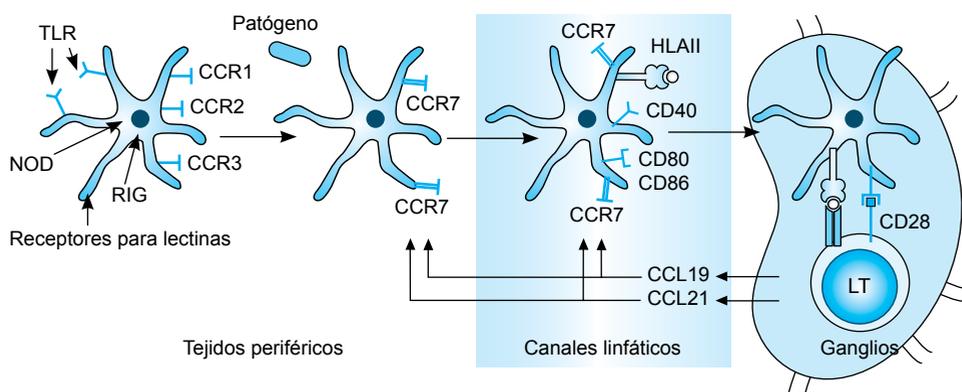


Figura 8-5. Proceso de maduración y migración de una DCs a un ganglio linfático. A la izquierda moléculas de membrana expresadas por un DCs para capturar moléculas de un patógeno, liberadas por Møs o por PMNs. Al hacerlo pierden algunas de las moléculas de adhesión para liberarse de la piel o mucosa en donde estaba anclada, expresan receptores (CCR7) para las quimioquinas (CCL19 y CCL21) que les llegan desde el ganglio linfático, y respondiendo a ellas, viajan al ganglio para presentar los Ags a los LsTCD4.

más inmunogénicos para acoplarlos a moléculas HLA-II, que generadas en el retículo endoplásmico, han sido transportadas a los endosomas. El complejo péptido-molécula HLA-II es transportado a la membrana de la célula para su presentación a los LsT (figura 8-6). Más adelante, en la sección 8-VIII-A-II, estudiaremos el origen y función de las diferentes moléculas HLA. Recordemos que como vimos en el capítulo cuatro, el Mø es mucho más que una célula presentadora de Ags.

8-VI-C LINFOCITOS B

Como la principal función de los LsB es la de producir Acs contra los Ags que les sean presentados, los estudiaremos en detalle más adelante, en el capítulo 11 de Inmunidad Humoral. Veamos acá como manejan los Ags y otros inmunógenos.

Captura de los Ags. Estos pueden ser presentados a los LsB por DCs pero especialmente por las FDCs, células especiales de los ganglios linfáticos o células dendríticas foliculares, que tienen un origen diferente a las DCs y que forman un retículo al cual ingresan los LsB vírgenes que llegan al ganglio a buscar “su” Ag. El acúmulo de LsB que se forma dentro de este retículo se conoce como folículo linfoide. Las FDCs retienen en sus dendritas los Ags que lleguen a los ganglios por los canales linfáticos, bien sean libres o más frecuentemente en forma de complejos inmunes formados por el Ag unido a un factor del complemento, o a un Ac. Ver 9-III (figura 8-7).

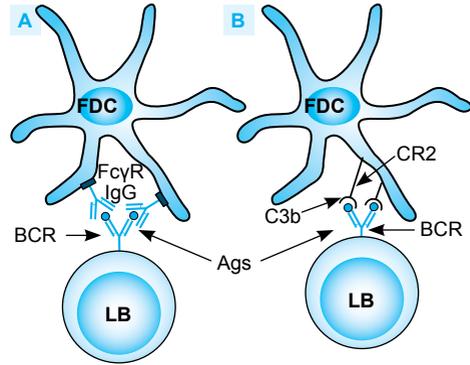


Figura 8-7. Presentación a LsB por células dendríticas foliculares (FDCs) de Ags que han llegado en forma de complejos inmunes a un folículo linfoide de un ganglio linfático y que son reconocidas por los receptores para Ags de los LsB (BCRs). **A.** El complejo inmune es un péptido unido a una molécula de IgG y capturada por la FDC, por medio de un receptor para la IgG (Fc_γR). **B.** El complejo inmune está integrado por un péptido, al que se ha unido una molécula de C3b, que es conocida por un receptor 2 para el complemento (CR2) presente en la membrana de la FDC.

Procesamiento. Los LsB son menos eficientes que las DCs y los Møs en el manejo de Ags de gran tamaño que requieran ser fagocitados y procesados, pero manejan adecuadamente los péptidos solubles que les llegan libres o en los ya mencionados complejos inmunes.

Presentación. Los LsB vírgenes llegan a los folículos linfoides a buscar el Ag para el cual tienen su BCR programado genéticamente y que le ha de llegar de la periferia llevado por DCs o más frecuentemente en forma complejos inmunes. El principal componente del BCR es una molécula de IgM que reconoce solo un Ag, “su” Ag y no otro. Si este no le es presentado, el LsB sale del ganglio, ingresa a la circulación y va a buscar mejor suerte a otro ganglio, operación que repite hasta lograrlo o hasta morir si pasada una semana no lo ha logrado. Si tiene suerte y establece contacto con su Ag, se forman complejos IgM-Ag que son movilizados en la superficie de la membrana para ser concentrados en un polo de la célula, proceso conocido como “capping”. El conjunto de los complejos así concentrados, es luego introducido al citoplasma en donde el Ag es procesado para extraer la molécula más antigénica y presentarla a los LsTCD4 por medio de moléculas HLA-II (figura 8-8).

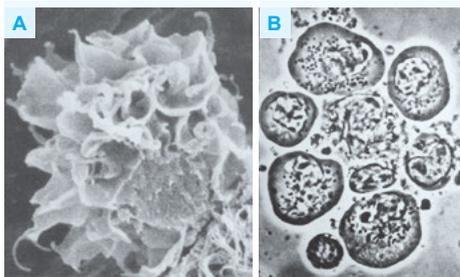


Figura 8-6. **A.** Macrófago visto al microscopio electrónico de barrido. **B.** Presentación de Ags por un Mø a un grupo de Ls. Mø, en el centro, rodeado de LsT que están siendo activados por Ags inmunogénicos que les está siendo presentados. (Cortesía del Dr. Oscar Duque, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia).

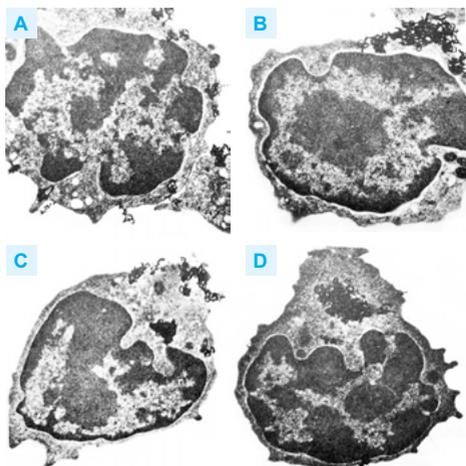


Figura 8-8. Mecanismo de captura y procesamiento de Ags por un LsB. La molécula IgM del BCR captura Ags, timo-independiente, que en este caso han sido marcados con un isótopo radioactivo. Los complejos Ag-IgM son trasladados a un polo de la célula en un proceso conocido como "capping", y luego por endocitosis llevados al citoplasma del Ls en donde son procesados para extraer los Ags más inmunogénicos y llevados a la membrana para ser presentados a LsTCD4. (Cortesía del Dr. Emil Unanue, U. de Harvard, A.J. Pathology 77: 1, 1974).

8-VII MOLÉCULAS CON LAS CUALES SE PRESENTAN LOS AGS A LOS LINFOCITOS T

El sistema inmune dispone de varios sistemas o familias de moléculas que tienen como función la de presentar a los Ls los Ags que las APCs han seleccionado y acoplado a moléculas HLA para llevar a su membrana celular y presentarlos a los Ls.

El más importante de estos sistemas es el complejo mayor de histocompatibilidad, MHC (*Major Histocompatibility Complex*). Los inmunólogos tardaron varias décadas en descubrirlo y solo lo lograron gracias a las investigaciones adelantadas para aclarar por qué la mayoría de los órganos trasplantados, eran rechazados. Encontraron que las moléculas que integran el sistema se expresan en todas las células nucleadas del organismo, incluyendo los leucocitos, que eran muy antigénicas y que cuando se hacía una transfusión se generaban Acs contra ellas lo que ocasionaba el rechazo de los injertos. Las moléculas que los generaban recibie-

ron el nombre de Ags de los leucocitos humanos, HLA, (*human leucocytes antigens*), que veremos a continuación.

Más adelante estudiaremos el sistema que reconoce inmunógenos lipídicos.

8-VII-A COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD, MHC



Tres científicos merecieron el Premio Nobel en 1980 por sus trabajos en inmunogenética. **George Snell** descubrió el sistema H-2 en el ratón. **Jean Dausset** descubrió el sistema HLA del humano, el equivalente del H-2 del ratón. **Baruj Benacerraf** descubrió la función del sistema HLA como controlador de las comunicaciones entre las diferentes células del sistema inmune.

Los Ags presentes en los leucocitos conforman el MHC que consta de 400 genes. Su nomenclatura, que es compleja, fue actualizada por la OMS en el 2013. Los loci que componen el MHC son altamente polimórficos, es decir, existen varias formas alternas de los genes (alelos) para cada locus. Se han descubierto unos 8.500 alelos HLA en la región del genoma que se extiende cuatro millones de pares de base en el brazo corto del cromosoma 6. Cada alelo se designa con el nombre del gen, al que se le han asignado cuatro letras, seguidas de un signo * y de cuatro dígitos que indican el alelo. Por ejemplo, DRB1*0101.

El MHC cumple funciones de reconocimiento, diferenciación y defensa, tiene tres regiones que agrupan genes llamados de clase I, II y III. Los de la clase I generan los Ags HLA-I que colonizan la membrana de todas las células del organismo, con excepción de las neuronas y de los eritrocitos. Los de la clase II, codifican para los HLA II, que en condiciones normales, se expresan en los LsB, los Møs y las DCs. Los de la clase III codifican para los factores del sistema del complemento, algunas citoquinas y otros factores con distintas funciones (figura 8-9).

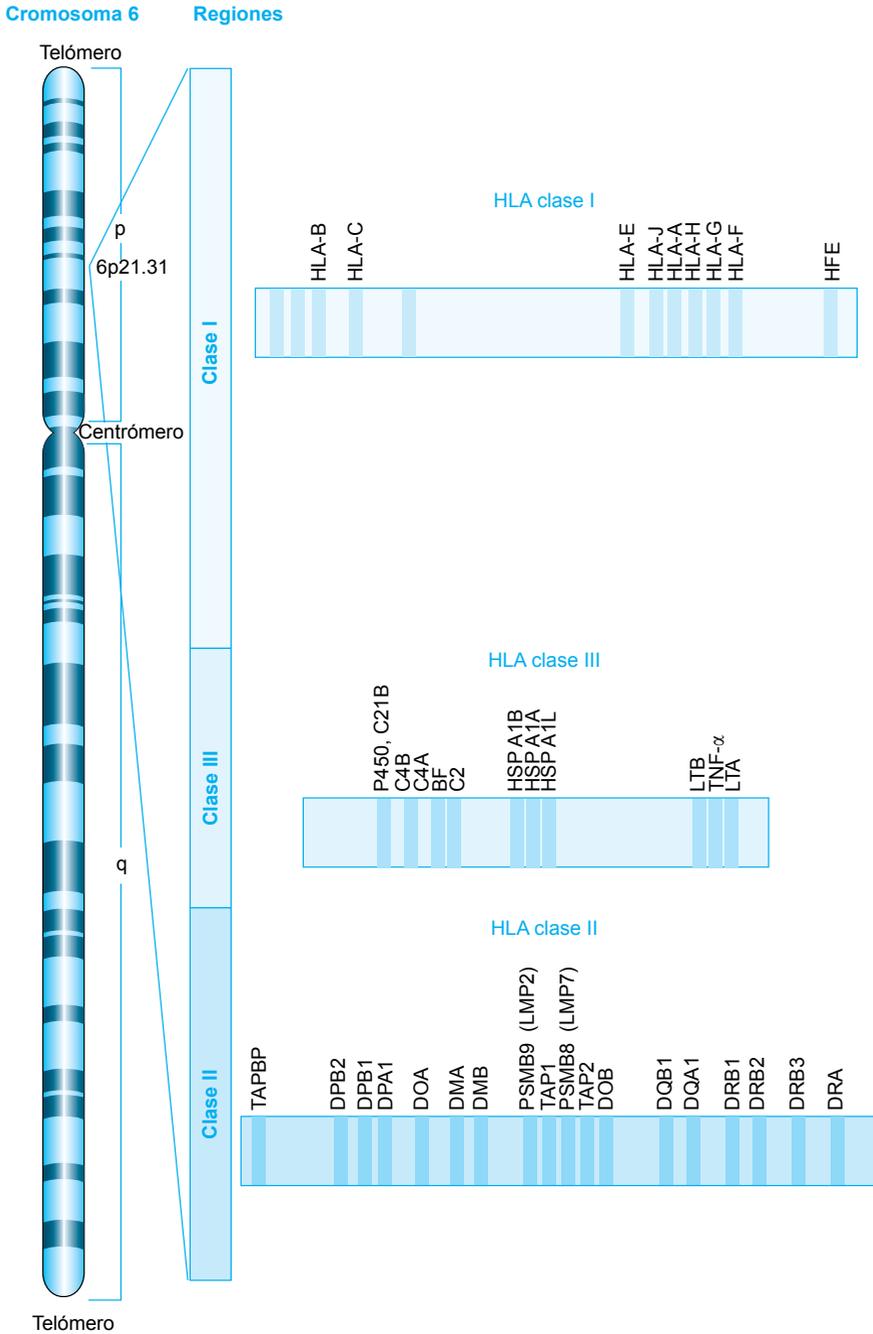


Figura 8-9. Localización y organización del MHC en el brazo corto del cromosoma 6.
 Este complejo tiene tres regiones. Cada una de las cuales tiene varios loci.

La conformación de todas las moléculas HLA es similar. Básicamente constan de un nicho formado por dos hélices antiparalelas superpuestas a una plataforma de bandas en el que capturan un Ag. Sus paredes están formadas por espirales y el fondo por los segmentos variables de las cadenas α y β en los de la clase II y por la α de los HLA-I. En el fondo del nicho hay varios bolsillos en los que encajan determinados aminoácidos del péptido que va a ser presentado al TCR (figura 8-10). El TCR posee igualmente “bolsillos” para albergar distintos aminoácidos del Ag. Por lo tanto, la molécula antigénica presenta por un lado aminoácidos que se albergan en los bolsillos de la molécula HLA y por el otro los que lo harán en los del TCR (figura 8-11).

La especificidad de los TCR es completa, es decir, solo reconocen determinados amino ácidos en cada bolsillo, en tanto que los de la molécula HLA pueden reconocer varios similares.

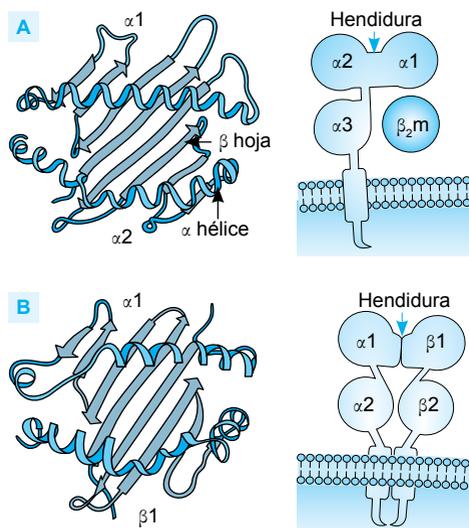


Figura 8-10. Conformación de las moléculas HLA. A. Esquema de una molécula HLA-I, vista frontal y lateralmente. Está compuesta por una cadena α que tiene tres dominios, los $\alpha 1$ y $\alpha 2$ forman la hendidura en donde se alberga el péptido a ser presentado al TCR de un LsTCD8. Esta cadena se une lateralmente, pero no en forma covalente con la molécula $\beta 2$ microglobulina. El fondo de la hendidura está formada por bandas paralelas. B. El esquema de una molécula HLA-II compuesta por una cadena α y una β cuyos segmentos $\alpha 1$ y $\beta 1$ forman la hendidura para el péptido.

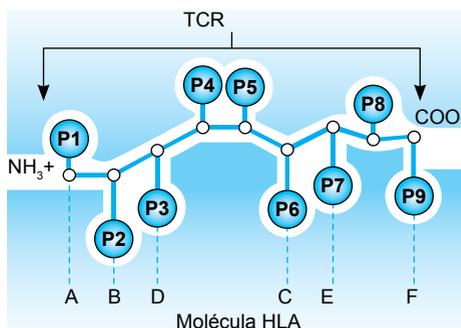


Figura 8-11. Interacción de un péptido con las moléculas HLA y el TCR. Porción longitudinal de la hendidura de la molécula HLA-I. Las cadenas de aminoácidos del péptido forman un esqueleto desde P1 hasta P9, que encaja por un lado con los bolsillos de las moléculas HLA-I, y por el otro con los del TCR.

Desequilibrio de ligamiento. Como ya mencionamos los alelos del HLA son muy numerosos y por lo tanto, es posible un número casi infinito de combinaciones. Sin embargo, algunos alelos ocurren más frecuentemente que lo previsto por el azar. A esto se le conoce como desequilibrio de ligamiento que es la diferencia entre la frecuencia observada de una combinación de alelos particulares (haplotipos) y la frecuencia esperada. La frecuencia esperada puede ser calculada de la siguiente manera: si sabemos que la frecuencia del alelo HLA-A1 es de 16% y del HLA-B8 del 8%, se espera que el 1,3% de la población tenga los dos alelos. Sin embargo, se sabe que estos dos alelos se encuentran en el 9% de la población. La diferencia encontrada es una medida de desequilibrio de ligamiento.

Algunas combinaciones de alelos ocurren con mayor frecuencia de lo esperado en ciertas enfermedades autoinmunes.

8-VII-A-I MOLÉCULAS CLASE I, HLA-I

Las moléculas HLA-I están conformadas por dos cadenas, α y $\beta 2$ microglobulina, ambas sintetizadas en el retículo endoplásmico y protegidas por otra molécula, la calnexina que cumple funciones de vigilancia y evita que a la cadena α se le una otra diferente a la $\beta 2$ microglobulina. La cadena α es codificada por genes del cromosoma 6 y la $\beta 2$

microglobulina, por genes del cromosoma 15. El complejo trimolecular (cadena α , calnexina y $\beta 2$ microglobulina) recibe en el retículo endoplásmico fragmentos de las proteínas que se han generado dentro de la célula por infecciones virales o estrés de la célula. Como estas proteínas son de gran tamaño y la molécula HLA-I solo puede reconocer péptidos lineales de 8 a 10 aminoácidos, las proteínas generadas dentro de la célula y depositadas por el retículo endoplásmico en el citoplasma, se unen a moléculas de ubiquitina para ser llevadas al proteosoma por proteínas portadoras conocidas como E2. El **proteosoma** es un organelo tubular conformado por 20 enzimas diferentes que se encargan de fragmentar las proteínas en péptidos pequeños (figura 8-12). Sólo el 10% de los péptidos producidos por el proteosoma son del tamaño adecuado para ser reconocidos por las moléculas HLA-I. El 70% son muy pequeños para ser activos y el resto muy largos y requieren manipulación adicional por las aminopeptidasas del citoplasma. El péptido generado en el citoplasma por el proteosoma le es entregado por una molécula conocida como TAP a la molécula HLA-I. El complejo HLA-I-péptido es llevado a la membrana celular para ser presentado a LsTCD8. En resumen, la presentación de Ags por moléculas HLA-I ocurre en cuatro etapas: generación de péptidos de 8 a 10 aminoácidos por el proteosoma, traslado de estos péptidos al retículo endoplásmico por las moléculas transportadoras TAP, unión del péptido al nicho de la molécula HLA-I, y transporte a la membrana de la célula para ser presentado a los LsTCD8.

Las moléculas HLA-I “vigilan el interior” y alertan a los LsTCD8 de la presencia de algo anormal dentro de la célula. Veremos más adelante como las moléculas HLA-II avisan a los LsTCD4 de “lo anormal que se encuentre por fuera de la célula” (figura 8-13).

Existen tres loci principales de moléculas HL-I conocidos como clásicos, A, B y C. Cada vez se detectan más alelos dentro de cada loci. Se han identificado 2.141 alelos para el locus HLA-A, 2.900 para el B y 1.756 para el C. Hay otros loci menos polimórfos, los HLA-E participan en la inmunidad con la presentación de proteínas para ligandos NKG2 o CD94 presentes en las NKs y Ags de gérmenes como *Salmonella typhi*, *Mycobacterium tuberculosis* y virus citomegalico.

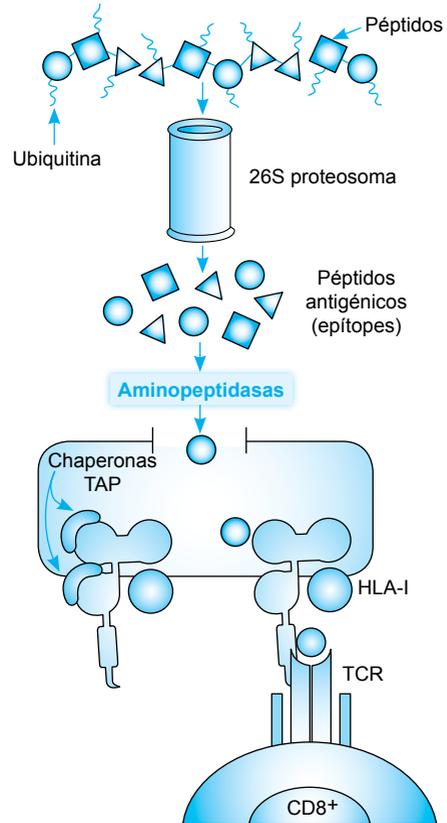


Figura 8-12. Proteosoma y procesamiento de inmunógenos proteicos de origen endógeno. Las proteínas virales generadas en el retículo endoplásmico, una vez liberadas al citoplasma son capturadas por ubiquitinas que las introducen al túnel del proteosoma, en donde son fragmentadas en péptidos inmunógenos que son llevados por una molécula chaperona, TAP, al retículo endoplásmico en donde se unen a una molécula HLA-I, para ser transportados a la membrana de la célula y presentada a LsTCD8.

Otros loci, F, G, H y J cumplen funciones diferentes a la de presentación de Ags y que mencionaremos más adelante.

Presentación cruzada. Es el proceso por el cual algunas proteínas originadas en el exterior de una APC, al ser capturadas, en lugar de ir a los lisosomas para su degradación, son dirigidas al citoplasma en donde un inmunoproteosoma las degrada y el péptido más inmunogénico acoplado a una

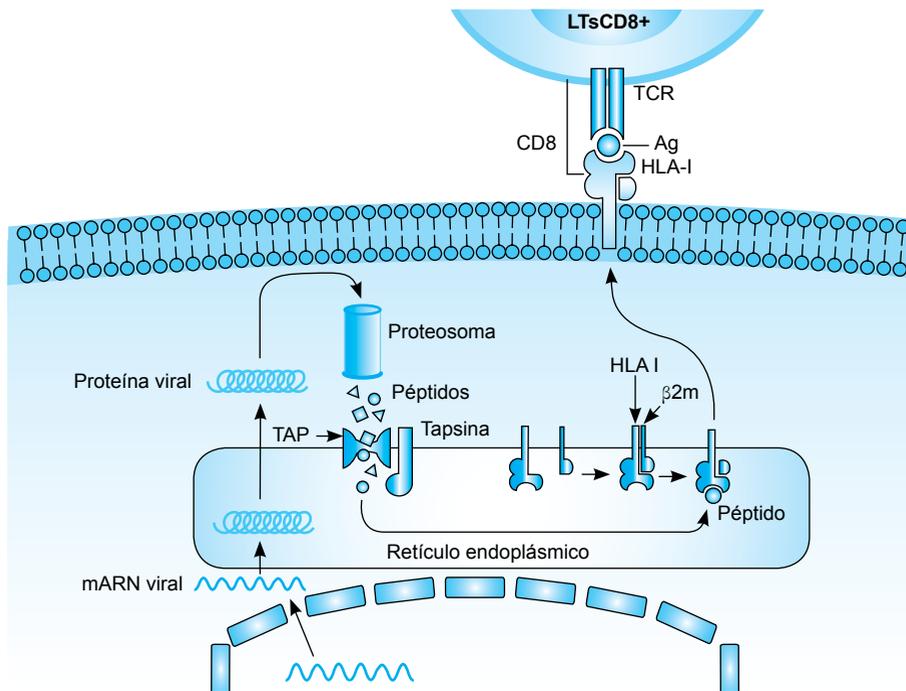


Figura 8-13. Presentación simplificada del origen y función de una molécula HLA-I. La proteína sintetizada en el interior de la célula es transportada por una ubiquitina al proteosoma en cuyo túnel enzimática es procesada. Los Ags generados son llevados por una molécula chaperona, TAP, al retículo endoplásmico, en donde es acoplada a la molécula HLA-I para ser transportada a la membrana y presentada a un LTsCD8.

molécula HLA-I, llevado a la membrana celular para ser presentado a los LsTCD8.

8-VII-A-II MOLÉCULAS HLA-II

Las moléculas HLA-II están conformadas por dos cadenas, α y β (figura 8-14), se expresan sólo en los LsB, Mø, y DCs, y en las células de Langerhans. Las demás células del organismo, así como la casi totalidad de los LsT, carecen de HLA II. Por acción del $\text{IFN}\gamma$, células endoteliales o fibroblastos, pueden expresarlas transitoriamente. El sistema consta igualmente de tres loci, HLA-DRB, HLA-DQB1 y HLA-DPB1 con 1.408, 322 y 180 alelos, respectivamente.

Origen de las moléculas HLA-II y sus funciones

Los microorganismos que son fagocitados por las APCs son ubicados en un fagosoma y degradados

por los lisosomas que vierten sus enzimas proteolíticas en él. Las moléculas HLA-II se generan en el retículo endoplásmico en donde la hendidura para el Ag es cubierta por una molécula llamada “cadena invariante” que impide que se unan a ella Ags internos durante su formación o tránsito por el citoplasma. La molécula migra al citoplasma, e ingresa al endosoma o vacuola fagocitaria en donde ha sido procesada una proteína de origen externo. Luego se libera de gran parte de la cadena invariante, menos de una porción llamada CLIP, que posteriormente es removida por otra molécula, la HLA-DM, para que el péptido generado en el endosoma pueda unirse a la HLA-II. Los Ags se acoplan a las moléculas HLA-II para ser transportadas a la membrana celular para su presentación a los LsTCD4. Los péptidos presentados por las HLA-II son más largos, 12 a 20 aminoácidos, que los presentados por las HLA-I.

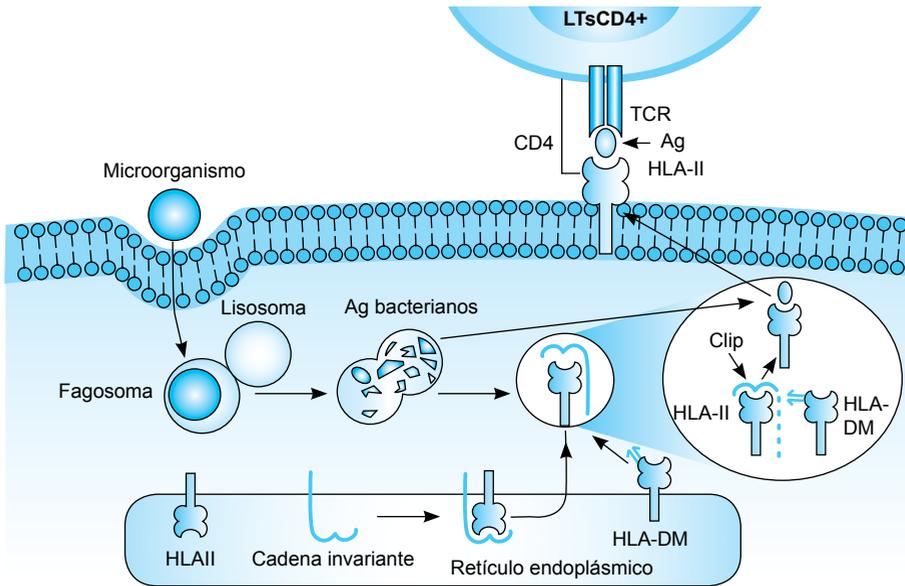


Figura 8-14. Origen y función de una molécula HLA-II. Una vez sintetizada en el retículo endoplásmico, el nicho que debe presentar el Ag es protegido por la molécula HLA-DM, parte de la cual, clip, es removido una vez la HLA-II llega al endosoma a unirse con un péptido que ha de ser llevado a la membrana para presentarlo a un *LsTCD4*.

La **tabla 8-2** resume las principales diferencias entre las moléculas HLA-I y HLA-II.

En procesos inflamatorios desencadenados por infecciones, se produce el $IFN\gamma$ que induce

Tabla 8-2. Diferencias entre HLA-I y HLA-II.

	HLA-I	HLA-II
Cadenas que las integran.	α β 2-microglobulina	α β
Localización de los sitios de unión para el Ag.	α 1 α 2	α 1 β 1
Unión al TCR.	α 3 al CD8	β 2 al CD4
Tamaño de los péptidos que reconocen.	8-11 aminoácidos	12-34 aminoácidos
Denominaciones de los loci.	HLA-A HLA-B HLA-C	HLA-DR α β HLA-DQ α β HLA-DP α β HLA-DM
Células que las expresan.	Todas las células nucleadas.	DC, M ϕ , LB, endotelio vascular

la expresión transitoria de moléculas HLA-II en otras células como fibroblastos (piel), células de la glía (cerebro), β de los islotes pancreáticos, epiteliales del timo y endoteliales de los capilares, por lo cual se convierten en presentadoras transitorias de Ags a los Ls.

8-VII-A-III GENES DE LA CLASE III

Los factores C2, C4 y el B de la vía alterna del complemento se originan en genes que están entre los locus HLA-DR y HLA-B. En los haplotipos extendidos, o sea aquellos en los cuales se estudia la asociación de un determinado grupo de alelos, los genes del sistema del complemento adquieren importancia por su asociación a ciertas enfermedades como la diabetes. Hay haplotipos en los cuales la combinación de HLA-A, B, DR, algunos del complemento y el TNF, pueden indicar no solo la susceptibilidad a la diabetes, sino que permiten predecir a qué edad se va a presentar la enfermedad.

8-VII-B SISTEMA CD1 PARA LA PRESENTACIÓN DE INMUNÓGENOS LIPÍDICOS

El sistema CD1 está conformado por moléculas que tienen similitud estructural con las HLA, pero actúan como receptores específicos para moléculas lipídicas. No reconocen a las proteicas. El sistema está integrado por cinco moléculas (CD1a, b, c, d y e), no son polimórfas, están codificadas fuera del MHC. Se expresan en distintas células y son reconocidos por receptores especiales presentes en diferentes subpoblación de células linfoides y de LsCD4. Las células más importantes como reconocedoras y captadoras de los inmunógenos lipídicos, son las que tienen en un TCR conformado por las moléculas $\gamma\delta$ en lugar de las $\alpha\beta$ de los LsT y que ya estudiamos en la sección 5-II. Estas moléculas reconocen inmunógenos lipídicos de microorganismos como micobacterias, borrelias y leishmanias. Las moléculas lipídicas son procesadas por saponinas para liberar las más inmunogénicas que son luego acopladas a la CD1 y llevadas a la membrana de la célula para presentarla a los LsT $\gamma\delta$ (figura 8-15).

Los diferentes isotipos de CD1 se expresan en distintas células y presentan distintos inmunóge-

nos lipídicos. La CD1a, está en timocitos y DCs y presenta esfingolípidos sulfatados y micopéptidos de *M. tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*, a las células NKT; la CD1b presentan ácido micólico y estructuras de la pared de las micobacterias; la CD1c glicolípidos como manosil-1-fosfodolicol de las bacterias, tanto a los LsT $\alpha\beta$ como a los LT $\gamma\delta$; la CD1d lípidos propios del organismo como fosfatidilserina y algunos de origen bacteriano como de *Borrelia burgdorferi* a los LsB y epitelio intestinal; la CD1e actúa en el citoplasma para el procesamiento de los glicolípidos, antes de que sean presentados por otros CD1s.

8-VIII MOLÉCULAS HLA NO CLÁSICAS

Bajo esta denominación, que creemos inadecuada, se agrupa a un grupo de moléculas muy interesantes biológicamente. Decimos que la denominación es inadecuada porque estas moléculas no tienen como función la presentación de Ags o inmunógenos. Se han agrupado bajo este título porque tienen una configuración similar a las moléculas HLA, ya que forman hendiduras o bolsillos en los cuales albergan las moléculas que presentan a otras células, pero que como ya mencionamos son proteínas con funciones diferentes. Además varias de ellas son codificadas por genes ubicados en los cromosomas 1, 2, 7 y 18. Las principales son:

HLA-F. La función del HLA-F no está clara, pero su presencia en el trofoblasto placentario sugiere que cumple alguna función en proteger al feto de ataque del sistema inmune de la madre.

HLA-G. Se encuentran casi exclusivamente en el tejido placentario, en la interfaz materno-fetal, en donde no se expresa ninguno de los otros Ags de las clases HLA-I y HLA-II. Su papel protector en el embarazo se ejerce evitando la actividad de las células asesinas naturales, NKs. (ver capítulo 13). En el adulto se encuentran en la cámara anterior del ojo. Además y según estudios recientes, HLA-G se expresan en procesos patológicos como psoriasis, dermatitis atópica, algunas infecciones virales, y posiblemente participan en mecanismos para frenar procesos inflamatorios.

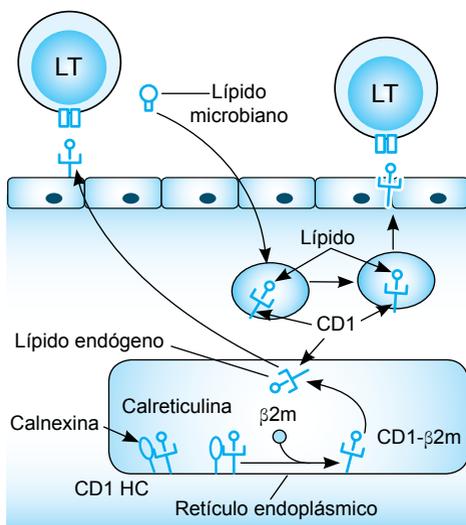


Figura 8-15. Presentación de inmunógenos lipídicos a células linfoides por moléculas de la familia CD1.

MICA y MICB. Se expresan en fibroblastos y células epiteliales de la mucosa gástrica sometidas a estrés. Su configuración es similar a la de las HLA-I, pero no se unen a la β -2 microglobulina. Actúan como ligando para las NKs para facilitarles la destrucción de células alteradas físicamente. Se han identificado 51 alelos MICA y 13 MICB.

M10. No se expresa en el humano, pero la mencionamos porque cumplen una función interesante. Se encuentra en varias especies de animales y su función es la captura de ferohormonas para controlar los comportamientos social y sexual de algunos animales.

ZAG. (zinc- α 2- glycoprotein), Se encarga de estimular la degradación de lípidos en los adipositos.

HFE. Es una proteína que captura hierro y cuyas alteraciones se asocian con el desarrollo de hemocromatosis, una enfermedad caracterizada por incremento en el almacenamiento de hierro en varios órganos, especialmente en el hígado.

Butirofilinas. Son un nuevo grupo de moléculas codificadas por 9 genes ubicados en el cromosoma 6, próximos al MHC, que actúan como inmunoreguladoras para moderar la respuesta de LsT, modular la interacción entre queratinocitos y LsT y atenuar las respuestas inflamatorias. Se ha detectado que polimorfismos en algunos de sus genes se asocian con el desarrollo de sarcoidosis, colitis, tuberculosis, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

FcRn. Es un receptor neonatal para Acs de la clase IgG que se expresa en el intestino, hígado y placenta. Ayuda a capturar los Acs IgG que llegan al recién nacido en la leche materna y pasarlos, por transistosis, al interior del intestino.

8-IX IMPLICACIONES DE LAS MOLÉCULAS HLA EN LA CLÍNICA

La resistencia de un individuo a la infección por determinado microorganismo está en gran parte “programada” por las características de las molé-

culas HLA que posea. Parece probable que en un futuro próximo, pueda establecerse contra qué microorganismos es resistente o susceptible cada individuo. La determinación de estos Ags tiene aplicación práctica en los siguientes casos:

Trasplantes. El éxito de un trasplante de órganos tiene relación con el número de moléculas HLA que tengan identidad entre donante y receptor. El trasplante de médula ósea, por ejemplo, requiere un grado muy alto de histocompatibilidad para que tenga éxito. La falta de correlación absoluta entre la supervivencia de un trasplante y la compatibilidad desde el punto de vista de los HLA implica la existencia de otros Ags no identificados aún, y que deben desempeñar un papel importante en la supervivencia o rechazo del trasplante. (Véase sección 51-VIII).

Transfusión de plaquetas y de PMNs. Las plaquetas son ricas en moléculas HLA y la tipificación adecuada del donante puede asegurar una supervivencia mayor al ser trasfundidas. En los politransfundidos se producen Acs contra las plaquetas recibidas. Algo similar ocurre con la transfusión de granulocitos.

Estudios antropológicos. La presencia de los distintos genes del complejo MHC varía en los diversos grupos étnicos. Así, por ejemplo, el HLA-Bw54 es frecuente en los japoneses, el HLA-Bw46 en los chinos y el HLA-A1 en la raza caucásica. El estudio conjunto de los diferentes alelos facilita el estudio de poblaciones y permite establecer su origen y sus migraciones.

Determinación de paternidad. El estudio de los Ags del sistema HLA permite confirmar la paternidad en el 90% de los casos, y si se incluye el de los grupos y subgrupos sanguíneos, la probabilidad se incrementa al 98%.

Asociación de moléculas HLA con enfermedades

Es frecuente la asociación de ciertas enfermedades con determinados alelos del MHC, especialmente de los loci DR, en algunos casos con el A y el B y excepcionalmente con el C.

Se han descrito más de 500 enfermedades con grados variables de asociación a diferentes alelos del HLA. Las más notorias son: HLA-DR2 asociada a HLA-DQB1*06:02, se encuentra en el 100% de los pacientes con narcolepsia; HLA-B27 con la **espondilitis anquilosante**. Individuos HLA-B27 positivos, tienen 90 veces más riesgo de desarrollar espondilitis anquilosante que los HLA-B27 negativos; los individuos DQ2 positivo tiene un riesgo relativo 25 veces mayor de desarrollar **enfermedad celíaca**. Las asociaciones se incrementan al analizar los alelos de determinado HLA. Así, por ejemplo, la **artritis reumatoide** se asocia fuertemente con los DRB1* 0401, 0404, 0405 y 0408, en tanto que el DRB1*0402 confiere protección contra esta enfermedad (tabla 8-3).

Tabla 8-3. Moléculas HLA asociadas a un mayor riesgo de sufrir una enfermedad.

HLA-I	
Espondilitis anquilosante	HLA-B27
Síndrome de Reiter	HLA-B27
Psoriasis	HLA-C*06
Hipersensibilidad a abacavir	HLA-B*5701
Retinopatía de Birdshot	HLA-A*29
HLA-II	
Narcolepsia	HLA-DQB1*0602
Diabetes tipo II	HLA-DQ8
Artritis reumatoide	HLA-DR4
Enfermedad celíaca	HLA-DQ2
Esclerosis múltiple	HLA-DR2
Alelos determinados	
Enfermedad de Graves	B*0801 DRB1*0301 DQA1*0501 DQB1*0201
Esclerosis múltiple	DRB1*1501 DQB1*0602
Psoriasis	C*0602
Enfermedad celíaca	DQA1*0201 DQA1*0501
Lupus eritematoso sistémico	DRB1*1501
Diabetes tipo I	DRB1*0300101
Recientemente se han detectado asociaciones de moléculas HLA con reacciones a diferentes medicamentos. Ver tabla 8-4 .	

En la **diabetes** autoinmune hay una serie de asociaciones que implican susceptibilidad en las personas que expresan HLA-DQ4 y HLA-DR4 en tanto que otras confieren resistencia. Ver **40-V-A**.

El estudio de haplotipos extendidos permite encontrar mayores asociaciones. Así en el **lupus eritematoso sistémico** en donde es frecuente la asociación LA-DR3 y DR2, el riesgo relativo se incrementa en 17 veces si el individuo es negativo para C4A del sistema del complemento, y si es homocigoto para HLA-DR2 el riesgo relativo se incrementa a 25 veces.

La **enfermedad de Behçet** se asocia con el HLA-B5. Los Ag HLA-A10 y HLA-B18 se encuentran con relativa frecuencia en pacientes con deficiencia del factor C3 del complemento, asociación que se acompaña con la presencia de complejos inmunes. El HLA-B8 es frecuente en el **síndrome endocrino de falla poliglandular**. En la **esclerosis múltiple** que se relacionó inicialmente al HLA-A3, se ha encontrado recientemente que es más frecuente en individuos HLA-B7 y HLA-DR-2. La **enfermedad de Graves** se presenta en Norteamérica asociada al HLA-B8. En la [tabla 8-4](#) se presentan asociaciones entre determinados HLA y reacciones a medicamentos.

8-X OTROS SISTEMAS GÉNICOS Y SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMEDADES

Grupos sanguíneos

Existen algunas relaciones entre los Ags de eritrocitos y distintas enfermedades. Parece que el grupo

Tabla 8-4. Asociaciones entre moléculas HLA y reacciones a medicamentos.

HLA-I	
Abacavir	B*5701
Alopurinol	B*5801
Carbamacepina	B*1502
Sulfonamidas	A29, B12, DR7
Levamisole	B27
HLA-II	
Aspirina (En asma) (Urticaria)	DPB1*0301 DRB1*1302
Hidralazina y lupus	DR4
NSAIDs	DR11

O era muy frecuente en la población europea antes del advenimiento de la peste en el siglo XIII. La presencia de este grupo implicaba una mayor susceptibilidad a la infección por *Yersinia pestis*, razón por la cual durante la peste negra murieron muchos individuos del grupo O. En aquellas islas como Irlanda, Islandia, Córcega y Cerdeña, a donde la peste no llegó, la proporción de personas con eritrocitos grupo O es hoy mucho mayor. La predisposición a ciertas infecciones y a determinados tipos de cáncer está igualmente relacionada con algunos de los Ags de este sistema.

Existen, además, genes que controlan la expresión de los subgrupos MN, Ss, Rh, Lewis, Kell, Duffy, Kidd y algunos han demostrado tener relación con resistencia o susceptibilidad a ciertas enfermedades. Así la infección por *Plasmodium vivax* ocurre exclusivamente en los individuos cuyos eritrocitos sean positivos para algunos de los Ag del sistema Duffy que actúa como receptor para ese parásito. La carencia total de Ags del sistema Rh se acompaña de anemias hemolíticas moderadas. La ausencia del Ag K del sistema Kell, da lugar a anemias hemolíticas y a anomalías morfológicas de los eritrocitos como acantocitosis y equinocitosis. La ausencia de este mismo Ag en los PMNs da lugar a un defecto en la fagocitosis.

LECTURAS RECOMENDADAS

Para mayor información consultar <http://www.chi.ac.uk/imgt/hla>.

Dirección electrónica para consultas sobre MHC: www.ebi.ac.uk/imgt/hla.

- *** **Salio M, Silk JD, Jones EY and Cerundolo V.** Biology of CD1 and MR1-Restricted T Cells. *Ann Rev Immunology* 32: 323-66, 2014.
- *** **Jurjen Tel, et al** Tumoricidal activity of human dendritic cells. *Trends in Immunology*, 38-46, 2014.
- *** **Ganguly D, Haak S, Sisirak V and Reizis B.** The role of dendritic cells in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*, 13: 566-77, 2013.
- *** **Blum JS, Wearsch PA and Cresswell P.** Pathways of Antigen Processing. *Annu. Rev. Immunol.* 31: 443-73, 2013.
- *** **Adams EJ and Luoma AM.** The adaptable Major Histocompatibility Complex (MHC) Fold: Structure and Functional of Nonclassical and MHC Class I-Like Molecules. *Annu. Rev. Immunol.* 31: 529-62, 2013.
- *** **Meral M, Sathe O, Helf J, Miller J and Mortha A.** The Dendritic Cell Lineage: Ontogeny and Function of Dendritic Cells and Their Subsets in the Steady State and the Inflamed Setting. (Solo a partir de la página 586 se refiere a las DCs en humanos). *Annu. Rev. Immunol.* 31: 563- 604, 2013.
- *** **Gianna E, Ma A.** Molecular Control of Steady-State Dendritic Cell Maturation and Immune Homeostasis. *Annu. Rev. Immunol.* 31: 743-92, 2013.
- ** **Koning JJ and Mebius RE.** Interdependence of stromal and immune cells for lymph node function. *Trends in Immunology* 33: 264-70, 2012.
- *** **Thompson EC.** Focus issue. Structure and Function of lymphoid tissue. *Trends in Immunology*, 33: 255-61, 2012.
- *** **Barral D, Brenner MB.** CD1 antigen presentation: how it works. *Nat Rev Immunol*; 7: 929-41, 2007.
- *** **Jensen PE.** Recent advances in antigen processing and presentation. *Nat Immunol*; 8: 1041-8. 2007.
- *** **Jones EY, Fugger L, Strominger JL and Siebold C.** MHC class II proteins and disease: a structural perspective. *Nat Rev Immunol* 6: 271-282, 2006.

Luis Miguel Gómez O.
William Rojas M.
Luz Elena Cano R.

Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.

9-I ORIGEN DE LOS LINFOCITOS Y ÓRGANOS EN DONDE ACTÚAN

Los linfocitos, Ls, son las células responsables de la respuesta inmune adquirida o específica. Se originan en la médula ósea, se subdividen en dos grupos principales, los LsB que al salir de la médula van al bazo para su maduración definitiva, y los LsT que necesitan pasar por el timo para iniciar su maduración que termina en el torrente circulatorio pocos días después de salir del timo. Ambos migran luego a los órganos linfoides secundarios, ganglios linfáticos, bazo, y Placas de Peyer, para ser activados y recibir la información de la función de defensa que deben cumplir.

Los Ls están presentes en todos los tejidos, tienen propiedades extraordinarias como las de aprender nuevos procesos, guardar memoria de ellos para activarlos cada que sea necesario, enseñar a otras células mecanismos adicionales de defensa y conservar la capacidad de reproducirse una vez que han llegado a su total madurez, para generar clones que amplifican la capacidad de respuesta contra un Ag agresor.

Veamos las tres clases de órganos en donde se originan, maduran, interactúan y se programan para actuar. En la [figura 9-1](#) se muestra la ubicación de los órganos linfoides primarios y secundarios. Los primarios son la médula ósea y el timo. En los órganos linfoides hay un componente de células que son de origen mesenquimatoso en cuyo desarrollo participan las células linfoides las que a su vez influyen en la maduración y función de las mesenquimales.

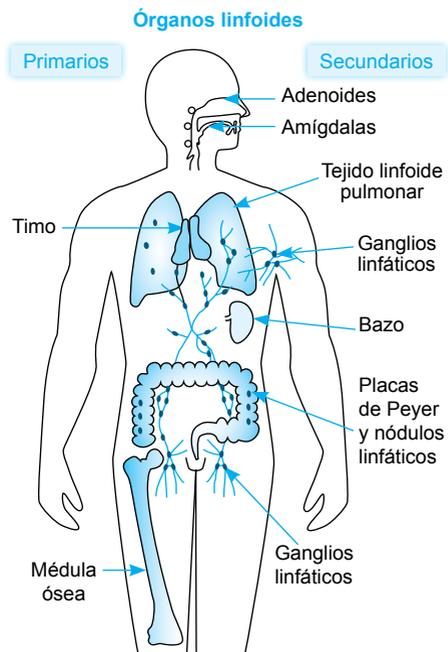


Figura 9-1. Órganos linfoides primarios y secundarios.

9-II ÓRGANOS LINFÓIDES PRIMARIOS

9-II-A MÉDULA ÓSEA, MO

Es un órgano de gran tamaño, 3 a 4 kg en el adulto, que varía de peso de acuerdo con la edad y necesidades del organismo. Se encuentra distribuida, en forma dispersa, en el interior de los huesos. Sirve

de albergue a las células madres o pluripotenciales, HSC, (*Hematopoietic stem cell*) de las cuales se originan la mayoría de las células responsables tanto de la inmunidad innata como de la adquirida, así como los eritrocitos. Una parte de ella, la médula ósea roja que es la productora de las células del sistema inmune, se ubica primordialmente en vértebras, hueso ilíaco y epífisis de los huesos largos. Pasada la pubertad, el volumen de médula ósea roja, disminuye en más de un 50%. La CXCL12 producida por las células del estroma, atrae hacia la MO a las HSCs, que expresan el CXCR4 para responder al llamado de esa quimioquina.

Estructura de la MO. Está conformada por trabéculas óseas, células endoteliales de los capilares sanguíneos, tejidos mesenquimatoso y perivascular, y fibras nerviosas (figura 9-2).

Las **trabéculas óseas** están recubiertas por el endostio conformado por osteoblastos y osteoclastos. Los osteoblastos son fuente de diferentes

factores formadores de colonias y expresan receptores para trombopoyetina, angiopoyetina 1, así como para las moléculas de adherencia VCAM1, ICAM1, caderina N, CD44 y CD146. Los osteoblastos son además responsables de la maduración y activación de los osteoclastos.

Las **células endoteliales** secretan factores formadores de colonias e IL-6 y expresan moléculas de adherencia como selectinas E y P, y VCAM1 e ICAM1 que facilitan la salida de las células del sistema inmune de la MO hacia el torrente circulatorio.

El **tejido mesenquimatoso** rodea a los capilares y alberga células encargadas de regenerar el estroma de la médula y las reticulares productoras de la quimioquina CXCL12.

La MO recibe **nervios** del sistema simpático y emite otros sensoriales. Las células madres mesenquimatosas de la médula ósea se autopertpetúan y pueden diferenciarse en osteoblastos, células grasas, cartilaginosa y del estroma de la médula.

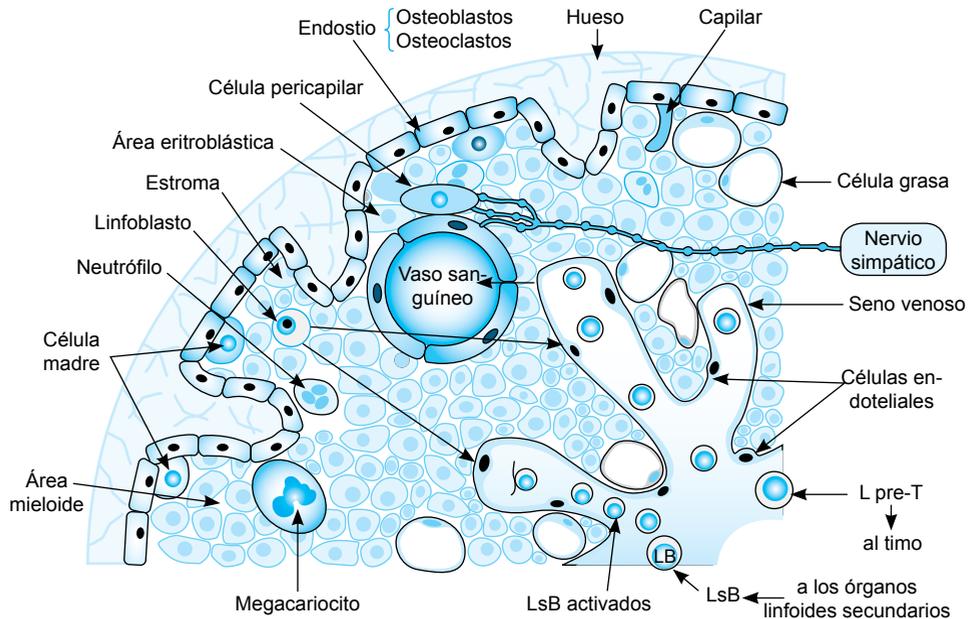


Figura 9-2. Médula ósea. Sobre el endostio se asientan las células pluripotenciales o madres, que dan origen a las series mieloide, linfoide, megacariocítica y eritrocítica. Los LsB se originan y maduran en ella, salen a la circulación y entran a los ganglios linfáticos en donde les es presentado un Ag que los activa y convierten en células plasmáticas, que inician la producción de diferentes clases de Acs. Parte de ellas regresan y se ubican para continuar la producción de Acs. En la médula se originan también los LsT que salen como células pro-T y migran al timo en donde maduran.

Nichos funcionales

En la MO hay diferentes nichos que más que espacios anatómicos aislados, son microambientes formados por la conjunción de quimioquinas, citoquinas y factores generados en el estroma, y en los cuales se producen las diferentes células del sistema inmune.

Nichos para los LsB. Estos se originan por señales que parten del endostio y por la acción conjunta de osteoblastos, osteoclastos, células reticulares y mesangiales productoras de la IL-7, así como de las moléculas APRIL y BAFF, citoquinas indispensables para el crecimiento, maduración y supervivencia de los LsB. La producción de estos Ls se inicia con la generación de una línea que pasa por las siguientes etapas: Ls-pro-B, expresan las moléculas CD34 y CD19, luego se transforman en Ls pre-B al perder la CD34 y adquieren el receptor para el Ag, **BCR**, (*B cell receptor*), que es una molécula de IgM. Simultáneamente expresa otra inmunoglobulina, la IgD. (**ver 11-XVII**). En esta etapa de desarrollo la mayor parte de los LsB cuyo BCR puede reconocer los antígenos propios del organismo, son destruidos por apoptosis, en un proceso conocido como **selección negativa**, que evita que entren a circulación Ls con BCR con capacidad de reconocer Ags propios. Los que sobreviven a este control, y que podrían atacar lo propio, son posteriormente reconocidos y destruidos en el bazo para evitar que más adelante, den origen a procesos autoinmunes.

En las aves los LsB maduran en un órgano situado en la proximidad de la cloaca, conocido como **bursa de Fabricius**. Este órgano, curiosamente, desapareció en la evolución y no existe en los mamíferos, en los cuales la maduración de los LsB ocurre en el hígado durante la vida intrauterina, y luego en la MO y bazo durante el resto de la vida.

Subpoblaciones de LsB. Se han identificado tres: 1) LsB-2 que se encuentran en: los folículos linfoides, (los veremos al estudiar los órganos linfoides secundarios), en circulación, y en varios tejidos. Tienen una vida media de 8 semanas durante los cuales “buscan” tener contacto con el Ag para el cual su BCR esté programado. 2) LsB de la zona marginal del bazo, que generan Acs de la clase IgM contra moléculas de polisacáridos-proteínas porta-

doras. No necesitan la ayuda de los LsT. 3) LsB-1 presentes en pleura, peritoneo, y anillo de Waldeyer que constituyen el 5% de todos los LsB, expresan la molécula CD5 y no requieren que el Ag les sea presentado por otra célula. Producen Acs que se conocen como naturales porque no requieren de un proceso de aprendizaje requerido por otros LsB. La literatura científica reciente plantea la inquietud de que estas células estén genéticamente programadas para responder a algunos pocos Ags con la producción de Acs solo de la clase IgM y que hacen parte de la inmunidad natural. Fueron estudiados en la sección 5-III.

Nicho para células plasmáticas en la MO. Constituye un microambiente rico en CXCL12, IL-6, CD44, BAFF y APRIL que atrae y almacena las células plasmáticas, que como veremos más adelante, se originan a partir de los LsB activados en los centros germinales de los ganglios linfáticos. En la formación de estos nichos participan los Eos con la producción de APRIL y los megacariocitos, que además de APRIL, producen IL-6.

Nichos para Ls de memoria. En ellos se albergan tanto LsTCD4 y LsTCD8 como LsB de memoria. Estos Ls al reconocer el reingreso del Ag que los generó, se activarán rápidamente y se transformarán en células productoras de citoquinas o de Acs, contra “su” Ag.

9-II-B TIMO

La función principal del timo es la de “educar” a los LsT para que toleren lo propio y ataquen lo extraño. No obstante ser el órgano central de la inmunidad adquirida, su función solo fue reconocida en 1960, cuando se encontró que su carencia era responsable de una inmuno-deficiencia severa. El timo tiene una compleja relación con los sistemas endocrino y nervioso. Está ricamente innervado tanto con fibras adrenérgicas como colinérgicas.

El timo está ubicado en la parte superior del mediastino anterior, tiene una gran actividad en la vida embrionaria y alcanza su mayor tamaño en el período perinatal, cuando es casi igual al corazón del recién nacido. A la edad de siete años llega a pesar 40 g. De ahí en adelante pierde tamaño y

hacia los 30 años pesa sólo 12 g, pero continúa siendo un órgano activo durante toda la vida del individuo, actividad que se incrementa cuando se requiere la producción de más LsT (figura 9-3).

Los Ls destinados a convertirse en LsT deben entrar al timo para sufrir un proceso de maduración, proliferación, selección y diferenciación antes de pasar al torrente circulatorio e ir a situarse en los órganos linfoides secundarios. Los Ls pre-T ingresan por vía sanguínea, vía que en el timo es muy restrictiva y solo permite el ingreso de LsT inmaduros que provienen de la médula ósea.

Estructura. El timo está formado por dos lóbulos rodeados por una cápsula de la cual se desprenden tabiques que se dirigen al interior y que están cubiertos por un epitelio que secreta una serie de hormonas conocidas como **timosinas** (timulina,

timosina- α , THF (*thymic humoral factor*) y timopoyetina) que participan en la maduración de los LsT que llegan de la médula ósea. Este epitelio difiere de todos los demás del organismo porque al igual que las APCs, expresan simultáneamente moléculas HLA-I y HLA-II con las que presentan diferentes Ags a los timocitos, nombre que se da a los Ls que están en proceso de maduración dentro del timo. Las células epiteliales de la corteza expresan moléculas que ayudan en la primera etapa de maduración que es la de generar el TCR, molécula que les permite a los timocitos reconocer los Ags que les sean presentados por las células epiteliales corticales y medulares así como por las DCs que colonizan la medular. Las células epiteliales medulares producen AIRE (*autoimmune regulator*), molécula que ayuda en la “educación” de los timocitos, evitando que al convertirse en LsT maduros, ataquen lo propio lo que generaría afecciones autoinmunes

Maduración de los LsT. Los Ls pre-T que salen de la médula ósea, destinados a ingresar al timo, expresan el receptor CCR9 con el cual responden al llamado de la quimioquina CCL25 producida en la corteza de este órgano. Entran por la unión córtico-medular, atraídos por la CXCL-1 que interactúa con el CXCR4. Los Ls que entran al timo son considerados como “desnudos”, por carecer de las moléculas CD4, CD8 y TCR. Una vez dentro del órgano inician un recorrido especial, pasan a la parte más externa de la cortical, e ingresan a unas estructuras especiales o unidades de “maduración” conocidas como células nodrizas (figura 9-3) que están conformadas por células epiteliales, en donde pierden las moléculas CD34+ CD7+, que expresaban al ingresar a este órgano y adquieren el TCR que les permite interactuar con las células epiteliales. A continuación, y en su viaje hacia la zona medular, adquieren las moléculas CD4 y la CD8, por lo que se convierten en “doble positivas” que se reproducen activamente. El 95% de los timocitos que se generan en la corteza mueren antes de llegar a la medula como consecuencia de un proceso de selección positiva, que veremos a continuación y gracias al cual “aprenden” a reconocer las moléculas HLA y los péptidos que ellas les presentan y que se originan en las células epiteliales corticales.

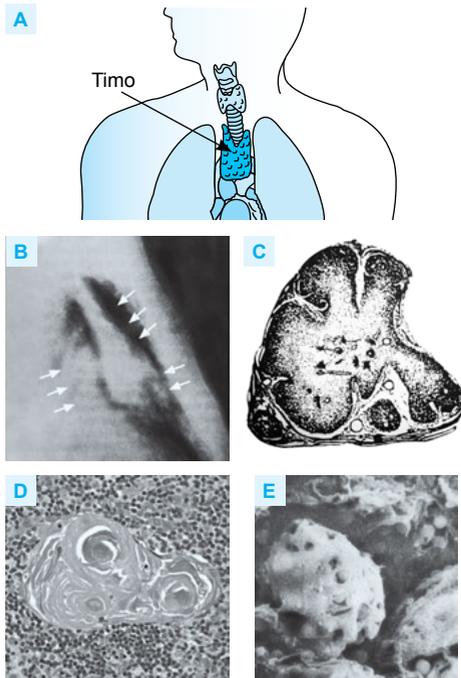


Figura 9-3. Localización y estructura del timo. A y B. Está situado en el mediastino superior, parte anterior como se aprecia en la ilustración y en la radiografía. C. La cápsula emite trabéculas hacia la médula formando lóbulos. D. Nodulaciones correspondientes a los corpúsculos de Hassall. E. Células nodrizas de la cortical.

Este proceso de selección positiva es descrito por el autor Sompayrac, en los siguientes términos: En la corteza los timocitos son sometidos a “un examen” para evaluar su tolerancia a lo propio, proceso que se conoce como selección positiva. Los “examinadores” son células epiteliales que les preguntan: “¿tienen Uds. receptores que reconozcan las moléculas HLA propias que estoy expresando en mi superficie?”. La respuesta correcta es sí. Si los TCRs de estos timocitos no reconocen a ninguna de las moléculas del HLA, mueren por apoptosis (figura 9-4).

Los timocitos que sobreviven a este primer examen, pierden una de las moléculas CD4 o CD8, convirtiéndose en “positivos simple” y pasan a la zona medular del timo como CD4+ CD8- y CD4-CD8+.

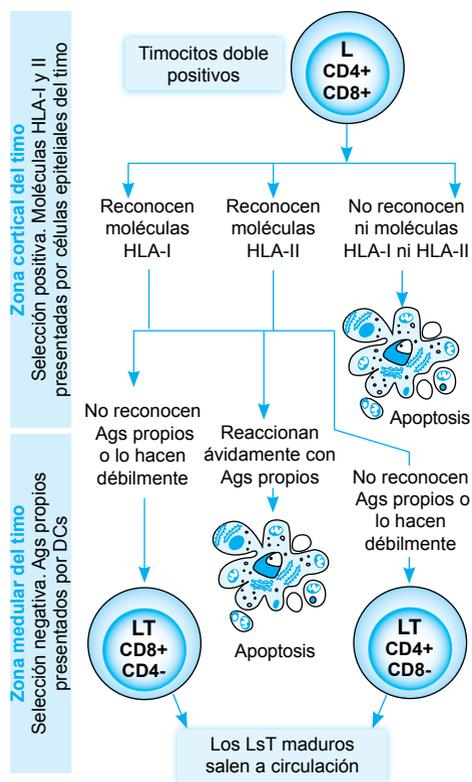


Figura 9-4. Procesos de selección de Ls dentro del timo. Los timocitos sufren en la cortical un mecanismo de selección positiva y en la medular uno de selección negativa. Ver figura 9-5.

Al ingresar a la zona medular, los timocitos positivos simple son sometidos a un “segundo examen”, o **selección negativa**, que es practicado por dos tipos de células, DCs y epiteliales de la medula del timo que les presentan Ags propios de órganos como páncreas, corazón o riñones. Las células mencionadas les “preguntan” a los timocitos: reconocen Uds. algunos de los péptidos “propios” que expreso en mi membrana por medio de moléculas HLA?. La respuesta correcta es “no”. De reconocer una de las muchas proteínas propias de cada órgano estos timocitos son destruidos, si esto no ocurre, más adelante, cuando entren a la circulación general, producirán reacciones autoinmunes contra el órgano o tejido donde se generaron estos péptidos (figura 9-4).

Después de estos dos exámenes, continúa Sompayrac, solo sobreviven los LsT que “se gradúan” al superar ambos exámenes. Esta doble selección es la base de la tolerancia central a lo propio. Tengamos en cuenta que cuando el TCR se une a un auto-Ag dentro del timo, induce la apoptosis del Ls. Veremos más adelante que el reconocimiento de un Ag fuera del timo hace que el TCR, al unirse a otras moléculas, genera una respuesta inmune específica contra ese Ag. Cada día el timo evalúa 60 millones de LsT, pero solo da su visto bueno a un par de millones. Los restantes son eliminados por apoptosis, (ver 16-1) y sus restos son barridos por los Mø que ingresan al timo para “limpiarlo” de los restos celulares.

Generación de diferentes subpoblaciones de LsT

Para cumplir sus funciones de defensa, los LsT se dividen en una serie subpoblaciones que se clasifican en centrales, generadas en el timo, y periféricas que se producen en la circulación y en los órganos linfoides secundarios. Veamos acá las cinco que se originan en el timo. En el capítulo 10 sobre Inmunidad Celular, veremos las otras subpoblaciones que se generan fuera del timo. Tres de las generadas en el timo participan en la inmunidad adquirida y dos hacen parte del grupo de células linfoides de la inmunidad innata que vimos en el capítulo cinco. De las primeras ya mencionamos dos: las CD4- CD8+, que en adelante llamaremos **CD8**, que reconocen Ags presentados por moléculas HLA-I que tienen la capacidad de inducir

muerte por lisis de las células infectadas por virus o alteradas por tumores; y la otra, CD4+CD8-, que llamaremos **CD4** reconoce los Ags presentados por moléculas HLA-II.

En la medula del timo hay unas estructuras en forma de bulbo de cebolla, conocidas como **corpúsculos de Hassall** (figura 9-3) que producen una linfopoyetina conocida como TSLP y secretan CCL22 que atrae a Ls que tengan el CCR4, e inducen su transformación en Ls con el fenotipo CD4, CD25, que constituyen la tercera subpoblación, que se conoce con el nombre de LsT reguladores, **LsTreg**. Éstos cumplen la función especial de hacer “tolerantes”, en el exterior del timo, a aquellos LsT capaces de reconocer lo propio, pero que no fueron destruidos en el timo durante las selecciones positiva y negativa arriba mencionadas.

Los Ls TCD4+CD8-, TCD8+CD- y los Treg expresan además el TCR y el complejo molecular CD3, estructura compuesta por cadenas γ , ζ , ϵ , δ . Estas cadenas se asocian en dos heterodímeros, $\gamma\epsilon$ y $\delta\delta$ y en un homodímero de cadena ζ . Cuando la molécula TCR (cadenas α y β) reconoce un Ag, el complejo CD3, se aproxima al TCR e induce la activación del LT y la producción de las citoquinas requeridas para cumplir su función. Este complejo TCR-CD3, reconocerá en los órganos linfoides secundarios, circulación y tejidos, los diferentes Ags que se generen en los procesos infecciosos. El TCR, sin estas moléculas asociadas, no es activado al reconocer un Ag. Varias de las cadenas del complejo CD3 expresa en la porción intracitoplasmática moléculas de ITAMs (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*), que les permiten fosforilar otras moléculas citoplasmáticas para generar vías de señalización que incrementa la motilidad de la célula y cuando la señalización llega al núcleo, activa genes codificadores de citoquinas.

En la zona cortical del timo algunos de los timocitos siguen unas líneas de maduración diferente a la descrita y por las cuales generan las dos subpoblaciones de Ls ya mencionados, que participan en la respuesta inmune innata. Una de estas subpoblaciones se caracteriza por expresar un TCR con cadenas γ y δ en lugar de la α y β características de los LsT CD4 y CD8 cuya maduración vimos en los párrafos anteriores. Se conocen como **LsT $\gamma\delta$** . Este receptor les permite reconocer inmunógenos lipídicos.

La otra subpoblación se caracteriza por expresar un TCR de poca diversidad, cuya cadena α es invariante. Se conocen como **iNKT** (*invariant natural killer T cells*) que salen del timo con la capacidad de reconocer unos pocos Ags bacterianos y producir Acs IgM “naturales” contra estos Ags. **Ver 5-III** (tabla 9-1, figura 9-5).

Linfocitos post-tímicos

El timo “exporta” varios millones de clones de LsT diferentes, capaces cada uno de ellos de reconocer determinado Ag. En el último año se ha establecido que al salir del timo los LsT se conocen como RTE (*recent thymic emigrants*) porque requieren de un proceso final de maduración que toma 3 semanas y se desarrolla en los órganos linfoides secundarios con la ayuda de DCs. Al madurar son células vírgenes, porque no han tenido contacto con el Ag que “su” TCR puede reconocer.

9-III ÓRGANOS LINFÓIDES SECUNDARIOS

Como vimos en la **sección 5-VI**, una de las células linfoides de la inmunidad innata participa en el desarrollo de los órganos linfoides secundarios durante la vida intrauterina. La interacción entre las células del estroma y las células inductoras de tejido linfoide, una subpoblación de Ls de la inmunidad innata, es dirigida por señales neurológicas para generar los órganos linfoides secundarios (**ver 5-VI**). Intervienen fibras nerviosas del simpático que participan en la generación de ácido retinoico, derivado de la vitamina A, que induce la expresión de varias quimioquinas, una de las cuales, la CXCL13, atrae al lugar donde se desarrollan los ganglios linfáticos, células de origen hematopoyético que interactúan con las células inductoras de tejido linfoide.

Tabla 9-1. Principales subclases de LT.

Subclases de LsT	Fenotipo	Cadenas del TCR
LsT ayudadores	CD4+ CD8- CD3+	α β
LsT citotóxicos	CD8+ CD4- CD3+	α β
LsTreg	CD4+ CD25+	α β
LsT $\gamma\delta$	CD1	γ δ
NKT	CD16+	α β

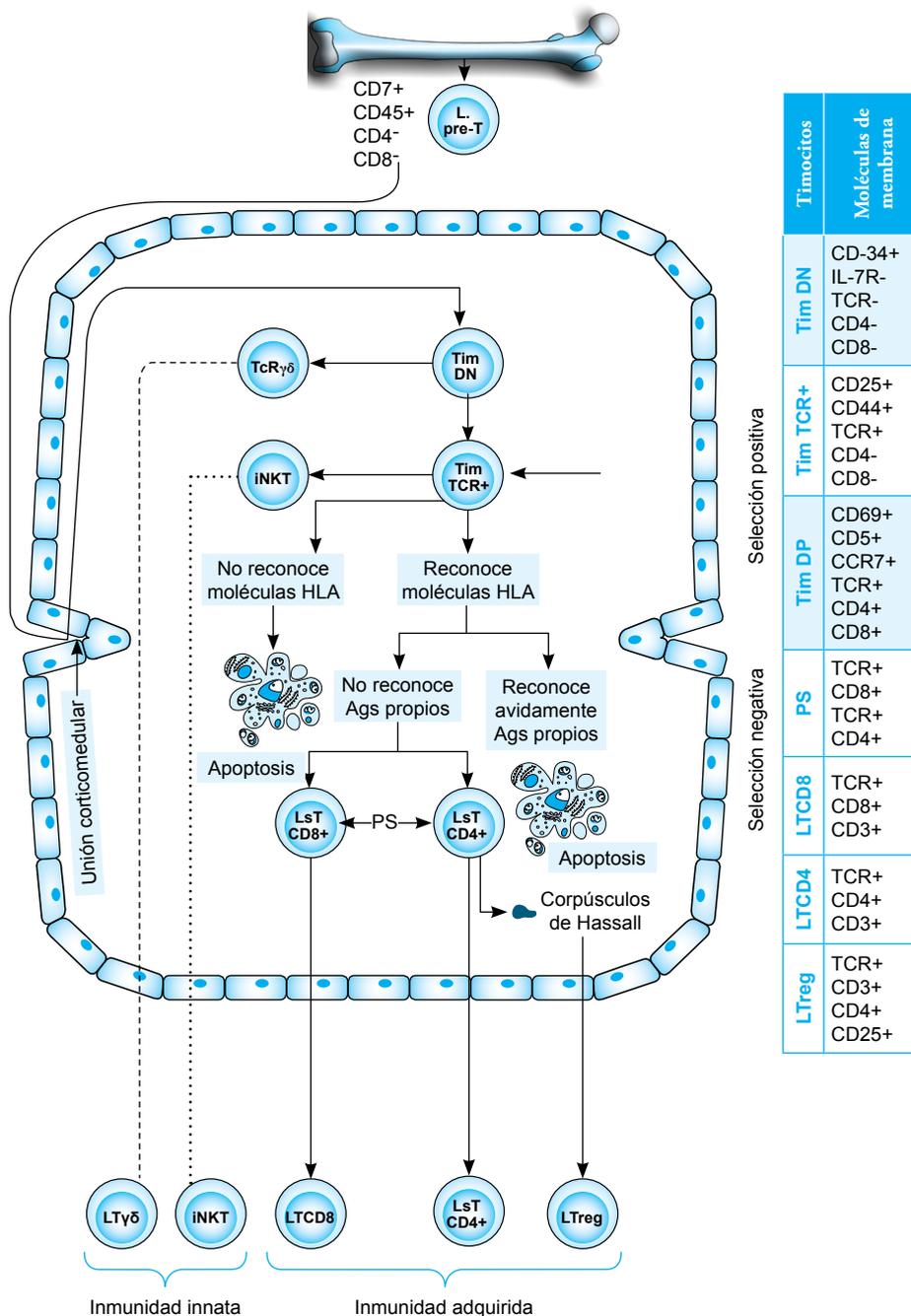


Figura 9-5. Trayectoria de los timocitos, maduración y generación de subpoblación de LsT. DN: doble negativo. DP: doble positivo. PS: positivo simple. Tim: timocitos.

9-III-A GANGLIOS LINFÁTICOS

Los ganglios linfáticos del neonato carecen de la organización y estructura de los del adulto. Hay fibras nerviosas que terminan en la proximidad de los ganglios linfáticos en desarrollo, y propician la liberación de ácido retinoico, que estimula a las células del estroma a liberar CXCL13 que atrae células inductoras de tejido linfóide, como la LTI (*lymphoid tissue inducer*), que se originan durante el desarrollo del ganglio a partir de los progenitores linfoides comunes (*common lymphoid progenitors*).

Poco después del nacimiento, la estructura del estroma de los ganglios en formación es colonizada por LsT que se ubican en zonas controladas por células reticulares tipo fibroblastos, (*fibroblastic reticular cells*) y que producen IL-7 y CCL19 que son factores de supervivencia y de atracción para los LsT. Otras células, las FDCs, (*follicular dendritic cells*), forman la estructura en la cual se ubican los LsB y están encargadas de la captura de los Ags que ingresan al ganglio para luego presentarlos a los LsB de los folículos linfoides. Algunas infecciones virales, como la producida por el virus de la coriomeningitis, destruyen las reticulares lo que trae como consecuencia, la muerte por apoptosis de LsT-CD4 y LsT-CD8 con la generación de una inmunodeficiencia de tipo celular.

Tanto los LsT como los LsB, tienen, dentro de la estructura de los órganos linfoides secundarios, un microambiente específico generado por células del estroma que liberan factores de supervivencia.

Los 450, o más ganglios linfáticos que tiene el ser humano, (*lymph node* en la literatura médica en inglés), son el epicentro de la respuesta inmune adquirida por ser los “sitios de encuentro” entre los Ls vírgenes y “su” Ag. Este encuentro da inicio a un intercambio de información que conduce a la activación y transformación de los LsB en células plasmáticas productoras de Acs, o de subpoblaciones de LsTctxs que habrán de iniciar un sofisticado proceso de defensa contra patógenos y contra todo lo extraño. Veamos los componentes de los ganglios linfáticos y las interacciones de las diferentes células y moléculas que en ellos tiene lugar.

Estructura. Los ganglios linfáticos son pequeños órganos en forma de riñón, situados estratégicamente en las zonas de drenaje de los canales lin-

fáticos de la mayor parte de los tejidos y órganos del cuerpo humano (figura 9-6). A los canales linfáticos que son ciegos en su iniciación, ingresan DCs portadoras de Ags capturados en la piel o mucosas. Para ingresar a estos canales, éstas deben introducirse entre las células endoteliales que los conforman.

El interior de los ganglios se divide en dos regiones diferentes: corteza y medula.

Por su parte convexa les llegan canales linfáticos aferentes portadores de linfa, DCs y Ags provenientes de la periferia. Por la cóncava entran al ganglio la arteria que lo nutre, y sale la vena y el canal linfático eferente. Los ganglios linfáticos están recubiertos por una cápsula debajo de la cual hay un espacio o seno subcapsular que está recubierto por una capa de células endoteliales, entre las cuales se intercalan Møs que se encargan de capturar los microorganismos libres que puedan llegar en la linfa.

Del seno subcapsular parten hacia el interior del ganglio, dos tipos de canalículos, unos que se dirigen a la zona cortical en donde se localizan transitoriamente los LsB vírgenes que entran al ganglio y que forman acúmulos conocidos como folículos linfoides y otros que se dirigen a la zona medular en donde están los LsT y por los cuales viajan las DCs que portan los Ags capturados en la periferia para presentarlos a los LsT vírgenes.

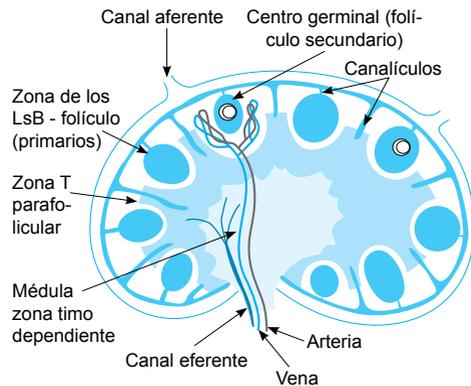


Figura 9-6. Estructura de un ganglio linfático. En la parte cortical se encuentran los acúmulos de LsB que forman los folículos linfoides y luego los centros germinales. Los LsT se acumulan alrededor de los folículos y en la parte medular, en donde también se acumulan las células plasmáticas generadas en los centros germinales.

En la formación del parénquima de un ganglio linfático participan dos tipos de células que merecen especial mención. Las FRCs (*fibroblastic reticular cells*) y las FDCs (*follicular dendritic cells*). Las primeras son fibroblastos especializados localizados en las zonas T de los ganglios y que producen IL-7 y CCL19, factores de atracción para los LsT. Además producen fibras ricas en colágeno y forman un retículo y conductos por donde se “arrastran” los LsT.

Las FDCs (*Follicular dendritic cells*) fueron tenidas por años como una subclase de DCs. Pero no han podido “esconder” por más tiempo que su origen, morfología y funciones.

Origen. Las FDCs se originan de precursores localizados en el estroma peri-vascular de los capilares de todos los órganos y tejidos. Su generación y sostenimiento dependen de la linfotoxina y del TNF, la primera regula la expresión, en las FDCs, de varias quimioquinas que interactúan con sus receptores presentes en LsB de los folículos linfoides. Además, expresan varias moléculas de adherencia que les permiten interactuar con los LsB de los folículos linfoides y de los centros germinales.

Funciones

1. Intervienen activamente en el desarrollo de órganos linfoides secundarios y terciarios.
2. Captura complejos inmunes (ICs) (*immune complexes*) bien sean formados por Ag-factores del complemento, o Ag-Igs, o sea, Ags opsonizados, que lleguen a los ganglios linfáticos en la linfa.
3. Presenta los ICs a los LsB a los que envía señales de activación.
4. Produce BAFF para asegurar la supervivencia de los LsB.
5. Retiene por períodos largos de tiempo los ICs capturados.
6. Captura lipopolisacáridos por medio de TLR4.
7. Produce IL-6 que es proinflamatoria y estimuladora a los LsB.
8. En las amígdalas glosofaríngeas, en donde están presentes, producen varios eicosanoides.
9. Induce apoptosis de los LsB de los centros germinales que hayan cumplido su función.
10. Promueve la pronta fagocitosis por Mø de los cuerpos apoptóticos, enviándoles las señales de “cómeme”.

11. Participan tanto en la prevención como desarrollo de afecciones autoinmunes según las señales que reciban.
12. Capturan priones, los interiorizan y les sirve de “santuario protector” para inducir luego su ingreso al SNC.

Los Ls vírgenes ingresen a los GLs por las venas postcapilares de endotelio cuboide, HEV (*high endothelial venules*). Los LsB y LsT vírgenes que están en circulación, poseen en su membrana receptores que responden al llamado de las CCL21, CCL19 y CXCL13 producidas en el ganglio por las FDCs, y FRCs. Los Ls vírgenes circulantes entran a varios ganglio diferentes cada día, lo que les otorga la oportunidad de encontrar el Ag para el cual tienen un receptor específico.

Que ocurre en el ganglio? El paso de los Ls de la sangre al parénquima del ganglio se hace por los capilares HEV y se inicia con la interacción de la selectina L de los Ls con varias moléculas del endotelio vascular, una de las cuales es una glucoproteína tipo mucina conocida como “adresina”, la CD34. Luego la integrina LFA1 interactúa con los ICAM1 e ICAM2 presentes en el endotelio. La interacción de las CCL21, CXCL12 y CXCL13 con el CCR7 de los Ls vírgenes, es indispensable para lograr el paso de los Ls a través del HEV. Una vez los Ls ingresan al ganglio, migran “arrastrándose” sobre las FDCs o las FRCs.

Las DCs estiran y contraen continuamente sus terminaciones dendríticas, para establecer contacto con múltiples Ls hasta encontrar aquel que reconoce el Ag que portan, proceso que se conoce como “probando”. Las DCs que llegan a un ganglio como portadoras de un Ag, reciben, durante su estadía, unas 1000 visitas por hora de LsT vírgenes que entran al ganglio a buscar “su” Ag. Se calcula que los LsT vírgenes recorren 15.000 kilómetros al día y establecen contacto con unas 5000 DCs por hora en la búsqueda de “su” Ag. Los Ls que no lo encuentran salen del ganglio para continuar la búsqueda.

Durante los procesos infecciosos e inflamatorios hay cambios acentuados en los ganglios, como incremento en tamaño y celularidad, crecimiento de los vasos sanguíneos incluyendo las HEV, aumento en el flujo de linfa y con ella, de llegada

de DCs con CXCR7. Hay además un incremento de NKs, proliferación de los LsB y una detención transitoria de la salida de Ls.

Si los LsT que ingresan al ganglio encuentran su Ag, se activan y transforman en diferentes subpoblaciones, que se acercan a los LsB para estimularlos. Ver sección 10-V. Si los LsB encuentran “su” Ag, son activados, proliferan, y forman los centros germinales en donde se transforman en células plasmáticas y de memoria que migran a los senos medulares del ganglio y luego a la periferia y a la MO. Ver sección 11-IV.

Los Ls que no encuentren su Ag, salen por el canal linfáticos eferentes que va al canal torácico para reingresar por la vena cava al torrente circulatorio. Los Ls vírgenes continúan ingresando a diferentes ganglios para buscar en ellos, “su” Ag.

9-III-B BAZO

El bazo es el segundo órgano linfóide en tamaño, mide 12 cm, alberga el 25% de todos los Ls del organismo. El 5% de la sangre expulsada en cada sístole cardíaco pasa por el bazo, lo que permite que cada media hora, circule por este órgano la totalidad de la sangre para ser “inspeccionada”. La cantidad de Ls que pasan por él en un tiempo determinado, supera a la que circula por los demás órganos linfoides.

Estructura y funciones. Está recubierto por una cápsula fibrosa de la cual se desprenden tabiques hacia el interior del parénquima, dentro de los cuales hay arteriolas y fibras nerviosas. Al bazo no llegan canales linfáticos y los Ls entran por ramas de la arteria esplénica. Sus estructuras principales son: pulpa blanca, pulpa roja, senos venosos y zona marginal que estudiaremos a continuación. El bazo cumple funciones inmunológicas y hematológicas. Las primeras se inician filtrando la sangre que pasa por el bazo, para retener los microorganismos y Ags que escapen de la red linfática o que ingresen directamente al torrente circulatorio.

Las funciones hematológicas son las de almacenar eritrocitos y destruir los que han cumplido su ciclo vital de 120 días (figura 9-7).

Pulpa blanca. Las ramas de la arteria esplénica están rodeadas por capas superpuestas de Ls pe-

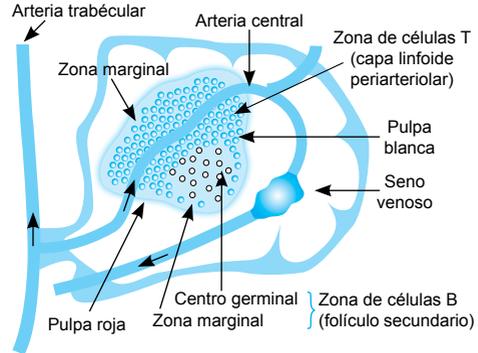


Figura 9-7. Estructura del bazo. Cada lóbulo o segmento se nutre de una arteria alrededor de la cual se ubica la pulpa blanca formada por LsT y Møs. La arteria desemboca en senos venosos. Luego se encuentra la pulpa roja en donde los LsB están rodeados de Møs. Por la vena eferente salen del bazo las diferentes citoquinas y Acs generados en él.

riarteriolas, de Møs y de DCs. Los Ls son primordialmente LsTCD4 que forman las PALS (*periarteriolar lymphocyte sheath*), que a su vez están rodeadas de LsB que acuden en respuesta al llamado de la CXCL13, producida por las células dendríticas foliculares. En la parte más externa se forman los folículos linfoides ricos en LsB. Si se detecta un patógeno, se da inicio a una respuesta inmune específica, que hace que los folículos se transformen en centros germinales en donde se generan las células plasmáticas productoras de Acs.

Pulpa roja. Está compuesta por una red de cordones ricos en Møs y células dendríticas reticulares que emiten dendritas contráctiles. Cuando en la pulpa blanca, los LsB se transforman en células plasmáticas productoras de Acs, migran a la pulpa roja. El intercambio con la pulpa blanca es de doble vía, la descrita, y la que se genera cuando las DCs, que llegan en la sangre con un Ag, migran a las PALS para presentárselos a los LsT.

Senos venosos. Sirven de lugar de almacenamiento de eritrocitos, y reconocimiento de los seniles que deben ser eliminados. De las arterias trabeculares salen ramas terminales que desembocan en los senos venosos que están recubiertos por una capa de células epiteliales unidas lateralmente

pero que dejan fenestraciones, por las cuales son forzados a pasar los eritrocitos, que si son viejos y han perdido su elasticidad, son destruidos.

Zona Marginal, ZM. Está localizada en la proximidad de los senos marginales, lugar por donde ingresan al bazo los Ls, Møs y DCs y que separan la pulpa blanca de la roja. En esta zona residen y actúan dos poblaciones de LsB: Los LsB que se originan en la MO y viajan al bazo a terminar su maduración y se convierten en LsB MZ (*Marginal zone*) y que hacen parte de los LsB-2 o de la inmunidad adquirida y LsB-1 que actúan en la inmunidad innata como ya estudiamos en la sección 5-III.

El bazo produce **tuftsin**, tetrapéptido que estimula la fagocitosis. Es especialmente eficiente en la remoción de microorganismos opsonizados con factores del complemento, en tanto que en el hígado lo es para aquellos recubiertos con Acs. El bazo es especialmente útil en la remoción de hemófilos y de neumococos. Las personas esplenectomizadas son muy propensas a septicemias por estos microorganismos.

Las funciones hematológicas del bazo son: servir de órgano de reserva de eritrocitos y de plaquetas, destruir las células sanguíneas decrépitas, producir factores de la coagulación, retirar a los eritrocitos anormales la parte alterada lo que da origen a la aparición en la circulación de eritrocitos esféricos y de menor tamaño como los que se observan en anemias hemolíticas.

En el capítulo 5 y en en los párrafos anteriores a hemos tratado los Ls de la ZM y a los LsB1 como células de linaje diferente, concepto predominante en la literatura médica inmunológica actual. No obstante creemos que hay suficientes indicios que permiten pensar que estas subpoblaciones pertenecen a un mismo linaje de células responsables de una respuesta inmune innata precoz, no suficientemente definida, que en el recién nacido, actuaría primordialmente en el anillo de Waldeyer (**ver 9-III-D**), y en el bazo. Este par de células parecen ser una sola población que tiene las características de los LsB-1, que ya estudiamos en la sección 5-III. Se originan en el hígado embrionario, migran a los órganos mencionados en donde se reproducen y en donde serían las responsables de la producción de Acs clase IgM o Acs conocidos como naturales, que reaccionan contra polisacáridos que estén

unidos a una proteína portadora. Recordemos que no se pueden producir Acs contra polisacáridos no acoplados a un portador proteico. Estos LsB-1 estarían genéticamente programados para producir unas pocas variedades de Acs contra los microorganismos, que en el periodo perinatal, afectan las vías respiratorias altas del recién nacido. Es necesario estar alerta a la literatura médica, para definir cómo y donde operan los LsB-1 y si los LsB ZM son LsB-1 o células diferentes.

En el bazo se genera una subpoblación de PMNs ayudadores de los LsB conocidos como NBH (*B cells helper neutrophils*), productores de BAFF y APRIL, citoquinas que aseguran la supervivencia de los LsB que han sido activados.

9-III-C PLACAS DE PEYER, (PPs)

Son estructuras linfoides estratégicamente ubicadas debajo de la mucosa intestinal. Un adulto tiene a lo largo de su intestino unas 200 PPs a las cuales llegan, por los capilares venosos de epitelio cuboide, los Ls de memoria generado en los ganglios linfáticos luego de ser activados por el encuentro con “su” Ag y en cuya membrana se expresan **adresinas**, moléculas que les permiten, después de circular por la sangre, ir al intestino e ingresar a las PPs. Estos Ls de memoria quedan en espera de que una APC les presente el Ag que las generó en los ganglios linfáticos, y que ha ingresado de nuevo, para iniciar de inmediato la producción de Acs o la activación de LsTCD8 que se tornan citotóxicos para las células infectadas por un virus. A las PPs no llegan canales linfáticos pero si se originan en ellos los que comunican con los ganglios linfáticos del mesenterio. Una característica especial de estas PPs es la presencia de células especiales, conocidas como células M, que no tienen vellosidades en la cara que da a la luz intestinal y que están intercaladas entre las epiteliales, ubicadas sobre cada PP, células que se encargan de permitir la entrada de microorganismos que estén en el intestino, llevarlos al interior de la PP para ser “evaluados” por los Ls de memoria que se agrupan en los centros germinales o zonas B y que están programados para producir Acs de clase IgA contra los Acs de esos microorganismos. Algunos inmunólogos sugieren que en las PPs hay también LsB-1, que al ser activadas por diferentes bacterias y recibir ayuda de las

FDCs, que les brindan BAFF y APRIL, secretarían Acs IgA (figura 9-8).

Un subgrupo de DCs de las PPs son CD103+, molécula que es una enzima que convierte a la vitamina A en ácido retinoico que incrementa la expresión de LPAM-1 y CCR9 en los LsT, para facilitar su ingreso a la submucosa del intestino en donde estimulan a los LsB a producir Acs.

Si los microorganismos que entren a través de las células M no habían ingresado anteriormente, son destruidos por Mø y sus Ags capturados por DCs y llevados a los ganglios mesentéricos para iniciar la respuesta inmune específica.

9-III-D AMÍGDALAS OROFARÍNGEAS Y SISTEMA IMUNE ORAL

Mapa del sistema inmune de la cavidad oral y de la orofaringe. En la mucosa de la cavidad oral hay varias células del sistema inmune: presentadoras de Ags, linfoides, y unas pocas proinflamatorias como Mas y Eos. Las linfoides de la lámina propia de la mucosa oral son LsCD4, LsCD8, LsTreg y efectoras, Th1, Th2, Th17. Además hay un sistema linfoide organizado, el anillo de Waldeyer (figura 9-9), compuesto por amígdalas faríngeas, palatinas y linguales que están recubiertas por epitelio escamoso que presentan criptas en cuyo interior hay

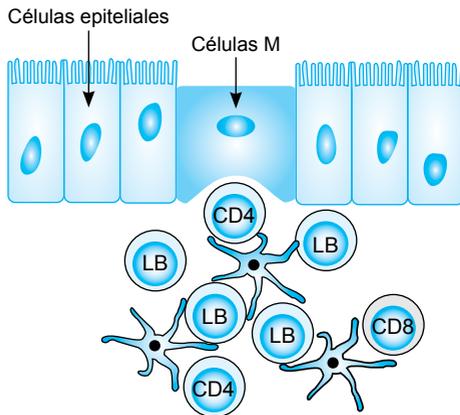


Figura 9-8. Placa de Peyer. Las células M establecen contacto directo con linfocitos y células dendríticas que reciben la información de los microorganismos que dichas células capturan de la luz intestinal.

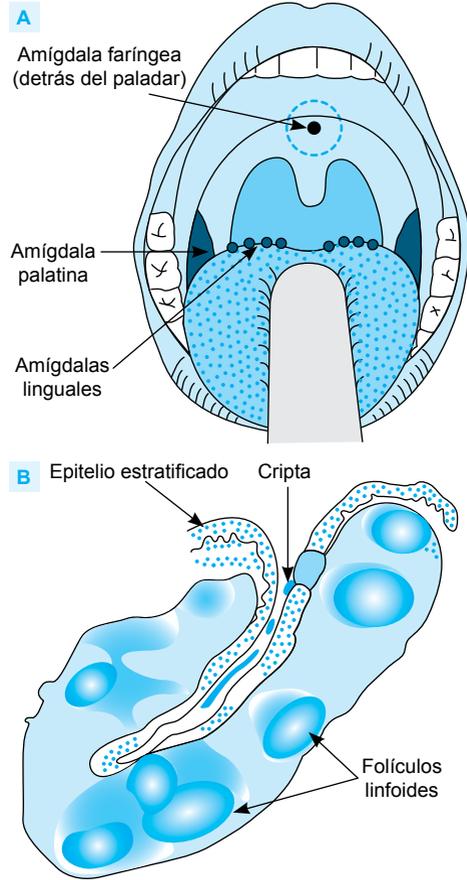


Figura 9-9. A. Anillo de Waldeyer, compuesto por amígdalas faríngeas, palatinas y linguales. **B.** Corte longitudinal de una amígdala.

DCs y Ls tanto T como B. Estos últimos, si son LsB-1 responden rápidamente ante estímulos antígenicos generando células plasmáticas productoras de IgM, Acs que son secretados localmente. Hay también LsB-2 de memoria que al ser estimulados, producen rápidamente Acs IgA que son secretados localmente y que además, por vía sanguínea van a la glándula mamaria para ser secretados en la leche, si hay lactancia. Las amígdalas se conectan con ganglios linfáticos cervicales, submaxilares y yugulares internos. A estos ganglios drenan las mucosas oral y nasal. Este sistema protege contra infecciones y genera tolerancia a los alérgenos que lleguen en el aire o en los alimentos. Las amígdalas

poseen LsB, LsT, DCs y células NK, inductoras de tejido linfoide y CD127 que se encargan de capturar componentes bacterianos y producir IL-2, IL-5, IL-13 e IL-22. Las APCs, que sean estimuladas por TLRs producen algunas citoquinas e incrementan la expresión de moléculas coestimuladoras y HLA para poder presentar los Ags a los LsT. Esta respuesta inmune no se altera tanto, como era de esperarse, después de una amigdalectomía, porque en este proceso se conservan las amígdalas linguales que son las más importantes. El estudio de la flora normal oral ha puesto en evidencia la presencia de 800 especies diferentes de bacterias, con gran variabilidad entre individuos pero constancia a lo largo del tiempo en cada persona. Las especies más prevalentes son: *Streptococcus* genus, *Haemophilus*, *Prevotella* y *Veillonella* spp.

“Por qué las madres besan a sus bebés ? Según L. Sompayrac, con el beso, las madres toman muestras de los patógenos que llegan a la piel del bebé, los llevan a sus amígdalas para inducir la producción de Acs de la clase IgA que serán secretados en la leche de la madre y que sirven para la defensa del bebé.

9-III-E MALT (*MUCOSA ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE*)

El tejido linfoide especializado a nivel de las mucosas es conocido en conjunto como MALT, que si es el del intestino se llama GALT, (*gut associate lymphoid tissue*), del que hacen parte las PPs. El del árbol bronquial se llama BALT y el de la nasofaringe, NALT.

Linfocitos interepiteliales. Hay abundante presencia de Ls entre las células de las mucosas y queratinocitos de la piel. Estos Ls son tanto TCR $\alpha\beta$ como con TCR $\gamma\delta$. En el humano el número de los Ls con TCR $\gamma\delta$ se incrementa en la piel en casos de lepra y de leishmaniasis mucocutánea.

Apéndice cecal. Es un vestigio de órgano linfoide situado en la proximidad de la válvula ileocecal compuesta por acúmulos densos de Ls y de células M que recuerda las PPs, pero cuya función no ha sido esclarecida.

Complejos linfoglandulares del colon. Son de menor tamaño que las PPs del intestino delgado. Rodean a las glándulas productoras de mucus.

Participación de la piel y las mucosas en la respuesta inmune

Estos tejidos además de servir de barrera mecánica, cumplen funciones inmunológicas específicas por parte de varias de sus células. Los queratinocitos tienen similitud morfológica y funcional con las células epiteliales del timo y participan en la maduración de los LsT $\gamma\delta$ gracias a la producción de IL-1 y de una hormona similar a la timopoyetina.

Las células de Langerhans, que hacen parte de la familia de las DCs, son excelentes captadoras y presentadoras de Ags a los LsT. Constituyen del 2 al 8% de las células de la epidermis y son las únicas que en la piel poseen en su membrana HLA-II y receptores para distintos factores del complemento así como para Acs.

9-IV ÓRGANOS LINFOIDES TERCIARIOS

Anteriormente se daba esta denominación a los acúmulos linfoides de las submucosas. Hoy se reserva esta denominación para las formaciones linfoides ectópicas que aparecen por estímulos inflamatorios, y que se conocen como granulomas. Su morfología es similar a la de un ganglio linfático, pero se diferencia en que carecen de cápsula, cambian de tamaño y desaparecen al terminar o ser controlado el proceso inflamatorio. Los órganos linfoides terciarios semejan a los secundarios, pero se generan después del nacimiento como respuesta a infecciones crónicas no controladas o ante la presencia de moléculas exógenas no microbianas. Por lo general cumplen una función de defensa, pero en algunos casos, como las generadas en procesos autoinmunes y en rechazo de trasplantes, pueden ser perjudiciales.

Se generan por infecciones crónicas, afecciones autoinmunes y en rechazo de injertos. Son comunes en artritis reumatoide, TBC, enteritis, enfermedad de Crohn, de Lyme, hepatic C, e infecciones por *Helicobacter pylori*. En los tejidos crónicamente inflamados hay transformación de los capilares venosos de endotelio plano, en endotelio cuboide como el de los capilares de los órganos linfoides secundarios. **Ver sección 7-VIII.**

9-V MORFOLOGÍA Y FUNCIONES DE LOS LINFOCITOS

El número de Ls en un adulto normal es de 5×10^{11} , de los cuales el 2% circulan en la sangre, 10% están en la médula ósea, 15% en las estructuras linfoides de las mucosas y el 65% en los órganos linfoides secundarios, mucosas y piel. Las dos poblaciones principales, LsT y Ls B, son morfológicamente indistinguibles (figura 9-10). En la figura 9-11 se puede apreciar los porcentajes aproximados de las diferentes subpoblaciones de Ls que circulan en la sangre.

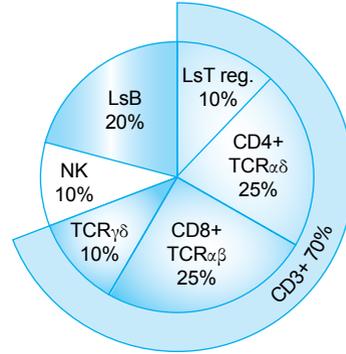


Figura 9-11. Proporción aproximada de las diferentes subpoblaciones de Ls que circulan en sangre periférica.

Estructura. El L es una célula esférica de 8 a 12 micras de diámetro con un núcleo discretamente ovoide que ocupa el 90% del volumen de la célula y que está formado por densos grumos de cromatina, que se tiñen intensamente de púrpura con los colorantes utilizados comúnmente en hematología. El citoplasma de la célula es pequeño, forma un anillo alrededor del núcleo y se tiñe de azul claro. Su movilidad es muy diferente a la de los granulocitos y su traslación se hace por prolongaciones citoplasmáticas que dan lugar a la formación de una imagen que se ha llamado en espejo de mano.

Las distintas organelas celulares están presentes en el L pero en forma rudimentaria; el aparato de Golgi es escaso, se encuentran algunos ribosomas libres y en ocasiones un esbozo de retículo endoplásmico. Los microtúbulos y las microfibrillas están presentes pero en menor cantidad que en los PMNs, como corresponde a su menor capacidad

de moverse. En la membrana celular presentan prolongaciones en forma de microvellosidades.

Funciones. El L es una célula a la que hasta hace apenas cinco décadas no se le conocía función específica. Hoy sabemos que es la de mayor jerarquía después de la neurona. Tiene las capacidades de “aprender”, “guardar información”, “enseñar a otras células”. Una de sus características más importantes es la especificidad en el reconocimiento de Ags y la capacidad de responder iniciando una respuesta por medio de la producción de citoquinas o de Acs. Otra característica importante es la de guardar memoria del primer contacto con un Ag, lo que les permite iniciar una respuesta más rápida y potente cuando el mismo Ag ingresa por segunda vez al organismo.

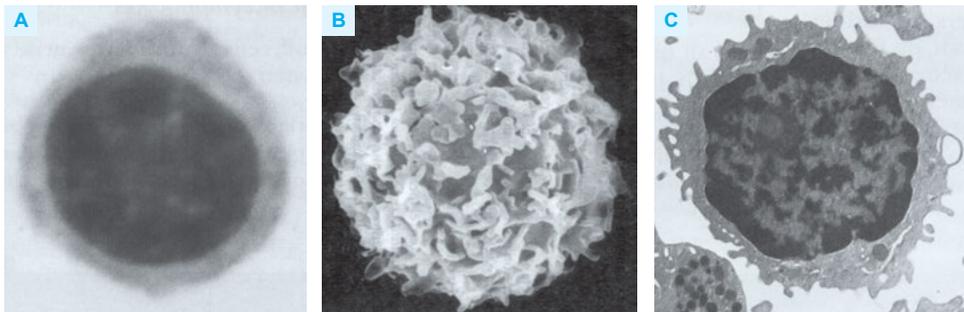


Figura 9-10. Morfología del linfocito. A. Al microscopio de luz en sangre periférica. B. Al microscopio electrónico de barrido. C. Corte al microscopio electrónico.

La carencia de timo, o su resección en el período perinatal, se acompaña de deficiencia inmunológica celular con gran susceptibilidad a infecciones producidas por parásitos, hongos, virus y de algunas bacterias que tienen la característica de reproducirse dentro de los M ϕ s. Los animales timectomizados no rechazan los trasplantes de órganos o tejidos y en los órganos linfoides se aprecia atrofia de las áreas que normalmente son ocupadas por los LsT.

En las aves, si se preserva el timo y se reseca la Bursa, se compromete la producción y maduración de los LsB. El crecimiento del animal es aparentemente normal, rechaza el trasplante de órganos o tejidos, pero es muy susceptible a las infecciones bacterianas por falla en la producción de Acs, principal función de los LsB. En el humano no hay órgano equivalente a la Bursa.

Linfocitos de memoria. Después de que un Ag ha sido controlado, los Ls de memoria permanecen distribuidos en el organismo formando una red de vigilancia contra el eventual reingreso de ese Ag.

9-VI CIRCULACIÓN DE LOS LINFOCITOS

Unos 500 billones de Ls circulan cada día por los diferentes órganos linfoides secundarios. Esta circulación está magistralmente regulada y es distinta para los Ls vírgenes como para los activados, que difieren en las moléculas de membrana que les sirven de “pasaporte” para ingresar a determinados órganos o tejidos. Los Ls vírgenes, tanto T como B, (recordemos que se llaman vírgenes porque no han tenido contacto con el Ag para el cual poseen un receptor específico) inician su circulación en los órganos linfoides primarios, entran al torrente circulatorio, pasan luego a los ganglios linfáticos a donde son atraídos por las CCL-21 y CCL-19 producidas por las DCs y por las células del estroma, para las cuales tienen el CCR-7. Además de las quimioquinas, participan en su ingreso a los ganglios linfáticos y tejidos, la selectina L que se une a la adhesina PNAD, unión que lo fija al endotelio, e induce su paso al parénquima del ganglio para establecer contacto con las DCs procedentes de la periferia y que traen Ags para los cuales pue-

den presentar un receptor específico. Si su receptor encuentra el Ag específico, se activa y se convierten en células efectoras y de memoria que inician un segundo ciclo de circulación para ir a ubicarse en el sitio en donde ha tenido lugar el ingreso del Ag y poder cumplir la función de defensa. En la membrana de los LsT que han sido activados hay un cambio de moléculas, desaparecen las que les servían de “pasaporte” para ingresar al órgano linfoide secundario y aparecen otras que actúan como una “visa” que les permiten reingresar al órgano en donde encontraron el Ag que las activó. Esta circulación diferencial se logra gracias a las quimioquinas generadas en los diferentes órganos, o tejidos y a los receptores de membrana que se expresen en los Ls y que, conjuntamente con moléculas de adherencia, se conocen como **adhesinas**, que conforman un “sistema postal” altamente eficiente que lleva a cada grupo de Ls al lugar en donde deben cumplir su misión y evita el que ingresen a la dirección equivocada. El patrón de receptores de membrana para quimioquinas, de un Ls activado, cambia y expresa los CXCR3 y CCR4, así como el de moléculas de adherencia para poder ingresar a los tejidos (figura 9-12).

La salida de los Ls de los ganglios a la periferia está controlada por la molécula **esfingosina-1-fosfato**, molécula que si es bloqueada farmacológicamente, induce la acumulación por retención, de los Ls dentro del ganglio. Si el L virgen no encuentra el Ag para el cual tiene receptor, ingresa de nuevo a la circulación para cumplir otro ciclo de circulación que dura varias horas.

Los Ls vírgenes ingresan también al bazo, igualmente en búsqueda de DCs o de M ϕ s que puedan presentarles un Ag. Este ciclo por el bazo dura 7 horas.

No todo L puede entrar a cualquier órgano linfoide. Su ingreso está controlado por la interacción de moléculas de membrana. En las PPs la adhesina principal es la molécula MadCAM-1. Para entrar a la piel, expresa un receptor para la selectina E, la CLA-1. Otros Ls expresan integritinas que les permiten interactuar con la caderina E de las células epiteliales de la piel y de las mucosas y ubicarse entre ellas como Ls interepiteliales. Las DCs estimula en los LsTCD8 la expresión, bien del CCR9 que le permite reconocer la CCL25 que los llevará al intestino, o bien el CCR4 que

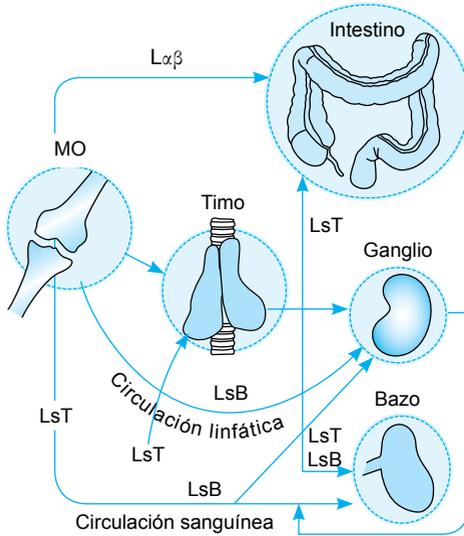


Figura 9-12. Circulación sanguínea de los linfocitos. Los LsT salen de la médula, entran a la circulación sanguínea, pasan al timo, regresan a la circulación en busca de los órganos linfoides secundarios. Los LsB salen de la médula ósea y van a los órganos linfoides secundarios y al intestino y vuelven a la circulación, para ir a los tejidos en busca del Ag responsable de su activación.

al unirse a las CCL17 y CCL22 les facilita su llegada a la piel.

Los linfocitos vírgenes que no logran encontrar, durante sus múltiples ingresos a los órganos linfoides secundarios el Ag compatible con su TCR o BCR, mueren pasadas unas semanas. Durante este tiempo los LsT sobreviven por acción de la IL-7 en tanto que los LsB lo hacen por efecto de la citoquina BAFF.

Canales linfáticos

La linfa circula por los canales linfáticos, estructuras tubulares formadas por una capa de células endoteliales. Estos canales se mantienen colapsados, pero ante el aumento de líquidos extracelulares en procesos inflamatorios, se distienden para permitir el ingreso de líquidos. Además expresan moléculas de la CCL21 que atrae a las DCs portadoras de Ags. Los canales poseen válvulas, que controlan que los líquidos y las células captadas en la periferia de todos los tejidos sean conducidos

por una corriente unidireccional hacia los ganglios linfáticos (figura 9-13). Diariamente se generan dos litros de linfa, fruto de filtrado de líquidos extracelulares hacia los canales linfáticos. La linfa transporta Ags libres, complejos inmunes y DCs.

9-VII ÓRGANOS LINFOIDES Y LA CLÍNICA

En el capítulo 30 sobre inmunodeficiencias, estudiaremos las carencias una de las cuales es una in-

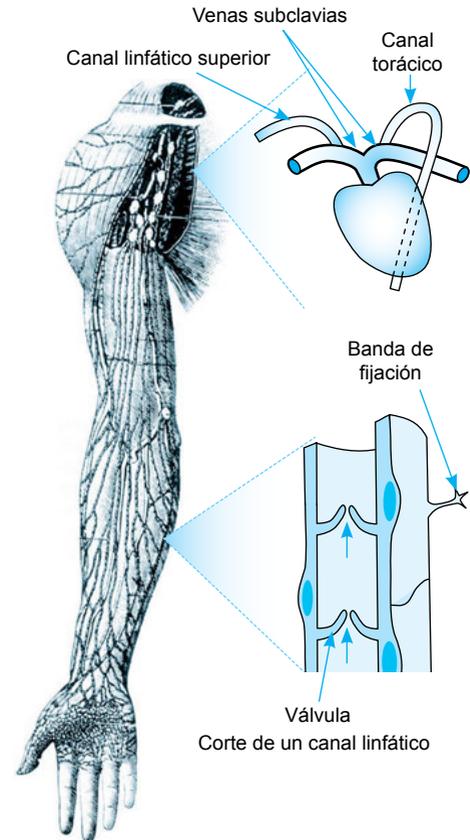


Figura 9-13. Sistema linfático. Canales linfáticos del miembro superior que drenan a los ganglios linfáticos de la axila. la linfa que sale de los ganglios linfáticos entra a la circulación general por el canal linfático superior. Los canales linfáticos que salen de los ganglios regionales abdominales y de los miembros inferiores desembocan en el canal torácico. Los canales linfáticos tienen válvulas que impiden el retorno de la linfa y bandas de fijación a los tejidos que les permiten permanecer permeables.

munodeficiencia severa mixta en la cual no hay ni LsT ni LsB y por lo tanto no hay inmunidad adquirida humoral o celular. En otras formas hay carencia de LsB lo que genera las agammaglobulinemias y en otras, por agenesia del timo, no hay LsT lo que ocasiona una deficiencia en la defensa contra microorganismos intracelulares e infecciones virales.

Anemia aplástica. La médula ósea puede ser destruida por químicos como el benzol, antibióticos como el cloramfenicol o por radiaciones, lo que genera anemia aplástica, afección, que sin tratamiento oportuno, es necesariamente mortal. **Ver 48-I-A.**

Esplenectomía. La resección quirúrgica del bazo, produce una predisposición a infecciones sistémicas por meningo y neumococos por la disminución en la generación de tuftsina, sustancia producida por este órgano que evita las infecciones sistémicas por estos microorganismos.

Empleo terapéutico del trasplante de células hematopoyéticas madres. Este procedimiento se emplea para el tratamiento de varios de los defectos en la generación de células que participan en el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune, con lo que se logra la corrección del defecto genético correspondiente. Para el tratamientos de algunos tumores se acude al trasplante de células madres luego de una radioterapia intensa, que además de las células tumorales, destruye las de médula que están en continua proliferación.

LECTURAS RECOMENDADAS

*** **Aguzzi A, Kranich J and Krautler NJ.** Follicular dendritic cells: orogeny, phenotype, and function in health and disease. *Trends in Immunology* 35: 105-13, 2014.

*** **Cano LE and Lopera DE.** Introduction to T and B Lymphocytes. Chapter 5, Autoim-

munity from Bench to Bedside, Anaya JM et Al. Editorial Universidad del Rosario, Bogotá, 2013.

*** **Fink PJ.** The Biology of Recent Thymic Emigrants. *Annu. Rev. Immunol.* 31: 31-50, 2013.

** **Paul WE.** *Fundamental Immunology*, seventh edition, chapters 3, 11, 12, 13 and 14. Editorial, Lippincott, Williams and Wilkins, 2013.

*** **Masopust D and Schenkel JM.** The integration of T cell migration, differentiation and function. *Nat Rev Immunol*, 13: 309-20, 2013.

*** **Malhotra D, Fletcher AL and Turley SJ.** Stromal and hematopoietic cells in secondary lymphoid organs: partners in Immunity. *Immunological Reviews*, 251: 160-76, 2013.

** **Moingeon P.** Update on Immune Mechanisms Associated with Sublingual Immunotherapy: Practical Implications for Clinician. *J. Allergy Clinical Immunology in Practice* 1: 228-41, 2013.

** **Batista FD and Dustin ML.** Cell:cell interaction in the immune system. *Immunological Reviews*, 251: 7-12, 2013.

** **Frenette PS, Pinho S, Lucas D and Scheierman C.** Mesenchymal Stem Cell: Keystone of the Hematopoietic Stem Cell Niche and Stepping-Stone for regenerative Medicine. *Annu. Rev. Immunol.* 31: 285-316, 2013.

*** **Sompayrac L.** *How the Immune System Works*, 4th edition, chapters 3 and 4. Edit. Wiley-Blackwell, 2012.

** **Girard JB, Moussion C and Förster R.** HEVs, lymphatics and homeostatic immune cell trafficking in lymph nodes. *Nature Rev. Immunol.* 12: 762-73, 2012.

** **Hsieh CS, Lee HM and Lio CWJ.** Selection of regulatory T cells in the thymus. *Nat Rev Immunol.* 12: 157-67, 2012.

*** **Gonzalez FG, et al.** Trafficking of B Cell Antigen in Lymph Nodes. *Annu. Rev. Immunol.* 29: 215-33, 2011.

*Damaris Lopera H.
William Rojas M.
Luz Elena Cano R.*

*Beatriz Aristizábal B.
Luis Miguel Gómez O.*

10-I ¿QUÉ ES LA INMUNIDAD CELULAR?

La respuesta inmune celular constituye un sistema dinámico y articulado, encaminado a proteger al hospedero de patógenos que superen las barreras y mecanismos de defensa de la inmunidad innata y a eliminar o reprimir clones autorreactivos para evitar el desarrollo de respuestas autoinmunes. La inmunidad celular está mediada por la acción directa de los LsT y por las citoquinas que ellos liberan.

A lo largo de la evolución la inmunidad celular ha desarrollado las siguientes características: capacidad de discriminar entre lo extraño y lo propio, especificidad en el reconocimiento de diferentes Ags, capacidad de “enseñar” a otras células cómo mejorar sus mecanismos de defensa, especialización en la respuesta, y desarrollo de memoria inmunológica para guardar información de un primer contacto con un patógeno y poder desarrollar una respuesta más rápida si este vuelve a ingresar al organismo (tabla 10-1).

10-II CARACTERÍSTICAS DE LOS LsT

Como vimos en el capítulo de órganos linfoides, los precursores de los LsT se originan en la médula ósea e inician su maduración en el timo donde adquieren el TCR (*T-cell receptor*), receptor específico para el reconocimiento del Ag y se diferencian en subpoblaciones CD4 o CD8 positivas y entran en un proceso de selección para eliminar clones autorreactivos. Al salir del timo, los LsT terminan su maduración. Hasta tanto no establezcan contacto con el Ag que puedan reconocerse “vírgenes” migran constantemente a los órganos linfoides secundarios, en espera de que les sea presentado su Ag.

Los LsT son células pequeñas que miden entre 8-10 micras de diámetro y poseen un núcleo con heterocromatina densa que ocupa del 80 al 90% de su citoplasma. Cuando son activados por el estímulo antigénico, proliferan y se diferencian en varias subpoblaciones con funciones especializadas. Si expresan la molécula CD4, se convierten en LsT ayudadores, LsTh (*helper*) o LsT reguladores. Los LsTh, tienen la doble función de producir citoquinas y estimular a los LsB para generar Acs. Si los LsT expresan la molécula CD8 se convierten, al ser activados, en células efectoras citotóxicas capaces de destruir, por apoptosis, células tumorales o infectadas por virus. En la [figura 10-1](#) se presentan las principales moléculas de membrana que expresan los LsT y las diferentes subpoblaciones en las que se pueden diferenciar después de ser activados por un Ag.

10-III TCR

El TCR es un receptor de membrana sin segmentos intracitoplasmáticos, compuesto por dos cadenas, $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$. El TCR $\alpha\beta$ no reconoce el Ag en su forma natural, solo captura péptidos lineales que han sido procesados y presentados por moléculas HLA-I o HLA-II. Los péptidos presentados por las moléculas HLA-I son pequeños (8 a 10 aa) y tienen un origen intracelular mientras que los presentados por las moléculas HLA-II son un poco más grandes (13 a 25 aa) y tienen un origen extracelular. El TCR $\gamma\delta$ reconoce glicolípidos y fosfolípidos presentados por moléculas CD1.

Para transmitir las señales de activación, el TCR se asocia a una molécula llamada CD3, que

Tabla 10-1. Características de la inmunidad celular adquirida.

Características	Definición
Especificidad antigénica	Cada LT posee un receptor que reconoce un Ag determinado.
Diversidad	Desde el nacimiento poseemos LT específicos para cada uno de los Ag con los cuales posiblemente entremos en contacto a lo largo de la vida.
Expansión clonal	Cuando un LT es activado por el Ag correspondiente inicia un proceso de proliferación que genera muchos LT con el mismo receptor.
Especialización	Los LT vírgenes al ser activados por un Ag dan origen a las siguientes subpoblaciones con funciones definidas: Th1, Th2, Th9, Treg, Th17, Th22, Tfh, LTcx.
Memoria	Los LT guardan memoria del primer encuentro con su Ag desarrollando LT con un fenotipo especial que ante una segunda exposición al mismo Ag reaccionarán de inmediato e iniciarán una pronta y amplia respuesta contra él.

está integrada por 3 cadenas diferentes: gamma, delta y épsilon (γ , δ , ϵ), agrupadas como heterodímeros γ , ϵ o δ , ϵ . Adicionalmente al CD3, el TCR se asocia a un homodímero de cadenas ζ (CD247), cuya porción intracitoplasmática participa en la transmisión de señales de activación. Tanto las cadenas del CD3 como las cadenas ζ asociadas al TCR poseen en sus segmentos intracitoplasmáticos, motivos de activación dependientes de tirosina (ITAMs), que al ser fosforilados inician la activación de los LsT. La unión de las cadenas del TCR, con el CD3 y el CD247 conforma el complejo del TCR (figura 10-2).

Las cadenas $\alpha\beta$ del TCR son muy polimórficas, lo cual favorece el reconocimiento de una gran diversidad de péptidos. Cada cadena posee

un sector o dominio variable (V), uno constante (C) y un dominio de unión (J) que se interpone entre ellos. La cadena β tiene además un segmento de diversidad (D). Cada dominio V tiene tres sectores hipervariables conocidos como CDR-1, -2 y -3 (*complementarity-determining regions*) en donde la secuencia de aminoácidos es diferente entre un receptor y otro, generando gran diversidad de TCRs. Las regiones CDR3 se unen a la región central del péptido, representan la región más diversa del TCR y se consideran el principal determinante de la especificidad en el reconocimiento del Ag. El CDR1 también contribuye al reconocimiento del péptido, uniéndolo a través de sus extremos amino y carboxi-terminal. Las regiones del TCR que entran en contacto con el

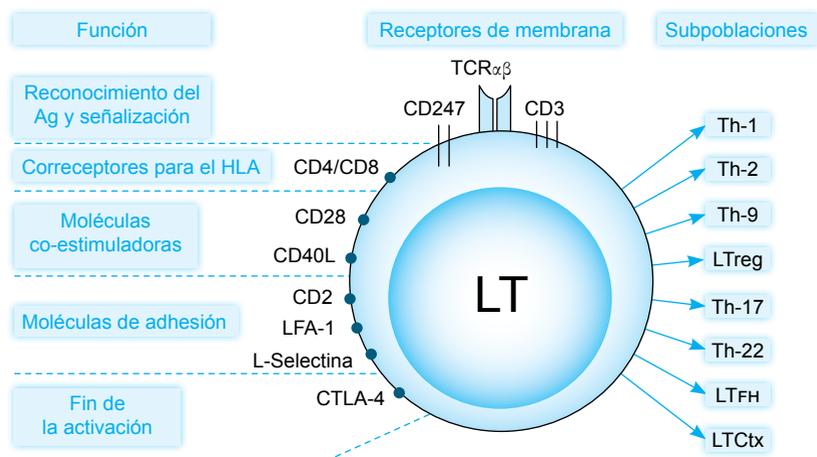


Figura 10-1. Principales moléculas de membrana de los LsT y diferentes subpoblaciones.

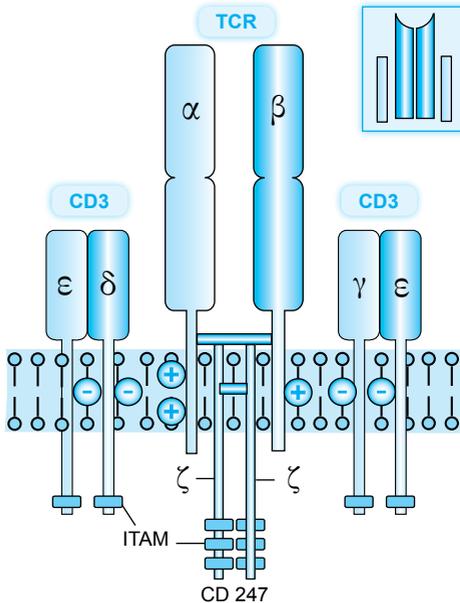


Figura 10-2. Complejo molecular del TCR. En el recuadro se observa un esquema simplificado que se empleará en otras figuras.

desarrollo de los LsT. Múltiples exones dispersos en el ADN genómico deben unirse y transcribirse para producir un TCR funcional. Este proceso ocurre de manera independiente para cada cadena comenzando con el rearreglo y recombinación de genes para la cadena β. Los genes que codifican para las cadenas del TCR están distribuidos en cuatro loci, los *TCRA* y *TCRD* en el cromosoma 14 y los *TCRB* y *TCRG* en el cromosoma 7. El locus para la cadena β tiene 42 segmentos génicos para la región (V), 2 de (D), 12 de (J) y 2 (C) mientras que el locus para la cadena α tiene 43 segmentos génicos para la región (V) y 58 para (J). La recombinación somática de estos segmentos génicos ocurre en el estadio doblemente negativo del desarrollo de los timocitos y está mediada por las enzimas codificadas por los genes *RAG-1* y *RAG-2*. La acción de nucleasas y ligasas, así como la adición o eliminación de nucleótidos, generan la gran variedad de TCRs presentes en nuestro organismo al momento de nacer. Se estima que la diversidad de TCRs en humanos puede llegar a 2×10^7 .

HLA corresponden principalmente al CDR-1 y -2 (figura 10-3).

El rearreglo de genes que conduce a la posterior expresión del TCR. Es esencial durante el

10-IV ¿CÓMO SE DESARROLLA LA INMUNIDAD CELULAR?

Para iniciar una respuesta inmune celular, el LT virgen (que no ha establecido contacto con su

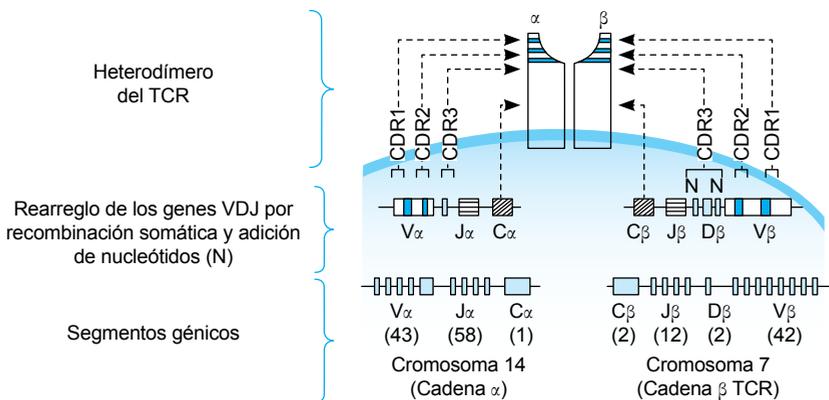


Figura 10-3. Origen de la diversidad de receptores de los LT, TCR. En el genoma humano hay unos 250 segmentos génicos agrupados en diferentes loci. La recombinación entre ellos genera las cadenas α y β que al unirse forman el TCR.

Ag) debe pasar por varias etapas, que toman de 7 a 14 días para desarrollarse. Son ellas:

- Búsqueda del Ag
- Activación de los LsT
- Expansión clonal del LT activado
- Diferenciación en subpoblaciones con funciones especializadas
- Migración hacia el sitio de la inflamación o infección

10-V BÚSQUEDA DEL AG

La migración constante de los LsT vírgenes hacia los órganos linfoides secundarios es imprescindible para el encuentro con el Ag que será presentado por una de las APCs. Para esto, los LsT vírgenes expresan de manera constitutiva la selectina L, molécula de adhesión que actúa en la unión inicial de los LsT al endotelio de las vénulas post-capilares de los ganglios o placas de Peyer que permiten el paso constante de los LsT que expresen constitutivamente las siguientes adreínas: PNAd (*peripheral node addressin*), o MAdCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), respectivamente. Las células endoteliales del resto de la vasculatura restringen o impiden la unión de linfocitos a menos que sus receptores sean inducidos por mediadores de la inflamación.

En los ganglios, los LsT establecen contacto pasajero con un gran número de DCs. En ausencia de su Ag el LsT no se detiene, mientras que en presencia Ag, la duración de la interacción con las DC que puede ser transitoria (3-11 min) o estable (varia horas) dependiendo de la afinidad con el Ag. La unión se hace estable por la alta densidad de moléculas como ICAM-1 en los DCs.

10-VI ACTIVACIÓN DE LOS LsT

Para que el proceso de activación de los LsT vírgenes sea exitoso y se logre su diferencia en células efectoras, es necesario la participación de dos señales: 1) interacción del TCR con el péptido presentado por el HLA y 2) señalización a través de moléculas coestimuladoras.

Como se mencionará más adelante, el microambiente de citoquinas que acompaña la acti-

lación del LT define el tipo de respuesta que se generará.

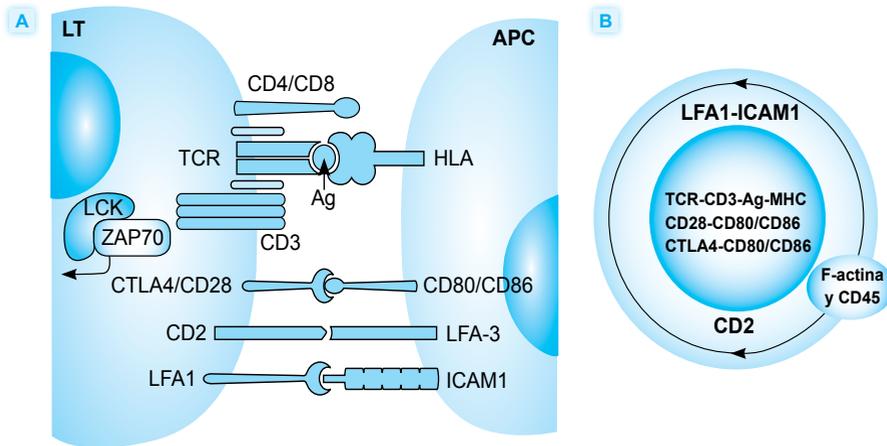
Primera señal de activación: reconocimiento del Ag

El reconocimiento del Ag por el TCR, induce la formación de “microclusters” de varios TCR que se acompaña de la reorganización y acercamiento de moléculas de membrana y proteínas de señalización hacia la zona de contacto con la DC. Esta zona de contacto entre las membranas del LT y la DC se conoce como **sinapsis inmunológica** y consiste en un complejo molecular altamente organizado y dinámico dividido en tres zonas concéntricas, llamadas región central, periférica y distal. La región central está compuesta por el complejo del TCR-antígeno-HLA-I/II, CD4/CD8, CD28-CD80/CD86, (lo que se conoce como señales primarias y secundarias de activación). La zona periférica la conforman principalmente las moléculas de adherencia LFA-1-ICAM-1, CD2-LFA-3, moléculas que, por su afinidad, mantienen y estabilizan la unión entre ambas células. La zona distal la conforman la F-actina y la fosfatasa CD45 (figura 10-4).

Después del reconocimiento del Ag, y de la formación de la sinapsis inmunológica, se inicia un proceso de señalización complejo que induce en el citoplasma para la activación simultánea de tres factores de transcripción: NFAT, AP-1 y NFκB.

En la figura 10-5 se presenta el proceso de señalización en sus diferentes pasos. Los diferentes pasos son:

1. Reconocimiento del Ag por el TCR.
2. La fosfatasa CD45 activa las tirosininasas Fyn y Lck asociadas a las cadenas ε del CD3 y a los correceptores CD4/CD8, respectivamente.
3. Una vez activadas, estas quinasas se autofosforilan y fosforilan los ITAMs de las cadenas ζ y del CD3, lo cual atrae la molécula ZAP-70.
4. La unión de ZAP-70 a la fosfolipasa C γ1 (PLC γ1) o a LAT da inicio de tres cascadas diferentes.
5. Una primera cascada se inicia cuando PLC γ1 convierte el fosfatidilinositol bifosfato (PIP2), en inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol



Traducido y modificado Nat Rev Imm. 3: 973-983, 2003.

Figura 10-4. A. Interacción entre un linfocito y una célula presentadora de Ag, moléculas correceptoras y coestimuladoras. B. Reubicación de moléculas en círculos concéntricos para formar las sinapsis inmunológicas.

(DAG). El IP₃ se difunde al citoplasma, y se une a los receptores del retículo endoplásmico, donde induce la liberación de los depósitos de Ca²⁺ hacia el citosol. El aumento intracelular de Ca²⁺ estimula a la enzima calmodulina, que es una serín/treonín-quinasa. La calmodulina activada, activa a su vez a la calcineurina, una fosfatasa que cataliza la desfosforilación del factor de transcripción nuclear NF-AT para permitir su ingreso al núcleo y activar la expresión de varios genes, más de 70 diferentes, el más importante de los cuales es el de la IL-2.

6. La segunda vía de señalización se inicia con la producción de DAG. El DAG activa la proteína quinasa C (PKC). Posteriormente, se da el reclutamiento del complejo IKK cuya activación requiere de las proteínas Carma1, Bcl10 y MALT1. La activación de las IKK quinasa permite la fosforilación de los inhibidores I κ B, que liberan el NF- κ B para permitir su ingreso al núcleo.
7. Una tercera cascada de señalización se inicia cuando ZAP-70 fosforila una proteína adaptadora conocida como LAT. LAT recluta varias proteínas que permiten una transferencia de nucleótidos de guanina de GDP a GTP para la activación de unas proteínas llamadas Ras.

Éstas inician una cascada de fosforilaciones hasta activar las quinasas activadoras de mitógenos (MAP quinasas), encargadas de activar el factor de transcripción AP-1 compuesto por las proteínas c-fos y c-jun, el cual se inicia en el núcleo la transcripción de genes.

8. Los factores de transcripción NFAT, AP-1 y NF- κ B generados por las tres vías mencionadas, inducen la expresión de genes, para iniciar la secreción de IL-2, de su receptor alpha de alta afinidad (IL-2R α), expresión de las integrinas, CD40L, Fas-L, liberación de vesículas secretoras y aumento de los niveles de proteínas antiapoptóticas.

Segunda señal de activación: coestimulación

Una molécula coestimuladora es aquella molécula de membrana que por si misma no es capaz de activar funcionalmente a los LsT, pero que puede amplificar o reducir de manera significativa la señalización inducida por el complejo del TCR. Las señales coestimuladoras positivas se conocen como la segunda señal de activación y son indispensables para potenciar la producción de IL-2 debido a que proporcionan un estímulo sostenido del factor de transcripción nuclear NF- κ B. La interacción entre estas moléculas inicia además señales antiapoptóticas que prolongan la vida del LsT, inician la

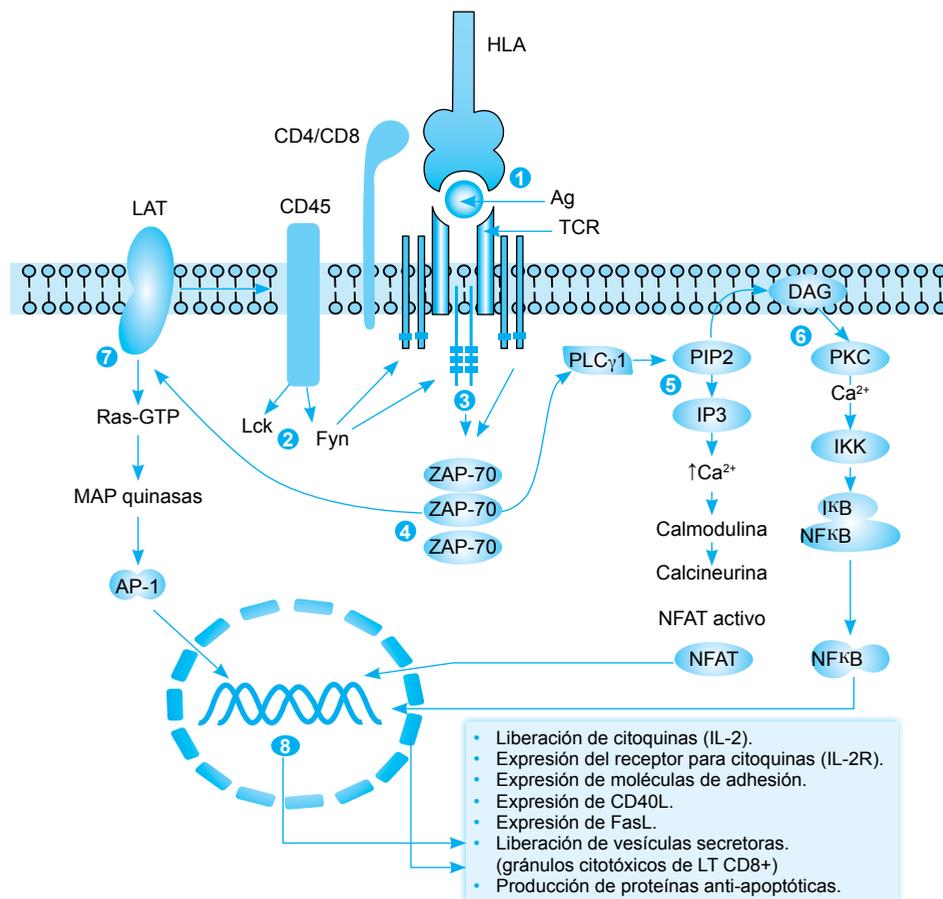


Figura 10-5. Vías de señalización del linfocito T que se inician con el reconocimiento de un Ag. Ver explicación en el texto.

expresión de moléculas de adhesión, inducen la producción de factores de crecimiento y de citoquinas que promueven la proliferación y diferenciación del LT.

En la **figura 10-6** se muestran las principales moléculas coestimuladoras de los LsT y sus respectivos ligandos en las APCs profesionales y no profesionales.

10-VII EXPANSIÓN CLONAL

En respuesta a las señales uno y dos de activación, el LT inicia la síntesis de la IL-2 y expresa de ma-

nera transitoria, el receptor de alta afinidad para ella (IL2R α o CD25). El CD25 se une a las otras cadenas del IL2R, la β (CD122) y la γ común (CD132); que aumenta la afinidad por la IL2 de 10 a 100 veces (**figura 10-7**).

La IL-2 actúa de manera autocrina y paracrina sobre los LsT activando la blastogénesis o expansión clonal que da origen a un gran número de LsT con un receptor idéntico al del LT con el cual se inició la expansión clonal capaz de reconocer únicamente el Ag que indujo su activación. La IL-15 e IL-21 también participan en este proceso de blastogénesis.

La fase de activación y expansión clonal de los LsT es seguida por una fase de muerte durante la

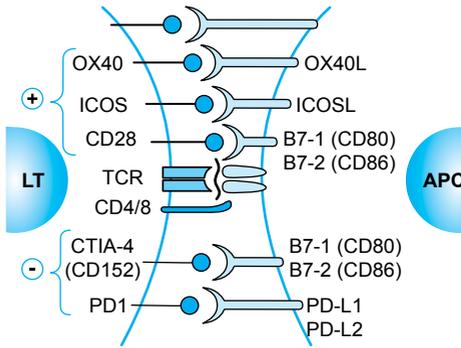


Figura 10-6. Moléculas coestimuladoras de los LsT.

cual un 90% de las células efectoras es eliminado por apoptosis. Los mecanismos que inducen esta fase de contracción o muerte incluyen interacciones

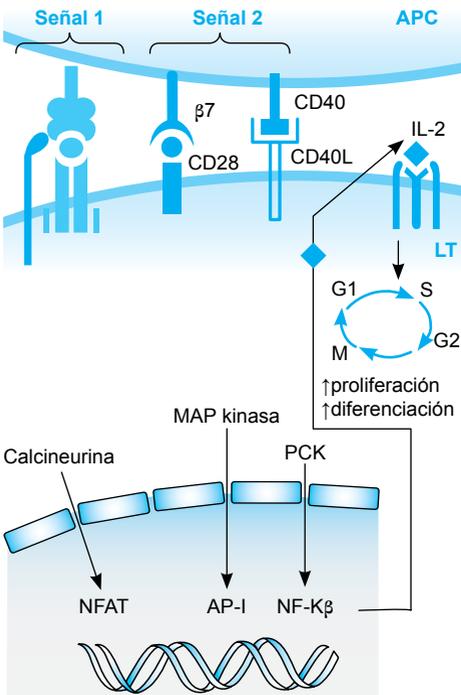


Figura 10-7. Activación de un linfocito T. La primera señal está dada por la presentación de un Ag, la segunda por la interacción de moléculas coestimuladoras, que inducen la producción de IL-2, citoquina que actuando autónomamente induce la proliferación y diferenciación del linfocito para generar un clon que reaccionará ampliamente pero exclusivamente con el Ag que inició la activación.

Fas- FasL, TNF y TNFR I y II, así como CD40-CD40L.

10-VIII GENERACIÓN DE SUB-POBLACIONES DE LsT CD4

La diferenciación de un LsT CD4 en distintas subpoblaciones o fenotipos celulares está determinada por: naturaleza y concentración del Ag; tipo de APCs; estado de activación; microambiente de citoquinas que acompaña la presentación antigénica; y presencia y cantidad de moléculas coestimuladoras.

En el capítulo anterior vimos las diferentes subpoblaciones de LsT que se generan dentro del timo. A continuación, veremos las que se generan a partir de los LsTCD4 fuera de ese órgano. Hasta hace poco se habían identificado cuatro fenotipos diferentes conocidos como Th1, Th2, Th17 y LsT reguladores (Treg), cada uno de los cuales secreta un perfil diferente de citoquinas. En los últimos años se han identificado nuevas subpoblaciones con funciones efectoras específicas. Son ellas Th9, Th22 y LsT_{FH} (*follicular T-helper*). En la figura 10-8 se pueden apreciar las citoquinas inductoras de cada fenotipo, los factores de transcripción responsables, las citoquinas y quimioquinas que cada una de ellas produce, así como mecanismos de defensa que ellas cumplen.

Th1. La diferenciación en células comienza con la secreción de IL-12, IL-18 e IFN α y β . Citoquinas que son liberadas por DCs y M ϕ s después de ser activadas, principalmente, por patógenos intracelulares. La IL-18 potencia la acción de la IL-12 en el desarrollo del fenotipo Th1. En general, la respuesta mediada por Th1 depende del factor de transcripción Tbet y la molécula STAT4. Estos LsT producen IFN γ , IFN α , IFN β , e IL-2. El IFN γ activa mecanismos microbicidas en los M ϕ s e induce en los LsB la producción de IgG2a. Los LsTh1 estimulan una fuerte inmunidad celular contra patógenos intracelulares. En condiciones anormales participan en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y de hipersensibilidad retardada.

La IL2 incrementa la expresión del factor de transcripción Tbet y del IL-12R β 2, para sostener el desarrollo de este fenotipo Th1.

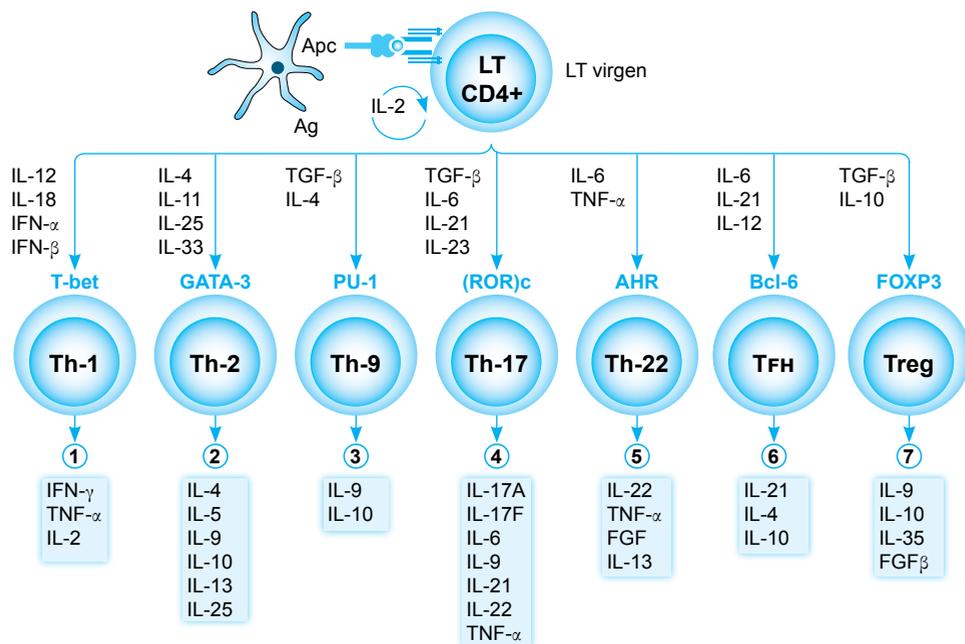


Figura 10-8. Subpoblaciones de LT CD4* En la parte superior se muestran las citoquinas que participan en el proceso de diferenciación de cada fenotipo. En la región central los factores de transcripción necesarios para la diferenciación y expresión de citoquinas. En los recuadros inferiores se mencionan las principales citoquinas producidas por cada subpoblación de LT CD4*. Figura tomada y adaptada de Nat Rev imm 10: 683-687, 2010. **1.** Defensa contra patógenos intracelulares, participa en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y en la DTH. **2.** Promueve el cambio de isotipo a IgE, el reclutamiento de mastocitos, eosinofilia, producción de moco e hiperrespuesta de las vías aéreas. **3.** Promueve el cambio de isotipo a IgE, el reclutamiento de mastocitos y producción de moco. **4.** Promueve la producción de quimioquinas y neutrofilia. **5.** Induce la producción de péptidos antimicrobianos. Promueve la proliferación de queratinocitos e inhibe su diferenciación. **6.** Induce formación de centros germinales, transformación de LB en células plasmáticas y producción de Ac. **7.** Regula la respuesta inmune. Inhibe la proliferación y activación de LT y DC e induce apoptosis en estas células.

Th2. La respuesta tipo Th2 es inducida por patógenos extracelulares y alérgenos. Se genera por efecto de las IL-4, IL-25, IL-33 e IL-11 secretadas por Mas, Eos y NKTs, citoquinas que inducen la activación intracelular de STAT-6 y del factor GATA-3 con lo cual, los Th2 inicia la secreción de las citoquinas del fenotipo h2 que son IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-25.

Los LTh2 inducen el cambio de isotipo de anticuerpos hacia IgE, a través de la IL-4. La IgE, por su parte, activa células del sistema inmune innato como Bas y Mas e induce su degranulación y liberación de histamina, heparina, proteasas, serotonina, citoquinas y quimioquinas. Estas moléculas generan contracción del músculo liso,

aumento de la permeabilidad vascular y reclutamiento de más células inflamatorias. Los LTh2 también migran al pulmón y al tejido intestinal donde reclutan Eos (a través de la secreción de la IL-5) y de Mas (a través de la IL-9) y genera eosinofilia tisular e hiperplasia de Mas. Al actuar sobre las células epiteliales y músculo liso, por medio de IL-4 e IL-13, los LTh2 inducen producción de moco, metaplasia de las células de Goblet, incrementando la respuesta de las vías aéreas o hipersensibilidad que se observa en las enfermedades alérgicas.

En los LsTh2, la IL-2 induce la expresión de IL4R α y mantiene el locus de los genes Il4 e Il13 en una configuración accesible durante las últimas

etapas de la diferenciación de estas células, ayudando así a la conservación de este fenotipo.

Th9. Surgen por efecto del TGF β e IL-4. Producen IL-9 e IL-10. El principal efecto de la IL-9 es sobre los Mas, en los que promueve el crecimiento y la producción de IL-1 β , IL-6, IL-13 y TGF- β . La IL-9 no es exclusiva de esta subpoblación celular, también la liberan los LsT Th2, Th17, Treg, Mas y NKT. En procesos alérgicos y en infecciones por helmintos la IL-9 estimula la liberación de productos de los Mas e induce de manera indirecta, a través de la IL-13 e IL-5, la producción de moco, eosinofilia, hiperplasia del epitelio y contracción muscular.

Th17. Se generan por la acción conjunta de la IL-6, IL-21, IL-23 y TGF- β . La IL-6 activa en los LsT vírgenes la producción autocrina de IL-21. El TGF- β , en sinergismo con la IL-21, induce el factor de transcripción nuclear (ROR) γ que inicia la producción de IL-17A e IL-17F. La IL-23 es esencial para la supervivencia y activación de los Th17 después de su diferenciación.

Las células Th17 se encuentran principalmente en las mucosas pulmonar y digestiva. Producen IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-9, IL-21, IL-22, TNF y CCL20. La IL-17, en sinergismo con el TNF, promueve la expresión de genes que amplifican el proceso inflamatorio y se une a un receptor en las células mesenquimatosas como fibroblastos, células epiteliales y endoteliales, para promover la liberación de quimioquinas y de mediadores de la inflamación como IL-8, MCP-1, G-CSF y GM-CSF. Los Th17 atraen PMNs al lugar de la infección y estimulan la producción de proteínas antimicrobianas. En sinergismo con la IL-22 inducen la producción de defensinas. El ambiente inflamatorio generado por esta subpoblación de LsT se asocia a las enfermedades que tienen un componente inflamatorio importante como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, asma bronquial y rechazo de trasplantes.

Th22. Se generan por la acción conjunta de la IL-6 y el TNF con la participación de las DCs plasmocitoides. Se caracterizan porque secretan de IL-22 y TNF. El perfil transcripcional de es-

tas células incluye genes que codifican para FGF (*Fibroblast growth factor*), IL-13 y quimioquinas implicadas en angiogénesis y fibrosis. En la piel, la IL-22 induce péptidos antimicrobianos, promueve la proliferación de queratinocitos e inhibe su diferenciación, lo que sugiere un papel en la cicatrización de heridas y en los mecanismos de defensa naturales. Las células Th22 expresan CCR4, CCR6 y CCR10 que les permiten infiltrar la epidermis en individuos con trastornos inflamatorios de la piel. Participan en las enfermedades de Crohn, y psoriasis. El principal factor de transcripción asociado a este fenotipo es el AHR.

LT_{HH}. Se denominan LsT ayudadores foliculares y en su desarrollo intervienen la IL-6, IL-12 e IL-21. Se caracterizan por la expresión sostenida de CXCR5 y la pérdida de CCR7 lo cual las retiene en los órganos linfoides secundarios en donde se dirigen hacia la zona de LsB que expresan CXCL13. Al establecer contacto con ellos inducen: formación de centros germinales; transformación de LsB en células plasmáticas; producción de anticuerpos con diferentes isotipos; y producción de LsB de memoria.

Entre todas las subpoblaciones de LsT, los LsT_{HH} expresan el TCR con la mayor afinidad por el Ag y abundante cantidad de moléculas coestimuladoras como ICOS y CD40L. Además, expresan el factor de transcripción BCL-6 y citoquinas como IL-21, IL-4 e IL-10 que inducen la diferenciación de LsB en células productoras de Acs (figura 10-9).

LTreg. Las células T reguladoras presentan el fenotipo CD4+CD25+ y representan del 5% al 10% de los LsT CD4 en sangre periférica. Expresan constitutivamente marcadores como el CTLA-4, el receptor α de la IL-2 (CD25), OX-40 y L-selectina. Son consideradas anérgicas por no secretar la IL-2, lo que las hace dependientes de la IL secretada por otras células. Por su mecanismo de acción y origen, representan una población heterogénea de células, que se divide en dos: LsTreg naturales de origen tímico y LsTreg inducidos o diferenciados en la periferia.

Los LsTreg naturales son CD4+CD25^{high} y expresan constitutivamente el factor de transcripción FOXP3, el cual es esencial para su desarrollo.

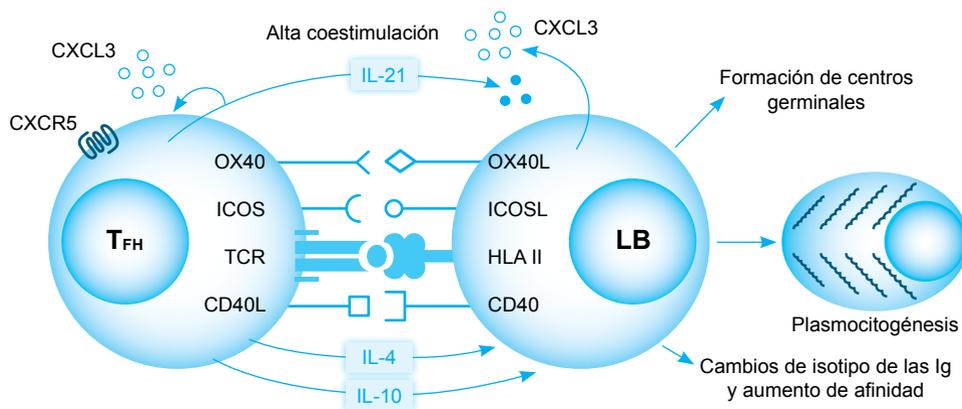


Figura 10-9. Funciones de los T_{FH} . Esta subpoblación celular expresa más moléculas coestimuladoras que otras subpoblaciones y un TCR con mayor afinidad por el Ag. El T_{FH} permanece en los órganos linfoides y estimula los LB a formar centros germinales y a diferenciarse en células productoras de Ac. Figura tomada y adaptada de *Nat Rev Imm* 9: 757-766, 2009.

Las células $CD4+CD25-FOXP3^-$ de la periferia pueden diferenciarse hacia $LsTreg$ en presencia de IL-10 y $TGF-\beta$ y por la interacción con DCs. En contraste, la diferenciación de estas células es inhibida cuando las DCs maduras producen IL-6.

La presencia de $LsTreg$ es esencial para prevenir el desarrollo de enfermedades autoinmunes y evitar procesos y alergias. También, son esenciales en la inducción de tolerancia a trasplantes alogénicos, así como, y hacia el feto durante el embarazo. Estas células inhiben la activación, proliferación y funciones efectoras de un amplio rango de células que incluyen $CD4$ y $CD8$ que escapan a la selección negativa del timo, NK, NKT, LB y APC. Como un arma de doble filo, los $LsTreg$ también pueden inhibir respuestas antitumorales, lo cual favorece el desarrollo de algunos tumores (tabla 10-2).

Los mecanismos de acción de los $LsTreg$ se resumen en la figura 10-10 se dividen en mecanismo de consumo de IL-2, los dirigidos a las células

T (producción de citoquinas, consumo de IL-2 y citólisis) y los dirigidos contra las APCs (disminución de la coestimulación, y de la presentación de Ags). Los principales mecanismo por los cuales los $LsTreg$ ejercen su funciones son:

- Modulación de la función de las DCs a través del receptor inhibitor $CTLA-4$, a través del cual se induce la producción de una enzima llamada IDO (*indolamina deoxigenasa*), que degrada el triptófano, transformándolo en metabolitos proapoptóticos llamados kinureninas. La disminución de este aminoácido esencial y el aumento de las kinureninas, inhibe la activación de los LsT e induce su apoptosis.
- Liberación de moléculas reguladoras como IL-10, $TGF-\beta$, IL-35 y adenosina, las cuales inhiben la secreción de citoquinas propias de los fenotipos $Th1$, $Th2$ y $Th17$.
- Inducción de apoptosis, gracias a contacto directo con las células blanco que permite el

Tabla 10-2. Funciones de los $LsTreg$.

Efectos favorables	Efectos perjudiciales
<ul style="list-style-type: none"> • Controlan la homeostasis de los LT. • Previenen enfermedades autoinmunes. • Inducen tolerancia a trasplantes. • Evitan el rechazo inmunológico del feto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interfieren negativamente en la respuesta inmune contra tumores. • Interfieren en la respuesta inmune efectiva contra enfermedades infecciosas. • Disminuyen la intensidad de la respuesta inducida por vacunas.

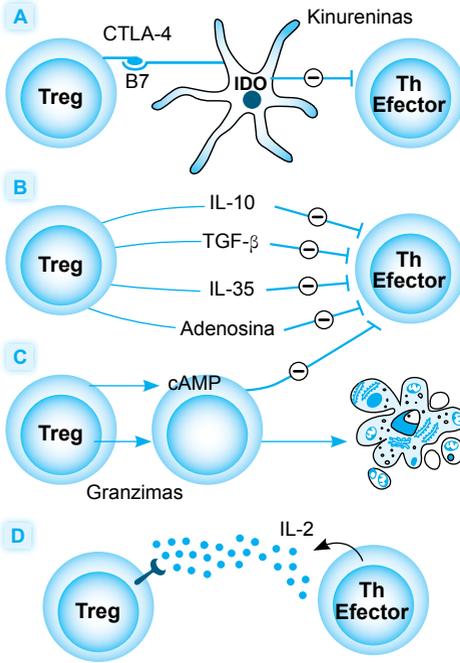


Figura 10-10. Mecanismos de acción de los LsTreg.

traspaso de cAMP para la liberación de granzimas y perforinas.

- Hacer que los LsT acepten la IL-2 producida por otras células ya que ellos no la producen pero que se requiere para la expansión clonal.

Por su capacidad de regular la respuesta dependiente de los LsT, se estudia la posibilidad de emplearla con fines terapéuticos en: enfermedades autoinmunes, trasplantes de órganos sólidos; y aminorar las manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple y alergias.

Mutaciones en *FOXP3* dan lugar a la aparición del síndrome IPEX, (*immunodesregulation, poliendocrinopathy, enteropathy, X linked syndrome*) porque hay alteración en la caja P3, necesaria para la generación de los LsTreg.

Coexistencia, predominio y exclusión de fenotipos. Las citoquinas producidas por las células Th1 y Th2 actúan como reguladores o inhibidores

de las subpoblaciones opuestas, es decir, la IL-4 favorece el fenotipo Th2 y limita la respuesta Th1 al disminuir la expresión de la cadena β del receptor para la IL-12. Por el contrario, el $IFN\gamma$ favorece el fenotipo Th1 y limita la respuesta Th2. Por lo tanto, usualmente se observa el predominio de uno de ellos (figura 10-11).

La subpoblación Th17 es inhibida por la acción de la IL-4 y del $IFN\gamma$ que actúan disminuyendo la expresión del receptor para la IL-23.

10-IX LINFOCITOS T CD8

Cuando un LsTCD8 desarrolla sus funciones efectoras se convierte en un LT citotóxico (LTctx) capaz de atacar directamente y destruir células malignas o aquellas infectadas por un virus. Para ejercer su función, el LTctx induce apoptosis en sus células blanco mediante la liberación de gránulos citolíticos, o por medio de la expresión de ligandos para receptores de muerte como el FasL (CD95) (figura 10-12).

Los gránulos citolíticos de los LsT contienen las siguientes proteínas:

Perforinas o citolisinas. Proteínas que se polimerizan en la membrana plasmática de la célula blanco para producir poros que permiten la entrada de agua y generan un desequilibrio osmótico en la célula y el paso de granzimas.

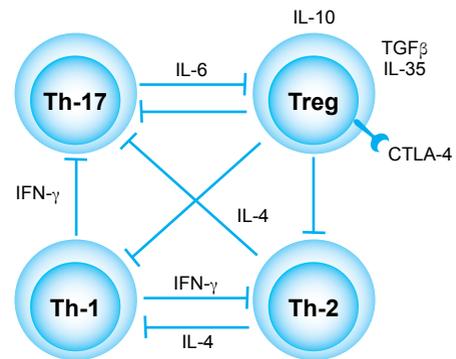


Figura 10-11. Exclusión entre fenotipos. Las citoquinas de algunas subpoblaciones celulares regulan negativamente la producción de citoquinas por otro fenotipo.

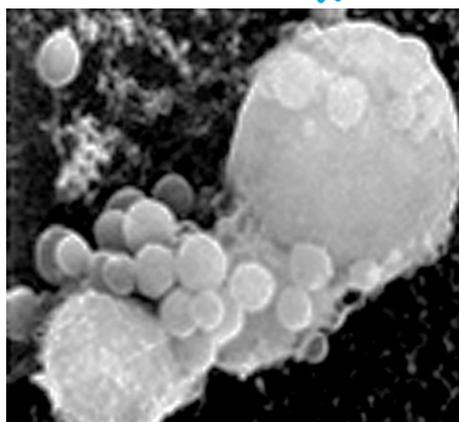
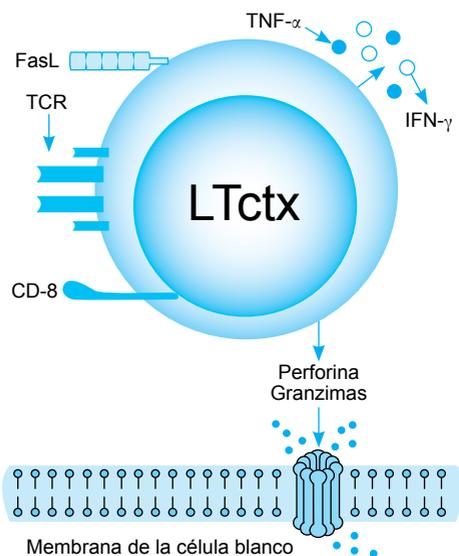


Figura 10-12. Linfocitos citotóxicos. El esquema superior muestra cómo las perforinas se polimerizan sobre la membrana de la célula blanco formando microtúbulos por los cuales penetran las granzimas. La fotografía al microscopio electrónico muestra el contacto de un LTctx con una célula tumoral, la de mayor tamaño, y cómo ésta muere por apoptosis. Cortesía del Dr. A. Liepins del Sloan Kettering Institute, New York.

Granzimas o fragmentinas. Proteasas que actúan en las mitocondrias y fragmentan el ADN.

Granulolisinas. Participan en la degradación de lípidos de membrana.

Liberan IFN γ y el TNF, importantes en la defensa contra infecciones virales y en el control de la proliferación de células tumorales

Calreticulina y catepsina G. Inhibidores de perforinas. Protegen al LsTctx de la autólisis.

10-X FINALIZACIÓN DE LA ACTIVACIÓN

Cuando la respuesta inmune ha cumplido su labor de defensa, es desactivada por la producción de IL-10 y la generación de LsTreg que frenan a los LsTh1 y LsTh2. Otro mecanismo de desactivación está controlado por la molécula **CTLA-4, (CD152)** que induce rápidamente tolerancia periférica y anergia los LsT después de que sean estimulados a través de sus TCR.

La CTLA-4 posee una afinidad 1.000 veces mayor por las CD80 y CD86 que la CD28, por lo que desplaza la acción de esta última, disminuyendo la coestimulación y transmitiendo señales de inhibición. El CTLA-4 es un regulador negativo de la respuesta de los LsT. Rebaja la producción de varias citoquinas, especialmente de la IL-2, con lo cual frena la progresión del ciclo celular. En el capítulo 15 estudiaremos los demás mecanismos de regulación negativa de la respuesta inmune.

10-XI DESARROLLO DE MEMORIA INMUNOLÓGICA

Los LsT de memoria surgen como subpoblaciones diferenciadas a partir de la proliferación de los LsT vírgenes durante una respuesta primaria. Son células pequeñas que permanecen en reposo (fase G0 del ciclo celular) durante mucho tiempo, con lento recambio celular. Presentan un fenotipo de célula activada y en general, poseen el mismo tipo de moléculas de membrana que los LsT efectores. De hecho, los LsT de memoria y los LsT efectores son difíciles de distinguir entre sí, salvo que los primeros están en fase G0.

Después de un segundo reto por el Ag que indujo su aparición, los LsT memoria sufren una segunda expansión clonal, la cual, es más rápida e intensa que la respuesta primaria en las secreción-citoquinas que participan en la eliminación al patógeno. Ello se debe en parte a que poseen menos

requerimientos para ser activadas, retienen complejos activos de ciclinas presintetizados y ensamblados en el citoplasma, lo cual reduce el tiempo entre el reconocimiento del Ag y la división celular. Por otro lado, el locus del IFN γ está permanentemente demetilado, lo cual significa que una vez se encuentre con el Ag, esta citoquina se producirá rápidamente y en mayor cantidad.

Los LsT de memoria expresan un número creciente de proteínas antiapoptóticas, se reproducen lentamente y pueden vivir por meses o años sin necesidad de recibir un estímulo antigénico. Requieren de la acción de la IL-7 para la cual expresan un receptor de gran avidéz, el CD127. La IL-15 induce la expresión de factores antiapoptóticos.

El mecanismo por el cual se generan las células T de memoria ha sido un enigma, sin embargo se propone que la interacción CD40-CD40L es el principal mecanismo para la generación de LsT CD8 de memoria. El mecanismo para la generación de LsT CD4 de memoria no ha sido esclarecido aún debido a la dificultad para aislar este tipo de células y diferenciarlas de las efectoras, sin embargo, parece que algunos de los LsT CD4 al ser activados pierden en su membrana la molécula CD45RA y la selectina L y adquieren las CDw29 y CD45RO.

Los LsT ayudadores son necesarios para la generación de memoria inmunológica.

La producción de IL-15 e IL-7 antes y durante la fase de contracción de los LsT, favorece la producción de LsT de memoria. Además, su presencia después de la eliminación del patógeno, es importante para el mantenimiento de estas células, debido a que actúan como factores de crecimiento y supervivencia para los LsT. La IL-7 aumenta y sostiene la producción de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, mientras que la IL-15 permite un recambio lento de las células de memoria.

LECTURAS RECOMENDADAS

*** www.copewithcytoquines.de Enciclopedia de las citoquinas. Describe con profundidad sus características, acciones biológicas, usos terapéuticos. Con enlaces a otros sitios web sobre inmunología.

- *** **Scmitt E, Klein M and Bopp T.** Th9 cells, new players in adaptive immunity. *Trends in Immunology*; 35: 61-8, 2014.
- ** **Brownlie RJ, Zamoyska R.** T cell receptor signalling networks: branched, diversified and bounded. *Nature reviews Immunology*; 13: 257-69, 2013.
- ** **Chen L, Flies DB.** Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nature reviews Immunology*; 13: 227-42, 2013.
- * **Cox MA, Kahan SM, Zajac AJ.** Anti-viral CD8 T cells and the cytokines that they love. *Virology*; 435: 157-69, 2013.
- *** **Arbone FR and Heath WR.** Memory T cell Subsets, Migration Patterns, and Tissue Residence. *Annu. Rev. Immunol*; 31: 137-61, 2013.
- *** **Ramiscal RR, Vinuesa CG.** T-cell subsets in the germinal center. *Immunol Rev. Mar*; 252(1): 146-55, 2013.
- ** **Tangye SG, Ma CS, Brink R, Deenick EK.** The good, the bad and the ugly – T_{FH} cells in human health and disease. *Nat Rev Immunol. Jun*; 13(6): 412-26, 2013.
- * **Schmetterer KG, Neunkirchner A, Pickl WF.** Naturally occurring regulatory T cells: markers, mechanisms, and manipulation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*; 26: 2253-76, 2012.
- * **Boyman O, Sprent J.** The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nature reviews Immunology*; 12: 180-90, 2012.
- ** **Girard JP, Moussion C, Forster R.** HEVs, lymphatics and homeostatic immune cell trafficking in lymph nodes. *Nature reviews Immunology*; 12: 762-73, 2012.
- ** **Dustin ML, Depoil D.** New insights into the T cell synapse from single molecule techniques. *Nature reviews Immunology*; 11: 672-84, 2011.
- ** **O'Shea JJ, Lahesmaa R, Vahedi G, Laurence A, Kanno Y.** Genomic views of STAT function in CD4+ T helper cell differentiation. *Nat Rev Immunol. Apr*; 11(4): 239-50, 2011.

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Beatriz Aristizábal B.*

*Luis Miguel Gómez O.
Damaris Lopera H.*

11-I CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS LsB

En el capítulo anterior estudiamos la inmunidad celular. El otro componente de la respuesta inmune adquirida, o específica es la humoral que se caracteriza por la respuesta de los LsB a la presencia de un Ag, y se caracteriza por la producción de Acs.

Origen. Los LsB-2, que en adelante llamaremos simplemente LsB, se originan en la médula ósea en donde inician su maduran y adquieren el receptor para un Ag determinado genéticamente, o BCR. El número total de Ls en el organismo es de 10^{12} . Cada segundo entran a la circulación 5×10^6 el 30% de los cuales son LB. Diariamente se producen cerca de un millardo de LsB. Número es similar al de neuronas y células hepáticas.

En la médula los LsB pierden la molécula CXCR4 que los mantienen retenidos en la médula, y salen al torrente circulatorio como Ls transicionales que terminan su maduración en la periferia e ingresan luego a los órganos linfoides secundarios, en donde “estarán atentos” a que las células dendríticas foliculares les presenten el Ag que pueda ser reconocido por su BCR específico. En la **figura 11-1** se puede apreciar las características generales de un LB.

Receptor para Ags de los LsB, BCR. Todo LB maduro posee en su membrana de 0,5 a 1,5 por 10^5 moléculas de IgM que se fijan a ella por medio de su porción Fc. Los segmentos variables de las cadenas pesadas y livianas, forman una “pinza” que se orientan hacia el medio ambiente de la célula, para buscar “su” Ag. El BCR de cada LB puede reconocer únicamente un Ag específico y ningún

otro, proceso de selección que se denomina selección clonal (**figura 11-2**).

El BCR actúa como una “antena” que detecta el Ag que sea compatible con el él. Consta de dos partes, la molécula de IgM que mira hacia el exterior y captura “su” Ag pero que no puede transmitir mensajes al interior del LB. La otra parte está



Gerald M. Edelman (1929), Premio Nobel 1972, compartido con Porter. Estableció la estructura tridimensional de la molécula de IgG. **Susumu Tonegawa** (1938), Premio Nobel en 1987 por sus trabajos sobre el origen de la diversidad de los Ac, gracias a la redistribución de los genes. **Rodney R. Porter** (1917), Premio Nobel 1972 por sus trabajos encaminados a establecer la estructura química de las Ig por medio de la fragmentación química. **Paul Ehrlich** (1854-1915). Premio Nobel en 1908. Sus trabajos en inmunología “aclararon muchos conceptos en inmunidad humoral”. Discípulo de Koch, estudió la respuesta de producción de Ac y participó en la preparación de antiseros protectores.

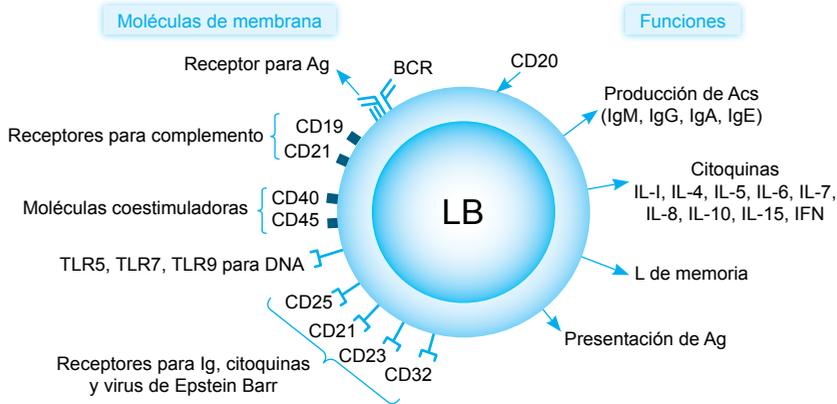


Figura 11-1. Características de los LB. A la izquierda las moléculas de membrana. A la derecha las principales funciones.

integrada por dos moléculas accesorias, $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, que se asocian con las cadenas pesadas de la IgM , y que se sumergen en el citoplasma de la célula y transmiten el mensaje de que la IgM ha captúralo un Ag. El segmento intracitoplasmático de las dos moléculas mencionadas, posee un dominio de activación basado en tirosina conocido como **ITAM** (*Immunoreceptor tyrosine-based activation motif*), encargado de transmitir el mensaje (figura 11-3). El ITAM activa una quinasa de tirosina con lo que se

inicia la señalización requerida para su transformación final del LB en célula plasmática productora de Acs.

En la membrana de cada LB hay unos 100.000 BCRs. Cuando reconocen su Ag, forman complejos que se agrupan en un polo de la célula (*caping*) y son luego interiorizados para facilitar el procesamiento del Ag cuyo péptido más inmunogénico es seleccionado para ser luego presentado a los LsT, como se muestra en la figura 8-8, del capítulo 8.

Además del BCR, los LsB expresan en su membrana, moléculas de otra inmunoglobulina, la IgD , cuya función es la de evitar que el LB se

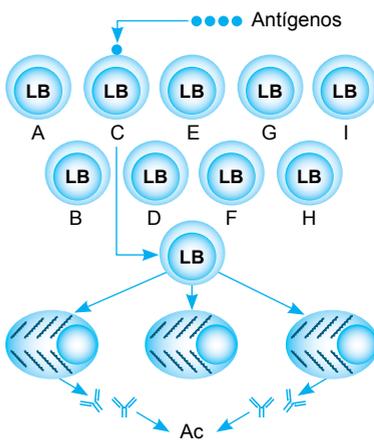


Figura 11-2. Selección clonal. Para reconocer cada Ag hay un LB programado. Al hacerlo, se activa y prolifera generando un clon, que al transformarse en células plasmáticas producirá Ac contra ese Ag.

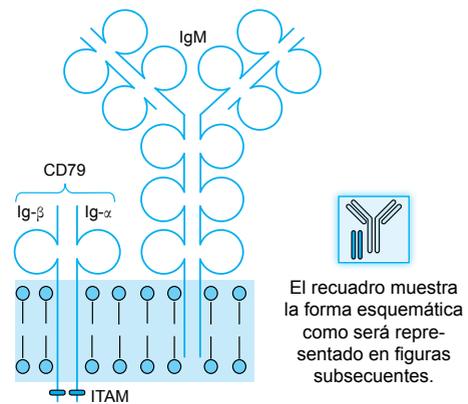


Figura 11-3. Estructura molecular del receptor de los LsB para Acs.

haga tolerante al Ag que capture la IgM. La tolerancia que el sistema inmune adquiere durante la vida fetal, frente a los Ags propios del hospede, parece deberse a que los LsB del feto carecen de IgD.

Los LsB maduros pueden reconocer dos clases de Ags, los conocidos como timo dependientes que serán presentados por LsT y los timo independientes, que son reconocido directamente, sin ayuda de LsT.

Otras moléculas de membrana de los LsB. Como se puede apreciar en la figura 11-

1, los LsB poseen receptores para las siguientes moléculas: factores del complemento, (CD19 y CD21); DNA, (TLR9); diferentes clases de Acs o inmunoglobulinas; varias citoquinas, como CD25 para la IL-2; virus de Epstein-Barr, (CD21); y moléculas de adherencia, (ICAM-I e ICAM-2); y moléculas HLA-II presentadoras de Ags. Además, y como aparece en la tabla 11-1 posee distintas moléculas CDs con funciones específicas.

En los ganglios, además de las células del estroma, hay otras de gran importancia, las **células dendríticas foliculares, FDC** que gracias a poseer

Tabla 11-1. Moléculas CDs de la membrana de los linfocitos B.

Categoría	CD	Función
Maduración y proliferación	CD19	Correceptor del BCR.
	CD20	Regulación de los LsB.
	CD10	Participa en la maduración de los LsB.
	CD38	Propicia la proliferación de los LsB.
	CD135	Receptor para factores de crecimiento.
	CD179	Diferenciación temprana de LsB.
Circulación	CD50	Une los LsB al ICAM-3.
	CD57	Une a los LsB polisacáridos de membranas.
	CD197	Ligando para CCR7.
	CD49	Los une a laminina, fibronectina y colágeno.
Reconocimiento de Ags	CD1s	Les presta Ags lipídicos.
	CD19	Correceptor del BCR.
Activación y regulación	CD20	Regula la activación de los LsB.
	CD23	Regula la síntesis de IgE.
	CD25	Receptor para la IL-2.
	CD27	Molécula coestimuladora.
	CD30	Estimula la proliferación de los LsB.
	CD32	Receptor para IgG.
	CD50	(ICAM-3) se une a integrinas.
	CD80	(B7-1) molécula coestimuladora.
	CD86	(B7-2) molécula coestimuladora.
Receptores para complemento	CD21	(CR2) Receptor para C3d.
	CD35	(CR1) Receptor para C3b y C5b.
	CD88	Receptor para C3a y C5a.
Receptores para citoquinas	CD119	Receptor para IFN γ .
	CD121	Receptor para IL-2.
	CD124	Receptor para IL-4.
	CD125	Receptor para IL-5.
	CD126	Receptor para IL-6.

los receptores CR1 para el complemento y Fc para toda clase de Igs, pueden atrapar complejos inmunes (moléculas formadas por la unión de Ag con un factor del complemento o con un Ac) y presentárselos a los LsB de los folículos linfoides.

11-II INGRESO DE LOS LSB A LOS ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOSK

Los LsB maduros son llamados por CXCL13, conocida como factor quimioattractante de los LsB, generada en los folículos linfoides de los ganglios linfáticos. Las moléculas LFA-1 e ICAM-1 les permiten adherirse al endotelio vascular de las venas poscapilares, para poder pasar del torrente circulatorio al parénquima de estos órganos y buscar si a ellos ha llegado su Ag. Si no lo encuentran, salen

nuevamente al torrente circulatorio para ir a otros ganglios y continuar la búsqueda. Si pasados dos o tres días no encuentran el Ag, mueren por apoptosis. Si lo encuentran se localizan en los folículos linfoides en donde entran en un proceso de activación que veremos a continuación. En la **figura 11-4** se describe el ingreso de los Ags al ganglio linfático y su encuentro con los LsB.

11-III ACTIVACIÓN DE LOS LB

La activación de un LB se inicia con la presentación del Ag por alguna de las siguientes células: DCs, Mø, LsT o células dendríticas foliculares. Esta activación es seguida por la proliferación y transformación de los LsB en célula plasmática productora de Acs contra el Ag. El LB activado aumenta su tamaño, incrementa su movilidad y ac-

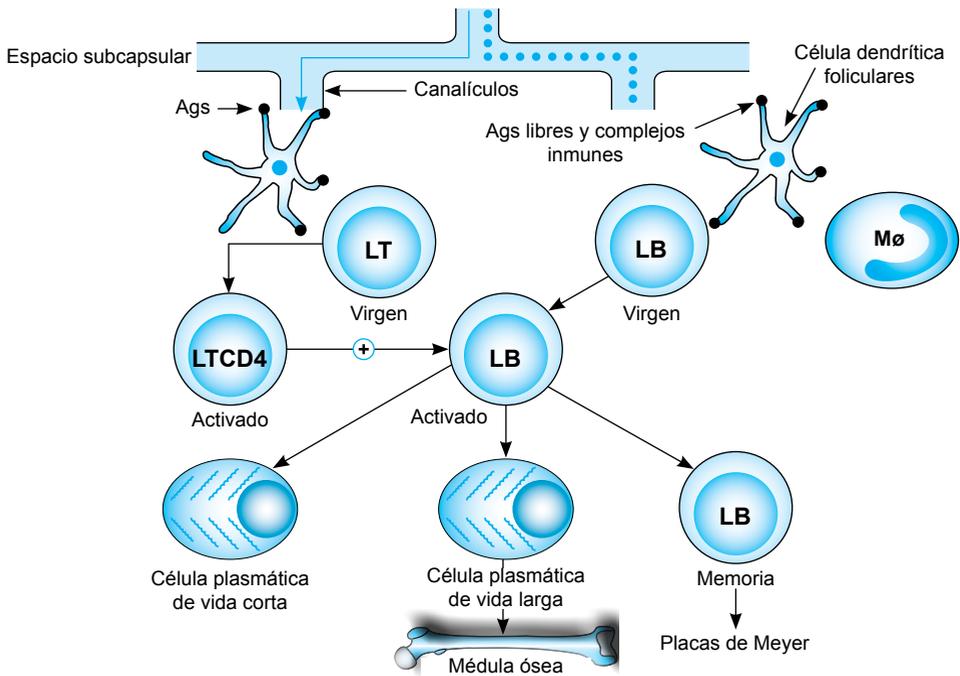


Figura 11-4. Activación de LsB dentro de un ganglio linfático. Los Ags libres o que hacen parte de un complejo inmune (Ag-complemento, o Ag-Ig) entran al ganglio por los canales linfáticos y son transportados a los folículos linfoides por canaliculos especiales. En los folículos son capturados por las células dendríticas foliculares que los presentan a los LsB vírgenes cuyo BCR sea específico para el determinado Ag. Estos los procesan y presentan a los LsTCD4 que, al ser activados inducen la transformación de los LsB en células plasmáticas productoras de Acs contra el Ag y en células de memoria.

tiva su ciclo de reproducción celular para generar un clono de LsB con el mismo BCR del LB original.

Estos procesos se cumplen gracias a la formación de un microambiente en el cual hay una reorganización de moléculas de membrana, activación del citoesqueleto y envío de mensajes al núcleo para inducir la activación de diferentes genes encargados de la producción de Acs y citoquinas.

La unión BCR-Ag induce la expresión de CCR7 que facilita una respuesta a un gradiente de la CCL21 que promueve la movilización de los LsB hacia la zona T de los órganos linfoides secundarios.

Para facilitar la comprensión de cómo es el proceso de activación de un LB, se incluyen entre paréntesis un número que corresponde al paso que se ilustra en la [figura 11-4](#): (1) el Ag es reconocido por el BCR; (2) una fosfatasa, la CD45, remueve el grupo fosfato de las moléculas Fyn, Lyn y Blk; (3), los ITAMs de las porciones intracitoplasmáticas de las cadenas Ig- α e Ig- β al ser fosforiladas por la molécula Lyn dan lugar a; (4) la activación de otras moléculas como BLNK (*B cell linker*), con lo que se inicia una vía de señalización que activa una cadena que genera las moléculas AP-1 y NF- κ B; (5) estas moléculas ingresan al núcleo para activar los genes requeridos para la producción de Acs y de citoquinas; (6) simultáneamente las moléculas de membrana CD19 y CD21 se aproximan al complejo BCR, la CD19 activa el citoesqueleto del L y la CD21 reconoce el factor C3d del sistema del complemento, reconocimiento que incrementa la producción de Acs; (7) las moléculas BLNK y PLC γ 1 actúan sobre la PIP2 (*fosfatidil inositol 4,5 fosfato o PIP2*) para generar la; (8) IP3 (*inositol trifosfato*) y la DAG (*diacetilglicerol*) que incrementan la entrada de calcio; (9) una vez el LB se ha transformado en célula plasmática y la producción de Acs llega a los niveles óptimos, se activa la molécula de membrana CD22 que por medio de sus moléculas ITIM desencadena un proceso de desactivación de los ITAMs mencionados en la etapa.

11-IV FORMACIÓN DE CENTROS GERMINALES, CG

Con el empleo del microscopio de dos fotones ha sido posible, en tiempo real y sin hacer corte en los ganglios, seguir el curso de los LsB una

vez han sido activados. Se ha observado que tienen gran movilidad para buscar contacto con las células que les presentan el Ag. Si logran establecer contacto con él, expresan de inmediato la molécula S1P1, que les impide retornar a la circulación.

Pocos días después de haber capturado un Ag dentro del ganglio, tanto el LT como el LB expresan CXCR2, receptor para BLC, (*B lymphocyte chemoattractant*) con lo cual ambas células son inducidas a migrar a la periferia de los folículos linfoides primarios ubicados en la cortical de los ganglios, en donde proliferan para formar un centro germinal (CG) ([figura 11-5](#)).

En los CGs los LsB, se multiplican en un proceso conocido como expansión clonal, sufren hipermutación somática y perfeccionan la afinidad de los Acs que producen y cambian de clase de los Acs que producen. La división acelerada de los LsB dentro de los CGs genera una zona oscura y expresan el CXCR4 para unirse al SDF (*stromal cell-derived factor*). Luego disminuyen la expresión del CXCR4 y migran a una zona menos densa conocida como zona clara, en donde establecen contacto con los LsTfh.

Si el Ag que encuentra es timo independiente, que no requiere de la ayuda del LT, se generarán células plasmáticas productoras de Acs solo de clase IgM y no habrá formación de LsB de memoria. Estos Acs timo independientes son polímeros de carbohidratos, lípidos y aun ácidos nucleicos y pueden ser reconocidos por receptores diferentes al BCR, pero si se unen a una molécula proteica portadora si pueden unirse al BCR.

El LB activado además de Acs, produce citoquinas, IL-6 y TNF, que actúan sobre los LsT para reforzar su eficacia como estimuladores de los LsB.

El linfocito B que empieza a proliferar en los CG se conoce como centroblasto, aumenta su tamaño, incrementa su movilidad y activa su ciclo de reproducción celular para generar un clono de LsB con el mismo BCR del LB original. Cumplido el ciclo de proliferación se convierten en centrocitocitos, células que reciben estímulos antiapoptóticos e inician su transformación en una de dos líneas: células plasmáticas, o células de memoria. El proceso de diferenciación es inducido o apoyado por una subpoblación de LsT que se conoce como Tfh, (*T follicular helper cells*) ([ver 10-V](#)). Es-

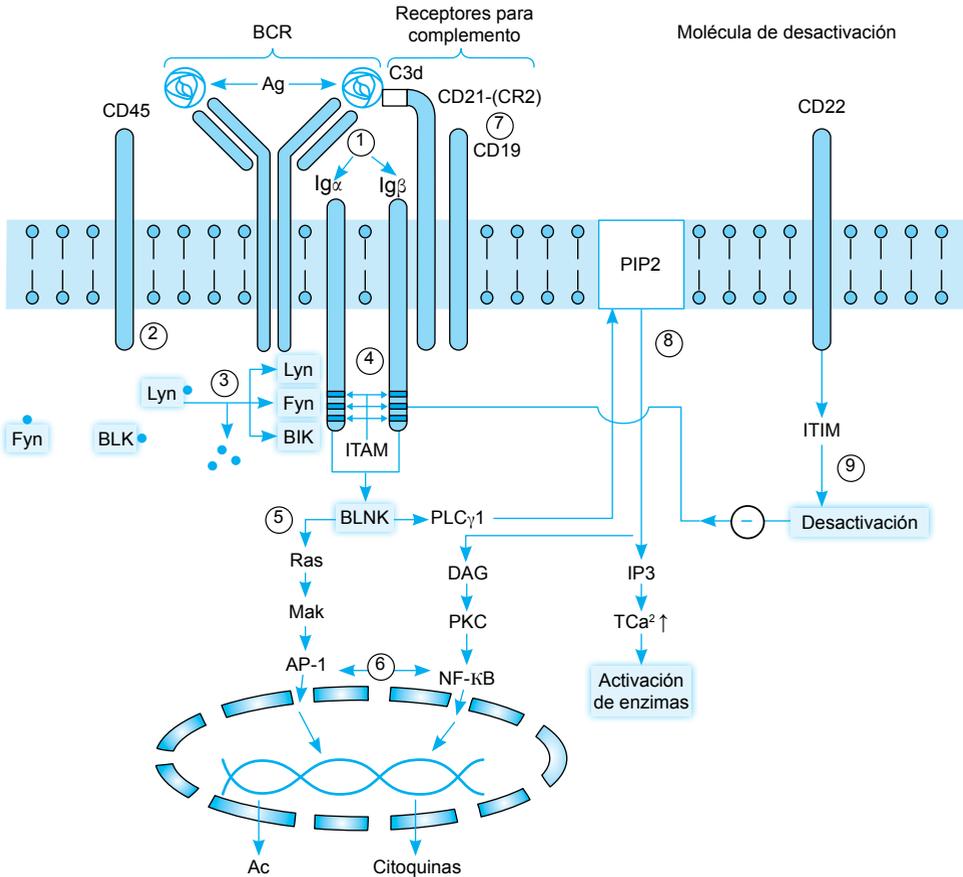


Figura 11-5. Activación y vías de señalización del LB. El BCR (IgM + Ig α Ig β) captura un Ag y simultáneamente la molécula CD45, que es una fosfatasa, desfosforila las tres quinasas Lyn, Fyn y BLK para que se puedan acoplar a los ITAM con lo cual se inician dos vías de señalización: una que activa el factor de transcripción AP-1, y la otra, a través de la fosfolipasa-C, PLC- γ 1, actúa sobre el fosfolípido de membrana PIP2. La activación de este último incrementa el Ca intracitoplasmático y genera la molécula diacilglicerol o DAG que completa la vía de señalización y activa el factor de transcripción NF- κ B. Los receptores para factores del complemento CD21 y CD19 se unen al C3d adherido al Ag para reforzar la respuesta de producción de Acs. Los factores AP-1 y NF- κ B ingresan al núcleo y activan la transcripción de los genes responsables de la producción de Ac y de citoquinas. Cuando el Ag ha sido controlado se activa la molécula CD22 que desactiva la cascada de desactivación.

tas células expresan las moléculas CXCR5, CD30 e ICOS. Esta última molécula interactúa con su ligando, ICOSL, que se encuentran en células presentadoras de Ags. La unión ICOS-ICOSL induce la producción de IL-21 por parte de los LsT, citoquina que actúa paracrinamente para activar las LsTfh y además a los LsB que expresen el receptor para ella.

11-V GENERACIÓN DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

La activación de los LsB conduce a su transformación en células plasmáticas por acción de las citoquinas IL-2 e IL-10 y que se acompaña de un cambio de fenotipo, pierden el BCR y las CXCR5 y CXCR7, dejan de ser CD19 y adquieren el

CXCR4 y las moléculas CD20, CD22 y MHC clase II. Las células plasmáticas no se reproducen, su citoplasma aumenta en tamaño por crecimiento de su retículo endoplásmico, para dar cabida a una gran cantidad de ribosomas encargados de la producción masiva de Acs. De esta manera se convierte en una verdadera fábrica que puede producir 2.000 moléculas de Acs por segundo (figura 11-6). Se liberan del contacto con las DCs y los LTh para migrar del centro germinal a los senos de la zona medular del ganglio.

Hay dos clases de células plasmáticas: unas de corta duración que se ubican en la médula del ganglio y luego salen rápidamente a la circulación y buscan el lugar por donde ingresó el Ag para iniciar *in situ*, la producción de Acs contra ese Ag;

otras son de larga duración y migran a la médula ósea y se ubican en su nicho e inician la producción prolongada, en ocasiones indefinida, de Acs IgG, con lo cual se asegura una defensa, que puede ser permanente, contra el Ag que las generó. La ubicación en su nicho especial se logra por el efecto de una molécula producida por las células del estroma de la médula conocida como SDF-1, y su supervivencia se asegura por efecto de la IL-16 (figura 11-7).

Los Acs difieren en su especificidad, cantidad, clase, isotipo y afinidad. La especificidad por determinado Ags les permite a Los LsB reconocerlo entre 10^8 moléculas diferentes. La cantidad de Acs producida permite medir la magnitud de la respuesta. Por su clase se determina si estos esta-

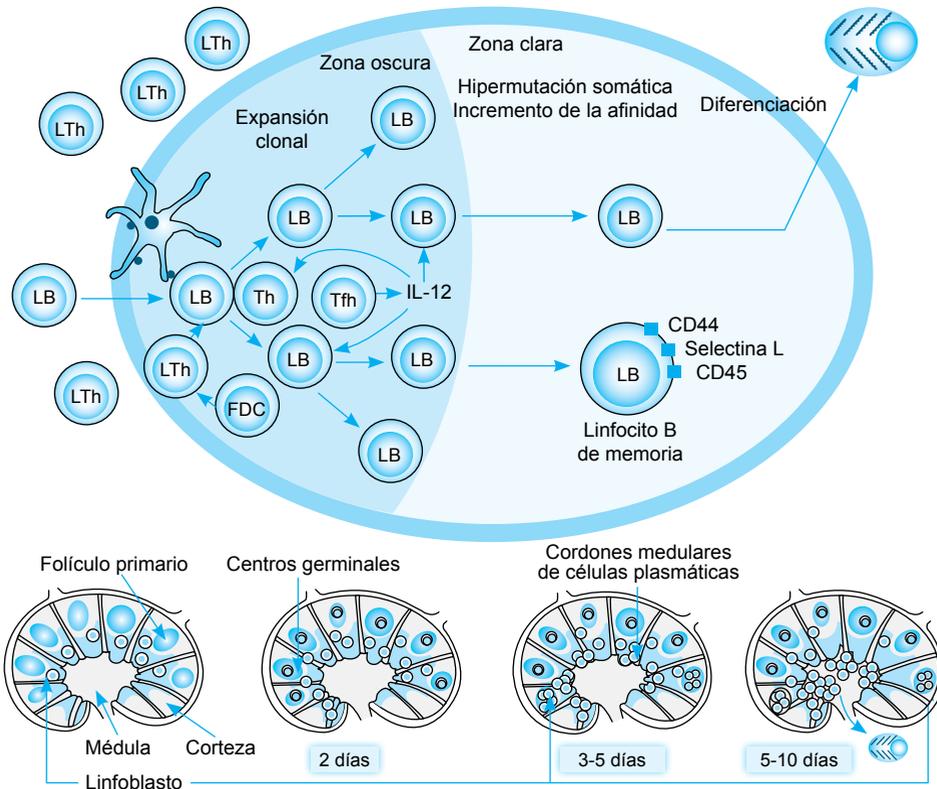


Figura 11-6. Formación de los centros germinales. La llegada del Ag al ganglio desencadena un proceso de activación y reproducción de los Ls capaces de reconocer ese Ag con lo cual el folículo primario se transforma en un centro germinal generador de células plasmáticas y de LsB de memoria.

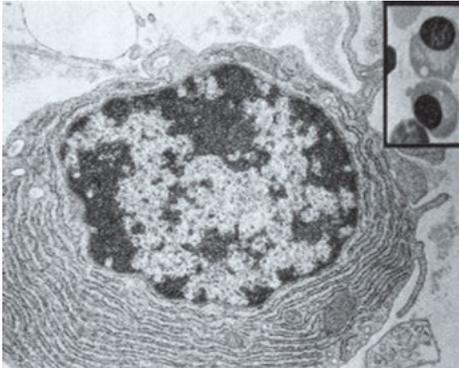


Figura 11-7. Célula plasmática. Aspecto morfológico al microscopio electrónico. Se puede observar la hiperplasia del retículo endoplásmico en donde se producen los Acs. En el recuadro se aprecia al microscopio de luz.

rán únicamente en la sangre, IgM, o si pasan a los tejidos, IgG, o son excretados en las mucosas, IgA. Su isotipo y afinidad definen y refinan su función biológica.

Inhibición de los LsB. Si un LB establece contacto con un autoantígeno, dos moléculas presentes en su membrana, CD22 y CD72, detectan este hecho, frenan su activación, impiden su transformación en célula plasmática e inducen su muerte por apoptosis.

Linfocitos B de memoria. Algunos LsB activados por un Ag en lugar de transformarse en células plasmáticas, se convierten en LsB de memoria, parte de las cuales permanecerán en el ganglio en tanto que otros entran a la circulación sanguínea y buscan la región subepitelial de la piel, las placas de Peyer o la submucosa del árbol respiratorio, por donde inicialmente entró el Ag. Allí permanecen atentas a detectarlo para si este vuelve a entrar, iniciar de inmediato y en forma muy activa, la producción de Acs específicos. Esta es conocida como secundaria. Ver más adelante.

Respuesta primaria. Se denomina así al resultado de la activación de un LB virgen, (aquel que no ha tenido contacto previo con un Ag), que en siete a 10 días después del contacto con el Ag, inicia la producción de Acs de la clase IgM de especificidad baja. Esta respuesta suele ser pasajera y con una duración de pocas semanas.

Respuesta secundaria. Es aquella que se genera cuando un LB de memoria encuentra el Ag que lo generó. Esta respuesta es más rápida, ocurre de 24 a 72 horas después del contacto con el Ag e inicia la producción de Acs de otra clase distinta a la IgM, por lo general IgG, con mayor especificidad por el Ag. Esta respuesta es de mayor duración que la primaria y puede ser permanente (figura 11-8).

11-VI LOS LINFOCITOS B COMO CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

Ya mencionamos en el capítulo 8, que además de los Mø y de las DCs, los LsB actúan como presentadores de Ags a los LsT. La IgM de membrana de los LsB tiene gran afección por Ags proteicos de bajo peso molecular y por inmunógenos que estén unidos a una molécula proteica portadora. Este tipo de Ags es captado por el LB, que lo interioriza, procesa y toma el epítipo proteico antigénico para presentarlo a los LsT por medio de moléculas HLA-II. Simultáneamente el LB expresa las moléculas B7-1 y B7-2 así como el CD40 para activar al LT (figura 11-9).

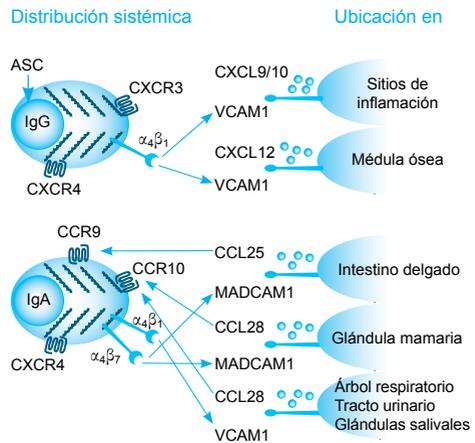


Figura 11-8. Efecto de las quimioquinas y de las moléculas de adherencia en la ubicación de las células plasmáticas. Las células plasmáticas productoras de IgG van a los sitios de inflamación o a la médula ósea. Las productoras de IgA pueden ir al intestino delgado, la glándula mamaria, el árbol respiratorio, el tracto urinario o las glándulas salivales.

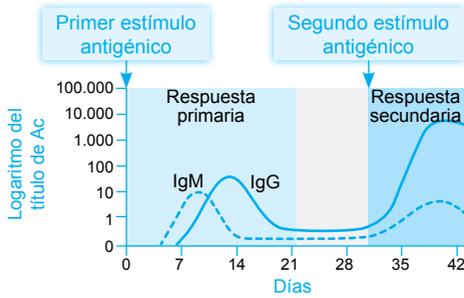


Figura 11-9. Respuestas primaria y secundaria de producción de Acs. Cuando un Ag entra por primera vez, la programación del clon de LsB que producirá los Acs contra él tarda de siete a 10 días. El Acs producido es de la clase IgM. Cuando el mismo Ag ingresa por segunda vez, la respuesta de memoria permite una activación de los LsB correspondientes a los 12 a 18 horas, y en esta ocasión las células plasmáticas generadas producirán Acs IgG.

capacidad de fijar el complemento, de obrar como opsonina, o de facilitar el paso de Acs a través de ciertas barreras como la placenta.

Los Acs representan entre un 10% y un 20% de las proteínas totales del plasma. Como se verá más adelante pueden ser de varias clases, que se reconocen con los nombres de IgA, IgG, IgM, IgE e IgD. Su estructura básica es similar en todas ellas, con variaciones propias de cada una y con diferencias moleculares que les confieren la especificidad de reaccionar con determinado Ag y no con otros.

En condiciones normales, un organismo adulto sintetiza de dos a cuatro gramos diarios de Acs. La vida media de cada clase de Ig es distinta. De quince a veinte días para la IgG, de cuatro a cinco para la IgA e IgM. Parte del catabolismo de los Acs lo hace el sistema reticuloendotelial del hígado. Otra se pierde en la saliva, calostro y la leche, o en las secreciones de los tractos respiratorio, digestivo y gastrointestinal.

La concentración de Acs dentro del organismo tiene variaciones considerables. La IgG, dado su peso molecular de 180 kDa, pasa fácilmente del torrente circulatorio hacia los tejidos, y se encuentra en buenas cantidades en el humor acuoso y en los líquidos cefalorraquídeo, sinovial, amniótico, peritoneal, así como en los líquidos intersticiales. Por otra parte, la IgM, que tiene un peso molecular de 900 kDa no sale del torrente circulatorio a los tejidos sino en condiciones excepcionales y su mayor concentración es, por lo tanto, intravascular. La IgA es la más abundante en secreciones como la saliva, lágrimas, moco nasal y traqueobronquial, líquidos intestinales, bilis, orina, calostro y en la leche (figura 11-10).

11- VII ANTICUERPOS

Al principio de este capítulo mencionamos que los Acs son moléculas glucoproteicas especializadas, llamadas también inmunoglobulinas (Igs), producida por células plasmáticas y que tienen la característica de reaccionar específicamente con un Ag determinado.

La composición de las Igs es de un 82% a 96% proteica y un cuatro a 18% de carbohidratos. La parte proteica está constituida por un tetrapéptido, que a diferencia de las demás proteínas, tienen dos regiones funcionales diferentes. Una encargada del reconocimiento del Ag, que posee gran variabilidad por cuanto tiene la capacidad de reconocer un número casi ilimitado de moléculas diferentes, y otra efectora, de constitución constante y con

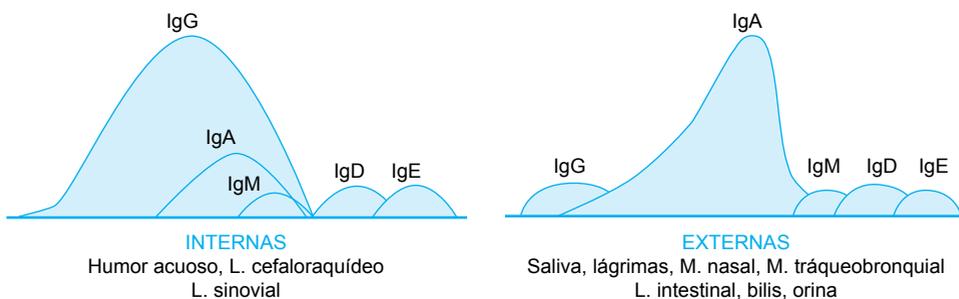


Figura 11-10. Concentración de las diferentes clases de Igs en secreciones y en líquidos internos, según la electroforesis de proteínas.

Barreras al paso de anticuerpos. En el sistema nervioso central hay una serie de barreras que impiden el paso de toda clase de Acs del torrente sanguíneo al sistema nervioso. Ver 12-VIII. Otras barreras, menos estrictas son las de las articulaciones, vagina, útero, vejiga, testículos y placenta.

Transcistosis. Es el proceso activo de paso de moléculas de Acs a través de una célula. La IgG pasa de la madre al feto atravesando el trofoblasto para salir al torrente circulatorio del feto. La IgA pasa de la membrana basal del epitelio de la mucosa digestiva a la luz intestinal a través de, no entre, las células de la mucosa.

Las membranas trofoblásticas y la placenta protegen al embrión y al feto del contacto con gérmenes y proteínas extrañas, creando un medio prácticamente aséptico, razón por la cual el feto no recibe estímulos antigénicos y no produce Acs durante la vida intrauterina. Únicamente cuando una infección sufrida por la madre traspasa la placenta e infecta al feto, éste empieza a producir sus propios Acs que son de la clase M. La presencia en el cordón umbilical de IgM es indicativa de que el feto sufrió algún proceso infeccioso durante su vida intrauterina. En el último trimestre del embarazo pasan de la madre al feto, por transcistosis, grandes cantidades de IgG que protege al niño de las infecciones durante el parto y primeros meses de vida.

Posteriormente, en las primeras veinticuatro horas de vida extrauterina, el niño podrá absorber por el tracto digestivo una cantidad apreciable de Acs que la madre le pasa en el calostro y la leche. La capacidad de absorción de Acs desaparece rápidamente al madurar el tracto digestivo. De ahí la importancia de la alimentación materna durante las primeras horas de la vida extrauterina. El calostro es muy rico en IgG y en IgA. La concentración de la IgG decrece rápidamente en la leche, pero las cantidades de IgA continúan siendo importantes durante toda la lactancia y de gran utilidad para la defensa contra las infecciones gastrointestinales en los recién nacidos. La alimentación artificial, con leches preparadas con fórmulas balanceadas en proteínas, hidratos de carbono, lípidos y vitaminas, falla por no aportar al lactante los Acs. No hay, por lo tanto, sustituto lógico y adecuado de la alimentación materna.

En la vida extrauterina, al iniciar el niño el contacto con los Acs que le entran por vía oral y respiratoria, procede a la producción de sus propios Acs para reemplazar, pasados los primeros seis meses, los que recibía de la madre. La capacidad de sintetizar sus propios Acs obedece a un proceso gradual de maduración de su sistema inmune. Hacia los cuatro años de edad, los niveles de IgG ya son iguales a los del adulto. No obstante, entre el cuarto y quinto meses de vida extrauterina, existe un período crítico de baja concentración de IgG, porque los Acs de esta clase que recibió de la madre durante el embarazo, sufren un proceso catabólico que no es compensado por los producidos por el niño durante los primeros seis meses (figura 11-11).

11-VIII ESTRUCTURA GENERAL DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Las proteínas del plasma se pueden separar por electroforesis en varias bandas, de las cuales la γ y la β , las de menor movilidad, representan las zonas en donde se concentra la mayor parte de los Acs. Sólo unas pocas moléculas alcanzan a migrar hasta las fracciones $\alpha 2$ y $\alpha 1$.

Hay características comunes a todas las Igs, y otras específicas o propias de cada clase. La característica general más importante y común a todas ellas se basa en la unión de dos cadenas pesadas (H) de 440 aminoácidos cada una, unida a su vez a dos cadenas livianas (L) de 220 aminoácidos cada una. La unión de las dos cadenas livianas a las dos pesadas forma una especie de pinza, encargada de atrapar el Ag (figura 11-12).

Esta estructura básica de dos cadenas livianas unidas a dos pesadas, que a la vez se unen entre sí, forma de presentación más común de la IgG, la IgD y la IgE. La IgM suele presentarse predominantemente en una forma pentamérica. La IgA puede circular en el plasma en forma monomérica, pero en las mucosas es secretada como un dímero.

Si estudiamos individualmente cada una de estas cadenas, encontraremos algunas características individuales importantes que se relacionan con su función. La **cadena liviana**, pueden ser kappa o lambda, pero que al parecer no tienen diferencia biológica en su actividad. Gracias a los puentes disulfuro, forma dos asas que permiten dividirla en dos segmentos de 107 a 110 aminoácidos cada

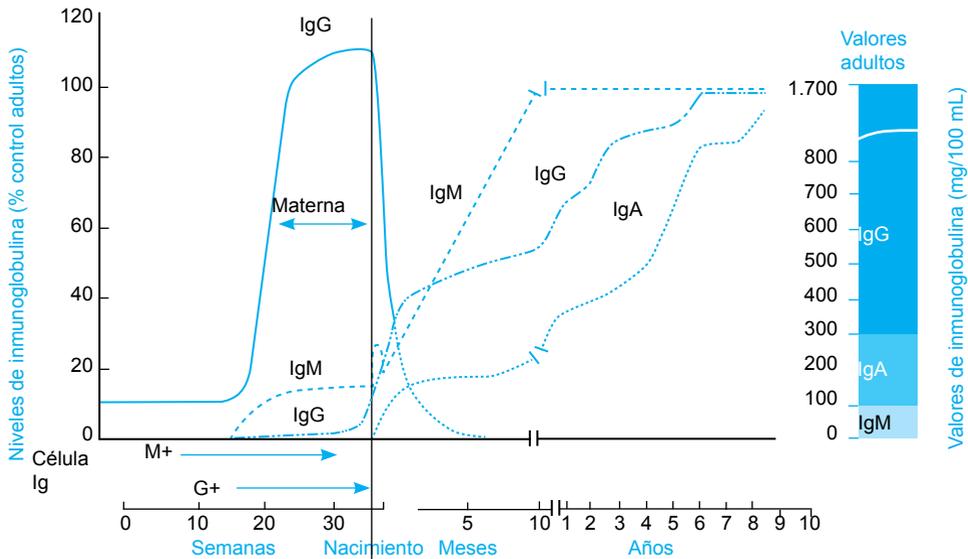


Figura 11-11. Concentraciones de las diferentes clases de Ig según la edad. Durante la vida intrauterina y los primeros meses de vida, la inmunoglobulina presente en la sangre del feto y del niño es la IgG pero producida por la madre, que pasa al feto por la placenta. Después del nacimiento el niño inicia la producción de las diferentes clases de Igs. Cortesía del Dr. Alford CA Jr. *Pediatr. Clinics of North America* vol 18.

uno, llamados dominios. El primer dominio recibe el nombre de variable (VL), cuya secuencia de aminoácidos cambia de un Ac a otro, siendo idéntica en todas las moléculas de Acs destinadas a reaccionar con determinado Ag. En otras palabras, la especificidad de la molécula de Ac está dada por los segmentos variables, en los cuales la secuencia de aminoácidos es específica para cada Ac. El segundo segmento de la cadena liviana de los Acs recibe el nombre de constante (CL), debido a que la secuencia de aminoácidos es prácticamente igual en todos los Ac de una misma clase.

Cadenas pesadas. Tienen cuatro o cinco dominios dependiendo de la clase, cuatro para las IgG, IgD e IgA y cinco para las IgM e IgE. El primero de estos de 100 a 110 aminoácidos se conoce como segmento variable (VH). La secuencia de aminoácidos en este caso es idéntica para las moléculas de Acs que deben reaccionar con un Ag específico. Los segmentos o dominios restantes tienen una secuencia de aminoácidos que es igual para todas las moléculas de una misma clase, y que se denominan CH1, CH2, CH3 y CH4.

Segmentos variables. Tanto el VL como el VH tienen en su secuencia de aminoácidos regiones hipervariables, conocidos como **CDRs** (*complementary determining regions*) y que se intercalan con segmentos constantes.

La función de los segmentos variables, como ya se dijo, es la de unirse directamente con la molécula antigénica por asociación no covalente que incluye fuerzas electrostáticas, puentes de hidrógeno e interacciones de tipo Vander Walls que representan un cambio de energía de unas seis a 17 kcal/mol. El segmento de esta unión con el Ag está representado por un nicho no polar de unas dimensiones de alrededor de 16Å x 7Å x 6Å.

Segmentos CL y CH1. Como ya se mencionó, la secuencia de aminoácidos de estos segmentos es prácticamente idéntica para cada clase de Ig. Por lo tanto, todo Ac de los muchos existentes contra los distintos Ags tiene una secuencia de aminoácidos similar en estos segmentos que tienen la función de estabilizar las estructuras terciaria y cuaternaria de la molécula para facilitar y hacer más estable la reacción de los segmentos variables con el Ag.

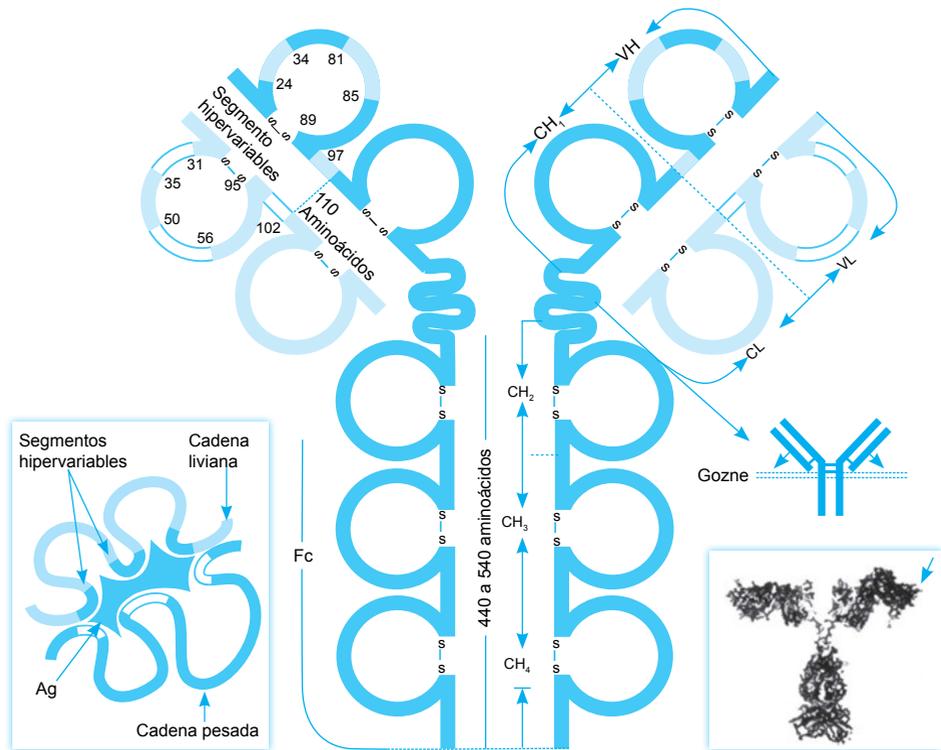


Figura 11-12. Estructura de una molécula de inmunoglobulina. En azul oscuro se muestran las cadenas pesadas y sus segmentos o dominios caracterizados por los puentes de disulfuro. En azul claro las cadenas livianas. En los extremos superiores de las cadenas, tanto L como H se observan los segmentos hipervariables que se unen al Ag. En el recuadro izquierdo inferior, un corte transversal del segmento Fab en el cual se ve en el centro el Ag rodeado por los segmentos hipervariables de las cadenas H y L. En el recuadro de la derecha la imagen tridimensional de la IgG.

Gozne. Representa una zona de transición en la cadena de aminoácidos, que se encuentra intercalada entre el primer segmento constante y el segundo. Está compuesta por una cadena de ocho a quince aminoácidos. Permite la movilidad de los dos primeros segmentos de la cadena pesada, a los cuales están adheridas las cadenas livianas, y facilita el que éstos puedan unirse a dos terminaciones antigénicas presentes en una bacteria o célula, pero que estén separadas en distancias variables. Gracias a esta movilidad, pueden juntarse o separarse formando una Y o una T para reaccionar con el Ag. Esta región es diferente para cada clase y subclase de Ig. El número de puentes disulfuro dentro del gozne varía en cada subclase de IgG. Son dos para

la IgG1 y la IgG3, cuatro para la IgG2 y siete a 15 para la IgG4.

Segmento CH2. Constituye el primer dominio del segmento Fc (ver más adelante) de la molécula de Ac. En él se unen lateralmente algunas cadenas de carbohidratos, y son la base de funciones biológicas importantes. A ese sitio se unen al Ac de clase IgG los primeros factores del complemento una vez que ha tenido lugar la reacción Ag-Ac. **(Ver Cap. 6).**

Por otra parte, la remoción de las terminaciones de ácido siálico en las cadenas laterales de oligosacáridos situadas en este lugar, facilita la fago-

citosis de Acs por las células reticuloendoteliales del hígado, haciendo posible su catabolismo. Por lo tanto, el control homeostático de las Igs parece estar controlado por este segmento.

Segmento CH3. Cumple el papel de opsonina, gracias a que los MøS y posiblemente los PMNs poseen un receptor especial de membrana para los extremos distales de las cadenas pesadas de las moléculas de Acs. En el caso de la IgG parece que esos receptores reaccionan directamente con el segmento CH3, lo que permite que la molécula de Ig se fije a los MøS y facilite el que estos fagociten el Ag que está unido por el otro extremo a la molécula de Ig.

En la placenta, los trofoblastos tienen igualmente receptores para este segmento de la IgG, y debido a su interacción se logra el transporte activo de los Acs IgG de la madre al feto. El segmento CH3 de la molécula de IgD es responsable de que esta pueda adherirse a la membrana de los LB.

Segmento CH4. Este dominio no está presente sino en la IgE y la IgM. Gracias a él la molécula de IgE se fija ábidamente a los mastocitos, que tienen receptores para este segmento, y en la IgM participa en la activación del sistema del complemento. Además, mediante él se une a los receptores Fc de los MøS.

Cadenas laterales de carbohidratos. En varias partes de las cadenas pesadas se encuentran adheridas cadenas de carbohidratos. En la IgA, estas facilitan el acoplamiento de la pieza secretora a la molécula de Ac. La remoción de las terminaciones de ácido siálico descubre residuos de galactosa, que reaccionan con receptores presentes en las células del parénquima hepático para facilitar se degradación a aminoácidos.

Fraciones de una molécula de anticuerpo. Con el empleo de enzimas y de otros procedimientos químicos ha sido posible dividir la molécula de Ac en diferentes fragmentos, lo cual ha permitido estudiar la estructura y el funcionamiento de cada segmento. Las dos fracciones más importantes son la Fab o de unión con el g y la Fac o resto de la molécula (figura 11-13).

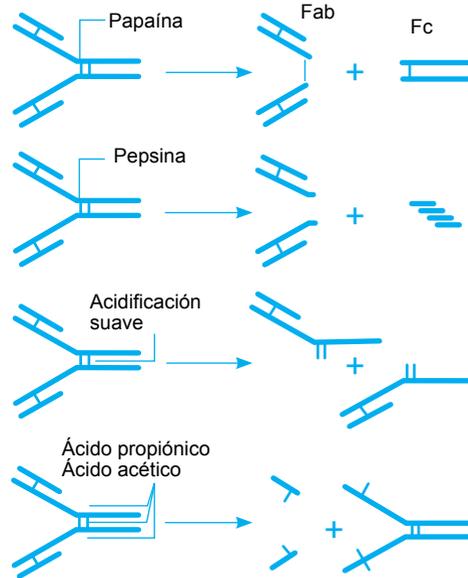


Figura 11-13. Digestión por enzimas de una molécula de Ac. Con papaína se obtienen dos segmentos Fab y uno Fc. Con pepsina, la fragmentación es por el gozne y genera una pieza compuesta por las dos fracciones Fab. La acidificación suave corta los puentes que unen las cadenas pesadas entre sí. Los ácidos propiónico y acético liberan las cadenas L.

Configuración tridimensional. Una molécula de Ig tiene tres regiones globulares, dos para la parte Fab y una para la parte Fc, unidas por el gozne. Esta conformación globular permite que la zona Fab del Ac, región hipervariable o idiotipo, pueda reaccionar con el Ag. La configuración globular de la zona Fc, región constante de la cadena pesada, facilita la interacción con el complemento.

11-IX CLASES DE INMUNOGLOBULINAS

Existen cinco clases de Igs. Varios factores determinan que clase de Ig debe ser sintetizada en respuesta a la presencia de un Ag. Los lipopolisacáridos generan IgM, en tanto que los alérgenos inducen la producción de IgE. También influyen las citoquinas, la IL-4 ayuda a producir IgG1 e IgE, la IL-5, IgM e IgA. El interferón γ , IgG2 (figuras 11-14, 11-15).

Cada clase de Ig tiene su propia cadena pesada: γ para la IgG, α para la IgA, μ para la IgM,

Clase	Estructura básica	Funciones principales
IgG		Protege el compartimiento tisular.
IgM		Protege el torrente circulatorio.
IgA		Protege las mucosas.
IgE		Protege contra parásitos intestinales.
IgD		Evita la tolerancia.

Figura 11-14. Funciones de las diferentes clases de Igs.

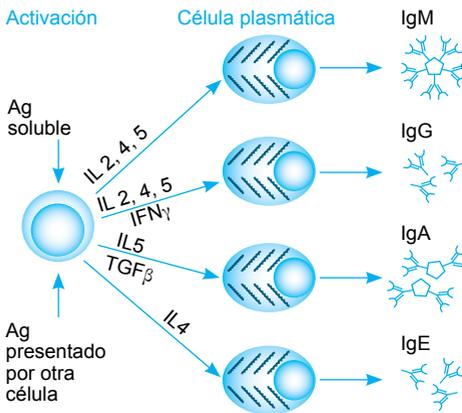


Figura 11-15. Cambio de clase de la Ig producida por una célula plasmática. Diferentes citoquinas controlan ese proceso.

δ para la IgD y ϵ para la IgE. En la tabla 11-2 se puede apreciar las características de las distintas clases de Acs.

Subclases de inmunoglobulinas. Se conocen cuatro diferentes para la IgG, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 que se diferencian por el número y ubicación de los puentes disulfuro en el gozne. Cada una de ellas tiene un comportamiento específico en relación con el complemento. La IgA tiene dos sub-

clases, que se diferencian por la rapidez con que son catabolizadas. Algunos microorganismos producen proteasas que desintegran parcialmente la molécula de IgA1, pero que no afectan la de IgA2. Hay dos subclases de IgM, la IgM1 y la IgM2. No se conocen subclases para las IgD e IgE.

Isotipos de las inmunoglobulinas. Son los determinantes antigénicos de una Ig que se encuentran en todos los individuos de una misma especie. Las cadenas pesadas de los isotipos indican la clase de Ig (A, M, G, E o D). Los isotipos no tienen que ver con la capacidad de la Ig para reaccionar con el Ag. Así, Acs de distintas clases pueden reaccionar con un mismo Ag (figura 11-16). Toda Ig, como proteína que es, puede inducir una respuesta inmune cuando es introducida en un animal de una especie diferente. La inoculación de IgG humana al conejo, cualquiera que sea el Ag hacia el cual está dirigida, induce la producción de Acs contra la cadena pesada tipo gamma. Los determinantes antigénicos, propios de cada cadena pesada, reciben el nombre de determinantes isotípicos.

Alotipos. Son los determinantes antigénicos de una subclase de Ig que se encuentran en algunos individuos de una especie dada y cuyo patrón de herencia sigue leyes de tipo mendeliano. Cada cadena pesada, propia de una clase de Ig, suele tener pequeñas variaciones a lo largo de la secuencia de aminoácidos en las regiones constantes. (figura 11-16).

Idiotipos. Están constituidos por las diferencias que distinguen un segmento variable de otro y, por lo tanto, representan la especificidad de cada Ac. Un individuo tendrá tantas Igs de distintos idiotipos cuantos Acs diferentes pueda fabricar (figura 11-16).

Cambio de clase de inmunoglobulina

Para los Acs timo-independientes los LsB generan la producción de IgM sin la ayuda de LsT. Para los Acs timo dependientes solo se generan Acs si el LB es estimulado por LT-h. La primera clase de Acs que se producen, como ya se mencionó, corresponde a la IgM con una especificidad por el Ag

Tabla 11-2. Características de las diferentes clases de Igs.

Clase	IgG				IgA		IgM	IgD	IgE
	G1	G2	G3	G4	A1	A2			
Subclases									
Características									
Concentración en el suero (mg/mL)	7,2	3,5	0,8	0,3	1,9	0,2	1,9	0,03	0,0001
Vida media (en días)	21	21	7	21	6	6	5	3	2,5
Activación del complemento	++	+	++	0	0	0	++	'	0
Fijación a Mas	0	0	0	±	0	0	0	0	+
Fijación a eosinófilos				+		+			+
Fijación a fagocitos	++		++	±			0		
Paso por la placenta	+	+	+	+	0	0	0	0	0
Valencia	2	2	2	2	2-4	2-4	5-10	2	2
Síntesis (mg/kg/día)	33	33	33	33	24	4,3	3,3	04	0,002
Clase de cadena pesada	γ1	γ2	γ3	γ4	α1	α2	μ	δ	ε
Dominios de la cadena pesada	4	4	4	4	4	4	5	4	5
Aminoácidos en el gozne	15	12	62	12	18	5	0	?	0

no muy estricta. Paulatinamente se produce un cambio en la cadena pesada de la Ig generando Acs de las clases IgG, IgA, IgE o IgD, con un incremento progresivo de la especificidad del Ac. La actividad efectora de un Ac es distinta según la clase y subclase que se diferencian en la capacidad de activar el complemento, de unirse a diferentes receptores, o de difundirse e sangre o tejidos. El cambio de isotipo está controlado en parte por las características del Ag y en parte por la acción de diferentes citoquinas.

11-X CONTROL GENÉTICO DE LA PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS

Origen de la diversidad de los Acs. El número de Acs con distinta especificidad es del orden de 10^5 a 10^8 , lo cual es una de las características más extraordinarias de la respuesta inmune específica. Inicialmente se consideró que el Ag enseñaba al organismo a producir una molécula complementaria, sirviéndole demolde sobre el cual se formaba el Ac. Hoy se sabe que la diversidad de las regiones

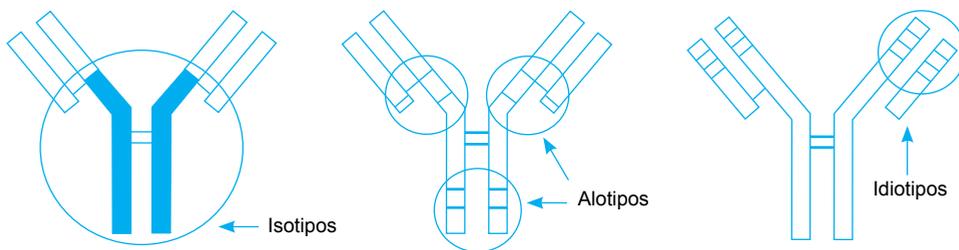


Figura 11-16. Isotipos, alotipos e idiotipos. En las zonas o líneas azules transversales se ubican las diferentes secuencias de aminoácidos que definen estas tres variables.

variables se origina por la recombinación somática de más de 765 genes y que la diversidad se incrementa por medio de mutaciones y recombinaciones ocurridas durante el desarrollo evolutivo del sistema inmune.

Los segmentos variables y constantes de cada cadena de Ig son codificados por genes distintos que están separados en la línea germinal y que deben unirse en algún momento del proceso de síntesis para codificar una sola cadena polipeptídica. La aproximación de los genes que deben controlar la síntesis de las cadenas variables con los que van a generar la parte constante se logra por un proceso de escisión-inserción.

Es importante tener en cuenta que los genes de las distintas cadenas no están en los mismos cromosomas. En el humano los genes para las cadenas pesadas están en el cromosoma 14; los que codifican para la cadena liviana lambda, en el 22 y para la liviana kappa, en el cromosoma 2.

La variabilidad de los segmentos hipervariables es muy grande y está controlada por la interacción de diversos genes V que interactúan con los J o de unión. En la generación de una cadena V participan dos o tres líneas germinales: V y J para la cadena liviana y V, J y D (diversidad) para la cadena pesada. El número de genes presentes para las cadenas L es de unos 70 V y 9 J. En la generación de la fracción V de la cadena pesada intervienen 65 V, 27 D y 6 J, lo cual da una ca-

Tabla 11-3. Genes para BCR.

Genes de:	Cadena L		Cadena H
	λ	κ	H
Variabilidad (V)	40	30	65
Diversidad (D)	0	0	27
Unión (J)	5	4	6
Cromosoma que los codifica	2	22	14

pacidad de variabilidad de grandes proporciones (tabla 11-3 y figura 11-17).

Receptores para Igs. Varias de las funciones de los Acs se cumplen por medio de interacciones con células que presentan en su membrana receptores para diferentes clases y subclases de Ig (tabla 11-4).

11-XI REACCIONES AG-AC *IN VIVO*

Especificidad de la reacción antígeno-anticuerpo. Los Acs son específicos para cada Ag. Variaciones mínimas en la constitución del Ag van a inducir la producción de Acs diferentes. La sola sustitución de un aminoácido puede ser suficiente para que una molécula antigénica no sea reconocida por un Ac.

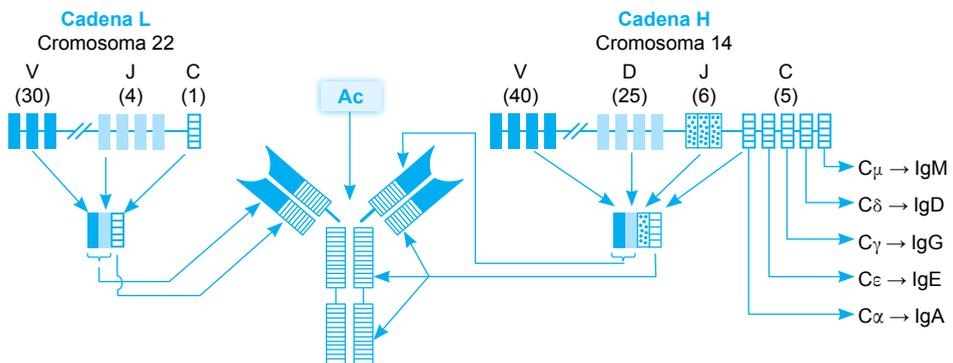


Figura 11-17. Control genético en la generación de la diversidad de anticuerpos. En la parte izquierda se observan los genes que codifican las cadenas livianas. Entre ellos se selecciona uno de la parte variable V y otro de la constante C, que se unen por un segmento generado por un gen J. Las combinaciones entre los diferentes genes V, C y J pueden generar más de 100.000 cadenas L diferentes. En el lado derecho se observa la combinación entre los genes V, C, J y D. Las combinaciones posibles generan más de un millón de Acs diferentes.

Tabla 11-4. Tipos de receptores Fc para Ig presentes en los leucocitos.

Receptor	CD	Distribución	Afinidad
Fc γ RI	64	Mo, M ϕ , PMN	IgG1, IgG3, IgG4, IgG2
Fc γ RIIA	32	PMN, Mo, M ϕ , plaquetas	IgG1, IgG3, IgG4
Fc γ RIIB	32	Mo, M ϕ , LB, mastocitos	IgG1, IgG3, IgG4, IgG2
Fc γ RIIIA	16	M ϕ , NK, mastocito, Eo	IgG1, IgG3
Fc ϵ RI	23	LB, Eo, células de Langerhans	IgE
Fc α R	89	Granulocitos, Mo, M ϕ	IgA1, IgA2

Afinidad entre Ac y Ag. Es la fuerza de atracción entre sus estructuras complementarias que lleva a unir las entre sí, sin uniones covalentes. La fuerza de unión entre un Ac y un solo determinante antigénico, (epítipo), se llama afinidad. La fuerza de unión entre un Ac polivalente y un Ag que expresa varios epítopes idénticos se conoce como avidéz.

Aspectos físico-químicos de la unión Ag-Ac

Fuerzas de Van der-Waals. Son las que se producen por el movimiento de átomos en la superficie de las moléculas generado por un cambio electrónico. Suelen ser fuerzas débiles, que no actúan sino cuando hay una gran proximidad entre el Ag y el Ac.

Fuerzas electrostáticas. Son las fuerzas de atracción para moléculas con carga iónica opuesta, como por ejemplo grupos NH $_3^+$ del lado del Ac, que reaccionan ávidamente con el grupo COO $^-$ del Ag.

Interacciones hidrofóbicas. Algunos aminoácidos, especialmente los aromáticos, como la valina y la leucina, tienden a alejar las moléculas de agua, adhiriéndose entre sí y aumentando en esta forma la capacidad de reacción de la molécula. El acercamiento de estos aminoácidos, confiere a la molécula una capacidad energética de atracción mayor y constituye el 50% de la fuerza de unión entre las moléculas de Ag-Ac.

Efecto del pH. La disminución del pH o el incremento en la molaridad de la suspensión en la cual se encuentra el Ag y el Ac, puede disminuir la capacidad de reacción de estas moléculas.

Valencia. Una molécula de IgG, IgA o IgE tiene 2 valencias para reaccionar con el Ag. No obstante, si la cantidad de moléculas de Ag es pequeña, estos Acs pueden obrar como monovalentes. La IgM tiene la posibilidad de reaccionar hasta con 10 moléculas de Ag. Naturalmente la saturación de estas valencias está también en relación directa con la cantidad de moléculas presentes de Ag.

11-XII FUNCIONES DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Las principales funciones son:

- Inmovilización.** Los Acs pueden unir los flagelos de una bacteria para inmovilizarla y disminuir su capacidad invasora.
- Neutralización.** Los Acs reaccionan con toxinas o partículas virales, para impedir su fijación a membranas celulares.
- Activación de la fagocitosis.** La unión de un Ac de la clase IgG a los receptores especiales que para ellos tienen los fagocitos, refuerza su capacidad de actuar como opsonina.
- Activación del complemento para incrementar la inflamación y la fagocitosis.
- Protección del feto por el traspaso de Acs IgG de la madre al feto a través de la placenta. En el niño lactante por el paso de IgG e IgA en el calostro y en la leche.
- Incremento de la quimiotaxis por activación del complemento que genera la liberación de moléculas C5a.
- Incremento de la actividad citotóxica de M ϕ s y NKs, por medio del mecanismo conocido

como citotoxicidad mediada por Acs. Gracias a este mecanismo los Acs al unirse a los receptores $Fc\gamma RIIIA$ de estas células, establecen puentes entre el microorganismo que ha sido cubierto por Ac y la célula citotóxica.

11-XIII CATABOLISMO Y CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS

La concentración plasmática de las Igs es el resultado del balance entre su producción y su destrucción. La IgA es catabolizada cuatro a cinco veces más rápido que la IgG, por lo tanto, su concentración plasmática es mucho menor. La IgD desaparece del plasma muy rápidamente después de ser producida, y es una de las proteínas plasmáticas de más corta vida.

La producción de Acs se frena una vez que se ha logrado el nivel necesario. El control de esta producción se regula por medio de receptores Fc presentes en algunas poblaciones de linfocitos, que cuando se saturan con moléculas de Ig, generan señales que frenan a las células plasmáticas.

11-XIV INMUNOGLOBULINA M

Ontogénicamente es la primera Ig en aparecer. Todo estímulo antigénico estimula la producción inicial de esta Ig, y solo más tarde, en las respuestas inmunes secundarias, se producen Igs de otras clases. El recién nacido tiene mínimas cantidades de IgM en su plasma, menos de 25 mg/100 mL, pero inicia su producción después del nacimiento, cuando empieza a tener los estímulos antigénicos del medio ambiente. La concentración en el adulto es de 60 a 250 mg/100 mL. Dado su alto peso molecular de 900 kDa, se encuentra casi exclusivamente en la sangre. La forma monomérica solo está presente en la membrana celular de los LsB y actúa como receptor de Ags. La forma plasmática está formada por un pentámero, en el cual las distintas fracciones se unen por una cadena llamada J (figura 11-18).

La IgM es un Ac ideal contra Ags con determinantes inmunogénicos que se presentan repetidamente a lo largo de moléculas proteicas, lo que es común en gérmenes grampositivos. Es la clase de Ig que más activa el complemento por la vía

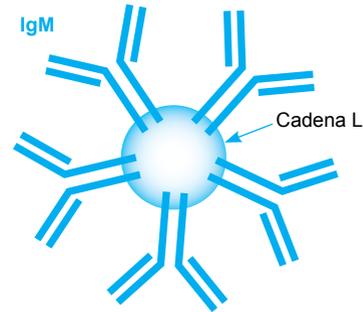


Figura 11-18. Estructura de la IgM. Posee 10 lugares de unión a moléculas de Ag.

clásica. Una sola molécula, al unirse a una de Ag, es capaz de iniciar esta activación. Su poder de opsonización es muy superior al de la IgG. Su vida media es de cinco a seis días. El complemento se une a la IgM en el segmento CH4. Los LsB no tienen receptores Fc para la IgM.

Anticuerpos naturales. Viejos conocidos que están de moda. Hace varias décadas fueron detectados en los neonatos y adultos. Son de la clase IgM y su producción se inició aun antes de que los LsB-1, células que los producen al establecer contacto con un Ag. Recomendamos leer el parágrafo 5-VIII.

11-XV INMUNOGLOBULINA G

La IgG constituye el 85% del total de las Igs presentes en el plasma. La mayor parte de los Acs producidos contra bacterias grampositivas, virus y toxinas, corresponden a esta clase de Ig. Su concentración plasmática varía de 700 a 1.800 mg/100 mL. Su vida media es de 15 a 35 días. No es sintetizada por el feto, y la que se encuentra en el plasma del cordón umbilical, aproximadamente 1.000 mg/100 mL, corresponde a la IgG que pasa activamente a través de la placenta durante el embarazo.

Por su segmento CH2, la IgG inicia la activación del complemento por la vía clásica. El CH3 es citofílico para los M ϕ s y al unirse a ellos hace que estos sean 1.000 veces más activos en su función fagocítica. Su bajo peso molecular le facilita el paso a los tejidos y es, por lo tanto, la más importante en la defensa contra las infecciones fuera del torrente sanguíneo. La figura 11-12 de la estructura de una Ig corresponde a la IgG.

Existen cuatro subclases que, como ya se mencionó, tienen actividad diferente para fijar el complemento; la IgG3 es la más potente biológicamente en este aspecto, seguida por la IgG1 y la IgG2, en tanto que la IgG4 carece de la capacidad de activar el complemento por la vía clásica. Se requiere la presencia de dos moléculas próximas para activar el complemento. Los Møns y Møns tienen receptores para las IgG1, IgG2, e IgG3. El 70% del total de la IgG es IgG1, 20% a IgG2, 7% a IgG3 y 3% IgG4.

La producción de determinadas subclases de Igs depende en parte de las características de algunos Ags. La *Brucella* induce la síntesis de IgG2 e IgG3, pero no la de la IgG1. Polisacáridos de neumococo y meningococo propician la producción de IgG2. El IFN γ induce el paso de IgG a IgG2. La IgG3 participa en el control de los virus respiratorios y de la *Moraxella catarrhalis*. Los eritrocitos heterólogos inducen la producción de IgG1 e IgG2, pero no de IgG3. La deficiencia congénita de la producción de IgG2 se acompaña de una mayor susceptibilidad a infecciones por gérmenes encapsulados, que tienen polisacáridos en su pared, como el neumococo.

La IgG4 es una subclase que representa normalmente el 5% de la IgG total. Aun cuando tiene 95% de homología con las otras subclases de IgG, difiere estructuralmente en el segundo segmento constante, alteraciones que dificultan o impiden la unión a ella del factor C1q del complemento. Tiene además la curiosa característica de tener una capacidad limitada de unir sus fragmentos Fab a Ags, por lo cual no pueden formar complejos inmunes. Por esta característica se le había tenido como una Ig antiinflamatoria. Recientemente se ha logrado esclarecer la etiopatogenia de diferentes síndromes conocidos desde hace varios años, y que afectan vías biliares, glándulas salivares, tejido peri orbital, riñones, pulmón, meninges, aorta y páncreas, algunos de los cuales se han conocido como síndrome de Mikulicz, tumor de Küttner y tiroiditis de Riedel. En todas ellos está implicada la IgG4.

11-XVI INMUNOGLOBULINA A

La IgA representa el 10% del total de las globulinas del suero, o sea de 150 a 200 mg por 100

mL. La producción diaria de IgA, 66 mg/kg, supera a la de las demás Igs juntas. Las bacterias al ser reconocidas por diferentes TLRs inducen la producción de la IgA gracias a la activación de los factores activadores de los LsB, BAFF y APRIL, producidos por DCs, Møns, Møns, granulocitos y células epiteliales.

La molécula de IgA tiene un peso de 160 ó 320 kDa, según se presente como monómero o dímero. El dímero está compuesto por dos moléculas unidas por una pieza secretora o pieza de transporte, que consiste en una cadena glucoproteica. Además, hay otra cadena especial, la J, que refuerza la unión de las moléculas de la Ig y facilita su unión a la pieza secretora que es producida por los epitelios de la mucosa y que se une a la IgA en el momento en que ésta es secretada (figura 11-19). El 90% de la IgA que circula en la sangre lo hace en forma monomérica.

Hay dos subclases de IgA, A1 y A2. La primera posee un gozne de 13 aminoácidos que puede ser atacado por proteasas bacterianas con lo cual las bacterias que las producen incrementan su patogenicidad, como ocurre con *S. pneumoniae*, *S. sanguis*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*. La subclase A2 es resistente a estas bacterias. La IgA1 activa el complemento por la vía alterna. No tiene funciones opsonizantes y no es citofílica.

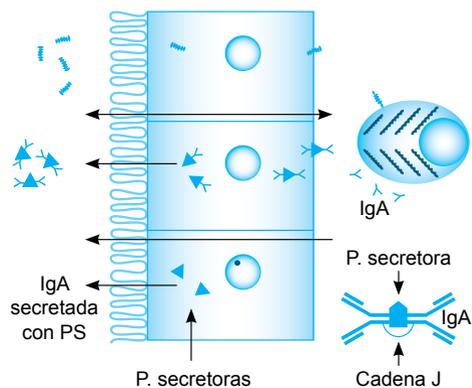


Figura 11-19. Características de la IgA. La sintetizan células plasmáticas de la submucosa. Las células epiteliales producen la pieza secretora, PS, que une dos moléculas de IgA y facilita su paso al exterior de la mucosa. La célula plasmática produce además la cadena J que refuerza la unión de los dímeros y los protege de la digestión por enzimas proteolíticas.

ca para los M ϕ s, pero sí para los granulocitos y se encuentra en el torrente circulatorio y en las mucosas. La IgA2 es más abundante en la parte distal del intestino y en el tracto urinario.

Funciones de la IgA. En las mucosas actúa por dos mecanismos: la “exclusión inmune” por el cual evita que algunos microorganismos se adhieran a las mucosas, y “eliminación inmunológica” gracias al cual destruye los patógenos que han logrado vencer barreras naturales. Al reaccionar con los Acs de las bacterias, sirve como primera línea de defensa en las mucosas, impidiendo que las bacterias se adhieran al epitelio. Interactuando con los flagelos aglutina microorganismo e interfiere con sus movimientos. Antagoniza toxinas y enzimas bacterianas. Neutraliza virus en el citoplasma de las células epiteliales, impidiendo su replicación. Parece que proporciona algún grado de protección contra la infección por el VIH.

La IgA, al unirse a los Acs en la luz intestinal impide que estos se puedan unir a la IgG, evitando la activación del complemento, por lo cual a ese nivel actúa como antiinflamatoria.

Al niño, la IgA, le llega en la leche para protegerlo de infecciones intestinales por *E. coli*, *Salmonella* y *Shigella*.

La IgA, neutraliza productos proinflamatorios producidos por algunas bacterias.

La bilis es una vía especial de excreción de moléculas de IgA y en ella es 10 veces más rica que en el suero, en tanto que la IgG tiene en la bilis, una concentración que equivale a 1/30 de la plasmática. Las concentraciones de IgA son altas en saliva, calostro, lágrimas, y secreciones nasal, bronquial y del tracto digestivo.

En la primera etapa de la vida del niño, la permeabilidad del intestino contra algunas moléculas de alimentos es muy grande y permite su ingreso al torrente circulatorio permitiendo su contacto con el sistema inmune y estimulando la producción de Acs IgE, lo que aumenta la susceptibilidad a las enfermedades alérgicas.

Deficiencia de IgA. La carencia de IgA, es la más frecuente de las inmunodeficiencias congénitas, ocurre en una de cada 500 personas. Su ausencia se acompaña de una mayor predisposición a afecciones autoinmunes y alérgicas. **Ver capítulo 30.**

11-XVII INMUNOGLOBULINA D

Es la última Ig en aparecer en la escala zoológica, lo que implica una jerarquía importante. La concentración plasmática de esta Ig es baja, de solo 3 mg/100 mL. Tiene un peso molecular de 185 kDa. Su importancia biológica no está clara. En el humano el 10% de los Acs producidos en la nariz son IgD. Estos Acs son polireactivos y reconocen bacterias de las vías respiratoria como *Moraxella catarrhalis* y *Hemophilus influenzae*. Estos Acs se unen a los basófilos circulantes y a los Mas de las amígdalas por un receptor no identificado, inducen la degranulación de estas células e inducen la producción de IL-1 β , TNF y CXCL10. Influyen en la generación de Th2 y estimulan en los LsB la producción de IL-4 e IL-13 para facilitar la producción de Acs de las clases G, M y A. Además estimula la producción de péptidos antimicrobianos como catelicidina. Los Bas poseen un receptor para Acs de la clase D que al unirse a elle induce su degranulación y la producción de IL-1 β , TNF, y CXCL10.

Su presencia en la membrana celular de los LsB tiene importantes implicaciones biológicas. Los LsB inmaduros no poseen IgD en su membrana y este hecho parece asociarse con el desarrollo de tolerancia a los Acs propios del organismo durante la vida intrauterina. El LB maduro, que posee en su membrana IgD, no se hace tolerante. El que solo posee IgM en su membrana produce Acs tipo IgM, en tanto que aquellos Ls que además de la IgM poseen IgD son capaces de transformarse en células plasmáticas productoras de las demás clases de Acs.

11-XVIII INMUNOGLOBULINA E

Se encuentra en el plasma en muy bajas concentraciones, menos de 0,01 mg/100 mL que no reflejan, sin embargo, la magnitud en la cual es sintetizada. Tan pronto es secretada por las células plasmáticas, la IgE entra en circulación y se fija rápidamente en los receptores especiales de los Mas, por lo cual se dice que es citofílica.

La producción primordial de la IgE tiene lugar localmente en la submucosa de los tractos respiratorio y digestivo, así como en los ganglios de drenaje de estos sistemas. Su producción se pue-

de inducir por los Ags de helmintos nemátodos y tremátodos pero no por los de protozoos. En personas genéticamente predispuestas a desarrollar alergias, los Ags presentes en pólenes, caspas de animales y alimentos, llamados alérgenos, pueden desencadenar su producción. Los Ags bacterianos y virales, muy potentes en la inducción de la producción de IgG, IgM e IgA, no inducen la producción de la IgE. Ver capítulo 32 sobre mecanismos de las reacciones alérgicas (figura 11-20).

Funciones. Los PMNs, Eos, Mø, y LsT tienen receptores para la fracción Fc de la IgE, gracias a los cuales puede cumplir gran parte de sus funciones. Es muy importante como inductora de la degranulación de los Mas. En condiciones normales de defensa parece cumplir la función de “portero” encargado de regular la circulación capilar a nivel de los sitios de inflamación, generando vasodilatación y permitiendo un mayor flujo de plasma a la zona. En esta forma se asegura la llegada a los sitios de inflamación, de una mayor cantidad de moléculas de Acs, factores de complemento y células del sistema inmune.

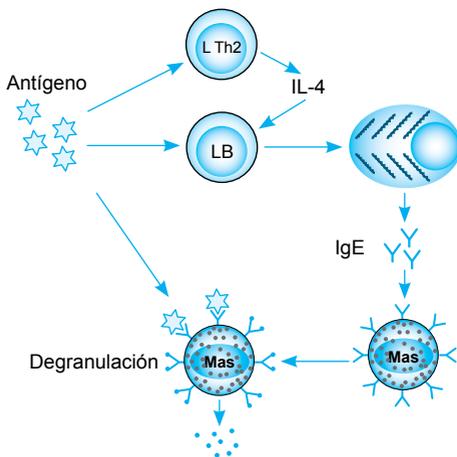


Figura 11-20. Características de la IgE. Su producción se inicia por el estímulo de un alérgeno sobre un linfocito B y la coestimulación de un LTh y moléculas de IL-4. Tan pronto la secretan las células plasmáticas se une a los mastocitos, es por lo tanto citofílica, y queda en espera de un nuevo ingreso del alérgeno que indujo su producción. Cuando este se le une, induce la degranulación del mastocito.

La IgE cumple además, una función importante en el control de las enfermedades parasitarias, bien sea por el mecanismo de incrementar una inflamación local que facilita la expulsión mecánica del parásito, o por tener un efecto opsonizante sobre el parásito, que permite que sobre él se fijen y degranulen los eosinófilos que liberan la proteína básica mayor que se encuentra en el interior de los gránulos de mayor tamaño, para ejercer una función lítica sobre la cutícula de varios parásitos. El daño de la cutícula permite a los Mø penetrar al interior del citoplasma del parásito y destruirlo.

IgE y alergia. Esta Ig es pieza fundamental de los fenómenos alérgicos como veremos en el capítulo 33. La concentración plasmática de la IgE aumenta notoriamente en algunos estados alérgicos como el asma extrínseca, y en algunas inmunodeficiencias congénitas como el síndrome de Wiskott-Aldrich.

11-XIX LsB REGULADORES

Recientemente se ha identificado una subpoblación de Ls B con funciones reguladoras que se denominan **Bregs** y que se encargan de mantener el equilibrio necesario para garantizar tolerancia a los Ags propios y para frenar respuestas inflamatorias severas que pueden ocasionar enfermedades autoinmunes. Su fenotipo es CD19+, CD24+, CD38 low. Son productoras de IL-10 que frenan el desarrollo de LsTh1. La unión CD40-CD154 es esencial en la activación de las Bregs.

11-XX FAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

En los mecanismos inmunes participan varias moléculas que por tener una estructura similar a las de las cadenas pesadas de las Igs y dominios formados por asas de puentes disulfuro entre cisteínas, se conocen como de la familia de las inmunoglobulinas. En la figura 11-21 se presentan las más importantes. Entre ellas están los receptores para Ags, moléculas HLA-I y HLA-II, y algunas de las moléculas de adherencia.

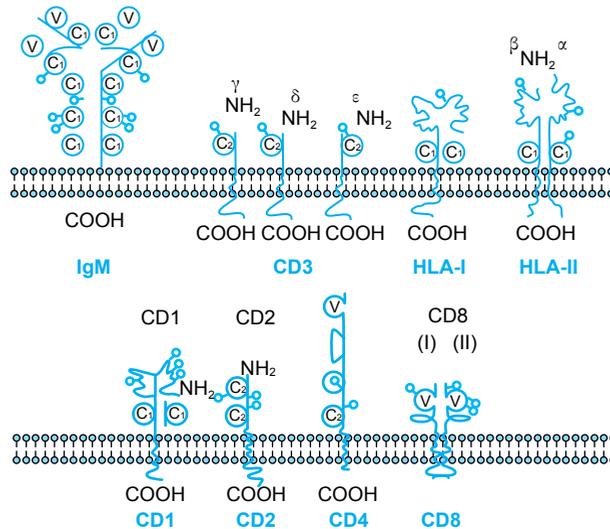


Figura 11-21. Principales moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

11-XXI LA INMUNIDAD HUMORAL EN LA CLÍNICA

En la sección de “Respuesta inmune a infecciones”, se estudia la importancia de los Acs en la defensa contra los diferentes tipos de microbios. En el capítulo 30 “Deficiencias de la inmunidad adquirida” veremos los distintos defectos genéticos responsables de ausencia de LsB, o defectos en la producción de diferentes clases de Acs. En el capítulo 29 “Enfermedades proliferativas de las células del sistema inmune”, estudiaremos las afecciones debidas a una incompleta maduración de los LsB.

Terapia con gammaglobulinas. Cada vez es más frecuente el empleo I.V. de concentrados de gammaglobulinas para el tratamiento de procesos autoinmunes y carencias de Igs. (Ver capítulo 51).

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** Pieper K, Grimbacher B and Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol*, 131: 959-71, 2013.
- *** Kato A et al. B-lymphocyte lineage cells and the respiratory system. *J Allergy Clin Immunol*, 131: 933-57, 2013.

- ** Stone JH, Zen Y and Deshpande V. IgG4-Related Disease *NEJM*, 366: 539-51, 2012.
- *** Cerutti A, Chen K and Chorny A. Immunoglobulin response at the mucosal interface. *Ann Rev Immunol*. 29: 273-93, 2011.
- ** McHeyzer-Williams M, Okitsu S, Wang N and McHeyzer-Williams L. Molecular programming of B cell memory. *Nat Rev Immunol*, 12, 24-34, 2012.
- *** King C and Sprent J. Emerging cellular networks for regulation of T follicular helper cells. *Trends in Immunology*, 33: 59-65, 2012.
- ** Stone JH, Zen Y and Deshpande V. IgG4-Related Disease *NEJM*, 366: 539-51, 2012.
- *** Boehm T, Hess I and Swann JB. Evolution of lymphoid tissues. *Trends in Immunology*, 33: 315-21, 2012.
- *** Mauri C and Bosma A. Immune Regulatory Function of B Cells. *Annu. Rev. Immunol*. 30: 221-44, 2012.
- ** Cerutti A, Chen K and Chorny A. Immunoglobulin response at the mucosal interface. *Ann Rev Immunol*. 29: 273-93, 2011.
- ** Bryder D and Sigvardsson. Shaping up a lineage-lessons from B lymphopoiesis. *Current Opinion Immunol* 22: 148-53, 2010.

*Luis Miguel Gómez O.
William Rojas M.
Luz Elena Cano R.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

El sistema inmune tiene características estructurales y funcionales diferentes en cada órgano para asegurar una mayor eficiencia en la defensa, veámoslas.

12-I PIEL

Sugerimos revisar en el capítulo 2 las características generales de la piel y de las células que la integran. Ampliaremos a continuación el estudio de los mecanismos de las inmunidades innata y adquirida que tienen lugar en ella. Recordemos que la piel está formada por la epidermis, en su parte más externa, y la dermis en su interior (figura 12-1).

Inmunidad innata

En ella participan las siguientes células:

Queratinocitos. Forman una eficiente barrera mecánica que evita el ingreso de los microorganismos que normalmente se asientan sobre ella. Se unen entre sí gracias a estructuras especiales llamadas desmosomas, constituidas por diferentes proteínas citoplasmáticas, **desmogleínas**, **desmocolinas**, **desmoplacina**, **caderina** y **placaglobina**, unas de las cuales pasan de célula a célula y sirven de amarre entre dos queratinocitos (figura 12-2). En algunas afecciones autoinmunes de la piel se detectan en el suero de los pacientes y en la piel, Acs contra una o varias de estas moléculas que al activar el complemento, ocasionan la separación de los queratinocitos generando la formación de ampollas, distintivo de los diferentes tipos de pénfigos.

Los queratinocitos producen moléculas que participan en la inmunidad innata y en el control de la adquirida. Las principales son: 1) péptidos antimicrobianos como defensinas y catelicidinas; 2) citoquinas, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 y TNF; 3) quimioquinas, CCL20, CXCL9, CXCL10 y CXCL11, que atraen Ls, y CXCL1 y CXCL8, que controlan la migración de los granulocitos (figura 12-3).

Los queratinocitos expresan en su membrana TLR1, TLR2, TLR3, TLR5 y TLR6, receptores para PAMPs, que participan en la defensa contra microorganismos. Mutaciones en algunos de ellos se acompañan de afecciones de la piel como dermatitis atópica y dermatitis de contacto. Los queratinocitos expresan además NOD1 y NOD2, receptores que les permiten iniciar respuestas inmunes contra productos bacterianos intracelulares. Estas moléculas, activan diferentes inflamomas, que a su vez activan las caspasas que inducen la producción de IL-1 e IL-18 por medio de caspasas.

Recientemente se ha descubierto que los queratinocitos expresan un receptor para histamina, el H4, expresión que se incrementa en cinco o mas veces en dermatitis atópica y psoriasis y por medio de los cuales la histamina induce la proliferación de los queratinocitos.

Células de Langerhans. Como se mencionó al estudiar las DCs, ver 8-VI-A, estas células son una variedad de ellas que constituyen del 1% al 3% de las células de la piel. Son ricas en moléculas HLA-II y CD1a, TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 y TLR6, y CD 103, moléculas que se encargan de

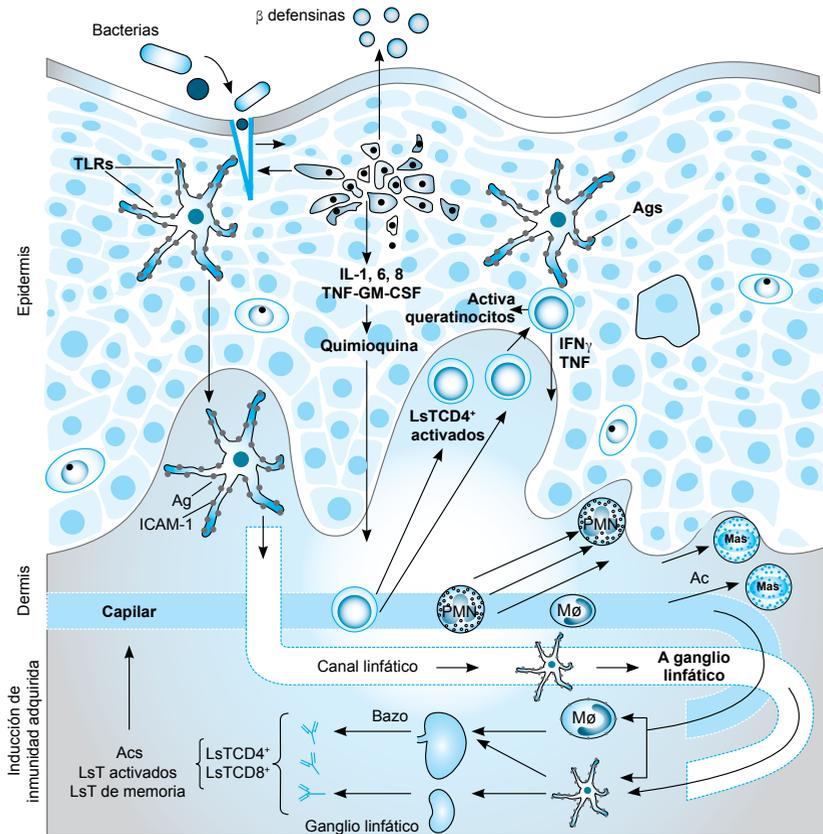


Figura 12-1. La piel como órgano de defensa. Las DCs capturan microorganismos, estimulan a los queratinocitos a producir defensinas y citoquinas, desintegran las bacterias y pierden la adherencia a los queratinocitos para poder desprenderse, pasar a la dermis, localizar los canales linfáticos para ir por ellos a los ganglios linfáticos en donde buscan a LsT que tengan el receptor específico para el Ag que portan. Éstos, una vez activados por el Ag, dan lugar a subpoblaciones de Ls que estimulan a los LsB a producir Acs. Otros LsT se convierten en células citotóxicas que migran a la piel.

detectar PAMPs de patógenos presentes en la piel e inducir el desarrollo de una respuesta Th1 con producción de interferones. Las células inmaduras expresan CCR6 que al interactuar con la CCL20, permiten su reclutamiento en el lugar de llegada de un Ag. Inician luego un proceso de maduración en el cual pierden este receptor y expresan CD1a, CD83, CD86, y HLA-DR, y entonces se conocen como DCs maduras que inician su migración a los ganglios linfáticos regionales para llevar el Ag capturado y presentarlo a los LsCD4.

Parte del proceso de maduración de las células de Langerhans se manifiesta por el incremento

en la expresión de ICAM-1 (CD45) para establecer un mejor contacto con los LsT a través de la LFA-1. El TNF induce en ellas la expresión de la molécula CCR7, receptor con el cual responden al llamado de la CCL19, producida en los ganglios linfáticos. **Ver 8-VI-A.**

Melanocitos. Se ubican sobre la membrana basal de la dermis y sintetizan melanina, molécula que pasa a los queratinocitos vecinos para protegerlos de los rayos ultravioleta y de los radicales activos del oxígeno generados por la acción de los fotones sobre los lípidos de la piel.

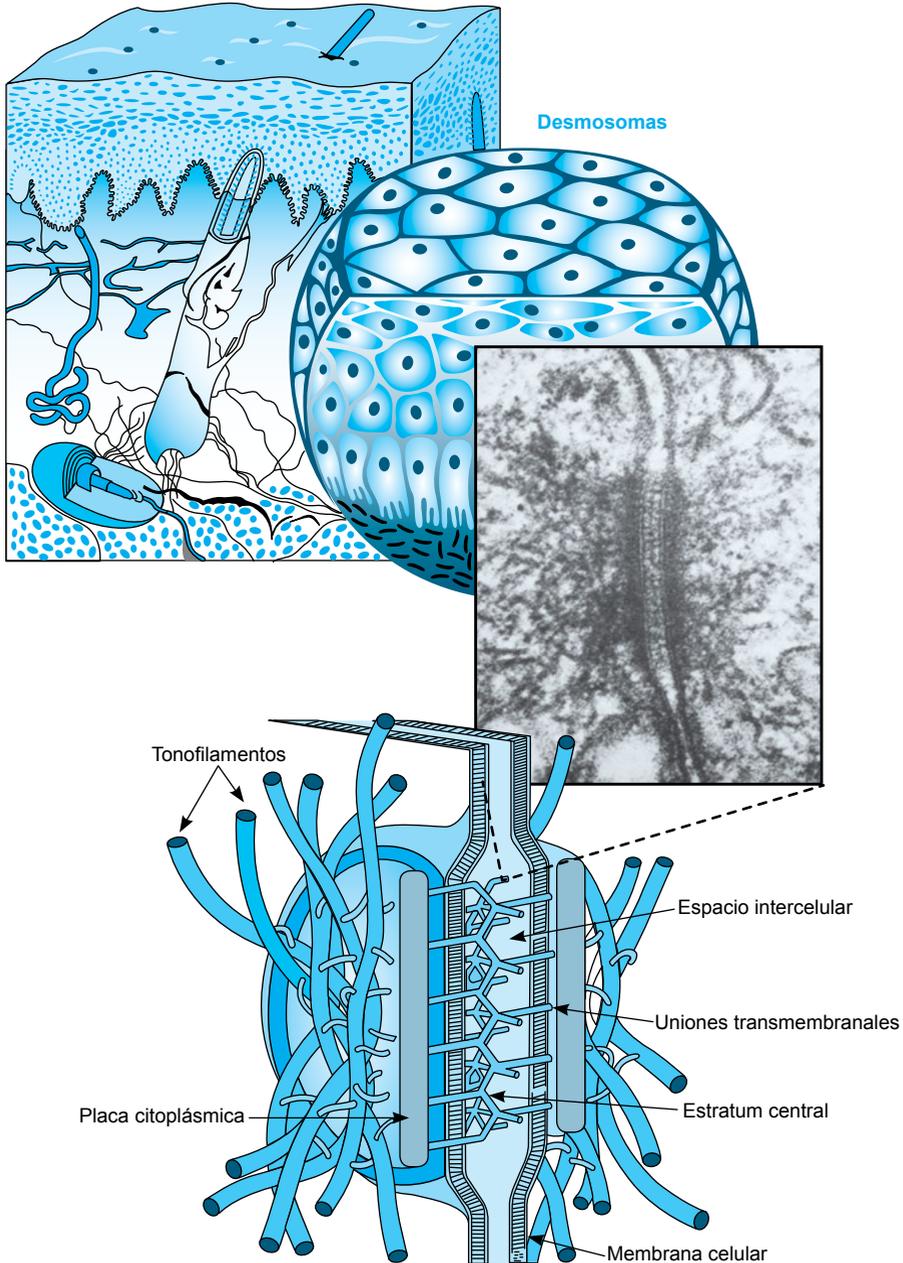


Figura 12-2. Los desmosomas de la piel la refuerzan como barrera de defensa. Los queratinocitos están fuertemente unidos por medio de unas estructuras complejas conocidas como desmosomas que evitan el paso de células y moléculas. En la parte inferior se aprecia el esquema de las moléculas que forman un desmosoma. Cortesía de L.A. Stehlem y B.E. Hull y de Scientific America, volumen 239, 1978.

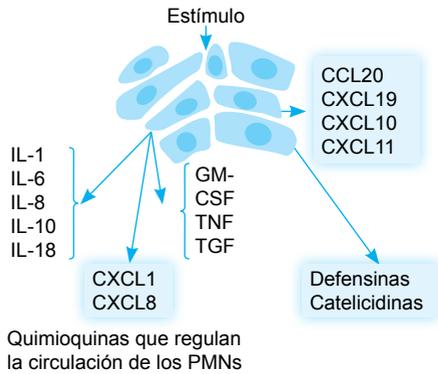


Figura 12-3. Citoquinas y quimioquinas producidas por los queratinocitos.

El microbioma de la piel ha adquirido creciente interés como lo refleja el hecho de que el Instituto Nacional de Salud de USA (NIH) creó, para su estudio, el Microbiome Project. El microbioma de la piel es dinámico, interactúa con los queratinocitos. Parece que algunos microorganismos afectan favorablemente la respuesta inmune, en tanto que otros la dañan.

Moléculas bactericidas en fluidos. Todos los fluidos tienen moléculas bactericidas: el jugo gástrico, ácidos; en el intestino las bacterias comensales producen colicinas que son bactericidas para bacterias gramnegativas; las lágrimas, saliva y moco nasal, lisozima; semen, espermina y compuestos de Zinc; la leche lactoperoxidasa.

Inmunidad adquirida

En la piel normal hay 2×10^{10} LsT residentes. Este **tejido linfoide asociado a la piel**, se conoce como SALT, (*skin-associated lymphoid tissue*) y está constituido primordialmente por Ls de memoria que expresan la molécula LAA (*lymphocyte-associated antigen*), que si son LsTCD8 se ubican en la epidermis y si LsTCD4 en la dermis. La migración de estos Ls de memoria a la piel está en parte controlada por la vitamina D que estimula la producción de CCL17 y CCL27 que al unirse al CCR4 los atrae. Además de los Ls de memoria hay en la piel normal subgrupos de LsTh1, Th2 y Th17, células NKTs y LT $\gamma\delta$ s. Los Th17s son indispensables para iniciar una respuesta inflamatoria, como parte de

los mecanismos de inmunidad innata ante la presencia de un patógeno. Defectos genéticos en la producción de IL-17 se acompañan de predisposición a infecciones bacterianas.

En la dermis, la capa más interna de la piel, se encuentran las siguientes estructuras y células: a) canales linfáticos a los que ingresan las DCs para viajar a los ganglios linfáticos a llevar los Ag capturados; b) capilares sanguíneos con endotelio cuboide que permiten la salida de los Ls que han sido activados en los órganos linfoides secundarios y que migran a la piel para estar alerta al reingreso del patógenos que generó su activación en los ganglios; c) PMNs y Møs que capturan y matan a los microorganismos que traspasan la barrera de los queratinocitos para extraer de ellos los péptidos más antigénicos y presentárselos a las células de Langerhans; d) Mas, células que participan en todo proceso inflamatorio de defensa y en las afecciones alérgicas y autoinmunes de la piel; e) células NK que reconocen, atacan y destruyen patógenos.

Recientemente se ha identificado en la piel la presencia de Ls Th22, cuyo número se incrementa en la dermatitis atópica. **Ver 34-V-B.**

Para el estudio de las afecciones alérgicas de la piel, **ver cap. 34** y para las enfermedades autoinmunes, el cap. 46.

12-II TRACTO RESPIRATORIO

El sistema respiratorio tiene componentes físicos y químicos que participan en la defensa.

Anillo de Waldeger. Está conformado por estructuras linfoides, amígdalas tonsilares, palatinas, linguales y las adenoides, que poseen folículos linfoides, y que están recubiertas por un epitelio escamoso estratificado (**ver 9-III-D**). Recientemente se ha iniciado el estudio de una respuesta inmune innata que sería responsabilidad de los LsB-1 y que producirían *in situ*, y casi de inmediato, tanto en el anillo de Waldeyer como en las placas de Peyer del intestino, Acs naturales de la clase IgM.

Hay controversia sobre los inconvenientes de la amigdalectomía, una de las operaciones quirúrgicas que se practican con mayor frecuencia debido al crecimiento e inflamación de las amígdalas,

que parece se debe a una sobre saturación de este sistema de defensa. Recordemos que los niños se llevan a la boca todo lo que encuentran. Parece que este procedimiento, la amigdalectomía, puede no ser inocuo y que los niños amigdalectomizados son más susceptibles a infecciones virales y al desarrollo de poliomielitis. Los defensores de la amigdalectomía sostienen que las amígdalas linguales que no son removidas en esta intervención, son suficientes para cumplir la función de defensa inmune.

El anillo de Waldeger reconoce Ags de patógenos que ingresen por vía aérea o digestiva. Al hacerlo la capturan y por medio de las DCs, los lleva a los ganglios cervicales en donde se inicia la activación de LsB de memoria para la producción de Acs IgA, que actúan localmente y que por vía sanguínea van a las mucosas digestiva, respiratoria y del cérvix uterino para evitar la adhesión de los patógenos a los epitelios.

Pulmones. Además de su función primordial, el intercambio gaseoso, participan activamente en la defensa inmune contra microorganismos y moléculas extrañas que lleguen en el aire inspirado. Las vías respiratorias están compuestas por dos segmentos con funciones diferentes: uno integrado por las vías de conducción que calientan el aire inhalado, lo humedecen y filtran. El segundo segmento, el alveolar, es en donde se hace el intercambio gaseoso. La mucosa respiratoria es la interfaz con el medio ambiente (figura 12-4).

Bronquios. Están recubiertos por una barrera epitelial conformada por células con cilios en su cara externa entre las cuales se intercalan otras productoras de mucus para atrapar los microorganismos que llegan en el aire. Gracias a los cilios de las epiteliales, este mucus cargado con microorganismos es barrido hacia la faringe en donde es deglutido o expulsado con la tos. Las células del epitelio generan factores que atraen y activan PMNs. Ver 47-VII. Estos factores se producen en los fumadores, pero en estos, la activación de la PMNs se prolonga mientras haya inhalación de cigarrillo lo que perpetúa la inflamación y ayuda al desarrollo de insuficiencia respiratoria crónica o EPOC. Esta acción se ve reforzada por las NKs y células inflamatorias como Mas y Eos que refuerzan el proceso local inflamatorio de defensa.

Varias moléculas participan en la función protectora de la mucosa, son ellas: la **lisozima** que ataca la unión entre el ácido murámico y la acetil glucosamida, presentes en la membrana celular de los gérmenes; los **surfactantes**, sustancias tenso activas, que además de evitar el colapso de los alvéolos, interviene en el reconocimiento de *P. jiroveci* y estimula a los Møs a producir citoquinas como la IL-3 y el GM-CSF.

Estructura alveolar. En la sección 2-III-B se estudiaron las características morfológicas del epitelio pulmonar. Detallaremos a continuación algunas de las características del alvéolo, sección funcional por excelencia. Son cavidades poligonales abiertas por un costado para comunicarse con las últimas ramificaciones bronquiales. Sus paredes son compartidas con alvéolos adyacentes. El epitelio alveolar está compuesto por **pneumocitos** I y II. Los tipo I son células planas de citoplasma escaso a través de las cuales se difunden los gases O₂ y CO₂ y expresan caveolinas y receptores de adenosina. Los pneumocitos tipo II son células cuboides. Tienen funciones secretoras, metabólicas e inmunológicas, producen y secretan surfactantes, mezcla de proteínas, fosfolípidos y lípidos neutros que disminuyen la tensión superficial para facilitar el intercambio gaseoso y asegurar la estabilidad alveolar. Los pneumocitos tipo II presentan antígenos a LsTCD4, producen quimioquinas, e inducen la formación de LsTregs.

El fenotipo y funciones de los Møs alveolares están influenciados por el microambiente de la luz de los conductos de las vías respiratorias. La función de los Møs está adecuada a las necesidades del tejido pulmonar.

La colonización de los alvéolos con Møs ocurre en los primeros días de la vida extrauterina, estas células tienen una gran capacidad de autorrenovación a lo largo de la vida, tienen larga vida y solo el 40% se renueva cada año. Se ubican en los alvéolos pulmonares en proximidad de los neumocitos tipo I y son regulados por medio de la molécula CD200 producida por los neumocitos tipo II.

Las infecciones por el virus de la influenza disminuyen notoriamente el número de Møs alveolares. Los individuos sanos tienen una serie de mecanismos que previenen el desarrollo de procesos inflamatorios innecesarios o prolongados en los espacios alveolares.

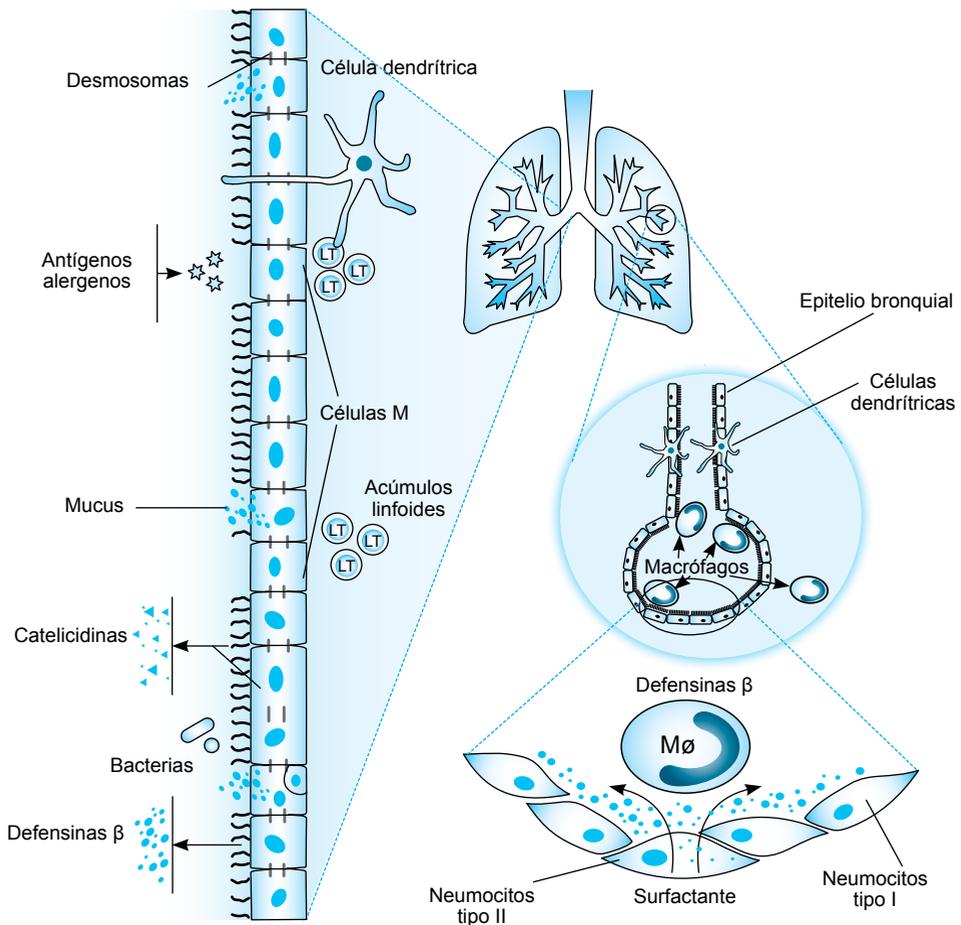


Figura 12-4. Componentes de la mucosa respiratoria. Además de las células ciliadas y de las productoras de mucus, hay en la mucosa respiratoria DCs que se insinúan entre las epiteliales y capturan las bacterias y moléculas extrañas que entran en el aire. Si se produce una infección bronquial, se generan células M que capturan microorganismos y los presentan a los acúmulos linfoides que se forman en la submucosa. Las DCs llevan a los ganglios linfáticos la información sobre los microorganismos que ingresaron en el aire, para iniciar una respuesta de tipo adquirido. En los alvéolos hay Mφs especiales que los patrullan y capturan todo lo anormal que llega en el aire inspirado. Los neumocitos producen surfactantes, varios de los cuales ayudan en la defensa.

Los Mφs alveolares inducen tolerancia en los LsT contra Ags inocuos y producen prostaglandinas inmunosupresoras y TGFβ que frenan la actividad de los LsT.

Por efecto de las ILs 4 y 13 expresan, en los Mφs de donde se originan los Mφs de la subclase M2, el receptor para la molécula CD200, CD200R. Este receptor y el de la IL-10 les permiten dar señales inhibitorias para evitar o frenar

procesos inflamatorios. Este receptor y el de la IL-10 les permiten dar señales inhibitorias para evitar o frenar procesos inflamatorios. A diferencia de otros Mφs, los alveolares expresan genes que participan en el metabolismo de los lípidos que generan lipoxinas, resolvinas y protectinas que son resolutorias de procesos inflamatorios.

Las funciones de los Mφs alveolares son en cierta forma contradictorias. Al reconocer PAMPs

de bacterias patógenas que entren en el aire inhalado, por medio de diferentes TLRs, generan citoquinas pro-inflamatorias. Por otra parte intercambian las señales inhibitorias con las células epiteliales del alveolo por medio de los ya mencionados IL-10R y CD200R que evitan que la respuesta inflamatoria se prolongue.

En presencia de enfisema hay un incremento en la expresión de TLRs 2 y 4 que conlleva a un incremento de la respuesta inflamatoria en presencia de *Streptococcus pneumoniae*.

El septo interalveolar. Conocido como intersticio contiene capilares, fibroblastos, y Møs que salen a la luz alveolar para patrullarla y capturar los microbios que puedan llegar a ellos en el aire inhalado. Estos septos se comunican entre sí por orificios, llamados poros de Kohn.

Canales linfáticos. Son abundantes y conforman un grupo visceral y otro pleural por donde viajan las DCs hacia ganglios linfáticos traqueobronquiales.

Inmunidad innata

Está a cargo de las siguientes estructuras y células:

- a. La barrera epitelial conformada por células ciliadas (figura 12-5).



Figura 12-5. Célula ciliada de los bronquios. Cortesía Dra. Marta Greenwood, *Laboratory investigation*, vol. 27, 1972.

- b. Células productoras de mucus.
- c. Møs especializados que traspasan la pared del alvéolo para patrullar la luz de los mismos y fagocitar los gérmenes o partículas extrañas que no son detectadas y atrapadas en los bronquios (figura 12-6).
- d. PMNs que llegan cuando se presenta una agresión por bacterias y se inicia un proceso inflamatorio en el cual participan las NKs, Más y Eos. Estas dos últimas células adquieren especial importancia en los procesos alérgicos y autoinmunes.
- e. DCs se ubican entre las células de la mucosa para detectar los microorganismos que entren con el aire inhalado y extraer de ellos los Ags que llevan a los ganglios linfáticos regionales.
- f. Factores con capacidad bactericida que refuerzan el poder protector de la mucosa respiratoria como lisozima y surfactantes ya mencionados.
- g. LsTCD4 que producen quimioquinas para atraer Møs y PMNs.

Inmunidad adquirida

Gracias al lavado broncoalveolar, procedimiento que permite tomar muestras del contenido celular de la secreción bronquial, se ha podido

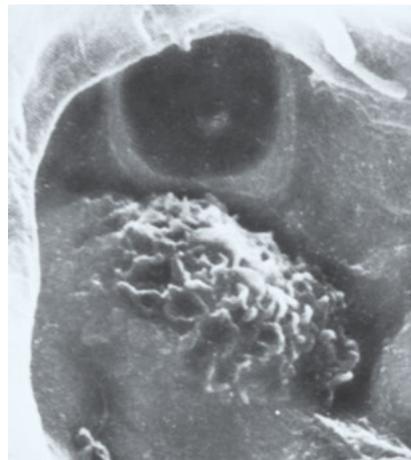


Figura 12-6. Macrófago que salió al alveolo para capturar microbios o partículas. Cortesía Dra. Marta Greenwood, *Laboratory investigation*, vol. 27, 1972.

establecer que los Ls constituyen el 10% de todas las células detectadas en el contenido bronquial, de los cuales solo el 10% son LsB y el 85% LsT. De estos últimos el 85% son de memoria, lo que indica que el pulmón tiene “guardianes” que están permanentemente en alerta y preparados para responder con prontitud al ingreso de cualquier patógeno.

En el 40% de los niños hay un tejido linfoide asociado a los bronquios similares a folículos linfoides del tracto digestivo, ubicado principalmente en las bifurcaciones bronquiales. Estos acúmulos linfoides están ausentes en los adultos sanos pero se generan rápidamente en procesos infecciosos.

Inflamación crónica. En procesos infecciosos crónicos y afecciones autoinmunes, se genera un proceso fibroproliferativo, con exceso en la producción de colágeno y desarrollo de fibrosis, factores que comprometen la elasticidad pulmonar y dan origen a la enfermedades como bronquiectasias, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC. **Ver 43-VII.** La inflamación generada por la TB se estudia en el capítulo 21 y la de sarcoidosis en el capítulo 47.

12-III TRACTO GASTROINTESTINAL

Cavidad oral. La saliva tiene enzimas con actividad bactericida moderada. Los cambios en la dieta alimentaria a través de los siglos se han acompañado de modificaciones en la microbiota, cambios que no siempre se han sido seguidos de una adecuada evolución en los mecanismos de defensa. La introducción del azúcar en la dieta que se hizo hace apenas unos cuantos siglos, facilitó la colonización oral del *Streptococcus mutans*, responsable de una de las enfermedades infecciosas más comunes, las caries dentales.

Anillo de Waldeyer. Esta estructura ya la mencionamos al hablar del árbol respiratorio. La mencionamos porque también captura patógenos que puedan llegar con los alimentos.

Estómago. La acidez gástrica es bactericida. La aclorhidria propicia el desarrollo de infecciones

intestinales. La atrofia de la mucosa predispone a anemia megaloblástica y a cáncer.

Intestino. Es la sección del tracto digestivo con mayor actividad inmunológica. Su mucosa es la interfaz entre el medio ambiente (luz intestinal) y el interior del organismo. **(Ver 2-III-B).** Cumple las siguientes funciones: a) servir de barrera mecánica para evitar el ingreso de patógenos; b) absorber los nutrientes; c) permitir la excreción de productos de desecho; d) participar activamente en los mecanismos de defensa inmune contra los microorganismos patógenos que puedan entrar con los alimentos; e) inducir el desarrollo de tolerancia hacia la flora comensal (figura 12-7). La homeostasis de la mucosa intestinal está controlada por cuatro factores: microbiota, alimentos, epitelio intestinal y sistema inmune.

Microbiota o flora intestinal

Para algunos el concepto de que el cuerpo humano es una colección de 10 trillones de células generadas por 23,000 genes es incompleto. Consideran que es un super-organismo sobre el que se ubican 100 trillones de bacterias que en conjunto pesan casi un kilo y tienen 3 millones de genes, que forman “un órgano especial” con múltiples funciones. Muchos de estos microorganismos cumplen funciones específicas en favor del hospedero, y son “miembros bien pagados” que reciben en compensación a los buenos servicios que prestan, albergue y alimentación. Pertenecen a uno de los siguientes cuatro grupos: Actinobacterias, Bacteroides, Firmicutes y Proteobacterias. En la figura 12-8 se muestra la distribución de las principales bacterias presentes en las diferentes secciones del tracto digestivo.

Estas bacterias proporcionan el 10% de las calorías que nuestro organismo necesita, gracias a que poseen enzimas para digerir carbohidratos que nos llegan en la alimentación y que no podemos digerir directamente por carecer de las enzimas necesarias. La leche materna aporta glucanos que no pueden ser digeridos por el bebé, pero que sí lo son por bacterias intestinales. Los microbios nos aportan vitaminas K, B2, B12 y ácido fólico, vitaminas que ellos, no nosotros, sintetizan en nuestro intestino. También ocupan espacios, que podrían serlo por microorganismos patógenos. Además, producen moléculas que ayudan a regular el fun-

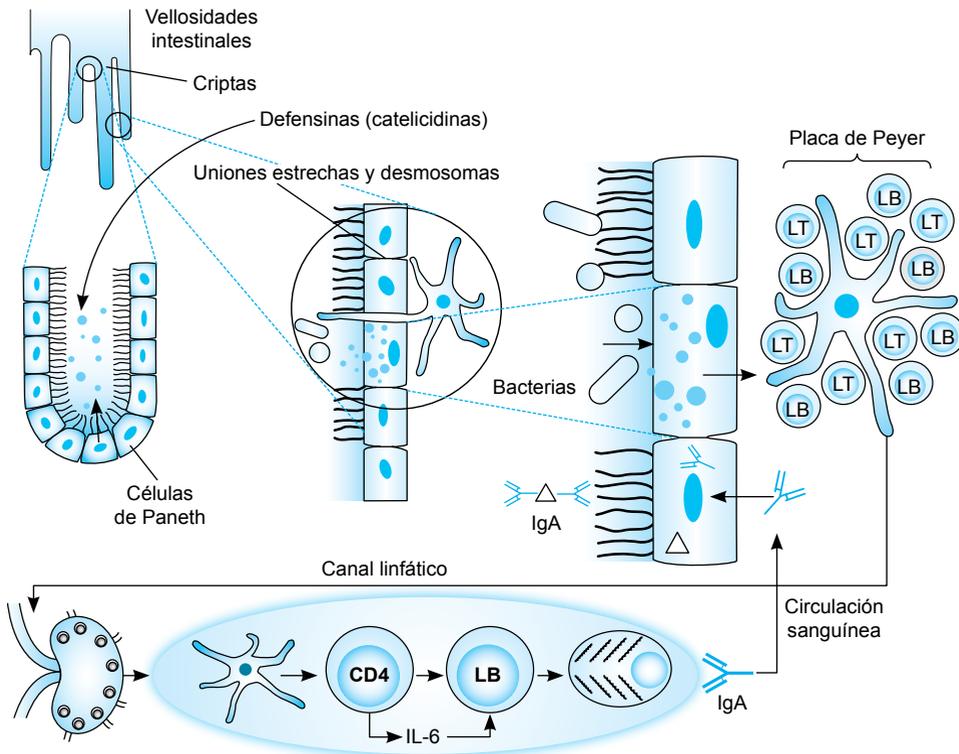


Figura 12-7. Mucosa del tracto digestivo. Las células de Paneth de las criptas de las vellosidades del intestino secretan defensinas. Las DCs emiten prolongaciones que se insinúan entre las células epiteliales y capturan bacterias de la luz intestinal. Las células M de las placas de Peyer permiten el ingreso de bacterias para presentarlas a los LsT y a las DCs. Estas últimas captan las bacterias, las procesan y viajan a los ganglios linfáticos para presentar los Ags a los LsT e iniciar la respuesta de inmunidad adquirida.

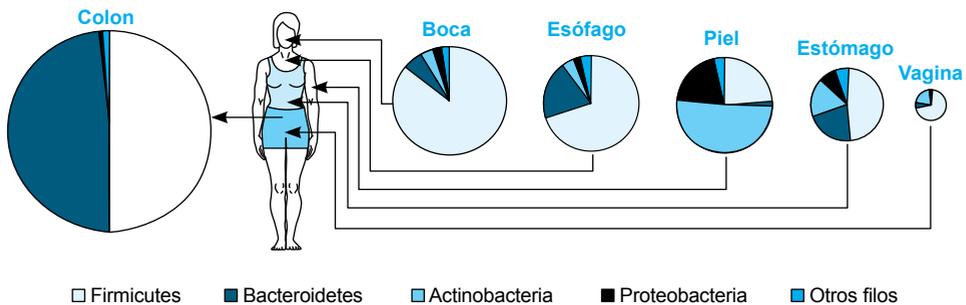


Figura 12-8. Ubicación de las principales bacterias del tracto digestivo. Tomada y modificada de E. Pennisi, Science 330: 1619, 2010.

cionamiento del sistema inmune del intestino. Alteraciones de la flora normal suelen asociarse con predisposición a obesidad, diabetes tipo2, arterioesclerosis, esclerosis múltiple, asma, eczema y enfermedades inflamatorias del intestino. Por ejemplo, la flora intestinal de los obesos contiene más Firmicutes y menos Bacteroides que la de los individuos delgados. La cantidad de ácido fórmico producida por algunas bacterias intestinales, al ser absorbido y luego llevado a los riñones, induce una mayor reabsorción de Na, lo que coadyuva en el desarrollo de hipertensión arterial.

El empleo de antibióticos de amplio espectro, que eliminan la flora protectora llevan con relativa frecuencia a la colonización del intestino por *Clostridium difficile*, germen responsable de diarreas intratables, que en solo USA, causan 14,000 muertes al año y que como cosa curiosa, empiezan a ser tratadas con éxito con “trasplante de materia fecal” tomada de un individuo con flora intestinal normal.

Las bacterias del *Phylum Bacteroidetes* y *Firmicutes* producen un polisacárido A que frena la producción de IL-17 y estimula la de IL-10, por lo cual son antiinflamatorias. Por el contrario, diferentes *Clostridium* disminuyen la acción de los LsTreg propiciando el desarrollo de afecciones inflamatorias. La flagelina de varias bacterias induce la producción de IL-22, citoquina que incrementa la respuesta inmune local.

En los últimos años se ha descubierto que varios bacterias “con sus genes complementan el genoma humano”. Con el *Human Microbiome Project* se aspira a secuenciar 3000 microbios de la flora intestinal para establecer, cuáles y con qué genes, contribuyen al metabolismo y a la respuesta inmune contra patógenos.

Alimentos

De los 10 millones de niños de menos de 5 años que mueren en el mundo anualmente, el 50% lo hacen por desnutrición, afección que altera la respuesta inmune tanto innata como adquirida y que predispone al desarrollo de diarreas causa frecuente de muerte.

Hay moléculas, fruto del metabolismo intestinal, que tienen efecto directo en la respuesta inmune. La **leptina**, proteína que regula el apetito, es a su vez una citoquina pleiotrópica que contro-

la la producción de Ls en el timo e induce una mayor producción de LsTh1 sobre LsTh2, a la vez que frena la producción de LsTreg. Parece que la deficiencia de leptina es un importante factor de riesgo que facilita la colonización intestinal por *Entamoeba histolytica*.

Diferentes receptores, como los TLRs, y el AhR, (*aryl hydrocarbon receptor*) capturan productos vegetales, o sus metabolitos, que intervienen en la regulación de la respuesta inmune, como : ácidos grasos de cadena corta que son producto terminal de la fermentación intestinal de macronutrientes; polisacáridos que no pueden ser digeridos por el humano por carecer de las enzimas glucosil hidrolaza; liasas de polisacáridos y butiratos generados en la digestión de lípidos. Hasta hace poco, se creía que la única función del receptor AhR, presentes en varias células de la mucosa intestinal, era la de capturar productos tóxicos, hoy se sabe que además reconoce indoles y flavonoides que son metabolitos del repollo, brócoli y bruselas, que cumplen la función de iniciar una vía de señalización que llega hasta el núcleo para activar genes de respuesta inmune como el de la IL-22, citoquina que protege la integridad de la mucosa intestinal e incrementa la producción de defensinas y de mucus. El AhR y sus ligandos de origen vegetal, estimulan la maduración de los LsT $\gamma\delta$ que estén intercalados en el epitelio intestinal.

Epitelio intestinal

Está constituido por una capa única de células que cubren los 100 m² de su superficie y que además de formar una barrera protectora y absorbente de nutrientes, alberga células que evalúan continuamente el contenido intestinal por medio de diferentes sensores, que dan las señales de alarma de cuando se requiere iniciar la secreción de productos reguladores de la respuesta inmune.

El epitelio intestinal está compuesto por cinco clases de células: 1) enterocitos que se encargan de la absorción de nutrientes; 2) caliciformes, productoras de mucus; 3) de Paneth, que secretan péptidos antimicrobianos; 4) enteroendocrinas productoras de serotonina, somatostatina, motilín, péptido intestinal vasoactivo y enteroglucanos; y 5) células madres encargadas de producir nuevos enterocitos para reemplazar los que se pierden continuamente por descamación de la mucosa.

Los **enterocitos** están firmemente adheridos entre sí gracias a desmosomas, uniones estrechas y adherentes, estructuras que solo permiten el paso selectivo de determinadas moléculas. **Ver 1-III.**

Los enterocitos recubren las vellosidades y criptas y se apoyan en la lámina basal en donde se ubican PMNs, Mø, DCs, NKs y Ls tanto T como B, así como células plasmáticas. Los enterocitos producen IL-25 y linfopoyetina que estimulan la producción de IL-10 y frenan la generación de células Th1. Si el epitelio detecta la presencia de patógenos, inicia la producción de IL-8 para atraer PMNs. Por medio de TLRs, reconocen los PAMPs de los patógenos y al unirse a ellos, dan inicio a vías de señalización que conducen al fortalecimiento de las uniones estrechas intraepiteliales, y a la producción de mucina, péptidos antimicrobianos e IL-18. Además producen fosfatasa y resolvína-E1, la primera detoxifica lipopolisacáridos y la segunda atenúa la trasmigración de los PMNs e induce la liberación de ácido retinoico a partir de la vitamina A. Intercaladas entre las células epiteliales hay otras que cumplen funciones de defensa. Veamos las más importantes.

Células caliciformes que secretan un gel mucoso compuesto de una capa externa de mucinas y una interna de glucocalix que se adhiere a la mucosa, y soporta la mucina. El glucocalix sirve de albergue a los péptidos antimicrobianos producidos por los enterocitos y a Acs de la clase IgA, factores de defensa contra patógenos.

Células de Paneth que producen diferentes moléculas bactericidas como lisozimas, fosfolipasa A2, defensinas HD5 y HD6, que pueden alterar la membrana bacteriana de patógenos e inducir su lisis.

Células madres del intestino que forman nichos encargadas de la regeneración del epitelio.

Linfocitos. Los Ls asociados a la mucosa son muy abundantes y cumplen importantes funciones. En conjunto constituyen el **GALT**, conjunto de diferentes subpoblaciones de Ls. Algunos se intercalan entre las células epiteliales, otros se encuentran en la base de las células M de las placas de Peyer,

PPs que carecen de vellosidades, en donde forman acúmulos linfoides, placas que son especialmente abundantes en el íleo terminal. Las células M capturan bacterias patógenas y las ponen en contacto con las DCs. **Ver 9-III-C.** En la sección 9-XI-C se estudia la importancia que las PPs tienen en la respuesta inmune.

Ls intraepiteliales, son casi exclusivamente LsT. El 60% expresan el receptor con cadenas $\gamma\delta$, y el resto con las cadenas $\alpha\beta$ que pertenecen a las líneas CD4 y CD8 de memoria que han sido activados en los ganglios linfáticos por contacto previo con antígenos.

Ls $\gamma\delta$, este tipo de Ls no maduran totalmente en el timo, órgano donde se generan, pero lo hacen en el intestino. **Ver 5-IV.**

Ls inductores de tejido linfoide, (LTI). Estas células necesitan de la interacción del receptor AhR, presente en su membrana, con ligandos especiales, para iniciar vías de señalización necesarias para el desarrollo prenatal de las placas de Peyer.

LsB reguladores de la inflamación (Breg). Estos Ls al ser estimulados a través de sus diferentes receptores, secretan citoquinas reguladoras como TGF- β e IL-10.

Linfocitos de la submucosa. Pertenecen a las subpoblaciones Th1, Th2, Th17 y LsTreg.

Mastocitos. Participan tanto en la respuesta inmune innata como en la adquirida. Poseen receptores con los cuales detectan el ingreso de patógenos e inician de inmediato, en segundos o minutos, la liberación de mediadores de inflamación y de moléculas que atraen al lugar de la agresión fagocitos, DCs, LsT y LsB. Actúan sobre los vasos sanguíneos para incrementar su permeabilidad y permitir la entrada de más células del sistema inmune al sitio de la agresión.

DCs. Se ubican debajo de las células epiteliales, emiten prolongaciones en forma de “periscopio” que se insinúan entre estas hacia la luz intestinal

para explorar permanentemente su contenido y tomar muestras de las bacterias no patógenas e inducir una respuesta de tolerancia hacia ellas. Las DCs plasmocitoides que se encuentran en la lámina propia, al capturar antígenos son estimuladas por linfopoyetina de origen tímico y TGF- β y, viajan a los ganglios mesentéricos donde inducen la diferenciación y activación de los LsT.

Mos y PMNS residentes en la pared intestinal fagocitan y matan bacterias y extraen de ellas los Ags proteicos para entregarlos a las DCs que los llevarán a los ganglios linfáticos del mesenterio para presentarlos a los LsT.

Nodosoma Es un complejo proteico que se forma por el estímulo de peptidoglucanos que al ser reconocidos por NOD1 o NOD2 en el citoplasma de células infectadas o estresadas, promueve respuestas proinflamatoria y antimicrobiana. El nodosoma tiene la característica de que una vez formado migra a la membrana de las células epiteliales, para fortalecer el reconocimiento de lo propio y respetarlo y reconocer ávidamente factores de patogenicidad presentes en *S. flexneri* y *E. coli* entre otros patógenos

Inmunidad adquirida

La inmunidad adquirida interviene cuando la innata no logra controlar el ingreso de patógenos y además generar Ls que guardan memoria del evento nocivo.

El sistema inmune desarrolla tolerancia hacia la microbiota intestinal para evitar el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Bacteroides fragilis* induce en el colon el desarrollo de LsTreg productores de IL-10 que inhiben los procesos inflamatorios locales y frenan la producción local de IL-17 por efecto del polisacárido A que producen.

Nutrición y respuesta inmune

Cada vez se definen nuevas interacciones entre alimentos y desarrollo de afecciones como diabetes, enfermedades inflamatorias del intestino, esclerosis múltiple y asma.

Nuestro genoma cambia en 0.5% cada millón de años. Las revoluciones agrícolas e industriales han cambiado drásticamente nuestra nutrición sin

que hayan tenido lugar los cambios genéticos necesarios para mejorar la respuesta inmune que controle los nuevos patógenos, que con esos cambios en la alimentación, han colonizados nuestras mucosas.

Por otra parte, hay alimentos que estimulan el sistema inmune. De la vitamina A se genera el ácido retinoico que induce la transformación de LsTreg en LsTfh y participa en la regulación de los LsTh17. La Vitamina D retarda la maduración de las DCs y disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias y frena la proliferación de los LsB y su transformación en células plasmáticas.

La restricción calórica se acompaña de un incremento de las células madres. El epitelio intestinal es “el campeón” de la regeneración celular con un ciclo de vida de menos de una semana.

Para el estudio de las alergias gastrointestinales ver el cap. 35 y de las afecciones autoinmunes el 48.

12-IV HÍGADO

El hígado es un órgano de gran tamaño, pesa 1.500 gramos. Por estar estratégicamente ubicado entre el intestino y el torrente circulatorio, sirve de filtro de la sangre del sistema porta, desactiva las toxinas que le llegan del tracto digestivo, metaboliza las macromoléculas y degrada las no patógenas y desarrolla tolerancia hacia las benéficas y comensales. Su importancia en la modulación de la tolerancia periférica no ha sido adecuadamente apreciada. Por el hígado pasan 40 veces al día los 4 o 5 litros de sangre de un adulto.

El órgano está compuesto por un gran número de lobulillos a los cuales llega una mezcla de sangre de la vena porta y de la arteria hepática, sangre que mezclada, pasa luego por una serie de senos y canales para, ser “filtrada y tratada”, la resultante pasa a la vena suprahepática para ingresar a la circulación sistémica.

En el hígado hay unos senos sanguíneos formados por una capa única de células endoteliales con perforaciones, las LSEC, (*liver sinusoidal endothelial cells*), sin lámina basal de soporte. Dentro de estos senos se encuentran células de Kupffer, DCs y NKTs. Al exterior de los senos están los hepatocitos, separados de las células endoteliales por el espacio de Dissé, dentro del cual hay unas células en forma de estrella (figura 12-9). Veamos qué funciones cumplen estas diferentes células.

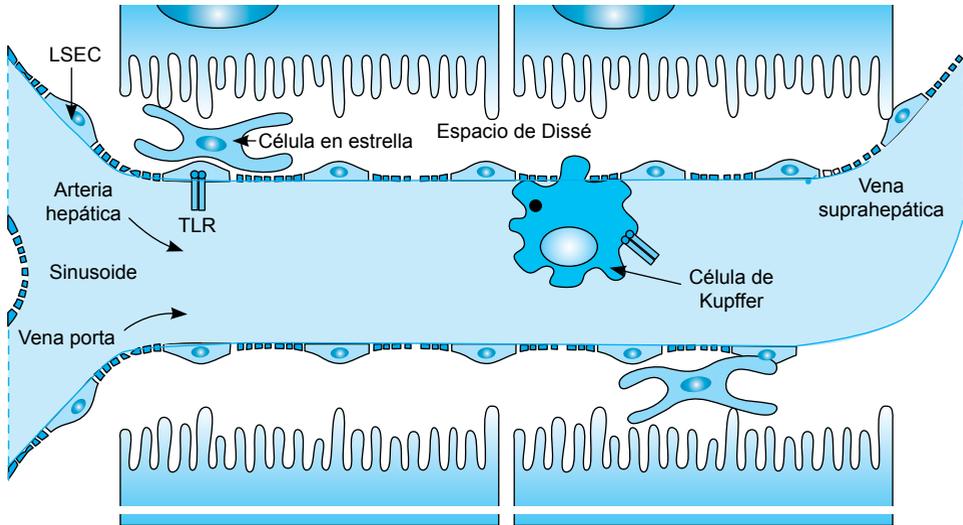
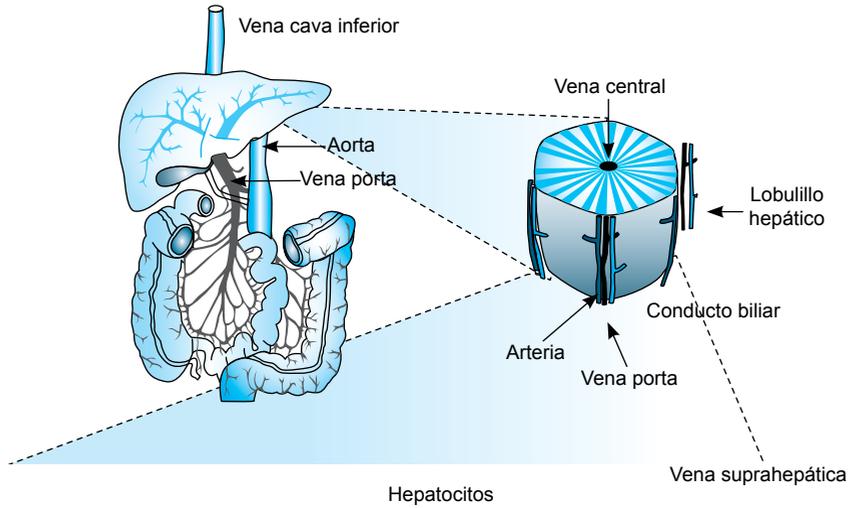


Figura 12-9. Arquitectura hepática. La vena porta y la arteria hepática vierten sangre en los sinusoides o senos hepáticos que están limitados por células endoteliales perforadas (LSEC). En el interior de los senos están las células de Kupffer. Por fuera de las células LSEC está el espacio de Dissé, dentro del cual se encuentran las células en forma de estrella. El espacio de Dissé limita con los hepatocitos. Tomado y modificado de: *Liver Immunology* de M.E. Gershwin, Humana Press, 2007.

LSEC. Expresan moléculas CDI, CD4, CD1c y CD80, CD86, CD40, HLA-I y HLA-II, que les permiten interactuar con los LsT cuando están en presencia de un determinado Ag. Se asemejan por lo tanto a las DCs. Cuando presentan un Ag a los LsCD4 no inducen el desarrollo de subpoblacio-

nes a partir de ellos, pero sí generan grandes cantidades de IL-4 e IL-10 citoquinas inmunosupresoras. Si presentan un Ag a los LsCD8, en lugar de activarlos, frenan la producción de IFN γ evitando el desarrollo de citotoxicidad y los hacen tolerantes al Ag presentado. Este mecanismo explica la buena

aceptación de los trasplantes de hígado, aun en ausencia de compatibilidad con el MHC, así como la tolerancia a trasplantes de otros órganos o tejidos que se hagan dentro del territorio esplénico.

Las moléculas de gran tamaño que lleguen del sistema porta que no pasan por las perforaciones de las LSEC son metabolizadas y los productos de este proceso pasan al espacio de Dissé para establecer contacto con los hepatocitos. Las LSEC cumplen funciones fagocíticas de partículas de pequeño tamaño y de cuerpos apoptóticos y ayudan activamente a la defensa contra células tumorales a las que inducen a la apoptosis por el óxido nítrico que producen.

Las células endoteliales del hígado carecen de selectinas P y E, así como de PECAM-1 por lo cual no hay “rodamiento” sobre ellas de los leucocitos que circulan libremente en los senos a cuyas paredes se unen por medio de las moléculas ICAM-1 y VAP-1.

Células de Kupffer. Expresan receptores para: complemento; inmunoglobulinas IgG e IgA; y para varias lectinas. Producen, en forma constitutiva, IL-10 con lo cual ayudan a crear un medio antiinflamatorio. Representan el grupo más numerosas de células mieloides fagocíticas del organismo. Una de las funciones más importantes es la de destruir toxinas, bacterias, hongos y virus.

NKs. Constituyen el 50% de la población de células linfoides del hígado y su acción se dirige a la destrucción de células que tengan “alteraciones de lo propio” bien sea por infecciones virales o por transformación maligna.

NKTs. Patrullan los sinusoides en busca de Ags lipídicos a los que capturan por medio de sus receptores CD1.

DCs. Se encuentran en poca cantidad. Cumplen la función de inducir tolerancia a los Ags que llegan del tracto digestivo.

Células en forma de estrella. Participan activamente en los procesos inflamatorios atrayendo PMNs y Mø al parénquima hepático por medio de la producción de las quimioquinas CCL-1, CCL21,

RANTES y CCR5; inducen la liberación de moléculas bactericidas, factores del complemento y proteínas de la fase aguda de la inflamación como proteína C reactiva y lectina ligadora de manosa.

Linfocitos. Hay presencia de distintas subpoblaciones pero en proporciones diferentes a las de la sangre circulante. Los más abundantes son los LsT $\alpha\beta$, LsB, y las NKs. Los LsT $\gamma\delta$ son más abundantes que en la sangre periférica.

El hígado y la respuesta inmune

La primera línea de defensa contra los microorganismos y moléculas anormales que puedan llegar del intestino está a cargo de células con capacidad destructora como PMNs, Mø, NKs y DCs que a través de sus PRRs capturan los microorganismos al reconocer sus PAMPs.

El hígado, gracias al estímulo de IL-1, IL-6 y TNF- α , participa en los procesos inflamatorios sistémicos por medio de la producción de las llamadas “proteínas de la fase aguda de la inflamación” entre las cuales están la proteína C reactiva, amiloide A y el factor C3 del complemento. La IL-6 induce además, la producción de ceruloplasmina, fibrinógeno y α -1 antitripsina.

El hígado tiene la característica especial de regenerarse después de una hepatectomía parcial, regeneración que es orquestada por IL-6, TNF- α y factores de crecimiento.

Infecciones crónicas por los virus de las hepatitis B y C suele producir cáncer.

La **bilis** posee sales que pueden matar varias bacterias y atacar el recubrimiento lipídico de varios virus.

Algunos parásitos como *Plasmodium vivax* y los virus de las hepatitis B y C se las arreglan para vivir por meses y aun indefinidamente, dentro de las células hepáticas. **Ver caps. 24 y 44.**

Las afecciones autoinmunes del hígado se estudian en el **capítulo 44.**

12-V TRACTO GENITAL FEMENINO

La mucosa del tracto genital femenino está especialmente adaptada para facilitar funciones fisiológicas esenciales como relaciones sexuales, menstruación, implantación de óvulos fecundados, em-

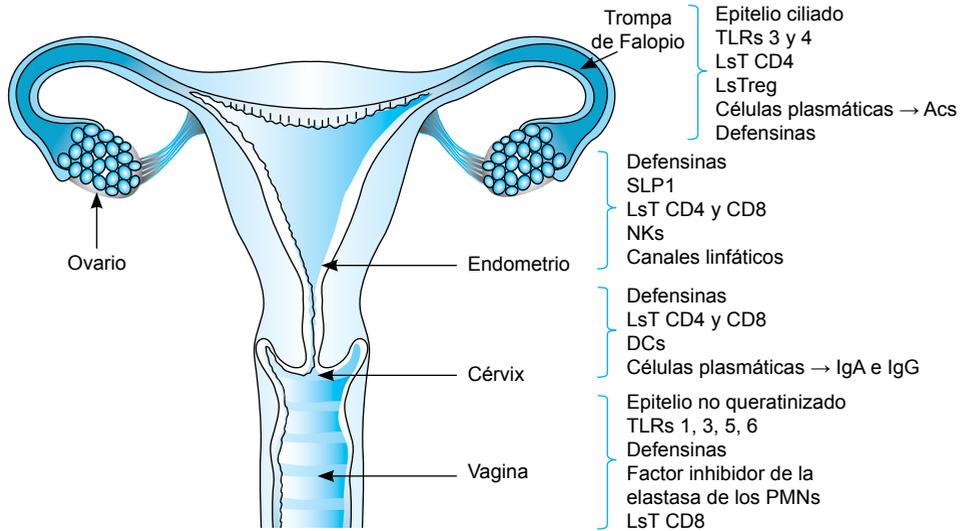


Figura 12-10. Tracto genital femenino. Principales características de la respuesta inmune a diferentes niveles.

barazo y parto, conservando la función de defensa contra las infecciones.

En la vagina y el exocervix hay una flora saprofitas normal y una actividad inmune importante en defensa contra infecciones potenciales, frecuentes por la proximidad al recto, y por gérmenes que puedan llegar en las relaciones sexuales (figura 12-10).

Inmunidad innata. A lo largo de todo el tracto genital femenino, como en las demás mucosas del organismo, hay producción de defensinas. También se secretan dos tipos de moléculas con funciones antiinflamatorias que disminuyen o evitan el daño que un proceso inflamatorio desencadenado por una infección, pudiera causar. Son ellas: SLPI (*secreted leucocyte protease inhibitor*) y una inhibidora de la elastasa de los PMNs, conocida como **elafina**, que se encuentran en gran cantidad en la vagina, tapón mucoso del cérvix, útero y trompas. Su producción se incrementa en algunas fases del ciclo menstrual. Están presentes en el líquido amniótico. Defectos genéticos en la producción de SLPI y elafina predisponen al desarrollo de vaginitis y cervicitis.

Los TLR1, TLR3, TLR5 y TLR6 de la vagina, los TLR3 y TLR4 de las trompas y los TLR3 y TLR4 de los trofoblastos reconocen los PAMPs de

los patógenos que ingresan a estas partes del tracto genital e inducen la producción de citoquinas.

Los distintos microambientes tienen características inmunes diferentes controladas por influjos hormonales: a) el **introtio**, zona de transición, está cubierto por un epitelio estratificado escamoso, en donde las células del sistema inmune están presentes en forma similar a como se encuentran en la piel; b) la **vagina**, que está cubierta por un epitelio estratificado, aglandular y no queratinizado, cuenta con abundantes LsTCD8+ de memoria y escasos LsB y DCs, subpoblaciones celulares que se incrementan cuando se produce una vaginitis. La vagina es especialmente susceptible a infecciones por *Candida albicans* y *Trichomonas vaginalis*; c) el **cérvix**, es el sitio de mayor actividad de inmunidad adquirida. Tanto en el ectocérvix como en el endocérvix hay presencia de Ls TCD4 y TCD8 con capacidad citotóxica, así como de DCs. Esta zona es especialmente vulnerable a infecciones por VIH, vulnerabilidad que se incrementa con la presencia de algún proceso inflamatorio. El cérvix es susceptible a infecciones por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. En el endocérvix hay actividad de inmunidad humoral con la presencia de células plasmáticas productoras de Acs IgA e IgG;

d) en el **útero**, hay abundante presencia de todo tipo de Ls. Tiene una amplia red de canales linfáticos pero, a diferencia de las demás mucosas del organismo, carece de acúmulos linfoides. Al ingreso de Ags extraños se activa la inmunidad humoral. La presencia en la mucosa de integrina $\alpha\beta$ facilita el anclaje de las células trofoblásticas; e) las **trompas de Falopio**, están recubiertas por una mucosa en la cual la mitad de las células presentan cilios que evitan el ingreso de gérmenes y favorecen el descenso de óvulos fecundados. Hay presencia de LsTCD4 y LsTreg así como de células plasmáticas con capacidad de producir Acs IgA, IgG e IgM. *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* son gérmenes que vencen las barreras del cérvix, útero y trompas al ser trasportados por espermatozoides a los cuales se adhieren “como pasajeros no invitados”, y generan fuertes reacciones inflamatorias que destruyen células de la mucosa (salpingitis) y al hacerlo, se convierten en causa de infertilidad y de embarazos ectópicos.

Para el estudio de la inmunología de la reproducción, ver capítulo 13.

12-VI TRACTO GENITAL MASCULINO

Testículo

El testículo es un órgano inmunoprivilegiado en donde la inmunidad adquirida genera más tolerancia que rechazo. Hay fuertes controles que evitan el desarrollo de procesos inflamatorios del testículo, que de no ser controlados, conducirían a esterilidad. Las células de Sertoli, además de producir testosterona, secretan moduladores que frenan la respuesta inmune local.

Paradójicamente, algunas citoquinas proinflamatorias como IL-1 α e IL-6 y moléculas como activin A, se expresan abundantemente y ejercen la función de promover la formación de espermatozoides en lugar de inducir un proceso inflamatorio.

En el testículo hay M ϕ s que, además de participar en la defensa contra las infecciones, ayudan al tejido testicular a producir 25-hidroxicolesterol, que es transformado en testosterona por las células de Leydig. No hay LsB pero sí LsT y NKs así como unos pocos M ϕ s y DCs (figura 12-11).

Fuera del testículo el espermatozoide al entrar en el cuerpo femenino, puede ser inmunogénico e in-

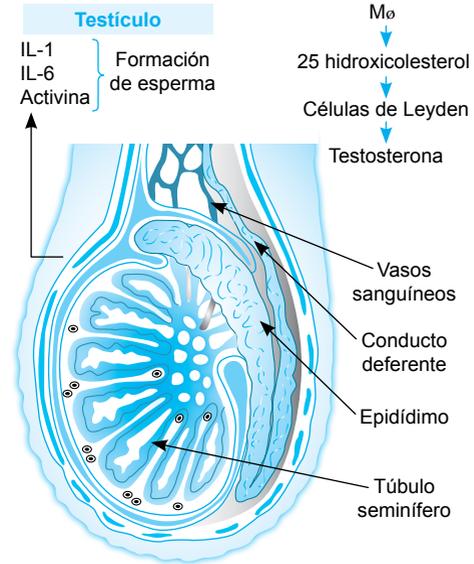


Figura 12-11. Estructura del testículo. Principales mecanismos inmunológicos y metabólicos.

ducir la producción de Acs contra algunos de sus Ags, Acs que pueden generar infertilidad porque interfieren con el paso de los espermatozoides por el cérvix uterino, su migración por las trompas o su ingreso al óvulo.

Las orquitis traumáticas y las producidas por el virus de las paperas, por bacterias como el *Neisseria gonorrhoeae*, o por afecciones autoinmunes, pueden producir infertilidad.

Barrera sangre-testículo, BTB. Las células espermáticas que se generan en la pubertad, cuando el sistema inmune ya ha madurado, expresan Ags, que resultan extraños para el sistema inmune. La BTB protege a los espermatozoides de cualquier ataque del sistema inmune. Esta barrera está formada por las células de Sertoli, que son epiteliales y que están cubiertas por células peritubulares y producen una serie de factores que evitan respuestas inflamatorias nocivas.

Los leucocitos cumplen en forma permanente actividades de patrullaje y vigilancia y son atraídos y concentrados en determinados sitios para iniciar el proceso de defensa cuando hay ataque de un patógeno. Pero, como lugar inmunoprivilegiado que es, el testículo está protegido

por eficaces barreras que impiden el ingreso de muchas moléculas y de casi todas la células del sistema inmune, pero que poseen “puertas privilegiadas de ingreso” que en forma muy estricta controlan el ingreso de células y en condiciones normales solo permiten el de las células de vigilancia o patrullaje, pero que se hacen más permisivas cuando hay infección o trauma dentro del órgano privilegiado.

12-VII RIÑÓN

La mayor parte de las enfermedades renales son de origen autoinmune, lo que se explica por ser este un órgano de filtración en el cual se concentran y precipitan complejos inmunes, que al activar el complemento, inducen daño en sus estructuras alterando su función.

En la **figura 12-12** se resumen las características morfológicas del glomérulo. Los riñones poseen 10^6 nefronas cuya unidad de filtración es el glomérulo al cual llega una arteriola que se ramifica formando asas que se fijan entre sí por medio de las células mesangiales y por una matriz extracelular. El glomérulo está rodeado por la cápsula de Bowman que a su vez está recubierta internamente por células epiteliales. Los capilares están formados por un endotelio con perforaciones, que se apoya en una membrana basal rodeada por podocitos (células epiteliales especializadas que se apoyan en forma discontinua sobre la membrana basal). El filtrado glomerular sale por túbulos que cumplen diferentes funciones a distintos niveles para permitir que se reabsorba la mayor parte del filtrado y facilitar la formación de la orina.

La concentración o formación en los riñones de complejos inmunes, inicia diferentes modalidades de procesos inflamatorios conocidos como glomerulonefritis. Hay varios tipos según el mecanismo causal (**figura 12-13**):

- Precipitación de complejos inmunes circulantes que al depositarse en el glomérulo activan el complemento por la vía clásica.
- Unión en los glomérulos de Acs y Ags que circulan aisladamente en la sangre.
- Producción de Acs contra **Ags sembrados** o atrapados en el riñón, mecanismo conocido

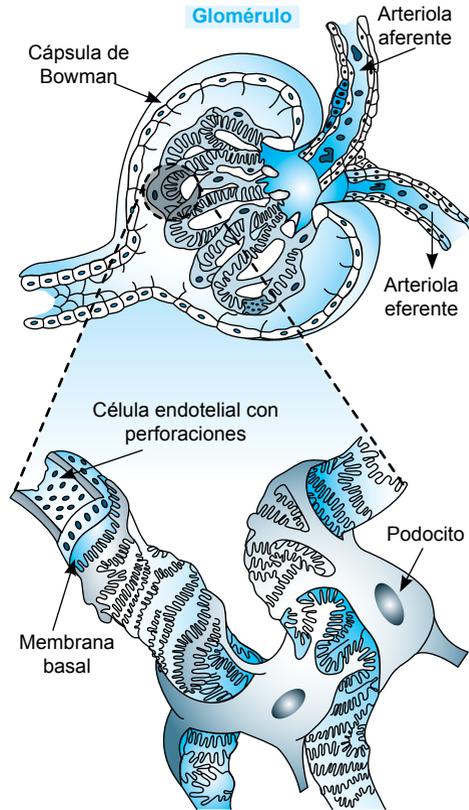


Figura 12-12. Estructura de un glomérulo. Tomado y modificado de Glasscock RJ. Membranous Nephropathy. NEJM. 361: 61-2, 2009.

también como **complejos inmunes in situ**. Es posible que estos Ags puedan activar el complemento por la vía alterna.

- Infiltración con LsT y MøS con actividad citotóxica.

En el **capítulo 45** estudiaremos en más detalle los diferentes tipos de glomerulonefritis, las alteraciones morfológicas de las mismas y sus implicaciones clínicas.

12-VIII SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso es el rector del sistema inmune. En la vida perinatal, determina, por medio

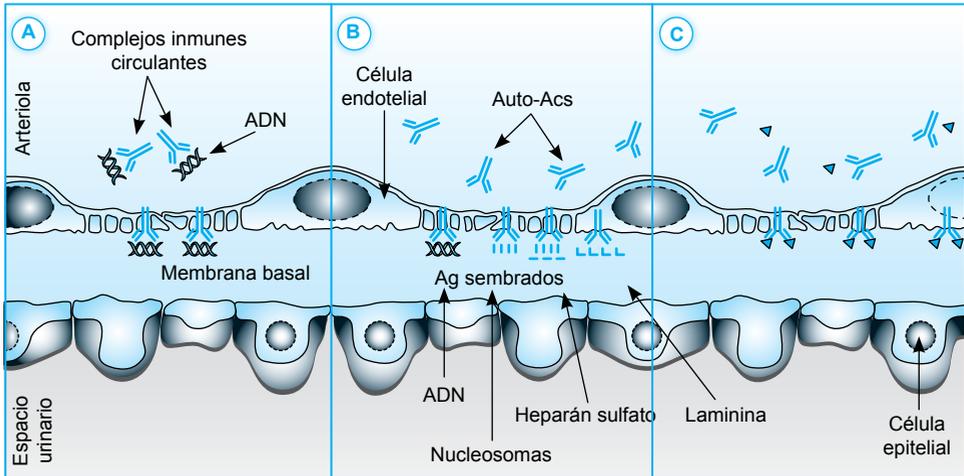


Figura 12-13. Mecanismos de daño glomerular. A) Precipitación de complejos inmunes circulantes. B) Los auto-Acs circulantes al ser filtrados se unen a Ags fijos o "sembrados" en la membrana basal. C) Ag y Ac circulantes al ser filtrados se unen formando in situ complejos inmunes. En los tres casos la activación del complemento genera daño tisular que conduce a glomerulonefritis. Tomado y modificado de Beck L.H. NEJM, 361: 11.21, 2009.

de terminaciones nerviosas, en que lugares deben formar los ganglios linfáticos. Está permanentemente informado de todo lo anormal que ocurra en cualquier parte del organismo y envía información al sistema inmune de lo que debe hacer. Lo hace por dos vías diferentes: una la sangre, por medio de hormonas, y otra, por sus tres grandes componentes: 1) sistema nervioso central; 2) nervios periféricos; y 3) sistema nervioso autónomo.

Sistema nervioso central, SNC

Está aislado del ambiente externo por estructuras rígidas y duras, el cráneo y la columna vertebral, que lo protegen de traumas y de la entrada directa de microorganismos. Debajo de dichas estructuras están las meninges, membranas que rodean totalmente el SNC y participan en la formación de las barreras que estudiaremos a continuación. En la figura 12-14 aparecen las células que conforman el SNC.

Barreras vasculares del SNC

El cerebro está protegido por tres barreras que impiden el libre acceso de células, son ellas: BBB, BCSFB y BLMB.

BBB (blood-brain barrier). Es una barrera endotelial recubierta por prolongaciones de células gliales que están ligadas por uniones estrechas. Está ubicada alrededor de los vasos sanguíneos que irrigan las partes más internas del parénquima cerebral y que evita el ingreso de LsT y de factores proinflamatorios así como de varias quimioquinas. Sin embargo en estados inflamatorios hay expresión de selectinas, integrinas y CCL9 y CCL21 para facilitar el paso de LsTh1.

BCSFB (blood-cerebrospinal fluid barrier), o barrera del líquido cefalorraquídeo que está formada por las células epiteliales que cubren los plexos coroides, productores de líquido cefalorraquídeo, LCR, y que están inmersas en los ventrículos cerebrales. En condiciones de reposo, permite el paso de las células de vigilancia, Mns y especialmente LsT de memoria que responde al llamado de la CCL19 producida por las células endoteliales de los plexos coroides. El LCR carece de PMNs. Los plexos coroides son puertas activas de inmunovigilancia que se hacen permisivas cuando se requiere que distintas células del sistema inmune pasen al parénquima cerebral.

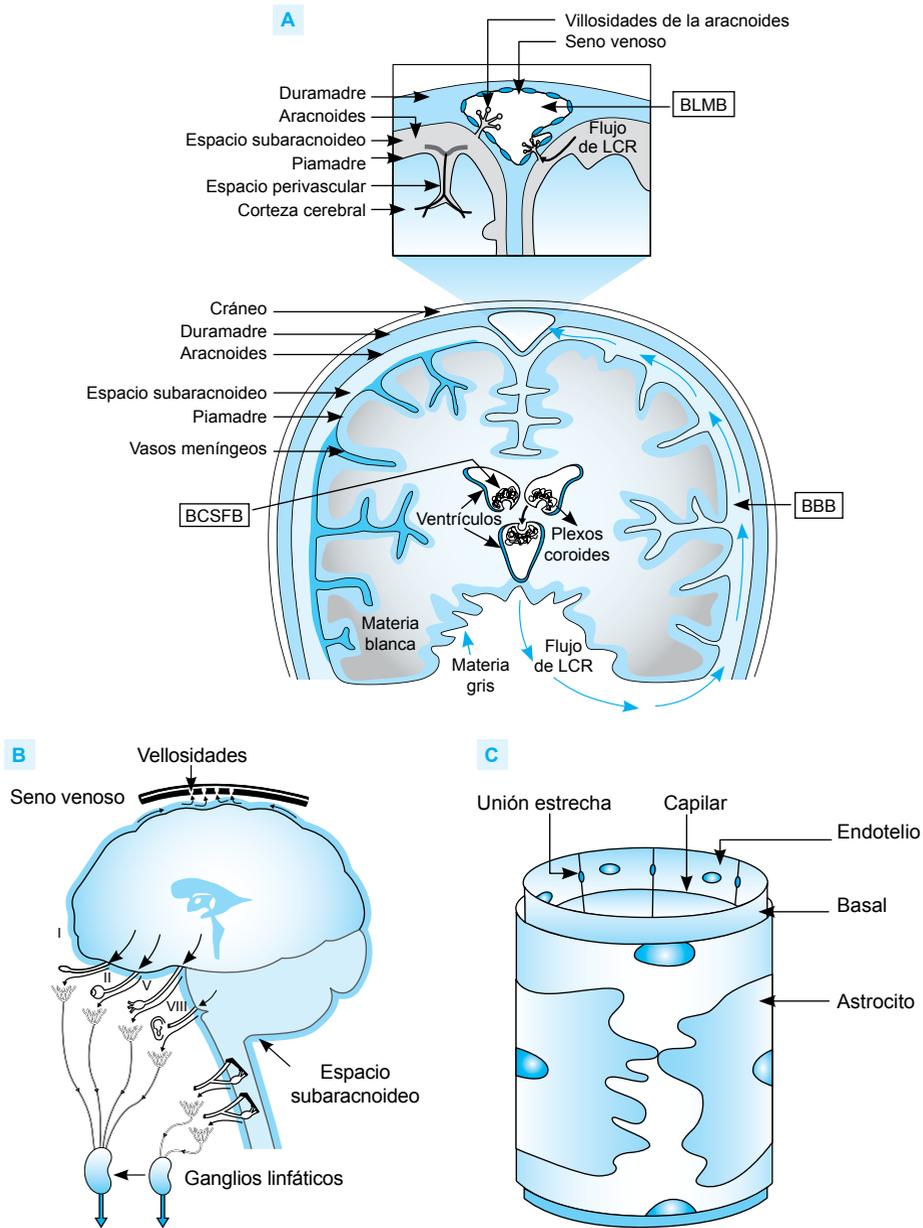


Figura 12-14. Barreras del SNC. A). BBB, barrera que existe entre todos los vasos sanguíneos y el cerebro. BCSFB, barrera entre el torrente circulatorio y el líquido cefalorraquídeo. Tres meninges protegen el SNC y entre dos de ellas circula el LCR que es secretado en los plexos coroides y reabsorbido en las villosidades de los senos venosos BLMB. Tomado y modificado de: RM Ransohoff, Nature Rev Immunol, 3: 667-78, 2003. B) Vías de salida del LCR por los nervios craneales a los ganglios linfáticos cervicales. C) Componentes de la barrera hematoencefálica.

BLMB (Blood-leptomeningeal barrier) o barrera sangre-leptomeninges está formada por células endoteliales fuertemente adheridas entre sí por uniones estrechas. Hace parte de los espacios subaracnoideos por donde se absorbe el LCR.

Órgano circunventricular. OVLT (*organum vasculorum laminae terminalis*) es un área del SNC en donde la BBB no es hermética. Este órgano está formado por un plexo capilar permeable que carece de uniones estrechas y está ubicado en el tercer ventrículo, encima del receso supraóptico y en contacto directo con el centro termorregulador. Sus células gliales expresan algunos TLRs que les permiten reconocer los PAMPs de los microorganismos que puedan estar circulando en el torrente sanguíneo. Al hacerlo dan una señal de alerta para que se inicie la participación del SNC en las respuestas inmunes sistémicas. Este órgano permite el ingreso de los pirógenos endógenos, TNF, IL-1 e IFN- α para inducir la producción de fiebre, generar cambios metabólicos y de comportamiento. El neurocisticercos hace uso de esta barrera semipermeable para poder entrar al cerebro.

Líquido cefalorraquídeo, LCR. Es producido en los ventrículos laterales, pasa al ventrículo medio y de ahí al espacio subaracnoideo por donde circula rodeando el cerebro y la médula a los que proporciona nutrientes; además, actúa como amortiguador y sirve de vehículo para expulsar moléculas de desecho, que son reabsorbidas en las vellosidades aracnoideas de los senos venosos en la parte alta del cráneo. Diariamente se producen 500 mL de este líquido que es prácticamente acelular en condiciones normales. Su volumen total se renueva cuatro veces al día. El 80% de los 3.000 leucocitos por mL del LCR, son linfocitos y 5% monocitos. El LCR sirve de comunicación entre el cerebro y la médula espinal y de transporte hacia el exterior del cerebro de moléculas proteicas que informan al sistema inmune periférico de lo que pueda estar ocurriendo en el SNC. El LCR puede drenar Ags generados en el SNC a través de los espacios formados por la piamadre que rodea los nervios craneanos como el olfatorio, óptico, trigémino y acústico y que drenan a los canales linfáticos, por donde son llevados a los ganglios linfáticos del cuello en donde generan una respuesta inmune

adquirida. Los Ags que llegan por la sangre al bazo activan tanto los LsCD4 como los CD8.

Nervios periféricos

Son líneas directas de comunicación entre el cerebro y la médula espinal con todos los órganos y tejidos. Llevan instrucciones por medio de **neurotransmisores**, moléculas que como acetilcolina y catecolaminas transmiten el mensaje hacia los tejidos. Estos nervios y los del sistema autónomo, secretan otras moléculas como péptido intestinal vasoactivo, gastrina, motilina, secretina, sustancia P, bradicinina, neuropéptido Y, sustancia K, y factor de crecimiento epidérmico, para los cuales hay receptores en todas las células del sistema inmune.



Henry Dale. Se hizo merecedor al Premio Nobel en 1936 por el descubrimiento de la acetilcolina, uno de los neurotransmisores que participa en el control que el SN tiene sobre el SI.

Sistema nervioso autónomo

Este sistema tiene tres componentes, que son regulados a nivel central por núcleos del troco encefálico e hipotálamo. Todos ellos regulan funciones de los diferentes órganos, reciben información desde la periferia por vías aferentes del SNA y transmiten las respuestas por vías eferentes. Los componentes del SNA son: sistema simpático, nervio vago y sistema entérico autónomo. Actúan por medio de los neurotransmisores catecolaminas, acetilcolina y neuropéptidos. Los órganos del SI están inervados por el sistema nervioso autónomo y recibe órdenes por medio de estos neurotransmisores. La mayoría de las fibras nerviosas que les llegan a los órganos linfoides son de tipo adrenérgico que viajan con la vasculatura arterial y al llegar al órgano se ramifican y establecen contacto con Ls y M ϕ s que expresan en su membrana receptores para acetilcolina, norepinefrina, histamina y serotonina (figura 12-15).

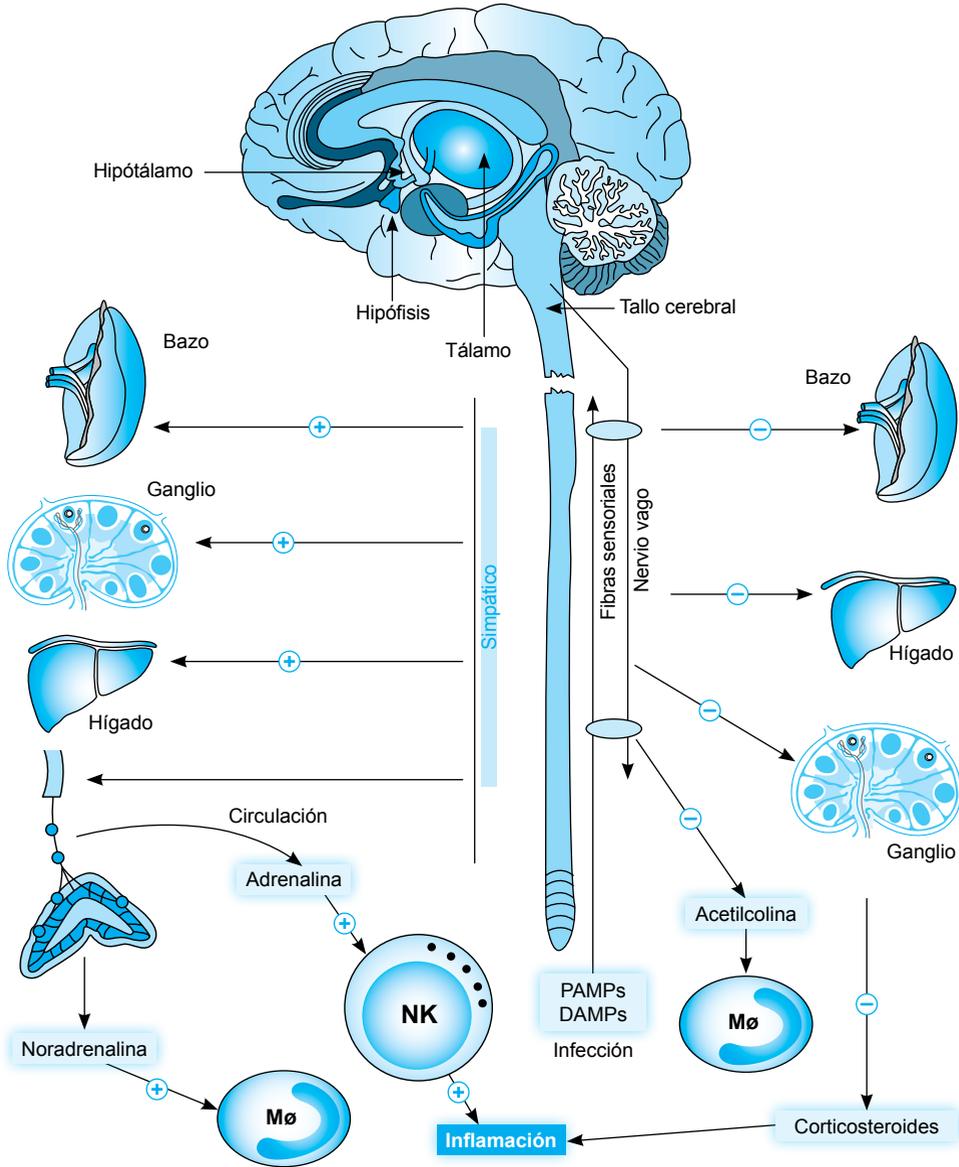


Figura 12-15. Los dos principales componentes del sistema nervioso autónomo, SNA. A la izquierda el simpático que se comunica con órganos y células del sistema inmune por medio de catecolaminas: adrenalina y noradrenalina. A la derecha el vago que lo hace por medio de la acetilcolina, varios otros neuropéptidos participan en la transmisión de neuromensajes. El SNA proporciona información al cerebro de lo que acontece en la periferia, por medio de las fibras sensoriales del nervio vago y responde por las fibras eferentes del sistema simpático y del nervio vago, fibras que son antagonicas. Las primeras envían ramificaciones a todos los órganos linfoides para estimularlos e incrementar la respuesta inflamatoria. El nervio vago por medio de la acetilcolina frena la respuesta inmune, impidiendo que los Mφ produzcan citoquinas y quimioquinas y estimulando la producción de corticosteroides que tienen importantes funciones inmunodepresoras.

Sistema simpático. Ramificaciones de este sistema llegan a los distintos órganos, incluyendo los del SI. En el bazo generan la liberación de norepinefrina y péptido intestinal vasoactivo. En la glándula suprarrenal, en donde hacen sinapsis con células cromafines especializadas, inducen la producción de norepinefrina y adrenalina que son vertidas al torrente circulatorio. La norepinefrina estimula los procesos inflamatorios y de la activación de respuesta inmune innata y la adquirida por la activación de los LsB. El sistema simpático actúa sobre los LsTh1 y Th2 a través de los receptores β -adrenérgicos para inducir la producción de IL-10 y frenar la producción de las citoquinas proinflamatorias.

El nervio vago, tiene fibras que llevan estímulos al bazo, órganos linfoides secundarios e hígado. Captura señales de PAMPs, de DAMPs y de las citoquinas producidas en los procesos inflamatorios, moléculas para las cuales tiene receptores, que le permiten llevar al cerebro la información capturada por sus fibras sensoriales que constituyen el 80% del nervio.

Sistema nervioso entérico. Funciona autónomamente, tiene sus propias neuronas, ayuda en el control de las funciones motora, secretora, vascular y de los mecanismos inflamatorios. Forma los plexos de Meissner y Auerbach del intestino.

12-VIII-A RESPUESTA INMUNE EN EL SNC

Vigilancia inmunológica

Está a cargo de LsT de memoria CD4 y CD8, que son los únicos que en condiciones de reposo pueden entrar al SNC. Algunas evidencias sugieren que lo hacen traspasando, por trancistosis, las células endoteliales de la BBB. Pueden atravesar también la BCSFB pero por diapédesis entre las células endoteliales de los plexos coroides. Estos linfocitos de memoria cumplen una función de vigilancia gracias a que patrullan el parénquima del SNC y se activan de inmediato si encuentran el Ag que los generó, e inician un proceso inmune local de defensa que se acompaña de una alteración en la permeabilidad de las barreras arriba mencionadas (BBB y BCSFB), para asegurar el ingreso

de otras células del sistema inmune tanto innato como adquirido.

El SNC y la respuesta inmune sistémica

El SNC capta señales externas y las transforma en funciones fisiológicas por medio de neurofactores como glucocorticoides generados por el estímulo del eje hipotálamo-pituitaria-glándulas adrenales y de la noradrenalina producida por el sistema nervioso simpático. Los nervios simpáticos inervan los órganos linfoides primarios y secundarios en los cuales descargan el neurotransmisor para controlar la hematopoyesis y la interacción entre las células presentadoras de Ag y los linfocitos.

Cuando el sistema inmune detecta la presencia de algún patógeno en el torrente circulatorio se lo comunica al SNC por medio del órgano circunventricular, en donde la microglia, por medio de TLRs u otros receptores, reconoce inmunógenos externos de microorganismos y activa genes que codifican para citoquinas, quimioquinas y factores del complemento. La activación de TLR-4 en las células que lo expresen, induce la producción de TNF al reconocer lipopolisacáridos. La microglia por medio de sus TLR-2, reconoce peptidoglucanos y ácido lipotético, y genera la producción de IL-6 e IL-10. Los astrocitos, por medio de TLR-3, generan la producción de citoquinas antiinflamatorias y CXCL10 e IFN- β así como varios neuropéptidos. **Ver 7-VI.**

La respuesta inmune dentro del SNC

Respuesta inmune innata. Está a cargo de tres células que mencionaremos a continuación:

La microglia, M ϕ residente en el cerebro, es la célula en responder primero a cualquier violación del exclusivo entorno del SNC. Durante la embriogénesis ayudan a la formación de las sinapsis neuronales y arquitectura del cerebro, por medio de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) o **neurotrofina**. Al igual que los M ϕ s, posee en su membrana TLRs que al ser activados por diferentes PAMPs, inician una rápida respuesta ante la presencia de algo extraño, e inducen la producción de citoquinas proinflamatorias. Si se activa el TLR-2 proso

duce IL-6 e IL-10. Su activación puede iniciarse aun antes de que se altere la BBB. Las infecciones por *Streptococcus* son detectadas por medio de los TLR-2 y TLR-4.

Los **astrocitos**, que actúan como “sensores” de alteraciones tisulares en SNC. Cuando son activados expresan moléculas HLA-I y HLA-II que les permiten interactuar con Ls tanto CD4 como CD8 (figura 12-16).

Producen CXCL10 e IFN- β así como varios neuropéptidos que regulan la proliferación y maduración celular. Simultáneamente, inicia la producción de las citoquinas antiinflamatorias IL-10 e IL-11. Algunos de los neuropéptidos producidos por los astrocitos generan a distancia, en la suprarrenal, la producción de glucocorticoides para reforzar la acción antiinflamatoria. La IL-1 al activar los astrocitos promueve la gliosis, la cual intenta reparar y reemplazar el tejido afectado.

La microglía y los astrocitos expresan los mismos TLRs pero inducen respuestas diferentes al unirse a sus diferentes ligandos.

Los **oligodendrocitos** al ser activados por el factor activador de los oligodendrocitos, (OLIG2) producido por los astrocitos, induce la producción de mielina para proteger los axones remielinizándolos.

Cuando hay un trauma, daño cerebral, o ingreso de un patógeno, se desarrolla una respuesta

inmune local. La permeabilidad de las barreras se incrementa por la liberación de IL-1, TNF e IL-6, que aumentan la expresión de adhesinas y producen vasodilatación y secreción de metaloproteinasas que degradan las proteínas de la lámina basal de los capilares del endotelio.

La expresión combinada de quimioquinas y adhesinas y el incremento en la permeabilidad de la BBB y la BCSFG facilita el ingreso de células inflamatorias que determinan el tipo de respuesta que se desarrollará localmente. La BCSFG es, en condiciones normales, impermeable al acceso de PMNs, pero en infecciones bacterianas agudas que se acompañan de la producción de quimioquina IL-8, pueden entrar al SNC. En las lesiones crónicas de neurocisticercosis hay producción de CXCL10, CCL3 y CCL2 que facilita el ingreso de LsT activados y de M ϕ s.

Respuesta inmune adquirida o específica dentro del SNC

Inmunidad celular

Dos subpoblaciones de LsTCD4, Th1 y Th17, así como los LsCD8 participan activamente en la defensa contra las afecciones autoinmunes del SNC. Solo ingresan después de haber sido activados en la periferia, fuera del cerebro y de la médula espinal.

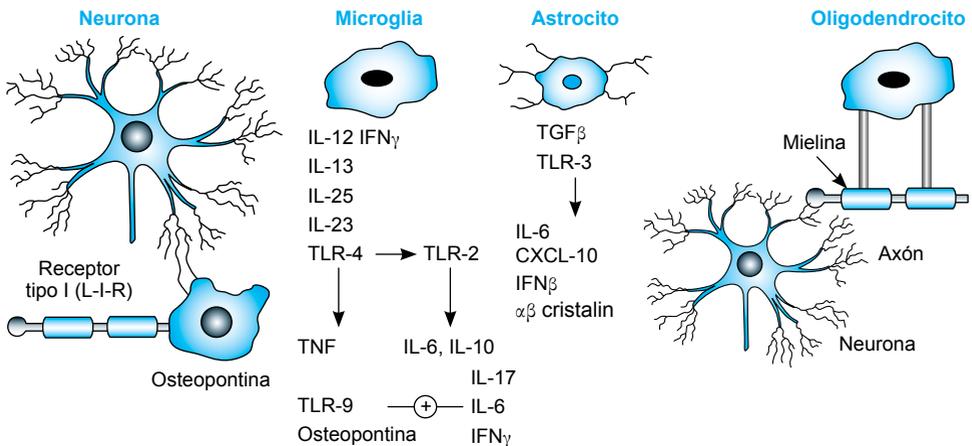


Figura 12-16. Neurona y las células del sistema inmune y moléculas que se generan en los procesos de defensa inmune.

Inmunidad humoral

Los LsB con capacidad de reaccionar contra Acs del SNC son destruidos durante su maduración en la médula ósea y la BBB previene la entrada al cerebro de los que sobreviven a la selección inicial. No obstante bajo las tres siguientes circunstancias Acs generados en la periferia pueden, por antigenicidad cruzada producir daño cerebral: enfermedades autoinmunes; producción de Acs contra Acs microbianos que reaccionen cruzadamente con Acs cerebrales y en reacciones paraneoplásicas en las cuales Acs contra Acs tumorales reaccionan Acs cerebrales. Ejemplo de la primera categoría es el lupus eritematoso sistémico en el cual se generan auto-Acs contra ADN y contra ribosomas P que reaccionan cruzadamente con Acs neuronales y generan sintomatología neuropsiquiátrica. En el caso de infecciones es notoria la corea de Sydenham que suele producirse en algunos individuos cuando sufren infección streptococcus hemolítico del grupo A.

Respuesta a infecciones virales. A pesar de las diferentes barreras de protección del SNC, varios virus han desarrollado estrategias para ingresar a él. Los JC poliovirus, Epstein Barr, virus tipo 1 de los LsT y el virus del valle del West Nile, se adhieren al endotelio de los vasos del SNC y estimulan la producción de CCL2 y CCL5, y alteran las uniones estrechas de las células endoteliales. El VIH, utiliza la estrategia del “caballo de Troya” infectando Mons y Mø, células que cuando logran entrar al SNC, introducen con ellas el VIH. El virus de la rabia, ingresa por vía retrógrada a través de los axones de las placas neuromusculares.

Control de la inflamación. Los procesos inflamatorios intracerebrales no controlados oportunamente, generan edema cerebral, que, por tener lugar en una cavidad cerrada ósea y rígida, tiene repercusiones en el funcionamiento del SNC y que si se prolonga puede causar daño tisular con desmielinización y alteración de los axones lo que puede conducir a cicatrización con fibrosis que interfiere con el funcionamiento normal del SNC. Como medida de protección los LsTh2 producen citoquinas antiinflamatorias, que inducen en las células gliales, la generación de neurotrofinas que transforman algunos LsT en LsTreg. Hay produc-

ción de IFN γ que induce la expresión de moléculas HLA en la microglía lo que las convierte en células presentadoras de Acs que pueden interactuar con los Ls TCD8 y TCD4 e inducir, bien una respuesta inflamatoria local de defensa contra infecciones, o bien, una afección autoinmune. Estas respuestas incluyen la generación de LsTh1 y Th17 que refuerzan la defensa pero son neurotóxicas al incrementar la inflamación.

Enfermedades autoinmunes del SNC

La microglia, por la producción de citoquinas, proteinasas y factores del complemento, participa en afecciones como la esclerosis múltiple y enfermedades de Parkinson y Alzheimer. Una vez activadas las células de la microglia expresan moléculas HLA-I y HLA-II por lo cual pueden interactuar con los Ls tanto T como B que logren entrar al cerebro (**ver capítulo 44**).

LsT activados contra Acs del SNC puede generar auto-Acs que inducen la aparición de afecciones autoinmunes como esclerosis múltiple, neuromielitis óptica y encefalitis aguda diseminada.

Después del ingreso de los LsT que han sido activados en la periferia, estos se ubican alrededor de la capa de mielina que protege los axones. Los LsTh1 producen IFN α , IFN γ y los LsTh17, IL-17.

En los últimos años se han identificado varios Acs dentro del SNC, asociados a diferentes enfermedades en las que se presentan convulsiones, que podrían ser responsables de la aparición de determinados signos o síntomas. Estos Acs se sintetizan en órganos linfoides y penetran al SNC por alteraciones en la BBB. En enfermedades con convulsiones se han aislado Acs contra diferentes receptores para glutamatos. En la neuromielitis óptica hay Acs contra acuaporina-4, de los canales de calcio en los astrocitos. La dosificación de estos Acs es útil en el diagnóstico de esta afección. Por inmunidad cruzada, algunos Acs contra patógenos, se unen a lisogangliósidos que se expresan en neuronas y que parecen estar implicados en las manifestaciones de corea en pacientes con fiebre reumática. Acs contra lipopolisacáridos de *Campylobacter jejunii*, se unen a moléculas de las células de Schwann y al activar el complemento alteran el funcionamiento de estas células.

En los trastornos neuropsiquiátricos que se presentan en casos de lupus eritematoso sistémico,

parecen estar implicados Acs contra un segmento de los receptores para aspartato presentes en diferentes neuronas.

Recuperación del tejido nervioso. Las células del sistema inmune emplean varios mecanismos para la reparación del daño ocasionado por el proceso inflamatorio de defensa:

- Participación de TLR2 y TLR4 que capturan e inactivan residuos de mielina e inducen una respuesta protectora.
- Regeneración de una matriz extracelular protectora.
- Producción de proteasas, MMP-2 y MMP-9, que inducen la recuperación y crecimiento de los axones y ayudan a la remoción de los proteoglicanos que inhiben la remielinización.
- Secreción de varios factores neurotróficos entre los cuales está la neurotrofina-3.

12-VIII-B INTERACCIONES ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO, INMUNE Y ENDOCRINO

Los sistemas nervioso, SN, inmune, SI, y endocrino, SE, actúan sinérgicamente en la defensa inmune contra patógenos. Se comunican entre sí por medio de citoquinas, hormonas y péptidos especiales y por el sistema nervioso autónomo que genera moléculas secretadas por sus terminaciones nerviosas y por las de los nervios periféricos que interactúan con los receptores que para ellas están presentes en las distintas células y órganos del SI

El SI alerta e influye en el SN. El SN recibe información de lo que acontece en la periferia por las citoquinas IL-1, IL-6 y TNF, producidas por Mø, DCs y LsTh en los procesos infecciosos e inflamatorios, citoquinas que son llevadas al SN por la circulación y penetran a aquellas zonas del cerebro desprovistas de BBB como el OVLT (*organum vasculorum laminae terminalis*), o atravesando las BBB y BCSFB. Estas citoquinas inducen, al llegar al hipotálamo, alteraciones en el centro termoregulador con la producción de fiebre, anorexia y cambios de comportamiento.

Lo IL-1 activa neuronas del hipotálamo e inicia el estímulo necesario para la producción de adrenocorticoides.

Respuesta de los SN y SE a la información que les envía el SI

Al recibir la voz de alerta estos sistemas, haciendo uso de las vías nerviosas del sistema nervioso periférico y de la vía sanguínea, envían mensajes a los diferentes órganos y células del SI.

El SE hace uso de las vías humoral y nerviosas para enviar los mensajes que se inician en el hipotálamo con la producción de factores liberadores de hormonas que propician la activan las diferentes glándulas endocrinas para producir, entre otras hormonas los corticosteroides, tiroxina e insulina (figura 12-17).

Neuro-inmuno-psiquiatría

Se han detectado nexos entre la respuesta inmune y enfermedades tratadas hasta ahora por la psiquiatría. Se describen asociaciones entre ciertas moléculas HLA y trastornos depresivos. En la esquizofrenia es frecuente encontrar Acs contra receptores de dopamina que parecen jugar algún papel en el curso de la enfermedad.

Las microglías, derivadas de los Mø secretan citoquinas tanto de la serie Th1 como Th2, y por el contrario los astrocitos inhiben la producción de IL-12 e ICAM-1 y secretan citoquinas tipo Th2 e IL-10. Este desbalance de citoquinas en el SNC se relaciona con desórdenes de comportamiento.

Para el estudio de las enfermedades autoinmunes del SNC **ver capítulo 44.**

12-IX INMUNOLOGÍA DEL OJO

El sentido de la vista es muy importante para el normal funcionamiento de los individuos. El ojo tiene mecanismos especializados que evitan al máximo el desarrollo de procesos inflamatorios en su interior que podrían alterar o destruir la córnea, ventana al exterior, o dañar la retina, receptora de los estímulos visuales, interfiriendo con la visión.

Barreras vasculares del ojo. El desarrollo de cualquier proceso inflamatorio dentro del ojo, aca-

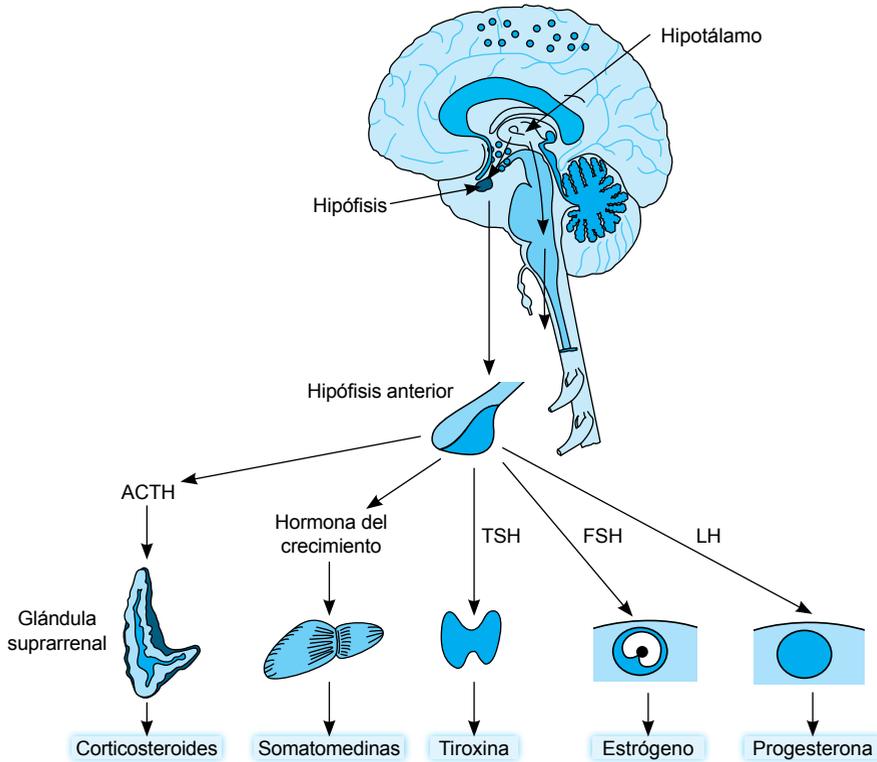


Figura 12-17. El sistema inmune informa al sistema nervioso y este responde por medio del eje neuroendocrino. Las citoquinas producidas por las células del SI viajan por el torrente circulatorio al hipotálamo. El SN activa la vía neuroendocrina que estimula a todas las glándulas endocrinas.

reara daños irreparables que afectan la visión, por lo cual el ojo posee varias barreras que lo protegen del ingreso innecesario y perjudicial de ciertos leucocitos. Hay una barrera interna de la retina, **BRB** y otra externa la **BAqB**, o barrera líquido acuoso-sangre. La primera está conformada por células endoteliales no fenestradas fuertemente unidas y rodeadas de astrocitos que protegen el humor vítreo y la retina. La BAqB protege la cámara anterior. El humor acuoso induce la transformación de LsT en LsTregs e induce la apoptosis de Ls, PMNs y Mons.

Las uniones entre las células de los capilares sanguíneos que irrigan el ojo son especialmente estrechas y forman una barrera entre la sangre y los tejidos, que evita, como en el SNC, el paso de patógenos y de células.

La entrada de un microorganismo patógeno a la cámara anterior desencadena una serie de meca-

nismos para lograr su rápida exclusión y se generan moléculas que frenan a los LsT y a los Møs para evitar el inicio de un proceso inflamatorio.

El ojo es un órgano inmunoprivilegiado que facilita la tolerancia casi universal a los implantes de córnea provenientes de individuos no histocompatibles y no rechaza injertos experimentales de tejidos extraños en la cámara anterior. Las células de la córnea carecen de moléculas HLA-II y tienen pocas HLA-I.

Las lágrimas son ricas en lisozima y en Acs de la clase IgA que protegen contra gérmenes que lleguen por el aire.

La cámara anterior del ojo, córnea, cristalino y humor acuoso, CAO, y el vítreo y retina, CPO, constituyen lugares inmunoprivilegiados. No hay canales linfáticos ni en la cámara anterior, ni en el vítreo, ni en el espacio subretinal. Sólo existen lin-

fáticos en la conjuntiva y la esclerótica. El humor acuoso de la cámara anterior drena a través de la red trabecular del canal de Schlemm que a su vez lo hace directamente a la circulación venosa. La cámara posterior drena a la circulación venosa sin que intervengan linfáticos (figura 12-18).

Las DCs que capturan Ags en la CAO migran rápidamente fuera del ojo por vía sanguínea y van al bazo en donde presentan los Ags a los LsT para iniciar una respuesta inmune sistémica, que desde luego excluye reacciones en el ojo pero que antagoniza los Ags que estén en circulación.

En el humor acuoso hay neuropéptidos, citoquinas y otras moléculas inhibitoras de una respuesta inmune local. El péptido intestinal vasoactivo (VIP), y la somatostatina se encargan de frenar la proliferación de los Ls que logren entrar al ojo. Otro péptido que se encuentra normalmente en el humor acuoso y relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), inhibe la

producción de óxido nítrico, uno de los mecanismos del sistema innato de inmunidad. Otro factor inhibe la acción de las NKs. La hormona α MSH evita la activación de los PMNs, frena la producción de citoquinas y evita la activación del complemento.

El epitelio de la córnea produce un factor antiangiogénico, y ante el ingreso de un patógeno induce la producción de IL-10, TGF- β , que son potentes factores antiinflamatorio y CCL5 que atraen LsTreg. Las células de la córnea expresan la molécula CD95L que induce apoptosis en los Ls que lleguen a la cámara anterior. Estos diferentes factores inhiben las funciones de los LsT activados y además estimulan a los LsTreg.

En la retina, una falla en la barrera vascular que la protege, o la producción de Acs contra los Ags de las capas foto receptoras, puedan, bajo determinadas circunstancias, activar un proceso inflamatorio que da lugar a la aparición de uveítis.

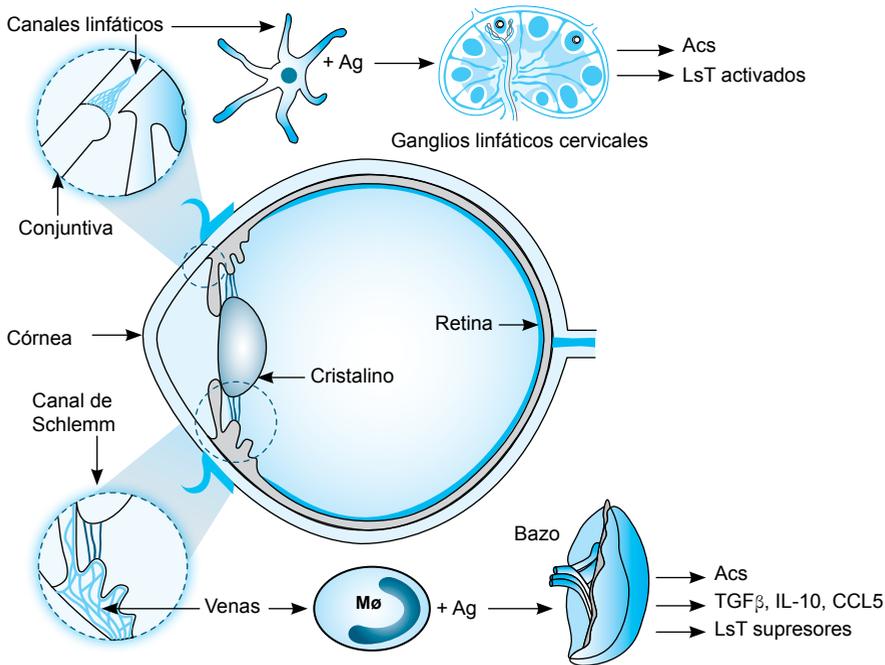


Figura 12-18. En la córnea y la retina no hay canales linfáticos ni moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLA-II). El humor acuoso es inmunosupresor e inactiva a los DCs y a los Mø y Ls por medio del péptido intestinal vasoactivo (VIP). El epitelio corneal produce un factor antiangiogénico. Los Ags de origen ocular que llegan al bazo generan la producción de IL-10, TGF β y CCL5 así como de LsTreg. (Tomado y modificado del esquema de Streilein JW, Ocular Immune privilege, Nature Reviews Immunology, 3: 879-88, 2003).

Las afecciones autoinmunes del ojo se estudian en el capítulo 54.

12-X OSTEOINMUNOLOGÍA

Es un órgano sólido conformado por células, matriz colágena y depósitos minerales de hidroxipatita. Una célula, el osteocito, controla su desarrollo y reparación cuando sufre trauma actuando sobre osteoblastos (generadores de hueso) y osteoclastos (destructores de hueso). Estas últimas células se acientan sobre el endostio.

Desde el punto de vista inmunológico el hueso es importante porque alberga a la médula en donde los osteoblastos forman los nichos para la hematopoyesis y los osteoclastos participan en la liberación de las células generadas para facilitar su entrada a la circulación sanguínea (figura 12-19). Además, el hueso participa en la inmunopatología de una de las afecciones autoinmunes más importantes e incapacitantes, la artritis reumatoide (AR), que veremos en el capítulo 39.

La acción de los osteoclastos es controlada por la osteoprotegrina. La producción autoinmune de Acs contra ésta, genera osteoporosis.

Las prostaglandinas participan en el metabolismo óseo, la PGE1 fomenta la formación de hueso en tanto que la PGE2 estimula su reabsorción.

Recientemente ha sido descubierta la molécula OSCAR (*osteoclast associated receptor*) que se expresa en M ϕ s y DCs y que contribuye a la patogénesis de la osteoporosis y de la artritis reumatoide.

También hay un avance importante en el manejo de la osteoporosis con el empleo de Romosozumab, un AcMc que inhibe la sclerostina, inhibidor de la actividad osteoblástica y al hacerlo induce la neoformación ósea.

LECTURAS RECOMENDADAS

Piel

- *** **Pag 176. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A and Beck LA.** The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 131: 266-78, 2013.
- ** **Show AS and Huang Y.** CAR'ing forth skin. *Science*: 1154-55, 2010.

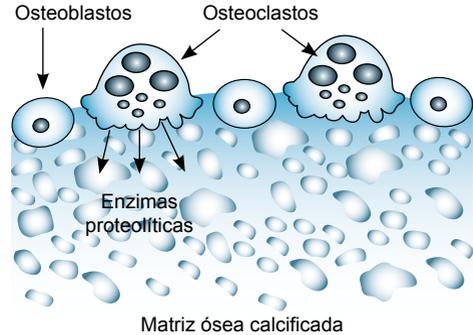


Figura 12-19. Dinámica de la formación y destrucción de hueso. Los osteoclastos secretan enzimas destructoras de la matriz.

Tracto respiratorio

- *** **Hausell T and Bell TJ.** Alveolar macrophages: plasticity in a tissue specific context. *Nat Rev Immunol.* 14: 81-93, 2014.
- ** **Palatine Tonsil,** Wikipedia, May 15, 2013.
- ** **Brandzaeg P.** Immune Functions of Nasopharyngeal Lymphoid Tissue. *Adv Otorhinolaryngol.* Basel, Karger: 72: 20-4, 2011.
- *** **Opitz B, van Laak V, Eitel J, Suttorp N.** Innate immune recognition in infections and non-infectious diseases of the lung. *Am. J. Respiratory and Critical Care Medicine.* 181: 1294-309, 2010.
- ** **Curtis JL.** Cell-mediated adaptive immune defense of the lungs. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2: 241-56, 2005.

Tracto gastrointestinal

- *** **Veldhoen M and Brucklacher-Waldert V.** Dietary influences on intestinal immunity. *Nature Reviews Immunol.* 12: 696-708, 2012.
- *** **The Economist August 18th, 2012.** Microbes maketh man (portada, pag. 9 y pags 69-72).
- *** **Abraham SN, St. John AL.** Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nature Reviews Immunology.* 10: 440-52. 2010.
- ** **Varol C, Zigmund E, Jung S.** Securing the immune tightrope: mononuclear phagocytes in the intestinal lamina propria. *Nature Reviews Immunology,* 10: 415-26, 2010.
- *** **Varol C, Zigmund C, Yung S.** Securing the immune tightrope: mononuclear phagocytes in

the intestinal lamina propria. *Nature Reviews Immunology*. 10: 415-39, 2010.

- *** **Pearson C, Uhlig HH and Powrie F.** Lymphoid microenvironments and innate lymphoid cells in the gut. *Trends in Immunology*, 33: 289-96, 2012.
- *** **Tilg H.** Diet and Intestinal Immunity. *NEJM*, 366:181-3, 2012.
- ** **Atarashi K and Honda K.** Microbiota in autoimmunity and tolerance. *Current Opinion Immunol*, 23: 761-68, 2011.
- ** **Chinen T, Rudensky AY.** The effects of commensal microbiota on immune cell subsets and inflammatory responses. *Immunol Reviews* 245: 45-55, 2012.
- ** **Kelly D, Delday MI, Mulder I.** Microbes and microbial effector molecules in treatment of inflammatory disorders. *Immunological Reviews*, 245: 27-44, 2012.
- ** **Lawrence BP and Sherr DH.** You AhR what you eat. *Nature Immunology*. 13: 117-9, 2012.
- *** **Cheroutre H, Lambolez F and Mucida D.** The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol*, 11: 445-56, 2011.
- *** **Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL and Gordon JI.** Human nutrition, the gut and the immune system. *Nature* 474: 327-336, 2011.
- ** **Maloy KJ and Powrie F.** Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 474: 298-306, 2011.
- ** **Clevers H. The Paneth Cell.** Caloric Restriction, and intestinal Integrity, *NEJM*. 367: 1560-1, 2012.

Hígado

- ** **Protzer U, Maini MK and Knolle PA.** Living in the liver: Hepato virus infections. *Nat Rev Immunol*, 12: 201-11,2012.
- *** **Crispe IN.** The lives as a Lymphoid Organ. *Ann Review Immunol*. 27: 143-63, 2009.
- ** **Gershwin ME, Vierling JM and Manns MP.** *Liver Immunology*, Second Edition, Humana Press, 2013.

Tracto genital femenino

- *** **Horne AW, Stock SJ, King AE.** Innate immunity and disorders of the female repro-

ductive tract. *Reproduction* 135: 739-49, 2008.

- ** **Robertson SA.** Control of the immunological environment of the uterus. *Reviews of Reproduction*. 5: 164-74, 2000.

Tracto genital masculino

- *** **Fijak M, Meinhardt A.** The testis in immune privilege. *Immunol Re*. 213: 66-81, 2006. Wikipedia, Testicular Immunology, July 11, 2009.
- *** **Hedger MP, Hales DB.** *Immunophysiology 01 the Male Reproductive Tract*, (Knobil and Physiology 01. *Reproduction*. Elsevier pp. 1195-1286, 2006.

Sistema nervioso

- *** **Kelly KW, McCusker RH.** Getting nervous about immunity Seminars in Immunology, 2014.
- *** **Carare RD, Hawkes CA, Weller RO.** Afferent and efferent Immunological pathway of the brain, *Anatomy Function and Failure*. *Brain Behav Immun*. 36: 9-14, 2014.
- *** **Blank T, Goldmann T and Prinz M.** Microglia fuel the learning brain. *Trends in immunology*, 1-2, 2014.
- *** **Shechter R, London A and Schwaetz M.** Orchestrated leukocyte recruitment to immune privileged sites: Absolute barriers versus educational gates. *Nat Rev Immunol*, 13: 206-18, 2013.
- *** **Diamond B, Honing G, Mader S, Brimberg L and Volpe BT.** Brain-Reactive Antibodies and Disease. *Annu. Rev. Immunol*. 31: 345-85, 2013.
- ** **Calabresi PA.** Inflammation in Multiple Sclerosis-Sorting out the Gray Matter. *NEJM* 365: 2231-33, 2011.
- *** **Becher B and Segal BM.** Th17 cytokines in autoimmune neuroinflammation. *Curr Opin Immunol*. 23: 707-12, 2011.
- ** **Holzbaur ELF and Scherer SS.** Microtubules, Axonal Transport, and Neuropathy. *NEJM*. 365: 2330-2, 2011.
- *** **Nemeth K, et al.** The role of osteoclast-associated receptor in osteoimmunology. *J Immunol*. 186: 13-8, 2011.

- *** **Irwin MR and Cole SW.** Reciprocal regulation of the neural and innate immune system. *Nat Rev Immunol*, 11: 625-32, 2011.
- ** **Feeman MR.** Specification and morphogenesis of astrocytes. *Science*. 330: 774-5, 2010.
- ** **Emery B.** Regulation of Oligodendrocyte Differentiation and myelination. *Science*. 330: 779-82, 2010.
- ** **Graeber MB.** Changing face of microglia. *Science* 330: 783-4, 2010.
- *** **Stephen J, Watts T, Watts R.** Connecting vascular and nervous system. The vellopment: Angiogenesis and the Blood Brain Barrier. *Ann Rev Neurosci*. 33: 379-408, 2010.
- *** **Graeber MB.** Changing face of microglia. *Science* 330: 783-6, 2010.
- *** **Kim SU and Nagai A.** Microglia as immune effectors of the central nervous system: Expression of cytokines and chemokines. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 1: 61-69, 2010.
- ** **Yong VW and Marks S.** The interplay between the immune and central nervous system in neuronal injury. *Neurology* 74:S9-S16, 2010.
- ** **Goverman J.** Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nature Reviews Immunology*, 9: 393-407, 2009.
- ** **McGavern DB and Kang SS.** Illuminating viral infections in the nervous system. *Nat Rev Immunol*, 11: 316-29, 2011.

Inmunología del ojo

- *** **Coppieters KT, von Herrath MG and Hohmann D.** Autoimmunity and Autoimmune Diseases. Chapter 44, W. Paul, 2013.
- ** **Wang Y, Wang VM, Chan CC.** The role of anti-inflammatory agents in age-related macular degeneration (AMD) treatment. *Eye* 25: 127-39, 2011.

- *** **Taylor AW, Kaplan HJ.** Ocular immune privilege in the year 2010: Ocular immune privilege and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 18: 488-92, 2010.
- ** **Masli S, Vega JL.** Ocular immune privilege sites. *Methods Mol Biol*. 677: 449-58, 2011.

Riñón

- *** **Wyatt RJ and Julian BA.** IgA Nephropathy. *NEJM*, 368: 2402-14, 2013.
- *** **González L y Cantillo J.** Abordaje diagnóstico de la enfermedad glomerular del adulto. *Acta Med. Colombiana*, 38: 101-7, 2013.
- *** **Sethi S and Fervenza FC.** Medical progress: Membranoproliferative Glomerulonephritis-A New Look at an Old Entity. *NEJM*, 366: 1119-1131, 2012.
- ** **Beck LH et al.** M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *NEJM*, 361: 11, 21, 2009.

Osteoimmunología

- ** **Becker CB.** Sclerostin inhibition for osteoporosis. A New Approach. *NEJM*, 370: 476-7, 2014.
- *** **Buehring B, Viswanithan R, Binkloy and Busse W.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update on Effects and Management. *J Allergy Clin Immunol*. 132: 1019-30, 2013.
- ** **Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ and Nickoloff BJ.** Skin immune sentinels in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. Vol. 9, 2009.
- ** **Price S.** Osteoimmunology: NK cells: Natural bone killers? *Net REv Rheumat*. 6: 495, 2010.
- ** **Takayanagi H.** Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nature Reviews Rheumatology*. 5: 667-76, 2009.

*Beatriz Aristizábal B.
William Rojas M.
Luz Elena Cano R.*

*Luis Miguel Gómez O.
Damaris Lopera H.*

13-I GENERALIDADES

Hay importantes avances en el esclarecimiento de los mecanismos que permiten que un embarazo llegue a término, a pesar de las diferencias antigénicas entre el feto y la madre. Anteriormente se creía que el útero era un lugar inmunoprivilegiado, pero la existencia de embarazos ectópicos contrariaba este concepto. Luego se pensó que el embarazo equivalía a la tolerancia a un “trasplante”, pero este concepto no se sustentó por mucho tiempo por cuanto las circulaciones sanguíneas del feto y de la madre son totalmente independientes. Después se especuló que lo más probable era que durante el embarazo, había una inmunosupresión materna para evitar el reconocimiento y ataque al feto portador de Ags de origen paterno. Hoy sabemos que no solo la inmunodepresión materna es muy discreta sino que la innata se incrementa para garantizar una adecuada defensa de la madre frente a microorganismos patógenos y que el éxito del embarazo se debe primordialmente a un proceso activo de defensa del feto contra la respuesta inmune de la madre contra los Ags fetales de origen paterno.

Los procesos de fecundación, embarazo y lactancia transcurran normalmente gracias a mecanismos biológicos especiales que modulan las respuestas inmunes tanto del feto como de la madre.

El proceso de reproducción humana implica el contacto entre células que son alogénicas entre sí. El tracto genital femenino está expuesto a los Ags del padre presentes en el espermatozoide y expresados luego en el feto. El recién nacido, amantado por la madre, recibe células maternas con posibilidad de reaccionar contra las proteínas

presentes en su mucosa intestinal y que pueden ser fenotípicamente derivadas de genes paternos.

13-II INTERFAZ MATERNO-FETAL

Esta interfaz está formada, por el lado fetal por la placenta, y por el materno por la decidua (figura 13-1).

Placenta. Está formada por el trofoectodermo que es la masa celular externa que se origina en el embrión y que la implantación del blastocito, da lugar a la formación del citotrofoblasto que tiene tres tipos de células diferentes: 1). citotrofoblasto veloso que le sirve al embrión para anclarse a la decidua; 2) citotrofoblasto extraveloso que pierde la molécula de caderina y secreta metaloproteinasas para penetrar la decidua; y 3) el trofoblasto endovascular que penetra a los vasos de la decidua para obtener los nutrientes del torrente circulatorio de la madre.

Decidua. Es la estructura conformada por células derivadas de los fibroblastos del endometrio de la madre que rodea al feto. Es rica en vasos en forma de espiral, que son invadidos por los trofoblastos endovasculares de la placenta. En la decidua abundan dos tipos de células, las NKs y los M ϕ s, pero con fenotipos y funciones diferentes a las que se encuentran en la circulación sanguínea. Además hay DCs y Ls. Veamos sus características.

Células NKs. Constituyen el 80% de las células tipo linfocito de la decidua materna. Son CD56+ CD16-(receptores Fc tipo III). Por acción del

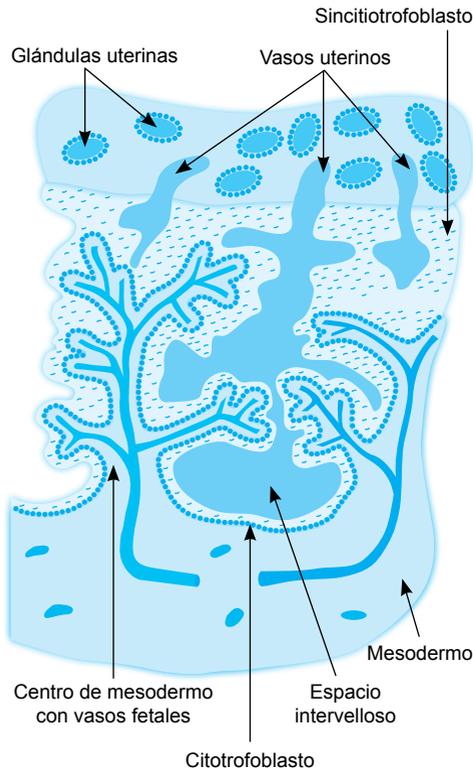


Figura 13-1. Interfase madre-feto. El lado materno es rico en vasos sanguíneos y glándulas. El lado fetal está formado por citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos.

TGF- β y la IL-15, producidas por los M ϕ s de la decidua se hacen CD16+ y pasan a conocerse como NKs deciduales, dNKs, cuya principal función es la remodelación de los capilares espirales del endometrio a los que convierten, por medio del IFN γ en vasos de baja resistencia y alto flujo sanguíneo. Estas NKs están siempre en relación estrecha con el trofoblasto invasor. Expresan cantidades importantes de citoquinas, quimioquinas y factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGFC) angiopoyetina 2 (ANG-2) y el factor de crecimiento de la placenta (PIGF).

Como veremos más adelante, participan en la defensa del feto contra cualquier respuesta inmune de la madre. La permanente interacción dNKs-trofoblastos es esencial para el éxito del embarazo.

En pérdida recurrente de embarazos, las NKs atacan a los trofoblastos, afección que ocurre en el 5% al 7% de los embarazos, y que se conoce como preeclampsia.

Macrófagos. Esta población celular representa el 20% de las células inmunes de la decidua. Estos M ϕ s son CD14+ y expresan una lectina tipo C, la CD209. Tanto el endometrio como el miometrio son ricos en M ϕ s, células que contribuyen activamente en la remodelación de la decidua. Producen IL-10 en cantidades importantes para contribuir a una inmunosupresión local y de IL-15 que influye en el cambio de fenotipo de las dNKs. Además producen factores de crecimiento pleiotrópicos y multifuncionales, lípidos bioactivos y radicales intermediarios de oxígeno.

DCs. Una vez se inicia la gestación, es muy notoria la disminución de estas células en el endometrio, posiblemente para evitar el que puedan capturar Ags fetales de origen paterno, viajar a los ganglios de la pelvis e inducir una respuesta contra el feto.

Linfocitos T. Están presentes tanto CD4 como CD8 y representan un 10% a 20 % de los leucocitos en la decidua durante los tres primeros meses del embarazo. Gran parte de ellos son LsT de memoria y LsTreg. Su número disminuye durante el embarazo.

Saco amniótico. Está compuesto por una capa de células epiteliales que secretan el líquido amniótico que transforma a los M ϕ s en la subpoblación M2 o antiinflamatoria. Además secreta AFP (α -fetoproteína), un factor inmunosupresor que impide la síntesis local de Acs y evita un parto precoz en madres que tengan niveles altos de IL-6.

Antes de la ruptura del saco amniótico el feto es estéril. Su intestino empieza a ser colonizado por bacterias inmediatamente después del parto. Los niños nacidos por cesárea tienen una flora intestinal diferente que se asemeja a la de la piel de la madre, en tanto que la de los nacidos por parto natural se asemeja a la de la flora vaginal de la madre en la cual predomina *Lactobacillae*.

13-III INMUNOLOGÍA DEL EMBARAZO

El feto sobrevive en la vida intrauterina a pesar de poseer Ags paternos que difieren de los de la madre, gracias a los mecanismos con los que regula la respuesta inmune materna.

Pocos días después de la fecundación, el óvulo entra en el útero y se inicia la formación de la placenta y de la decidua pero con una marcada separación entre la circulación materna y la fetal. Esta separación hace que el feto no sea un injerto. Todo aquello que debe pasar de la madre al feto lo hace por un mecanismo activo. Desde el punto de vista inmunológico no hay paso de células pero sí de Acs producidos por la madre, pero únicamente de la clase IgG. El paso de estos Acs es por un mecanismo activo, conocido como transcistosis, consistente en la unión de Acs de la circulación materna a receptores que para la fracción Fc de la IgG se expresan en los trofoblastos, unión que permite el paso de los complejos receptor-Acs al interior del citoplasma de las células trofoblásticas, y luego, por un proceso de secreción activa, pasa a la circulación fetal.

Veamos a continuación las características del sistema inmune del feto y de la madre durante el embarazo.

13-III-A DESACTIVACIÓN POR EL FETO DE LA RESPUESTA INMUNE MATERNA

Funciones inmunoregulatoras de los trofoblastos. Estas células de la placenta cumplen las siguientes funciones:

- a. Producir un mediador, no totalmente identificado aún, que inhibe a los Mø.
- b. Secretar grandes cantidades de proteínas reguladoras del complemento para proteger el tejido embrionario de los Acs citotóxicos que la madre pueda producir contra los Ags de origen paterno.
- c. Inducir la apoptosis de LsT por la expresión de un ligando para las moléculas FAS presentes en algunas de sus subpoblaciones.
- d. No expresar moléculas HLA II clásicas para evitar el reconocimiento de células trofoblásticas por las NKs de la madre.

- e. Producir TGF que desactiva a los LsT de origen materno que puedan generarse por el paso accidental de Ags paternos fetales a la circulación materna.
- f. Expresar la molécula B7H1 en los sincitiotrofoblastos que interfiere con la activación de los Ls maternos circulantes.
- g. Expresar en los citotrofoblasto extravelosos moléculas HLA-G, HLA-E y HLA-C que bloquean la actividad citotóxica de las células NKs de la decidua.
- h. Estimular la producción de TNF y de interferon- γ , para modular la secreción de citoquinas producidas por los LsTh1/Th2.
- i. Producción local de **IDO** (idoleamina 2,3-dioxigenasa) que inhibe el metabolismo del triptófano, aminoácido sin el cual no pueden funcionar los LsT.

13-III-B INMUNOSUPRESIÓN MATERNA

Durante el embarazo hay una disminución moderada de la capacidad inmunológica de la madre para reaccionar, no solo contra Ags fetales, sino también contra otros con los cuales ha estado previamente en contacto.

En la interfaz materno-fetal, el feto es reconocido como extraño. Sin embargo la madre no lo rechaza gracias a la activación de los siguientes mecanismos:

- a. Cambio de fenotipo y funciones de las NKs y de los Mø como ya se mencionó.
- b. Acción de los LsT CD4+CD25+ o LsTreg cuyo número se incrementa notoriamente en el lado materno.
- c. Producción de las siguientes hormonas: corticosteroides que tienen efecto inmunosupresor; estrógenos que cuando se encuentran en concentraciones altas, (en el embarazo pueden llegar hasta 10 veces los valores normales), producen una supresión de la respuesta inflamatoria y deprimen la respuesta inmune local por parte de la madre.
- d. Incremento en la producción de progesterona que disminuye la linfotransformación y reduce en cierta forma la capacidad reactiva de la madre contra los Ags fetales.

- e. Incremento de gonadotropina coriónica que suprime la actividad de varias poblaciones de LsT. Su empleo experimental logra prolongar la supervivencia de trasplantes (figura 13-2).

Trabajo de parto. Según la edad de la gestación cambia la expresión del mRNA de las citoquinas pro y antiinflamatoria. Las citoquinas tipo Th1 producidas por los LsTCD4 de la decidua promueven el rechazo del embrión, mientras que las

citoquinas tipo Th2 inhiben la respuesta Th1 y promueven su tolerancia.

El cérvix durante el trabajo del parto expresa niveles altos de mRNA de IL-10, IL-13, IL-1 α e IL-1 β en tanto que los de las IL-18 e IL-12 están disminuidas.

13-IV INFECCIONES DE LA MADRE EL FETO Y DEL RECIÉN NACIDO

Varios microorganismos pueden infectar la placenta. *Plasmodium falciparum* invade directamente la placenta y puede causar aborto, parto prematuro y niños de bajo peso. La mujer embarazada es más propensa a influenza y hepatitis por virus E. El virus citomegálico, que infecta del 30-70% de las personas, causa infección en la decidua que suele ser satisfactoriamente controlada por los Acs IgG de la madre. *Listeria monocytogenes* es otro microorganismo que puede infectar la placenta. Si una infección materna pasa al feto, este empieza a fabricar sus propios Acs pero solo de la clase IgM. Por lo tanto, la presencia de esta clase de Igs en el cordón umbilical es indicativa de que durante la vida intrauterina el feto sufrió un proceso infeccioso.

El niño nace con un sistema inmune incipiente que rápidamente madura y responde a los estímulos microbianos originados en el contacto con el medio ambiente extrauterino. Mientras su sistema de defensa se perfecciona, el está protegido por los Acs de la clase IgG que recibió de la madre durante el embarazo a través de la placenta y de la IgA que recibe en la leche durante la lactancia. Los niveles de IgG se incrementan desde el segundo trimestre del embarazo y llegan a exceder los niveles maternos. La IgG1 es la que se trasfiere en mayor cantidad de la madre al feto durante el embarazo, seguida de las IgG4, IgG3 e IgG2, en este orden.

En la leche, el feto también recibe LsT que le ayudan a montar una respuesta inmune contra diversos Ags.

Cuando los macrófagos uteroplacentarios son activados, ya sea por endotoxinas bacterianas o por citoquinas, producen una serie de citoquinas que parecen estar implicadas en la inducción del parto pretérmino asociado con infecciones. La máxima activación se obtiene cuando encuentran lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas.

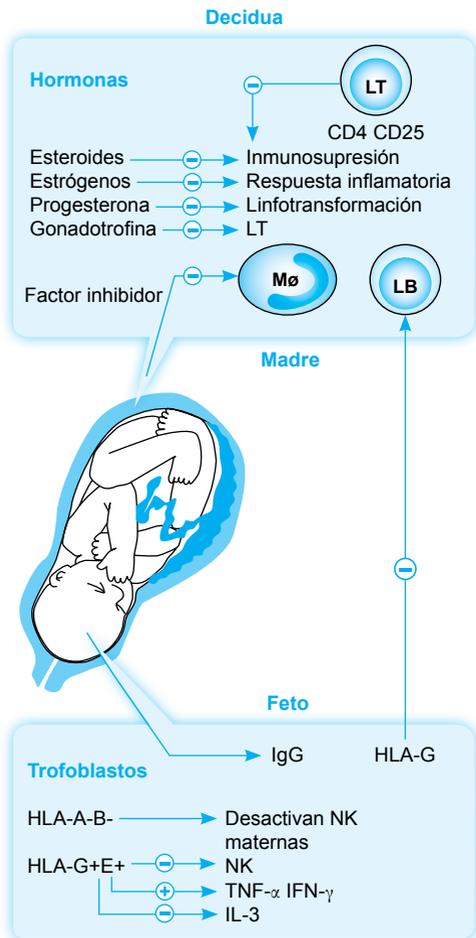


Figura 13-2. Inmunología del embarazo. En la parte superior, resumen de los mecanismos de inmunosupresión materna. En la inferior, mecanismos activos del feto para defenderse de la respuesta inmune de la madre.

Durante el periodo perinatal se desarrolla una tolerancia oral a múltiples Ags que intervienen en la maduración inmunológica. El intestino del recién nacido es “poroso” y permite el ingreso paulatino de pequeñas de macromoléculas que facilitan el desarrollo de tolerancia hacia ellas. Pasados varios días, el epitelio intestinal se “cierra”.

La mucosa intestinal del recién nacido es rica en células madres que proliferan continuamente generando las epiteliales. Las células de Paneth secretan defensinas y cuando hay colonización bacteriana inician la producción de otras proteínas de defensa como la lectina C conocida como REG3 secretada por los LsT estimulados por la IL-22. La formación de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos mesentéricos tiene lugar antes del nacimiento, pero la formación de los centros germinales está regulada por la colonización bacteriana posparto.

Los niños nacidos por cesárea, que quedan privados del contacto con la flora vaginal de la madre, están más propensos al desarrollo de asma y enfermedades inflamatorias del intestino.

Bifidobacterium infantis y *Bacteroides fragilis* colonizan el intestino del recién nacido y DCs CD103 + llevan a los ganglios mesentéricos Ags que estimulan el desarrollo de LsTreg productores de varios péptidos inmunoreguladores. Otro efecto inmunomadurador inducido por la microbiota, es la generación de plasmocitos productores de IgA.

La colonización bacteriana de las vías respiratorias ocurre rápidamente después del nacimiento y sus PAMPs activan los TLRs que los reconocen y que se expresan en las células de la mucosa respiratoria del feto. La activación de los TLRs contribuye al desarrollo tanto de la inmunidad pulmonar innata como de la adquirida.

Al nacimiento hay buenas concentraciones de IL-6 e IL-1 que luego decrecen en tanto que la producción de IFN γ se incrementa paulatinamente y llega a su máximo al año, como respuesta a las infecciones virales.

Varios factores nutricionales influyen en el ulterior desarrollo o protección de afecciones alérgicas. La vitamina D es esencial para un adecuado desarrollo de la mucosa respiratoria en el periodo prenatal porque propicia la producción de surfactantes. Esta vitamina facilita el desarrollo de DCs tolerogénicas que facilitan la modulación de la respuesta inmune innata. La

vitamina A es esencial para el adecuado desarrollo del epitelio bronquial.

13-V ALIMENTACIÓN AL PECHO

La leche materna proporciona al niño una nutrición óptima y rica en células y otros componentes del sistema inmune. La alimentación al pecho es el mejor medio para evitar la mortalidad infantil antes de los cinco años de edad. Se estima que un 13% de los 10 millones de niños que mueren cada año en los países subdesarrollados podrían salvarse si fueran alimentados por la madre, exclusivamente al pecho durante seis meses y en forma complementaria por seis meses más (figura 13-3).

Las infecciones en los niños alimentados al pecho son menos frecuentes que en los no alimentados por la madre. La mortalidad por diarrea e infecciones respiratorias es la mitad si se compara con la de los niños alimentados artificialmente.

El calostro es rico en Ls, PMNs y MøS células que decrecen en número durante las dos primeras semanas, pero permanecen en niveles bajos duran-

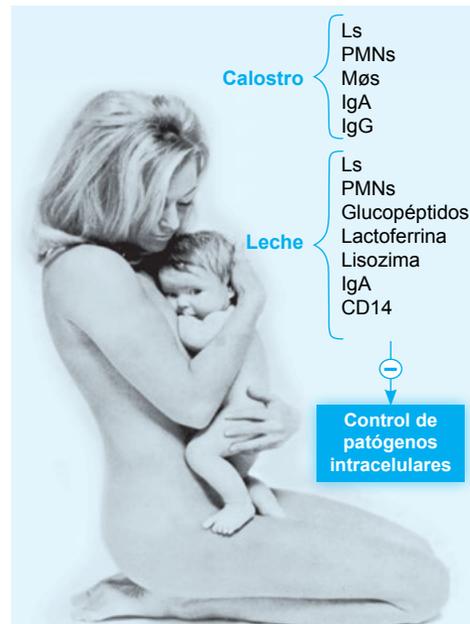


Figura 13-3. Características de la alimentación al pecho. Contenido de factores inmunes del calostro y de la leche.

te toda la lactancia. El calostro tiene de 10 a 100 millones de leucocitos por mL, en tanto que la leche solo 100.000 por mL. Los PMNs constituyen del 40% al 60 % de los leucocitos de la leche, los Mø el 35% y los linfocitos del 5% al 10 %. Estos últimos son tanto CD4 como CD8.

Los glucopéptidos y glucoproteínas de la leche materna estimulan la proliferación, en el intestino, de *Bifidobacterium bifidum*, bacteria que produce ácidos orgánicos que retardan el crecimiento de enteropatógenos. La leche humana es muy rica en lactoferrina, glucoproteína ligadora de hierro, que compete ávidamente por radicales de hierro, arrebatándoseles a las bacterias patógenas. Además algunos de sus metabolitos se eliminan por la orina y protegen contra infecciones urinarias.

La leche materna es rica en lisozima, 300 veces más que la leche de vaca, enzima que no está presente en el intestino del niño durante los primeros meses y que tiene gran actividad bactericida.

Los fagocitos que llegan en el calostro y en la leche defienden al tubo digestivo del niño de muchas de las bacterias que le llegan vía oral. La defensa del recién nacido contra bacterias como estreptococos, neumococo y enterobacterias, se debe en gran parte a la gran cantidad de Acs tipos IgA e IgG que el niño recibe en el calostro. La leche es igualmente rica en Acs IgA, pero muy pobre en los IgG. Por lo tanto, el calostro aporta a la defensa mediada por Acs, que resulta invaluable en las primeras horas de la vida del niño. En el calostro, pasan de la madre al niño de cinco a seis gramos de IgA en las primeras 24 horas y, en la leche, de uno a dos gramos diarios. Esta IgA protege no sólo contra infecciones a nivel digestivo sino también respiratorio y urinario. Recordemos que parte de los Acs de la clase IgA producidos por la madre a nivel de las mucosas digestiva y respiratoria pasa a la sangre y son secretados por la glándula mamaria. Esta clase de Acs bloquea la adherencia de muchos patógenos a las mucosas intestinal y respiratoria y antagoniza toxinas.

La leche materna tiene una alta concentración de moléculas solubles de CD14, que hacen parte de la inmunidad innata y que al capturar los LPSs, protegen al niño de las endotoxinas producidas por gérmenes gramnegativos.

El calostro y la leche también proporcionan al recién nacido: factores del complemento que refuerzan la acción de los Acs; monosacáridos que

pueden bloquear receptores de bacterias e impedir su adherencia a las mucosas; ácidos grasos que son bactericidas; lactoferrina que fija el hierro e impide que las bacterias puedan utilizarlo; lisozima que es bactericida; y factores antioxidantes.

La morbilidad, por enfermedades infecciosas es mayor en niños alimentados artificialmente. Por otra parte, los Acs en el calostro y en la leche constituyen un mecanismo de defensa contra el desarrollo de enfermedades alérgicas, especialmente las producidas por alimentos.

En los niños alimentados al pecho, la incidencia de eczema es del 11% frente a un 57% en los alimentados artificialmente y el asma alérgica el 3% contra el 22%. Estas cifras demuestran la importancia de la alimentación al pecho, como protectora contra el eventual desarrollo de enfermedades alérgicas.

Infección por VIH y lactancia. Los niños de madres con VIH se suelen infectar durante el embarazo o el parto. Es factible la infección por el calostro, que es rico en linfocitos. Los niños VIH negativos no deben recibir la leche materna de madres VIH positivas. Un 29% de las transmisiones materno-infantiles se producen durante la lactancia por madres seropositivas.

13-VI PRUEBAS INMUNOLÓGICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO

Las pruebas inmunológicas han reemplazado a los otros procedimientos biológicos de diagnóstico de embarazo. La gonadotropina coriónica humana, inyectada en animales de laboratorio, induce la producción de Acs específicos que sirven de base para las distintas pruebas inmunológicas de detección de embarazo. Las más recientes tienen una gran sensibilidad y en ocasiones permiten hacer el diagnóstico antes de que haya ocurrido la primera falla menstrual en la madre.

13-VII INMUNIDAD EN LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL EMBARAZO

Infertilidad

Un 10% a 15% de las parejas son infértiles. En una cuarta parte de estas no se detecta una cau-

sa orgánica que explique la infertilidad. Hasta el presente solo en el 2% a 3% se logra detectar una anomalía inmunológica.

Existe una barrera hematotesticular que previene el ingreso al testículo de Ls. Esta barrera se puede romper por trauma, orquitis o ligadura del epidídimo efectuada como medida de control de la fecundación. En estas circunstancias se puede generar Acs contra los espermatozoides que interfieren con su tránsito de éstos por las vías genitales del hombre o de la mujer y ocasionar infertilidad. En el 3% de los hombres infértiles se ha demostrado la existencia de Acs contra su propio espermatozoide en títulos mayores que el 1/32. Estos anticuerpos antiesperma pueden afectar las etapas de pre y posfertilización del proceso reproductivo. Igualmente, la mujer puede formar Acs contra los espermatozoides, Acs que interfieren su paso por el cuello uterino, su tránsito por el útero o las trompas o interferir con su aproximación y penetración al óvulo. Los espermatozoides depositados en la vagina son en parte fagocitados por Mø, y sus Ags llevados a los ganglios linfáticos de la pelvis, en donde se pueden generar Acs contra ellos.

Con procedimientos de aglutinación o inmovilización de los espermatozoides o con pruebas de inmunofluorescencia, es posible demostrar, en algunas mujeres infértiles, la presencia de Acs contra los espermatozoides. Estos Acs secretados en el moco cervical, pueden aglutinar los espermatozoides e impedir su entrada al útero. Los Acs pueden estar dirigidos contra diferentes sistemas antigénicos del espermatozoide presentes en la cabeza, en la región ecuatorial, o la subnuclear, o en la cola. La inseminación intrauterina, para evitar que los Acs aglutinen los espermatozoides en el cuello, puede facilitar un embarazo.

Anticuerpos antilaminina-1, del tipo IgG, están asociados con abortos recurrentes durante el primer trimestre del embarazo. Óvulos lavados, procedentes de mujeres con Acs antiespermatozoides, pueden ser fecundados *in vitro* y dar origen a embarazos normales después de ser implantados.

Reacciones anafilácticas contra el semen

Unas pocas mujeres se sensibilizan contra componentes del espermatozoide del hombre y producen Acs IgE contra las proteínas presentes en el espermatozoide. Estas reacciones producen una inflamación local con sensaciones de ardor, dolor y edema poscoital.

Aborto espontáneo

El aborto recurrente espontáneo es la pérdida de dos o más productos de la gestación. Afecta de un 2% a un 3% de las parejas en edad reproductiva y se asocia con diferentes causas, tales como alteraciones endocrinas, anatómicas, cromosómicas, metabólicas, autoinmunes y aloinmunes. Sin embargo, en un 60% de los casos no se logra identificar la causa.

En las reacciones inmunológicas responsables de abortos pueden participar tanto mecanismos anormales de la inmunidad natural como de la adquirida. La activación de las NKs parece ser el principal mecanismo y ocurre en procesos inflamatorios desencadenados por infecciones por gramnegativos, en las que se generan Acs antifosfolípidos, activadores de LsT o del sistema del complemento.

El contacto directo del trofoblasto con los Mø, DCs y LsT en la decidua puede inducir el rechazo del embrión.

Acs antifosfolípidos

Los fosfolípidos de membrana del trofoblasto, son moléculas electronegativas esenciales en la adherencia de esta célula al endometrio. Los más comunes son cardiolipina, fosfatidil serina, fosfatidil inositol, fosfatidil etanolamina, fosfatidil glicerol y ácido fosfatídico. Por razones no esclarecidas aún, algunas mujeres desarrollan Acs contra uno o varios de estos componentes, con lo que se afecta la adherencia de la placenta, lo que trae como consecuencia infertilidad o aborto. El llamado anticoagulante lúpico es un Ac dirigido contra la cardiolipina que interfiere con la coagulación *in vitro*, de ahí su nombre, pero *in vivo* promueve el desarrollo de trombosis vasculares, frecuentes durante el embarazo y produce infartos de placenta e induce al aborto.

La producción de Acs antinucleares, tipo antihistona, que se generan en algunas mujeres, puede desencadenar un aborto.

La ausencia de una de las tres proteínas de membrana que protegen a las células normales de la acción del complemento, DAF (CD55), MCP (CD40, CD46) y CD59, permite que éste se active sobre la placenta y pueda generar un aborto.

El desarrollo de una respuesta inmune materna contra Ags menores de histocompatibilidad (HY) reduce la probabilidad de éxito del embarazo y ser causa de abortos recurrentes.

El incremento en la producción de citoquinas Th1 como TNF α , IFN γ e IL-17 se asocia con infertilidad y abortos recurrentes.

Coriocarcinoma

Es un tumor de origen placentario, que produce metástasis al pulmón por vía sanguínea. Se origina por una tolerancia mayor a la que normalmente debería existir por parte de la madre hacia el tejido placentario. Estas pacientes muestran un retardo en el rechazo de trasplante de piel del marido, lo que implica una inmunosupresión selectiva contra las proteínas del esposo. La respuesta inmunológica de la madre contra los demás Ags es normal.

Eclampsia

La eclampsia es una complicación variable y peligrosa que puede manifestarse en la segunda mitad del embarazo, durante el trabajo de parto o en el puerperio temprano. Es responsable del 15% al 20% de las muertes maternas en los países subdesarrollados y afecta del 5% al 7% de todos los embarazos. En Colombia es la primera causa de mortalidad materna. Lo preeclampsia es un síndrome multifactorial que produce proteinuria e hipertensión arterial después de la semana 20 de la gestación. Se acompaña de una microangiopatía en riñón, hígado, cerebro y placenta.

Causas placentarias. La alteración patológica en la circulación uteroplacentaria conduce a la hipoxia placentaria, a la tensión oxidativa, y en los casos más graves, a infarto placentario. Las arterias pueden ser demasiado pequeñas debido a una placentación deficiente, y obstruidas por aterosclerosis aguda.

Disfunción endotelial. Algunas mujeres tienen una disfunción endotelial preexistente asociada a una tendencia, a largo plazo, a desarrollar enfermedades como la diabetes del tipo 2. La activación del endotelio es un componente de la respuesta inflamatoria que atrae PMNs y activa el sistema de la coagulación.

Respuesta inflamatoria sistémica. En la preeclampsia la activación endotelial es un componente integral de la respuesta inflamatoria. En lo referente a lesión local, el endotelio activado atrae leucocitos

inflamatorios que se adhieren a la pared vascular y propician su migración a los tejidos. La preeclampsia se desarrolla cuando hay un proceso inflamatorio sistémico descompensado. Es decir el desorden no es una condición única y separada sino que hace parte de una gama de respuestas inflamatorias sistémicas. Este concepto tiene implicaciones en la predicción por cuanto cualquier factor que aumente la respuesta inflamatoria sistémica materna durante el embarazo predispone a la preeclampsia. Una respuesta inflamatoria sistémica incluye el estrés oxidativo en el cual los radicales intermediarios del oxígeno (ROS) actúan como segundos mensajeros para propagar señales proinflamatorias.

Los complejos inmunes formados por Acs producidos por la madre contra Ags placentarios, pueden, al precipitarse en la placenta y activar el complemento, producir daño en el endotelio vascular con trombosis y formación de zonas isquémicas dentro de la placenta, que pueden convertirse en verdaderos infartos placentarios. De estas zonas se desprenden émbolos trofoblásticos que entran en la circulación materna. Por otra parte, cierta inmunidad cruzada entre Ags placentarios y Ags renales puede dar lugar a daño renal, responsable de la proteinuria y de la hipertensión arterial, características de la eclampsia.

Deficiencia ovárica prematura

La menopausia prematura, que se presenta en 0,1% de las mujeres en edad reproductiva, se debe en muchos casos, a problemas autoinmunes en los cuales hay auto-Acs contra receptores para las hormonas LH o FSH. Es frecuente la asociación con otras endocrinopatías, bien sea de tiroides o de glándula suprarrenal. Los tratamientos inmunosupresores logran, en algunos casos, restablecer la función ovárica. Esta falla se desarrolla antes de los 32 años en la mitad de las mujeres que la padecen.

Mecanismos inmunológicos de anticoncepción

La capacidad del sistema inmune para crear anticuerpos contra las hormonas u otras moléculas asociadas a la reproducción humana es la base para el desarrollo de vacunas antinfertilidad. Actualmente, están en diferentes etapas de evaluación, seis tipos de vacunas. Una de ellas está dirigida contra la gonadotropina coriónica humana que es secretada en el trofoblasto. A este nivel puede ser bloqueada y

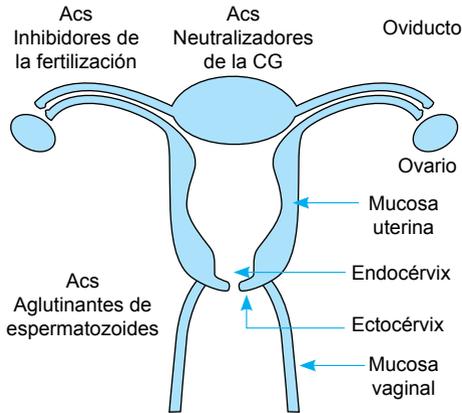


Figura 13-4. Sitios en donde pueden actuar anticuerpos que interfieren con la fecundación y anidación.

en consecuencia se inhibe la producción de progesterona y el huevo implantado puede ser expulsado en las primeras semanas del embarazo. Otras vacunas están dirigidas contra la hormona estimulante de la liberación, producida en el diencéfalo. Su bloqueo induce una reacción similar a la de una gonadotropina menopausia artificial. Otros antígenos contra los cuales ha sido posible producir anticuerpos efectivos son: hormonas de la reproducción, como la gonadotropina coriónica, factor liberador de la hormona luteinizante, hormona luteinizante, antígenos del semen y antígenos del óvulo. La producción de Acs contra el trofoblasto o trofoectodermo podría desencadenar aborto inmunológico.

En la **figura 13-4** se muestran las diferentes estructuras del árbol genital femenino en donde es posible actuar para prevenir el embarazo por medios inmunológicos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Kaurtis AP, Read JS and Jamieson DJ.** Pregnancy and Infection, NEJM, 370: 2211-8, 2014.
- *** **Erlebacher A.** Immunology of the Maternal-Fetal interface. Annu. Rev. Immunol. 31: 387-411, 2013.
- ** **Shechter R, London A and Schwartz M.** Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: absolute barriers versus educational gates. Nat Rev Immunol, 13: 206-18, 2013.
- *** **Erlebacher A.** Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus. Nat Rev Immunol. 13: 23-33, 2013.
- *** **Renz H, Brandtzaeg P and Hornef M.** The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. Rev Immunol, 12: 9-23, 2012.
- ** **Menkchois TE.** Interleukin 11 and activin A synergise to regulate progesterone induced but not CAMP-induced decidualization. J. of Reproductive Immunology 84: 124-132, 2010.
- ** **Christianser OB et al.** The impact of anti-HY response on outcome in current and subsequent pregnancies of patients with recurrent pregnancy losses. J of Rep. Immunol. 85: 9-14, 2010.
- ** **Hanson LA, Silperdal SA.** The Mother's immune system is a balanced threat to the foetus, turning to protection of the neonate. Acta Paediatr. 98: 221-8, 2009.
- ** **Weiss G, Goldsmith LT, Taylor RN Bellet D, Taylor HS.** Inflammation in reproductive disorders. Reprod. Sci. 16: 216-29, 2009.
- *** **Manyonda IT.** The Immunology of human Reproduction. Taylor and Francis Inc. 2007.

Luz Elena Cano R.
William Rojas M.
Luis Miguel Gómez O.

Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.

14-I GENERALIDADES

Las citoquinas son moléculas pequeñas, de 30 kDa, proteicas o glucoproteicas, que actúan como mensajeras que llevan información de una célula a otra. La mayor parte de las células del organismo producen una o varias citoquinas, y a su vez, responden a varias de ellas. Participan en los procesos tanto de inmunidad innata como adquirida.

Son muchas las citoquinas que participan en el funcionamiento y regulación de la respuesta inmune. Las principales han sido ya mencionadas en los capítulos precedentes. Más que un estudio sistemático, este capítulo es una especie de anexo en el que se hace un resumen general sobre ellas; se hace énfasis en el grupo de las interleuquinas.

Las citoquinas son moléculas de gran actividad biológica. Una billonésima de un gramo (10^{-12}) de IFN, es suficiente para proteger, *in vitro*, a un millón de células del ataque de 10 millones de partículas virales.

Los LsT son las células que más interleuquinas producen. Los LsB son esencialmente productores de Igs, pero también producen varias de ellas.

La unión de una citoquina a su receptor específico genera una cascada de señales intracelulares que conducen al control de la expresión de uno o varios genes, como manifestación de la actividad funcional de la célula.

Interleuquinas. Son las citoquinas producidas por células del sistema inmune con efecto sobre otras células del mismo sistema.

SOCS (*suppressors of cytokine signaling*). Son proteínas involucradas en el control de la respuesta

inflamatoria a través de varias vías de señalización que incluyen moléculas como JAK/STAT.

Identificación de figuras. En este capítulo, y solo en este, emplearemos dos denominaciones, uno literal para las figuras de las generalidades o de aquellas citoquinas que se conocen por nombre y no por número, y otra numérica que coincide con la numeración que se ha dado a las interleuquinas. De esta manera pretendemos facilitar el consultar las características de cada una de ellas.

En la **figura 14-A** se muestra como ejemplo, las citoquinas que son producidas por las diferentes subpoblaciones de LsT y las células sobre las cuales tienen efecto.

Por lo general las citoquinas no están preformadas dentro de las células que las producen, se generan a raíz de la activación de estas. Actúan por medio de diferentes receptores cuya clasificación es compleja, siendo la más aceptada aquella basada en la homología de su estructura. **Receptores para citoquinas.** Son muchos y frecuentemente promiscuos o sinérgicos. En la **figura 14-B** se presenta un esquema simplificado de los principales receptores.

La producción de AcMcs que bloqueen estos receptores o que se unan a determinada citoquina para evitar que se una a su receptor, ha abierto la puerta a nuevos tratamientos biológicos en aquellas afecciones en las cuales hay exceso de producción de una de ellas. El ejemplo más notorio hasta el momento es el del empleo de AcMcs contra el TNF en pacientes con artritis reumatoide, con lo cual se está logrando detener el curso de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

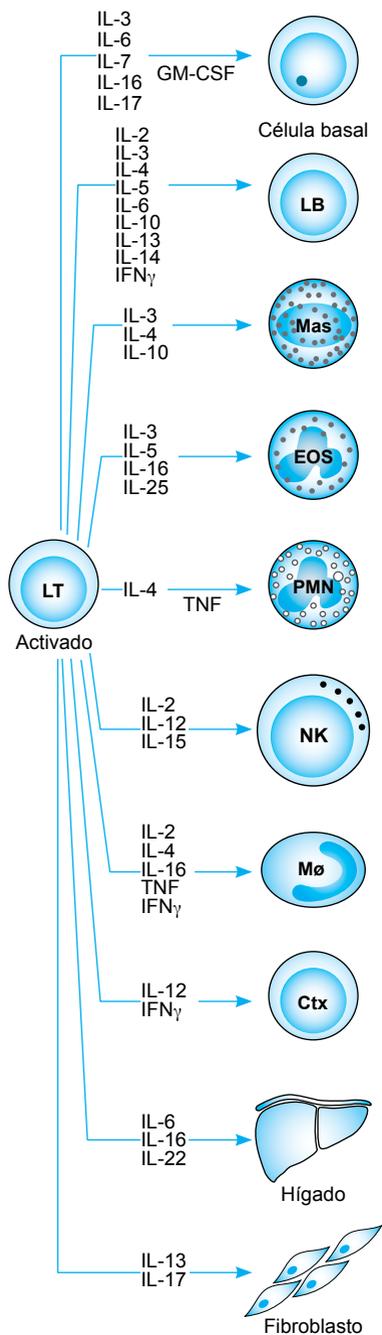


Figura 14-A. Citoquinas producidas por LsT.

Muchas citoquinas cumplen varias funciones, lo que se denomina **pleiotropia**. Por ejemplo el TGF- β induce en los condrocitos la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y en los fibroblastos, la de colágeno. La IL-4 estimula la proliferación de LsT y LsB así como de mastocitos.

Varias citoquinas tienen un mismo efecto, es decir hay **redundancia** en sus funciones. Así, las IL-1 e IL-6 y el TNF inducen en el hígado la producción de las proteínas de la fase aguda de la inflamación. Las IL-2, IL-4 e IL-5 estimulan la proliferación de los LB.

Algunas se potencian entre sí, lo que se llama **sinergismo**: las IL-4 e IL-13 actúan conjuntamente sobre los plasmocitos induciendo el cambio de IgM a IgE.

Otras por el contrario son **antagónicas**. La IL-4 inhibe la síntesis del IFN- γ y viceversa (figura 14-C).

Las citoquinas actúan como reguladoras de las respuestas fisiológicas y fisiopatológicas. Su efecto se ejerce por diferentes maneras; acción **autocrina** (sobre la misma célula que la produce), **paracrina** (sobre una célula vecina) o **endocrina** (de efecto sistémico) mediante receptores específicos para cada una de ellas presentes en las células sobre las que actúan (figura 14-D).

Funciones de las citoquinas

En la inmunidad innata las principales son: TNF α , IL-1, IL-12, IL-17 e IFN γ . En la adquirida las IL-2, 4, 5 y el IFN γ (tabla 14-1).

El acoplamiento de una citoquina a su receptor desencadena una serie de eventos bioquímicos de fosforilación de proteínas en el interior de las células, que se traducen en los siguientes fenómenos: modificaciones del citoesqueleto; mensajes al núcleo para inducir la expresión de otras citoquinas; inducción de receptores específicos de muerte que conducen a la muerte por apoptosis de la célula.

Familias de citoquinas

Se pueden dividir en varias familias:

- Citoquinas tipo I o hematopoyetinas, ILs-2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 21, 23, y 27.
- Tipo II, IFNs, e IL-10.

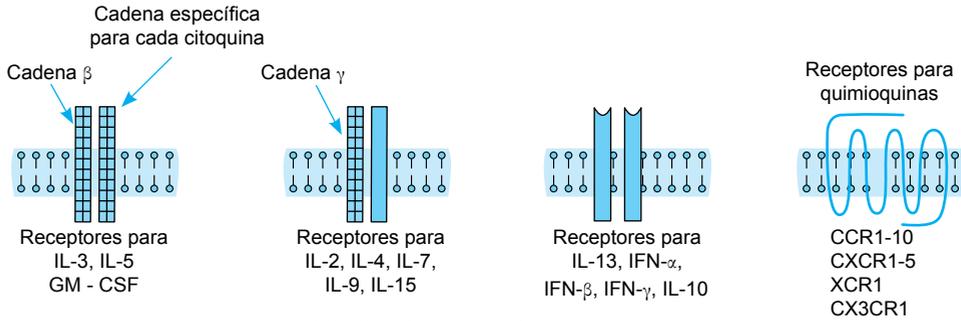


Figura 14-B. Receptores para citoquinas y quimioquinas.

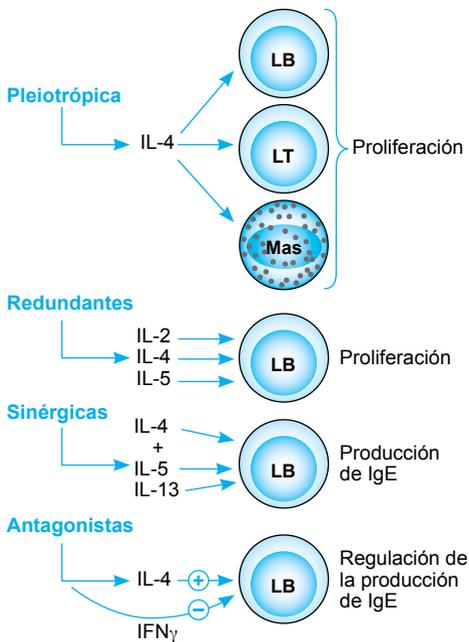


Figura 14-C. Funciones de algunas citoquinas.

- El grupo de TNE, TNE, linfotóxina, BAFF, APRIL, ligando Fas.
- Las quimioquinas

Las estudiaremos en orden numérico de la IL-1 a la IL-38 y por familias cuando nos refiramos a los IFNs y al TNF.

Citoquinas e infecciones

Varias citoquinas participan en la defensa contra infecciones. La IL-1 β incrementa la producción de

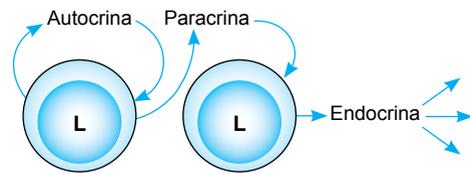


Figura 14-D. Maneras de actuar de las citoquinas.

defensinas en el pulmón y de lipocalina-2, fijadora de hierro. La IL-18 activa las NKs y genera la producción de la proteína antimicrobiana LL37 (catelicidina). Las IL-17 e IL-22 regulan la producción de péptidos antimicrobianos.

Cuantificación de citoquinas. Experimentalmente la dosificación de las citoquinas se hace por bioensayos. En la clínica se están empleando inmunoensayos para dosificarlas y definir su participación en procesos inflamatorios, infecciosos o de rechazo de trasplantes. Ver capítulo 18.

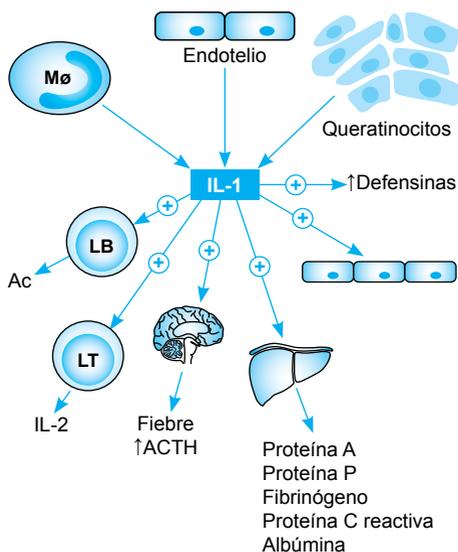
14-II INTERLEUQUINAS (ILs)

Nota. En las figuras que aparecen en las próximas páginas se hace un resumen de las principales características, células que las producen y sus principales funciones.

Sus funciones son muchas y complejas y casi a diario se les encuentran otras. Sugerimos a los interesados revisar las siguientes figuras de capítulos anteriores: Producidas por Mas, figura 7-4, por Eos, figura 7-6, por fibroblastos, figura 7-8, por las diferentes subpoblaciones de LsT, figura 10-6, de LB, figura 11-1.

Tabla 14-1. Principales citoquinas y algunas de sus funciones.

Citoquinas						
Hematopoyesis	Inmunidad innata	Inflamación	Inmunidad adquirida			
			Th1	Th2	Th3	Treg
IL-3, 7 G-CSF GM-CSF Eritropoyetina	IL-1, 6,8 IL-12, 15,18 IFN, α , β , γ TNF- α TGF- β	IL-17 IL-23 IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias	IL-2 IL-12 IFN- γ TNF- β	IL-4 IL-5 IL-6 IL-9 IL-10 IL-13	TGF- β	IL-10



Antagonista del receptor de la IL-1. Es una citoquina descrita recientemente cuya función es contrarrestar el efecto de la IL-1 para frenar los procesos inflamatorios. Es producida por los fagocitos. Se evalúa su empleo en el tratamiento de sepsis, artritis reumatoide, psoriasis, asma y enfermedades inflamatorias del intestino.

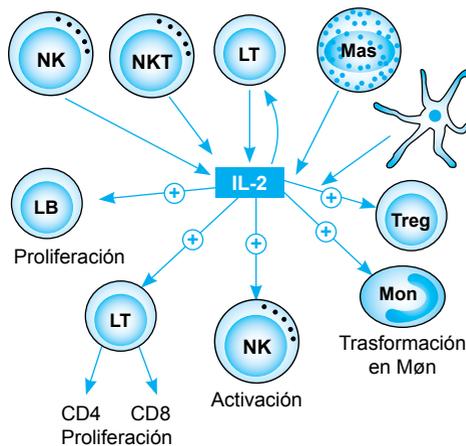


Figura IL-1. Conocida también como factor activador de los linfocitos y pirógeno endógeno. Se estudió en los capítulos de Fagocitosis e Inflamación. Hay un medicamento experimental, anakinra, que deprime la producción de IL-1 y que muestra un gran potencial para antagonizar el efecto de esta citoquina cuando se esté produciendo en exceso. Se conocen dos subclases, α y β .

Figura IL-2. Es producida por los LsT activados. Una falla congénita en su producción o en la de su receptor es responsable de alguna de las variedades de inmunodeficiencia severa mixta. Activa diferentes células del sistema inmune. Su principal función es la de regular la generación, maduración, activación y supervivencia de los LsTreg que frenan la respuesta inmune y evitan el desarrollo de afecciones autoinmunes. Con su empleo se logra curar el cáncer de riñón.

Un defecto molecular en su receptor es responsable de una de las inmunodeficiencias primarias combinadas, SCID. Coadyuva en el desarrollo de LsB y de DCs.

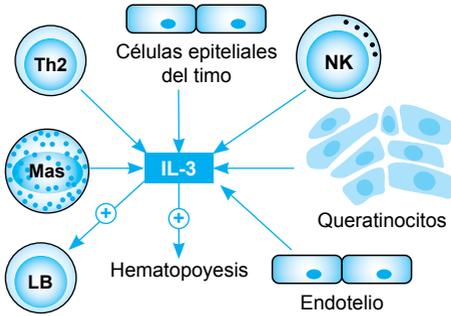


Figura IL-3. Es producida por los LsT activados por la IL-2. Su principal función es estimular la hematopoyesis.

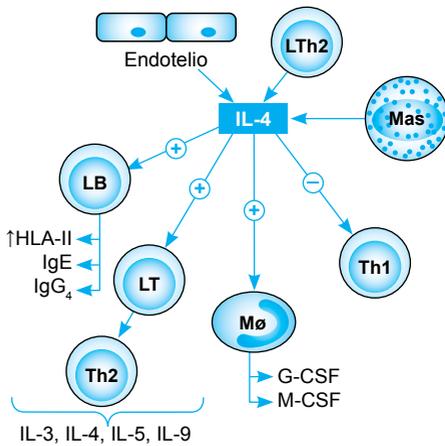


Figura IL-4. Llamada también factor de proliferación de los LsB. Es la citoquina que más estimula la producción de Acs de la clase IgE y el desarrollo de LsTh2.

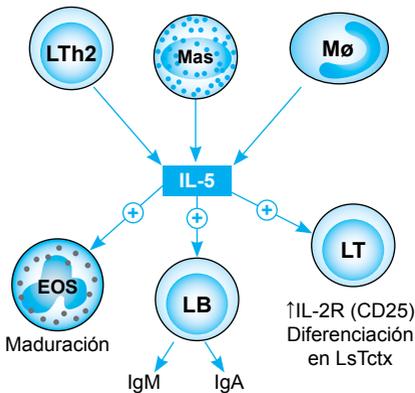


Figura IL-5. Es el principal factor responsable del crecimiento y diferenciación de Eos.

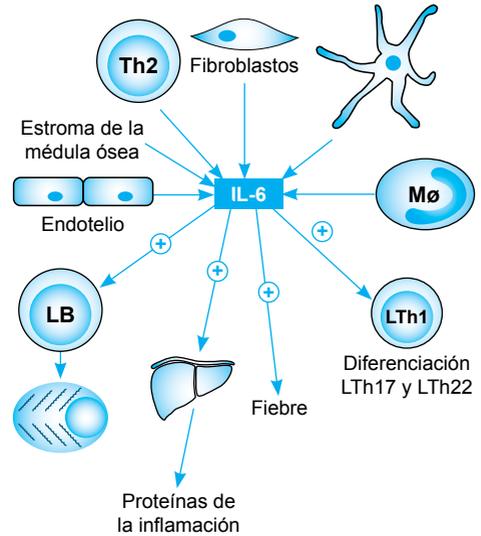


Figura IL-6. Estimula la secreción de Igs por parte de los LsB transformándolos en células plasmáticas. Es la principal citoquina inductora de la producción de las proteínas de la fase aguda de la inflamación. Es antagonizada por el 17-beta estradiol. Su bloqueo está dando resultados alentadores en el tratamiento de varias afecciones autoinmunes. Al faltar esta hormona se activa la osteoclastogénesis generando osteoporosis.

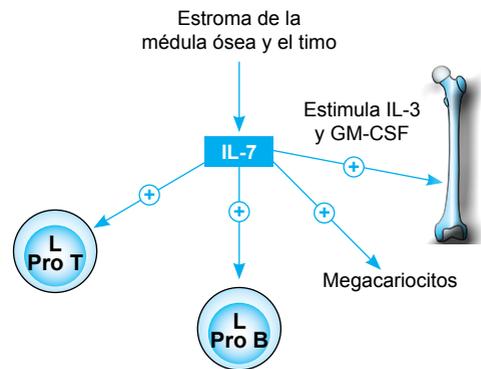


Figura IL-7. Es conocida también como linfopoyetina-1 porque actúa en la producción y maduración de linfocitos. Es producida por las células del estroma de la médula ósea. Induce la generación de la línea linfocítica. Es inhibida por TGF-β.

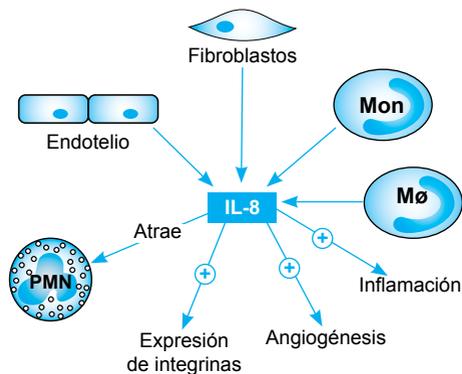


Figura IL-8. Es la misma quimioquina CXCL8, que atrae PMNs, y responsable del infiltrado leucocitario en las placas de psoriasis y en las sinoviales en los procesos de artritis autoinmunes. Tiene actividad angiogénica.

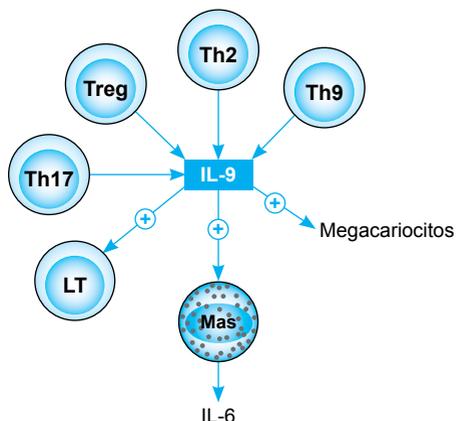


Figura IL-9. Sinergiza con la IL-4 en la producción de IgM, IgG1 e IgE. Es potente reguladora de los genes que codifican para proteasas como las granzimas.

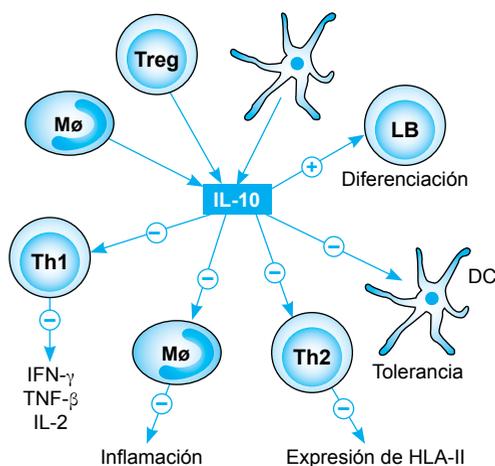


Figura IL-10. Factor inhibidor de la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Controla la expresión de 300 genes, lo cual indica su importancia en la regulación de la respuesta inmune. Participa en algunas formas de tolerancia inmunológica y frena la inflamación. Algunos parásitos como *Leishmania* tienen como factor de virulencia la capacidad de incrementar la producción de IL-10, con lo cual impiden la producción de IFN γ . La IL-10 tiene gran homología con la fracción BC RF1 del virus Epstein-Barr, lo cual sugiere que este virus produce IL-10 como manera de frenar la respuesta de inmunidad celular del hospedero.

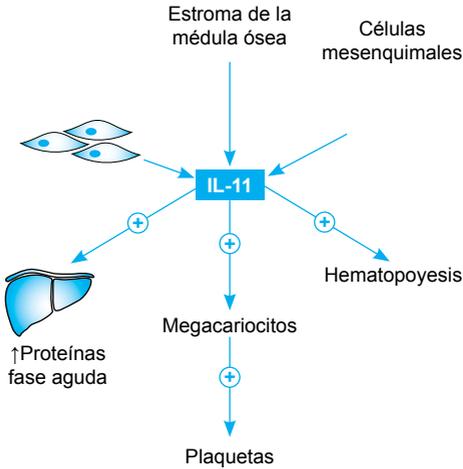


Figura IL-11. Participa en la hematopoyesis y en procesos inflamatorios.

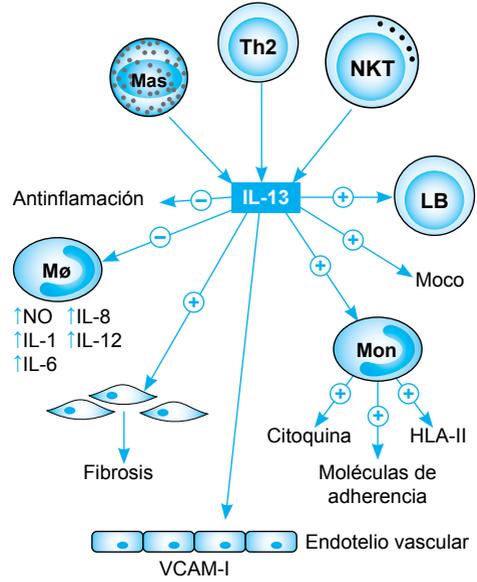


Figura IL-13. Es producida principalmente por los LsTh2 y en menor grado por Mas, Bas, Eos y NKTs. Participa en los procesos inflamatorios alérgicos. Coestimula la proliferación de LsB y participa en el cambio de isotipo hacia IgG1 e IgE. Por su efecto sobre la matriz extracelular participa en el desarrollo de la fibrosis ocasionada por procesos asmáticos crónicos o infección por esquistosoma.

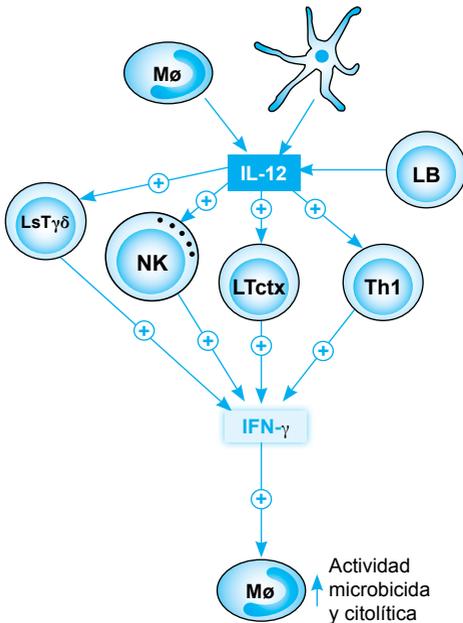


Figura IL-12. Factor estimulador de la producción de IFN γ , de la citotoxicidad de las NKs y de los LsTctxs.

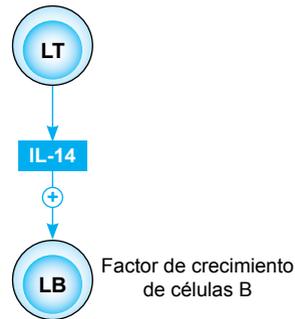


Figura IL-14. Es otro de los factores que regulan el crecimiento de los LsB activados previamente por un Ag. Es producida por LsT.

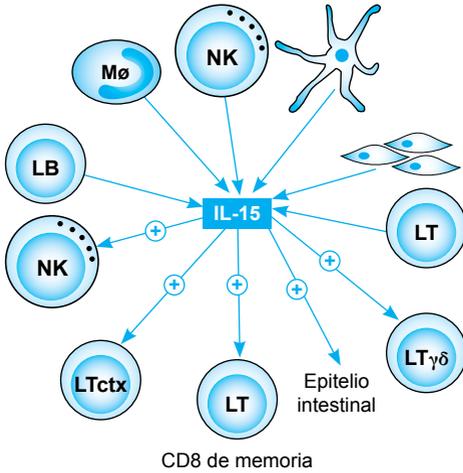


Figura IL-15. Refuerza la inmunidad innata. Es pleiotrópica con actividad de factor de crecimiento para LsT, LsB, NKTs y NKs.

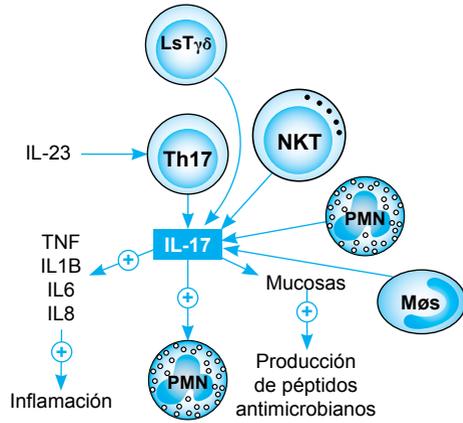


Figura IL-17. Es una nueva familia de seis citoquinas relacionadas estructuralmente de las cuales han sido bien estudiadas las IL-17A e IL-17F, producidas por linfocitos Th17 activados. Participan en los procesos inflamatorios, en las enfermedades autoinmunes y en las alérgicas. Regulan la producción de proteínas antimicrobianas. Actúa principalmente sobre células epiteliales, endoteliales y de los estromas de los órganos linfoides. Induce la expresión de genes que codifican para péptidos antimicrobianos, factores activadores de PMNs e inductores de la fase aguda. Se expresa en LsT $\gamma\delta$, NKTs, Mφs, LsT, LsTh.

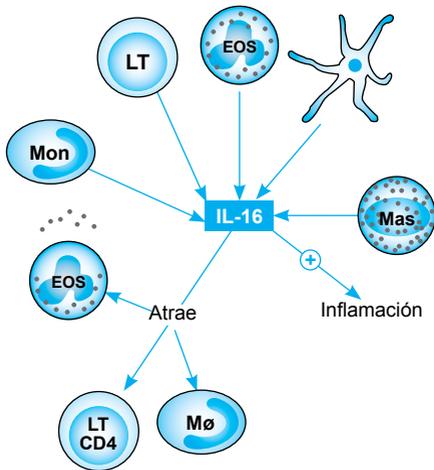


Figura IL-16. Es una citoquina pleiotrópica que participa en la regulación de la respuesta inmune en los procesos inflamatorios. Actúa como quimioquina para LsT, EOS y Mons.

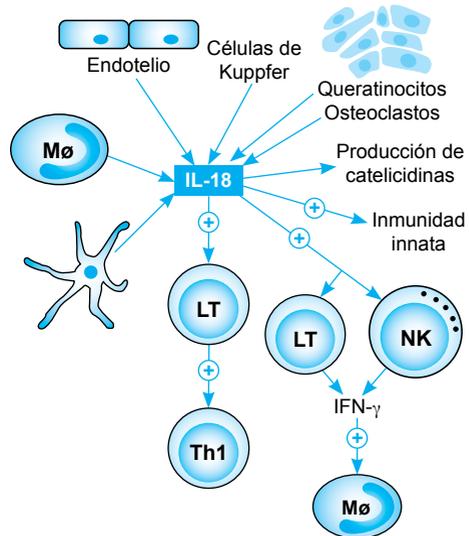


Figura IL-18. Conocida también como factor inductor de la producción de IFN γ . Incrementa la actividad microbicida de las NK. Aumenta la expresión de moléculas de adhesión (VCAM e ICAM-1), así como de factores de crecimiento del epitelio intestinal.

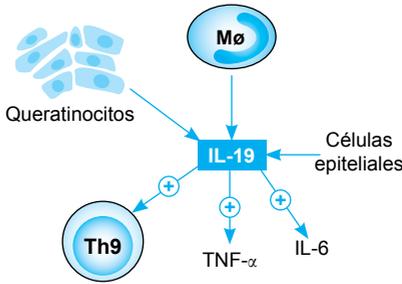


Figura IL-19. Pertenecer a la familia de la IL-10. Actuando paracrínamente controla la proliferación y diferenciación de los queratinocitos. Participa en la patogénesis de la artritis reumatoide

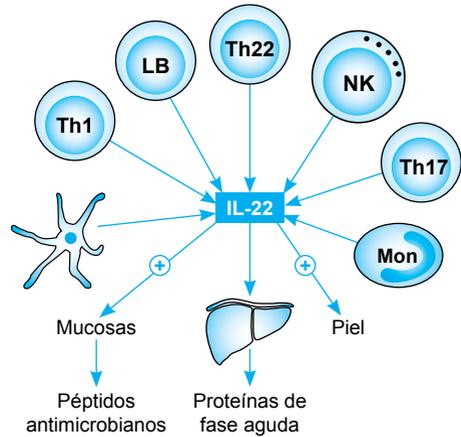


Figura IL-22. Es proinflamatoria. Participa en la defensa de las barreras de superficie (piel y mucosas), induce la producción de las proteínas de la fase aguda. En el intestino induce la producción de defensinas y la proliferación de las células de la mucosa. Inhibe la producción de IL-4 por los LsTh2.

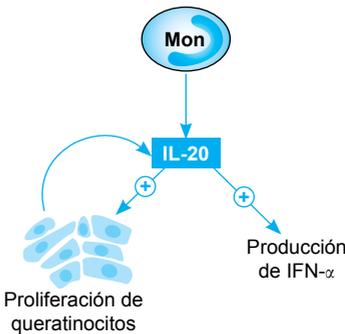


Figura IL-20. Participa en el desarrollo normal de la piel y controla los queratinocitos en los procesos de inflamación.

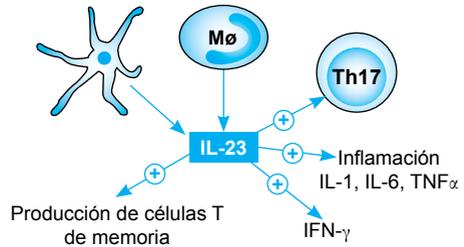


Figura IL-23. Incrementa la producción de IFN γ . Es producida por las células presentadoras de Ags. Expande y sostiene la generación de LsTh17.

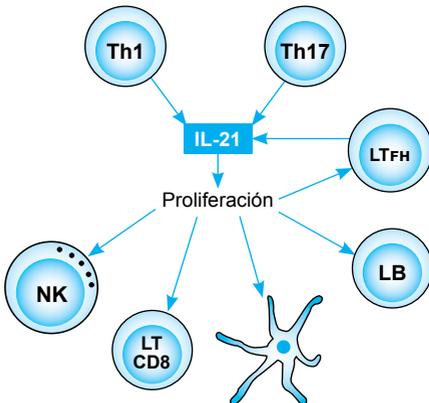


Figura IL-21. Es una potente inmunomoduladora con efectos pleiotrópicos que participa tanto en la inmunidad innata como en la adquirida. Estimula la diferenciación de las NKs, activa a los LsB y co-estimula a los LsT. Incrementa el efecto antitumoral de las NKs y LsTCD8.

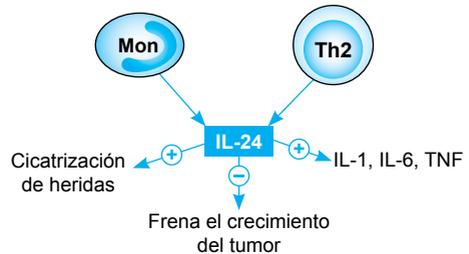


Figura IL-24. Tiene actividad antitumoral y participa en la cicatrización de heridas.

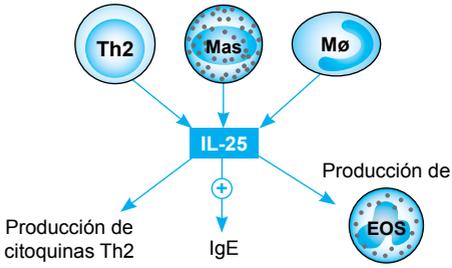
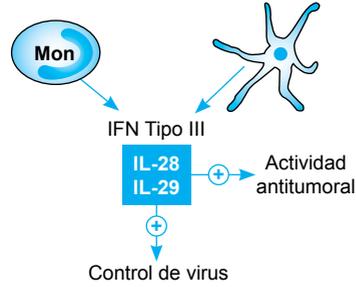


Figura IL-25. Hace parte de la familia de la IL-17 por lo cual se la conoce también como IL-17E.



Figuras IL-28 e IL-29. Tienen actividad antiviral por lo cual se las incluyó inicialmente en los interferones tipo I. Actualmente se agrupan como IFNs tipo III. Son producidas por DCs maduras y LsTreg.

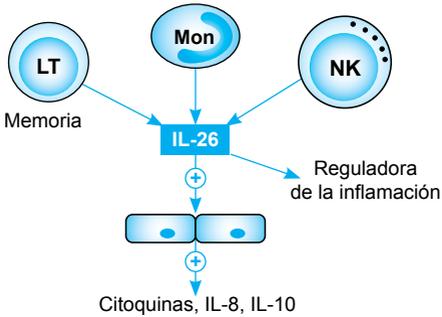


Figura IL-26. Es producida por células de memoria y Mons. Participa en la regulación de la respuesta inflamatoria.

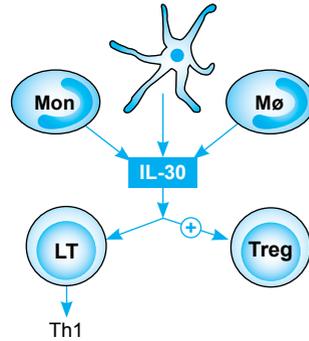


Figura IL-30. Es una subunidad de la IL-27 y tiene funciones similares.

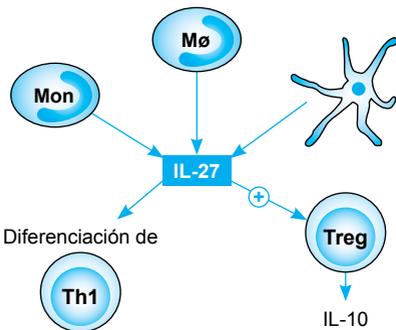


Figura IL-27. Estimula la diferenciación de LsT virgenes ante la presencia de un Ag.

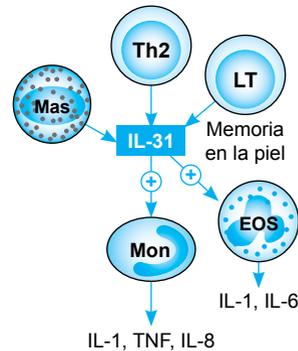


Figura IL-31. Producida por los LsTh2, es importante en los procesos alérgicos. Su aplicación en animales produce prurito, lesiones en la piel e incremento de la reactividad bronquial. Hay receptores para ella en Ls y células epiteliales.

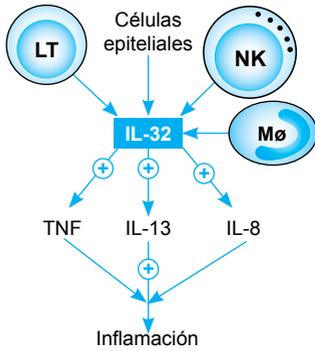


Figura IL-32. Es proinflamatoria. Se presenta en cuatro formas: α , β , γ , y δ . Induce la expresión de TNF y de IL-8 por Mons. Su expresión es inducida en linfocitos, células epiteliales, células NK, tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide y en tejido pulmonar de pacientes con enfermedad obstructiva crónica.

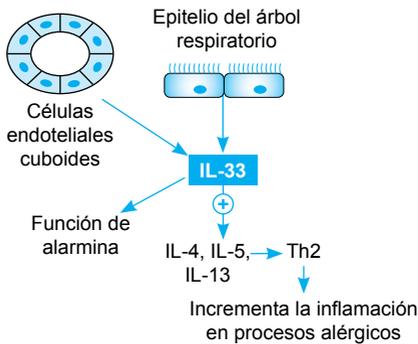


Figura IL-33. Participa en la inmunopatología del asma, artritis reumatoide y arterioesclerosis. También es producida cuando hay un daño celular, por lo cual es considerada como una alarmina. Se estudia el empleo de sustancias antagonistas para el tratamiento del asma, artritis reumatoide y colitis ulcerativa.

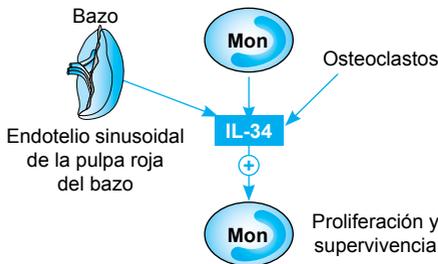


Figura IL-34. Promueve la diferenciación de Mons en la médula ósea y la osteoclastogénesis. Incrementa la proliferación y supervivencia de Mons CD14+.

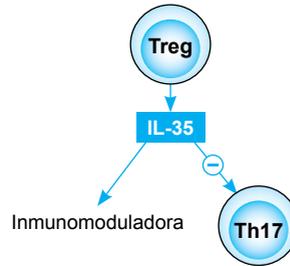


Figura IL-35. Es producida por los LsTreg. Evita la inflamación porque reduce los LsTh17.

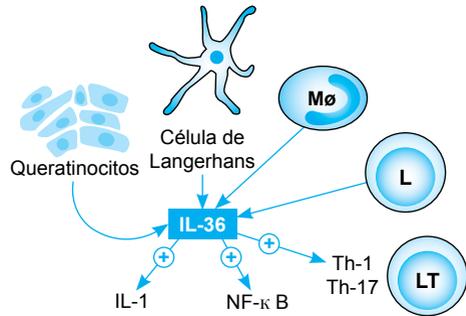


Figura IL-36. Se presenta en tres formas, α , β , y γ . Es proinflamatoria. Participa en la patogénesis de la psoriasis y en infecciones por *Aspergillus fumigatus*.

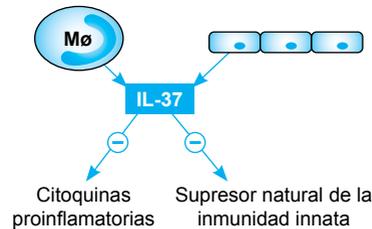


Figura IL-37. Esta nueva citoquina se perfila como supresora natural de la inmunidad innata y de los procesos inflamatorios.

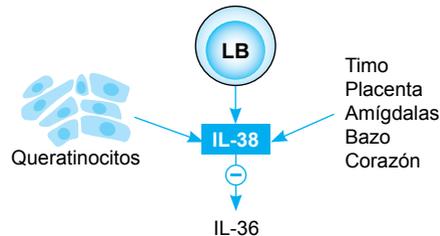


Figura IL-38. Antagonista natural de la IL-36 porque bloquea su receptor. Participa en la patogenia de artritis psoriática y espondilitis anquilosante.

14-III FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)

Constituye una familia especial de citoquinas, con más de 19 miembros que interactúan con 29 receptores diferentes. Las más estudiadas inicialmente fueron denominadas TNF y linfoxina.

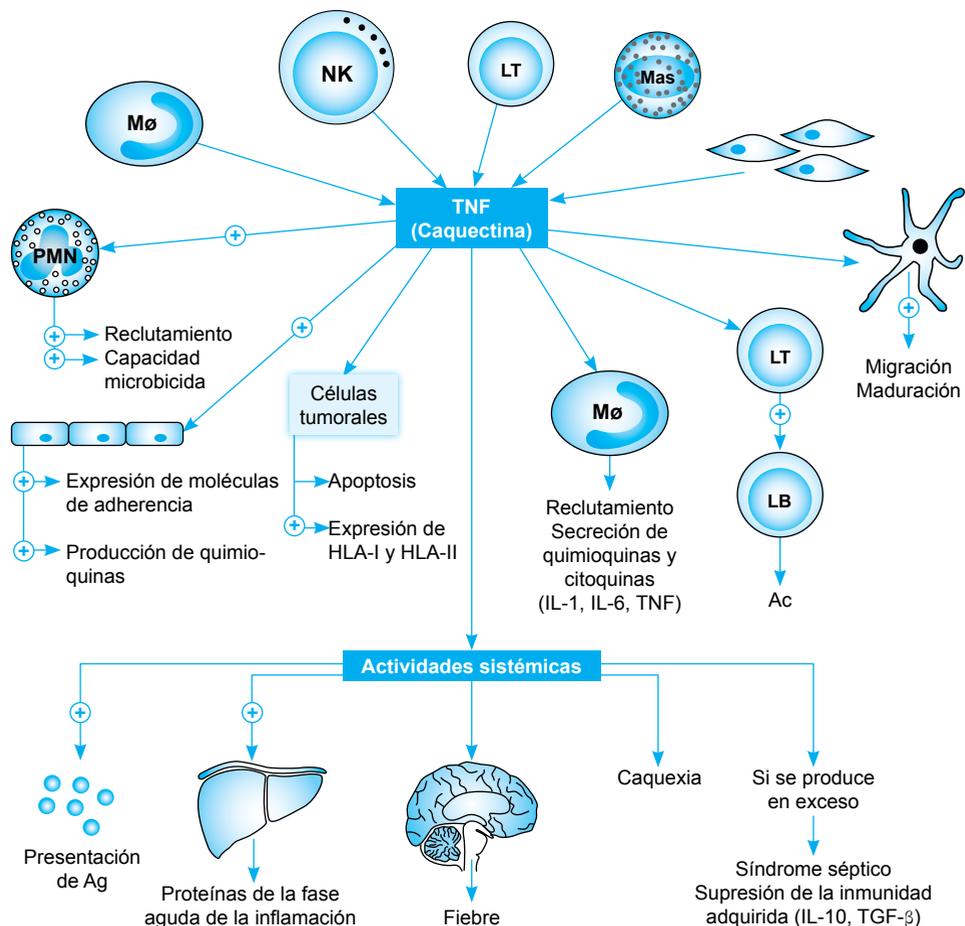


Figura Factor de Necrosis Tumoral, TNF. Los inductores más potentes para la producción de TNF por parte de los Mø, son los lipopolisacáridos y elementos de las membranas bacterianas. Su acción es diferente según el receptor al cual se una, si al TNF-R1 produce apoptosis de algunas células, lisis de células tumorales y necrosis hemorrágica en los tumores. Si lo hace al TNF-R2 induce la proliferación de LsT. Su producción se incrementa notoriamente en la malaria y en las meningitis así como en la fase inicial de la leishmaniasis. En las formas graves de malaria por *P. falciparum*, esta citoquina es responsable de gran parte de la sintomatología. Induce lipólisis que conduce a caquexia en pacientes con cáncer e infecciones crónicas. Esta participación en el choque séptico, malaria cerebral y en procesos inflamatorios crónicos, como la artritis reumatoide, ha estimulado el desarrollo de moléculas antagonistas, algunas de las cuales se usan ya en la clínica para el control de estas afecciones.

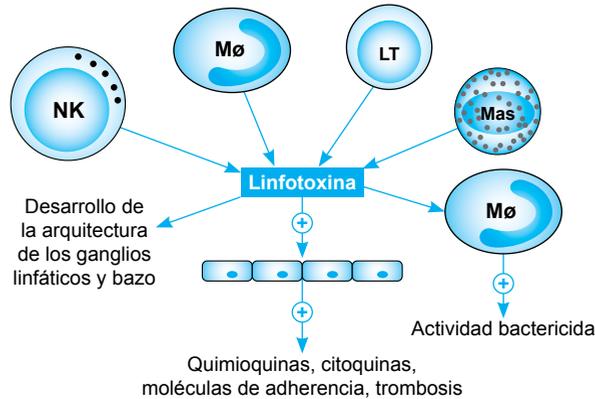


Figura Linfotoxina. Participa en la organogénesis y en la conservación de la estructura del bazo. La maduración de las DCs requiere de la ayuda de la linfotoxina así como el desarrollo de la ESAM (Endothelial cell-adhesion molecule) en el bazo. En el intestino participa en la maduración de la sintetasa inducible del óxido nítrico (iNOS) y en los ganglios linfáticos interviene en la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio de los capilares. En acción sinérgica con las DCs es responsable del desarrollo de capilares venosos de epitelio cuboidees en los órganos linfoides secundarios. Es necesaria para la síntesis de IgA en el intestino. Interviene en la interacción celular de los LsT con otras células en los folículos de los ganglios linfáticos.

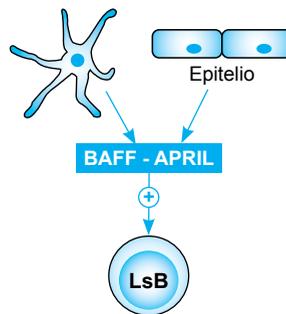


Figura BAFF, (B cell activating factor) y APRIL, (a proliferation inducing ligand). Se expresan en muchos tipos de células y son esenciales para la supervivencia de los LsB en transición o maduración. Además participan en la regulación de la selección y supervivencia de los LsB autoreactivos. Un exceso en su función afecta la tolerancia a lo propio que tienen los LsB y predispone al desarrollo de afecciones autoinmunes. Las células epiteliales y las DCs, cuando entran en contacto con un patógeno, producen BAFF y APRIL, para activar a los LsB.

14-IV INTERFERONES, (IFNs)

Isaac y Leidenmann descubrieron en 1957 que muchas células al ser invadidas por un virus producían una sustancia que “interfería” con la infección de esas mismas células por otro virus. Llamaron a esta sustancia interferón. Hoy se sabe que no se trata de una molécula única, sino de un grupo de ellas cuya producción puede ser inducida por infecciones virales, algunos Ags bacterianos, mitógenos u otras citoquinas como IL-1, IL-2, CSF-1 y TNF. En los últimos años se ha visto que algunas de estas moléculas cumplen otras funciones inmunorreguladoras importantes y por esto se ha incrementado el interés en su estudio. El efecto antiviral se ejerce al activar genes previamente reprimidos. Puede generar la producción de por lo menos 12 proteínas diferentes.

Tipos de IFNs. De acuerdo a su estructura, origen y función, se dividen en tres grupos.

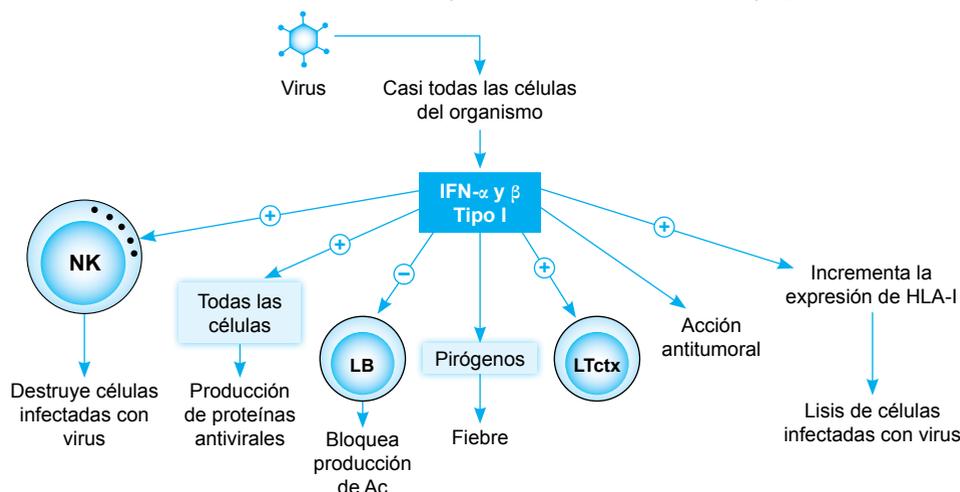


Figura IFNs tipo I. Es una familia de citoquinas monoméricas que incluye $IFN-\alpha$, $IFN-\beta$, $IFN-\xi$, $IFN-\kappa$ e $IFN-\omega$, para los cuales casi todas las células del organismo poseen un receptor, por medio del cual se logra iniciar una acción antiviral. Los más estudiados son los IFNs α y β que controlan la respuesta inmune innata contra las infecciones virales induciendo la producción de proteínas antivirales en las células infectadas. Adicionalmente en las adyacentes, no infectadas, se activan genes que generan un estado antiviral para prevenir la expansión de la infección viral. Todas las células del organismo expresan receptores para estos IFNs.

Los IFNs tipo I facilitan que los Ls vírgenes sean “secuestrados temporalmente” en los ganglios linfáticos para incrementar la posibilidad de que encuentren “su” Ag. Aumentan la toxicidad de las NKs y de los LsTCD8. Incrementan la expresión de moléculas HLA-I en la membrana de las células infectadas por un virus para facilitar el que sean reconocidos por células citotóxicas.

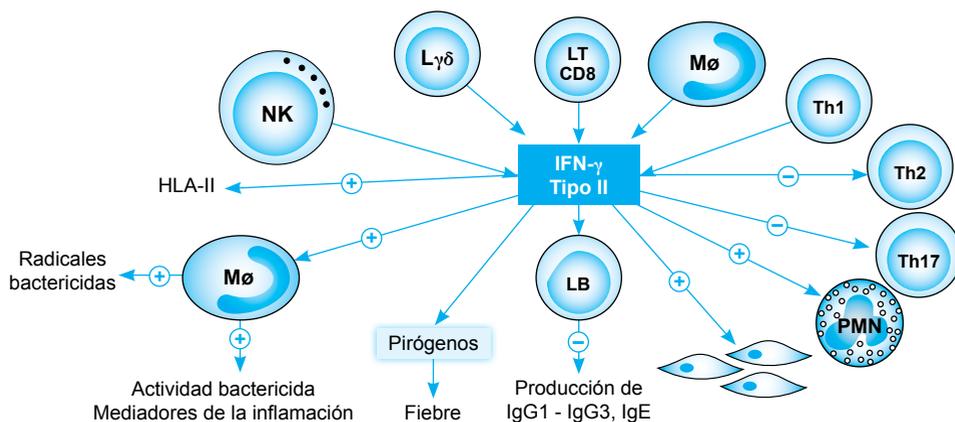
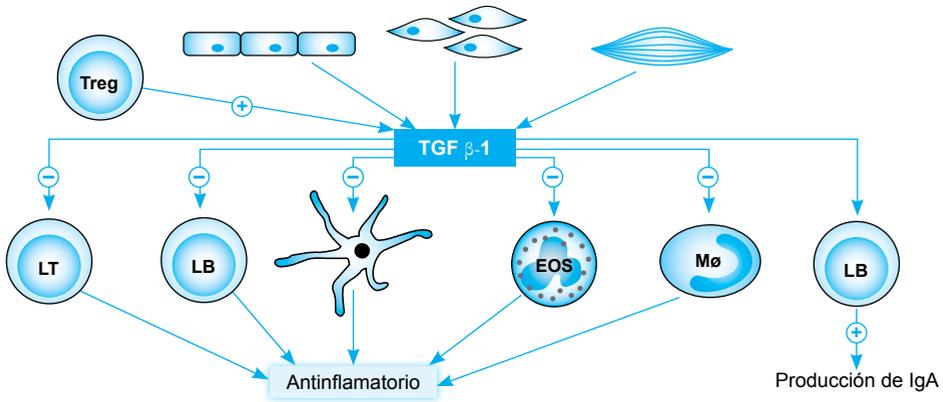


Figura IFNs tipo II. Más que un grupo es el $IFN\gamma$, activador de los Mφs. Producido por LsT CD4 y por las NKs bajo el influjo de la IL-12, IL-18, IL-23 y de los factores de crecimiento de fibroblastos y de crecimiento epidérmico. La vitamina D3 y la ciclosporina A frenan su producción. Sus principales funciones son: • Activar los Mφs para que destruyan los microorganismos que hayan fagocitado. • Inducir en los Mφs la producción de radicales microbicida del oxígeno y del nitrógeno. • Estimular la expresión de moléculas HLA-I y HLA-II. • Frenar la producción de IgG1, IgG3 e IgE. • Inducir la diferenciación de CD4 hacia Th1 e inhibir el desarrollo de Th2 y Th17.

IFNs tipo III o IFN λ . Este grupo está conformado por las IL-28 e IL-29 a nivel de los epitelios. Es notoria su producción en las infecciones por el virus de la influenza A.



Factor transformador del crecimiento, TGF- β 1. Es una citoquina que hace parte de una nueva familia que participa en la proliferación, diferenciación y apoptosis de varias clases de células. Es inhibidora tanto de LB como de LT, DC y eosinófilos por lo cual se la considera antiinflamatoria.

14-V OTRAS CITOQUINAS

Osteopontina - Eta-1. Es una citoquina producida por los Møs y con un gran efecto sobre los LsT a los que transforma en LsTh1. Además participa en la formación de granulomas.

Factores de crecimiento de células hematopoyéticas. Es un grupo que incluye el factor estimulador de la formación de colonias de granulocitos, de monocitos y de ambos, G-CSF, M-CSF y GM-CSF. Son producidos por LsB, células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales, Møs y células del estroma de la médula ósea y LsT.

Linfopoyetina del estroma tímico. La producen además de las células epiteliales del timo, los queratinocitos de la piel y las células epiteliales del árbol bronquial. Induce la maduración de las DCs.

Adipocitoquinas. Son citoquinas producidas por adipositos. Tienen funciones pleiotrópicas sobre metabolismo, inflamación y masa corporal. Participan en el desarrollo de obesidad y de anorexia. Las más estudiadas son: leptina, adiponectina,

resistina, apelina, apolipoproteína E, y visfatina. Frecuentemente se asocia al desarrollo de obesidad y diabetes tipo2.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Información sobre citoquinas.** www.cope-withcytokines.de/cope.cgi
- *** **Gene ID.** LTB limphotoxin beta (TNF superfamily), 4050, updated on Mar-2014.
- *** **Rose-John S.** The biology of Interleukin-6 in the 21st century. *Seminars in Immunology*, 26: 1, 2014.
- *** **Tanaka T, Nasashi M, Ogata A, Kishimoto T.** A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleuquine-6 blockade strategy. *Seminars in Immunology*, 26: 88-96, 2014.
- *** **Crotta S et al.** Type I and Type II interferons Drive Redundant Amplification Loops to Induce a Transcriptional Signature in Influenza-Infected Airway Epithelia. *Journal. Pat*, Nov 21, 2013.
- *** **Upadhyay V and Fu YX.** Lymphotoxin signalling in immune homeostasis and the con-

- trol of microorganisms. *Nat Rev Immunol*, 13: 270-9, 2013.
- ** **Fuertes MB et al.** Type I interferón response and innate immune sensing of cáncer. *Trends in Immunology*, 34: 67-73, 2013.
 - *** **Gaffen S.** Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Current Opinion Immunol.* 23: 613-19, 2012.
 - *** **Hsieh CS, Lee HM and Lio CWJ.** Selection of regulatory T cells in the thymus. *Nat Rev Immunol.* 12: 157-67, 2012.
 - *** **González-Navajas JM, Lee J, David M and Raz E.** Immunomodulatory functions of type I interferons, *Nat Rev Immunol*, 12: 125-35, 2012.
 - ** **Cerutti A, Puga I and Cols M.** Innate Control of B cell reponse. *Trends Immunol.* 32: 202-211, 2011.
 - *** **Liu Z and Davdson A.** BAFF and selection of autorreactive B cells. *Trends in Immunology*, 32: 388-94, 2011.
 - *** **Ibelgaufts H.** COPE Cytokines & Cells Online. *Pathfinder Encyclopaedia.* En : Ibelgaufts H, Versión 26.7 (Spring 2011 Edition).
 - ** **Mackall CL, Fry T J and Gress RE.** Harnessing the biology of IL-7 for therapeutic application *Na Rev Immunol*, 11: 330-42, 2011.
 - ** **Palmer G and Gobay C.** Interleukin-33 Biology with potential insights into human treatments. *Nat Rev Rheumatology*, 7: 321-29, 2011.
 - *** **Hunderfean G, Neurath MF, Mudter J.** Functional relevance of T helper 17 (Th17) cells and the IL-17 cytokine family in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* Mar. 4, 2011.
 - *** **Zhang N, Pan HF, Ye DQ.** The22 inflammatory and autoimmune disease: prospects for therapeutic intervention. *Mol Cell Biochem.* Mar 8, 2011.
 - ** **Moschen AR et al.** IL-32: A new proinflammatory cytokine involved in HCH-related liver inflammation and fibrosis. *Hepatology*, Mar 4, 2011.
 - ** **Bluestone JA.** The Yin and Yang of Interleukin-2-Mediated Immunotherapy. *NEJM* 365: 2129-32, 2011,
 - *** **Ouchi N et al.** Sfrp anti-inflammatory adipokine that modulate adipose dysfunction in obesity. *Science* June 17, 1126, 2010.
 - ** **Azuma Y et al.** Interleukin 19 is a Negative Regulator of innate Immunity and critical for colonic protection. *Pharmacol. Sci. Dic* 9, 2010.
 - *** **Wolk K, Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R.** Biology in interleukin-22. *Semin Immunopathol.* 16: 151-9, 2010.
 - *** **Nold ME, et al.** IL-37 is a fundamental inhibitor of innate Immunity. *Nat Immunol.* 11: 1014-22, 2010.
 - ** **Viver E, Spits H and Cupido T.** Interleukine 22-producing innate immune cells: mucosal immunity and tissue repair. *Nat Reviews Immunol.* 9: 229-34, 2009.
 - ** **Kolls JK, McCray PB and Chan YR.** Cytokine-mediated regulation of antimicrobial proteins. *Nature Review Immunol.* 8: 829-34, 2008.
 - *** **Brett Cherry W, et al.** A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 121: 1483-90, 2008.
 - ** **Joosten LA, et al.** IL-32, a proinflammatory cytokine in rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Accd. Sci. USA.* Vol 103 (9), 3298-3003, Feb 28 de 2006.

Tolerancia

Regulación de la respuesta inmune

Memoria inmunológica

Capítulo

15

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

15-I TOLERANCIA

El sistema inmune reconoce lo propio y lo respeta e identifica lo extraño y lo ataca. La respuesta inmune se desactiva cuando ha cumplido su función, para evitar excesos en la producción de anticuerpos, células o citoquinas, que puedan ocasionar efectos nocivos.

Se llama tolerancia al proceso por el cual se eliminan o neutralizan los Ls que tienen la capacidad de reaccionar contra Ags propios y evitar el desarrollo de procesos autoinmunes y de respuestas innecesarias contra microorganismos comensales o no patogénicos. En el humano, del 20% al 50% de los TCRs y BCRs reconocen algunas moléculas propias. No obstante, solo el 3% al 8% de los humanos desarrolla enfermedades autoinmunes, gracias a mecanismos de tolerancia que controlan la actividad de estos Ls con capacidad autorreactiva.



Peter Brian Medawar, (1915-1987). Premio Nobel de 1960 por haber demostrado que la tolerancia a lo propio se genera durante la vida embrionaria. **F. Macfarlane Burnet (1899-1992).** Premio Nobel de 1960 por el descubrimiento de la tolerancia inmunológica. Compartió el premio con Peter B. Medawar. **Niels Jerne, (1911-1994).** Premio Nobel por proponer que todo individuo posee Acs contra varios Ags antes del primer encuentro con ellos. Introdujo el concepto de la red anti-diotípica.

La tolerancia de los LsT y sLB a Ags propios se genera primordialmente en los órganos linfoides primarios, timo y médula ósea, respectivamente, proceso que se conoce como tolerancia central. Los Ls que escapan a esta y entran a la circulación, son controlados por mecanismos de tolerancia periférica.

15-I-A TOLERANCIA CENTRAL

De los LsT. Durante el proceso de maduración en el timo los LsT con capacidad de reaccionar contra Ags propios sufren procesos de selección positiva y negativa, gracias a los cuales, se destruyen por apoptosis. **Ver sección 9-II-B y figura 9-4.**

La expresión en el timo de Ags propios de determinados órganos, es muy importante en la selección y destrucción de LsT con capacidad de reaccionar contra lo propio. Deficiente selección negativa de Ags propios en el timo da origen a la aparición de enfermedades autoinmunes a lo largo de la vida del individuo. Las células epiteliales del timo, en su sección medular, expresan un gene, *AIRE (autoimmune regulator gene)* que controla la expresión de Ags órgano-específicos, que de no ser reconocidos oportunamente traen consecuencias funestas porque permite el desarrollo de síndromes especiales, uno de los cuales conocido como *APECED (autoimmune polyendocrine syndrome with candidiasis and ectodermal dystrophy)* o poliendocrinopatía autoinmune que se puede acompañar de alteraciones en tiroides, diabetes, vitíligo, insuficiencia ovárica, hipogonadismo, deficiencia endocrina del páncreas por deficiencia en la producción de elastasas. En casi todos

los pacientes hay una candidiasis mucocutánea como consecuencia de la producción de auto-Acs contra la IL-17. Variaciones genéticas en el gen *CHRNA* contribuyen al desarrollo de la miastenia gravis. **Ver 47-I.**

El factor de transcripción FOXP3 es necesaria y suficiente para la generación de LsTreg en el timo, subpoblación indispensable para la supresión de las reacciones alérgica, autoinmunes e inflamatorias de mucosas y piel. Mutaciones en este factor ocasionan el desarrollo de diferentes síndromes autoinmunes.

Tolerancia de los LsB. Si la unión y señalización del BCR excede cierto umbral, los LsB inmaduros interiorizan el BCR autorreactivo y detienen su ciclo de maduración. Estos Ls no alcanzan a expresar el receptor de ubicación (*homing*) CD62L por lo que no salen de médula ósea ni el receptor para BAFF, una citoquina importante para la supervivencia de los LsB. Si el LB fracasa en su proceso de edición del BCR, es eliminado por apoptosis. **Ver Cap. 16.**

15-I-B TOLERANCIA PERIFÉRICA

El sistema inmune ha desarrollado varios mecanismos para controlar o destruir los clones de Ls que escapan a los mecanismos de tolerancia central, para evitar que puedan volverse contra lo propio y desarrollar procesos autoinmunes. En la **figura 15-1** se resumen los mecanismos que estudiaremos a continuación.

Ignorancia. Las células autoreactivas no tienen acceso a sus correspondientes autoantígenos, porque estos están aislados por una barrera anatómica. Esto ocurre en el ojo, sistema nervioso central y testículos.

Delección clonal extra-tímica. Se debe a la interacción del receptor Fas, también llamado CD95, con su ligando, FasL, o alternativamente, del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR) con dicho factor (TNF). Estas interacciones, ocurren en la superficie externa de la membrana de los LsT e inducen, en el interior del L, la activación en cascada de caspasas que conduce apoptosis.

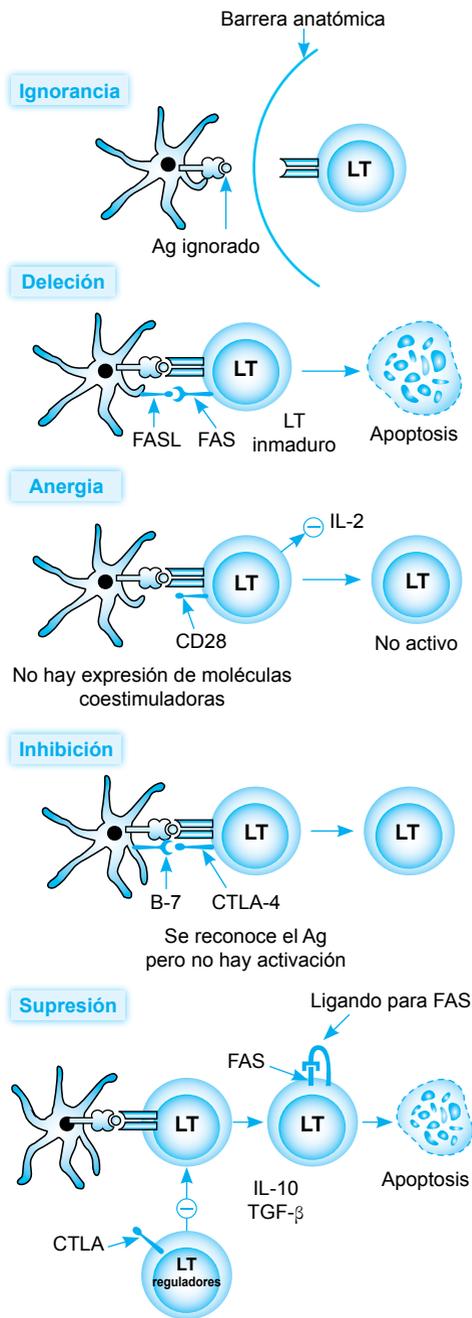


Figura 15-1. Mecanismos de tolerancia periférica.

Anergia. Es el estadio en el cual los Ls son incapaces de iniciar respuestas funcionales.

Supresión. Mecanismo mediado por LsTreg, CD4+ CD25+ que son células toleragénicas, indispensables para evitar el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Logran su cometido por medio de la secreción de citoquinas inmunosupresoras (IL-10 y TGF- β) y por contacto directo célula-célula, en el cual participan las moléculas CTLA-4 y el TGF- β .

Hígado y tolerancia. La participación de hígado en la inducción de tolerancia a los Ags que le llegan por la porta es muy importante, como lo demuestra los buenos resultados que se logran con el trasplante de hígado. Se estudia en la sección 12-IV.

Control farmacológico de la tolerancia. Cada vez se está acudiendo con mayor frecuencia al empleo de inmunoreguladores para el control de afecciones autoinmunes, como el factor β de trasformación del crecimiento que incrementa la producción de IL-10, citoquina que disminuye la expresión de moléculas del MHC en la membrana de los M ϕ s. Otra molécula importante en este aspecto, es la CTLA-4 que excluye las moléculas coestimuladoras CD86 y CD80 de la membrana de las DCs. La rampamicina inhibe el ciclo de reproducción celular y conduce a la anergia.

15-I-C OTROS TIPOS DE TOLERANCIA

Tolerancia inducida por dosis bajas de Ags. Experimentalmente se ha observado que se puede generar tolerancia a determinado Ag por la inyección repetida de pequeñas dosis del mismo.

Tolerancia inducida por dosis altas de Ags. La aplicación de dosis muy altas de un Ag puede inducir una **parálisis inmunológica**, que es una forma de tolerancia. Este fenómeno se presenta en la neumonía neumocócica, en la cual hay una rápida proliferación del neumococo que libera una gran cantidad de Ags que paralizan el sistema inmune y permiten el desarrollo de la enfermedad.

Tolerancia reversible e irreversible. La tolerancia que se inicia en la vida intrauterina contra los Ags propios suele ser permanente, mientras que la tolerancia inducida después del nacimiento es por lo general transitoria o reversible.

Inducción terapéutica con fármacos o con modificación del Ag. La aplicación simultánea de un Ag con medicamentos inmunosupresores induce tolerancia porque suprime o disminuye la acción de LsT ayudadores.

Inducción de tolerancia por Acs. En algunas circunstancias la aplicación de Acs puede crear tolerancia. El control de la anemia hemolítica del recién nacido, por la aplicación de Acs específicos contra el Rh(D) representa una aplicación clínica de inducción de tolerancia. **Ver 48-II-A.**

Tolerancia oral. Es la que tiene lugar contra Ags que ingresan por vía oral. Es importante para evitar reacciones inmunes contra antígenos de alimentos y de organismos comensales. Esta se genera por acción de las DCs de los acúmulos linfoides del anillo de Waldeger que capturan estos antígenos y los transportan a los ganglios linfáticos del cuello en donde inducen la generación de Ls-Treg que migran a la lámina propia de la mucosa oral y del intestino.

Embarazo. Puede ser considerado como una manifestación de tolerancia inmunológica inducida por el feto. **Ver capítulo 13.**

Tolerancia a Ags tumorales. Se desarrolla si los Ags tumorales no son suficientemente inmunogénicos, o si las células malignas desarrollan mecanismos de evasión como producción de citoquinas supresoras. Si hay ausencia de moléculas HLA-I el tumor es ignorado por el sistema inmune y crece libremente.

Inducción de tolerancia. Es difícil de lograr, pero hay avances alentadores encaminados a lograr mejores resultados con los trasplantes de órganos. Un avance práctico importante, aunque de desarrollo empírico, ha salvado muchas vidas de bebés hijos de madres RhD negativas a las que se hacían

tolerantes a los eritrocitos del bebé, con Ags de origen paterno. **Ver 48-II-A.**

Es igualmente alentador el desarrollo y aprobación para uso clínico de dos AcsMs, el bilimumab bloqueador del BAFF, molécula requerida para la actividad de los LsB auto-reactivos y del ipilimumab, bloqueador de la molécula CTLA-4, útil en el manejo de melanoma

15-II REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

La interrupción de una respuesta inmune es necesaria ya que de no ser esta oportunamente controlada, podría originar procesos inflamatorios crónicos, afecciones autoinmunes, neoplasias y aun la muerte. Veamos los principales sistemas encargados de frenar la respuesta cuando ésta ha cumplido su objetivo y ya no es necesaria para la defensa del hospedero.

15-II-A REGULACIÓN DE LA INMUNIDAD INNATA

Existen varios mecanismos de retroalimentación que detienen la respuesta inmune cuando ha llegado al nivel adecuado. Estos ejercen su función en los distintos niveles del proceso de defensa. Los Møs y los Ls, secretan moléculas que frenan la producción de células en la médula ósea, detienen la generación y liberación de células fagocíticas una vez que el agresor ha sido controlado. Igualmente, los sistemas amplificadores, como complemento, kininas, y coagulación, son desactivados cuando deja de ser requerida su acción. En la **figura 15-2** se presenta un resumen de los principales factores que frenan las funciones de algunas células del sistema inmune.

Control de la fagocitosis. La actividad fagocítica cesa con la desaparición de los Ags. Las IL-4 y 10, al frenar a los Ls-Th1 y disminuyen la producción de IFN γ , citoquina que es la principal activadora de los Møs.

Control de las células asesinas naturales. Las NKs están controladas positivamente por las ILs, 15, 18 y 12, y por los IFNs del grupo I y negati-

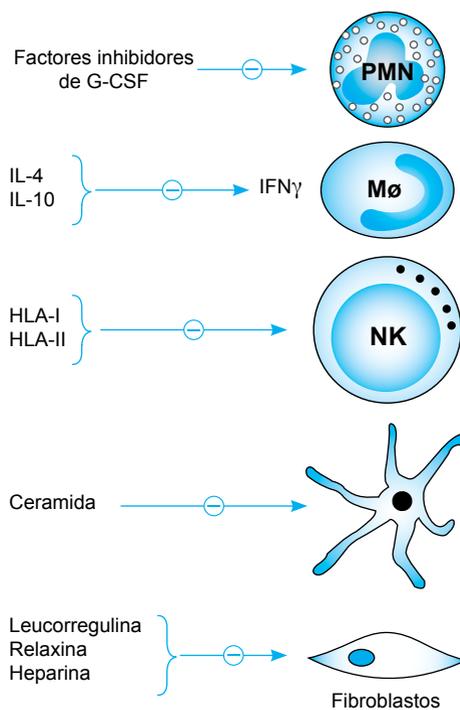


Figura 15-2. Mecanismos de control de la respuesta inmune innata.

vamente por la presencia de moléculas HLA en las células blanco.

Control del sistema del complemento. Además del catabolismo normal de los factores del complemento que han adquirido actividad enzimática, existen varias proteínas que previenen la activación de los factores del sistema o los desactivan para proteger a las células normales. **Ver 6-VI.**

Control de las células dendríticas. Estas, una vez que han sido activadas por un Ag, producen ceramida, molécula que les impide capturar nuevos Ags.

Control de los fibroblastos. Varias moléculas como leucorregulina, relaxina y heparina, inhiben la producción de colágeno.

Control de la inflamación. En el proceso inflamatorio son reclutadas diferentes células del siste-

ma inmune en el lugar de la agresión de un patógeno, por medio de quimioquinas, proceso que cesa cuando ya no se les requiere. Las que ya no son requeridas son desactivadas por la acción de una metaloproteinasa de la matriz tisular, la galactina A, que las fragmenta. La extravasación de plasma en los procesos inflamatorios está controlada por efecto de citoquinas y por la participación del sistema nervioso autónomo. El nervio vago, antagónico del sistema simpático, produce neurotransmisores que envían señales negativas a todos los órganos linfoides secundarios y a las células del sistema. **Ver sección 7-IX** (resolución del proceso inflamatorio).

Control del sistema de la coagulación. La activación del sistema de la coagulación desencadenada por las citoquinas pro-inflamatorias, es frenada por la activación de la proteína C, (no confundir con la proteína C reactiva), que inactiva la trombina y por activación de la fibrinólisis para desintegrar los trombos.

Control por citoquinas. Las citoquinas proinflamatorias inhiben la producción de las ILs 4, 5, 6 y 10. Las IL-10 y 13 impiden la producción de la IL-12. Los receptores “trampa” bloquean la acción de la IL-1, el TNF y la IL-22. Los neuropéptidos P y K regulan la producción de varias citoquinas.

En el capítulo 51 sobre inmunosupresores, **sección 49-I** se estudian los diferentes medicamentos y productos biológicos que se pueden emplear para detener procesos inflamatorios indeseables.

Células mieloides supresoras. Recientemente se ha retomado el concepto de la existencia de las MDSC (*myeloid derived suppressor cells*), que regulan negativamente la respuesta inmune en individuos con cáncer, algunas infecciones, sepsis y trauma. Por lo general estas células, no totalmente diferenciadas, tienen el fenotipo CD33+, CD14-, CD11b+ y tienen la capacidad de interferir con varias de las funciones de los LsT.

15-II-B REGULACIÓN DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA

La respuesta inmune se inicia por la activación de genes de respuesta inmune que codifican para ci-

toquinas, péptidos antimicrobianos, anticuerpos y células citotóxicas. Se refuerza y controla por acción de estímulos nerviosos y endocrinos. El SNC capta señales externas y las transforma en funciones fisiológicas por medio de neurofactores como glucocorticoides generados por el estímulo del eje hipotálamo-pituitaria-glándulas adrenales y del sistema nervioso simpático que descarga noradrenalina. Los nervios simpáticos inervan los órganos linfoides primarios y secundarios en los cuales descargan el neurotransmisor para controlar la hematopoyesis y la interacción entre las células presentadoras de Ag y los linfocitos.

Hay mecanismos que frenan a los LsT activados que ya no se requieren, así como la producción de Acs y citoquinas cuando dejan de ser necesarios para la defensa.

Freno de los LsT activados

Los LsT activados por un Ag cuando han cumplido sus funciones de producir citoquinas proinflamatorias y activación de LsB deben ser suprimidos para evitar su acumulación en los tejidos. Son contrarrestados por la generación y activación de LsTreg y eliminados por apoptosis.

Los LsB tienen receptores de inhibición, CD22 y CD5 que, al reaccionar con sus ligandos, frenan la producción de Acs. Además por medio de la generación de la red idiotipo-anti-idiotipo que consiste en la producción de auto-anticuerpos contra la región variable de un Ac, conocida como idiotipo, y contra la cual el sistema inmune produce Acs por considerarla como un Ag. Este nuevo Acs se conoce como Ac-1 difiere de los demás Acs en su región hipervariable con lo cual a su vez se convierte en Ag contra el cual se genera un nuevo Ac, Ac-2 que se denomina anti-idiotipo. Su reacción será específica contra el Ac-1. Con este mecanismo se inhibe paulatinamente la producción del Ac inicial (figura 15-3).

Se ha definido una subpoblación del LsB con funciones reguladoras y que se denominan **Bregs**, que se encargan de mantener el equilibrio necesario para garantizar tolerancia y para frenar respuestas inflamatorias severas que pueden ocasionar enfermedades autoinmunes. Tienen como fenotipo CD19+, CD24+, CD38 low y productoras de IL-10 que frenan el desarrollo de LsTh1. La

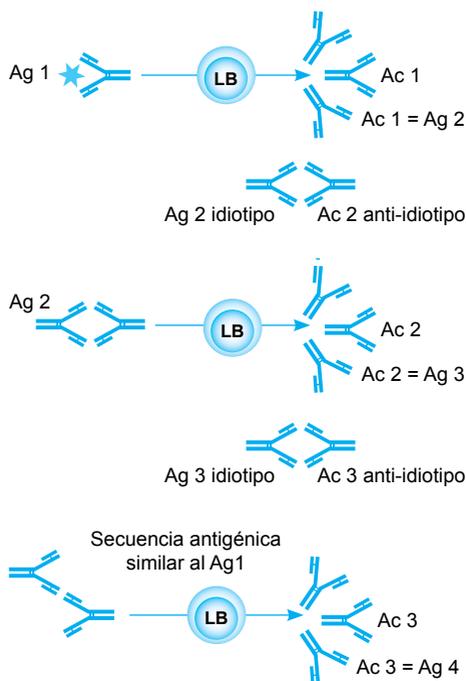


Figura 15-3. Reacción idiotipo-anti-idiotipo. Cuando un LB reconoce un Ag, que llamaremos Ag 1, produce un Ac específico contra él que denominaremos Ac 1. Éste tiene en su parte variable, o idiotipo, una secuencia de aminoácidos específica que es reconocida como un Ag nuevo. Por lo tanto, el Ac 1 es a la vez un Ag, que llamaremos Ag 2. Otro clon de Ls reconoce este Ag 2 y produce contra él un Ac, Ac 2 que, en forma similar a lo anteriormente mencionado, se comporta como un Ag, por lo cual lo llamaremos Ag 3. Así sucesivamente, cada nuevo Ac, al ser reconocido como Ag, generará un nuevo Ac. De esta manera se forma lo que Jerne llamó red idiotipo-anti-idiotipo, base del control de la respuesta inmunitaria.

unión CD40-CD154 es esencial en la activación de las Bregs.

Hay Breg B-1 que se desarrolla en el hígado fetal y expresan un BCR que es poliespecífico que se puede unir a Ags propios como a Ags microbianos. Son las principales células productoras de anticuerpos naturales IgM. Las Breg-B2, que son C5+ son las principales productoras de IL-10 y su función se ejerce destruyendo Ls CD4+. Las Breg CD19+ expresan grandes niveles de CD1d son abundantes en el bazo. .

Muerte celular

La muerte de células que han cumplido su misión de defensa es uno de los mecanismos para interrumpir las respuestas inmunes innecesarias o prolongadas. Esta muerte ocurre por **apoptosis** o muerte programada, mecanismo que estudiaremos en la **sección 16-I**.

Estrógenos y respuesta inmune

Estrógenos como el 17β estradiol, actúan por su interacción con dos clases de receptores presentes en diferentes células del sistema inmune. (ESR1, ESR2). Los altos niveles de esta hormona en las mujeres es responsable del aumento de la expresión de CCR5 y CCR1 en los LsT, gracias a lo cual responden mejor a las quimioquinas CC. Esta podría ser la explicación de por qué las mujeres tienen mejores defensas contra la mayor parte de las infecciones.

El sistema linfóide como órgano endocrino

El sistema linfóide no solo responde a estímulos hormonales originados en otros órganos, sino que actúa como órgano endocrino. El timo produce timosinas, hormonas que actúan sobre los Ls que ingresan a él, sobre las células madre de la médula ósea y sobre el hipotálamo para estimular la producción de hormonas hipotalámicas e hipofisarias.

Los LsT, una vez activados por el estímulo antigénico, producen ACTH, beta-endorfinas, encefalinas, prolactina, hormona del crecimiento, oxitocina y vasopresina, es decir, hormonas hipofisarias y neuropéptidos. Los Ls poseen en su membrana receptores para todas las hormonas hipofisarias.

Interacción sistema inmune-sistema nervioso.

El sistema nervioso participa tanto en la activación como en el freno del sistema inmune, como se estudia en la **sección 12-VI-A**.

15-III MEMORIA INMUNOLÓGICA

Memoria del sistema innato. Es fruto de millones de años de evolución y se caracteriza por el desarrollar receptores que reconocen patrones de moléculas que se expresan en patógenos a los que reconoce de inmediato, una vez que ellos traspasa-

san una mucosa o la piel. Este tipo de memoria es estática, no se actualiza y es la misma para todos los individuos.

Memoria del sistema adquirido. La memoria del sistema inmune adquirido se actualiza continuamente, es expandible y “personalizada”. Se adquiere día a día con la respuesta a diferentes patógeno, que generan tanto LsB como LsT de memoria. Algunos de estos Ls permanecen en el ganglio en donde se originan, pero otros viajan a buscar el sitio por donde ingresó el Ag que dio lugar a su generación, y permanecen en ese lugar en espera del eventual reingreso del Ag para iniciar de inmediato una respuesta contra él. Los que permanecen, en los ganglios se multiplican lenta pero constantemente por periodos de tiempo largos o aun durante toda la vida del hospedero. Su función no es la de producir Acs sino la de guardar la información del “programa” requerido para la producción de Acs, programa que es activado rápidamente para atacar cualquier patógeno que ingrese por segunda vez al hospedero. Los Ls de memoria están “permanentemente en estado de alerta”.

15-IV RITMO CIRCADIANO

El 10% del genoma está sometido a un control circadiano o “reloj biológico central” que está influenciado por señales de luz que entran por los ojos y son transmitidos a neuronas del tracto retinohipotalámico del núcleo supraquiasmático del SNC. De este lugar parten los impulsos que a través del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal, regulan la producción de glucocorticoides y que por el sistema simpático, inducen la producción de adrenalina. En varias enfermedades hay manifestaciones relacionadas con el ciclo circadiano como en la artritis reumatoide. Afección en la que se presenta exacerbación del dolor y de la rigidez de la musculatura articular de las falanges en las primeras horas del día y que se correlaciona con un incremento de IL-6 y TNF.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ** **Scheiermann C, Kunisaki Y and Grenette PS.** Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 13: 190-98, 2013.
- *** **Mauri C and Bosma A.** Immune Regulatory Function of B Cells. *Annu. Rev. Immunol.* 30:221-44, 2012.
- *** **Hadis U, et al.** Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3 regulatory T cells in the lamina preppie. *Immunity* 34: 237-46, 2011.
- ** **Meda F, Folcin M, Baccarelli A, Selmi C.** The epigenetics of autoimmunity. *Cell Mol Immunol.* Jan 31, 2011.
- ** **Mathis D and Benoist C.** Levees of immunological tolerance. 11: 3-6, 2010.
- ** **Kahn DA, Baltimore D.** Pregnancy induces a fetal antigen-specific maternal regulatory response that contributes to tolerance. *Proc. Nat. Acad. Science* 107: 9299, 2010.
- ** **Gabrielovich DI and Nagaraj S.** Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system . *Nature Reviews Immunol* 9: 162-74, 2009.
- ** **Hattori N.** Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH), *Growth Horm. IGF Res.* (2009)
- ** **Goshen I, Yirmiya R.** *Frontiers in Neuroendocrinology* 30: 30-45, 2009.
- *** **Norman Cousins Lecture / Brain, Behavior, and Immunity** 23: 149-158, (2009)
- *** **Fish EN.** The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nature Rev. Immunol.* 8: 737-44, 2008.
- ** **Tracey KJ.** Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Invest.* 117: 289-96, 2007.
- *** **Sterberg EN.** Neural regulation of innate immunity. *Nature Reviews Immun.* 6: 318-28, 2006.
- ** **Jiong H and Chess L.** Regulation of Immune Responses by T Cells. *NEJM.* 354: 1166-76, 2006.

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

16-I INTRODUCCIÓN

Las células pueden morir por diferentes mecanismos, unos genéticamente programados y otros a causa de enfermedad, desnutrición o procesos infecciosos e inflamatorios. En los últimos años han sido descritas diez formas distintas, lo que llevó a la creación de un organismo internacional para su estudio, “Comité de Muerte Celular”. Veremos únicamente las cinco más estudiadas hasta el presente, necrosis, apoptosis, autofagia, netosis y piroptosis.

16-II NECROSIS

Una célula muere por necrosis como consecuencia de un daño en su membrana causado por agentes físicos o químicos que alteran y destruyen la membrana o por biomoléculas como las **porinas** producidas por las NKs, LsTCx y por el sistema del complemento. En este tipo de muerte, que es pasiva, las porinas se incrustan en la membrana de la

célula a ser destruida para formar canales por donde ingresa agua y produce estallido osmótico de la célula. Este tipo de muerte conduce a un proceso inflamatorio por la liberación de enzimas intracelulares que dañan células vecinas (figura 16-1).

16-III NECROPTOSIS

Es una muerte celular por necrosis que depende de RIPK3 (*receptor interacting protein kinase 3*) que participa en la inmunopatología de varias afecciones como infarto del miocardio, accidentes vasculares cerebrales, arterioesclerosis, pancreatitis y enfermedades inflamatorias del intestino. Se desencadena por acción de un complejo molecular conocido como **necrosoma**, formado por acción del TNF y que desactiva la caspasa 8.

16-IV APOPTOSIS

Apoptosis es un término adoptado en 1972 por Kerr, Willie y Currie para designar la muerte celular programada genéticamente que ocasiona “la caída de las hojas de los árboles en otoño”. Al nacer todas nuestras células tienen una determinada capacidad de multiplicarse determinado número de veces y cuando esta capacidad se copa, las células mueren. El programa está controlado por telómeros, fragmentos de ADN ubicados en los extremos de los cromosomas. En cada mitosis se pierde un telómero. Un excelente ejemplo del funcionamiento de esta maquinaria se da en los tumores malignos que producen una enzima, la telomerasa, productora de telómeros para reemplazar los que la célula maligna pierde en cada mitosis. De



Sydney Brenner H. Robert Horvitz John E. Sulston

Premios Nobel de Medicina en 2002 por “sus descubrimientos sobre la regulación genética del desarrollo, de los órganos y la muerte programada”. Con base en sus estudios la apoptosis ha adquirido gran importancia porque explica muchos de los mecanismos homeostáticos e inmunopatológicos de diversas enfermedades.

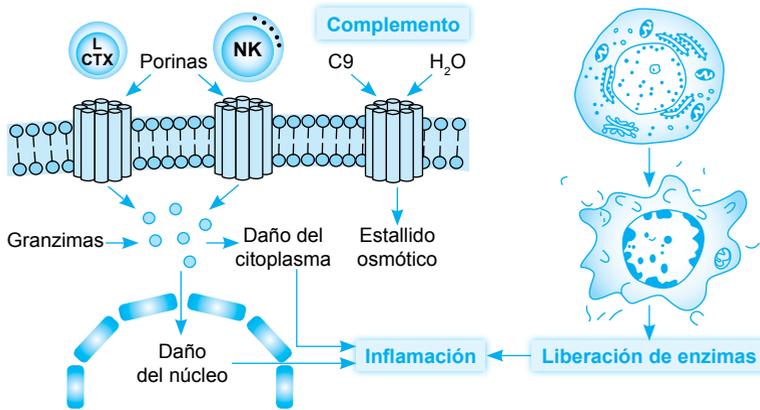


Figura 16-1. Muerte por necrosis. Se inicia por alteración de la membrana celular y culmina con desintegración de la célula y liberación de enzimas que dañan tejidos y producen inflamación.

esta manera los tumores pueden crecer indefinidamente. En el humano este proceso es fisiológico y le sirve para eliminar células normales pero innecesarias o aquellas que han cumplido su función o han completado su ciclo de vida (figura 16-2).

Po lo general las células después de un determinado número de divisiones, sufren senescencia, dejan de dividirse y mueren por **apoptosis**. Este mecanismo también opera cuando hay exceso de ellas como ocurre especialmente en el sistema nervioso, nacemos con más neuronas de las requeridas y a medida que el SNC se modela son eliminadas las que no se requieren. También participa la

apoptosis en la estructuración del sistema inmune. En el timo hay una gran proliferación de Ls, la mayor parte de los cuales son eliminados por los procesos de las selecciones positivas y negativas de los timocitos, que de no ser eliminados generarían LsT y LsB autoreactivos. También mueren por apoptosis células que sufren daños genéticos, que de no ser eliminadas darían lugar a tumores o tejidos anormales. La apoptosis también participa en la regulación del sistema inmune destruyendo los linfocitos que ya han cumplido su función y que de no ser destruidos continuarían produciendo indefinidamente citoquinas o Acs.

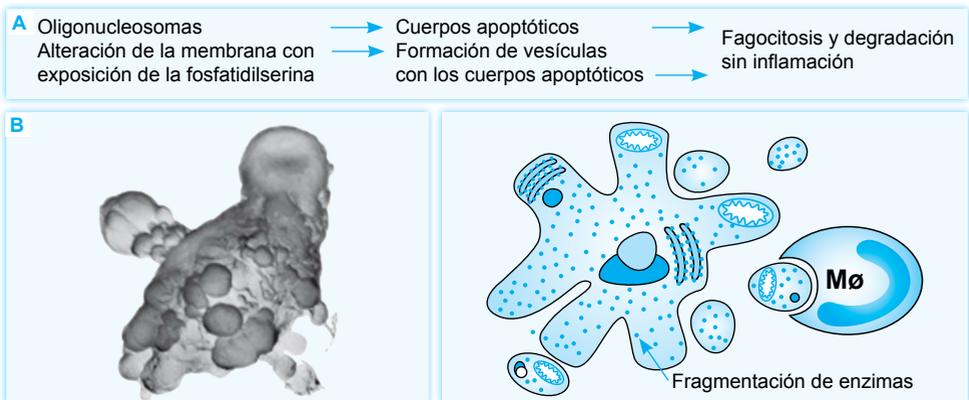


Figura 16-2. Aspecto de una célula que ha sufrido apoptosis. A. Proceso de degradación de la cromatina y formación de cuerpos apoptóticos. B. A la derecha un Mφ ingiriendo cuerpos apoptóticos.

Por qué, cuándo y cómo mueren las células

El proceso es intracelular y en el no hay, como en la muerte por necrosis, liberación de enzimas al exterior de la célula destruida con lo que se evita daño a las células vecinas.

Algunos microbios intracelulares como *Rickettsias* y *T. tularensis*, han desarrollado mecanismos antiapoptóticos para lograr que la célula en donde viven ellos no muera.

En la [tabla 16-1](#) se muestran las diferencias entre las muertes por necrosis y apoptosis.

Moléculas y organelos que participan en la apoptosis

La apoptosis está controlada por más de 200 genes diferentes y sus respectivas proteínas. Puede ser inducida por factores internos y externos. En la mayoría de los casos participan las mitocondrias y un grupo de enzimas intracelulares conocidas como caspasas. La inducida por factores externos puede ocurrir sin participación de las mitocondrias.

Caspasas

Son proteasas de cisteína que actúan sobre sustratos que tienen residuos de ácido aspártico que se activan en cascada y que entre las diferentes funciones que cumplen, tienen la de llevar al núcleo un mensaje para fragmentar el ADN e inducir la muerte de la célula. Se conocen 11 caspasas diferentes en el humano, algunas de las cuales participan en la ejecución de la apoptosis en tanto que otras lo hacen en procesos inflamatorios. Las caspasas se clasifican en dos grupos: las iniciadoras que son las 8, 9 y 10 y las ejecutoras o 3, 6, y 7. Estas últimas son responsables de la fragmentación del ADN porque activan el CAD (*caspase-activated DNase*) y un factor degradador de la laminina nuclear y facilitando la formación de cuerpos apoptóticos. Su actividad

está controlada por los IAPs, inhibidores de caspasas, que se encuentran en el citoplasma y que la mantiene en su forma inactiva. La liberación de la proteína SMAC (*supramolecular activator cluster*) conocida también como DIABLO libera las caspasas que están inhibidas por los IAPs ([figura 16-3](#)).

Defectos en la producción de estas moléculas o carencia en los receptores para ellas ocasionan fallas en la tolerancia y facilitan la aparición de procesos autoinmunes.

La apoptosis puede ser inducida por procesos patológicos, fármacos, o toxinas ([tabla 16-2](#)). Hay además, factores que la inhiben ([tabla 16-3](#)). Veamos los principales componentes celulares que participan en la apoptosis.

Mitocondrias

Las mitocondrias son organelos móviles que forman una red dinámica. Están rodeadas por una membrana exterior permeable y una interior impermeable y entre ellas hay un espacio dentro del cual llegan iones de hidrógeno durante el transporte de electrones.

En forma continua se unen por un mecanismo de fusión y se dividen por un proceso de fisión. Se originaron por la endosimbiosis de eurobacterias de respiración aeróbica. Mutaciones en algunos de sus 13 genes causan afecciones en las cuales hay una disfunción mitocondrial, como MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes caused by mutation of mitochondrial transfer RNAs*).

El número de mitocondrias está regulado por biogénesis para responder a la demanda de energía de la célula. Las mitocondrias tienen un programa de control de calidad conocido como mitofagia, que se encarga de mantener la salud de la célula,

Tabla 16-1. Diferencias entre muerte celular por necrosis y por apoptosis.

Características	Necrosis	Apoptosis
Origen	Patológico	Fisiológico/Patológico
En la membrana	Lisis	Protrusiones (cuerpos apoptóticos)
Mitocondrias	No participan	Sí participan
Reacción inflamatoria	Sí	No
Requerimiento energético	No	Sí

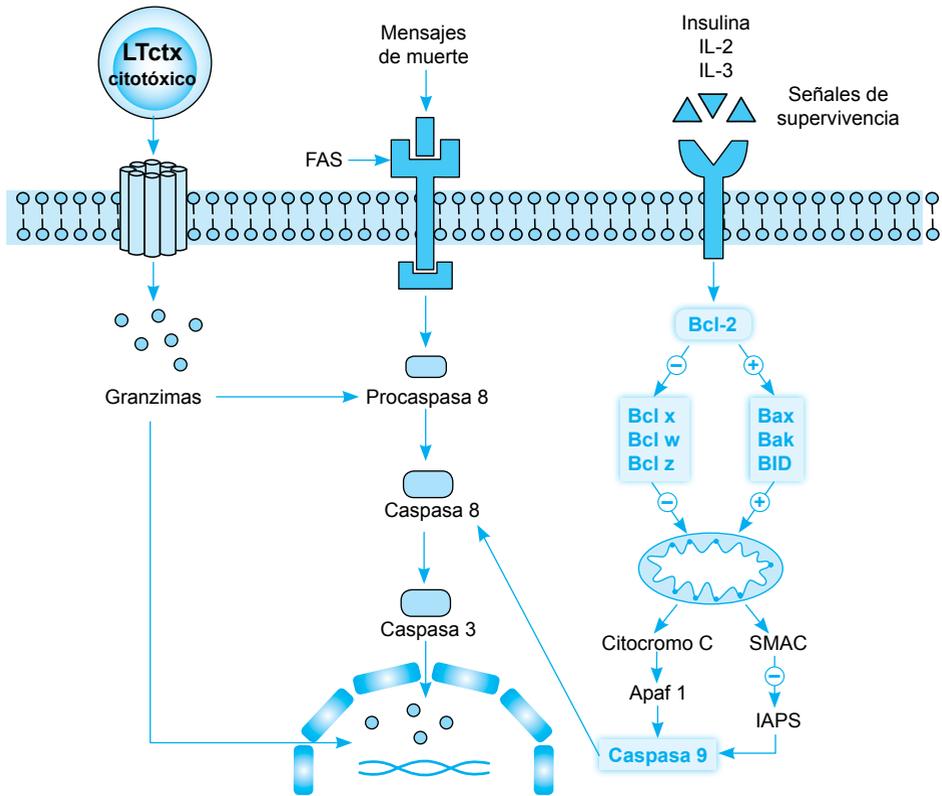


Figura 16-3. Mecanismos apoptóticos iniciados en la membrana celular.

Tabla 16-2. Factores inductores de apoptosis.

Inductores de la apoptosis			
Fisiológicos	Asociados a daño celular	Terapia	Toxinas
TNFR Ligando de Fas TGF-β Neurotransmisores Ausencia de factores de crecimiento Pérdida de fijación de la matriz Ca ²⁺ Glucocorticoides	Choque térmico Infección viral Toxinas bacterianas Oncogenes: myc, rel, EA1 Factores de transcripción, p53 Linfocitos T citotóxicos Agentes oxidantes Radicales libres	Quimioterapia (cisplatino, doxorubicina, Bleomicina, citarabina, arabinosina, metotrexate, vincristina). Rayos X Radiación UV	Etolol Beta amiloide Veratridina 6-OHDA 3-NP Metanfetamina

eliminando por un proceso de autofagia las mitocondrias alteradas.

Las mitocondrias se movilizan libremente en el citoplasma. Actúan como sensores de oxígeno

en la arteria pulmonar y en el ductus arterioso. Por fisión se crean unas de menor tamaño que son más competentes en generar reactantes del oxígeno y acelerar la proliferación celular.

Tabla 16-3. Factores inhibidores de apoptosis.

Inhibidores de la apoptosis		
Inhibidores fisiológicos	Genes virales	Agentes farmacológicos
Factores de crecimiento Matriz extracelular CD-40-L Aminoácidos neutros Zinc Estrógenos Andrógenos Antioxidantes	Adenovirus E1B Baculovirus (p35, IAP) Virus Vaccinia Virus Epstein-Barr, BHRF1, LMP1 Virus herpes simplex Virus de la fiebre porcina africana	Inhibidores de las caplaínas Inhibidores de las caspasas Promotores tumorales: PMA Inhibidores de quinasas

Por fusión se crea una red de mitocondrias que incrementa la comunicación con el retículo endoplásmico.

Los trastornos en la dinámica de las mitocondrias se reflejan en alteraciones neurodegenerativas; (parkinsonismo familiar, enfermedad de Alzheimer); neuropatías (atrofia óptica que ocurre en la segunda década de la vida y conduce a ceguera); afecciones endocrinas (diabetes mellitus); y cardiovasculares (cardiomiopatía); cáncer; hipertensión pulmonar arterial, ducto arterioso permeable.

Gran parte de las alteraciones mitocondriales se evitan por acción de un “programa de control de calidad” conocido como **mitofagia**, que selecciona las mitocondrias alteradas y las destruye.

La activación de las mitocondrias puede conducir a la de diferentes caspasas según la vía que siga a la activación, bien por inflammasoma o por apoptosoma. El inflammasoma NLRP3 es un complejo citoplasmático que activa la Caspasa-1 lo que lleva a la maduración de las IL-1β e IL-18 que ayudan a inducir una muerte pro-inflamatoria en varias células del sistema inmune. Por otra vía y por medio de un apoptosoma se activa la caspasa 9 como consecuencia de la liberación de citocromo c por las mitocondrias (figura 16-4).

Funciones. Participan en los siguientes procesos: 1) generación de ATP, que es su función principal; 2), homeostasis del calcio; 3) biosíntesis de amino ácidos, lípidos y nucleótidos; 4) apoptosis; 5) son actores activos en la respuesta innata contra virus por la generación de interferones tipo I; 6) destruyen algunas bacterias por la producción de radicales del oxígeno; 7) participan en el control de tumores.

Para el control de tumores emplean los siguientes mecanismos: freno a la proliferación celular; incremento de la producción de la molécula p53 reparadora del ADN alterado; producción de IL-15 que activa a las DCs, NKs y LsT CD8 de memoria.

Mecanismos de la apoptosis

La apoptosis genera cambios morfológicos y bioquímicos. Entre los primeros se encuentran la condensación de la cromatina, fragmentación del ADN genómico con la generación de fragmentos de aproximadamente 200 pares de bases, pro-

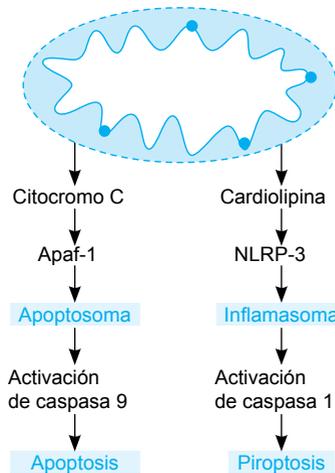


Figura 16-4. La activación de las mitocondrias puede generar la activación de diferentes caspasas según la vía de activación a la que de lugar. La activación de la caspasa 9 conduce a la apoptosis de la célula. La activación de la caspasa 1 a la muerte por piroptosis.

trusiones de la membrana celular, reducción del volumen de la célula y pérdida de la adhesión de la célula a la matriz extracelular o a otras células. Esta fragmentación se inicia con la activación en el núcleo de un factor fragmentador del ADN, DEF, que es mantenido inactivo por una molécula inhibidora, la DEF45. Cuando la activación de la cascada de las caspasas llega a la caspasa siete, esta libera el inhibidor dando lugar a la forma activa del DEF con lo cual esta nucleasa corta la cromatina en fragmentos de tamaño uniforme.

Los cambios bioquímicos consisten en: externalización de la fosfatidilserina, fosfolípido que normalmente está ubicado en la cara interna de la membrana celular, y fragmentación proteolítica de varias enzimas intracelulares y de otros sustratos citoplasmáticos.

Los restos de las células que mueren por apoptosis forman “cuerpos apoptóticos” que son capturados por los Mø, atraídos por moléculas producidas por ellos y para las cuales estos expresan receptores específicos, que le llevan el mensaje de “búscame” y otras que le dicen al Mø “cómeme”. (figura 16-2).

La apoptosis puede ser desencadenada por factores externos a la célula o por cambios internos.

Apoptosis originada en la membrana celular

Ocurre cuando moléculas “mensajeras de muerte” como FasL o CD95L, se une a un receptor Fas (CD95) que se caracteriza por tener un segmento o dominio de muerte que al ser activado induce la activación intracitoplasmática de la procaspasa 8, para liberar la caspasa 8, que inicia una vía de señalización que al llegar al núcleo induce la apoptosis (figura 16-3).

Apoptosis controlada por las mitocondrias

Si hay una suspensión de los estímulos de crecimiento otorgados por insulina, hormona de crecimiento o ILs 2 y 3 o por cualquier otro tipo de señales de supervivencia, se activan unas moléculas conocidas como Bcl-2 que se expresan en la membrana de las mitocondrias, algunas de las cuales son proapoptóticas en tanto que otras son antiapoptóticas y que actúan según el estímulo que reciban. Bajo estímulos proapoptóticos las mitocondrias generan citocromo C, que es un potente activador de unas de las enzimas intra-

citoplasmáticas conocidas como procaspasa 9, que genera la caspasa 9.

Apoptosis iniciada en el núcleo

La apoptosis puede ocurrir por un mecanismo iniciado en el núcleo a raíz de un daño irreparable del ADN. Factores físicos como radiaciones, biológicos como infecciones virales, o químicos como la producción de radicales oxidantes, pueden alterar el ADN. La mayoría de los daños son reconocidos y reparados por la molécula p53 del núcleo. Si esta reparación tiene lugar, la célula seguirá su curso normal de replicación, pero en caso contrario, ocurre una de dos cosas: la célula anormal se multiplica autónomamente dando lugar al desarrollo de un tumor (ver el capítulo de Cáncer); o que la célula sea inducida al suicidio o muerte por apoptosis. La p53 es un factor de transcripción que controla el funcionamiento de genes involucrados en la división celular y en la generación de proteínas proapoptóticas como PUMA y BAX. Cuando es necesario inducir la apoptosis, la producción de p53 se incrementa, sale del núcleo al citoplasma, para con la colaboración de una proteína que la regula positivamente, PUMA, (p53 *upregulated modifier of apoptosis*) activa la molécula Bax para que actúe sobre las mitocondrias alterando su membrana externa con lo cual se libera **citocromo C** (figura 16-5).

Implicaciones clínicas de alteraciones en la apoptosis

La apoptosis no siempre es benéfica y puede producir patologías importantes como enfermedades autoinmunes, neurodegenerativas, cardiovasculares, infecciones virales, como sida y varios tipos de cáncer.

El control de los mecanismos que inducen la apoptosis puede llegar a convertirse en un arma para controlarla cuando ocurre innecesariamente.

Varios virus han desarrollado procesos que inhiben la apoptosis para asegurar que la célula que les permite reproducirse no muera.

Inmunosenescencia. Es debida a apoptosis y responsable de un incremento en la frecuencia de enfermedades infecciosas después de los 70 años de edad y de los procesos malignos y autoinmunes.

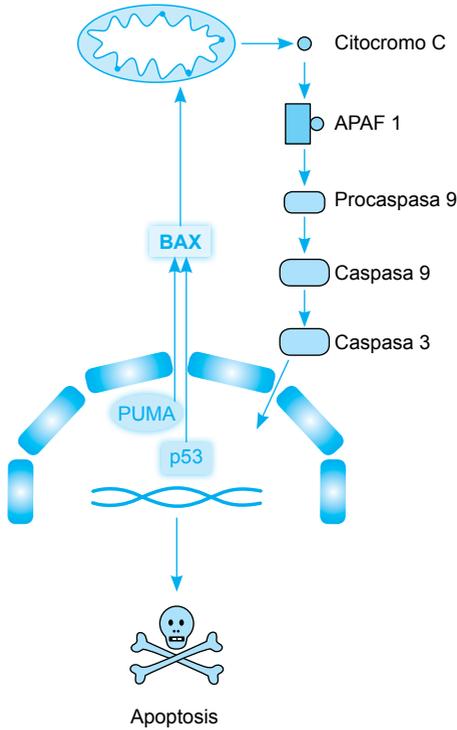


Figura 16-5. Mecanismos apoptóticos que se inician en el núcleo de la célula.

Agotamiento de telómeros. Todas las células de organismos multicelulares, nacen programadas para cumplir un determinado número de ciclos reproductivos, pasados los cuales debe morir. Así por ejemplo, un fibroblasto se divide 80 veces, cumplidos estos deja de reproducirse y muere. Este mecanismo es controlado por los telómeros, moléculas presentes en cantidad predeterminada en la parte terminal de ciertos cromosomas y que se pierden paulatinamente, de a uno en uno, en cada división celular. Agotados estos se interrumpe el ciclo de reproducción de la célula (figura 16-6).

La sobreexpresión de la enzima telomerasa que genera nuevos telómeros, ocurre en varios tipos de células malignas, mecanismo que les permite reproducirse indefinidamente y la formación de un tumor.

16-V MUERTE POR AUTOFAGIA

Una “muerte parcial” o **autofagia**, es un proceso biológico de supervivencia celular gracias al cual las células que sufren estrés, inanición o hipoxia, capturan pequeñas porciones de citoplasma u organelos para destruirlos y poder asegurarse un oportuno suministro de los nutrientes que requiera. Con los elementos secuestrados forman una estructura de

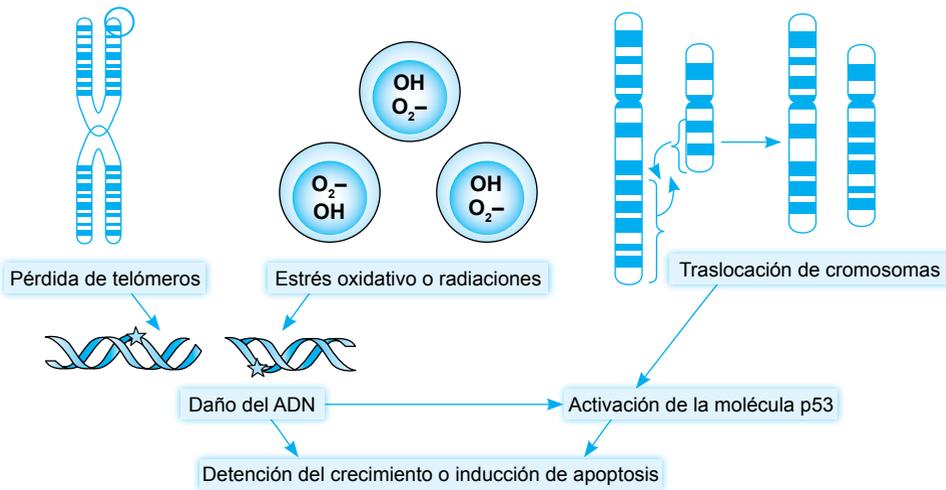


Figura 16-6. La pérdida de telómeros, el daño del ADN y la traslocación de genes activan la molécula p53 que repara el ADN y si no lo logra induce apoptosis.

doble membrana denominada autofagosoma en la cual se vierten luego los lisosomas para degradarlos y extraer de ellos aminoácidos y lípidos necesarios para la supervivencia de la célula. El mecanismo es útil como fuente de nutrientes cuando estos están escasos y sirve para el control o freno de procesos anormales como cáncer, enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento. Además es un mecanismo que sirve para la remoción de microorganismos que han pasado del fagosoma al citoplasma.

La autofagia participa en la destrucción de patógenos como *M. tuberculosis*, *T. gondii*.

16-VI NETOSIS

Es un mecanismo bactericida que desarrollan los PMNs al morir y que consiste en la fragmentación del núcleo con la liberación de filamentos que forman redes o trampas a las cuales se adhieren unas 20 diferentes moléculas microbicidas originadas en gránulos nucleares y citoplasmáticos del PMN. Las redes formadas atrapan bacterias que son destruidas por las moléculas bactericidas adheridas a ellas. Ver **figura 4-11** del capítulo sobre Fagocitosis.

16-VII PIROPTOSIS

Es una forma de muerte rápida que ocurre como consecuencia de la activación de la caspasa 1 que comparte con la apoptosis las características de fragmentar el ADN y con la necrosis el aumento de tamaño y la ruptura de la membrana celular. Ocurre principalmente en Mø y DCs. Es un proceso dependiente de la caspasa 1 y en el cual hay formación de poros con un incremento de la presión osmótica y una liberación rápida de componentes del citoplasma de la célula.

LECTURAS RECOMENDADAS

Apoptosis. <http://users.ren.com/jkimball,ma.ultranet/biology/pages/A/apoptosis.html>

- ** **Linkermann A and Green DR** Necroptosis. *NEJM*, 370: 455-655, 2014.
- ** **Jiang P and Mizushima N.** Autophagy and human diseases *cell research*. 24: 69-79, 2014.
- ** **Hornig T.** Calcium signaling and mitochondrial destabilization in the triggering of the NLRP3 inflammasome. *Trends in Immunology*, 35: 1-9, 2014.
- *** **Archer SL.** Mitochondrial Dynamics- Mitochondrial Fission and Fusión in Human Diseases. *NEJM*, 369: 2236-51, 2013.
- *** **Matheus LM, Parra-Medina R, Sarria MA, Diaz JA.** Cell Death. Autoimmunity, Anaya JM et al, Chapter 13, 2013.
- *** **Choi AMK, Rytter Sw and Levine B.** Autophagy in Human Health and Disease. *NEJM*, 368: 651-62, 2013.
- ** **Latz E, Xiao TS and Stutz A.** Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*, 13: 397-411, 2013.
- ** **Geiger H, Haan G and Florian C.** The ageing haematopoietic stem cell compartment. *Nat Rev Immunol*, 13: 376-89, 2013.
- *** **Galluzzi L, et al.** Molecular definition of cell death subroutines: Recommendations of the nomenclature Committee on Cell Death 2012, *Cell Death Differ*, 19: 107-20, 2012.
- *** **Choi AMK, Rytter Sw and Levine B.** Autophagy in Human Health and Disease. *NEJM*, 368: 651-62, 2013.
- ** **Kuballa P, Nolte WM, Castoreno AB and Xavier RJ.** Autophagy and the Immune System. *Annual Review of Immunology*, 30: 11-48, 2012.
- *** **West AP, Shadel GS and Ghosh S.** Mitochondria in innate immune responses. *Nat Rev Immunol*. 11: 389-402, 2011.
- ** **Manfredi AA, and Rovere-Querini P.** The Mitochondrion- A Trojan Horse That Kicks Off Inflammation. *NEJM*. 362: 2132-34, 2010.
- ** **Rovichandran KS and Lorenz U.** Engulfment of apoptotic cells: signañ for a good meal. *Nature Review Immunol*. 7: 964-74, 2007.
- *** **Foulkes WD.** P53-Master and Commander. *NEJM*. 357: 2539-41, 2007.

Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.
Luz Elena Cano R.

Luis Miguel Gómez O.
Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.

17-I INTRODUCCIÓN

Al terminar en el año 2.000 la secuenciación del genoma humano se creyó que iba a ser posible definir el componente genético de todas las enfermedades. Cinco años más tarde se encontró que factores ambientales pueden alterar la función del ADN, mecanismo que se conoce como epigenética y que participa en el control de la respuesta inmune adquirida y ocasiona el desarrollo de enfermedades autoinmunes y alérgicas.

Con la epigenética el genoma dejó de ser una estructura rígida que, salvo errores ocasionales, transmite fielmente una serie de características a la descendencia.

La epigenética es uno de los campos de mayor actividad científica porque puede influir en casi todos los aspectos de la vida. Para ampliar su estudio se han creado, a nivel mundial, varios programas como el “Human Epigenome Project” (HEP) y “Alliance for Human Epigenomics and Disease” (AHEAD).

En este capítulo haremos una somera descripción de los aspectos más importantes de la genética y de los hallazgos epigenéticos que intervienen en el desarrollo de la respuesta inmune.

17-II RESUMEN HISTÓRICO DE LA EVOLUCIÓN DE LA GENÉTICA Y EPIGENÉTICA

En la primera página de este texto se mencionó el gran número de premios Nobel que han participado en el esclarecimiento de cómo funciona el sistema inmune. Pero indudablemente el área donde más laureados han participado es el de la

genética. Físicos, químicos, biólogos, matemáticos, médicos y programadores han hecho importantes contribuciones. A continuación incluimos la lista de los principales, y anotamos el año en el que informaron sus trabajos. La lista la encabezan investigadores que murieron antes de que el Nobel fuera creado y a algunos no les ha sido otorgado.

- 1809 Jean-Baptiste Lamarck fue el primero en insinuar la existencia de mecanismos epigenéticos.
- 1848 Gregor Mendel, con sus trabajos con arvejas, estableció las leyes de la herencia.
- 1859 Charles Darwin, ratificó el concepto de influencia del medio ambiente con su teoría “*survival of the fittest*”.
- 1900 Thomas H. Morgan describe la existencia de los cromosomas.
- 1909 W. L. Johanssen define la existencia de los genes.
- 1910 Erling Norrby estableció que era el ADN y no las proteínas el que define la herencia.
- 1933 Erwin Schrödinger, físico, inició la era moderna de la biología al resaltar la importancia del estudio de las leyes de la física para entender que es la vida.
- 1953 James Watson y Francis Crick describen la estructura tridimensional de la doble cadena del ADN.
- 1960 Marshall Warren Niernberg y Harbind Khorama describieron el código genético.
- 1970 Howard Martin Temin y David Baltimore (1975) descubrieron la transcriptasa reversa.
- 1976 Joshua Lederberg desarrolla la recombinación del ADN que hizo posible pro-

- ducir proteínas terapéuticas. Clonación de genes.
- 1979 Smith Nothans Danuel y Arbor Werner descubren las enzimas de restricción que permiten fragmentar el ADN en sitios precisos de la cadena. Este hallazgo crea una verdadera revolución en el estudio de la genética.
- 1980 Mario Capecchi y Martin Evans desarrollaron ratones knockouts.
- 1983 Barbara McClintock describió los trasposomas
- 2000 Creig Venter y Francis Collins anuncian en 2000 la secuencia completa del genoma humano y encuentran que este tiene de aproximadamente 20.000 genes y no 100.000 o más como se creía antes. No han recibido aún el premio Nobel, pero se lo merecen.
- 2001 Charles Tanford y Jacqueline Reynolds describen a los mARN como maravillosos robots que producen proteínas (2009).
- 2005 Se inicia un cambio radical en el estudio de la herencia con los avances en el conocimiento de la epigenética.
- 2009 Yonath Ramokinshnou y Thomas A Stitz (2009) Descubren cómo funcionan los ribosomas.
- 2010 Creig Venter crea la primera célula sintética

Toda célula viva opera un programa que dirige miles de robots que producen proteínas, es decir, tienen digitalizada la vida.

Pasteur pensaba que la vida no podía originarse en la química inorgánica.

El ARN es más versátil que el ADN porque cumple dos funciones: transportar información del núcleo a los ribosomas y activa una enzima, ribozima, que cataliza reacciones químicas.

Un código de ADN adecuado, presentado en un orden adecuado y colocado en un medio químico correcto, puede producir nueva vida.

17-III ALGUNOS CONCEPTOS BÁSICOS DE GENÉTICA

Recordemos algunos conceptos de genética que nos facilitarán entender los nuevos de la epigenética.

ADN. Es una molécula compuesta por dos cadenas complementarias de polinucleótidos que forman una doble hélice y se enrollan alrededor de un eje central. Lleva la información genética y la pasa de una generación a la próxima. Tiene como unidad fundamental el **nucleótido**.

Nucleosoma. Son unidades básicas de cromatina integradas por la asociación de 146 pares de bases de ADN con histonas y que constituyen la forma fisiológica del ADN dentro del núcleo.

Cromatina. Conjunto de nucleosomas en los cuales se compacta el extenso ADN, la cromatina sirve de plataforma para la convergencia de diferentes vías de señalización que cooperan en la definición de qué moléculas de RNAs deben ser transcritas.

Histonas. Son proteínas básicas que tienen una alta proporción de aminoácidos con carga positiva, especialmente arginina y lisina y que hasta hace poco eran consideradas como elementos estructurales estáticos. Hoy se sabe que hacen parte activa de la maquinaria responsable de regular la transcripción de genes.

Gen. Es la unidad física y funcional de la herencia. Es una secuencia ordenada de nucleótidos localizada en determinada parte de la cadena de ADN que codifica para el producto funcional, proteína o molécula de ARN.

RNAs. Son moléculas de tamaño variable, desde 2.000 hasta dos millones de pares de bases que se generan en el núcleo de moldes de ADN. Se conocen varios tipos, los más importantes de los cuales se definen a continuación:

1. **mRNA (*Messenger RNAs*).** Molécula que es sintetizada por transcripción a partir del ADN y que es portadora de la información genética que del núcleo sale al citoplasma y que es necesaria para la síntesis de proteínas.
2. **tRNA (*transfer RNAs*).** Moléculas que sirven de molde para trasladar proteínas del núcleo al citoplasma.

3. **miRNA (micro RNAs).** Serie de moléculas pequeñas de RNA, de 18 a 24 nucleósidos, no codificantes de proteínas, que controlan la expresión de los genes que regulan la proliferación celular, su diferenciación y su apoptosis. Están involucradas en la patogénesis de enfermedades como cáncer y enfermedades autoinmunes.
4. **siRNA (small inhibitory RNAs).** Controlan la expresión de los mRNA.
5. **lncRNA (long noncoding RNAs).** Generan pequeños péptidos que tienen un papel activo en la regulación de la expresión de los genes.
6. **rRNA.** Hace parte del ribosoma, estructura en la cual se hace la síntesis de proteínas.

El humano tiene dos genomas, uno nuclear otro mitocondrial. Para este último ver cap. 16. En este capítulo nos referiremos al genoma nuclear que está constituido por 3,2 billones de pares de bases dentro de las cuales hay unos 20.000 genes ubicados en 23 pares de cromosomas. Tres billones de letras genéticas componen el libro de la vida o genoma humano. Otras genes, posiblemente 100.000, solo codifican para diversas moléculas de RNA.

Únicamente del 1% al 2% del genoma corresponde a genes encargados de codificar para proteínas necesarias para el normal funcionamiento del organismo. Estos están distribuidos en 23 pares de cromosomas cuyo tamaño es variable, el más pequeño es el 21 y el más grande el 1.

El genotipo de un individuo no puede por sí solo explicar las diferencias entre individuos y su susceptibilidad a desarrollar enfermedades. Aun los gemelos idénticos presentan diferentes fenotipos.

17-IV GENES Y RESPUESTA INMUNE

Hay enfermedades, no muchas, que se caracterizan por ausencia o mutaciones de un solo gen (enfermedades monogénicas). En el desarrollo de la mayoría de las enfermedades participan varios genes (enfermedades poligénicas).

Parece que unos 1.000 genes participan en el funcionamiento del sistema inmune. En la [figura 17-1](#) se presentan los cromosomas en donde están

ubicados algunos de los genes más importantes para la respuesta inmune.

1. En el cromosoma 6 están los genes que codifican para las numerosas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, base de la presentación de Ags. Además los que codifican para factores del sistema del complemento y proteínas de choque térmico.
2. El cromosomas X Tiene más de 1.100 genes, varios de los cuales se relacionan con la respuesta inmune; los más importantes son el *TLR7* (receptor para el TLR-7); *CD40L*, (ligando para el CD40); el *FOXP3*; numerosos miRNA. El hecho de poseer dos cromosomas X les confiere a las mujeres ventajas inmunológicas. Ellas son más resistentes que los hombres a las infecciones y viven más años. Pero por otra parte son más propensas al desarrollo de afecciones autoinmunes. Hay unas 13 inmunodeficiencias que se relacionan con genes del cromosoma X, que obviamente, por lo general no afectan a las mujeres, salvo que el defecto sea homocigótico. Un 5% de la población sufre una afección autoinmune y el 80% de los casos ocurre en mujeres, especialmente las que afectan las glándulas endocrinas. Unas pocas enfermedades como el vitiligo y la diabetes tipo I, afectan a ambos sexos por igual.
3. El cromosoma Y solo tiene unos 100 genes
4. En Los cromosomas 2,14 y 22 se ubican los genes que codifican para las proteínas que forman los anticuerpos. En el 2 el de la cadena lamda, las cadenas pesadas en el 14 y las kappa en el 22.
5. En los cromosomas 7 y 14 están los genes que codifican para el TCR.

17-V GENES Y RESPUESTA INMUNE

En unas pocas de los muchos millones de divisiones celulares que tienen lugar en nuestro organismo cada día, ocurre una anomalía o mutación. Por medio de la selección natural se eliminan muchas de ellas. No obstante la mayoría de las mutaciones alteran una función en lugar de mejorarla.

Con los recientes y numerosos estudios de GWA se han identificado 425 de loci genómicos

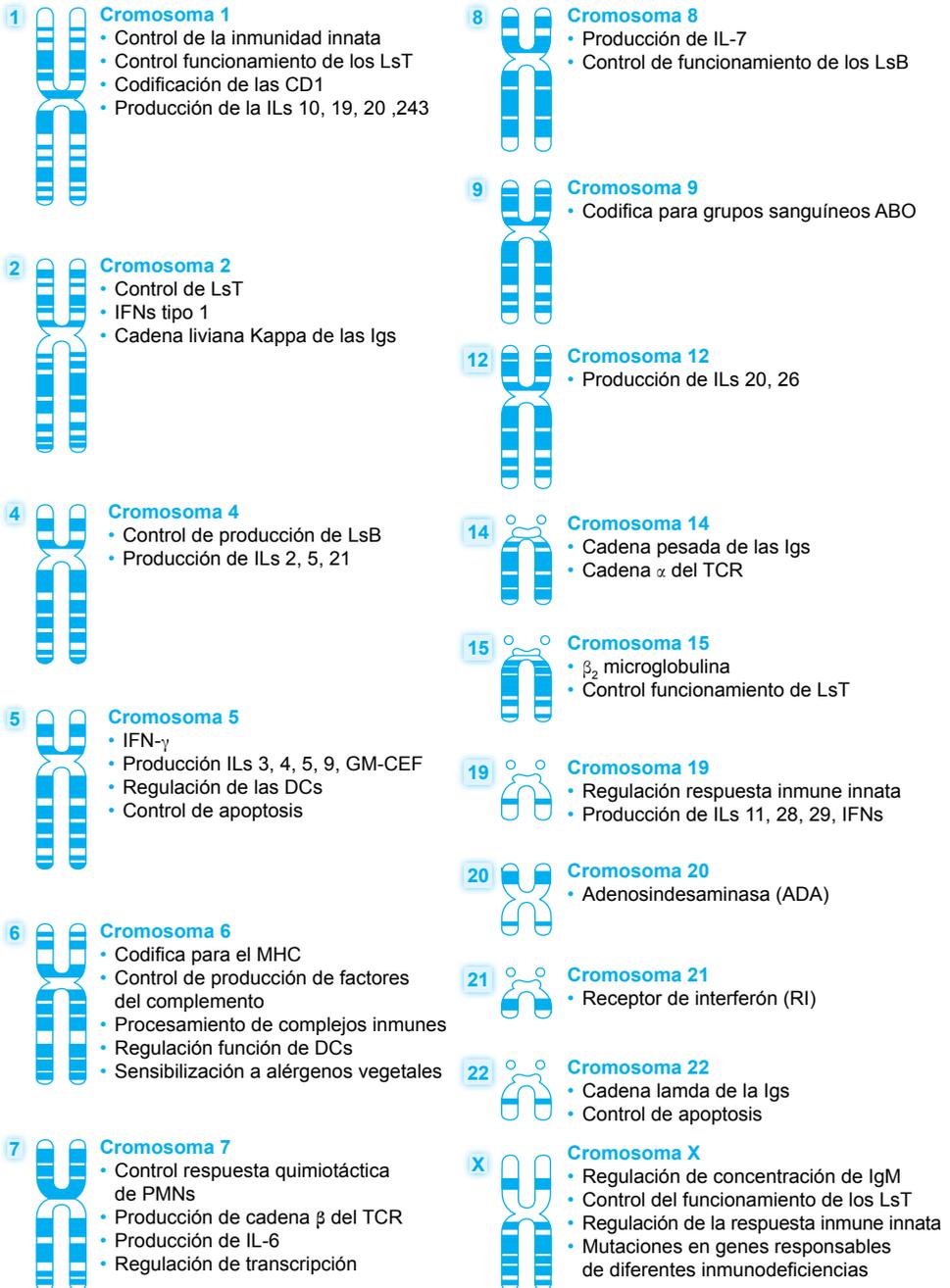


Figura 17-1. Cromosomas en donde se ubican genes que codifican para factores responsables de diferentes aspectos de la respuesta inmune.

que albergan factores de riesgo, más de 35 de los cuales se asocian con enfermedades de tipo inmunológico. Como ejemplo, las alteraciones del factor5 regulador del interferón y lupus eritematoso sistémico; *IL2RA* y diabetes tipo I; e isoformas de *CD6* en esclerosis múltiple.

A la vez que el ser humano evoluciona para mejorar la respuesta inmune, los patógenos lo hacen para defenderse de nuestro sistema inmune.

La cuarta parte los individuos tienen al menos una alteración en alguno de los TLRs, lo que sugiere una redundancia en las funciones de estos receptores. Algunas de las mutaciones se acompañan de la aparición de diversas enfermedades, como veremos en la segunda parte de este libro.

17-VI MECANISMOS DE ALTERACIONES DEL GENOMA

El genoma se puede alterar por tres mecanismos diferentes.

- Mutaciones puntuales en las cuales hay un cambio en un solo par de bases y que se conocen como SNP (*single nucleotide polymorphisms*). Estos no alteran la estructura primaria del ADN pero si pueden alterar la transcripción.
- Inserción o delección de varios nucleótidos.
- Rearreglo estructural que cambia el orden de los nucleótidos.

17-VII SNP (SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS)

SNAP es el cambio de una base por otra. En 2005 se completó el Mapa Internacional de Haplotipos (*HapMap*) que definió algunas variantes de las secuencias de ADN que se asocian con enfermedades y que se componen de varios SNP, lo que permitió la estructuración del estudio conocido como asociaciones amplias del genoma (*genomewide association study*) que ha permitido identificar asociaciones entre SNAP y diversas enfermedades.

Para 2010 se había logrado la fabricación de microarreglos que permiten detectar en pocas horas hasta un millón de variaciones en pares de bases

y que están permitiendo comprender el carácter poligénico de muchas enfermedades.

17-VIII TERAPIA GÉNICA

Gracias a técnicas de ingeniería genética se ha logrado iniciar la introducción de genes al genoma humano, haciendo uso de un virus vector como vector. El primer intento se llevó a cabo en 1990 para tratar de corregir un caso de inmunodeficiencia severa mixta por deficiencia de la enzima ADA (*adenosine deaminase*). Entre 2000 y 2002 se efectuaron varias correcciones exitosas. Desafortunadamente algunos de los niños desarrollaron posteriormente un síndrome linfoproliferativo. Hoy se trabaja en el empleo de diferentes virus como portadores del gen que se va a implantar y hay fundadas esperanzas de perfeccionar una técnica más segura.

Otra técnica, cada vez más socorrida, es la de reemplazo de medula, previa destrucción por radioterapia de la que está funcionando anormalmente.

17-IX EPIGENÉTICA

Definición. La epigenética es un sistema muy dinámico que modifica la expresión del genoma a lo largo de la vida y explica cómo este se adapta a factores ambientales y a las señales internas y externas de peligro. Puede inducir cambios fenotípicos en individuos genéticamente idénticos. La epigenética se caracteriza por la introducción de cambios en el funcionamiento del ADN sin que haya modificación en la estructura de los genes que codifican para proteínas.

Experimentalmente se ha demostrado que factores externos tan diversos como desnutrición, tóxicos, estrés, cuidados maternos, pueden generar marcas epigenéticas. Los cambios epigenéticos en el ADN se hacen hereditarios por lo cual el estado de salud de una persona puede estar influenciado por los factores que afectaron la vida de sus progenitores.

La información epigenética es una especie de memoria que se almacena y que se puede activar posteriormente. La expresión de los genes está, por consiguiente, controlada por factores de

transcripción y por modificaciones epigenéticas. Si un factor epigenético reprime la expresión de un gen, este no puede ser activado por factores transcripcionales. Es decir, prevalecen los cambios epigenéticos sobre los genéticos. Un gen puede expresarse o no según su historia, la cual está dada por los cambios epigenéticos previos.

Los cambios epigenéticos pueden tener lugar en todos los bloques que forman los nucleosomas y que en conjunto se conocen como **epigenoma**. Este puede definirse como el conjunto de cambios químicos del ADN y de las histonas que controla la expresión del genoma de cada célula y explica las relaciones entre genotipo, medio ambiente y evolución, que definen el fenotipo de cada individuo.

Efectos ambientales y epigenética. Permanentemente estamos expuestos a ataques de factores ambientales que inducen en nuestras células cambios moleculares que pueden pasar desapercibidos, pero de los cuales se guarda una memoria acumulativa que termina por producir modificaciones epigenéticas, que regulan la expresión y funcionamiento del genoma. La luz ultravioleta, radiaciones, fármacos, procesos infecciosos, cambios de temperatura, humo del cigarrillo, contacto ocupacional con metales como zinc, cadmio, plomo, arsénico y níquel son algunos de los factores ambientales que modifican el epigenoma.

Carencia en la alimentación de donantes de grupos metilos (Vitamina B12, ácido fólico, metionina, colina) en el periodo posnatal, pueden inducir cambios epigenéticos que son heredables.

Evolutivamente, el vivir en zonas endémicas para malaria, polio, sarampión y fiebre de Lassa, ha inducido modificaciones genéticas que confieren cierto grado de resistencia a esas afecciones.

Hoy se cree que las experiencias traumáticas de la niñez pueden, por mecanismos epigenéticos, inducir cambios en el cerebro, responsables de modificaciones en el comportamiento.

17-X MECANISMOS DE LOS CAMBIOS EPIGENÉTICOS

Las marcas epigenéticas se generan por tres mecanismos diferentes: metilaciones del ADN, acetilaciones de histonas y cambios en la estructura

de la cromatina. En conjunto constituyen las “características adquiridas que se heredan”. Facilita la comprensión de la interacción genética-epigenética, considerar al genoma como un *hardware* y a la epigenética como el *software*.

Veamos cómo se generan estas modificaciones.

Metilación de la citosina del ADN

Es la alteración más estudiada hasta el momento. Consiste en la adición de un grupo metilo del donador de metilo S-adenosilmetionina a la citosina en el CpG. La metilación de la citosina del ADN se efectúa por acción de la enzima metiltransferasa del ADN. En una célula normal las secuencias genómicas repetitivas están altamente metiladas, la mayoría de las islas CpG no están metiladas, lo cual permite la expresión de los genes cuando se hacen presentes los activadores de la transcripción (figura 17-2).

En la figura 17-3 se ilustran los mecanismos por los cuales la metilación inhibe la transcripción.

Una familia de moléculas conocidas como **sirtuinas**, producidas por genes SIR (*Silent Information Regulator*), cumplen un papel importante en la regulación de la metilación del ADN y en la acetilación de algunas histonas y actúan como sensores de estímulos ambientales.

Acetilación de las histonas

Es el mecanismo por el cual las histonas adquieren grupos acetilo en los aminoácidos de cadenas laterales que están en contacto con el ADN. La acetilación se da específicamente en el aminoácido

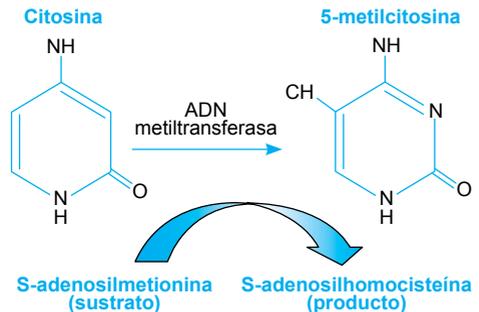


Figura 17-2. Metilación de la citosina. La ADN metiltransferasa cataliza la transferencia de grupos metilo del sustrato S-adenosilmetionina a la citosina, produciendo 5-metilcitosina y S-adenosilhomocisteína.

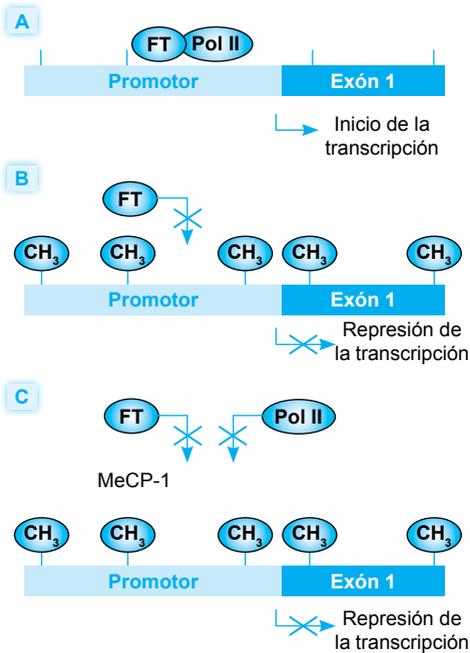


Figura 17-3. Mecanismos de represión transcripcional mediada por citosinas. A. En ausencia de metilación, la región promotora está permisible a la unión del factor de transcripción (FT) y de la RNA polimerasa II (Pol II) para iniciar el proceso de transcripción. B. La presencia de 5 metilcitosina en el promotor inhibe la unión de los factores de transcripción, como AP-2, E2F y NFκB. C. El represor transcripcional específico MeCP-1 interactúa con la 5 metilcitosina e interfiere igualmente con la unión de los FT y la Pol II a la secuencia blanco.

“lisina” en la región N-terminal de las histonas H3 y H4 en las porciones centrales de los nucleosomas; esta reacción es catalizada por la enzima acetilasa de histonas y su efecto final es limitar las interacciones entre H3 y los residuos ácidos de las histonas H2A y H2B, favoreciendo la apertura de la cromatina y por lo tanto el aumento en la expresión génica. De otro lado, cuando la cromatina se condensa es por la desacetilación de las lisinas. Esto lo llevan a cabo las desacetilasas de histonas (HDAC).

Los procesos de metilación y acetilación trabajan de manera sinérgica.

Modificación en la estructura de la cromatina

Cambios en la estructura de la cromatina en los nucleosomas es un factor regulador de la expresión

génica, y junto con la metilación del ADN y la acetilación de las histonas, proporcionan el control de la misma. La cromatina abierta o eucromatina es señal de expresión génica y da accesibilidad al aparato de transcripción a las zonas promotoras de los genes. La cromatina cerrada o heterocromatina, se asocia frecuentemente con la represión de la transcripción (figura 17-4).

17-XI EPIGENÉTICA Y SISTEMA INMUNE

Tanto los LsT como los LsB sufren un proceso de maduración y transformación que es mediado por factores de transcripción y por la activación o represión de diferentes genes controlados por factores epigenéticos.

Una falla en la homeostasis epigenética de los LsT o LsB puede conducir a la expresión anormal de genes responsables de afecciones autoinmunes. La accesibilidad de los genes para el receptor de célula T (TCR) y para el las células B (BCR), influye en el repertorio que presentan dichos receptores.

Niveles exagerados de metilación del ADN estimulan el desarrollo de LsT autorreactivas y, por lo tanto, de procesos autoinmunes. Inhibidores exógenos de la metilación de estos Ls, como procainamida (medicamento usado en arritmias cardíacas) e hidralazina (medicamento usado en crisis hipertensivas) provocan una enfermedad tipo lupus eritematoso sistémico (LES) o coinciden con varias de las manifestaciones clínicas del LES idiopático. Estos medicamentos causan expresión anormal de genes claves en autoinmunidad y reducen la cantidad de LsTCD4 y posiblemente también disminuyan la producción de LsTregs.

La hipometilación de LsT *in vivo* causa producción de anticuerpos anti-ADN mediante la estimulación de los LsB, con implicaciones letales para macrófagos y en general para células presentadoras de antígenos (APCs). Estos efectos pleiotrópicos sobre la respuesta inmune se explican, en parte, por niveles alterados en las moléculas de adherencia y por una depuración de cuerpos apoptóticos, debido al bajo número de APCs.

La metilación y desmetilación del ADN juegan un papel primordial en la regulación epigenética de la inmunidad adquirida, una de cuyas características es la de mantener un ritmo conti-

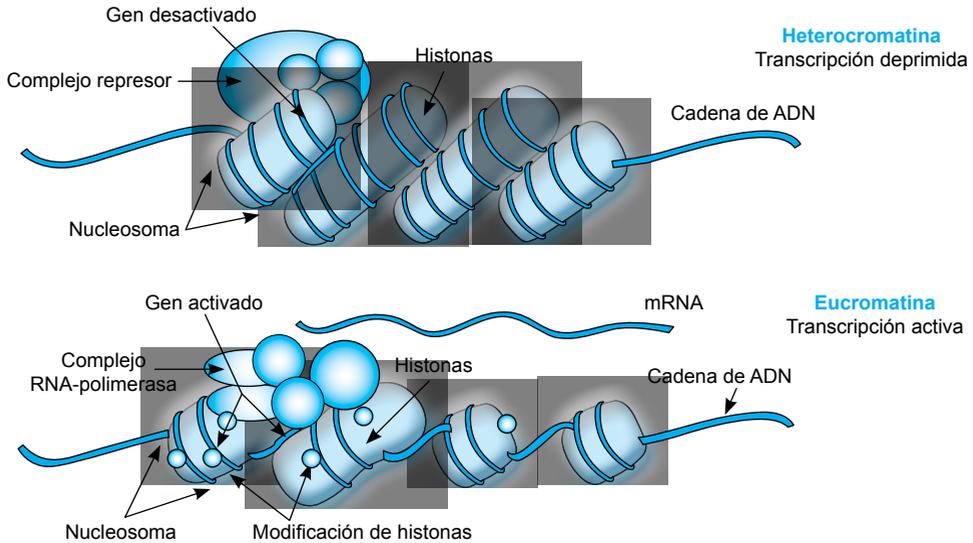


Figura 17-4. Modificación de la estructura de la cromatina. Los nucleosomas se separan durante la remodelación de la cromatina para aumentar el acceso de los factores de transcripción a las zonas promotoras de los genes y por lo tanto se activa la transcripción. El ADN se transcribe en RNA para luego producir proteínas.

nuo de renovación y diferenciación, conservando simultáneamente memoria de los encuentros previos con diferentes Ags.

La revolución del bisulfito

La principal característica que ha posibilitado los estudios de metilación del DNA, es su afinidad por el bisulfito de sodio. El bisulfito tiene la propiedad de unirse a la citosina (sin metilación) o a 5-metil citosina por un proceso de deaminación y convertirlo en uracilo y timina, respectivamente. Técnicas de biología molecular para analizar loci individuales como la PCR y clonación, no permiten detectar el grado de metilación de una secuencia dada, por lo tanto, se conoce la información genética pero la epigenética se pierde, porque queda en el genoma original, información que sí puede obtenerse por medio del bisulfito, cuyo fundamento se aprecia a continuación.

17-XII EPIGENÉTICA Y ENFERMEDAD

Autoinmunidad. El hecho de que la frecuencia de algunas enfermedades autoinmunes se incre-

mente con la edad parece estar relacionado con una acumulación de cambios epigenéticos inducidos por factores ambientales.

La afección más estudiada desde este punto de vista es el lupus eritematoso sistémico, tanto el idiopático como el inducido por fármacos. Los estudios en grupos familiares han puesto en evidencia el riesgo inducido por varios loci genéticos. Pero la falta de una completa concordancia en gemelos idénticos y el hecho de que en determinados individuos algunas drogas pueden inducir un tipo de lupus y que la luz ultravioleta es un factor de agravación o reactivación de esta enfermedad, habla a favor de la influencia de factores ambientales que deben estar controlados por cambios epigenéticos que alteran la funcionalidad de los Ls, especialmente los LsT.

Unos 100 fármacos diferentes pueden inducir la producción de Acs antinucleares. Se destacan la procainamida y la hidralazina que son inhibidores de la metiltransferasa 1 del ADN. Alteraciones en la metilación de tres genes, *ITAGAL*, *TNFSF7* Y *PRFI*, parecen ser responsables del desarrollo del lupus, enfermedad en la cual hay una marcada hipometilación del ADN.

La artritis reumatoide también se asocia con hipometilación del ADN de los LsT, pero el mecanismo íntimo no se ha esclarecido.

Epigenética y cáncer

Hoy se considera que el cáncer no solo es una afección poligénica, sino que además tiene un alto contenido epigenético con hipometilación de los promotores de genes que participan en el ciclo celular, apoptosis, adherencia celular y respuestas hormonales.

En el desarrollo de un cáncer el evento más temprano es una hipometilación del genoma.

Varios miRNA actúan en el desarrollo de diferentes tipos de leucemias, linfomas y mielomas y de otros tipos de cáncer. Así por ejemplo el silenciamiento epigenético del miR-124 se asocia con la activación del oncogén *CDK6*.

El genoma de las células cancerosas pierde del 20% al 60% de contenido de su 5-metilcitosina si se compara con las células normales. Esta pérdida de grupos metilos se debe primordialmente a la hipometilación de las regiones de codificación y de los intrones de los genes y de la demetilación de las secuencias repetitivas que representan del 20% al 30% del genoma humano. La hipometilación es un fenómeno temprano en el desarrollo de un cáncer y se acumula con el avance del tumor. Hay además una hipermetilación de las islas CpG asociadas con la región promotora de los genes supresores de tumores.

17-XIII TERAPIA EPIGENÉTICA

Los microRNA están demostrando ser los principales factores genéticos que controlan la programación de las células. Son “*switches genéticos*” que detectados oportunamente, pueden facilitar el predecir la aparición de una enfermedad y tomar las medidas preventivas o correctivas que retarden o atenúen sus manifestaciones clínicas.

A diferencia de las alteraciones genéticas que son irreversibles, las epigenéticas se pueden revertir. Por otra parte la hipermetilación de los genes supresores de tumores puede llegar a convertirse en una importante arma terapéutica. Hay ya aprobados para uso clínico dos inhibidores de la metilación, **vidaza** y **decitabine**, que

se emplean en el tratamiento de mielodisplasias (figura 17-5).

La epigenética abre nuevas alternativas de terapia de cáncer y de diferentes enfermedades por la posibilidad de emplear métodos de desmetila-

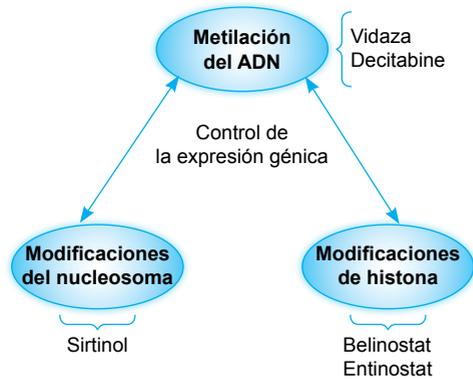


Figura 17-5. Epigenética y terapia epigenética contra el cáncer. Se ilustran los tres principales componentes epigenéticos que están implicados en el control de la expresión génica. Algunos de los medicamentos son de uso común en esta enfermedad o están en investigación en ensayos clínicos.

Tabla 17-1 Medicamentos epigenéticos

Blanco	Medicamento	Fase clínica
Metilación del ADN	5-azacitidina	Fase I/II/III
	5-Aza-2'-deoxicitidina	Fase I/II/III
	FCDR	
	Zebularina	
	Procainamida	
	EGCG	Fase I
	Psammaplin A	
Deacetilasas de histonas	Oligómeros anti-sentido	Fase I
	Acido fenilbutírico	Fase I/II
	SAHA	Fase I/II
	Depsipéptido	Fase I/II
	Ácido valproico	Fase I/II

EGCG: epigallocatequina-3 galato; **FCDR:** 5-fluoro-2' deoxicitidina; **SAHA:** ácido suberoilanolide hidroxámico.

ción del ADN y de inhibidores de la deacetilasa de histonas. La industria farmacéutica está evaluando drogas que inhiben la deacetilación de las histonas para el tratamiento del Alzheimer.

El hecho de que varias enfermedades como AR, infecciosas y cáncer tengan una gran influencia epigenética, ha llevado a pensar en nuevas estrategias terapéuticas, dando lugar a una nueva rama de la medicina, conocida como “terapia epigenética”. Aquellos agentes que alteran el estado de hipermetilación/hipometilación están siendo evaluados para tratamientos (tabla 17-1).

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **J Craig Venter.** Life at the Speed of Light, from the Double Helix to the Dawn of Digital Life, Viking New York 2014.
- *** **Quintana-Murci L and Clark AG.** Population genetic tools for dissecting innate immunity in humans. *Nat Rev Immunol*, 13: 280-93, 2013.
- *** **Castiblanco J, Arcos-Burgos M, Anaya JM.** Introduction to genetics of autoimmune diseases. Capítulo 16 de Autoimmunity Anaya JM, et al. Universidad del Rosario, Bogotá 2013.
- *** **Ji H, and Hershey GKK.** Genetic and epigenetic influence on the response to environmental particulate matter. *J. Allergy Clin Immunol*, 129: 33-41, 2012.
- ** **Akbar AN and Henson SM.** Are senescence and exhaustion intertwined or unrelated processes that compromise immunity. *Nat Rev Immunol*. 11: 289-95, 2011.
- *** **Djebali S et al.** Landscape of transcription in human cells. ENCODE report that to date, Sept. 2012, tres cuartas partes del genoma humano puede ser transcrito. *Nature*, 489: 101-8, 2012.
- ** **Sanyal A, Lajoie BR, Jain G and Dekker J.** The long-range interaction landscape of gene promoters. *Lancet*, 489: 109-15, 2012.
- ** **Brooks WH.** Mechanisms and Pathophysiology of Autoimmune Disease. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 42: 1-4, 2012.
- ** **Ji H, and Hershey GKK.** Genetic and epigenetic influence on the response to environmental particulate matter. *J. Allergy Clin Immunol*, 129: 33-41, 2012.
- *** **ENCODE Project Consortium.** An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 489: 57-74, 2012.
- *** **Gómez JE.** Patrones de la organización de los genes en el AND: anatomía molecular. Capítulo 6 de Biología molecular: principios y aplicaciones, Gómez JE, González A, Castañón JC y Patarroyo MA., CIB, Medellín, Colombia, 2011.
- ** **Libert C, Dejager L and Pinheiro I.** The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nature Reviews Immunology*, 10: 594-604, 2010.
- *** **Stark LA and Pompei K.** Making Genetics Easy to Understand. [Http://learn.genetics.utah.edu/](http://learn.genetics.utah.edu/) (programa docente ganador de un premio especial).
- *** **Feero WG, Guttmacher AE and Collins FS.** Genomic Medicine—An Updated Primer. *NEJM*. 362: 2001-11, 2010.
- *** **Manolio TA.** Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease. *NEJM*, 363: 166-76, 2010.
- *** **Collins FS.** The Language of Life. Haper-Collins Publishers, 2010.
- ** **Trygve O, Tollefsbol.** Epigenetics of Aging. Springer, 2010.

*Beatriz Aristizábal B.
William Rojas M.
Luz Elena Cano R.*

*Luis Miguel Gómez O.
Damaris López H.*

18-I INTRODUCCIÓN

En los laboratorios clínicos se dispone de numerosas técnicas de laboratorio para determinar las causas más comunes de las fallas o alteraciones en los mecanismos de respuesta inmune. Adicionalmente, en los de investigación, se puede evaluar en mayor detalle el funcionamiento de una célula, de un sistema, la ausencia o alteración en la expresión de una citoquina o de una enzima, o detectar anomalías en un mecanismo específico, por medio de pruebas de biología molecular. Los estudios genéticos están revolucionando la evaluación inmunológica, gracias a ellos se puede predecir que afecciones autoinmunes o malignas puede llegar a desarrollar una persona, seleccionar el tratamiento más adecuado en cada caso. Están ayudando a personalizar los tratamientos.

18-II EVALUACIÓN DE LA INMUNIDAD INNATA

Para evaluar la inmunidad innata es necesario cuantificar y evaluar las células del sistema inmune, cuantificar el número, subpoblación, fenotipo y sus respuestas a la quimiotaxis, fagocitosis, y participación en inflamación, así como los sistemas del complemento, coagulación y de las quininas, las proteínas de fase aguda como proteína C reactiva (CRP) diferentes citoquinas, y PRRs.

18-II-A RECUENTO DIFERENCIAL Y MORFOLOGÍA DE LAS DIFERENTES CÉLULAS

Un leucograma y un extendido de sangre periférica permiten detectar anomalías como ane-

mias hemolíticas, leucopenias y agranulocitosis, trombocitopenias y leucemias.

18-II-B EVALUACIÓN DE LA QUIMIOTAXIS

Con el empleo de la **Cámara de Boyden** se mide la respuesta migratorias de los PMNs frente a un estímulo quimiotáctico.

Prueba de la agarosa. Sobre una capa de agarosa colocada en una caja de petri se perforan 3 orificios equidistantes uno del otro. En el del central se deposita la suspensión de células del paciente en estudio y en los laterales la sustancia quimioattractante y el *buffer* control. La distancia de migración de las células hacia el pozo que contiene la sustancia quimioattractante es comparada con la distancia de migración de las células hacia el pozo con el buffer control.

Ventana cutánea de "Rebuck". Es una prueba que permite establecer si la llegada de PMNs y de MøS ocurre en el momento adecuado y en la cantidad y frecuencia adecuada.

18-II-C EVALUACIÓN DE LA FAGOCITOSIS

Es necesario cuantificar el número de PMNs y de MøS, así como su funcionalidad.

El recuento de glóbulos blancos. La presencia de un adecuado número de neutrófilos no es garantía absoluta de que ellos estén cumpliendo la

función de defensa. Existen varias técnicas para detectar el índice de fagocitosis. Una de ellas es la medición de la **quimioluminiscencia** que se basa en la medición de cantidad de radiación electromagnética que emiten los PMNs después de la ingestión de microorganismos.

18-II-D EVALUACIÓN DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Actividad hemolítica total. Ante la sospecha de una alteración en este sistema, debe hacerse una determinación por la técnica conocida como CH50. Si ésta se encuentra disminuida, indica que el sistema ha sido activado.

Dosificación individual de factores. Las determinaciones de más uso en la clínica, en el estudio de enfermedades autoinmunes y en monitoreo de los rechazos de trasplantes, son las de los factores C3 y C4. En laboratorios de investigación se pueden medir cada uno de los veinte componentes diferentes del sistema. Su dosificación se hace normalmente por la técnica de inmunodifusión radial.

18-II-E EVALUACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

Eritrosedimentación. Es un índice inespecífico, sobre la existencia de inflamación, que no orienta ni sobre la localización o causa. Un valor normal descarta una infección bacteriana.

Dosificación de la proteína C reactiva. Es una prueba inespecífica de inflamación. Mide la concentración de una proteína en suero conocida como “proteína C reactiva” que es producida por el hígado y cuyos niveles se incrementan notoria y rápidamente durante episodios de inflamación aguda.

Prueba de liberación de la histamina. Evalúa, por las técnicas de Osler y Camphell, la degranulación de los Mas y Bas.

18-III EVALUACIÓN DE LA INMUNIDAD CELULAR ADQUIRIDA

18-III-A EVALUACIÓN DE LOS LINFOCITOS

Extendido de sangre. Este simple examen puede dar un primer indicio, bien sea porque permite establecer la ausencia, disminución o incremento de linfocitos o alteraciones en su morfología. La presencia de un número aparentemente normal no excluye un defecto funcional en ellos, pero su ausencia o disminución ponen de inmediato en alerta sobre la presencia de una inmunodeficiencia específica.

Recuento total de linfocitos en sangre periférica. Menos de 1.000 Ls por mm³ indica deficiencia. Un incremento en el número indica infección o proliferación maligna.

Estudio de subpoblaciones de linfocitos. Es necesario dar los siguientes pasos:

- La separación de los linfocitos** de las demás células sanguíneas, lo cual se logra por medio de centrifugaciones por densidad diferencial, para lo cual se emplean concentraciones variables de Ficoll- Hpaque (figura 18-1).
- Marcar las diferentes subpoblaciones** por medio de los AcsMcs marcados con fluorocromos (fluoresceína, rodamina, etc.) contra las diferentes moléculas CDs que caracterizan las distintas subpoblaciones de Ls (tabla 18-1).

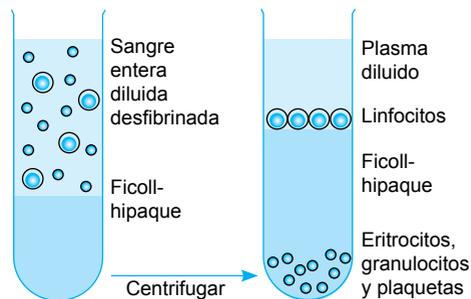


Figura 18-1. Separación de linfocitos. La centrifugación en gradientes de Ficoll-hipaque permite que en la capa superior queden los linfocitos.

Tabla 18-1. Marcadores de membrana de las distintas células.

Marcador	Célula
CD14+ CD3-	Monocitos
CD14+ receptor de manosa	Macrófagos
CD11c+ HLADR+	Célula dendrítica mielóide
CD123+ HLADR+	Célula dendrítica plasmocitoide
CD123- IgE-	Neutrófilos
CD123+ IgE+	Basófilos
CD123- IgE+	Eosinófilos
CD21+ CD19+	LB
CD3+ CD4+	LT ayudador
CD3+ CD8+	LT citotóxico
CD3- CD16+ CD56+	NK

c. Citometría de flujo. técnica de análisis celular de parámetros múltiples que se basa en pasar una suspensión de células de una en una, por delante de un haz de láser focalizado. El impacto de cada célula con el rayo de luz produce señales que corresponden a diferentes parámetros celulares y que son captados por distintos detectores (figura 18-2). Estos convierten dichas señales en electrónicas que posteriormente serán digitalizadas para permitir cuantificar el número de los diferentes Ls.

Los valores aproximados para las principales subpoblaciones de Ls son:

- CD3+ 60% a 75%
- CD4+ 60% a 70%
- CD8+ 20% a 30%
- γδ 5% a 10%
- LsB CD22+ 8% a 15%
- NKs CD16+ 7% a 15%

Clasificación del grado de desarrollo de los Ls. Con AcsMcs que reconozcan los diferentes CDs, presentes en la membrana de los Ls y Mø, es posible determinar el grado de desarrollo o madurez de las diferentes células. Es útil en la clasificación de las leucemias por las implicaciones pronósticas y de tratamiento que tienen el poder establecer el grado de maduración de los Ls.

Evaluación de las células NKs. Para cuantificarlas, las NKs se pueden separar de otras células mononucleares de sangre periférica por gradientes de Ficoll-Hypaque y por medio de AcsMcs contra CD16, CD56, CD57.

18-III-B ESTUDIO DE CITOQUINAS

Detección de citoquinas y su cuantificación. Existen juego de reactivos comerciales que permiten detectar y cuantificar cada una de las diferentes citoquinas.

18-III-C EVALUACIÓN DE LA INMUNIDAD HUMORAL ADQUIRIDA

Se hace acudiendo a diferentes métodos para cuantificar las inmunoglobulinas, o evaluar las reacciones Ag-Ac. Un 20% de las proteínas plasmáticas son inmunoglobulinas.

Medición de las diferentes clases de inmunoglobulinas. Se hace por medio de la electroforesis que permite poner en evidencia alteraciones muy marcadas en deficiencias de alguna de ellas. Alteraciones importantes de IgE e IgD pueden pasar desapercibidas por este procedimiento (figura 18-3).

Inmunoelectroforesis (IEP). Es una técnica que pone en evidencia la falta de una clase determinada de Ig (figura 18-4).

Dosificación individual de Igs G, A, y M. La cuantificación de la IgM específica contra Ags bacterianos sirve para determinar si hay una infección aguda. Su presencia en el cordón umbilical denota e hubo una infección en la vida intrauterina del feto. La cuantificación de los diferentes Acs contra los virus de las hepatitis A y B, permite, en los casos de ictericia, hacer el diagnóstico diferencial entre la clase de hepatitis, el estado de inmunidad y la fase de desarrollo o complicación de la infección.

Dosificación de la IgE. Esta Ig es citofílica, sus concentraciones plasmáticas son pequeñas y no do-

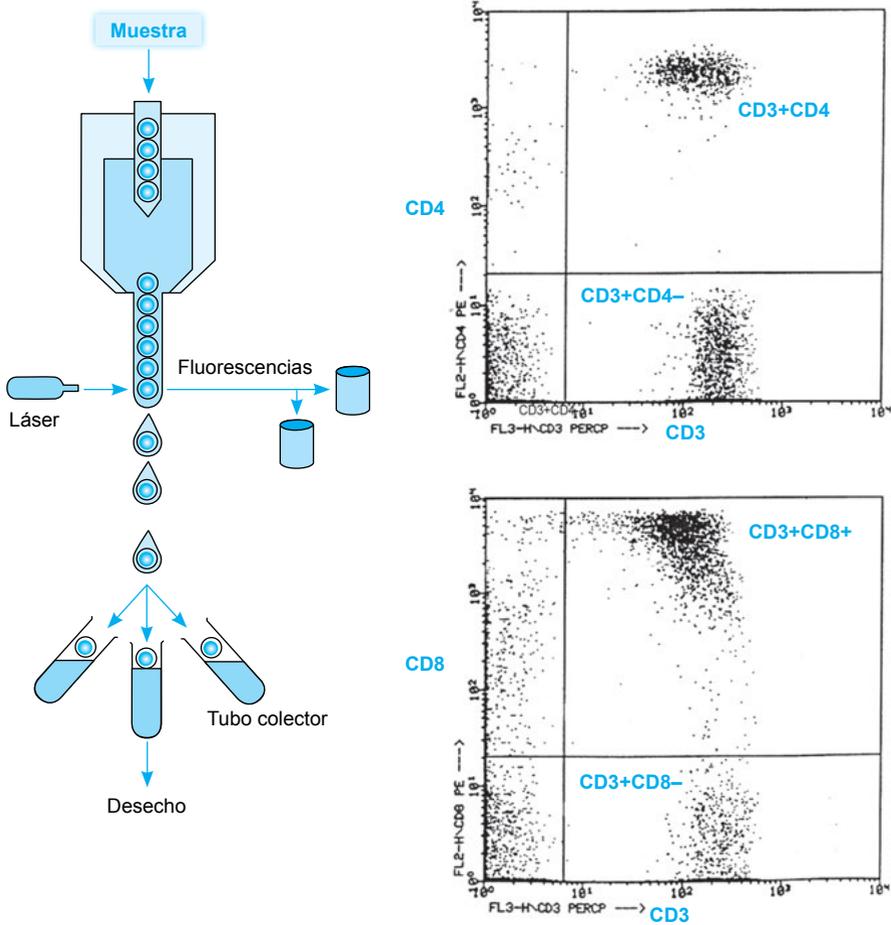


Figura 18-2. Citometría de flujo. A la izquierda, aparece el sistema de separación de las células que han sido marcadas y cuya lectura se hace por la fluorescencia según el antígeno de membrana marcada. Al pasar la suspensión de L por una columna, que en su parte inferior es sometida a rayos láser, de acuerdo con la carga eléctrica del colorante empleado, los diferentes L, son desviados a tubos colectores. A la derecha se observa el aspecto de la separación de los CD4+ y CD8+.

sificables por la inmunodifusión radial por lo cual es necesario acudir a la **nefelometría**, procedimiento que se basa en la dispersión de una radiación que atraviesa las partículas.

Evaluación de las reacciones antígeno anticuerpo

Los métodos *in vitro* buscan, en primer lugar, identificar si hay o no un Ac, y en segundo lugar



Rosalba Yalow. Premio Nobel 1977. Sus estudios sobre las reacciones Ag-Ac la llevaron a desarrollar las técnicas de radioinmunoensayo.

cuantificarlo. Se le puede detectar por medio de las pruebas que se detallan a continuación.

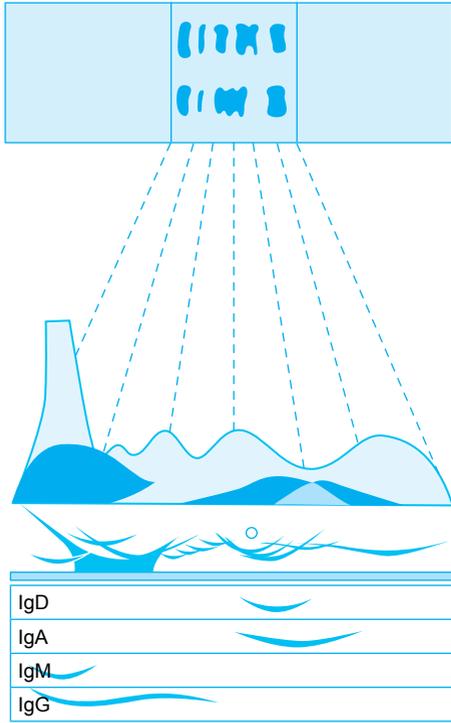


Figura 18-3. En la electroforesis común se suman las diferentes inmunoglobulinas, en tal forma que únicamente la ausencia de todas ellas, o la carencia de IgG, puede ser evidenciada por este procedimiento. En la parte inferior aparecen las bandas por inmunodifusión, dando una forma característica para cada Ig.

Reacciones de precipitación. Son las que ocurren entre moléculas de un Ag soluble y el Ac correspondiente (figura 18-5).

Inmunodifusión doble (Ouchterlony). Permite la detección de complejos Ac-Ag específicos y la evaluación de su reacción cruzada (figura 18-6). Un patrón de bandas de **identidad** indica que ambos sueros tienen Acs contra el mismo determinante antigénico (idénticos). El patrón de **no identidad** indica que ambos sueros presentan Acs especiales pero dirigidos contra diferentes epítopes del Ag, y el tercer patrón de **identidad parcial** indica que ambos sueros presentan Acs contra epítopes relacionados pero no idénticos.

Inmunoelectroforesis

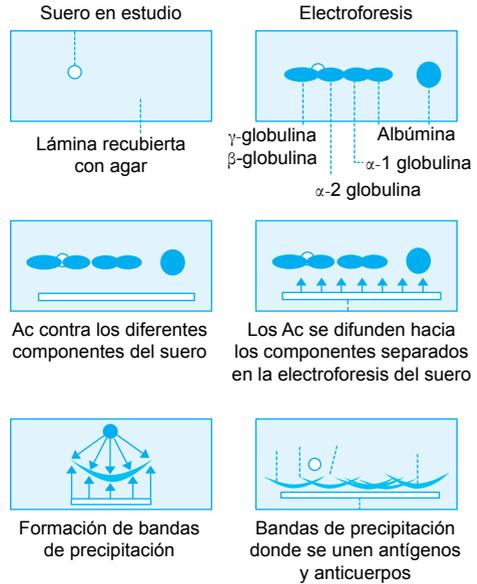


Figura 18-4. Para efectuar la inmunoelectroforesis es necesario hacer, primero, una electroforesis, luego, depositar paralelamente a la banda de electroforesis un suero que contenga Acs contra las distintas Igs. Las Igs y los Acs contra ellas (que se aplican en el suero) se atraen mutuamente y en las zonas de contacto se precipitan como complejos Ag-Ac, formando bandas de precipitación características para cada Ig.

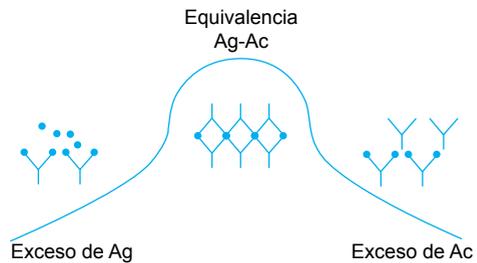


Figura 18-5. Precipitación por reacción Ag-Ac. A la izquierda, exceso de Ag. Al centro reacción equivalente de Ag y Ac. A la derecha, exceso de Ac.

Inmunodifusión radial simple (SRID, Manzi- ni). Se usa para cuantificar Acs. El suero que se sospecha los contiene se coloca en los pozos y se usa el gel que contiene el Ag. El Ac se difunde has-

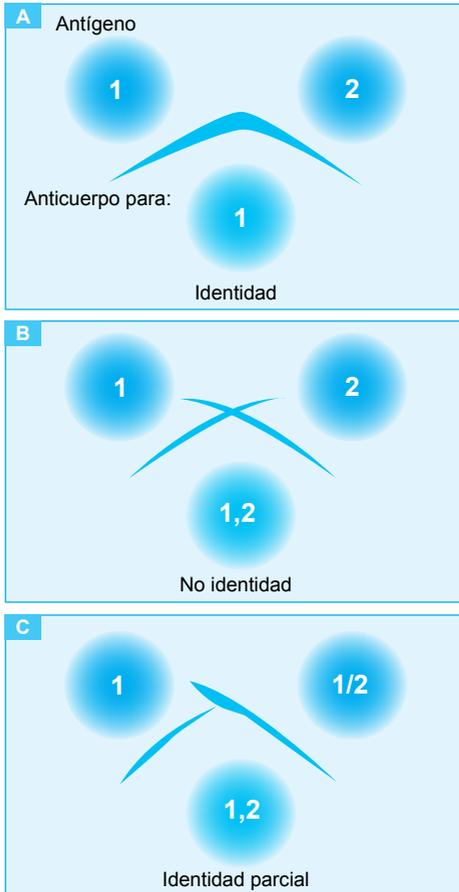


Figura 18-6. Método de inmunodifusión doble o de Ouchterlony. En el pozo central se deposita un determinado Ag soluble contra el cual se quieren detectar Acs específicos en sueros de pacientes. Los sueros se depositan en los pozos periféricos, dos son controles positivos que presentan Acs y en los otros se depositan los de los pacientes. La **figura A** muestra el suero 1 con una banda de precipitación que presenta reacción de identidad con el control; la **figura B** de no **identidad** y la **figura C** de **identidad parcial**.

ta formar un anillo de precipitación alrededor del del Ag. El área del anillo es proporcional a la concentración de Ac. El Ag puede ser medido de forma similar usando un gel con el Ac (**figura 18-7**).

Aglutinación. Cuando la acción del Ac está dirigida a un Ag que está en la superficie de células o

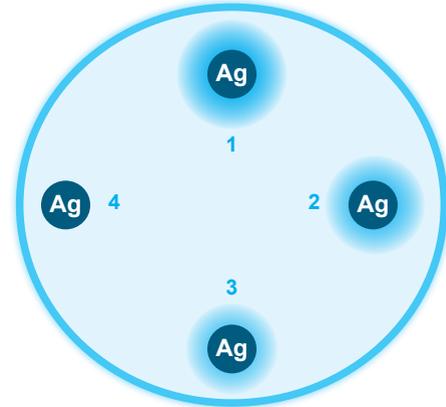


Figura 18-7. Inmunodifusión radial. Se incorpora Ac a la fase sólida de una placa de agar, en los pozos se depositan los sueros de pacientes en los cuales se quiere identificar y cuantificar la presencia de Ag. En este ejemplo, la IgG obra como Ag y en el agar hay Ac contra IgG humana producidos en conejos. El tamaño del halo indica la cantidad aproximada de IgG presente en cada suero. Pozo 1 cantidad normal de IgG, en los pozos 2 y 3 cantidad disminuida. El 4 es negativo (no hay IgG).

hacen parte de membranas de microorganismos, el Ac produce la agregación de las diferentes células dando lugar al fenómeno llamado aglutinación. La reacción suele ser más visible cuando el Ac es tipo IgM que cuando es IgG. Es una reacción útil en el diagnóstico del tifo exantemático, y para la fiebre tifoidea. Lo es igualmente útil para la clasificación de los grupos mayores de los glóbulos rojos, sistema ABO y sistema Rh.

Prueba de Coombs. Es una prueba de hemaglutinación que detecta Acs contra los glóbulos rojos.

Detección de Ags y de Acs.

La identificación de Ag por medio de un Ac, permite su detección y cuantificación aun en muestras en las cuales se encuentran en muy pequeñas cantidades que dificultan hacerlo por medios químicos. A su vez si se dispone de un Ag puro, es factible detectar un Ac contra éste en muestras de sangre o en tejidos. Son varias las pruebas disponibles para estos propósitos.

Prueba de las citotoxinas. Esta técnica, permite la detección e identificación de un Ac específico por la lisis de células blanco en presencia del complemento. Al poner en incubación, con complemento, células y el Ac contra su membrana, se produce la activación del mismo, y en consecuencia, alteraciones en la membrana de las células, la cual se hace permeable. El aumento de la permeabilidad puede ser puesto en evidencia al introducir al sistema un colorante que, en caso positivo, es decir, que haya habido activación del complemento y alteración de la membrana de la célula, penetre en ésta y podrá ser evidenciado al microscopio. El colorante más empleado es el azul de tripano.

Radioinmunoanálisis (RIA). Se usa para detectar Ags o Acs usando reactivos radiomarcados. Es una prueba muy sensible pero contaminante del medio ambiente (figura 18-8).

Ensayo inmunoenzimático (ELISA). Se usa para detectar Acs o Ags. Es una prueba análoga al radioinmunoanálisis (RIA) pero en la cual se sustituye el isótopo radioactivo por una enzima, como peroxidasa y fosfatasa. El Ag es absorbido en una fase sólida y se añade el Ac a probar, el cual es detectado usando un Ac tipo IgG marcado con la enzima. Para el revelado se usan sustancias cromogénicas. La densidad óptica de la solución se mide después de un período definido. Esta densidad óptica es proporcional a la cantidad de enzima, la cual a su vez se relaciona con la cantidad de Ac probado. Comparado con RIA, esta prueba tiene la ventaja de ser más estable, pero usualmente es menos sensible. Hay pruebas de ELISA de varias clases como se puede apreciar en la figura 18-9.

Anticuerpos fluorescentes. Cuando el Ac no puede ser puesto en evidencia por los sistemas directos de precipitación, aglutinación o fijación del complemento se puede acudir a los Acs fluorescentes. Esta técnica es más sensible y permite detectar pequeñas cantidades del Ac que se haya fijado a células o tejidos o que estén en solución (figura 18-10).

Fijación del complemento. Muchas reacciones Ag-Ac tienen la característica de activar el comple-

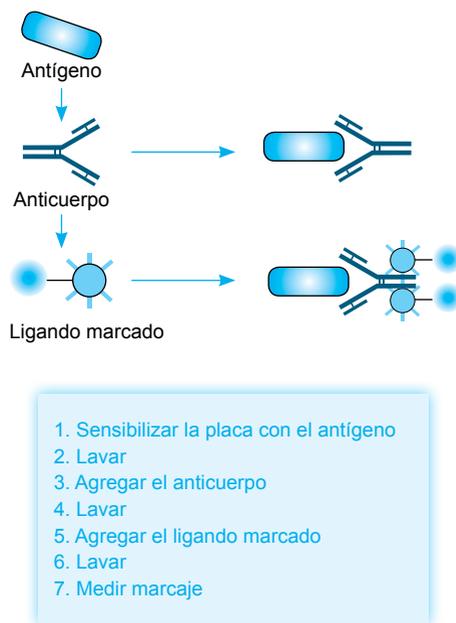


Figura 18-8. Radioinmunoensayo.

mento, y éste lesiona y destruye la célula o microorganismo que obra como Ag. Las reacciones Ag-Ac, en las cuales se utiliza o activa el complemento, no producen ninguna manifestación visible de por sí. Se requiere el empleo de un sistema indicador, que consiste en glóbulos rojos de carnero y Acs contra estos glóbulos. Este Ag y estos Acs al reaccionar activan el complemento. Con el empleo de este indicador, si en una reacción Ag-Ac es activado el complemento, éste será consumido en la primera reacción, y por lo tanto no tendrá lugar la lisis en el sistema indicador. Por el contrario, si en el suero en estudio no tiene lugar la reacción Ag-Ac, porque no existen el Ac que se sospechan o se busca, no habrá fijación o activación del complemento en la primera fase y en consecuencia, éste quedará disponible para ser activado por la reacción Ag-Ac del sistema indicador, por lo cual se producirá la lisis de los glóbulos rojos de carnero (figura 18-11). Una de las aplicaciones clínicas más importantes de la fijación del complemento es la prueba de Wassermann, empleada en el diagnóstico de la sífilis.

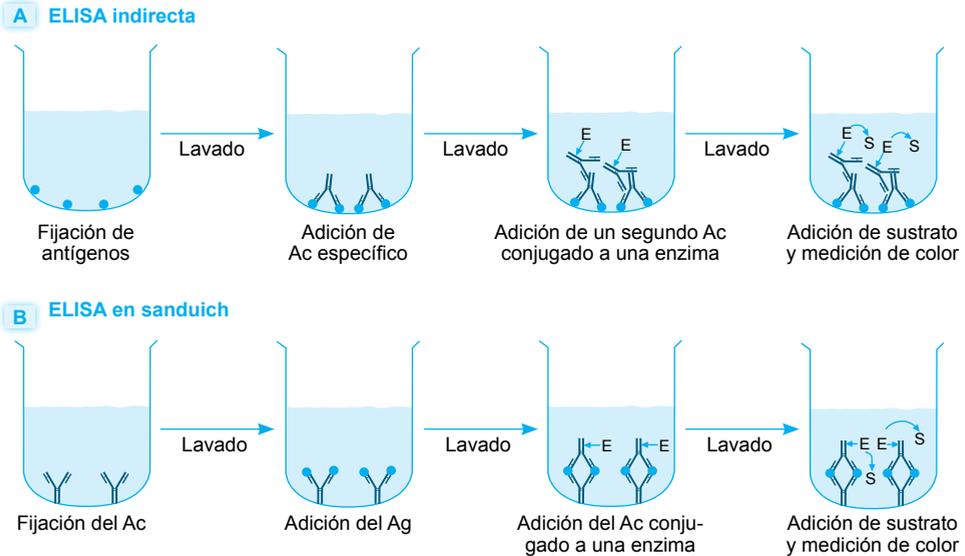


Figura 18-9. ELISA indirecta y en sándwich. Con este método se puede detectar y medir anticuerpos o antígenos presentes en una muestra de sangre.

18-IV EVALUACIÓN DEL ESTADO ALÉRGICO

Dosificación de IgE. Se mencionó antes que esta clase de Ig se mide por nefelometría.

Dosificación de IgE específica. Juegos de reactivos comerciales permiten, por radioinmunoensayo dosificar Acs de la clase IgE específicos contra diferentes alérgenos.

Recuento de eosinófilos. Se puede hacer en sangre, en secreción nasal, en esputo o por medio de coloraciones especiales en tejidos.

Intradermorreacciones. En la sección de alergias se mencionó en detalle la metodología e interpretación de esta prueba.

18-V IDENTIFICACIÓN DE MOLÉCULAS DEL MHC

Reacción en cadena de la polimerasa, PCR. Es el método empleado en la actualidad para tipificar

los Ag de la clase II. Se dispone de una amplia batería de sondas para poder efectuar la tipificación.

18-VI EVALUACIÓN DE PROBLEMAS AUTOINMUNES

La evaluación de un proceso autoinmune demanda un amplio soporte del laboratorio, para confirmar y cuantificar el estado de la afección, así como para seguir el resultado de un tratamiento determinado. Por lo tanto es necesario evaluar, en la forma ya descrita, los procesos de inflamación, del sistema del complemento e identificar por inmunofluorescencia la presencia de Acs contra determinados Ags celulares o tisulares. En algunos casos se debe dosificar Acs antinucleares, y complejos inmunes.

Determinación de Acs antinucleares. Hay varias pruebas para hacerlo que permiten establecer la presencia y cuantificar la de los distintos Acs.

Dosificación de complejos inmunes. Los complejos inmunes se pueden encontrar libres en el plasma o adheridos a los glóbulos rojos. No se dispone aún de métodos apropiados para medirlos. No obstante una buena aproximación para medir

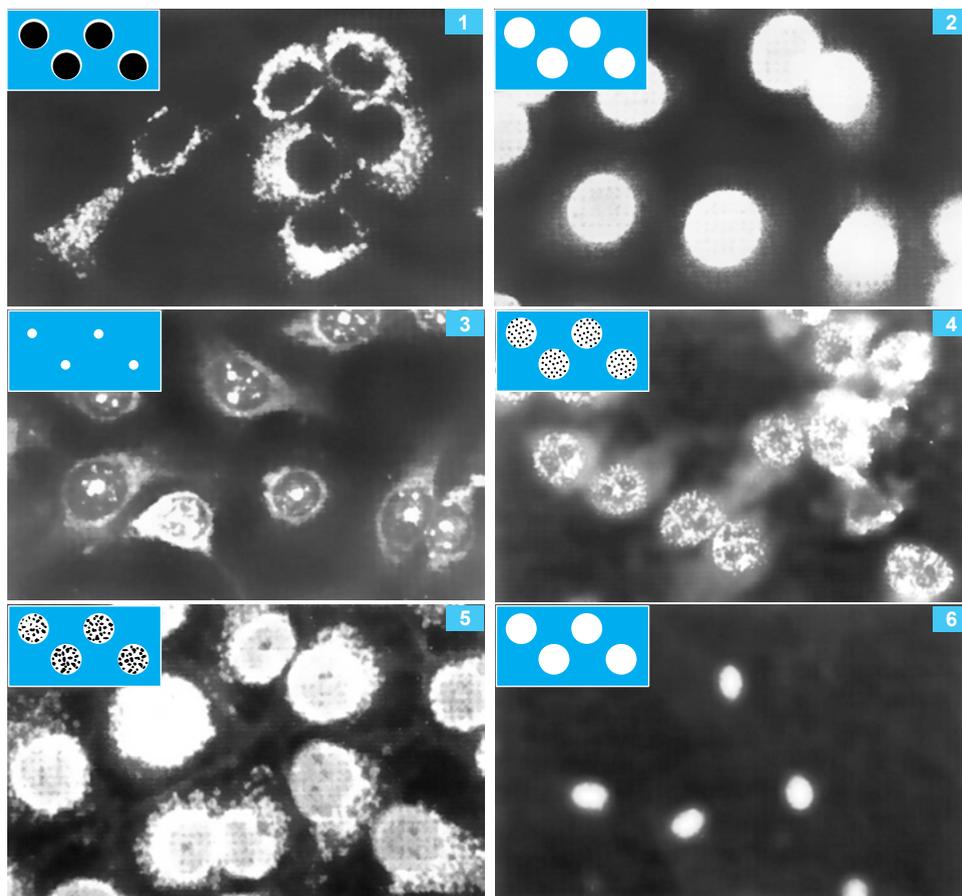


Figura 18-10. Tipos de inmunofluorescencia.

los que están libres es evaluarlos indirectamente, midiendo el C1q del complemento molécula con la cual tienen gran afinidad, o precipitándolos químicamente y midiendo luego la cantidad de IgG.

18-VII EVALUACIÓN DE PROTEÍNAS

Inmunoblot o wester Blot. Por este procedimiento se puede transferir proteínas separadas por electroforesis a una fase sólida de poliacrilamida o gel de agar e identificar el Ag por el empleo de Acs marcados (figura 18-12). Es de gran utilidad en la confirmación de los casos en los cuales los estudios por la prueba de ELISA resultan sospechosos de la presencia del VIH.

18-VIII EVALUACIONES GÉNICAS Y EPIGENÉTICAS



Kary Mullis. Premio Nobel 1993 por el descubrimiento de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Los avances en métodos de diagnóstico en genética y epigenética están modificando sustancialmente el estudio de la respuesta inmune y su relación

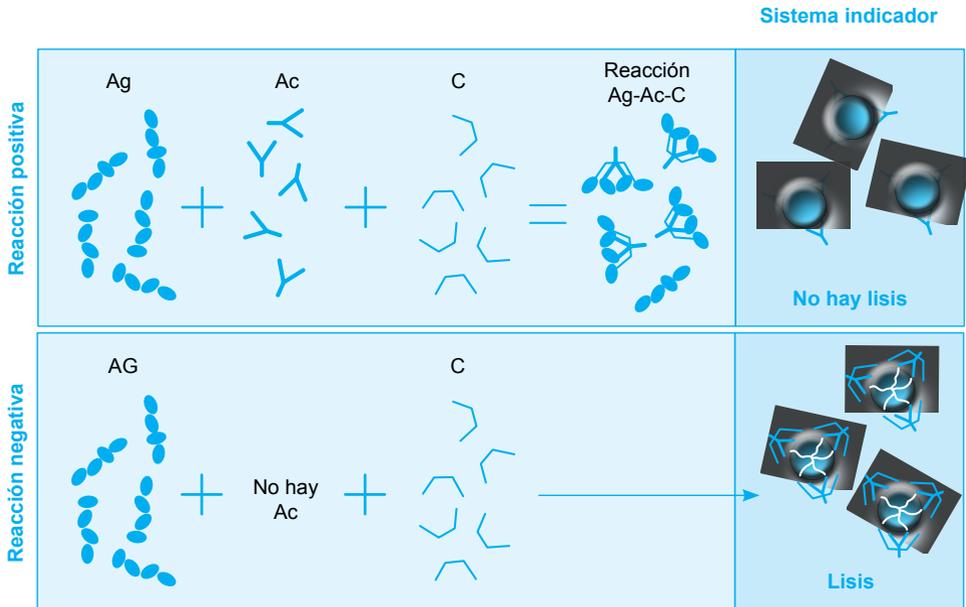


Figura 18-11. Reacción de fijación del complemento. La reacción Ag-Ac activa el complemento y lo consume, lo cual permite indagar si en un suero existe determinado Ac. Se requiere el empleo de un sistema indicador, constituido por células y anticuerpos contra ellas (glóbulos rojos de carnero y Ac contra ellos), que, en presencia del complemento, da lugar a la lisis de los eritrocitos. Así, si en el suero en estudio hay Ac contra determinado Ag que se agrega al suero, esos Ac reaccionan con el Ag y esta reacción activará y consumirá el complemento, por lo cual no habrá lisis de las células del sistema indicador. Si, por otra parte, en el suero en estudio no hay Ac, el complemento quedará libre para reaccionar con el sistema indicador, produciendo la lisis de las células o eritrocitos.

con las enfermedades. Hasta hace poco, con los cariotipos se lograba confirmar unos pocos diagnósticos sospechados por la clínica. Hoy es posible predecir, con mucho tiempo de anticipación, cuál o cuáles enfermedades pueden llegar a afectar a un individuo antes de que estas se manifiesten, lo que permite en muchos casos, tomar medidas preventivas o correctivas. Además, ya se ha iniciado la era de la terapia génica que está permitiendo “insertar un gen” que falta, reemplazar el que está anormal o silenciar al que se está sobreexpresando.

Es el futuro en la predicción, diagnóstico y pronóstico de enfermedades

Cariotipo. Permite identificar todos los cromosomas para ver si hay carencia, anomalías individuales o trasposiciones.

Microarreglos. El descubrimiento del genoma humano, permite preparar microarreglos, con los cuales se puede establecer la carencia u anomalía de uno o varios de los miles de genes que participan en los procesos inmunes o establecer cuáles se activan bajo determinadas circunstancias.

Detección de RNAs. Se pueden identificar la presencia de las diferentes moléculas de RNA (ver Epigenética, capítulo 17).

Modificaciones de histonas y acetilación del ADN. Hay disponibles ya técnicas que permiten hacer estas identificaciones útiles para evaluaciones epigenéticas. La espectrometría de masas e inmunoprecipitación de la cromatina permiten identificar alteraciones en la cromatina, alteraciones en las histonas y establecer si partículas pequeñas de

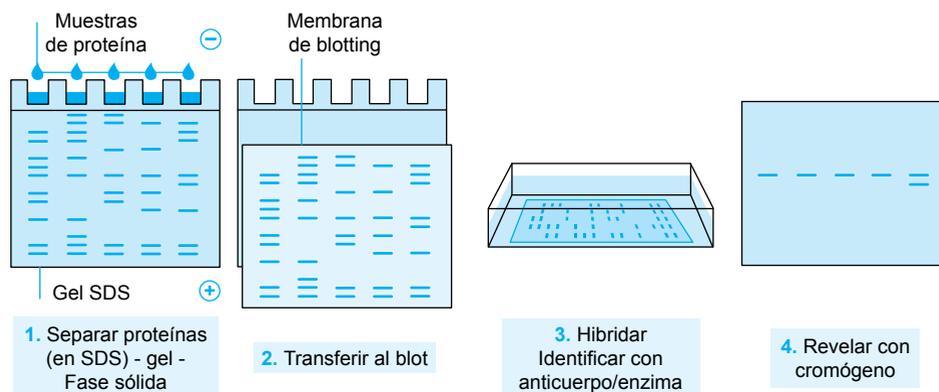


Figura 18-12. Inmunoblot o Western Blot.

RNA se han unido al ADN para activar o reprimir la expresión de un gen determinado.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **J Craig Venter.** Life at the Speed of Light, from the Double Helix to the Dawn of Digital Life, Viking New York, 2014.
- *** **Biesecker L, and Green R.** (Review Article). Diagnostic Clinical Genome and Exome Sequencing. NEJM, 370: 2418-25, 2014.
- *** **Roy S, Durse MB, Wald A, Nikiforov YE and Nikiforova MN.** Automating Next-Generation Sequencing Result. Interpretation and Reporting Workflow in a Clinical Laboratory. J Molecular Diagnostics. 16: 11-22, 2014.
- *** **Grigorenko E et Al.** Multiplex Screening for Blood-Borne Viral, Bacterial. And Protozoan Parasites using an OpenArray Platform. J Molecular Diagnostics. 16: 136-44, 2014.
- *** **Ankala A and Hegde M.** Genomic Technologies and New Era of Genomic Medicine. J Molecular Diagnostics. 16: 7-10, 2014.
- *** **Quintana-Murci L and Clark AG.** Population genetic tools for dissecting innate immunity in humans. Nat Rev Immunol, 13: 280-93, 2013.
- *** **Castiblanco J, Arcos-Burgos M, Anaya JM.** Introduction to genetics of autoimmune diseases. Capítulo 16 de Autoimmunity Anaya JM yet al. Universidad del Rosario, Bogotá 2013.
- *** **Giepmans BNG, Adams SR, Ellisman MK, Tsien RY.** The Fluorescent Toolbox for Assessing Protein Location and Function. Science. 312: 217-224, 2006.
- ** **Ampel NM, Nelson DK, Chavez S, Naus KA, Herman AB, Li L, Simmons KA, Pappagianis D.** Preliminary evaluation of whole-blood gamma interferon release for clinical assessment of cellular immunity in patients with active coccidioidomycosis. Clin Diagn Lab Immunol. 12(6): 700-4, 2005.

Inmunología clínica



Defensa inmune contra las infecciones

La función más importante del sistema inmune es la defensa contra las infecciones. En ella participan todos los elementos celulares y moleculares de la inmunidad innata y de la adquirida.

Alteraciones importantes de las barreras naturales, como heridas o quemaduras, facilitan las infecciones por gérmenes poco patógenos que normalmente habitan la piel o las mucosas.

Varias infecciones, pero especialmente las causadas por el VIH predisponen a infecciones graves que suelen ser la causa de muerte en los pacientes que desarrollan sida.

Las inmunodeficiencias genéticas tanto de tipo humoral como celular, se acompañan de procesos infecciosos.

Alteraciones funcionales de los mecanismos de inflamación pueden llevar a sepsis.

Capítulo 19 Hospedero, patógeno y medio ambiente en el desarrollo de las enfermedades infecciosas	19
Capítulo 20 Defensa inmune contra infecciones por bacterias	20
Capítulo 21 Respuesta inmune en tuberculosis	21
Capítulo 22 Respuesta inmune contra las infecciones virales	22
Capítulo 23 Respuesta inmune contra infecciones por parásitos	23
Capítulo 24 Respuesta inmune en malaria	24
Capítulo 25 Respuesta inmune contra las infecciones por hongos	25
Capítulo 26 Candidiasis	26
Capítulo 27 Sepsis - Trauma	27

William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.

Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.

19-I INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas son la segunda causa de muerte en el mundo y la primera en los países en vías de desarrollo. A pesar del avance de las terapias antimicrobianas, quince millones de personas mueren anualmente en el mundo por esta causa. Su incidencia se ha incrementado por la aparición de nuevos agentes infecciosos, por el empleo de terapias inmunosupresoras y por la aparición de resistencia a los antibióticos.

El desarrollo de una enfermedad infecciosa requiere, al menos, tres componentes: un hospedero susceptible, un patógeno y un microambiente que favorezca la infección. En este capítulo ilustraremos sus características y las interacciones que pueden conducir a la manifestación clínica de una enfermedad infecciosa.

En los próximos ocho capítulos estudiaremos los mecanismos de defensa contra los diferentes grupos de microorganismos que nos rodean.

Estamos lejos de ganar la lucha contra las infecciones. Si bien es cierto que se ha logrado la erradicación de la viruela y está pronto a serlo la de la poliomielitis, la mortalidad por infecciones continúa alta. Aún mueren varios millones de niños cuyas vidas podrían salvarse con el empleo oportuno de las vacunas existentes.

En las figuras 19-1 y 19-2 se observa el impacto, que según la OMS, causan las enfermedades infecciosas en la salud humana.

19-II CONCEPTOS GENERALES

Hospedero

Individuo, organismo o célula en el cual otro organismo coexiste o se replica.

El hospedero humano se clasifica según su estado inmunológico en **inmunocompetente**, cuando posee mecanismos de defensa funcionales,

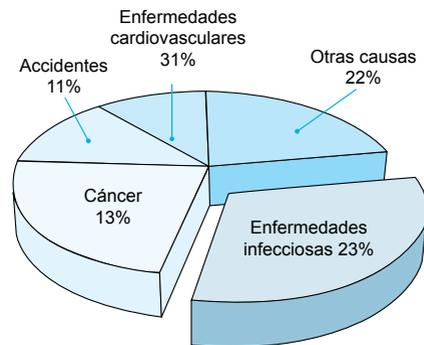


Figura 19-1. En el mundo mueren anualmente 58 millones de personas, 13,3 lo hacen por enfermedades infecciosas.

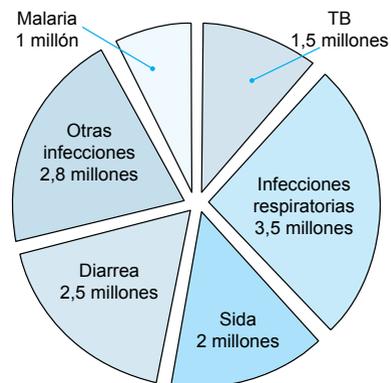


Figura 19-2. Números aproximados de muertes causadas anualmente por las infecciones más importantes.

o **inmunocomprometido**, cuando existen defectos inmunológicos que favorecen el desarrollo de infecciones y enfermedad. En este último grupo se incluyen los pacientes con inmunodeficiencia por anomalía genética, adquirida como sida, y los que reciben quimioterapia, radioterapia o tratamiento prolongado con esteroides

Patógeno

Es todo microorganismo capaz de causar daño en un hospedero. Para mediados del 2011 se había establecido que hay 1.415 microorganismos infecciosos patógenos para el hombre de los cuales 217 son virus y priones, y 538 bacterias y rickettsias. Las características del patógeno y el tipo de hospedero en el cual genera daño hacen que se diferencien en **patógenos primarios**, que son los que poseen la capacidad innata de causar enfermedad en un hospedero inmunocompetente y en **patógenos oportunistas** los que solo generan daño en un hospedero inmunocomprometido. Ejemplos de los primeros son los virus de la rabia y de la viruela, y de patógenos oportunistas para el ser humano como *Pneumocystis jiroveci*, y *Cryptococcus neoformans*.

Patogenicidad

Es la capacidad de un agente infeccioso de producir enfermedad, bien sea por la acción directa del microorganismo o por la respuesta inmune generada por la interacción con el hospedero (tabla 19-1).

Virulencia

Es la característica inherente al microorganismo que le permite generar daño o enfermedad en el hospedero y que está controlada por un grupo de genes que codifican para factores de virulencia agrupados en segmentos génicos conocidos como “*islas de patogenicidad*”.

Las bacterias con cápsula rica en polisacáridos, resisten la fagocitosis, las que expresan residuos de ácido síalico evitan el que el sistema del complemento sea activado por la vía alterna. Los pili de varias bacterias, estructura que facilita la adherencia a epitelios, tienen como principal componente la **pilina**, molécula que cambia su antigenicidad con gran frecuencia para evitar el efecto de los Acs que el sistema inmune desarrolle contra ella.

Tabla 19-1.

Algunos mecanismos de patogenicidad de agentes infecciosos		
Directa	Exotoxinas	Difteria Tétanos Cólera
	Endotoxinas	Sepsis Meningitis Fiebre tifoidea Disentería bacilar
	Efecto citotóxico directo	Viruela Varicela Hepatitis Poliomielitis Sarampión
Indirecta	Complejos inmunes	Glomerulonefritis Vasculitis Sífilis secundaria
	Auto anticuerpos	Fiebre reumática Anemia hemolítica
	Reacción inmune mediada por células o Ac	Tuberculosis Esquistosomiasis Malaria

Algunos agentes infecciosos poseen una virulencia intrínseca de tal magnitud que les permite inducir la enfermedad prácticamente en cualquier individuo. A este tipo corresponden los agentes causales de varias **zoonosis**, enfermedades infecciosas de los animales, a las cuales el hombre ha quedado expuesto al domesticarlos. El contacto de la especie humana con los gérmenes responsables de las zoonosis data de solo 12.000 años, período relativamente corto dentro del largo proceso de evolución, durante el cual el hombre no ha logrado desarrollar los mecanismos de defensa necesarios para controlarlos o eliminarlos. Para las zoonosis existe un reservorio animal. Algunas de ellas, como la rabia, son casi uniformemente mortales; otras, como la tularemia, la toxoplasmosis y la brucelosis, son de difícil curación.

Por el contrario, las enfermedades que han convivido con el hombre durante miles de años, las **antroponosis**, como el sarampión, la varicela y la poliomiélitis, son entidades para las cuales no hay reservorio animal. Durante el proceso evolu-

tivo han evolucionado genes de respuesta inmune contra ellos.

Interacción microbiota-patógeno

Por lo general, los microorganismos patógenos tienen que invadir nichos que albergan microflora residente. Sin embargo, esta microflora participa activamente en la defensa contra ellos. En la piel, la bacteria aerobia predominante, *Staphylococcus epidermidis*, produce péptidos antimicrobianos que son tóxicos contra los patógenos *Staphylococcus aureus* y por *Streptococcus viridans*. La microbiota vaginal de mujeres fértiles sanas contiene *Lactobacillus* spp. que producen ácido láctico para mantener un pH ácido de la vagina. El pH ácido y la producción del peróxido de hidrógeno por algunos *Lactobacillus* spp, inhiben el crecimiento de muchos colonizadores potenciales como *Candida* spp. Una bacteriolisina producida por *Streptococcus viridans*, que normalmente habitan en la orofaringe, evita la colonización por *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*.

La microbiota protege al hospedero de los patógenos por medio de una competencia por espacio y sitios de unión, o por inhibición directa mediante la liberación de toxinas.

Ambiente y microambiente

La presión de oxígeno, la disponibilidad de hierro y el pH son factores que influyen la colonización o no de los microorganismos patógenos en determinados tejidos.

El nivel de oxígeno es un factor limitante en el crecimiento de muchos microorganismos. La disponibilidad de hierro libre en los mamíferos es variable pero siempre esta por debajo de los niveles requeridos para el crecimiento bacteriano óptimo. Este requerimiento ha exigido una adaptación genética en muchas bacterias para expresar sideróforos que facilitan la captación de hierro. El pH dentro del cuerpo humano es casi neutro (7.4), pero puede variar entre 1.0 en el estómago y 8.0 en la orina. La acidez gástrica impide o dificulta la colonización del tracto digestivo inferior por determinados microorganismos. Si normalmente se requiere más de un millón de unidades de *Vibrio cholerae* para producir enfermedad, en presencia de aclorhidria unos pocos cientos pueden ser suficientes.

Interacción patógeno - patógeno

Con relativa frecuencia, los agentes infecciosos no actúan independientemente, y su capacidad de generar enfermedad se incrementa por su interacción con otros patógenos. Estas interacciones pueden ser directas o mediadas por los cambios que causan en la integridad de las barreras y diversos mecanismos del sistema inmune.

Las amibas, especialmente *Acanthamoeba*, facilitan la infección bacteriana en el hospedero por *Legionella pneumophila*, cuyo poder de infección y de causar legionelosis es mayor que el de la *Legionella* libre. La amiba puede actuar como “Caballo de Troya” no solo para *Legionella* sino también para *Mycobacterium avium*, *Escherichia coli*, *Coxiella burnetii*, *Vibrio cholerae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Este tipo de relación patógeno-patógeno ofrece movilidad, protección, favorece el contagio y aumenta la virulencia de las cepas.

El virus de la hepatitis B transporta el virus de la hepatitis D en su cubierta externa y facilita la unión de este último a los hepatocitos del hospedero y su posterior replicación. Los virus del herpes simple-1 y 2 interfieren directamente en el ciclo de vida del VIH, incrementan su replicación, alteran su tropismo y facilitan el progreso de la enfermedad.

La interacción entre patógenos facilita el movimiento de genes entre cepas, especies e incluso entre diferentes géneros. Las formas recombinantes del VIH surgen de la coinfección entre dos o más cepas y la subsecuente mezcla de genes. Esto se debe a la alta tasa de error de la transcriptasa reversa de estos virus y es común, en especial, en el subtipo C del VIH en Suráfrica. Esto también ocurre con el virus de la influenza H1N1 que tiene genes de origen porcino, aviar y humano.

Interacción hospedero - patógeno - medio ambiente

Infección. Es el ingreso de un agente infeccioso, seguido de su multiplicación dentro del hospedero. Este agente puede ser bacteria, hongo, parásito, virus o priones. Después de la infección por un microorganismo, se pueden definir varios estados de interacción: **comensalismo**, que se define como la interacción con el hospedero sin que se produzca daño perceptible en este; **colonización**, o estado de infección caracterizado por la multiplicación

del microorganismo; **enfermedad infecciosa**, que es la manifestación clínica de una infección generada por el daño que produzca el agente infeccioso a nivel molecular, celular, tisular, orgánico o sistémico por diferentes mecanismos como, necrosis, apoptosis, inducción de mutaciones, bloqueo de sinapsis o transformación maligna de células.

El agente infeccioso puede ser eliminado bien por la respuesta inmune del hospedero o por terapia, o puede producir una infección crónica **persistente** o **latente** cuando persiste sin manifestaciones clínicas. Una infección latente puede reactivarse y generar de nuevo la enfermedad. La enfermedad infecciosa puede ser tan fuerte que ocasione la muerte del hospedero (figura 19-3).

Periodo de incubación. Es el tiempo requerido para que el patógeno supere las defensas del hospedero y se multiplique hasta lograr causar enfermedad.

19-III FACTORES AMBIENTALES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE INFECCIONES

El cigarrillo, el estrés y especialmente la desnutrición proteico-calórica son causas de múltiples defectos de los mecanismos de defensa. Su frecuencia e importancia merecen un estudio especial como se verá en el **capítulo 32** en el cual se estudian las inmunodeficiencias de causa adquirida como consecuencia de deficiencias en el aporte calórico, vitamínico o de microelementos.

El empleo de agentes inmunosupresores para el tratamiento del cáncer o para asegurar la supervivencia de un trasplante se ha convertido en una causa frecuente e importante que facilita el desarrollo o la reactivación de procesos infecciosos. El creciente uso de medios invasivos de diagnóstico y tratamiento favorece las infecciones porque son vehículos de transmisión de gérmenes.

Antibióticos

Los antibióticos son indispensables para la lucha contra las enfermedades infecciosas, pero su uso indiscriminado predispone al desarrollo de resistencia contra ellos. Ya se reporta la existencia de cepas de estafilococos resistentes a todos los antibióticos disponibles. El uso de dosis sub-terapéuticas de antibióticos para promover el crecimiento de animales, como el las tetraciclinas en los alimentos para pollos, ha ayudado a precipitar el desarrollo de diferentes resistencias bacterianas que afectan al ser humano.

El uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro favorece no solo el desarrollo de resistencia antimicrobiana sino que también afecta la microflora residente y de la homeostasis del sistema inmune generando susceptibilidad a la enfermedad. La diarrea asociada al uso de antibióticos se debe a la eliminación de la flora normal y a la subsecuente proliferación de *Clostridium difficile*.

El uso de antibióticos interfiere con algunos de los mecanismos de defensa del sistema inmune innato y adquirido por efectos directos o indirectos al alterar la microflora intestinal. En la **tabla 19-2** se presentan los efectos nocivos que algunos

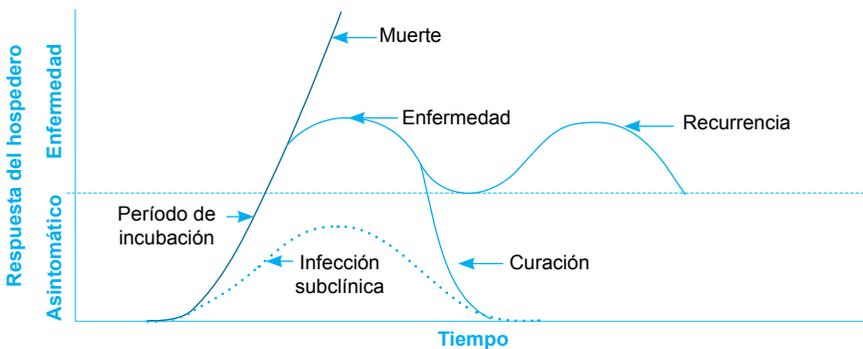


Figura 19-3. Diferentes consecuencias de las infecciones.

Tabla 19.2. Cambios en el sistema inmune asociados al uso de antibióticos.

Antibiótico	Efecto
Vancomicina, neomicina, metronidazol	Reducen la expresión del péptido antimicrobiano REG3- γ producido por las células de Paneth
Amoxicilina	Reduce la expresión de moléculas HLA
Polimixina B	Incrementa el número de mastocitos
Vancomicina, ampicilina	Reducen los LTh-17 en el intestino
Ampicilina, gentamicina, metronidazol, neomicina, Vancomicina	Reducen la frecuencia de células CD4+ que secretan IFN γ e IL-17A en el intestino
Estreptomicina, cefotaxime	Reducen los TLR2 y TLR4 en los macrófagos peritoneales
Metronidazol	Altera la capa de moco en el intestino.
Amoxicilina	Disminuye la IgG circulante
Tetraciclina, eritromicina	Disminuyen la quimiotaxis de PMNs
Tetraciclina	Inhibe la secreción de Igs por los LsB y el cambio de isotipo

Traducida y adaptada de Nat Rev Microbiol 9(4): 233-43, 2011.

antibióticos tienen sobre diferentes mecanismos de defensa del sistema inmune.

19-IV MECANISMOS DE DEFENSA CONTRA LAS INFECCIONES

Los mecanismos de la inmunidad innata actúan de inmediato ante la presencia de un microorganismo patógeno aun cuando no hayan estado en contacto previo con él. La adquirida, que puede ser inducida por la innata, requiere de la experiencia de un primer contacto con un patógeno, aprendizaje del cual guarda memoria que permite iniciar una pronta y potente respuesta de defensa cuando determinado germen entra en contacto con el organismo por segunda vez. Aun cuando los diferentes mecanismos de defensa ya han sido estudiados en los primeros 18 capítulos, revisaremos a continuación los aspectos más importantes relacionados con la defensa contra las infecciones.

Alarminas. Conocidas también como **DAMPs** (*damage-associated molecular patterns*) o señales de alarma, está conformado por un grupo de moléculas liberadas o que han sufrido un estrés y que son reconocidas en el exterior de la célula

por receptores especiales DAMPRs, reconocimiento que induce a diferenciación de células, su muerte, o la secreción de citoquinas pro-inflamatorias. Las DAMPs se originan a partir de la alteración de ADN, ATP, ácido úrico, proteínas ligadoras de ADN o moléculas reactivas derivadas del oxígeno.

19-IV-A INMUNIDAD INNATA

Barreras naturales

Separan el organismo del medio exterior y están formadas por células cuyas múltiples funciones se estudiaron en los capítulos 2 y 12 y que incluyen, además de la producción de moco y la descamación de células, la producción de péptidos antimicrobianos, fagocitosis, reacciones inflamatorias y actividad del sistema del complemento.

Péptidos y proteínas antimicrobianos

Péptidos catiónicos

Son moléculas de 15 a 20 aminoácidos con dos a nueve residuos de arginina o lisina que tienen acción microbicida y reguladora de la respuesta inmune. Los principales son:

Defensinas. Se han identificado seis diferentes en humanos con cadena α y otras tantas con cadena β . Se encuentran almacenadas en los gránulos de los PMNs, Mons y células Paneth del intestino. Otras son inducidas por factores ambientales que actúan por medio de los TLRs de las células epiteliales de la piel y de la mucosa digestiva y se activan con la presencia de un patógeno.

Las defensinas, además de su moderada actividad microbicida, atraen células del sistema innato, participan en la producción de citoquinas y propician el desarrollo de la defensa inmune adquirida.

Catepsinas. Son proteasas que se encuentran en los lisosomas y que ayudan a la digestión de los gérmenes fagocitados. Adicionalmente activan la respuesta inmune innata por medio del TLR9 e inhiben la producción de IL-6, IL-17 e IL-23.

Catelicidinas. Son péptidos de menos de 100 aminoácidos. De las 50 identificados en mamíferos, solo una ha sido hallada en el humano, la que genera la molécula LL-37 de 37 aminoácidos; se encuentra en los gránulos de los PMNs, Mons y NKs, Ls γ y LsB y es producida por las células epiteliales de la piel y las diferentes mucosas. Se detecta en sudor, mucus, jugos intestinales, líquido seminal y en la leche. Tiene acción microbicida contra diferentes patógenos y juega un papel importante en la orientación de la circulación de las células del sistema inmune al inducir la producción de diferentes quimioquinas.

Proteína incrementada de la permeabilidad bactericida. Se encuentra en los gránulos de los PMNs. Ejerce su función microbicida al unirse a los lipopolisacáridos de la membrana de patógenos.

Lisozima. Se la conoce también como muramidasa; actúa fragmentando las uniones β 1, 4 glucosídicas de algunos compuestos de peptidoglucanos de la membrana de muchos patógenos. Se genera en PMNs, Mons, células epiteliales de los tractos digestivo y respiratorio. Se encuentra en forma abundante en lágrimas, saliva y leche.

Lactoferrina. Se encuentra en fagocitos y células epiteliales, y que al fijar el hierro, impide que este

microelemento pueda ser utilizado por microorganismos.

Quimioquinas. El humano dispone de unas 50 de estas proteínas que atraen a las diferentes células que participan en la defensa inmune. **Ver 3-III.**

Células. Los PMNs, M ϕ s, DCs y NKs son “centinelas” que en la piel y las mucosas cumplen la función de vigilancia para detectar la llegada de microorganismos patógenos, por medio de PRRs, TLRs y lectinas C, receptores para los PAMPs que se expresen en la membrana de los patógenos, e iniciar un proceso inmediato de defensa innata. También emplean los distintos receptores para el complemento y para las inmunoglobulinas para reconocer los patógenos que hayan sido recubiertos por opsoninas. Las células mencionadas presentan a los LsT y LsB los Ags que extraen de los patógenos para inducir la respuesta adquirida.

Fagocitosis. Este proceso, que estudiamos en el capítulo 4, genera moléculas reactivas dependientes del oxígeno y del nitrógeno como óxido nítrico, superóxido, peróxido de hidrógeno y NO (*nitric oxide*), que tienen gran actividad microbicida.

Sistema del complemento. Es uno de los componentes esenciales en la defensa contra varios microorganismos. Antes del desarrollo de vacunas contra *S. pneumoniae*, este germen era la principal causa de neumonías, otitis media, septicemia y meningitis enfermedades que causaban la muerte de 47 de cada mil niños nacidos vivos. Los que sobrevivían lo hacían gracias a la actividad del complemento. Su acción se incrementa notoriamente con los anticuerpos generados por la vacunación. Revisar el capítulo 6 para una mejor comprensión de la participación de este sistema en la respuesta contra infecciones.

19-IV-B INMUNIDAD ADQUIRIDA

Inmunidad humoral. La respuesta de Acs juega un papel importante en la defensa contra agentes extracelulares. Las diferentes clases de Igs protegen

los distintos compartimientos del organismo. La IgM actúa esencialmente en el compartimento intravascular, en tanto que la IgG lo hace en los tejidos, y la IgA en la superficie de las mucosas y en las secreciones, constituye una protección “fuera del organismo” porque evita la adherencia de microorganismos o de sus toxinas a las mucosas.

Inmunidad celular. Es esencial en la defensa contra gérmenes intracelulares y refuerza la respuesta humoral. Cada patógeno, y aun cada forma del ciclo de algunos de ellos, inducen una respuesta diferente. Así por ejemplo, *Candida albicans*, en su forma de levadura induce la producción de IL-12, con la consecuente respuesta Th1, en tanto que sus hifas inducen IL-4 y una respuesta Th2.

19-V ENFERMEDADES EMERGENTES Y REEMERGENTES

Las infecciones **emergentes** son las causadas por gérmenes que han sido identificados y clasificados

taxonómicamente en los últimos años. Surgen por los cambios genéticos inherentes a los microorganismos. La respuesta inmune contra estos nuevos patógenos suele ser pobre y ocasionar epidemias importantes, como ha ocurrido con el VIH. Las enfermedades zoonóticas son particularmente frecuentes en el contexto de las enfermedades emergentes en el hombre. Otros factores como la apertura de ecosistemas cerrados, el cambio climático y las migraciones favorecen la aparición y dispersión de nuevas enfermedades.

Las enfermedades **reemergentes** son las que habían sido controladas pero que están reapareciendo o se han incrementado por el desarrollo de resistencia del microorganismo responsable a los antibióticos empleados para controlarlos, o de los insecticidas usados contra los vectores.

En la **figura 19-4** aparecen las principales enfermedades emergentes aparecidas en los últimos 30 años y aquellas que han reaparecido o cuya frecuencia se ha incrementado.

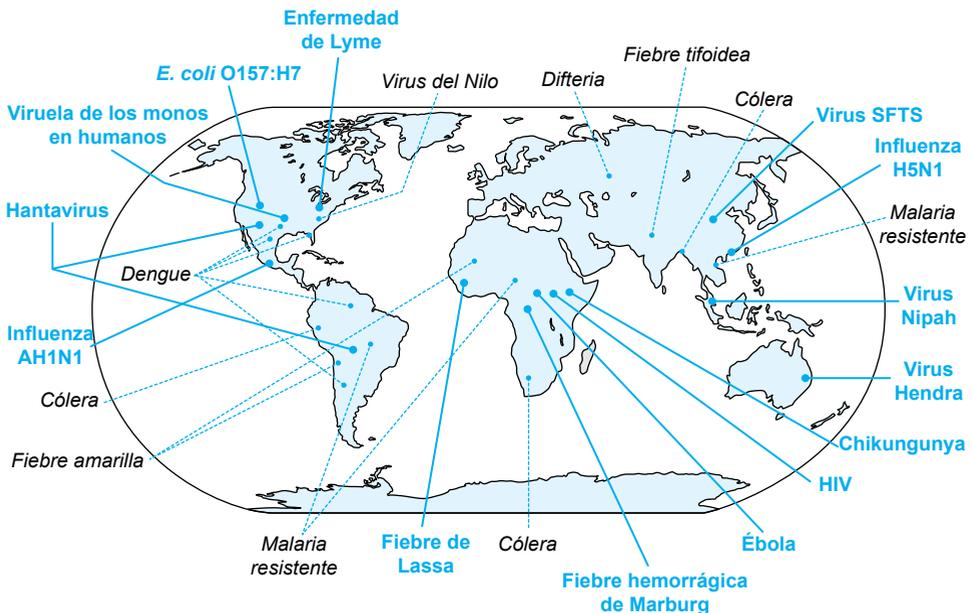


Figura 19-4. En líneas y letras azules aparecen las enfermedades nuevas. En líneas punteadas azules y letras negras las reemergentes.

Tomado de A. S. Fauci, 2006. Milbank Memorial Fund.

19-VI INFECCIONES ADQUIRIDAS EN HOSPITALES

En un estudio reciente efectuado por el CDC (*Center for Disease Control*) se puso en evidencia que en USA cada año, 1.7 millones de personas adquieren infecciones dentro de los hospitales. Uno cada 20 pacientes desarrolla una infección relacionadas, unas con procedimientos invasivos (sondas, catéteres, respiradores), o sin causa aparente. Las infecciones más frecuentes fueron, en orden de mayor a menor, neumonía, infecciones de heridas quirúrgicas, gastrointestinales, urinarias y sanguíneas. Los gérmenes más frecuentemente implicados fueron: *Clostridium difficile*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*, *Candida* spp.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Magill SS et al.** Multistate Point-Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections. *NEJM* 370: 1198-208, 2014.
- *** **Said-Sadier N, Ojcius DM.** Alarmins, Inflammasomes and Immunity. Review article. www.biomeai.org, March 03, 2014.
- *** **Bauer RN, Diaz-Sanchez D and Jaspers IJ.** Effect of air pollutants on innate immunity: The role of Toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors. *J Allergy Clin Immunol.* 128: 14-24, 2012.
- ** **Rohmer, L., D. Hocquet, et al.** Are pathogenic bacteria just looking for food? Metabolism and microbial pathogenesis. *Trends Microbiol*, 2011.
- *** **Relman DA.** Microbial Genomics and Infectious Diseases. *NEJM*, 365: 347-57, 2011.
- *** **Madera L, Ma S and Wancock R.** Host Defense (Antimicrobial) Peptides and Proteins. Capítulo 4 de "The Immune Response to Infection" by H.E. Kaufmann, B. T. Rouse and D. L. Sacks, ASM Press, Washington DC, 2011.
- ** **Skaar, E. P.** The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. *PLoS Pathog* 6(8), 2010.
- ** **Willing, B. P., S. L. Russell, et al.** Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol* 9(4): 233-243, 2011.
- ** **Khor CC et al.** CISH and Susceptibility to Infectious Diseases. *NEJM*, 362: 2092-101, 2010.
- ** **Leslie M.** Internal Affairs. *Science* 326: 929-31, 2009.
- ** **Muenzner P et al.** Human-Restricted Bacterial Pathogens Block Shedding of Epithelial Cells by Stimulating Integrin Activation. *Science* 329: 1197-1201, 2010.
- ** **Kollef MH and Micek ST.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a hero community-acquired pathogen?. *Curr Opin Infect Dis.* Vol 19(2): 161-68, April 2006.
- *** **Soriana EV, Salgado-Miranda C, Suarez Güemes FJ, Tavera T.** Patogenia microbiana: conceptos básicos en la interacción hospedero-microorganismo. *Vet. Mex* 37: 457-64, 2006.

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

20-I VIRULENCIA

Sobre nuestra piel y mucosas, viven normalmente cerca de 1.000 especies diferentes de bacterias, la mayoría de ellas no son patógenas en condiciones normales, pero ante la presencia de una herida o quemadura algunas de ellas pueden invadir los tejidos y producir procesos infecciosos graves e incluso mortales.

Virulencia. Es la característica inherente al microorganismo que le permite generar daño o enfermedad en el hospedero.

Cada bacteria tiene un grado diferente de virulencia: 100 *Shigellas* pueden producir enfermedad en un hospedero normal, en tanto que se requiere de un millón de *Vibrio cholerae* para que esta ocurra. Organismos no patógenos pueden comportarse como tales en el hospedero inmunocomprometido o que presente un factor de riesgo especial. La presencia de un cuerpo extraño en los tejidos hace que la cantidad de inóculo de estafilococo dorado capaz de producir un absceso cutáneo, se disminuya a 10^3 .

La virulencia de una bacteria puede estar relacionada con su capacidad de adherirse a la piel o las mucosas, penetrar estas barreras, multiplicarse en los tejidos, u oponerse a los mecanismos de defensa inmune.

Adherencia. Tiene lugar por la interacción de las “adhesinas” del germen con los receptores que para ellos presentan algunas células o tejidos.

Neisseria gonorrhoeae se adhiere a las células epiteliales de las mucosas por medio de los pili o fimbrias. Contra la capacidad de adherencia del

germen, el hospedero trata de defenderse en las mucosas con secreciones de moco, Acs de la clase IgA y con la acción de células ciliadas.

La presencia de determinados receptores en diferentes células explica por qué ciertos gérmenes se ubican en unas partes del organismo y no en otras. *Staphylococcus salivarius* encuentra receptores en la lengua y se adhiere a ella, generalmente sin producir enfermedad importante. Por el contrario, *Streptococcus mutans* se adhiere a los receptores que encuentra en los dientes e inicia la producción de las placas responsables de las caries dentales, una de las enfermedades infecciosas más comunes. *Escherichia coli* uropatogénica, se adhiere al epitelio de las vías urinarias.

Las **placas bacterianas** responsables de la enfermedad periodontal, son consecuencia de adherencia de bacterias anaeróbicas al interior del surco gingival (figura 20-1).

Invasión de células o tejidos. Algunas bacterias causan enfermedad sin cruzar la barrera epitelial. *Streptococcus pneumoniae* se ubica en la luz de los alveolos. *Vibrio cholerae* se adhiere al epitelio intestinal pero no lo traspasa y no obstante causa disentería. *Shigella dysenteriae* invade el epitelio intestinal pero no penetra más lejos. Por el contrario, *Salmonella typhi*, no solo traspasa el epitelio sino que invade los tejidos, penetra al torrente circulatorio, a los linfáticos y puede colonizar el hígado. La bacteria responsable del tétano *Clostridium tetani*, produce una toxina, que en individuos no inmunizados, se difunde a los tejidos para llegar a los nervios y por vía retrógrada, ascender por ellos al cuerpo de las neuronas en donde bloque la producción de varios inhibidores de neurotransmisores

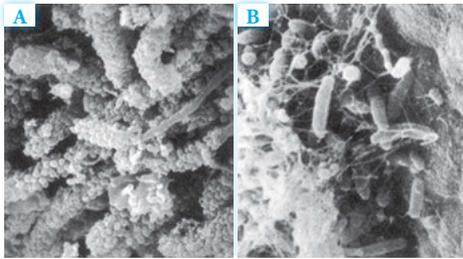


Figura 20-1. Placa dentaria. Microscopía electrónica de barrido de una placa dentaria responsable de gingivitis. A. Asociación de formas coccoides y filamentosas de bacterias en formaciones conocidas como "mazorcas". B. Bacterias "de avanzada" en la formación de la placa. Cortesía del Dr. A. Carrasi, Universidad de Milán. *Scanning Microscopy 2: 1129, 1988.*

lo que conduce a una parálisis espástica. Algunas especies de *Yersinia*, *Pseudomonas* y *Salmonella* inyectan a los fagocitos una proteína que interfiere con su normal funcionamiento. Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* que producen sepsis, lo hacen porque inyectan en las células del epitelio alveolar del pulmón, moléculas que inducen la liberación al torrente circulatorio de gran cantidad de TNF. *Yersinia pseudotuberculosis* inyecta un factor de virulencia que frena la producción de IL-8 necesaria para atraer a los PMNs. Algunos patógenos del tracto digestivo producen sus propios antibióticos, las "bacteriocinas", que matan a los microorganismos de la flora normal a fin de abrirse un espacio en la mucosa para adherirse y proliferar.

Las bacterias con una cápsula rica en polisacáridos, resisten la fagocitosis, las que expresan residuos de ácido siálico evitan que el sistema del complemento sea activado por la vía alterna.

Capacidad de multiplicación en los tejidos. Algunas bacterias, una vez que se han adherido a las células epiteliales y sin necesidad de penetrarlas, inician su multiplicación e inducen la enfermedad por la producción de toxinas que se difunden en el interior del organismo. De esta forma actúan *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae* y *Clostridium tetani*. Otros gérmenes penetran las células epiteliales y proliferan dentro de ellas induciendo inflamación, lisis y formación de ulceraciones, como ocurre con *Shigella* spp. Otras proliferan en los tejidos o dentro de los macrófagos como *Brucella* y *Salmonella*.

Formación de biopelículas. Varias bacterias incrementan su patogenicidad o la adquieren al agruparse sobre un sustrato como la fibronectina o un polímero sintético como el empleado en la fabricación de catéteres, válvulas, prótesis, marcapasos etc. Al formar las biopelículas (*biofilms*) se hacen más resistentes a los antibióticos. Los microorganismos más frecuentemente implicados en la formación de estas biopelículas son: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*. Esta situación se conoce como "infección crónica asociada a polímeros".

Diseminación. El gonococo se adhiere a los espermatozoides cuando estos llegan a la vagina, y como pasajero no invitado, al adherirse a su "vehículo de transporte", asciende a las trompas, defendiéndose de la acción de los cilios del epitelio.

Producción de daño tisular. Los gérmenes logran este efecto por los siguientes mecanismos: a) producción de toxinas; b) liberación de mediadores lipolíticos; c) por Ags, que desencadenan mecanismos inmunes nocivos para los tejidos, así la endotoxina o lipopolisacárido, producida por gérmenes gramnegativos, constituyen la molécula mediadora del daño producido por estos gérmenes. Tienen como núcleo básico central y común a todos ellos el lípido A, principio tóxico, que actúa estimulando a los Mø a producir la caquexina (TNF) que altera el metabolismo de los lípidos por remoción de grasa tisular.

Sepsis. Es un proceso infeccioso sistémico que desencadena un mecanismo inflamatorio igualmente sistémico acompañado de una respuesta procoagulante y disfunción de varios órganos. Tiene una mortalidad del 20% al 50%. Dada la importancia clínica de este síndrome, lo estudiaremos en más detalle en el capítulo 27.

20-II MECANISMOS DE DEFENSA CONTRA INFECCIONES BACTERIANAS

Inmunidad innata

Barreras. En la piel y mucosas existen diferentes mecanismos de defensa, algunos de los cuales se mencionaron en los capítulos dos y doce. Los

desmosomas, estructuras que unen entre sí a las células epiteliales, refuerzan las barreras contra la entrada de gérmenes. La sequedad de la piel es otro factor que impide la adherencia y la supervivencia de ciertos gérmenes, su pH bajo, de 5 a 6, es de por sí bactericida. Algunos de los gérmenes saprofitos de la piel producen hidrolasas, que a partir de los triglicéridos del sebo, liberan ácidos grasos responsables de mantener el pH bajo.

En las mucosas la presencia de cilios y de secreciones forman un manto o capa que es movilizada permanentemente del interior hacia el exterior. Este mecanismo es reforzado por la tos, que acelera la expulsión de moco y de partículas extrañas. En el árbol respiratorio, la presencia de los Mø alveolares constituye un mecanismo adicional de defensa. En la saliva y en las lágrimas, la lisozima actúa destruyendo algunas bacterias grampositivas al romper la unión del ácido murámico con la acetilglucosamina, desintegrando así los polisacáridos. La presencia de Acs, de las clases IgA e IgG es otro factor de defensa en el árbol respiratorio y en los tractos gastrointestinal y genitourinario.

pH. En el tracto digestivo cumple un papel muy importante. La gastrectomía o una aclorhidria franca permiten que unos pocos centenares de gérmenes produzcan una infección clínica severa como candidiasis esofágica. El pH bajo en la vagina se debe a los bacilos de Doderlein, que producen ácido láctico a partir de la glucosa generando un ambiente bactericida.

Hiperosmolaridad. En la orina, es un factor que interfiere con el crecimiento de muchos gérmenes.

La barrera hematoencefálica. Constituye una modalidad especial de defensa física. Experimentalmente se ha demostrado que la dosis letal mínima de un inóculo bacteriano introducido directamente en el sistema nervioso central, es la millonésima parte de la dosis letal mínima cuando se aplica por vía intravenosa.

Inflamación. Una respuesta fagocitaria adecuada está acompañada por los mecanismos de inflamación que aseguran el flujo necesario de células y factores plasmáticos al sitio de agresión. Por lo tanto, una falla en estos mecanismos acarrea una defensa inadecuada.

Fagocitosis. Los PMNs son especialmente activos en la defensa contra *Listeria monocytogenes*, microorganismo que tiene la peculiaridad de adherirse a la superficie de las células de Kupffer en el hígado de donde es removido por los PMNs. Los Mø, además de destruir muchos microorganismos por el proceso de fagocitosis, producen varios factores que activan otros mecanismos de defensa (figura 20-2).

Sistema del complemento. Es indispensable para amplificar la respuesta inmune. Su papel en la regulación de la fagocitosis es muy importante. El C5a produce marginación de los granulocitos en los vasos e incrementa la permeabilidad capi-

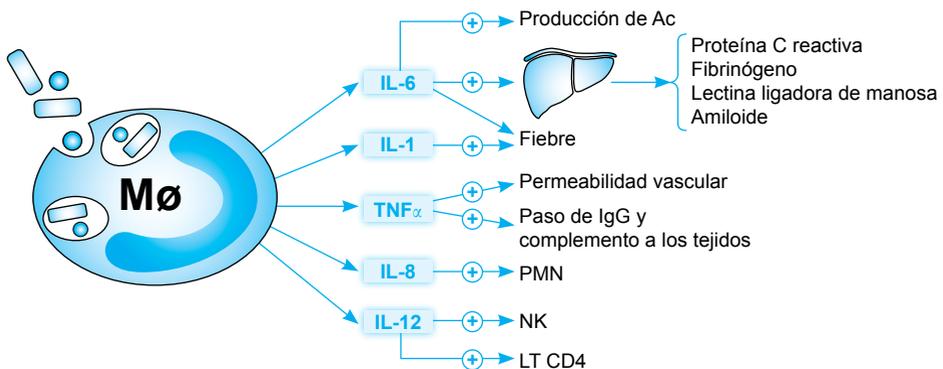


Figura 20-2. Consecuencias de la activación de un Mø por la ingestión de una bacteria.

lar, fenómenos previos necesarios para su paso a los tejidos. Además facilita la degradación de los lisosomas a la vacuola fagocitaria, acelerando así la destrucción de los gérmenes fagocitados.

El C3b, adherido al germen a ser fagocitado, facilita su reconocimiento por parte de las células fagocitarias que poseen receptores para esta molécula. La generación de C3b incrementa la fagocitosis hasta en mil veces.

El complemento, en ausencia de anticuerpos, puede destruir ciertos gérmenes como *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*. Las deficiencias de C6, C7 o C8 predisponen a las infecciones diseminadas por estos microorganismos.

La fagocitosis de ciertos gérmenes requiere mecanismos especiales. Para la adecuada fagocitosis de *Staphylococcus aureus* se necesita la presencia no solo de factores del complemento, sino también de Acs, es decir, se requiere de dos opsoninas. En cambio, la fagocitosis de *Staphylococcus epidermidis* puede efectuarse con la ayuda del complemento en ausencia total de Acs. Algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae* activan la vía alterna del complemento (cepas 1, 4, 25), mientras otras no lo hacen (cepas 2, 3, 14, 19).

La deficiencia del factor D de la vía alterna del complemento se acompaña, en pacientes con anemia falciforme, de una mayor incidencia de infecciones por *S. pneumoniae*.

La presencia de Acs activa la vía clásica del complemento. Los lipopolisacáridos de la superficie de las bacterias gramnegativas y ácido teicoico y los peptidoglucanos de grampositivas, activan el complemento por la vía alterna, aun en ausencia de Acs.

Proteína C reactiva. Esta proteína se incrementa notoriamente en las primeras 24 horas de la iniciación de un proceso inflamatorio o infeccioso. Estructuralmente tiene algunas de las características de los Acs y desempeña una función protectora importante al reaccionar con los polisacáridos de *S. pneumoniae* y activar el complemento por la vía clásica antes de que se inicie la producción de Acs específicos.

Control de la disponibilidad de hierro. La lactoferrina impide que el hierro quede a disposición de los gérmenes que lo requieren para su multiplicación. La administración de Fe incrementa la patogenicidad de las bacterias gramnegativas.

Importancia de la flora normal

La flora normal de las mucosas es un factor de protección contra diversas infecciones por patógenos. El uso de antibióticos de amplio espectro elimina parte de esta flora, y permite así la proliferación de gérmenes patógenos como *C. albicans*, *Shigella* spp, *Salmonella*, *V. cholerae*.

Inmunidad específica

Inmunidad humoral. Se caracteriza por respuestas primarias y secundarias. En la primaria hay producción de Acs, especialmente de la clase IgM. Aun cuando esta respuesta requiere varios días para el “aprendizaje” tiene la ventaja de dejar al organismo completamente inmune contra muchas enfermedades, especialmente las eruptivas de origen viral, y con la capacidad de responder rápidamente ante una reinfección. En la respuesta secundaria se produce Acs de otras clases distintas a la IgM.

La respuesta innata es superior hasta en 100 veces con la ayuda de los Acs como opsoninas y hasta en 1.000 si actúan conjuntamente dos opsoninas, Acs y factores del complemento (ver figura 4-12 del capítulo de Fagocitosis).

Inmunidad celular. Las infecciones bacterianas intracelulares como la tuberculosis, lepra, fiebre tifoidea, brucelosis, neumonía por *Legionella* y *listeriosis* son controladas por los LsT, que directamente o por medio de citoquinas activan a los Mø para que inicien procesos metabólicos nuevos que destruyen microbios intracelulares. No obstante, algunos de estos sobreviven dentro del Mø, en tanto que otros, como *M. leprae*, lo hacen en células de Schwann y *L. monocytogenes* en los hepatocitos. La figura 20-3 ilustra los mecanismos antibacterianos de la inmunidad adquirida.

20-III MECANISMOS DE ALGUNAS BACTERIAS PARA EVADIR LA RESPUESTA INMUNE

Muchas bacterias han desarrollado mecanismos que les permiten burlar los de la inmunidad innata y adquirida.

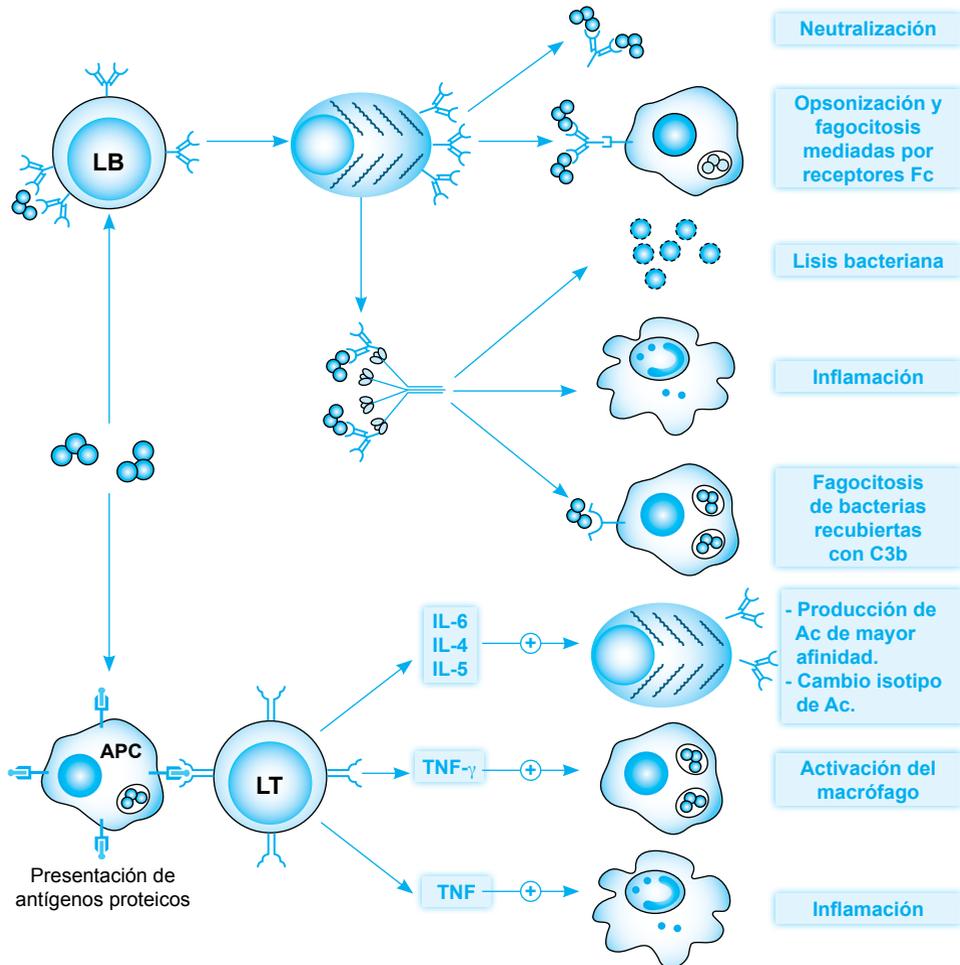


Figura 20-3. Respuesta inmune adquirida contra bacterias. Participación de la inmunidad humoral, LsB y de la celular, LsT.

Evitar ser reconocidas. *Pseudomona aeruginosa* altera la estructura del lipopolisacárido que expresa en su pared para dificultar el ser reconocida por parte del TLR4 de los Møs.

Producción de moléculas inmunosupresoras. *Shigella* produce la proteína IpaB (*invasion plasmid antigen B*) y *Salmonella* SipB (*Salmonella invasion protein B*), moléculas que activan la caspasa 1 para desencadenar una serie de fenómenos que inducen la apoptosis de Møs. Otra proteína

producida por *Salmonella*, SpIc (*salmonella pathogenicity island C*) inhibe el tráfico de lisosomas de los fagocitos, para evitar que se fusionen con el fagosoma. *Yersinia pestis* produce varias proteínas como YopJ (*Yersinia outer protein J*) que inhibe la producción del TNF y otra que interactúa con el TLR2 e induce una vía de señalización que hace que el Møs produzca IL-10 en lugar de las citoquinas pro-inflamatorias. En esta forma asegura una mayor supervivencia dentro del Møs. *Yersinia enterocolitica*, y *Mycobacterium ulcerans*, evitan la fos-

forilación del NFκ-B que al no poder ingresar al núcleo interfiere con la producción del TNF y del IFN γ . *Mycobacterium tuberculosis* interfiere con la producción de IFN γ para permitir que el bacilo viva “tranquilo” dentro del fagosoma.

Evitar el ser fagocitadas. *Yersinia* spp. al hacer contacto con el M ϕ le inyecta una proteína, YopH, que bloquea el citoesqueleto evitando la iniciación del proceso envolvente por el cual los fagocitos forman el fagosoma.

Vivir dentro del fagosoma del M ϕ pero evitando la fusión de los lisosomas. *Legionella pneumophila* inyecta al M ϕ una proteína que interfiere con la fusión de los sacos lisosomales. *Mycobacterium* spp., evita la acidificación dentro del fagosoma al excluir de la membrana de las ATPasas de protones. *Mycobacterium tuberculosis*, por medio del manosa-lipoarabinománán, ManLAM, impide la maduración del fagosoma. *Salmonella typhimurium*, evita la activación de la enzima NADPH con lo cual frena la generación de radicales bactericidas del oxígeno. *Helicobacter pylori*, produce una arginasa que degrada la arginina evitando la generación de radicales derivados del nitrógeno.

Evitar el desarrollo de un proceso inflamatorio. *M. tuberculosis*, y *S. typhimurium*, inducen la producción de IL-10 que antagoniza las citoquinas proinflamatorias, y frenan la expresión de moléculas HLA-II con lo cual disminuye la presentación de Ags.

Emplear moléculas de adherencia. *Yersinia* spp., expresa una molécula que le permite adherirse a una de las integrinas y hacer uso de la conexión que esta tiene con el citoesqueleto de las células M de las placas de Peyer del intestino, para poder ingresar a ellas. Algunas especies de listeria expresan “internalinas” moléculas que se unen a las cadenas para así poder entrar a las células epiteliales del intestino.

Ingresar a las células dendríticas por medio de lectinas y no de receptores Toll. *M. tuberculosis* se adhiere a la lectina SIGN de las DCs e inicia

una vía de señalización favorable a su supervivencia en estas células.

Producción de moléculas especiales. *Shigella flexneri*, un patógeno intestinal responsable de una forma de disentería bacteriana que causa más de un millón de muertes al año, expresa en su membrana un polisacárido que la defiende de los péptidos antimicrobianos secretados por las células de Paneth de las criptas del intestino. *Staphylococcus aureus* produce la **proteína A**, que se adhiere al segmento constante distal de las cadenas pesadas de las Ig, impidiendo su unión a los receptores Fc de las células fagocitarias (figura 20-4). De esta forma queda sin función útil la opsonización. Además produce una catalasa que destruye el H $_2$ O $_2$ generado por la célula fagocitaria e impide así ser destruido. *Brucella* spp produce un factor que antagoniza las enzimas lisosomales y que le permite vivir dentro del M ϕ . *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *S. sanguis*, emplean un **proteasa anti-IgA**, para fragmentar la inmunoglobulina A1.

Producción de superantígenos. Bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Mycoplasma arthritidis* producen toxinas que actúan como superantígenos. Recordemos que estos se unen al TCR y a la molécula HLA por la parte lateral, y al hacerlo activan no solo al LT que tiene el receptor específico para alguno de los Ags comunes en estas bacterias, sino, además, un 5 a un 20% de los LsT son activados por los superantígenos lo que puede conducir a un choque tóxico por producción masiva de citoquinas proinflamatorias.

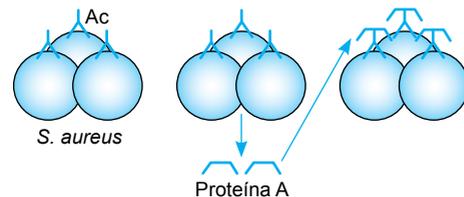


Figura 20-4. El estafilococo dorado produce una proteína que cubre los extremos de las cadenas de Ac e impide que sean reconocidos por los receptores Fc de los fagocitos.

20-IV INFECCIONES BACTERIANAS CON CARACTERÍSTICAS ESPECIALES

20-IV-A LEPROA

Hace 30 años el número de leproso en el mundo era de 5.2 millones, hoy son 231,000. Esta disminución se debe principalmente al tratamiento triconjugado.

M. leprae es un germen poco patógeno, con un período de replicación lento, que se mide en días, contra el cual la mayoría de los individuos expuestos, responden con una inmunidad celular adecuada.

Hay una clara susceptibilidad genética a sufrir la enfermedad. Los genes que se relacionan con una mayor susceptibilidad son *PAEK2*, *PARG* y *LAT*, así como algunos loci HLA-B, HLA-C y HLA-DRB1. Más de noventa anomalías en los genes *CCD122*, *C13*, *C31*, *NOD2*, *TNFSF15* y *RIPK2*, se asocian con la enfermedad.

Recientemente se ha descubierto en el sur de Estados Unidos y en México que muchos armadillos están infectados con la misma cepa de *M. leprae* que infecta a los humanos lo que es un serio indicio de que estos animales puedan ser un reservorio y la afección una zoonosis.

El bacilo tiene un tropismo especial por las zonas del organismo con temperatura más baja y los tejidos derivados del ectodermo como la piel, los nervios periféricos y la mucosa nasal.

De acuerdo con la respuesta inmune del hospedero, se genera un amplio espectro de formas clínicas. Si la respuesta inmune es moderada, se desarrolla una forma tuberculoides con producción moderada de Acs, daño dérmico discreto y granulomas bien organizados. Estos pacientes presentan una reacción cutánea marcada a la lepromina. Si la respuesta inmune es deficiente se desarrolla la forma lepromatosa, en la cual no se observan granulomas ni células gigantes, hay pocos Ls y muchos Møs repletos de bacilos. La reacción de la lepromina es negativa. Entre estas formas extremas se presentan varias intermedias, mixtas o con predominio de forma tuberculoides o lepromatosa (figura 20-5).

La lepra es, en cierta forma, una enfermedad inmunológica. Si bien, contrario a lo que se creía hasta hace poco, el bacilo puede producir daño

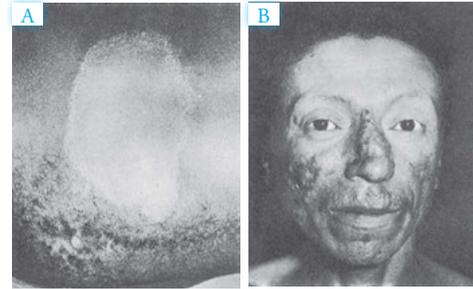


Figura 20-5. Infección por *M. leprae*.

A. *Lepra tuberculoides*. B. *Lepromatosa*.

sobre los nervios, la mayor parte de sus manifestaciones clínicas se deben a reacciones inmunes contra el bacilo. El daño neurológico, por ejemplo, es ocasionado principalmente por la agresión desmielinizante de a las células de Schwann, dentro de las cuales puede multiplicarse la micobacteria. El eritema nodoso que suele presentarse en el curso de la enfermedad, es producido por depósitos de complejos inmunes.

En la lepra lepromatosa pueden detectarse millones de gérmenes por gramo de tejido y bacteremias tan marcadas como de 10^6 por mililitro de sangre.

En las lesiones de la lepra lepromatosa el infiltrado linfocitario se hace a expensas de LsTCD8 y con carencia casi absoluta de LsTCD4; en cambio, en la lepra tuberculoides predominan los LsT-h1. En las formas intermedias, los gradientes de distribución de estas dos poblaciones de linfocitos se correlacionan con el comportamiento clínico de la entidad. El Mø que acumula muchos bacilos, característica de la forma lepromatosa, refleja la carencia de las citoquinas producidas por los LsT-h1. Estudios recientes indican que esta micobacteria estimula preferencialmente los LsT-h2, cuyas citoquinas frenan a los LsT-h1 en la producción de IFN γ factor activador por excelencia de los Møs.

Los pacientes con lepra lepromatosa y en menor grado los con la forma tuberculoides, sufren una deficiencia de la inmunidad celular. La deficiencia es específica, ya que dichos pacientes no son especialmente susceptibles a otras infecciones ni al desarrollo de tumores.

Durante el curso de la enfermedad pueden ocurrir dos tipos de reacciones con características inmunológicas especiales. La primera es la

reacción inversa, propia de pacientes con lepra lepromatosa, en la cual hay una rápida y brusca reactivación de la inmunidad celular, por lo cual las lesiones cutáneas se hacen eritematosas y edemas hay una notoria destrucción de acúmulos de gérmenes. En estas condiciones la sintomatología neurológica suele agravarse. La segunda manifestación es el **eritema nodoso leproso**, un tipo de reacción similar al fenómeno de Arthus, con depósito de complejos inmunes. En algunos pacientes se presenta una reacción de tipo difuso, con artritis, iridociclitis, orquitis e hipotermia.

20-IV-B STREPTOCOCO A “COMEDOR DE TEJIDOS”

Es una cepa productora de una proteínas llamadas exotoxinas pirógenas A y B que produce miositis y fascitis necrotizante con destrucción superaguda de tejidos. Las toxinas actúan como superantígenos.

20-IV-C INFECCIONES POR STREPTOCOCCUS PYOGENES

Es un germen β -hemolítico que produce faringitis e impétigo. La reacción contra estas infecciones puede generar una reacción autoinmune conocida como **fiebre reumática**. La bacteria tiene como proteína patógena una de superficie conocida como M que sirve de receptor para el factor H, uno de los reguladores del sistema del complemento que facilita la desintegración del C3b y la unión al fibrinógeno y sus factores de degradación con lo cual puede actuar como un factor de activación del complemento. Los Acs producidos contra esta proteína actúan cruzadamente con moléculas de miosina del miocardio generando una reacción autoinmune.

20-IV-D INFECCIONES POR ROCKETSIAS

Son bacterias intracelulares obligatorias, que no tienen membrana, y al igual que las clamidias. viven en células fagocíticas. Ocasionalmente pueden hacerlo no sólo en el citoplasma sino también en el núcleo, (figura 20-6) por lo cual tanto la inmu-

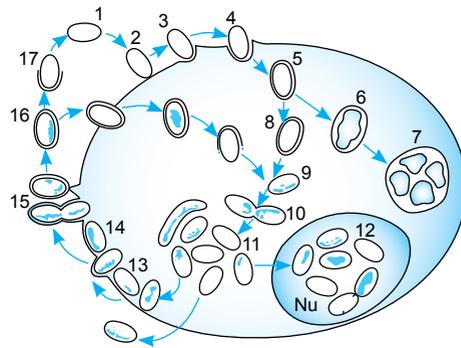


Figura 20-6. Rickettsia tsutsugamushi. Célula rodeada de microorganismos que han salido de ella. En el esquema, el ciclo de vida de adhesión, invasión, escape del fagosoma, replicación tanto en el citoplasma como en el núcleo y salida a la superficie de la célula. Cortesía del Dr. Akira Tamura.

nidad celular como la humoral tienen poco campo de acción.

20-IV-E BACTERIAS QUE INFECTAN CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

Ehrlichiosis y Anaplasmosis son infecciones bacterianas intracelulares obligatorias. Las principales spp son *E. Chaffeensis* que infecta monocitos, *E. ewingii* que infecta granulocitos, y *A. phagocyphilum* que produce anaplasmosis granulocítica.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Delves PJ, Martin SJ, Burton DR and Roitt IM.** Roitt's Essential Immunology. Chapter 12. Wiley-Blackwell 2011.
- ** **Bobbi S et al.** Emergence of a new Pathogenic Ehrlichia Species. NEJM, 365: 422-9, 2011.
- ** **Truman RW et al.** Probable Zoonotic Leprosy in the Southern United States. NEJM. 364: 1626-33, 2011.
- ** **Srikanth CV et al.** *Salmonella* Pathogenesis and Processing of Secreted Effectors by Caspase-3. Science, 330: 390-3, 2010.
- *** **Zhang FR et al.** Genomewide Associated Study of Leprosy. NEJM, 361: 2609-18, 2009.
- *** **van der Poll T, Opal SM.** Host-pathogen interaction in sepsis. Lancet Inf. Dis. 8: 32-43, 2008.
- ** **Aluguapallik R.** A distinct role for B1b Lymphocytes in T cell independent immunity. Curr. Top. Microbial Immunol. 319: 105-30, 2008.
- ** **Waldor MK. Disarming Pathogens.** A new Approach for Antibiotic Development. NEJM 354: 296-97, 2006.
- ** **Spoering AL and Gilmore MS.** Quorum sensing and DNA release in bacteria biofilms. Curr Opin Microbiol. Marzo 6, 2006.
- ** **Camilli A and Bassler BL.** Bacterial small-molecule signaling pathways Science, vol 311(5764): 1113-16, feb 24, 2006.
- *** **Pizarro-Cerda J and Cossart P.** Bacterial adhesion and entry into host cells. Cell, vol 124 : 715-27, feb 24, 2006.
- ** **Waldor MK. Disarming Pathogens.** A new Approach for Antibiotic Development. NEJM, 354: 296-97, 2006.

*Luis Miguel Gómez O.
William Rojas M.
Luz Elena Cano R.*

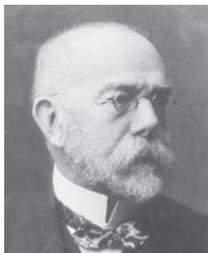
*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

21-I GENERALIDADES

La tuberculosis es una infección crónica, que en la mayoría de los casos afecta solo a los pulmones. Es producida por *Mycobacterium tuberculosis*, *Mtb*. La infección se adquiere vía aérea por medio de gotas pequeñas de saliva y mucus bronquial, que los enfermos expulsan con la tos y dentro de las cuales la micobacteria puede permanecer viable por varias horas.

En la fisiopatología de la enfermedad interaccionan factores del patógeno y del hospedero.

En la defensa contra la TB participan la inmunidad innata y la adquirida. Estas evitan la diseminación, pero no son suficientemente eficaces para eliminar la infección. En un gran número de personas, el bacilo desarrolla formas latentes que sobreviven por años, sin que se conozca aún el mecanismo molecular de este proceso.



Robert Koch (1843-1910). Premio Nobel en 1905, por sus trabajos que "iniciaron la comprensión de los mecanismos de la inmunidad celular, relacionados con la infección tuberculosa".

21-II EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que en el mundo hay 55 millones de enfermos con tuberculosis activa. Cada segundo dos o tres personas desarrollan la enfermedad. Cada año mueren tres millones de personas por esta causa.

En 1980, la TB estaba prácticamente erradicada de los países del Primer Mundo y circunscrita a los del Tercer Mundo. La aparición del sida y el incremento en las migraciones han hecho resurgir el problema en los países desarrollados, con el agravante de la aparición de cepas multi-resistentes a los fármacos tuberculostáticos.

La OMS calculó que en 2009 había en el mundo dos millardos de individuos infectados con *Mtb*, y que cada año 10 millones desarrollan TB activa. Una tercera parte de la población mundial está expuesta a ser infectada por *Mtb* y un 5% de esta desarrolla la enfermedad. Se calcula que en el mundo hay más de 11 millones de individuos infectados simultáneamente con *Mtb* y VIH y que el 11% de las muertes por sida las ocasiona la reactivación de una infección tuberculosa latente.

La mayoría de las personas que están infectados tienen una forma latente asintomática pero que puede reactivarse, no solo por infección por VIH, sino también por malnutrición, diabetes o inmunodeficiencia inducida por quimioterapia.

21-III ETIOLOGÍA

El bacilo. El género *Mycobacterium* incluye especies patógenas, oportunistas y no patógenas. Todas ellas frenan la fagocitosis porque evitan la producción de las citoquinas IL-12, TNF, e IFN γ , que normalmente la estimulan. *Mtb* hace parte de un complejo que incluye seis especies muy semejantes entre sí, una de las cuales *M. bovis*, produce ocasionalmente enfermedad extrapulmonar en el humano. *Mtb* es un germen facultativo intracelular, de lento crecimiento, cubierto por una capa cerosa

compuesta por una mezcla de lípidos y polisacáridos, entre los que sobresalen varias lipoproteínas, glucoproteínas, lipomanán y lipoarabinomanán y con un alto contenido de ácido micólico, moléculas que son reconocidas por los TLR2 y TLR4 de Mø, DCs y neumocitos. El genoma de *Mtb* tiene más de 4.000 genes de los cuales 376 son exclusivos del bacilo y 200 de los cuales los emplea para desarrollar mecanismos de resistencia, evasión y latencia.

El hospedero. La mayoría de los humanos son resistentes a la TB. Existe un componente poligénico de susceptibilidad a sufrir la enfermedad. Niños con defectos en los genes que codifican para receptores para el IFN γ o para la IL-12 son más susceptibles a sufrir la enfermedad. Algunos alelos de los loci HLA-DRB1 y HLA-DQB1 son factores de riesgo. El gene *SLC11A1*, ubicado fuera del MHC participa en una mayor susceptibilidad a sufrir la enfermedad.

21-IV DEFENSA INMUNE CONTRA LA TB

El estudio, en modelos animales, de la respuesta inmune contra *Mtb*, permite el empleo de técnicas *in vivo* para esclarecer la interacción del bacilo con las diferentes células y tejidos. De estos estudios se han sacado conclusiones que no siempre son aplicables en el humano. En los últimos años se han detectado varias incongruencias entre la respuesta inmune del ratón y la del humano, algunas de las cuales mencionaremos al describir la respuesta inmune de este último.

Respuesta inmune innata

Mtb expresa una serie de moléculas que interactúan con las diferentes células del hospedero e inducen una respuesta inmune lenta y por lo general insuficiente durante la cual el bacilo tiene la oportunidad de proliferar ampliamente.

En la defensa contra *Mtb* participan diferentes células como PMNs, NKs, L γ δ s, Møs, y DCs algunas de las cuales inducen, además, la respuesta inmune adquirida. Veamos cómo actúan estas células.

PMNs. Ejercen una moderada acción bactericida. Además, como veremos más adelante, hacen parte

de los granulomas, **NKs** migran al lugar por donde ingrese el bacilo, después de los PMNs, e inician la producción de IFN γ para activar a los Møs. Participan en el proceso de apoptosis de Møs invadidos por el bacilo.

Ls γ δ . Cumplen un papel no totalmente esclarecido. Reconocen glucolípidos que les son presentados por moléculas CD1, y que los activan haciéndolos citotóxicos. Su número se incrementa notoriamente en la sangre de pacientes con tuberculina positiva pero clínicamente sanos. Se sospecha que participan en la inducción de la apoptosis de los Møs infectados con el bacilo.

Møs. La acción de estas células contra *Mtb* es compleja. El bacilo se adhiere al Mø por medio de diferentes receptores, como los del complemento, CR1, CR2, CR3 y CR4, el receptor para manosa y el TLR-2, entre otros (figura 21-1). Una vez dentro del fagosoma, *Mtb* emplea diferentes estrategias para evitar los mecanismos de respuesta inmune innata, estrategias que estudiaremos en la sección 21-III. Con ellas convierte al Mø, en su hábitat ideal dentro del cual “vive tranquilamente”. Paradójicamente la célula encargada de la destrucción del bacilo, el Mø, le sirve inicialmente de albergue y protección contra los Acs y LsT activados.

El hospedero produce dos proteínas, una análoga a la iNOS, denominada LRG-47, que induce la acidificación de los lisosomas y la fusión de estos al fagosoma para facilitar la destrucción del bacilo. Otra molécula, la SP110, controla la replicación de la micobacteria y define si el Mø debe morir por necrosis o por apoptosis. La muerte por necrosis li-

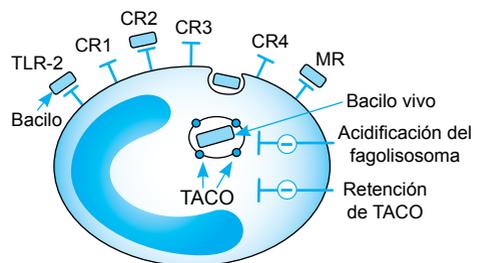


Figura 21-1. *Mtb* se adhiere al Mø por diferentes receptores. Una vez en el fagosoma sobrevive porque impide la acidificación y entra de paso al citoplasma.

bera bacilos vivos que diseminan la enfermedad, en tanto que en la muerte por apoptosis se liberan Ags que al ser capturados por las DCs y presentados a los LsT, inician una respuesta inmune adquirida.

La vitamina D es importante para asegurar un adecuado funcionamiento de los Mø por medio de la activación del gen de la catelicidina que genera el péptido LL-37, coadyuvante en la actividad antibacteriana de los Mø.

DCs, capturan, interiorizan y generan los radicales más antigénicos que son presentados por moléculas HLA. Migran luego a los ganglios linfáticos mediastinales para presentar los diferentes Ags a los LsTCD4. Por algún mecanismo no esclarecido aun, la migración de las DCs hacia los ganglios, que normalmente ocurre en el transcurso de una semana como respuesta a otras infecciones, sufre un retraso de varias semanas en los pacientes infectados con *Mtb*. Esto le permite al bacilo multiplicarse dentro del Mø por más tiempo sin ser atacado por la inmunidad adquirida (figura 21-2).

Los Ag proteicos y lipoproteicos activan en los ganglios, a los LsTCD4, que migran al pulmón e inician la producción de IFN γ y de TNF α , citoquinas que actúan sobre los Mø (figura 21-3). Al fagocitar nuevos bacilos estos Mø activados logran iniciar una serie de mecanismos metabólicos encaminados a producir radicales del O₂ para destruirlos. En el ratón, parece que no en el humano, los radicales del nitrógeno son los principales destructores del bacilo.

Si los bacilos logran salir del Mø antes de que este sea activado, invaden otros que estén cerca de la zona afectada, se incrementa el riesgo de diseminación porque pueden escapar al torrente circulatorio generando una bacteriemia que difunde la infección a territorios fuera del pulmón.

Inmunidad adquirida

LsTCD4. Son esenciales en la defensa contra *Mtb*, como claramente se deduce de la que ocurre en los pacientes infectados por VIH, en quienes la destrucción de los LsTCD4 incrementa notoriamente el riesgo de reactivación de las formas latentes del bacilo y el consecuente desarrollo de TB pulmonar y sistémica.

La activación de LsT vírgenes tiene lugar pasadas varias semanas de la entrada de la micobac-

teria por vía aérea, y esto ocurre únicamente en los ganglios linfáticos de drenaje a donde el bacilo es llevado por las DCs.

Como se mencionó, los LsTCD4 activados en el ganglio migran al pulmón donde empiezan a acumularse para iniciar un proceso inflamatorio que, por lo general, logra detener la reproducción de *Mtb*. El IFN γ generado por LsCD4, LsTCD8 y NKs es clave en la activación de los Mø para la destrucción del bacilo, pero no es suficiente por sí solo, como sí parece serlo en el ratón. Su carencia o la de su receptor se acompañan de formas graves de TB. En el humano se necesita la participación del TNF producido por Mø, DCs y LsT que actúan sinérgicamente con el IFN γ para destruir al bacilo.

Con el incremento en la producción de IFN γ las DCs responden a la presencia de *Mtb* con la producción de IL-23 e IL-12.

Diferentes subpoblaciones de LsTCD4 participan en la defensa contra *Mtb*.

Los LsTh17 atraen y activan PMNs, células que cumplen una acción muy limitada en la defensa.

Los Th1 generan las citoquinas proinflamatorias que activan a los Mø.

Los Th2 producen IL-4 e IL-5 que ayudan en la activación de LsB y la producción de Acs que actuando como opsoninas, facilitan la fagocitosis de los bacilos liberados por lisis de células infectadas.

Los LsTreg pueden ser activados en infecciones prolongadas y frenar la defensa dada por los LsTh1 ocasionando una reactivación de la infección.

LsTm (de memoria) que se generan en los ganglios linfáticos bajo el influjo de las IL-7 e IL-15, producen, ante el encuentro con *Mtb*, varias quimioquinas, cuya función no ha sido esclarecida.

LsTm (de memoria) que se generan en los ganglios linfáticos bajo el influjo de las IL-7 e IL-15, producen, ante el encuentro con *Mtb*, varias quimioquinas cuya función no ha sido esclarecida.

LsTCD8, participan en el control de la infección por *Mtb*, pero en un menor grado que los LsTCD4. Lo hacen por medio de la producción de **granulosinas** que son tóxicas para el bacilo. Los LsTCD8 son activados en los ganglios por las DCs y por Ags de *Mtb* liberados por bacilos que pasan del fagosoma al citoplasma de los Mø, Ags que son transportados a la membrana del Mø para ser presentados por moléculas HLA-I y CD1.

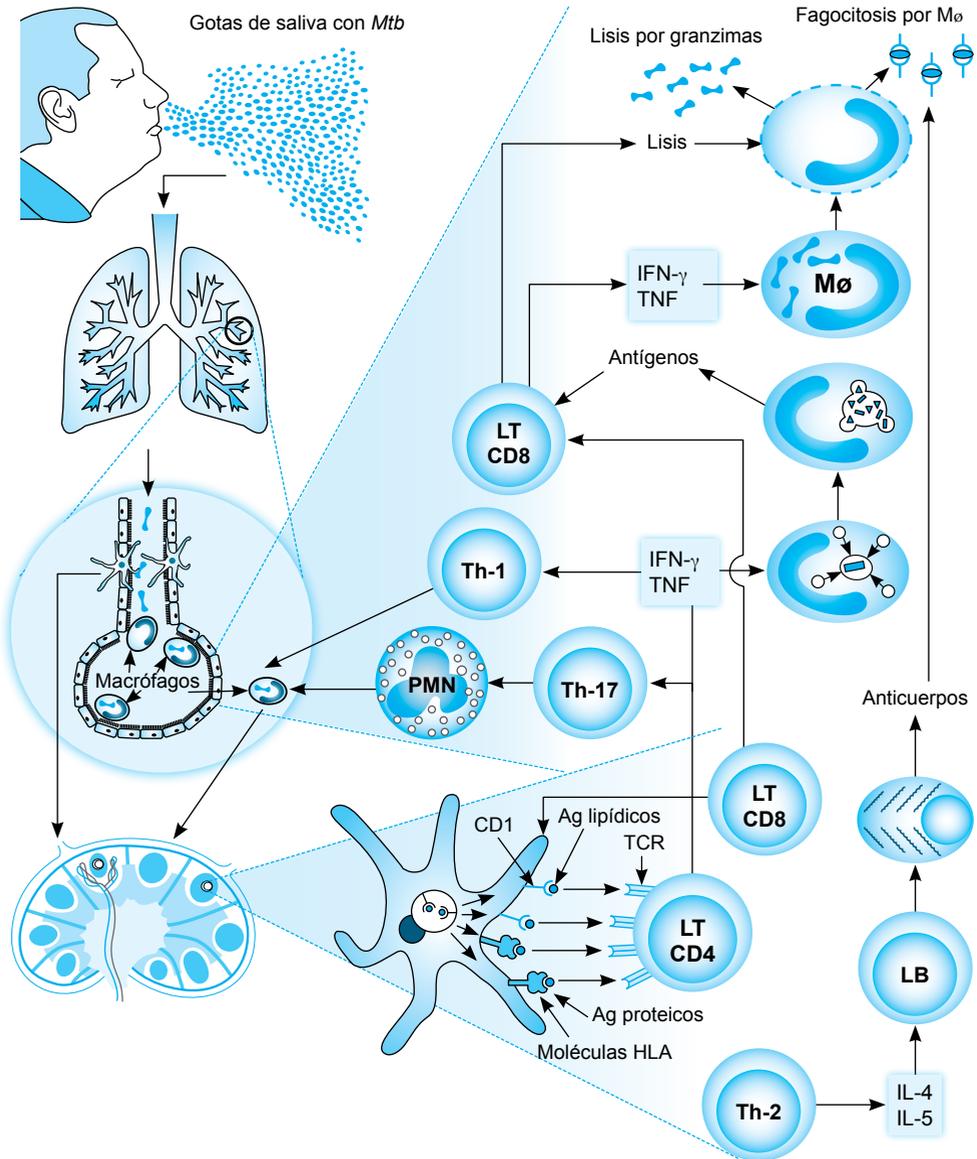


Figura 21-2. Principales mecanismos de defensa contra *Mtb* Las DC de los bronquiolos capturan y digieren bacilos en la luz bronquial. Llevan los antígenos a los ganglios linfáticos mediastinales para presentarlos por medio de moléculas HLA-II y CD1 a los LT CD4. Estos secretan citoquinas, migran a los pulmones y por medio de IFN-γ y TNF activan a los Mφ que destruyen los bacilos que están en los fagosomas, y además generan otras subpoblaciones de LT. Los Th17 atraen PMN y los Th1 producen más citoquinas activadoras de Mφ. Los Th2 activan a los LB que generan anticuerpos. Los Mφ activados liberan antígenos que activan a los LT CD8 que se unen a los Mφ, en donde los bacilos han pasado del fagosoma al citoplasma. Los bacilos liberados son reconocidos por los LT CD8 o fagocitados si son recubiertos por anticuerpos.

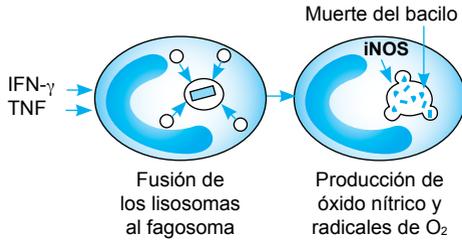


Figura 21-3. La activación de los Mφ permite la fusión de los lisosomas al fagosoma y la producción de iNOS y de radicales de oxígeno.

La inmunidad humoral participa con la producción de Acs que actúan como opsoninas sobre los bacilos que escapan de las células infectadas, lo que ocurre rara vez, y al hacerlo facilitan su fagocitosis y destruidos por los fagocitos.

Citoquinas. La respuesta inmune contra *Mtb* involucra las citoquinas IL-12, IL-18, IFN γ y el TNF, necesarias para la activación de los Mφ. El recrudescimiento de la tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide tratados con Acs-Mcs contra el TNF demuestra la importancia de este factor en la defensa contra la TB. La IL-1 y el TNF son responsables de la fiebre y de la caquexia que se presentan en las formas clínicas avanzadas de la enfermedad. La IL-12 es importante, pero no indispensable, como si lo es en el ratón. La IL-10 tiene una acción perjudicial por cuanto disminuye el efecto de la IL-12 y del IFN α . El TGF β activa a los Mφ infectados, pero disminuye la acción de los LsT.

Formación de granulomas. Los LsTCD4 que son activados en los ganglios linfáticos por las DCs, migran al pulmón y, además de activar a los Mφ, inducen la formación de granulomas por medio del IFN γ y de las IL-1 e IL-2. La IL-12, contrario a lo que ocurre en ratones, en el humano coadyuva pero no es esencial para la formación de granulomas.

El granuloma tuberculoso en el humano difiere en varios aspectos del que se forma en modelos animales. En el humano se forma un núcleo central de células epitelioides y Mφ que es rodeado por LsTCD4 y más externamente por LsTCD8, y por fibroblastos que van formando un halo de fibrosis que puede llegar a calcificar-

se. El núcleo central del granuloma termina calcificándose y creando un área de hipoxia. Con este proceso se liberan bacilos que fuera del Mφ encuentran nutrientes e inician la activación de genes que les permiten adaptarse a un metabolismo anaerobio y sobrevivir por décadas dentro del granuloma. Con la hipoxia se induce la muerte de las células colindantes con la zona necrótica incrementando la cantidad de cáseum, que puede erosionar la cápsula fibrosa del granuloma, y escapar a un bronquiolo facilitando la dispersión intrapulmonar de la infección y dando origen a la formación de cavernas, características de la TB avanzada.

La formación de granulomas en la infección tuberculosa había sido considerada como un importante mecanismo en la defensa inmune contra la infección por *Mtb*, porque se suponía, que la aislaba de los tejidos vecinos. Algunas Investigaciones recientes están poniendo en duda esta percepción. Se ha descubierto en modelos animales, que el granuloma protege al bacilo del sistema inmune, porque una vez que este ha sido fagocitado y aislado dentro del granuloma, activa genes que codifican para una proteína, la ESAT-6, (*early secretory antigen-6*) que al ser secretada por el Mφ estimula la formación de células epitelioides a partir de fibroblastos y la producción de la metaloproteinasa 9, MMP-6, que atrae más Mφs no activados, células ideales para la reproducción del bacilo. Por lo tanto, la formación del granuloma favorecería más a la micobacteria que al hospedero. Hay indicios de que esto pueda ocurrir también en el humano.

21-V EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

Durante la infección tuberculosa, *Mtb* induce en los Mφs modificaciones importantes gracias a cuatro estrategias diferentes: 1) evitar el paso al citoplasma e impedir la unión de los lisosomas al fagosoma, por la formación de una cubierta rica en triptófano y aspartato, conocida como TACO; 2) producir dentro del fagosoma lipoarabinomán y una enzima conocida como P13P fosfatasa, moléculas que interrumpen la maduración del fagosoma; 3) el bacilo impide la acidificación del fagosoma para disminuir la producción de TNF, IL-1 e iNOS e inducir la producción de citoquinas reguladoras como IL-10 y TGF- β , que desvían la respuesta inmune de Th1 a Th2; 4) induce la

generación de prostaglandina E₂, para reforzar el proceso de desactivación de los M ϕ s.

21-VI INFECCIÓN LATENTE

La infección por *Mtb* puede generar diferentes estados clínicos: ausencia de manifestaciones clínicas y de laboratorio, infección sin manifestación clínica, o enfermedad activa. Solo el 10% de las personas infectadas tienen manifestaciones clínicas. Algunos eliminan la infección por el sistema de respuesta inmune innata, sin generar LsT de memoria. En ellos las pruebas de tuberculina y de la de generación de IFN γ y de IGRA, serán negativas. Otros eliminan la infección por la participación activa de LsT y LsB. La mayoría de los individuos infectados entran a una fase de infección latente en la cual, no hay erradicación de la micobacteria que permanece latente, porque el sistema inmune previene su multiplicación y difusión por medio de la acción de los LsTCD4. Cuando estos disminuyen como en la infección con VIH, se puede presentar una reactivación de la infección tuberculosa.

La respuesta inmune adquirida contra *Mtb* en los individuos inmunocompetentes, es importante pero no suficiente, porque permite el desarrollo de formas latentes. El bacilo detiene parcialmente la función de los M ϕ permitiendo el efecto bacteriostático pero no el bactericida.

Si la defensa inmune logra controlar a *Mtb* pero no eliminarlo, éste activa el gene *SIGF* con lo cual entra en latencia, estado que puede prolongarse por años. Parece que otro gen, el *ACR*, en condiciones de hipoxia creadas dentro de los granulomas, participa en este proceso. Las formas latentes se reactivan por la infección por VIH, uso de esteroides, abuso de alcohol o drogas, empleo de bioproductos antagonistas del TNF, o por el deterioro de los mecanismos inmunes que ocurren con el envejecimiento.

La infección latente se estudia con creciente interés. No obstante, no hay certeza del lugar o la célula de residencia de la bacteria latente. Podría ser M ϕ s inactivos, neumocitos tipo II, células endoteliales o fibroblastos, células que no tienen el arsenal lisosomal para atacar a la bacteria ni la capacidad de presentar los Ags. Se ha aislado ADN de la bacteria en tejidos morfológicamente normales

lo que sugiere una forma de camuflaje, aun no ha sido detectada.

21-VII DESARROLLO DE CEPAS RESISTENTES

Un problema creciente que dificulta el control de la TB es el frecuente desarrollo de cepas de *Mtb* resistentes a varios de los tuberculostáticos comúnmente empleados en el tratamiento de la infección tuberculosa. Ya hay países en donde el 25% de los pacientes tienen cepas resistentes, lo cual constituye un serio problema de salud pública, agravado por el hecho de que los tratamientos alternos tienen un costo mil veces mayor que el estándar, costo que no puede ser absorbido por los países del Tercer Mundo.

Es aconsejable hacer desde el principio cultivos de esputo y pruebas de sensibilidad en todos los casos con baciloscopia positiva, para poder iniciar un tratamiento adecuado, que difiere del recomendado contra las cepas no resistentes, y evitar en esta forma que un paciente infectado con una cepa resistente se convierta en fuente de contagio durante el período inicial de tratamiento con los esquemas convencionales.

21-VIII REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD

En la infección tuberculosa se presenta el hecho inmunológico curioso de la coexistencia de una respuesta de hipersensibilidad retardada y una de inmunidad celular efectiva. La primera, en el caso de la infección tuberculosa, se manifiesta por la positividad de la prueba de tuberculina, que es positiva si hay bacilos vivos, aún en ausencia de manifestaciones de actividad clínica de la enfermedad.

La respuesta de inmunidad celular responsable del control total de la infección, es desencadenada por Ags diferentes, o por la activación de genes de respuesta inmune. En ausencia de estos genes no habrá activación de la inmunidad celular o ésta será inadecuada. El que un individuo presente una o la otra, o ambas simultáneamente, dependerá de características de su respuesta inmune. En consecuencia, una tuberculina positiva no expresa por sí sola la presencia simultánea de una inmunidad celular efectiva.

La respuesta contra la infección tuberculosa y el significado que en ella tienen la inmunidad celular y la llamada hipersensibilidad retardada ha sido, y continúa siendo, motivo de controversia.

21-IX DIAGNÓSTICO

No se dispone aún de métodos adecuados de diagnóstico ni para las formas pulmonares activas de TB ni para las latentes. Para la forma activa se acude al examen directo de esputo cuya positividad se requiere la presencia de más de 10.000 bacilos por mL. Si este examen es negativo se debe acudir al cultivo que se demora varias semanas. En 2010 se desarrolló un método molecular que está siendo evaluado y que permitiría el diagnóstico de TB a partir de esputo, sin necesidad de cultivo, y que toma dos horas en vez de las seis semanas que requiere el cultivo. Esta prueba resulta positiva en el 98% de los casos con esputo positivo y en el 72% de los pacientes con TB cuyo esputo es negativo al examen directo. Permite además detectar las cepas resistentes a rifampicina. El método se conoce como MTB/RIF Test. Emplea un equipo desechable de PCR en tiempo real. Es costoso pero se espera que pueda ser empleado en países del Tercer Mundo con subsidios de fundaciones filantrópicas.

Para las formas subclínicas o latentes se acude a la prueba de la tuberculina desarrollada hace más de 100 años. En ella se emplea un extracto crudo de *Mtb* que puede dar falsos positivos por vacunación con BCG y falsos negativos en pacientes inmunocomprometidos o en formas diseminadas de la infección.

Hay una nueva prueba *in vitro*, más sensible que la tuberculina para detectar las formas latentes, que se conoce como IGRAs (*IFN γ release assays*), que está en fase de evaluación; se basa en la activación de leucocitos de sangre periférica que producen IFN γ si el paciente alberga formas latentes del bacilo.

21-X PREVENCIÓN

La única vacuna disponible en la actualidad es el BCG, que se prepara a base de una mutante de *Mycobacterium bovis*, conocida como bacilo Calmette-Guérin. Se emplea ampliamente en los

países del Tercer Mundo. Su efecto favorable es limitado y varía según la región geográfica en donde se use y la cepa del bacilo empleada en su preparación. Sin ser excelente, tiene algunos efectos benéficos. Metanálisis recientes ponen en evidencia que el empleo del BCG tiene un efecto protector en los niños contra el desarrollo de formas meníngeas y difusas como la TB miliar. No debe aplicarse a niños nacidos de madres infectadas con VIH.

Están en diferentes etapas de evaluación clínica ocho nuevas vacunas, basadas en: bacilos muertos modificados, formas vivas recombinantes, mutantes y subunidades de ADN. Merece mención especial, por original, una en la cual se ha incorporado al BCG un gen obtenido de *Listeria monocytogenes*, que codifica para una enzima lítica que perfora la membrana del fagosoma y permite el paso del bacilo al citoplasma, paso que facilita que éste sea degradado por las enzimas lisosomales y se liberen Ags, que al ser presentados por moléculas del HLA activen tanto a los LsTCD4 como LsTCD8. Adicionalmente se silencia el gen de la

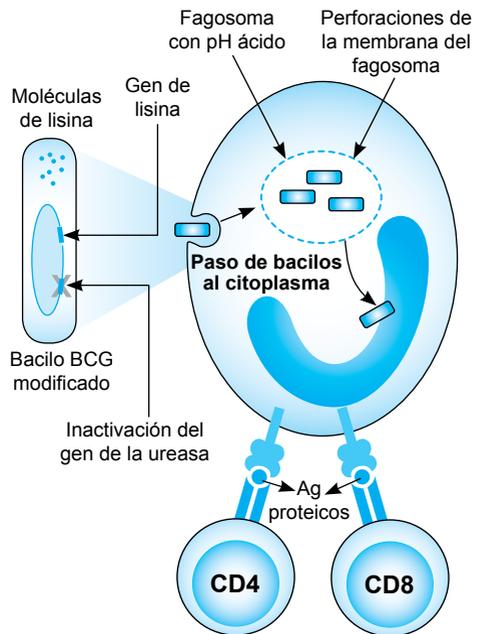


Figura 21-4. Cómo actúa la vacuna antituberculosa transgénica.

ureasa con lo cual se facilita la acidificación del fagosoma y la activación de su arsenal enzimático. CD8 (figura 21-4).

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Rubin EJ.** Troubles with Tuberculosis prevention. *NEJM*, 370: 375-6, 2014.
- *** **Zumla A, Raviglione M, Hafner R and von Reyn CF.** Tuberculosis. *NEJM*, 368: 745-55, 2013.
- ** **Jönsson B, Ridell M and Wold AE.** The surface lipids of non-tuberculosis mycobacteria suppress production of phagocyte activating cytokines in human peripheral blood mononuclear cells. *Microbes and Infection*, 14: 667-71, 2012.
- ** **Walzl G et al.** Immunological biomarkers of tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 11: 343-54, 2011.
- *** **Kaufmann SHE, Rouse BT, Sacks DL.** The Immune Response to Infection. ASM Press, (Excelente libro en el cual los capítulos 26, 45 y 49 están dedicados al estudio de la TB y la defensa contra *MTB*), 2011.
- *** **Ahmad S.** Pathogenesis, Immunology and Diagnosis of Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. (Artículo de revision). *Clinical and Developmental Immunology*, article ID 814943, 2011.
- *** **Agarwal N and Bishai WR.** Subversion from the Sidelines. (Artículo sobre nuevos aspectos del desarrollo del granuloma tuberculoso). *Science* 327: 430-1, 2010.
- *** **Volkman HE et al.** Tuberculous Granuloma Induction via Interaction of a Bacterial Secreted Protein with Host Epithelium. *Science* 327: 466-9, 2010.
- ** **Russell DG, Barry CF, Flynn J.** Tuberculosis: What We Don't Know can, and Does Hurt Us. *Science* 328: 852-6, 2010.
- ** **Miranda C, Tomford JW, Gordon SM.** Interferon-gamma-release assays: Better than tuberculin skin testing?. *Cleveland Clinic J of Medicine*. 77: 606,11, 2010.
- *** **Boehme CC et al.** Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. *NEJM*, 363: 1005-15, 2010.
- *** **Cooper AM.** Cell-Mediated Immune Response in Tuberculosis. *Annual Reviews Immunology*. 27: 393-422, 2009.
- *** **Khadr SA, Cooper AM.** IL-23 and IL-17 in Tuberculosis. *Cytokine* 41: 79-83, 2008.
- *** **Yew WW, Leung CDC.** Update in Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 177: 479-85, 2008.
- *** **Menzies D, Pal M and Comstock G.** Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *Annals Int. Med*. 146: 340-54, 2007.

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

22-I GENERALIDADES

Los virus son segmentos de ácido nucleico envueltos en una cápsula de proteína o lipoproteína, que tienen la capacidad de penetrar a células del hospedero para secuestrar su maquinaria de generar progenie. Dependen siempre de la célula que invaden para fuente de energía, materia prima y síntesis proteica. Tienen una estructura simétrica, con un núcleo de ADN o ARN, enzimas como polimerasa y transcriptasa reversa, una cápsula proteica y algunos, tienen una cobertura lipídica que les permiten salir de la célula en donde se replican. Son agentes infecciosos cuyo genoma posee menos de 300 genes, en algunos casos sólo tres.

Al infectar un organismo pueden producir enfermedad aguda, crónica, lenta o bien pasar desapercibidos.

El sistema inmune puede desactivarlos, destruirlos, convivir con ellos o ignorarlos. A su vez, ellos pueden atacar al sistema inmune y alterar su función o destruir sus células. Contra la infección viral se puede generar inmunidad transitoria, permanente o una que le permita al virus entrar en un estado de latencia, del cual puede reactivarse semanas, meses o años más tarde.

Los virus son los agentes infecciosos más comunes, las formas más primitivas de vida y son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en humanos. Constituyen una permanente amenaza para el desarrollo de pandemias. Con el VIH hay de 30 a 40 millones de personas infectadas en el mundo, 500 millones con hepatitis B o C. Algunas infecciones virales persistentes parecen ser responsables de varias afecciones autoinmunes

y de diferentes tumores malignos. Predisponen o sostienen el estado asmático.

La infección viral puede acarrear la lisis de la célula en la cual se replica (virus de la poliomielitis), persistir, (virus de la hepatitis B y Epstein-Barr), quedar inactivo por épocas, (herpes), inducir transformación maligna, (hepatitis B, Epstein-Barr).

Los virus carecen de medios de locomoción, pero se propagan con gran rapidez haciendo uso de las células del hospedero a las cuales penetran por endocitosis o por medio de caveolas. Para ingresar a las células que infectan, usan diferentes receptores como puede apreciarse en la [tabla 22-1](#).

Los virus pueden entrar al organismo a través de la piel, por escoriaciones, heridas o picaduras de insectos vectores; por contacto con las mucosas como conjuntivas, árbol respiratorio, digestivo y genitourinario. Unos producen enfermedad en la puerta de entrada, como influenza y rinovirus (árbol respiratorio), otros, ingresan por vía respiratoria pero producen infección sistémica como sarampión, paperas, varicela. En el tracto digestivo, el rotavirus produce enteritis, otros como polio o hepatitis A producen infección a distancia (neurona motora o hígado). Los diferentes virus se replican en distintos tejidos o células. Algunos virus tienen un período de incubación muy corto y no dan tiempo al sistema inmune de iniciar una respuesta adecuada. Otros, permanecen latentes por años y solo ocasionalmente se reactivan. El virus de la rabia tiene un período de incubación prolongado que permite que la aplicación de la vacuna alerte al sistema inmune, por lo que esta vacuna sirve de tratamiento.

Gracias al empleo de vacunas ha sido posible la erradicación de la viruela y está próxima la de la

Tabla 22-1. Receptores virales en células hospederas.

Virus	Receptor	Tipo de célula infectada
HIV	CD4,CCR5, CXCR4	Células Th y Mø
Epstein-Barr	CR2 (receptor del complemento)	Células B
Influenza A	Glicoforina A	Muchos tipos de células
Rotavirus	CD13	Enterocitos
Rinovirus	ICAM-1, LDR	Células de la mucosa nasal
Poliovirus	CD115	Células gastrointestinales, neuronas, otras
Sarampión	CD46, SLAM	Células del árbol respiratorio, piel, otras
Herpes virus 6	CD46	LT CD4+

poliomielitis y se espera lograr la del sarampión. Por otra parte, en las últimas décadas han aparecido nuevas enfermedades virales como el sida, Ébola y hantavirus.

No obstante que muchas de las vacunas contra virus son muy eficaces, varios virus contra los cuales no hay aun vacuna, constituyen aún serios problemas de salud pública, como el VIH, influenza, dengue y fiebres hemorrágicas.

Como los virus evolucionan más rápido que nuestro sistema inmune, somos más propensos a afecciones por virus nuevos que por los tradicionales.

22-II RESPUESTA INMUNE CONTRA VIRUS

Defensa innata

Se inicia casi de inmediato y aun cuando rara vez logra controlar totalmente la infección, si disminuye su ritmo de replicación e induce la iniciación de la respuesta inmune específica.

Las defensas protegen contra varios virus que intenten penetrar a través de membranas.

Los PMNs, Mons, DCs, NKs alertan contra la presencia de un virus e inician el ataque contra ellos. Las NKs son especialmente útiles porque contienen la infección viral hasta cuando los LsB y LsT sean alertados, sirviendo de puente entre las respuestas inmunes innata y adquirida.

Los PAMPs virales son reconocidos por PRRs presentes en la membrana de las células y en sus endosomas. Varias de las células del sistema inmune reconocen partículas virales por medio de

los TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9, que están en la membrana de los lisosomas, e inducen la producción de IFNs de la clase I o sea IFN α y β .

La defensa contra virus se basa principalmente en la acción de los IFNs mencionados, citoquinas de la inmunidad innata que actúan sobre las células infectadas y crean un ambiente antiviral en las células vecinas a las infectadas. Las infecciones virales activan más de 300 genes, varios de los cuales codifican para IFNs, pero se ignora la actividad de la mayoría de los otros genes.

Esta respuesta antiviral tiene lugar gracias a la estimulación de la producción de 2'-5' oligoadenilato sintetaza, y de una quinasa proteica que depende del ARN de doble cadena. Estas dos enzimas frenan en las células, la síntesis proteica, previniendo de esta manera la replicación del virus que entran a ellas. Las señales dadas por los IFNs ante la presencia de un virus inducen fuerte reacciones antivirales por medio de la activación de cientos de genes. Entre ellos están cuatro conocidos como *IFITs 1, 2, 3 y 5* ubicados en el cromosoma 10, región 10q, cuya transcripción es inducida rápidamente en varias células, ante la presencia de una infección viral.

Otros cuatro genes, de un locus del cromosoma 11, actúan ante la presencia de los virus de la influenza, dengue, Ebola y SARs, en el interior de los lisosomas. Actúan evitando la fusión de la envoltura de los virus mencionados, con la membrana de los lisosomas. Estos mismos IFNs activan las células NKs (figura 22-1).

En el citoplasma de las células hay otros sensores para virus, distintos a los TLRs, el RIG-1 y

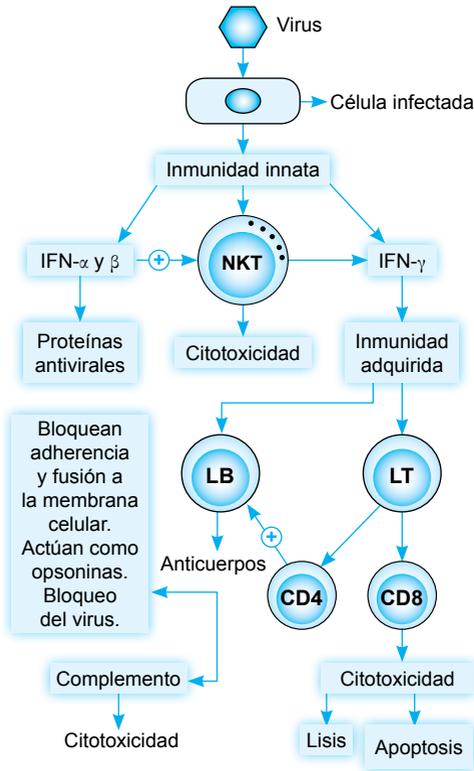


Figura 22-1. La inmunidad innata y la adquirida participan en el control de las infecciones virales.

el Mda5, que al hacer contacto con ellos, inician una vía de señalización que también conduce a la producción de los IFNs mencionados.

Otro sensor intracelular de infección viral por herpesvirus tipo Kaposi, está conformado por las moléculas NLRs (*nucleotide binding and oligomerization, leucine-rich repeat*) que al reconocer este virus u otros similares estimulan la formación de inflammasomas.

Las NKs pueden lisar directamente células infectadas por virus. Lo hacen al ser estimuladas por IFNs generados por la infección viral. Varios se defienden de las NKs induciendo la expresión de moléculas HLA, que por ser una señal negativa para las NKs, impide su activación.

Los **TRIM** (*tripartite motif-containing*) conforman una familia de moléculas que contienen ligasas E3 que modifican la respuesta inmune. Los

TRIM5alfa-2, TRIM22 y TRIM28 tienen efecto antiviral y controlan la replicación de los virus. Otros participan en el control de la producción de IFNs tipo I e IL-1β. La expresión de TRIM16 se correlaciona con la hiperplasia de las sinovias en artritis reumatoide y la de TRIM21 con lupus eritematoso cutáneo. El TRIM5α está implicado en esclerosis múltiple.

Citoquinas. Además de lisar células infectadas, las NKs, activadas por la IL-12, producen una serie de citoquinas como IFNγ, TNF, GM-CSF que modulan la respuesta antiviral por parte de los Ls.

Quimioquinas. Con las infecciones virales se desencadena la producción de factores que atraen NKs y Møss para reforzar la defensa innata.

Inmunidad adquirida

Inmunidad celular. Los LsT no reconocen virus libres, pero sí péptidos virales de 10 a 20 aminoácidos que les sean presentados mediante moléculas HLA-I, y al reconocerlos inducen la producción de IFNs y TNF que interfieren con su replicación e incrementan el reclutamiento de Møss, activan los LsB para que produzcan Acs contra el virus y estimulan la actividad citotóxica de los LsTCD8 contra las células infectadas por ellos. Esta subpoblación de Ls se incrementa hasta en 10.000 veces, convirtiéndose en un mecanismo eficiente de control viral. Estas células pueden actuar induciendo lisis por perforinas o apoptosis por la molécula Fas, que reacciona con su ligando, la molécula CD95 de las células infectadas. Además los LsTCD8 frenan la replicación viral produciendo más IFNs.

Inmunidad humoral. Los LsB por medio de Acs pueden reconocer tanto al virus libre como a los Ags que se expresan en la membrana de células infectadas.

Los Acs pueden bloquear la unión de partículas virales a las células, impedir que las infecten e interrumpir su propagación. Los Acs de la clase IgA, impiden en las mucosas el ingreso de varios virus. La vacuna oral contra la poliomielitis genera la producción de Acs IgA que bloquean la adherencia del virus al epitelio intestinal, la parenteral

o de Salk genera Acs IgM que neutralizan el virus en el torrente sanguíneo.

Memoria inmunológica

La respuesta contra una infección viral genera Ls de memoria tanto B como T. La respuesta antiviral por LsT es de corta duración, semanas, pero la generación de LsT de memoria asegura una respuesta pronta y eficaz ante un reingreso del mismo virus.

En la mayoría de las infecciones virales la respuesta de LsB persiste por años y genera igualmente células de memoria que aseguran una respuesta masiva ante el reingreso del mismo virus, mecanismo que explica la resistencia inmune permanente que ocurre contra algunos virus como polio, viruela y sarampión.

En las reinfecciones por virus no mutantes, la respuesta inmune suele ser rápida y completa, por cuanto los Acs IgA e IgG bloquean, en las mucosas y en la sangre, las partículas virales e impiden su adherencia a las células.

22-III INMUNOPATOLOGÍA EN LAS INFECCIONES VIRALES

En casi toda infección viral hay cierto grado de daño tisular que, afortunadamente en la mayoría

de los casos, es moderado y pasajero. En algunas se producen complejos inmunes que al ser depositados en los glomérulos renales, el endotelio arterial o plexos coroideos generan glomerulonefritis, arteritis o coroiditis, como ocurre en las hepatitis B y C y en el sida. En la **tabla 22-2** se presentan las características principales de los distintos tipos de infecciones virales.

Infecciones agudas

- 1. Infecciones rápidas.** Pertenecen a este tipo las producidas por los virus del resfriado común (rinovirus). El virus es eliminado por el sistema inmune del hospedero.
- 2. Infecciones sistémicas.** Son las producidas por los virus responsables de las más frecuentes infecciones de la niñez, como varicela, sarampión, paperas y rubéola. Suelen generar resistencia inmune de por vida.
- 3. Infecciones virales persistentes.** Estas pueden ser: a) latentes: en estas, después de la fase aguda en la cual hay destrucción masiva de células infectadas, el virus “se esconde” en células que no se dividen como las neuronas. Esto ocurre con los virus varicela-zoster y herpes simple 1 (HSV-1) que entran en latencia y pueden reactivarse años más tarde o por algún

Tabla 22-2. Factores virales y del hospedero que participan en la inmunopatología.

Tipo de fenómeno	Factores del hospedero	Factores virales	Virus asociados
Citolisis	Fuerte respuesta citotóxica	Partículas virales líticas.	VEB, papilomavirus humano
Apoptosis	Citoquinas que inducen apoptosis de células infectadas por virus	Presencia de dRNA, bloqueo de la síntesis de las proteínas del hospedero	Flavivirus Adenovirus
Respuesta alérgica	Producción de IgE, respuesta tipo Th2, posible predisposición genética	Inhibición de la respuesta del IFN-γ	Virus respiratorio sincitial
Th17	Elevada producción de IL-17: desequilibrio de TNF/IFN-γ	Desconocido	Encefalopatía viral murina
Exceso de citoquinas	Producción excesiva de citoquinas inflamatorias, especialmente TNF	Regulación negativa de IFN tipo I	Poxvirus, virus del dengue
Formación de complejos inmunes	Activación de la cascada del complemento	Ciclo de vida extracelular y asociación prolongada con los virus	Virus de la coriomeningitis linfocítica, HBV
Anticuerpos sin actividad definida	Generación de Acs no neutralizantes	Infección secundaria con serotipo heterólogo	Dengue hemorrágico, VIH, virus Ébola

Tomado de: The Immune response to infection by Kaufmann, Rose and Sacks.

proceso de inmunosupresión; b) crónicas; son las que después de una fase aguda de infección pueden persistir sin causar enfermedad visible, como ocurre con el virus de la hepatitis B en portadores sanos; c) Infección crónica y neoplasia: después de años de una infección persistente la célula infectada sufre transformación maligna. Como ejemplos están el desarrollo de hepatoma después de años de una infección latente por virus de la hepatitis B o C, el desarrollo de linfoma por el virus EB, o de leucemia por el HTLV-I.

Alteración de la respuesta inmune. Algunos virus linfotrópicos inducen proliferación de una subpoblación determinada de Ls. El HTLV-1 invade los LsTh haciéndolos proliferar en forma anormal que lleva al desarrollo de una leucemia de LsT. Por el contrario, el VIH, destruye esta subpoblación, originando la inmunodeficiencia adquirida o sida. El virus del sarampión frena la maduración de todas las subpoblaciones de Ls creando un estado de susceptibilidad a infecciones bacterianas. El de Epstein-Barr invade únicamente a los LsB a los cuales inmortaliza y en ocasiones activa en forma policlonal. (Ver más adelante).

Inducción de autoinmunidad. Las alteraciones de membrana producidas por infecciones virales, llevan a un desequilibrio entre los Th1 y los LsTreg por lo cual se puede generar una enfermedad autoinmune. Entre los diferentes agentes infecciosos, los virus son los más sospechosos de ser causantes de afecciones autoinmunes.

Producción de translocaciones cromosómicas. La infección por el virus de Epstein-Barr hace que el gen C-MYC del cromosoma 8 pase al cromosoma 14 e induce la aparición de leucemia de LsB.

En el genoma humano los virus pueden hacer otras “travesuras”. Un oncogén del virus de la hepatitis B, puede incorporarse al genoma del hepatocito e inducir, 15 a 20 años después de una hepatitis, la aparición de un hepatoma.

Acción por simbiosis. *Corynebacterium diphtheriae* no es patógeno de por sí, pero inicia la producción de una exotoxina responsable del cuadro

clínico de la enfermedad, cuando es “infectado” por un fago o virus.

22-IV EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

Distintos virus usan diferentes estrategias para evadir la respuesta inmune y poder persistir en el hospedero. Muchos, pero especialmente los herpes y retrovirus, pueden restringir la expresión de algunos de sus genes con lo cual permanecen dentro de la célula en una forma invisibles al sistema inmune. Tal ocurre con el virus Epstein-Barr y con el VIH.

Los virus del herpes simple, varicella-zoster y virus citomegálico poseen proteínas que se unen a los Acs en una manera anormal interfiriendo con su adecuada función.

Los virus varicela-zóster y rubéola, invaden sitios inmunoprivilegiados a los cuales no llegan normalmente las células del sistema inmune.

Otros virus utilizan receptores para el complemento para entrar a ciertas células. EBV infecta LsB por medio del CR2; flavivirus usa el CR3; paradójicamente el VIH, cuando está opsonizado con Acs y factores del complemento, entra más fácilmente a las células por medio del CR3.

La modificación antigénica es una estrategia empleada por el virus de la influenza. El citomegalovirus inhibe la expresión de moléculas HLA-I, en tal forma que los LsT CD8 no pueden atacar las células en donde el virus está oculto. El sarampión también interfiere con la expresión de moléculas HLA y además estimula la formación de sincitios celulares que le permiten pasar de célula a célula sin exponerse a Acs o LsTctx. El virus del herpes simple produce una glicoproteína que bloquea la acción del complemento al impedir la activación del C3 y del C5. Los virus de la estomatitis vesicular y de la hepatitis C degradan una de las cadenas del receptor para los IFNs tipo I para impedir la acción protectora de estas citoquinas.

El virus parainfluenza 2 altera la respuesta de LsTCD8 frenando la producción de granzimas. Homólogos virales de ciertas citoquinas o de sus receptores actúan como inmunosupresores, así la proteína BCRF1 del EBV tiene una homología del 84% con la IL-10 humana y le sirve al virus para protegerse de la acción del IFN γ . El ortopoxivirus produce una proteína ligadora de la IL-18 que inhibe la producción de IFN γ por las NKs. El

HHV8 produce una proteína que interfiere con la liberación de la caspasa 8 para impedir la apoptosis de la célula que ha infectado.

Viroquinas. Son proteínas producidas por algunos virus que reprimen algunos de los mecanismos de defensa inmune del hospedero. Actúan como si fueran citoquinas. En la [tabla 22-3](#) aparecen algunos ejemplos.

22-V NUEVOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS

El esclarecimiento de los mecanismos de entrada de diferentes virus a las células humanas ha abierto las puertas al desarrollo de nuevos medicamentos encaminados a evitar o la adherencia o la entrada.

En el caso del VIH se usan ya moléculas que bloquean el receptor de la quimioquina CC5, la unión del virus a la molécula CD4 o la fusión de la cápsula del virus con la membrana celular. Esto último se logra con un fármaco, el enfuvirtide, ya autorizado por la FDA.

Se han desarrollado medicamentos que ocupan nichos en la superficie del virus e interfieren con su adherencia a las células de la mucosa respiratoria. El receptor para el coronavirus, que causa serias infecciones del árbol respiratorio, es la enzima convertidora de la angiotensina, se trabaja en el desarrollo de moléculas que lo puedan bloquear.

22-VI INFECCIONES VIRALES ESPECIALES

Sida. La manifestación más clara de la actividad inmunosupresora de un virus está representada por el “síndrome de inmunodeficiencia adquirida” o sida. Dada la importancia de esta infección

y su efecto sobre el sistema inmune, se estudia en detalle en el capítulo 31 “Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida”. Los individuos que controlan la infección por VIH expresan HLA-B*57 o HLA-B*27.

Virus y cáncer. Un 20% de los tumores malignos se asocian con infecciones virales. Epstein-Barr y linfoma de Burkitt; HTLV-1 con leucemia de LsT; los virus de las hepatitis B y C con cáncer hepático; virus papilomatoso con cáncer cervical.

Virus de Epstein-Barr. Es uno de los virus más exitosos que produce una importante variedad de afecciones. Logra infectar al 90% de los humanos y permanece en ellos durante toda la vida. Produce desde una enfermedad febril, benigna y pasajera como es la mononucleosis infecciosa, hasta procesos malignos como linfomas no Hodgkin y algunas formas de leucemias de LsB. Se asocia al carcinoma nasofaríngeo y al linfoma de Burkitt. Inmortaliza a los LsB que infecta y permanece de por vida en ellos. Una respuesta inmune adecuada de tipo celular frena la replicación viral, sin erradicar la infección. Si no tiene lugar dicha respuesta, se generará una gammopatía policlonal y aun linfomas. Por el contrario si la respuesta celular es exagerada se produce hipo o agammaglobulinemia ([figura 22-2](#)).

Virus HTLV-1. Es un retrovirus que tiene la característica de infectar LsTh, pero en lugar de destruirlos, como en el caso del virus VIH, estimula su multiplicación dando lugar a una leucemia llamada de LsT. Por otra parte tiene, bajo circunstancias no esclarecidas aún, neurotropismo, dando lugar a cuadros de paraparesia espástica.

Tabla 22-3. Viroquinas y virus que las producen.

Factor	Virus que lo produce	Función
BCRF-1	<i>Epstein-Bar</i>	Actúa como la IL-10
CMVIL10	<i>V. citomegálico</i>	Actúa como la IL-10
Glucoproteína D	<i>V. herpes</i>	Bloquea el TNF
HVS13	<i>Herpes v. Saimiri</i>	Actúa como la IL-17
MC148R	Molusco contagioso	Antagonista del CCR8
IL-6 viral	KSHV (herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi)	Actúa como la IL-6

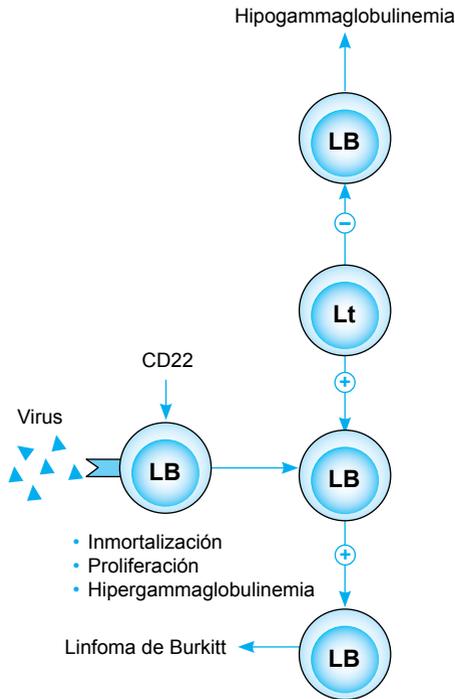


Figura 22-2. Diferentes consecuencias de la infección por el virus de Epstein-Barr.

Es muy probable que otras enfermedades neurológicas degenerativas y autoinmunes sean ocasionadas por virus similares.

Virus del papiloma. Varias cepas de este virus son responsables del desarrollo del cáncer del cuello uterino. Su aislamiento permitió el desarrollo de una vacuna ya en uso comercial.



Harald zur Hausen

Premio Nobel 2008 por haber descubierto el virus del papiloma, lo que facilitó el desarrollo de una vacuna contra el cáncer de cuello útero.

Otras infecciones virales

1. **Viruela.** La enfermedad, gracias a la vacunación masiva, fue erradicada desde 1977. Es el logro, el más importante de la inmunología, ha salvado miles de millones de vidas. El virus se transmite por vía aérea y después de una viremia de pocos días, invade el epitelio de los capilares dérmicos dando origen a lesiones características que con frecuencia dejaban cicatrices permanentes. Infectaba al 50% de las personas y mataba al 20% de los infectados. La protección que confería la vacunación o la enfermedad, era de larga duración.
2. **Sarampión.** Hace 20 años morían en el mundo un millón de niños por esta enfermedad. El incremento en el uso de la vacuna, hizo que para el año 2008 las muertes hubieran disminuido a 180.000. Pero es lamentable que existiendo una vacuna altamente protectora, aún mueran en el mundo niños por esta infección.

El virus del sarampión hace estragos en el sistema inmune. Interfiere en la maduración de todas las subpoblaciones de linfocitos. Altera las células ciliadas del árbol respiratorio y al hacerlo, interfiere con los mecanismos de expulsión de gérmenes que ingresen con el aire inspirado, propiciando el desarrollo de infecciones bacterianas secundarias que, en niños desnutridos, pueden ser mortales.

3. **Citomegalovirus.** Es un virus β herpes que infecta la mayor parte de la población y que persiste de por vida gracias a que logra disminuir la expresión de moléculas HLA-I por lo cual se protege de los LsTctx y simultáneamente estimula la expresión de HLA-E en las células que infecta, para inactivar las células NKs.
4. **Ébola.** Por una mutación, este virus de origen animal, ha empezado a infectar a los humanos en los que causa una "tempestad de citoquinas" que produce una afección febril y hemorrágica con una tasa de mortalidad superior al 95%.
5. **Herpevirus.** Son virus ADN de doble cadena, que se dividen en 3 familias y que se encuentran muy diseminados dentro del

organismo. Los α comprenden el herpesvirus simple o HSV, y el varicela-zoster, VZV, que permanece en sistema nervioso en forma latente; pertenecen al grupo los β el citomegálico, CMV y los herpesvirus 6 y 7 que establecen en forma latente en M ϕ s y Ls; los γ son el EBV y el HHV8 que viven en forma latente en los Ls.

22-VII PRIONES O PROTEÍNAS INFECTANTES



Prusiner Stanley

Nobel 1997 por descubrimiento de los priones.

Los priones son los agentes infecciosos más simples. Están constituidos por proteínas patógenas y trasmisibles. No inducen respuesta inmune causan enfermedades como el Kuru, Creutzfeldt-Jakob, Gerstamm-Sträusler Scheinker y el insomnio familiar fatal.

Son enfermedades neurodegenerativas, fatales y pueden ser hereditarias o adquiridas. El agente trasmisible o prion, es una proteína anormalmente plegada, que en lugar de formar acúmulos proteicos extracelulares, se une a la membrana de varias células. Las manifestaciones clínicas son neurológicas y psiquiátricas. Dominan la demencia y la ataxia cerebelosa.

Recientemente se ha descrito una nueva forma que ataca varios tejidos nerviosos periféricos y que se acompaña de diarrea y falla autonómica y neuropatía.

Con el empleo de una nueva tecnología de Western blot se facilita el diagnóstico de estas afecciones.

La habilidad de las células dendríticas foliculares, FDCs, para capturar partículas, les permiten capturar priones, que se replican y acumulan en ellas dentro de los ganglios linfáticos. Cuando hay mastitis o nefritis, estas células inducen la secreción del prión en la leche o en la orina. También facilitan que el prión ingrese al SNC por medio de las fibras del nervio simpático que suelen estar en contacto con ellas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ** **Diamond MS and Farzen M.** The broad-spectrum antiviral functions of IFIT and IFITM proteins. *Nat Rev Immunol*, 13: 46-57, 2013.
- *** **Mead S et al.** A Novel Prion Disease Associated with Diarrhea and Autonomic Neuropathy. *NEJM*, 369: 1904-14, 2013.
- ** **Dreyfus DH.** Herpesviruses and the microbiota. *Allergy Clin Immunol*, 132: 1278-86, 2013.
- *** **Yoo JK, Kim TS, Hufford MM, Braciale TJ.** Viral infection of the lung: Host response and squal. *J Allergy Clin Immunol*, 132: 1267-76, 2013.
- *** **Kourtis AP et al.** HIV-HBC Coinfection-A Global Challenge. *NEJM*, 366: 1749-52, 2012.
- ** **Mulholland EK, Griffiths UK and Biellik R.** Measles in the 21st Century. *NEJM*, 366: 1755-7, 2012.
- *** **Iwasaki A, Chapter 15 and Somolany-Tsuda E, Brehm MA and Welsh R.** Chapters 10, 19, 20, 30, 31, 39, 40 y 48. Related to "Immune Response to Infection" by Kaufman SHE, Rouse BT and Sacks DL. ASM Press, Washington DC, 2011.

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

23-I GENERALIDADES

Las infecciones por parásitos son frecuentes y causa de gran morbilidad y mortalidad. Aun cuando los logros en los tratamientos han sido importantes, todavía varias de ellas constituyen serios problemas de salud pública.

Más de 100 parásitos diferentes pueden atacar al ser humano. Los más importantes son plasmodios, esquistosomas, filarias, leishmanias y tripanosomas.

La complejidad molecular de los parásitos y de sus ciclos de vida dificulta el desarrollo de vacunas.

En la [figura 23-1](#) se presentan los parásitos que más mortalidad y morbilidad causan en los países subdesarrollados. Los que afectan al humano pueden ser uni o pluricelulares. La mayoría tienen ciclos de vida complejos y varios pasan por dos hospederos. Se agrupan en apicomplexa, kinetoplastida, flagelados y helmintos. Todos los apicomplexa son de vida intracelular y poseen en su extremo apical un grupo de organelas que secretan enzimas para facilitar su ingreso a diferentes células de sus hospederos. Los principales parásitos de este grupo que afectan a los humanos son los de los géneros *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Cryptosporidium* y *Cyclospora*.

En el grupo kinetoplastida están tripanosomas y leishmanias algunos de los cuales viven exclusivamente en medios extracelulares como *Trypanosoma brucei* y otros exclusivamente en forma intracelular como *Leishmania* spp. en tanto que *Trypanosoma cruzi* cumple partes de su ciclo en medios extra e intracelulares.

Entre los flagelados están *Giardia* y *Trichomonas*.

En otro grupo importante de parásitos, el de los helmintos hay dos phyla de interés en el huma-

no: nemátodos y platelmintos. El primero incluye filarias y nemátodos del suelo como *Ancylostoma*, *Necator*, *Trichuris*, *Strongyloides*. Entre los platelmintos se encuentran trematodos como *Schistosoma* spp. y *Fasciola hepática* y cestodes como *Echinococcus* spp. y *Taenia* spp.

23-II PATOGENICIDAD DE LOS PARÁSITOS

Los parásitos causan daño al hospedero por diferentes mecanismos como cuando entran activamente a diferentes células. *Toxoplasma* penetra a toda célula nucleada; *Cryptosporidium*, a los enterocitos; *Plasmodium* spp., a diferentes células según la fase de su ciclo vital; hepatocito, eritrocito, y en los mosquitos a las células epiteliales del intestino y de las glándulas salivales.

Varios parásitos no son patógenos de por sí y el daño que inducen se debe a reacciones inmunológicas que no destruyen el parásito pero que resultan nocivas porque desencadenan un proceso inflamatorio.

En las infecciones por *P. malarie* y por esquistosomas se generan complejos inmunes que pueden producir glomerulonefritis y vasculitis. La enfermedad de Chagas produce miocarditis y megaesófago por reacciones autoinmunes.

Un protozoo flagelado, *Trichomonas vaginalis*, infecta el epitelio de las vías urogenitales, al cual se adhiere por la presencia de receptores para la fibronectina y la laminina y causa daños a las células a las cuales se adhiere.

La infección por *Entameba histolytica* es por lo general asintomática. Cuando se activa produce ulceraciones en el colon, e induce lisis de

Parásito	Enfermedad	Personas afectadas
Protozoo		
Plasmodios 	Malaria	300.000.000
Esquistosomas 	Esquistosomiasis	250.000.000
Tripanosomas 	Enfermedad de Chagas y enfermedad del sueño	25.000.000
Leishmanias 	Leishmaniasis	12.000.000

Figura 23-1. Número de personas afectadas por los principales parásitos.

las células de la mucosa al quitarles la protección contra el complemento.

23-III DEFENSA INMUNE CONTRA LOS PARÁSITOS

La mayoría inducen fuertes respuestas inmunes, desafortunadamente no siempre protectoras. En

algunos casos, estas más que el mismo parásito, son responsables de la enfermedad. Bajo determinadas circunstancias la respuesta inmune evita la enfermedad, pero no logra destruir todos los parásitos. Este fenómeno, que se conoce como preinmunización o inmunidad no esterilizante, es frecuente en malaria, toxoplasmosis y leishmaniasis. Cuando este tipo de respuesta inmune cesa, se puede activar la infección que estaba controlada y desarrollarse una complicación, como por ejemplo encefalitis por toxoplasma. Otro fenómeno llamativo es la inmunidad concomitante, en la cual hay una respuesta inmune adecuada contra una fase del ciclo del parásito pero no contra otra.

El estudio de la respuesta inmune contra los parásitos ha permitido esclarecer, al menos en parte, la dicotomía en la respuesta de LsTh (ayudadores) en Th1 y Th2 y definir las citoquinas generadas por cada una de estas subpoblaciones. En general los protozoos inducen respuesta Th1 y los helmintos, Th2 (figura 23-2).

La respuesta inmune contra los parásitos suele ser muy compleja. Tiene componentes innatos y adquiridos. El ciclo de vida de *Plasmodium* spp. es complejo y también lo es la respuesta inmune contra él. Como es el parásito que causa más mortalidad en el humano dedicaremos a su estudio el próximo capítulo.

En varias circunstancias, la respuesta inmune se hace nociva contra el hospedero y refuerza el efecto patógeno del parásito como suele ocurrir en la leishmaniasis, infección en la cual la IL-10 y los LsTreg pueden agravar el proceso.

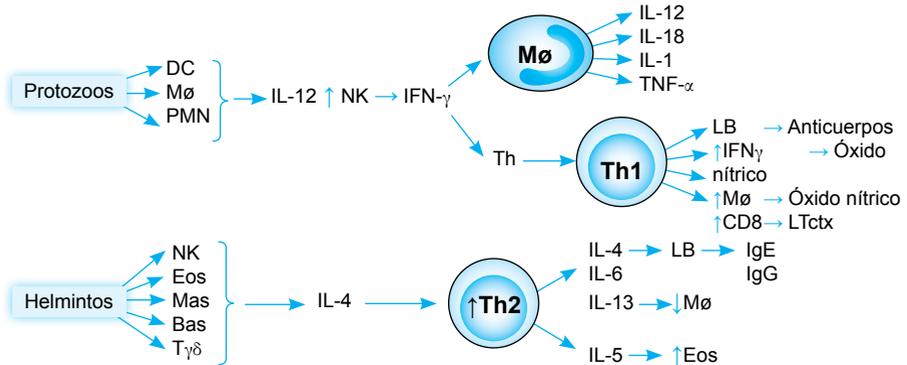


Figura 23-2. Mecanismos de respuesta inmune contra protozoos y helmintos.

La característica principal de las infecciones por protozoos es la cronicidad, que en parte asegura la posibilidad de su transmisión por vectores.

23-III-A INMUNIDAD INNATA

Factores genéticos. Se han identificado algunas correlaciones entre haplotipos del MHC y la susceptibilidad o resistencia contra malaria, giardiasis y esquistosomiasis.

Barreras naturales. La integridad de la piel es una buena barrera contra muchos parásitos. Pero algunos en su estado larvario, pueden penetrarla como lo hace *Necator americanus*. Otros parásitos, como plasmidios, tripanosomas, leishmanias y filarias la transpasan por medio de un vector.

NKs. Estas células producen IL-5 para atraer eosinófilos que refuerzan una respuesta inflamatoria local en el lugar de entrada del parásito.

Fagocitosis. Es un mecanismo muy efectivo contra varios parásitos. Los Mø activados por citoquinas pueden destruir tripanosomas y leishmanias. No activados, estos mismos Mø sirven de refugio a dichos parásitos.

La interacción entre los parásitos intracelulares y los Mø es muy variable. Algunos como *Leishmania* y *Toxoplasma*, son parásitos intracelulares obligatorios y solo pueden vivir dentro del fagosoma del Mø. En condiciones normales el Mø sólo logra destruir un 80% a 90% de los promastigotes. El tripanosoma al ser fagocitado, escapa del fagosoma y vive libremente dentro del citoplasma del Mø durante la fase intracelular de su ciclo.

La activación de los Mø por citoquinas, especialmente IFN γ , induce la producción de H₂O₂, radical al que no puede escapar la leishmania, pero sí el toxoplasma por poseer catalasa y otras enzimas que desactivan el H₂O₂. El óxido nítrico es efectivo en la lucha contra varios microorganismos intracelulares.

Complemento. Representa una de las principales líneas de defensa contra muchos parásitos. Su activación, tanto por la vía clásica como por la alterna,

facilita la fagocitosis y si la activación es completa, con la formación de la unidad de ataque a la membrana, puede destruir el parásito por lisis.

Varios parásitos han desarrollado mecanismos para defenderse de este sistema. Las formas epimastigóticas de *T.cruzi* son atacadas por la vía alterna, en tanto que los tripomastigotes producen la proteína DAF que lo desactivan. *Leishmania* spp ha logrado en algunas de sus formas evitar la acción del complejo MAC de la etapa final de activación del complemento. *Entamoeba histolytica* desarrolla también mecanismos que protegen de ser lisada por el complemento. Varios helmintos producen el factor H de desactivación de varios factores del complemento.

Inflamación. La acción sinérgica de varias citoquinas, TNF, IL-1 e IL-6, desencadena una reacción inflamatoria, necesaria para la defensa contra muchos parásitos.

Eosinófilos. Actúan por dos mecanismos contra varios estados del ciclo evolutivo de diferentes parásitos: uno que facilita la degranulación de los mastocitos desencadenando un proceso inflamatorio alrededor del parásito; otro consistente en una degranulación que se hace directamente sobre el parásito, con liberación de enzimas que afectan la cutícula de varios parásitos y permiten la acción de los Mø (figura 23-3).

Citoquinas. Varias de ellas cumplen un importante papel en el mecanismo de defensa contra parásitos. El IFN γ , la IL-3 y el GM-CSF activan

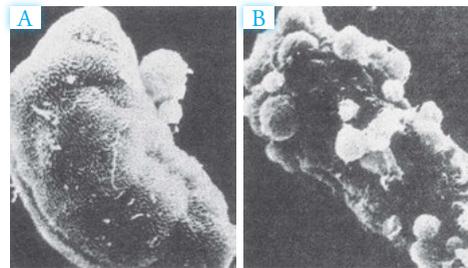


Figura 23-3. Acción antiparasitaria del Eo. A. Esquistosómulo normal. B. Esquistosómulo sobre el cual se han degranulado varios eosinófilos. Cortesía del Dr. A.M. Kassis. J of Immunology, 1979.

a los M ϕ s para que destruyan parásitos que estén en su interior. La IL-4 e IL-10 frenan la respuesta de los LT-h1, como ocurre en la leishmaniasis.

La producción de caquexina en la tripanosomiasis africana bovina causa caquexia. En la malaria por *P. falciparum* los niveles sanguíneos de TNF se correlacionan con las manifestaciones clínicas.

La respuesta inmune contra ellos está orquestada por los LsTh2 por medio de la IL-4, 5, 9 y 13 citoquinas que actúan activando a los fagocitos, las células epiteliales y los mastocitos y generan la producción de Acs de la clase IgE. La IL-33 estimula la producción de IL-4 que coadyuva en la expulsión de helmintos. En algunas reacciones inmunes en la piel y los pulmones, con participación de PMNs activados por TNF y de M ϕ s por IFN γ , puede inducir la formación de granulomas.

Receptores Toll. Las células del sistema inmune reconocen los diferentes parásitos por medio de los TLR-2, TLR-4 y TLR-9.

23-III-B INMUNIDAD ADQUIRIDA

Inmunidad celular. Diferentes subpoblaciones de Ls participan en la defensa.

Directamente o por medio de citoquinas. Los LsTctx pueden atacar parásitos. Los LsTh1 estimulan la producción de IFN γ que induce en los fagocitos la producción de óxido nítrico que puede matar diferentes parásitos. Los LsTh2 propician la producción de Acs de las clases IgG e IgM. Los LsTh17 ayudan en la lucha contra varios parásitos por la inducción de una respuesta inflamatoria adecuada.

La formación de granulomas busca aislar un parásito que no ha podido ser destruido. En su formación participan los LsTh1 y los M ϕ s. Estos granulomas pueden formarse alrededor de un parásito o de sus huevos.

Contra las infecciones intracelulares el sistema inmune emplea los Th1, LsTCD8 y la autofagia.

Inmunidad humoral

La inmunidad humoral específica, por medio de Acs de las clases IgG e IgM actúa contra las formas sanguíneas de *Plasmodium* spp., y *Trypanosoma* spp., facilitando la fagocitosis y activando el sistema del complemento. Los Acs dirigidos contra

los esporozoitos de los plasmidios los alteran y evitan su ingreso al hígado. Los dirigidos contra los merozoitos bloquean su entrada a los eritrocitos, los contra los gametocitos impiden su unión y fecundación en el mosquito, interrumpiendo así la transmisión. Desafortunadamente el efecto de esta respuesta humoral es insuficiente.

La producción de IgE tiene especial interés en la defensa contra algunos parásitos. En el intestino “sensibiliza” y promueve la degranulación de los Mas con lo cual se incrementan el peristaltismo, y la secreción intestinal para producir un barrido mecánico del parásito.

Gracias a la acción de opsonizante de diferentes Acs, se obtiene la fijación de Eos a parásitos de gran tamaño que no pueden ser fagocitados, pero sobre los cuales estos Eos se degranulan y depositan la proteína básica que altera la cutícula del parásito, esta lesión les permite a los M ϕ s penetrar al citoplasma del parásito y destruirlo (figura 23-3).

La citotoxicidad mediada por Acs facilita la fagocitosis de diversas formas del ciclo de distintos parásitos.

23-IV EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

Los principales mecanismos de evasión son:

- a. **Localización en sitios inmunoprivilegiados.** El cisticercos se ubica en el cerebro en donde no hay respuesta inmune en ausencia de inflamación.
- b. **Variación antigénica.** Varios parásitos cambian frecuentemente la estructura de sus antígenos para confundir la respuesta inmune. Los Acs producidos contra un Ag determinado pierden su eficacia si este cambia, lo cual permite al parásito actuar libremente por unos días hasta tanto el hospedero produzca Acs contra el nuevo Ag.
- c. **Mimetismo molecular.** Algunos parásitos se defienden del sistema inmune del hospedero incorporando a su membrana celular proteínas propias de este. El esquistosoma in-

corpora antígenos HLA, propios de este para camuflarse y no ser reconocido como extraño por el sistema inmune. El quiste hidatídico tiene una membrana o cápsula inerte inmunológicamente.

- d. **Inducción de moléculas inmunosupresoras.** Varios parásitos producen moléculas que bloquean diferentes mecanismos de la respuesta inmune del hospedero.
- e. **Complejidad del ciclo de vida.** Los plasmidios tienen fases hepática y eritrocítica, sexual y asexual, dentro del ser humano y del mosquito, respectivamente. Pasa por intestino, hemolinfa y glándulas salivales. En cada una de ellas expresan diferentes Ags.
- f. **Otros mecanismos.** Algunos parásitos usan distintos mecanismos inmunes de defensa: *T. cruzi* por medio de la molécula DAF-like acelera el catabolismo de la molécula C3b. *Schistosoma mansoni* produce SCIP que se une a la C9 y evita su polimerización para evitar la formación del complejo de ataque a la membrana. *Plasmodium falciparum* produce la molécula PfEMP1 que exporta a la membrana del eritrocito que parasita, para facilitar la formación de rosetas de eritrocitos no infectados que estén alrededor de uno parasitado. *Toxoplasma gondii* inhibe la fusión de los lisosomas a los fagosomas.

23-V LEISHMANIASIS

Es causa de lesiones cutáneas, viscerales y mucocutáneas. Tienen sólo dos formas, amastigotes que infecta a los Mø y promastigotes que se encuentran en los insectos vectores, flebótomos y lutzomias.

Hay factores genéticos de resistencia o susceptibilidad a la infección por este parásito. Investigaciones recientes sugieren que el parásito es captado tanto por Mø como por DCs por medio de los TLRs. Los primeros no logran controlar la infección en tanto que las DCs sí lo hacen por medio de receptores Fc pero requieren la presencia de Acs contra los promastigotes.

In vitro los Acs contra promastigotes facilitan la muerte del parásito por lisis.

Las leishmanias usan el complemento para entrar al Mø por una vía diferente a la fagocitosis normal; así evitan la activación de las enzimas que generan los productos derivados del oxígeno. Además, inactivan las moléculas C8 y C9 para evitar el daño a su membrana. *Leishmania* vive y se multiplica dentro del fagosoma sin escapar al citoplasma (figura 23-4).

Recientemente se ha descubierto un virus, LRN1 (*Leishmania RNA virus-1*), que es responsable de incrementar la patogenicidad de algunas especies de leishmania responsables de las formas mucocutáneas de la enfermedad.

La actividad protectora de los LsT está a cargo de la subpoblación Th1 que actúan por medio de los Mø, activándolos por medio del IFN γ y del TNF.

23-VI ENFERMEDAD DE CHAGAS (TRIPANOSOMIASIS)

La enfermedad de Chagas es producida por *Trypanosoma cruzi* que tiene como vector un triatoma. Además, el parásito puede ser transmitido por transfusión sanguínea.

Los tripanosomas invaden varias células, de preferencia los Mø y las células musculares. Se reproducen dentro de ellas y luego son liberados a la circulación como tripomastigotes. El Mø no destruye el parásito porque este produce una enzima



Figura 23-4. Interacción macrófago-leishmania. Promastigote adherido a un macrófago. Cortesía Dr. J. G. McEwen, Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB, Medellín, Colombia.

que lisa la membrana del fagosoma para permitir su escape hacia el citoplasma y evitar las enzimas lisosomales.

Las NKs atacan directamente al parásito y los LsTCD8, a las células que han sido invadidas por él. El parásito altera el receptor para la IL-2 con lo cual interfiere con la función citotóxica de los LsT.

Durante la fase crónica de la enfermedad se desarrolla paulatinamente cierto grado de inmunidad por la producción de Acs que median la acción lítica del complemento, dirigida únicamente contra los tripomastigotes. Los Acs útiles en las pruebas de diagnóstico no son protectores. Los daños neurológicos son producidos en parte de la formación de granulomas y en parte por Acs contra un Ag de 160-kD del parásito que reaccionan cruzadamente con una molécula presente en el tejido nervioso periférico, lo que induce la destrucción de los ganglios del sistema nervioso autónomo. Estas alteraciones son responsables de las manifestaciones de disfagia y del desarrollo de megaesófago y megacolon.

T. cruzi produce la molécula TcPA45, que al ser liberada actúa como activador policlonal de Ls tanto T como B y facilita la adherencia del parásito a M ϕ s, cardiomiocitos y células intestinales.

El daño cardíaco, que se presenta en las formas crónicas de la enfermedad, parece ser de tipo autoinmune toda vez que en las autopsias de los pacientes con formas crónicas no se encuentran parásitos en el miocardio. No se ha logrado esclarecer si el fenómeno autoinmune se desencadena por antigenicidad cruzada entre el parásito y el miocardio o por Acs solubles del parásito que se depositan sobre este. Es frecuente el desarrollo de un bloqueo de rama derecha del sistema de conducción cardíaca.

El daño del miocardio que produce el tripanosoma es la principal causa de muerte súbita en varios países de Suramérica, en donde mueren al año 50.000 personas por esta enfermedad, y se calcula que 20 millones están infectadas. La forma crónica, asintomática, puede reactivarse por la infección con VIH.

La infección es parcialmente controlada por la respuesta inmune que frena la replicación del parásito haciéndolo no detectable en la sangre. No obstante este persiste bajo la forma de amastigote en los músculos cardíaco y esqueléticos.

Enfermedad del sueño

Es producida por *T. brucei*, de ocurrencia frecuente en África, transmitido por la mosca tsetse y que invade el SNC. Posee más de 1.000 genes diferentes para producir moléculas de membrana lo que le permite burlarse del sistema inmune. El efecto de defensa de un Ac tiene corta duración porque rápidamente cambia el Ag que requiere de la producción de un nuevo Ac. Estos Acs forman, con los Acs correspondientes, complejos inmunes que entran en circulación y se fijan en los plexos coroideos. Al hacerlo, aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permiten el paso de parásitos al sistema nervioso central. Una vez allí proliferan y producen la enfermedad del sueño. Este mecanismo se repite en ciclos de cuatro semanas y durante este período, a pesar de las altas parasitemias, el sistema nervioso central puede estar libre de toda manifestación de infección por el parásito.

23-VII ESQUISTOSOMIASIS

Esta infección afecta a 200 millones de personas en el mundo. El parásito vive en el torrente circulatorio del hospedero, expuesto permanentemente a todos los mecanismos de la respuesta inmune, y no obstante, puede vivir en ese hábitat por años o décadas. Lo logra recubriéndose de moléculas que toma del hospedero para enmascararse, como antígenos A, B y H de los grupos sanguíneos, y HLA-I y HLA-II del MHC.

Uno de los mecanismos de defensa contra el parásito es la formación de granulomas inducidos por LsTCD4 para aislar y destruir los huevos depositados en el hígado, intestino o vejiga según sea la especie del parásito. Esta infiltración parasitaria induce un proceso inflamatorio crónico mediado por TNF e IL-6 con producción de reactantes de la fase aguda que incluyen la hepcidina, molécula que interfiere con el metabolismo del hierro y propicia el desarrollo de anemia. La fibrosis que sigue a la formación de los granulomas es responsable de la mayor parte de la sintomatología y de las complicaciones de la enfermedad como la hipertensión portal. Suele haber una respuesta de LsTh2 causante de la infiltración eosinofílica y que frena la acción protectora de las Th1 por medio de las IL-4 e IL-10.

23-VIII TOXOPLASMOSIS

Toxoplasma gondii es, probablemente el parásito más común en el ser humano. En condiciones normales la infección es adecuadamente controlada por el sistema inmune con una preinmunización, es decir, una respuesta que no logra erradicar totalmente la infección pero que evita las manifestaciones clínicas.

El parásito tiene un ciclo de vida complejo. Pasa por una fase sexual en el intestino de los felinos para la producción de taquizoítos que son expulsados e ingresan al humano por medio de carnes mal cocinadas o por contaminación del agua o los vegetales por materias fecales de gato. La ingestión de los taquizoítos genera una fase de reproducción en las células del intestino que origina formas que pasan a la circulación para dispersarse por todo el organismo e invadir en forma activa casi todos los tipos de células; dentro de estas se reproduce y al hacerlo altera muchas de ellas, causando la variada sintomatología y generando los bradizoítos o formas quísticas responsables de una fase latente que se reactiva con enfermedades como el sida (figura 23-5).

Toxoplasma, crea al ser fagocitado, una vacuola que impide la formación del fagosoma.

El parásito sale de las células infectadas gracias a la producción de moléculas similares a perforinas que alteran la membrana celular.

La formación de quistes en tejidos como la retina, SNC y músculos estriados genera procesos inflamatorios locales. En el ojo produce corioretinitis, que puede causar ceguera.

En la respuesta de defensa contra el toxoplasma participan tanto la inmunidad innata como la

adquirida, esta última con respuesta celular tipo Th1. Hay igualmente producción de Acs pero de dudosa efectividad, aunque de gran utilidad para el diagnóstico.

La primoinfección durante el embarazo puede causar aborto y trastornos neurológicos en el feto.

En el sida y en estados de inmunosupresión se puede reactivar la infección latente y generar neumonitis, carditis, trastornos neurológicos y aun la muerte por lo cual es necesario hacer tratamiento preventivo en todo paciente con VIH que tenga un recuento bajo de LsTD4. La alteración de la inmunidad celular permite la proliferación y activación del parásito, que puede llevar a la muerte del paciente.

23-IX AMIBIASIS

Esta afección es la cuarta causa de muerte por protozoos, después de la malaria, enfermedad de Chagas y leishmaniasis. *Entamoeba histolytica* es reconocida por los TLRs 2 y 4 de los enterocitos. Inactiva en el epitelio intestinal el CD59 del sistema del complemento lo que permite la lisis de las células por las proteínas de este sistema. Además produce proteasas que degradan las anafilotoxinas y genera una lectina que disminuye la producción de IL-5, IL-6, IFN γ y TNF. También inactiva a los M ϕ s. *Entamoeba histolytica* libera periódicamente diferentes Ags para evadir la respuesta inmune humoral. Desarrolla formas quísticas resistentes a la respuesta inmune innata.

23-X OTRAS PARASITOSIS

Helmintos

Más de dos millones de personas albergan en su intestino alguno o varios de estos parásitos, infecciones que en la mayoría de los casos conviven armónicamente con el hospedero dentro del cual se reproducen. Generan una respuesta Th2 con producción de citoquinas que activan Eos, Mas, M ϕ s, PMNs y LsB. En algunos casos, los Eos al degranularse, pueden ayudar a la destrucción de algunos de ellos. La degranulación de los Mas ayuda a la expulsión de otros al incrementar el peristaltismo.

Los helmintos son un claro ejemplo de co-evolución, Ellos modulan la respuesta inmune

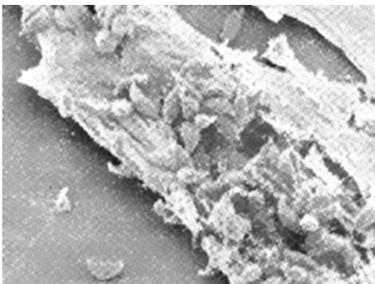


Figura 23-5. Salida de toxoplasmas de una célula infectada. Tomado de Kafsack, Science, enero 2009.

hacia un perfil anti-inflamatorio que les facilita la sobrevivencia dentro del hospedero. Los helmintos pueden permanecer por periodos de tiempo muy largos dentro del hospedero. Inhiben la producción de IFN α , IL-1 β e IL-17 para suprimir la respuesta inflamatoria y promueven la producción de IL-4, IL-q10 y TGF- β para activar a los LsTreg

En los últimos años ha surgido la idea de que la eliminación total de los parásitos intestinales podría ser responsable del incremento del asma observado en las últimas décadas, por cuanto algunos de los helmintos parece que frenan la generación de la respuesta Th2. Inclusive se evalúa la utilidad de suministrar parásitos poco patógenos, a enfermos alérgicos, para modificar la respuesta inmune anormal.

LECTURAS RECOMENDADAS

- **** **Kaufmann SHE, Rouse BT and Sacks DL.** The Immune Response to Infection. ASM Press, 2011. Ver los siguientes capítulos: 11, Overview of Parasitic Pathogens, by Tarleton RL and Pearce EJ; 18, Innate Immunity to Parasitic infections by Hunter CA and Sher A; 24, Acquired Immunity to Intracellular Protozoa by Scott P and Riley EM; 25, Acquired Immunity to Helminths by Artis D and Maizels RM; 35, Suppression of Immune Response to Protozoan Parasites by Sacks DL; 36, Immune Evasion by Parasites by Mansfield JM and Olivier M.
- ** **Bern C.** Antitrypanosomal Therapy for Chronic Chagas Disease. NEJM. 364: 2527-34,2011.
- *** **Allen JE and Maizels KM.** Diversity and dialogue in immunity to helminths. Nat Rev Immunol. 11: 375-88, 2011.
- *** **Allen JE and Maizels RM.** Diversity and dialogue in immunity to helminths. Nat Rev Immunol. 11: 375-88, 2011.
- ** **Ives A et al.** Leishmania RNA virus controls the severity of mucocutaneous leishmaniasis. Science 33: 775-8, 2011.
- ** **Kafsack BFC, et al.** Rapid Membrane Disruption by a Perforin-Like Protein Facilitates Parasite Exit from Host Cells. Science 323: 530-33, 2009.
- ** **King CH.** Toward the Elimination of Schistosomiasis. NEJM. 360: 106-9, 2009.
- *** **Giraldo ML.** Toxoplasmosis. Medicina y Laboratorio. 14: 359-75. 2008.
- ** **Buzoni-Gatel O, Dubremets JF and Werts C.** Molecular cross talk between toxoplasma gondii and the host immune system. Medical Sci. 24: 191-96, 2008.
- * **Colditz IG.** Six costs of immunity to gastrointestinal nematode infections. Parasit Immunol. 30: 63-70, 2008.
- ** **Gómez JC, Cortés JA, Cuervo SI y López MC.** Amebiasis intestinal. Infectio, 11: 36-45, 2007.
- ** **Ackers JP, Mirelmon D.** Progress in research on Entamoeba histolytica. Infection Immunology 9: 367-73, 2006.
- ** **Maquire JH.** Chagas' Disease - Can We Stop the Deaths? NEJM. 355: 760-61, 2006.
- ** **Woelhing, et al.** Fc receptor, Dendritic Cells and Leishmania. J Exp Med. 10.1084/Jem. 2005, 22-88 (2006).
- *** **Botero-Kleiven S.** Identification of new proteins in biological processes in the epicoomplexan Toxoplasma gondii. Thesis for doctoral degree at Karolinska Institut, 2006.

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

24-I GENERALIDADES

Cada minuto mueren en el mundo cuatro personas por malaria. Es la enfermedad parasitaria más importante por cuanto afecta cada año a más de 225 millones de personas y causa un millón de muertes. La resistencia del vector a los insecticidas y la del parásito a los antimaláricos han ocasionado un incremento de la incidencia en muchas partes del mundo. En la defensa contra la infección por *Plasmodium* spp., el sistema inmune responde con todo su arsenal pero con resultados poco satisfactorios. Veremos en este capítulo como las características del parásito que dificultan una adecuada respuesta inmune.

La malaria es una enfermedad febril ocasionada por cuatro especies distintas de *Plasmodium*, que hacen partes de la familia *Apicomplexa* y que cumplen parte de su ciclo vital en el interior de células de vertebrados y parte de las del insecto vector. Para penetrar a las diferentes células el parásito emplea moléculas secretadas por organelos apicales llamados micronemas y roptrides. Un Ag, AMA1 (*apical membrane antigen1*), es esencial para el ingreso del parásito a los eritrocitos porque genera ROM4 (rhomboid-4) que a su vez produce EBA175 (*erythrocyte-binding protein*) que induce la adherencia del plasmodio al eritrocito.

El genoma de *P. falciparum*, el más patógeno de los plasmodios, posee 14 cromosomas y 5.000 genes. El parásito, después de ser inoculado por el mosquito, entra en la sangre y luego de unos pocos minutos invade el hígado en donde se reproduce, para salir posteriormente a infectar eritrocitos, con lo cual inicia una nueva fase de reproducción que se asocia con el inicio de las manifestaciones clínicas.

La infección es muy compleja: el parásito tiene más de 10 formas diferentes en su ciclo de vida y pasa por cuatro células distintas, dos en el hospedero humano y dos en el invertebrado. El desarrollo de la inmunidad en el hombre es lento y solo ocurre, en forma parcial, después de reinfecciones frecuentes.

El ciclo de vida del parásito en el humano tiene dos fases extracelulares muy breves y dos intracelulares prolongadas en dos células diferentes, hepatocitos y eritrocitos. Además tiene formas asexuales y sexuales. En la defensa contra todas estas formas participan sin mucho éxito, MøS, NKs, LsTCD4+, LsTCD8+, LsB, complemento, etc. (figura 24-1).



Alphonse Laveran, mereció el premio Nobel en 1907 por el descubrimiento del *Plasmodium*, parásito responsable de la malaria. **Ronald Ross**, estableció que la malaria era transmitida por un mosquito del género *Anopheles*, y mereció el premio Nobel en 1902.

24-II GENÉTICA

En varias zonas de África de alta endemicidad para malaria por *P. falciparum* la mayoría de los niños sufren ataques de malaria, un 10% sufren formas

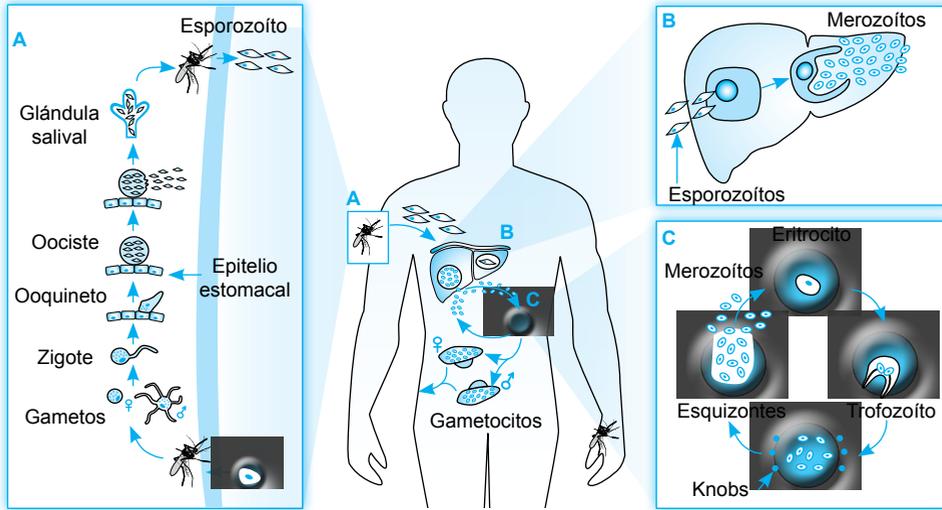


Figura 24-1. Ciclo de Plasmodium en el humano y en el vector. Se observan las distintas formas del parásito y las células que invade. **A.** En el mosquito se generan los esporozoitos, formas infectantes para el humano. **B.** En la fase hepática se producen merozoitos. **C.** Estos invaden los eritrocitos. Algunos se transforman en gametocitos que al ser ingeridos por el mosquito, inician el ciclo que conduce a la producción de esporozoitos que, serán posteriormente inoculados a otro ser humano. Tomado y modificado de L. Miller, Nature, February 7, 2002.

cerebrales severas con una importante mortalidad, pero la mayoría se recuperan aun sin recibir tratamiento, evidencia de un desarrollo evolutivo de resistencia. En estudios GWA efectuados en esas zonas han puesto en evidencia la existencia de dos loci, *ATP2B4* (codifica para canales de calcio de los eritrocitos) y *MARVELD3* (codifica para una proteína de uniones estrechas intraendoteliales) que confieren resistencia a la infección. Adicionalmente, estos estudios, sugieren la existencia de una docena de genes implicados en una mayor susceptibilidad.

24-III EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis, el sida y la malaria son las principales causas de mortalidad por enfermedades infecciosas. Según reporte de la OMS del 2013, en el 2010 hubo 210 millones de episodios de malaria y 660.000 muertes.

24-IV RESPUESTA INMUNE

En la lucha contra el parásito, el sistema inmune emplea todos sus mecanismos de defensa y logra

disminuir progresivamente la parasitemia, prevenir en casi todos los casos las complicaciones graves y acortar la duración de la enfermedad, pero falla en erradicar la infección. Las infecciones repetidas mejoran la respuesta inmune pero no logran hacerla esterilizante (figura 24-2).

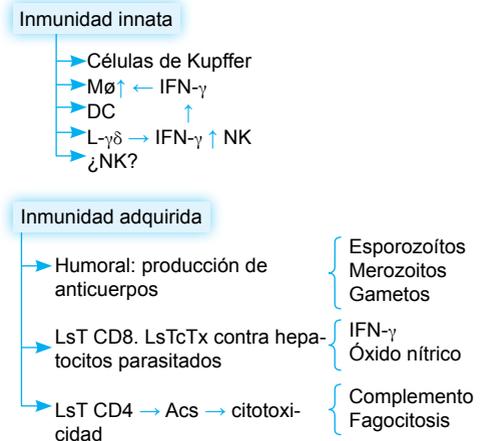


Figura 24-2. Participación de la inmunidad innata y de la adquirida en la defensa contra Plasmodium.

Respuesta inmune innata. Esta puede disminuir la cantidad de parásitos en la sangre y en el hígado, dificultarlas invadir otros eritrocitos y moderar la patogenicidad de la infección. Las DCs incrementan la expresión del CCR7 para facilitar su migración a los ganglios linfáticos. Los Mø fagocitan eritrocitos parasitados con plasmidios aun en ausencia de Acs. Estas células reconocen la proteína expresada por el parásito, PfEMP1 del *P. falciparum*. La producción de radicales del oxígeno ayuda a controlar la parasitemia. Las NKs participan en el control de la infección al ser activadas por el IFN- γ producido por los Mø.

El control de la infección requiere de la inmunidad adquirida que no siempre es efectiva.

Respuesta inmune adquirida. El TLR9 reconoce un subproducto de la infección por plasmidio, la hemozoina (producto de degradación de la hemoglobina), reconocimiento que conduce a: activación de las DCs, producción de IL-12, y sobreexpresión de moléculas coestimuladoras como CD40 y CD86, pasos esenciales para la generación de LsTh1. Además, el IFN γ y el TNF producidos por las DCs y las NKs que activan a los LsTCD4 que han reconocido los Ags del parásito presentados por moléculas HLA-II y a los LsTCD8 que reconocen los Ags presentados por las moléculas HLA-I. Estos mecanismos actúan contra las formas hepáticas y eritrocíticas. En las infecciones crónicas o persistentes intervienen los LsTh2 generados por IL-4 e IL-10. Se requiere que la persona sufra varias infecciones para que su sistema inmune logre la eliminación del parásito.

Los LsB producen Acs de las subclases IgG1 e IgG3 que ayudan a incrementar la fagocitosis y la generación de moléculas reactivas dependientes tanto del oxígeno como del nitrógeno, así como a la citotoxicidad de las NKs mediada por Acs.

Veamos cómo es la respuesta inmune en cada una de las distintas fases del ciclo de vida del parásito.

Fase esporozoítica o pre-hepática. En cada picadura el mosquito inocula en la dermis de 50 a 100 esporozoítos móviles que siguen dos rutas diferentes: penetran a un capilar sanguíneo y por el torrente circulatorio van al hígado, o ingresan a un canal linfático que los lleva a un ganglio lin-

fático en donde son destruidos. Este fase es corta, minutos, y da pocas oportunidades al sistema inmune de iniciar una respuesta adecuada. No obstante logra iniciar la producción de Acs contra la molécula más antigénica, la CPS (*circumsporozoite protein*). Las personas que viven en zonas endémicas para malaria, logran, después de repetidas infecciones, producir niveles protectores de Acs contra los esporozoítos. Esta fase es asintomática.

En individuos no previamente expuestos a *P.f.* el parásito se detecta en la sangre a los 11 días de una inoculación.

Fase hepática. Los pocos esporozoítos que logran llegar al hígado se unen a una proteína de adherencia, TRAP, (*thrombospondin-related adhesive proteína*) de las células de Kupffer, las cuales destruyen la mayor parte de ellos. Los que logran sobrevivir, pasan a los hepatocitos, en donde inician una reproducción asexual, de la cual se origina, en siete a 10 días, de 20 a 30 mil merozoítos por célula. Estos son protegidos de la respuesta inmune por una membrana que forma un saco que se conoce como **merosoma**, de donde solo son liberados después de salir del hígado y entrar al torrente circulatorio.

Los linfocitos $\gamma\delta$ producen IFN α y posiblemente también IFN γ que ayudan a la activación de las NKs, que producen más de este último IFN para activar a los Mø en la lucha contra las formas intrahepáticas. La fase hepática es asintomática.

Los parásitos que logran invadir hepatocitos están protegidos de la acción de los Acs, no así de la inmunidad celular que mediante la producción de IFN γ , induce en las células hepáticas la expresión de moléculas HLA para la presentación de Ags del parásito a los LsTCD8, que una vez activados, pueden atacar y lisar algunos de estos hepatocitos infectados a los que reconocen por la molécula LSA-1 (*liver stage specific antigen-1*) producida por los esporozoítos.

Los LsTCD4 por medio de citoquinas afectan en parte, la supervivencia del parásito dentro del hígado.

P. vivax y *P. ovale* desarrollan dentro del hígado, además de los esporozoítos, los hipnozoítos que son formas latentes, responsables de las recaídas en este tipo de malaria, semanas o años después de la curación clínica de la enfermedad.

Fase eritrocítica. Los merozoítos al ser liberados del merosoma, infectan en pocos segundos, eritrocitos, evadiendo en esta forma el ataque del sistema inmune. Existe cierto grado de resistencia natural controlada genéticamente contra la invasión a los eritrocitos o el desarrollo de algunas de las especies del parásito. *P. vivax* no invade los eritrocitos Duffy negativos, ya que esta molécula es el receptor para esta especie de plasmodio. La raza negra es resistente al *P. vivax*, porque en los eritrocitos de sus individuos no se expresa este receptor. Los eritrocitos con hemoglobinas S, C y E, dificultan el desarrollo de *P. falciparum*. Algo similar ocurre con la deficiencia en ellos de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa.

El parásito entra al glóbulo rojo en forma activa gracias a moléculas producidas por un organelo apical del merozoíto que se llama roptride. Una vez dentro del eritrocito se transforma en trofozoíto y sufre una serie de divisiones asexuales para convertirse en esquizonte, madurar y dar lugar a 16 nuevos merozoítos que son liberados por lisis del eritrocito y que rápidamente invaden otros glóbulos rojos.

Los eritrocitos no pueden expresar directamente los Ags del parásito por no poseer moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. No obstante, el parásito exporta a la membrana del eritrocito moléculas que modifican su permeabilidad, capacidad de deformación y adhesividad. Una de las especies, *P. falciparum*, produce, por medio de 60 genes diferentes, una serie de antígenos, algunos de los cuales salen al torrente circulatorio, en tanto que otros, de 80-90 kDa, colonizan la membrana del eritrocito formando unos micronódulos, llamados **knobs** que son un factor de virulencia y que establecen contacto con el sistema inmune y juegan un papel muy importante en el desarrollo de las complicaciones de la enfermedad, dada su capacidad de unirse al endotelio vascular de los capilares de la piel, músculo liso, corazón, pulmón, riñón y placenta, para evitar en esta forma que el eritrocito parasitado sea capturado en el bazo.

Las DCs y los Møs capturan merozoítos por medio de TLR2. La vía de señalización así iniciada, activa los LsTCD4. Simultáneamente con la liberación de merozoítos, sale de los eritrocitos hemoglobina que se transforma en **hemozoína**. Esta, y fragmentos de ADN del parásito son

reconocidos por el TLR9 y por el inflammasoma Nalp3, (**ver sección 7-II, pag. 80**) que en el bazo, inician la respuesta adquirida lo cual genera Acs contra algunas de las moléculas que se expresan en los eritrocitos parasitados y facilitan la fagocitosis por los Møs.

Los Acs contra merozoítos son menos eficientes que los que se producen contra esporozoítos porque estos están en la sangre por minutos en tanto que los primeros permanecen en ella únicamente durante pocos segundos. No obstante, cuando los Acs bloquean las moléculas de membrana expresadas en el eritrocito que propician su adherencia al endotelio de los capilares, pueden prevenir o aminorar las complicaciones cerebrales y renales.

En las reinfecciones, el proceso de fagocitosis es reforzado por Acs, que actúan como opsoninas, y por las citoquinas IFN γ e IFN α producidas por LsTCD4. Los Møs producen TNF, citoquina que actuando autocrínicamente, los activa aún más. Se genera óxido nítrico y radicales del oxígeno que matan algunos de los parásitos que estén dentro de los eritrocitos.

El parásito induce la producción de IL-10 con lo cual desvía la respuesta Th1 hacia una Th2, menos favorable para la eliminación de los merozoítos. La variabilidad antigénica del plasmodio es otro mecanismo de evasión a la respuesta inmune.

Los Ags de las formas intracelulares del plasmodio actúan como superantígenos que estimulan varios clones de LsB, generando una activación policlonal que produce hipergammaglobulinemia no específica. Es decir, hay aumento de Acs contra varios Ags distintos a los del parásito. Paradójicamente, la respuesta inmune humoral específica puede no ser efectiva. Es frecuente encontrar pacientes con títulos muy altos de Acs contra el parásito y que no obstante presentan formas clínicas graves y altos índices de parasitemia. *P. falciparum* produce más de 300 moléculas proteicas diferentes, varias de las cuales son exportadas a la membrana del eritrocito. Una de ellas PfEMP-1 (*P. falciparum erythrocyte membrane proteín-1*) induce su adherencia a glóbulos rojos no parasitados para formar rosetas que se adhieren al endotelio de los capilares y afectan su permeabilidad.

La formación de trofozoítos y esquizontes hace que los eritrocitos sean menos deformables y

por lo tanto puedan ser atrapados en el bazo. Para defenderse de ese atrapamiento los glóbulos rojos parasitados expresan moléculas de adherencia que facilitan el ser retenidos en los capilares de casi todos los órganos y tejidos. La principal molécula de citoadherencia es la PfEMP-1 que además de ser uno de sus principales factores de virulencia, se une a receptores del endotelio de los capilares como CD36 e ICAM-1.

En la clínica es frecuente observar pacientes con índices de parasitemia muy altos y pocas manifestaciones clínicas, lo que se conoce como “tolerancia a la malaria”. Parece que en estos casos se producen Acs contra los “knobs”, que impiden su adherencia al endotelio de los capilares y a otros eritrocitos.

Durante varios años se consideró que la infección por VIH no afectaba la resistencia a la malaria, pero recientemente se ha establecido que la infección por este virus si incrementa el riesgo de sufrir malaria y hace que la respuesta al tratamiento sea menos satisfactoria.

Fase eritrocítica sexuada. Algunos de los merozoítos liberados se transforman en gametocitos, formas responsables de infectar al vector u hospedero invertebrado. Los gametocitos que emergen de los eritrocitos una vez ingeridos por el vector, se fusionan en su intestino y forman un zygote que se transforma en ooquineto para pasar al tejido del mosquito como ooquiste y dar origen a unos 1000 esporozoítos que se ubican en la glándula salivar del mosquito.

La producción de Acs contra los gametocitos no logra destruirlos, pero si puede interferir con la formación del gameto a nivel del intestino del mosquito.

24-V INMUNOPATOLOGÍA

Plasmodium y otros parásitos como *Trypanosoma*, producen una toxina, el glicosilfosfatidilinositol, GPI, glucolípido que al ser reconocido por los TLR2 y TLR4, da inicio a varias vías de señalización que conducen a la producción, por los Mø, de varias citoquinas como el TNF, IL-1 y linfotóxina cuyos niveles sanguíneos se encuentran muy aumentados en las formas graves de la enfermedad.

El sistema inmune, en un esfuerzo por controlar la infección, genera una serie de moléculas que no solo no logran controlar la parasitemia sino que tienen efectos nocivos. Veamos algunas de ellas:

TNF. Su producción por los Mø se debe a la acción de la toxina malárica, GPI, inhibe el crecimiento del parásito pero a su vez es responsable de la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad. Su nivel sanguíneo se correlacionan con la gravedad de las manifestaciones clínicas.

Linfotóxina. Sus niveles se incrementan en el curso de la enfermedad y aumenta la expresión de TNF y de las moléculas de adherencia ICAM-1 y VCAM-1 con lo cual facilita la unión, al endotelio vascular, de los eritrocitos parasitados.

CD36. Es un receptor de Mø y DCs cuya función principal es la de capturar los cuerpos apoptóticos y procesarlos sin generar inflamación. En el caso de la malaria adquiere importancia porque es el receptor para la proteína PfEMP-1 ya mencionada.

24-VI COMPLICACIONES DE LA MALARIA

La infección malárica puede agravarse o complicarse por los siguientes factores: 1) el tamaño del inóculo; 2) desequilibrio en la producción entre las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias; 3) inducción de hipoglucemia y de acidosis que produce dificultad respiratoria; 4) disminución del flujo sanguíneo en diferentes territorios por estrechamiento de la luz capilar ocasionado por la adherencia de eritrocitos parasitados al endotelio. Las principales complicaciones son (figura 24-3):

Malaria cerebral. Un 1% de los pacientes infectados con *Pfalciparum* desarrollan malaria cerebral y un 10% a 20% de estos muere. La fisiopatología de la malaria cerebral no está totalmente esclarecida. Se sabe que la presencia de eritrocitos parasitados inducen la producción de IFN α , que hace que el endotelio de los capilares cerebrales exprese las siguientes moléculas: receptores para trombospondina, TSP, ICAM-1, selectina E y

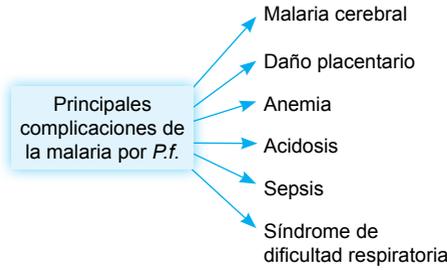


Figura 24-3. Complicaciones de la malaria por *Plasmodium falciparum*.

VACAM-1. A ellas se unen los Ags expresados en los *knobs* como PfEMP, GLAG9 y RSP 1 y 2. El incremento de la expresión de moléculas CR-1 en los eritrocitos parasitados facilita la adherencia de éstos a otros eritrocitos no parasitados, así como a monocitos y plaquetas, lo que induce la formación de rosetas o acúmulos celulares que interfieren con el flujo sanguíneo y propician el desarrollo de un proceso inflamatorio local que agrava la vasculopatía (figura 24-4).

Malaria durante el embarazo. El grado moderado de inmunodeficiencia que se genera en la madre durante el embarazo hace que se pueda reactivar una malaria. Las placentas de las mujeres con

malaria capturan los eritrocitos parasitados lo que al interferir con el flujo sanguíneo dificulta la adecuada oxigenación del feto. Esta vasculopatía que se produce en la placenta da lugar al nacimiento de niños con poco peso y ocasiona que cada año mueran de 100.000 a 200.000 de ellos.

Malaria durante la infancia. Rara vez el niño recién nacido presenta malaria. Si la madre la sufre durante el embarazo, la placenta es una barrera muy eficiente que ataja los parásitos. El paso en la leche de Acs IgG y de citoquinas lo protegen de los parásitos que le puedan ser inoculados por picaduras de mosquitos. El calostro suministra LsT activados contra el plasmodio. Adicionalmente la leche materna carece de ácido paraminobenzoico, esencial para el desarrollo del parásito. Pasados los primeros meses, este ácido empieza a llegar en la alimentación del niño y los factores humorales y celulares protectores recibidos de la madre, disminuyen, haciendo que el niño se haga susceptible a adquirir la infección.

Anemia. Los principales factores que contribuyen a su desarrollo son: 1) lisis de eritrocitos parasitados; 2) secuestro por el bazo; 3) adherencia a los eritrocitos de complejos inmunes lo que facilita el que sean secuestrados en el hígado, 4) la produc-

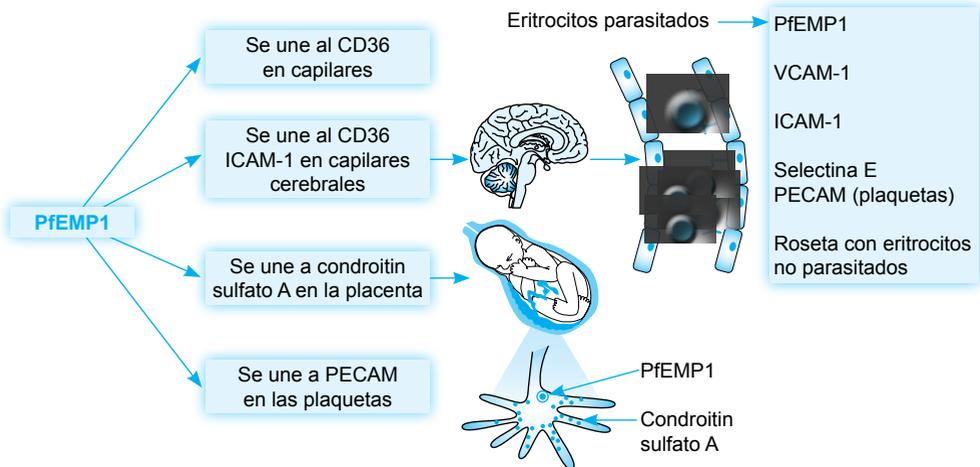


Figura 24-4. Fisiopatología del compromiso cerebral y placentario.

ción de IFN e IFN β que frenan, en la médula, la producción de eritrocitos.

Hipoglucemia y acidosis metabólica. Durante la fase de reproducción en el torrente circulatorio, el parásito consume grandes cantidades de glucosa con lo cual se genera hipoglucemia que puede ser tan fuerte que ocasione coma y convulsiones. Hay también producción de ácido láctico que ocasiona trastornos metabólicos y respiratorios.

24-VII VACUNAS

Se han evaluado o están en proceso de serlo, más de 45 vacunas diferentes. Una, sintética dirigida contra los esporozoítos, se basa en la producción en el laboratorio de la molécula más inmunogénica del esporozoíto, ha demostrado una capacidad protectora moderada. La molécula más inmunogénica de los esporozoítos de *P. falciparum* es el péptido Asn-Ala-Asn-Pro, que se repite unas 40 veces a lo largo del esporozoíto. En otra vacuna se acude a la inoculación de esporozoítos irradiados, que son inmunogénicos, pero para lograr buenos resultados se requiere inocular al menos mil de ellos, cuya obtención es difícil. Inducen la producción de Acs y LsTCD4, no de LsTCD8.

Por lo menos cinco de las 5.000 moléculas proteicas que se pueden identificar en las formas intraeritrocíticas del parásito son inmunogénicas, y de su síntesis química el Dr. Manuel E. Patarroyo, ha logrado producir moléculas con las cuales ha inmunizado en forma satisfactoria no sólo animales de laboratorio sino también humanos. Es la primera vacuna sintética para humanos que en diversas evaluaciones de campo en América y en África ha demostrado un poder protector del 35%. Su grupo trabaja en el desarrollo de una nueva vacuna más efectiva que en micos *Aotus*, ha demostrado una protección del 90%.

La producción artificial de las moléculas más inmunogénicas presentes en los gametocitos constituye la tercera alternativa de vacuna contra la malaria, en la cual trabajan varios grupos de investigadores para lograr un bloqueo en la transmisión evitando que los gametos se puedan unir en el intestino del mosquito.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Prompton PD, et al.** Malaria Immunity in Man and Mosquito: Insights into Unsolved Mysteries of Deadly Infectious Disease. *Ann Rev Immunol.* 32: 157-87, 2014.
- *** **WHO, (OMS) malaria report.** March 2013.
- *** **Ménard R et al.** Looking under the skin: the first steps in malaria infection and immunity. *Nat Rev Microbiology,* 11: 701-12, 2013.
- *** **Patarroyo MA, Calderón D, Moreno-Perez DA.** Vaccines against *Plasmodium vivax*: a research challenge. *Vaccines, Expert Reviews,* 11, 1249-60, 2012.
- *** **Patarroyo ME, Bermúdez A and Patarroyo MA.** Structural and immunological Principles Leading to Chemically Synthesized, Multiantigenic, Multistage, Minimal Subunit-Based Vaccine Development. *Chem. Rev.* 111: 3459-3507, 2011.
- *** **Stefan H.E. Kaufmann, Barry T. Rouse, David L. Sacks.** The immune Response to Infection. (En este magnífico libro, parte del capítulo 24 y los 29 y 50 están dedicados al estudio de la malaria y la respuesta inmune contra ella). ASM press, 2011.
- ** **Cowman AF and Tonkin CJ.** A Tail of Division. (artículo sobre el mecanismo de ingreso a las células de los protozoos de la familia Apicomplexan) *Science* 331, 409-10, 2011.
- *** **López C, Saravia C, Gomez A, Hoebeke J Patarroyo MA.** Mechanisms of genetically-based resistance to malaria. *Gene* 467, 1-12, 2010.
- *** **Rodríguez LE, Curtidor H, Urquiza N, Cifuentes G.** Reyes C and Patarroyo ME. Intimate Molecular Interactions of *P. falciparum* Merozoite Proteins Involved in Invasion of Red Blood Cells and Their Implications for Vaccine Design. *Chem. Rev.* 108: 3656-705, 2008.
- *** **Patarroyo ME and Patarroyo MA.** Emerging Rules for Subunit-Based Multiantigenic, Multistage Chemically Synthesized Vaccines. *Accounts of Chemical Research.* 41: March, 2008.

Luz Elena Cano R.
William Rojas M.
Luis Miguel Gómez O.

Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.

25-I GENERALIDADES

En las últimas dos décadas la incidencia de las micosis ha aumentado significativamente por la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), uso de agentes inmunosupresores y de fármacos citotóxicos así como por el creciente uso de sistemas invasivos de diagnóstico y tratamiento.

La respuesta inmune es diferente según el hongo que debe atacar. Así algunos solo son capaces de inducir enfermedad en individuos inmunocomprometidos y se les conoce como hongos oportunistas; otros, por el contrario, pueden producir enfermedad en individuos sanos inmunocompetentes y se les conoce como hongos patógenos. Las microfotografías que ilustran los diferentes hongos han sido tomadas del libro *Micosis Humanas*, Fonde Editorial CIB, con autorización de sus autoras las doctoras Myrtha Arango A. y Elizabeth Castañeda D.

El ser humano, desde su nacimiento, está expuesto constantemente a los hongos. No obstante, en condiciones normales son pocas las infecciones micóticas que lo afectan, lo cual pone en evidencia que la respuesta inmune natural contra estos microorganismos es adecuada. La iniciación de una infección micótica puede ser desencadenada por: un inóculo muy grande, una vía anormal de ingreso, estado relativo de inmunodeficiencia o a factores de virulencia del hongo.

25-II EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU., en las 3 últimas décadas, la incidencia de aspergilosis invasiva, de criptococosis y de candidiasis se ha incrementado en 200-400%. La

mortalidad por micosis oportunistas llega al 50% y en el caso de la aspergilosis se acerca al 90%.

25- III INMUNOPATOLOGÍA

Por vía aérea ingresan al organismo los agentes responsables de la histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis, los cuales suelen iniciar infecciones pulmonares, que en la mayoría de los casos y en personas inmunocompetentes, son controladas rápidamente. Otros hongos comunes en el medio pueden generar infección en individuos inmunocomprometidos, como son zigomicosis, aspergilosis y criptococosis, micosis éstas de gran severidad. A través de heridas o microtraumas pueden ingresar ciertos agentes como los causantes de la esporotricosis, la cromoblastomicosis y los micetomas.

Algunas especies del género *Candida* se encuentran normalmente como comensales de las mucosas, pero como oportunistas, pueden producir infecciones localizadas en piel y mucosas o sistémicas si el estado inmune del hospedero se ve comprometido como se estudia en la sección 26-I.

25-IV RESPUESTA INMUNE

Inmunidad innata. Es responsable del control de la mayoría de los hongos con los cuales estamos en contacto. Para evitar que nos causen infecciones. En ella participan sus distintos componentes.

La piel. Los dermatofitos no suelen invadir células vivas, de ahí su predilección por las células queratinizadas de la piel. Los procesos de infla-

mación cutánea activan la proliferación de las células y aceleran también la descamación de la piel, lo que constituye un mecanismo de barrido mecánico contra las infecciones por hongos. Los **queratinocitos** tienen un papel activo en la respuesta inmune ya que reconocen diferentes moléculas del hongo y, una vez activados, desencadenan la producción de citoquinas y factores de crecimiento que modulan la respuesta inmune.

Los **PMNs** constituyen la primera línea de defensa contra *Aspergillus*, *Candida* y *Rhizopus*. Al fagocitarlos, inician procesos que frenan el crecimiento del hongo, como: generación de radicales tóxicos y producción de IL-12 que induce inmunidad por LTh1. Sin embargo, estos fagocitos no atacan efectivamente, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, ni *Paracoccidioides brasiliensis*. Varios hongos producen catalasas, y/o melanina que neutralizan o evitan la formación de radicales tóxicos del oxígeno. Las diferentes formas de los hongos presentan en su membrana moléculas PAMPs que son reconocidas por los PRRs de los fagocitos. Algunos TLRs, especialmente el TLR-2 y TLR-4 juegan un papel primordial en la respuesta inmune innata contra los hongos.

Møs residentes. Pueden destruir *Aspergillus*, *Candida* y *Rhizopus*. Constituyen la primera línea de defensa contra *Aspergillus* a nivel pulmonar. Son permisivos para hongos dimórficos como *H. capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *P. brasiliensis*. Si son activados por LsT pueden destruir a este último hongo.

NKs. Destruyen estructuras celulares de hongos como *Cryptococcus neoformans* y *C. immitis*. Además producen citoquinas como IFN γ , IL-12 e IL-18, que activan a los Møs facilitando su función antimicótica.

Células dendríticas, DCs. Fagocita *A. fumigatus*, *C. albicans*, *C. neoformans*, *H. capsulatum*, y *Malassezia furfur*, y migran a los ganglios linfáticos para establecer contacto con los LsT.

Complemento. En términos generales, las deficiencias del complemento no se acompañan de infecciones por hongos. No obstante este partici-

pa en la defensa contra algunos hongos que lo activan por la vía alterna y facilitan su opsonización y la producción de factores quimiotácticos. En la criptococosis sistémica se encuentran niveles bajos de complemento.

Inflamación. En este mecanismo es esencial el papel de los receptores de lectina tipo C de reconocimiento de patrones, permitiendo la activación de enzimas del citoplasma, del inflammasoma NLRP3 conduciendo a la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 beta para iniciar las respuestas antifúngicas. Es importante tener presente la naturaleza dicótoma del proceso inflamatorio en las micosis; así, la inflamación temprana o inicial es benéfica para el hospedero y colabora en el control de la infección, pero cuando queda fuera de control puede asociarse finalmente con una falla en la erradicación de la infección y con progreso de la enfermedad donde pueden ocurrir estados de respuesta exagerada que causan un deterioro considerable del tejido del hospedero con producción de lesiones necróticas; en otros individuos la falta de ese control puede conducir a un proceso crónico en el que la inflamación se perpetúa e induce la liberación de moléculas de tipo metaloproteinasas y oxidantes, que generan alteración del tejido, con formación de granulomas y en algunos casos fibrosis; en gran medida este proceso es el responsable de la patogénesis de algunas de las micosis.

Inmunidad adquirida

Es muy controversial la contribución relativa de las respuestas inmunes celular y humoral en el control de las infecciones por hongos. Por mucho tiempo, y de manera clásica, se ha sostenido que la respuesta inmune celular ha demostrado ser protectora y ha sido difícil demostrar el beneficio de la respuesta humoral.

Inmunidad humoral

A pesar de lo anterior, en la última década ha habido reportes de la presencia de cierto tipo de Ac con función protectora, que tienen la capacidad de inhibir la adherencia de algunos hongos, neutralizar toxinas, servir de opsoninas que favorecen la fagocitosis y participar como mediadores en procesos de citotoxicidad; estos procesos de-

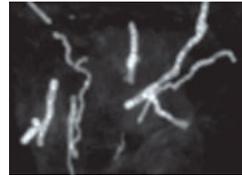
muestran su participación indirecta en el control de las micosis.

Inmunidad celular

Está claro el papel fundamental que juegan los linfocitos T CD4⁺ en el control de las micosis, hecho que se demuestra de manera fehaciente en los pacientes con sida, quienes son muy susceptibles a desarrollar micosis (neumocistosis, candidiasis, histoplasmosis y criptococosis). La subpoblación de linfocitos Th1 es la principal responsable de este control, que se lleva a cabo mediante la producción de citoquinas esenciales como el IFN- γ y el TNF- α que activan otras células responsables de eliminar el germen invasor por alguno de los mecanismos fungistáticos y fungicidas ya descritos. Participan también en este tipo de respuesta inmune los LT CD8⁺ y las nuevas subpoblaciones de L, principalmente la Th17, que está directamente relacionada con el proceso inflamatorio. Respecto al perfil Th22, descrito más recientemente, se puede decir que la IL-22 contribuye a desarrollar resistencia frente a los hongos en las mucosas incluso en ausencia de una respuesta adaptativa.

En cuanto al perfil Th2, se considera que es perjudicial y se asocia con formas graves y diseminadas de algunas micosis; también se ha reportado que este patrón de respuesta inmune favorece el desarrollo de alergias por hongos (aspergilosis broncopulmonar alérgica) (figura 25-1).

25-V DERMATOFITISIS



La respuesta inmune dada frente a una dermatofitosis es relativamente poco conocida en comparación con otras micosis; los estudios muestran que dicha respuesta oscila desde mecanismos de respuesta inmune innata hasta aquellos de tipo humoral y celular específicos, y que es esta última, la responsable del control de la infección por dermatofitos. Por otra parte, la susceptibilidad a sufrir dermatofitosis crónicas se asocia con estados de atopía y con hipersensibilidad de tipo inmediato.

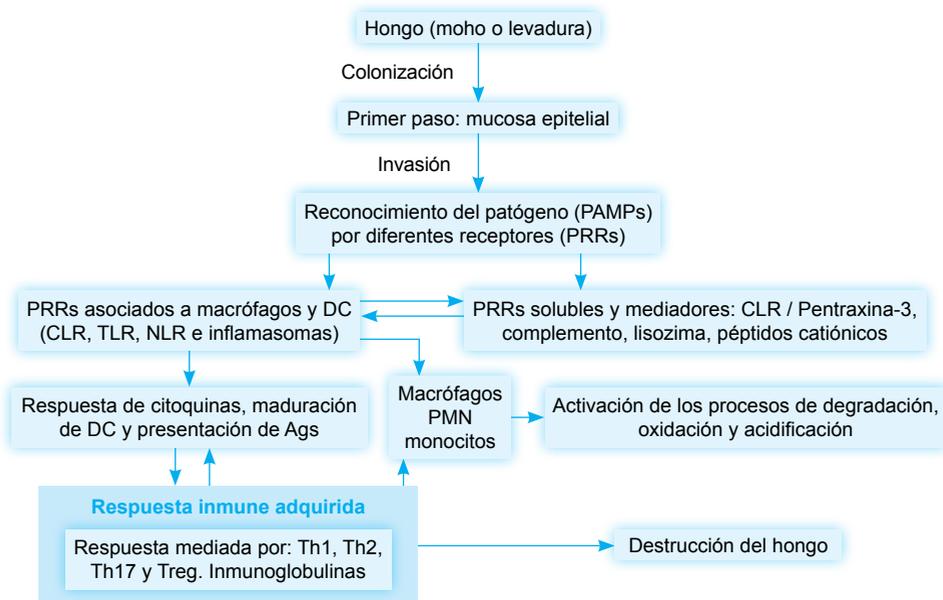


Figura 25-1. Flujograma de la respuesta inmune contra las infecciones por hongos. Traducida y adaptada de la referencia: García-Vidal et al. Pathogenesis of invasive fungal infections. Curr. Opin. Infect. Dis. 26:270-276. 2013.

La respuesta inmune se inicia con la interacción de estos hongos con el estrato córneo donde las células de Langhans captan los Ags de los dermatofitos y los presentan a los L en los ganglios linfáticos regionales. Dependiendo del dermatofito se desencadenan diferentes respuestas inflamatorias. Así por ejemplo, *Arthroderma benhamiae*, un dermatofito zoofílico, desencadena respuestas inflamatorias graves en el ser humano, mientras que *Trichophyton tonsuras*, un dermatofito antropofílico, induce una mínima inflamación. Esto se debe a que el primero induce en los queratinocitos la producción de un gran número de citoquinas y quimioquinas, (IL-1 β , -2, -4, -6, -10, -13, -15, -16, -17 e IFN γ) responsables de una fuerte respuesta inflamatoria. En contraste *T. tonsuras* induce sólo unas pocas citoquinas (eotaxina, IL-8 e IL-16).

El mecanismo de respuesta inmune celular más característico frente a dermatofitos es de tipo hipersensibilidad retardada, en el cual la célula efectora es el macrófago activado por IFN- γ producido por LT CD4+ tipo Th1.

Las **dermatitides** son lesiones cutáneas que se presentan asociadas a una dermatofitosis, y ocurren en un sitio alejado a ésta. Suelen presentarse en aquellas personas que tienen una fuerte reacción de hipersensibilidad retardada a la infección micótica.

25-VI ASPERGILOSIS Y ZIGOMICOSIS



Los humanos podemos inhalar cientos de conidias diariamente; sin embargo, la mayoría de las personas no desarrollamos la enfermedad,

ni presentamos evidencia de una respuesta inmune adquirida contra los hongos del género *Aspergillus* spp., o de los zigomicetos. Esto sugiere que, en condiciones normales, la respuesta inmune innata es suficiente para controlar este tipo de infecciones. Así, la defensa inmune contra estos microorganismos involucra varios componentes innatos como: células, mediadores, y moléculas con actividad.

La aspergilosis es la infección micótica oportunista más frecuente en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica o con fibrosis quística,

así como en transplantados de riñón. La mayoría de las veces estas afecciones aparecen en hospederos granulocitopénicos e inmunocomprometidos. Se producen por la inhalación de conidias o esporas. La primera medida de defensa contra las conidias es el M ϕ alveolar, que rápidamente fagocita estas estructuras e impiden su transformación en hifas. Si las conidias escapan y logran germinar, no pueden ser fagocitadas dado el tamaño de las formas vegetativas. Éstas son atacadas por los PMNs que las rodean y se degranulan sobre ellas. La IL-10 suele incrementarse notoriamente.

Los PMNs tienen la habilidad de formar trampas extracelulares (NETs) que reducen el crecimiento polar del tubo germinal de la hifa de *Aspergillus* conjugado con la presencia de calprotectina, la cual media la quelación de iones de zinc.

La frecuencia de estas afecciones en los pacientes que reciben esteroides, se debe a la interferencia de los esteroides con la adecuada producción de alguna de las enzimas tóxicas para los hongos, normalmente sintetizadas por el M ϕ .

La diabetes, posiblemente por la alteración que induce en el funcionamiento de los M ϕ s, es una de las enfermedades más frecuentemente asociadas con zigomicosis. El uso de fármacos citotóxicos, que pueden inducir leucopenia, predisponen igualmente a la aparición de estas micosis.

Con la germinación, las conidias, alteran su membrana y permite la activación del complemento, con lo cual son atraídos los PMNs que ignoran la presencia de conidias no germinadas. En el árbol respiratorio, los PMNs son más importantes que los M ϕ s en la defensa contra estos hongos.

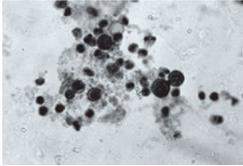
En el 90% de los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica se da una reacción intradérmica positiva contra *A. fumigatus*.

La producción de Acs inducida por este hongo es de tipo policlonal, con la aparición de Acs de las clases IgG e IgE. Estos Acs son útiles para el diagnóstico, pero no lo son desde el punto de vista de defensa contra el microorganismo. Los Ags de *A. fumigatus* inducen la activación y maduración de las DCs con la expresión de CD83 y producción de IL-12 dependiente del TLR-2 y de IL-6 por intermedio del TLR-4.

Además incrementan la expresión de moléculas HLA y coestimuladoras, así como de IL-8 que atrae PMNs.

La respuesta inmune contra estos dos patógenos está dada principalmente por los mecanismos no específicos de defensa.

25-VII BLASTOMICOSIS



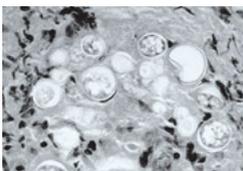
Es una enfermedad sistémica crónica de origen respiratoria que se propaga a la piel y ocasionalmente al tejido subcutáneo y a los huesos. Ocurre pre-

dominantemente en Norteamérica. Es producida por el hongo *Blastomyces dermatitidis*, que induce una gran respuesta inflamatoria con supuración y formación de granulomas. El mecanismo de defensa contra éste hongo no está adecuadamente esclarecido. Cuando las conidias son inhaladas y llegan al alvéolo pulmonar se observa una resistencia innata mediada por PMNs y Møs que pueden fagocitar y matar la conidia. Sin embargo, si la conidia logra evadir esta respuesta se transforma en levadura. Las células fagocíticas no logran, por lo general, contener la infección, dado los mecanismos de resistencia del hongo a los procesos oxidativos y no oxidativos de los fagocitos. La inmunidad celular parece ser el mecanismo de defensa más importante.

25-VIII CANDIDIASIS

Es la infección micótica mas común en la clínica por lo cual dedicaremos a su estudio detallado, el próximo capítulo.

25-IX COCCIDIOIDOMICOSIS



La coccidioidomycosis es una afección producida por la inhalación de las artroconidias del hongo dimórfico *Coccidioides* spp. (*C. immitis* o *C. posadasii*),

patógeno respiratorio que puede causar enfermedad tanto en individuos normales como in-

munocomprometidos; por lo general se limita a los pulmones, pero puede diseminarse a otros órganos y sistemas.

Los mecanismos naturales de defensa contra *Coccidioides* suelen ser eficientes, como lo demuestra el hecho de que más del 90% de personas que viven en zonas endémicas, tienen intradermoreacciones positivas, testigos de una infección subclínica, mientras que la incidencia de la enfermedad en las mismas regiones es muy baja. Por tanto, la respuesta inmune humana durante la infección primaria de la coccidioidomycosis está íntimamente involucrada con el desarrollo de hipersensibilidad retardada y la inmunidad celular. La participación de las células fagocíticas, tanto PMN como Mø, es muy importante, así como la del complemento. Los PMN poseen actividad fungicida contra artroconidias de *C. immitis*, la cual se pierde cuando éstas se convierten en esférula y se recupera frente a las endosporas liberadas por la ruptura ellas.

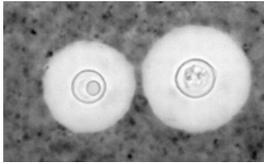
Las DC son capaces de captar e internalizar las esférulas del hongo y procesarlas para presentar sus Ag a los LsT; producen citoquinas como la IL-12 que participa en la generación de LTh1 y da inicio a la respuesta inmune celular. Si esta respuesta inmune tipo celular es fuerte, la infección genera formas localizadas; en cambio las formas crónicas y progresivas de la micosis ocurren si hay una depresión de la inmunidad celular.

La colectina MBL (lectina que une la manosa), que hace parte importante de la respuesta inmune innata, se encuentra disminuida de manera significativa a nivel sérico en pacientes con fomas activas de coccidioidomycosis.

Durante la respuesta humana pulmonar granulomatosa observada en esta micosis se encuentran grupos perigranulomatosos de linfocitos en el que predominan LB y LT CD4 (+). Igualmente se encontró que el receptor de manosa, así como el TLR2 y TLR4 pueden tener un papel en el reconocimiento de antígenos glicosilados.

Es de anotar que los pacientes con coccidioidomycosis desarrollan con mucha frecuencia eritema nodoso, con o sin eritema multiforme, el cual se ha pensado representa una respuesta de tipo hipersensibilidad retardada.

25-X CRIPTOCOCOSIS



Micosis producida por levaduras del género *Cryptococcus* (*C. neoformans* y *C. gattii*). La especie *C. neoformans* tiene dos variedades: *C.*

neoformans var. *grubii* con capacidad de producir enfermedad grave, especialmente en individuos inmunocomprometidos; su principal manifestación clínica es la meningitis que suele ser fatal. La otra variedad es *C. neoformans* var. *neoformans*. Por otra parte, la especie *C. gattii* fue descrita más recientemente, se encuentra en regiones tropicales y templadas, y está asociada a infecciones en hospederos inmunocompetentes.

Estas levaduras presentan varios factores de virulencia que les permiten evadir la respuesta inmune del hospedero, entre ellos están: presencia de cápsula de lipopolisacáridos del tipo glucoronoxilomanano, GXM (antifagocítica e inmunosupresora), secreción de la proteína APP1 (del inglés *Anti-Phagocytic Protein 1*), producción de Gat201, Gat204 y Blp1 (factores de transcripción necesarios para su actividad antifagocítica), capacidad de producir levaduras “titánicas” o gigantes (resistentes a la fagocitosis), producción de melanina (neutraliza péptidos antimicrobianos), HSP70 (disminuye la actividad fungicida por la inhibición de la producción de óxido nítrico). Cuando los GXM se liberan y circulan por la sangre afectan la quimiotaxis de los PMNs al inducir la “descamación” de la L-selectina de la superficie de los leucocitos. Induce además la producción de IL-10 y frena la del IFN- α e IFN- γ ; en esta forma detiene uno de los mecanismos más importantes de defensa, la inmunidad celular.

Las cepas sin cápsula activan el complemento por la vía clásica, no así las encapsuladas, pero ambas activan la vía alterna, la que hace que el complemento se convierta en un importante sistema de defensa contra el hongo. También se sabe que pacientes con fungemia criptocócica muestran niveles reducidos de C3 y del factor B de la vía alterna del complemento. Adicionalmente, estudiando secciones de cerebros de pacientes con meningitis

criptocócica se ha observado ausencia del factor C3 que sirva de opsonina unida a la levadura.

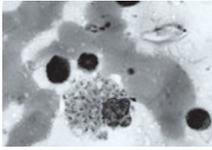
Los PMN, M ϕ , DC y las NK juegan un papel muy importante en la eliminación de las levaduras que llegan por vía respiratoria. Las DC funcionan como las principales células presentadoras de Ag para este microorganismo, e inician y modulan la respuesta inmune adquirida. La inmunidad celular constituye el principal mecanismo de defensa, ya que controla la diseminación del hongo; se requiere de un adecuado balance entre los perfiles inmunológicos Th1-Th2-Th17 para que el hospedero controle eficazmente la infección. En cuanto a la inmunidad humoral, existe una gran controversia acerca del papel protector de los Acs en esta micosis.

Cuando el hongo es inhalado, las primeras células que interactúan con este microorganismo en los pulmones son los macrófagos residentes (alveolares), de esta interacción hongo-macróforo dependerá el curso de la infección. Si bien este hongo es, por lo general, resistente al proceso de fagocitosis (por varios de los factores de virulencia antes mencionados), cuando es fagocitado es capaz de sobrevivir y proliferar en el interior del fagolisosoma, causando la lisis de macrófago para infectar nuevas células, o puede tener una vía de “salida” no-lítica de la célula a través de un proceso denominado como “vomocitosis” (en términos sencillos la célula expele o “vomita” el hongo).

En cuanto a la patogénesis de la criptococosis es fundamental conocer el mecanismo por el cual este hongo invade el sistema nervioso central (SNC), produciendo la meningoencefalitis como comúnmente se presenta en esta micosis. Hay pruebas, tanto para la invasión directa de las células endoteliales que revisten los vasos del cerebro y un mecanismo de “caballo de Troya”, donde el hongo entra en el SNC después de la ingestión por parte de fagocitos. Además, con el uso de microscopía intravital se ha demostrado que la invasión del cerebro por *C. neoformans* sigue a un evento capilar microembólico; después del paro súbito en los capilares del cerebro, el hongo ingresa en el SNC por un proceso que es dependiente de la ureasa, requiere de la viabilidad, y consiste en la deformación celular.

25-XI HISTOPLASMOSIS

Es producida por el hongo dimórfico, *Histoplasma capsulatum*, que vive en el suelo y cuyas microconidias



días, al ser inhaladas desde el aire por el hospedero, llegan al alvéolo pulmonar donde se transforman en levadura por el incremento de temperatura dentro del pulmón, en donde ocasiona un proceso que es superado en el 90 a 95% de los casos. Cuando la infección no es controlada puede producir afección pulmonar grave, pericarditis y fibrosis vascular y aun la muerte. En las formas clínicas que se curan espontáneamente pueden quedar microorganismos latentes que se reactivan en afecciones con inmunodeficiencias como el sida, o en otros hospederos inmunocomprometidos por tratamiento tipo quimioterapia para cáncer y otros mecanismos de inmunosupresión, lo que los hace más propensos a desarrollar la enfermedad sistémica o pulmonar severa.

La respuesta inmune contra este hongo es multifactorial y requiere de la participación tanto de la inmunidad innata como de la adquirida.

Fisiopatología. Las microconidias que llegan por vía respiratoria se transforman en levaduras que son fagocitadas por los M ϕ alveolares y continúan viables dentro del fagosoma gracias a que: a) evitan la fusión a ellos de los lisosomas, b) impiden la acidificación, y c) gracias a una proteína producida por el gen CBP1, logran fijar calcio, necesario para su crecimiento. Una vez fagocitado el *H. capsulatum* se replica dentro del M ϕ y se mantiene en el fagosoma, gracias a un sensor especial, de pH con lo que asegura obtener hierro y desactivar las hidrolasas.

Los LT del hospedero liberan en respuesta citoquinas, IFN γ y TNF, que activan a los M ϕ s con lo cual se impide la multiplicación del hongo a través de diversos mecanismos:

- Secuestro del hierro que es indispensable para el crecimiento del *H. capsulatum*.
- Producción de radicales derivados del O $_2$ y del nitrógeno.
- Fusión de los lisosomas con la liberación al fagosoma de enzimas proteolíticas.

La formación de granulomas resultantes de la interacción de LT y M ϕ s es esencial en la defensa

contra este hongo. En la forma diseminada, los LT CD4+, están disminuidos y en consecuencia la formación de granulomas está alterada. Los Ac facilitan la acción de LT-Ctx y NK, que parecen constituir un mecanismo bastante importante de defensa. Adicionalmente, la IL-17 es un requisito para la generación de una óptima respuesta inflamatoria protectora.

Los PMN poseen actividad fungicida contra levaduras de *H. capsulatum* mediada por defensinas y catepsina G.

La histoplasmosis es una de las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con bloqueadores del TNF.

25-XII PARACOCIDIOIDOMICOSIS

La paracoccidiodomicosis (PCM) es una enfermedad circunscrita a Latinoamérica, en donde es la micosis sistémica más frecuente. Es producida por el hongo dimórfico térmico *Paracoccidioides brasiliensis*.



En las áreas endémicas hasta el 60% de la población presenta intradermoreacción positiva para el hongo, la cual indica que adquieren la infección; sin embargo, solo unos pocos especialmente los hombres desarrollan formas clínicas manifiestas. Existe una marcada diferencia en la relación entre hombres y mujeres enfermos con PCM, siendo de 15:1 en promedio en toda la zona endémica, en Colombia esta relación es mucho más alta (70 hombres por una mujer). Una posible explicación al respecto, es la presencia en el hongo de un receptor para la hormona femenina 17-b-estradiol, la cual al unirse al receptor impide la transformación de conidia a levadura, paso necesario en la patogénesis del microorganismo.

Así, la interacción entre factores ambientales, la virulencia de la cepa del hongo y las características genéticas y epidemiológicas del hospedero, determinan la forma clínica de PCM que pueda desarrollarse.

Clínicamente se presente en cuatro formas: a) asintomática o sub-clínica; b) aguda o sub-aguda, conocida como PCM juvenil ya que afecta a niños

y jóvenes; c) crónica o del adulto; y d) residual, que presenta fibrosis como la secuela más severa.

Patogénesis. La conidia, producida por la fase micelial del hongo, es considerada la partícula naturalmente infectante, mide de 2 a 4 μm , y su tamaño pequeño le permite al ser inhalada llegar hasta el alvéolo pulmonar. Presenta en su superficie moléculas que facilitan ser reconocidas por los M ϕ y por moléculas de la matriz extracelular, facilitando en el primer caso el ser fagocitados y en el segundo auspiciando su dispersión en los tejidos y su localización, tanto extra como intracelular. Una vez en el interior del fagocito se transforma a la fase tisular característica (levadura con gemación múltiple) que continua multiplicándose.

Defensa inmune. En la defensa inmune contra el participan la inmunidad innata y la adquirida, tanto la humoral como la celular. La inmunidad innata en la defensa contra el hongo no se limita a la fagocitosis sino que además orquesta la producción de citoquinas y quimioquinas que inducen y modulan la inmunidad específica. Los PMN juegan un papel importante en la destrucción del hongo y los Ac refuerzan esta acción fagocítica. Los M ϕ refuerzan la defensa, pero son permisivos al hongo a menos que sean activados por los LT. Las NK de los pulmones evitan la propagación del hongo.

Trabajos en la Corporación para Investigaciones Biológicas, han demostrado en modelos animales que el IFN- γ induce en los M ϕ s la producción de óxido nítrico, NO, que inhibe la transformación de conidias a levadura, limita el crecimiento intracelular del *P.b.* y constituye la principal citoquina en la primera línea de defensa. Es posible que en el humano ocurra lo mismo o que en lugar, o adicionalmente, el IFN γ active otras vías metabólicas fungicidas.

Otros investigadores, han puesto en evidencia la importancia del TNF α producido por los M ϕ bajo el estímulo del IFN γ en la defensa contra el *P.b.* y como estas 2 citoquinas actúan sinérgicamente.

La formación de granulomas es otra manifestación importante de los mecanismos de inmunidad para controlar la infección. Sin embargo, *P. b.* produce sustancias inmunomoduladoras que deprimen la respuesta inmune celular del hospede-

ro, permitiendo la multiplicación del hongo en los tejidos.

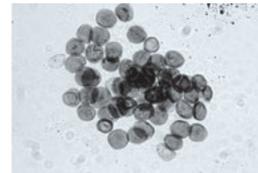
La respuesta humoral es de tipo policlonal, con producción de IgG, IgA, IgM y aun IgE. Estos Ac juegan un papel importante al potencializar la acción de los fagocitos. En todos los pacientes se producen Ac contra Ag del hongo como la molécula gp43.

Los pacientes con PCM exhiben algún grado de inmunosupresión celular caracterizada por pruebas intradérmicas negativas frente a los Ags del hongo, apoptosis de Ls y altos niveles de expresión de CTLA-4, IL-10, TGF- β ; también presentan un alto número de células TReg.

La fibrosis constituye una secuela importante observada en los pacientes con paracoccidioidomycosis. Su generación parece estar relacionada con la respuesta inmune por cuanto se inicia con una inflamación e infiltrado leucocitario, luego hay una generación de citoquinas y finalmente acumulo de tejido conectivo y depósito de fibras de colágeno.

25-XIII PNEUMOCISTOSIS

Es una infección pulmonar producida por el hongo *Pneumocystis jirovecii*, que hasta 1988 fue considerado como un protozoo y que ha adquirido



creciente importancia debido al sida, afección que se acompaña casi siempre de infección por este hongo. No se cultiva en los medios usados de rutina en laboratorios de micología.

Es un oportunista que infecta más del 95% de la población, sin producir patología en personas con un sistema inmune normal. En hospederos inmunosuprimidos, produce neumonía y puede colonizar otros órganos. Se controla con trimetoprim-sulfametoxazol y en los casos de sida cuando el recuento de LT CD4+ está por debajo de 200, es imperativo el tratamiento profiláctico contra él. En ocasiones es causa de complicación en trasplantados. La terapia de profilaxis disminuyó la incidencia de esta infección en los pacientes con sida, de 110 casos por 1.000 pacientes con sida en 1992, a 55 en 1997.

Tanto los LT CD4+ como los LT CD8+ son esenciales para el control de la infección. El microorganismo estimula a los M ϕ y NK para producir IFN- γ , TNF- α y β , IL-10, IL-12 e iNOS.

Estudiando muestras de LBA provenientes de pacientes infectados con *P. jirovecii* se observó que presentaban un número muy bajo de M ϕ alveolares, células que se sabe expresan el receptor Dectina-1, importante para el control del hongo; en contraste, se observó un incremento de LT CD8+ y CD4+ e IL-6.

25-XIV MECANISMOS DE EVASIÓN A LA RESPUESTA INMUNE

Con el fin de eludir o contrarrestar el ataque de los fagocitos, los hongos patógenos han adquirido un repertorio de estrategias (factores de virulencia) para sobrevivir, colonizar e infectar al hospedero y ser capaces de evadir la fagocitosis o inhibir algunas actividades fagocíticas; las siguientes de ellas:

- Enmascarar moléculas tipo PAMP.
- Modular algunas señales inflamatorias.
- Despojarse de moléculas de reconocimiento (tipo PAMP).
- Escapar de la fagocitosis.
- Persistir en ambientes intracelulares.
- Evadir el sistema del complemento.
- Inhibir el sistema mucociliar del árbol respiratorio del hospedero.
- Producir enzimas líticas (por ejemplo proteasas elastinolíticas) que favorecen la invasión de los tejidos del paciente inmunosuprimido, causándole la enfermedad invasiva. Otros producen enzimas que inactivan los ROI y los RNI (entre ellas catalasas, superóxido-dismutasas, glutatión-peroxidadas y tiorredoxinas).

25-XV IMPACTO DE LOS ANTIMICÓTICOS EN LOS RECEPTORES TIPO TOLL (TLR)

Estos medicamentos también actúan sobre componentes del sistema inmune innato, en especial sobre los TLR; dicha interacción es sinérgica. Así, la Anfotericina B estimula varios TLR (TLR-

1, -2, y -4) y fosforila la fracción p65 del NF- κ β ; las equinocandinas interactúan con TLR-2/Dectina-1, así como con TLR-4 y TLR-9; finalmente, los azoles inducen la sobreexpresión de TLR-2, -4 y -9 con la consecuente activación del NF- κ β y posterior producción de TNF.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Mansour MK, Reedy JL, Tam JM and Vyas JM.** Macrophage-*Cryptococcus* interactions: An Update. *Curr Fungal Infect Rep* 8:109-115. 2014.
- ** **Mihu MR, Pattabhi R, and Nosanchuk JD.** The impact of antifungals on Toll-like receptors. *Frontiers in Microbiology*. Published: 14 March 2014 doi: 10.3389/fmicb.2014.0009.
- *** **Gladiator A, and LeibundGut-Landmann S.** Innate Lymphoid Cells: New Players in IL-17-Mediated Antifungal Immunity. *PLoS Pathogens* 9(12): e1003763. doi:10.1371/journal.ppat.1003763. 2013.
- *** **Johnston SA, and May RC.** *Cryptococcus* interactions with macrophages: evasion and manipulation of the phagosome by a fungal pathogen. *Cellular Microbiology* 15(3): 403-411. 2013.
- *** **García-Vidal C, Viasus D, and Carratalá J.** Pathogenesis of Invasive fungal infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 26:270-276. 2013.
- *** **Sales-Campos H, Tonani L, Ribeiro Barros Cardoso C, and Von Zeska Kress MR.** The Immune Interplay between the Host and the Pathogen in *Aspergillus fumigatus* Lung Infection. *BioMed Research International Volume* 2013, Article ID 693023, 14 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/693023>
- *** **Romani L.** Immune resistance and tolerance to fungi. *G. Ital. Dermatol: Venereol.* 148 (6):551-561. 2013.
- *** **Bourgeois C, Kuchler K.** Fungal pathogens-a sweet and sour treat for toll-like receptors. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2:142 doi: 10.3389/fcimb.2012.00142.eCollection. 2012.
- *** **Romani L.** Immunity to fungal infections. *Nat. Rev. Immunol.* 11(4):275-288. 2011.

Luz Elena Cano R.
William Rojas M.
Beatriz Aristizabal B.

Luis Miguel Gómez O.
Damaris Lopera H.

26-I GENERALIDADES

El siglo XXI ha aportado grandes innovaciones en salud; sin embargo el uso agresivo de quimioterapia, agentes inmunosupresores y agentes antibacterianos de amplio espectro, han creado una gran población de pacientes con mayor riesgo de adquirir infecciones por hongos oportunistas, como levaduras del género *Candida*. Por ello, la candidiasis se ha convertido en un problema médico frecuente e importante.

Estas levaduras son en general de poca patogenicidad intrínseca, pero se tornan peligrosas, y algunas llegan a ser mortales, en las circunstancias ya anotadas, por lo cual es indispensable conocer la respuesta inmune contra la candidiasis para poder implementar oportunamente medidas de prevención y tratamiento. La candidiasis es considerada como una de las primeras señales de deterioro inmunológico en un determinado hospedero que la sufre con frecuencia o de manera muy severa; por ello se cataloga a la *Candida* como “el oportunista por excelencia”, y a la candidiasis como la “enfermedad del enfermo”.

Definición. Se define como candidiasis las infecciones en las cuales algunos hongos del género *Candida*, pierden su condición de comensal (no patógeno), proliferan (germinación de las blastoconidias) y sus hifas invaden los tejidos del hospedero, por lo cual es considerada como una infección oportunista. Existen alrededor de 150 especies, de *Candidas*, siendo la *C. albicans*, la más frecuente y mejor conocida. La candidiasis se presenta en diferentes formas, dando lugar a un grupo heterogéneo de enfermedades como: las formas

invasivas o sistémicas, la mucocutánea, la vulvovaginal y la oral. Aunque pueden ser causadas por un mismo microorganismo, cada forma clínica es controlada por diferentes mecanismos inmunes del hospedero.

Revisaremos los aspectos relacionados con la respuesta inmune y aconsejamos al lector consultar los aspectos clínicos de la entidad en el texto de Microbiología de las Infecciones Humanas. Fondo Editorial CIB, Medellín, Colombia, 2006.

26-II EPIDEMIOLOGÍA

Candida ocupa el cuarto lugar de los agentes etiológicos de septicemia nosocomial después de estafilocococo coagulasa positivo (31%-3%), *Staphylococcus aureus* (20%-2%), *Enterococcus* spp. (9%-4%), causando el 9% de los casos.

El principal representante del grupo es *Candida albicans* (37%-40%); le siguen en frecuencia *C. parapsilosis* (20%-30%), *C. glabrata* (15%-25%), *C. tropicalis* (7%-25%), *C. krusei* (2%-4%) y en menor proporción *C. famata*, *C. lusitaneae*, *C. dubliniensis* y *C. guilliermondii*.

26-III ECOLOGÍA

Candida es ubicua, ampliamente extendida en la naturaleza. Se ha aislada del suelo, medio hospitalario, ser humano, animales y alimentos. *C. albicans* es comensal que reside en las membranas mucosas de las cavidades oral y vaginal, así como en el tracto gastrointestinal de los humanos. Normalmente es inofensiva en el hospedero sano,

pero su patogenicidad se dispara en el hospedero inmunocomprometido. La principal fuente de infección es la vía endógena, propagarse al resto del organismo y desencadenar el cuadro clínico. También puede transmitirse de persona a persona. Predisponen a la infección diversos factores del hospedero y ambientales.

Factores del hospedero

Pueden ser fisiológicos, inmunológicos, metabólicos, genéticos y los adquiridos. Así, los recién nacidos, las mujeres en el periodo premenstrual o embarazadas, los pacientes obesos, desnutridos, alcohólicos, con síndrome de Down, diabetes, linfomas, leucemias, terapia inmunomoduladora, enfermedades debilitantes o inmunosupresoras, tienen mayor riesgo de padecer esta micosis.

Factores ambientales

Los más importantes son: la humedad, el calor, la maceración crónica de tejidos, (por ejemplo, de las comisuras bucales en los ancianos y las prótesis dentarias mal ajustadas), cierto tipo de medicación (antibióticos, quimioterapias inmunosupresoras, corticosteroides).

Factores de virulencia del hongo

Incluyen las adhesinas tales como: INT (*integrin analog*), FN (Fibronectin Adhesin, adhesina de unión a fucosides, proteína de unión GlcNac, adhesina de fimbrias, proteína 1 de la pared de la hifa (HWP1), familia de las ALS (*agglutinin-like sequence*) y el poliestireno incrementador de la adherencia (EAP1). Además la conversión morfológica del microorganismo de la fase levaduriforme a la fase filamentosa, la secreción de enzimas como proteasas y fosfolipasas.

26-IV FORMAS CLÍNICAS

La Candidiasis se puede presentar en varias formas clínicas: candidiasis cutánea, de pliegues o intertrigos, onicomicosis, mucocutánea, muguet oral (frecuente en niños y en inmunocomprometidos, puede comprometer el esófago); gastrointestinal; la candidiasis vulvovaginal que es considerada la segunda causa más común de infección vaginal; balanitis; congénita; y las candidiasis diseminadas

o invasivas que son características de personas con cuadros severos de inmunosupresión.

También se da la forma de candiduria, la cual rara vez se presenta en individuos sanos; pero por el contrario, es un hallazgo frecuente en pacientes hospitalizados, especialmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI) que a menudo tienen múltiples factores predisponentes, como la diabetes mellitus, sondas urinarias permanentes y la exposición a los antimicrobianos.

26-V INMUNOPATOLOGÍA

La patogenicidad está íntimamente ligada a la variabilidad morfológica del microorganismo; así, *Candida* presenta una gran diversidad de formas; desde la simple blastoconidia hasta la biopelícula (biofilms) donde el microorganismo presenta componentes diferentes que le confieren una mayor virulencia. También puede presentarse con otras formas como son los pseudomicelios y las hifas que le permiten invadir nuevos tejidos (figura 26-1).

Otros factores de virulencia les permiten no sólo adherirse sino también internalizarse en los tejidos del hospedero; producen también otras moléculas que intervienen en procesos de glucólisis y proteólisis, generando metabolitos que alteran algunos mecanismos inmunológicos.

La candidiasis diseminada puede originarse a partir de un sitio gastrointestinal, por un proceso donde las blastoconidias de *C. albicans* entran en las microvellosidades del epitelio a través de un proceso de perforación o por germinación; en ambos casos, el hongo pasa al sistema vascular para diseminarse a otros tejidos como el riñón, localizándose en la corteza de este órgano donde crece como hifa o pseudohifa. Una vigorosa respuesta del hospedero ocurre en este sitio a donde llegan los PMN y mononucleares.

26-VI RESPUESTA INMUNE

Normalmente un hospedero inmunocompetente presenta una respuesta innata eficaz que lo protege de una invasión por *Candida*. En la respuesta inmune innata participan diversos mecanismos: la piel y las mucosas intactas que son la primera

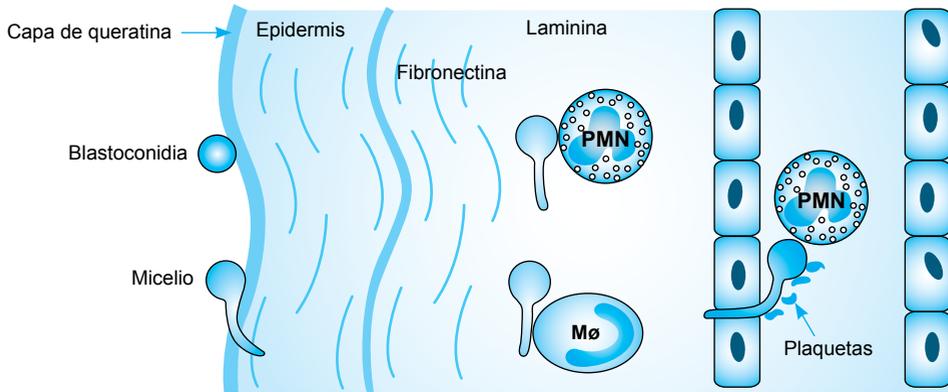


Figura 26-1. Inmunopatología. *C. albicans*, al encontrar alguna alteración en la epidermis o discontinuidad en la capa mucosa o en el epitelio de la mucosa intestinal, se transforma de blastoconidia a forma filamentosas o micelias. Este cambio de fenotipo se acompaña de la expresión de moléculas que le permiten adherirse al epitelio, a la laminina y a la fibronectina para poder invadir los tejidos. Más adelante puede adherirse y transpasar el endotelio vascular y entrar al torrente circulatorio.

barrera defensiva frente a su infección, el antagonismo microbiano (lactobacilos y bifidobacterias han mostrado eficacia en la bioterapia contra candidiasis), defensinas, colectinas, PRRs, tales como: receptor de manosa (MR), CLR, Dectinas 1 y 2, galectina-3, TLRs 2, 4, 7, 9, Mincl, DC-SIGN. El TLR-4 se expresa en células epiteliales, protege directamente la mucosa oral a través de un proceso mediado por PMNs, célula que destruye las blastoconidias y daña los pseudomicelios por mecanismos oxidativos. Los PMNs discriminan entre levaduras e hifas de *C. albicans*. Estas últimas inducen quimiotaxis de PMNs no así las segundas. Otras células pueden ingerir la *Candida* como los Mφs, DCs y células epiteliales.

La respuesta del fagocito frente a la levadura se da a través de una serie de pasos, a saber: inicialmente hay un incremento de pseudopodios orientados por factores quimiotácticos, luego se da el reconocimiento y señalización por TLRs, hay unión de factores del complemento, ingestión de blastoconidias, movimientos de fusión de gránulos y activación de mecanismos oxidativos.

Un mecanismo de muerte adicional de los PMNs contra las levaduras de *Candida* es la formación de NET, proceso en el cual la calprotectina que une cationes metálicos divalentes como Mn y Zn, restringiendo así su disponibilidad para el metabolismo del hongo.

El $IFN\gamma$ juega un papel esencial en la respuesta contra levaduras del género *Candida*. Activa los fagocitos, colabora en la producción de Acs protectores y de una respuesta Th1.

Cuando los fagocitos y DC reconocen *Candida* son capaces de producir IL-12, citoquina que induce en los L la producción de un perfil de citoquinas tipo Th1 ($IFN-\gamma$, IL-2) que a su vez estimulan y activan a los fagocitos. El proceso de fagocitosis involucra además los receptores de manosa y del complemento. Las células NK, células $T\gamma\delta$, y las DC tienen actividad antifúngica. Adicionalmente, la IL-23 es importante en el mantenimiento de la recién definida subpoblación de LTh17 que ha mostrado jugar un papel predominante en el control de la candidiasis a nivel de mucosa. Otras dos citoquinas, la IL-27 y la IL-35, miembros de la familia de la IL-12, sirven para regular la actividad de las células Th17.

Por otra parte, se ha demostrado que hay diferencias en el perfil de la respuesta inmune inducida de acuerdo a la especie de *Candida*; así, *C. albicans* y *C. parapsilosis* inducen diferente respuesta T en células mononucleares humanas: esta última especie induce una mayor producción de IL-10 y menor de $IFN-\gamma$, IL-17 e IL-22 comparada con *C. albicans*.

Dependiendo de la forma clínica como se presente la candidiasis, se tiene una respuesta inmune característica.

Respuesta inmune en la candidiasis vaginal (vulvovaginitis). Esta micosis es la segunda causa más común de infección vaginal. Afecta a mujeres entre 20 y 40 años. Aproximadamente un 50 a 70% de las mujeres presentan al menos un episodio, durante su vida. Es importante resaltar que factores psicosociales, en particular el estrés, son las principales causas de esta vulvovaginitis. En cuanto a la respuesta inmune adquirida hay un cambio de paradigma. En lugar de que la candidiasis vulvovaginal sea causada por una falla en la respuesta mediada por LTh1 defectuosos, hoy se asocia con una respuesta agresiva de PMN que infiltran el lumen vaginal. La protección parece deberse a una respuesta no inflamatoria. La respuesta inmune humoral parece no tener importancia.

Por otra parte, la anemia por deficiencia de hierro afecta el balance y la intensidad de las respuestas Th1 y Th2 desviando hacia este último perfil, el cual contribuye a la recurrencia de la candidiasis vaginal.

Respuesta inmune en la candidiasis orofaríngea. En esta forma clínica de candidiasis hay compromiso tanto de la respuesta inmune innata como de la adquirida celular. Estos pacientes presentan deficiencia a nivel de saliva de péptidos antimicrobianos como b-defensina-2 e histatinas, por lo cual tienen una reducida actividad fungicida y hay sobrecolonización local de la *Candida*; estas alteraciones se han asociado con fallas en la respuesta Th17. Adicionalmente, se presenta una respuesta inmune sistémica caracterizada por la inhibición en la producción de TNF- α e IFN- γ , razón por la cual esta forma de la enfermedad se presenta principalmente en individuos inmunocomprometidos. Antes de que la lesión tisular se manifieste, las células del epitelio gingival muestran un aumento de la síntesis de IL-1 α , IL-8 e IL-18 en respuesta a componentes de la pared celular de las levaduras viables de *C. albicans*, (α -manan).

Respuesta inmune en la candidiasis mucocutánea (CMC). Es una forma crónica de la candidiasis, que se caracteriza por una infección recurrente de membranas mucosas, piel y uñas por *C. albicans*; se define como una colección heterogénea de síndromes que por lo general se presentan en la infancia y se asocia con endocrinopatías.

Se debe a un defecto en la inmunidad celular, principalmente a nivel de células Th17; en este sentido, estudios muy recientes han demostrado que en esta forma de candidiasis se presentan dos etiologías genéticas:

- Deficiencia autosómica recesiva en el receptor de la IL-17A (IL-17RA), la cual es completa, y aborta o elimina totalmente toda respuesta inmune a ambos homo- o heterodímeros IL-17A / IL-17E.
- Deficiencia autosómica dominante de la IL-17E, es parcial y genera una forma mutada de esta citoquina, pero no abole su actividad.
- Estos estudios indican que ambas citoquinas IL-17A e IL-17F son esenciales en la respuesta inmune a nivel mucocutáneo contra *C. albicans*. Adicionalmente, hay otros reportes que indican además la participación esencial de la IL-22 en dicha respuesta inmune.

Respuesta inmune en la candidiasis invasora o sistémica. La infección oportunista que más amenaza la vida de los pacientes en estado crítico y ha surgido como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población. Para su desarrollo se requiere que el hospedero presente una alteración de base o disfunción severa del sistema inmune celular que favorezca el desarrollo del microorganismo. El mecanismo central que determina el control o desarrollo de la enfermedad es la fagocitosis; adicionalmente, el estadio de la enfermedad se ha asociado con un perfil de citoquinas tipo Th2 y Th3 donde las IL-4, IL-10 y el TGF- β predominan favoreciendo un cuadro de inmunosupresión que bloquea la fagocitosis.

26-VII MECANISMOS DE EVASIÓN

Son varios los mecanismos de evasión a la respuesta inmune del hospedero los cuales van a depender de la forma en que se presente el hongo (blastocnidia, seudomicelio o hifa):

Utilización de los receptores TLRs. El balance entre las señales inducidas por TLR-2 y TLR-4 tiene un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune. Las señales mediadas por TLR-2

son antiinflamatorias; por el contrario, las señales mediadas por TLR-4 son proinflamatorias.

Enmascaramiento de PAMPs. El reemplazo de glucanos por mananos en la fase de hifa, previene la activación del receptor Dectina-1.

Inhibición del proceso inflamatorio. La levadura induce señales inhibitorias mediadas por receptor CR3 y FcγRII /III que bloquean la activación del sistema inmune vía TLR-4 mediadora de una respuesta pro-inflamatoria.

Producción de enzimas inactivadoras de RNI. El hongo genera una proteína denominada *flavohemoglobina Ynb1p*, que le confiere protección ya que permite la conversión del NO a nitratos inofensivos, permitiendo la supervivencia del hongo en el interior del hospedero.

Síntesis de moléculas con papel anti-inflamatorio. *C. albicans* sintetiza moléculas tipo resolvinas, que evitan la respuesta inflamatoria del hospedero.

Escapar de la fagocitosis. *C. albicans* induce su internalización por células endoteliales usando el mecanismo de la endocitosis mediante sus proteínas superficiales (N-caderinas).

Persistencia en ambientes intracelulares. Algunas cepas de *C. albicans* pueden resistir la muerte intracelular y alcanzar a desarrollar hifas que escapan de los M0s.

Evasión del sistema del complemento. Se ha descrito la presencia de proteínas denominadas CRASP (del inglés: *complement regulator acquiring surface proteins*) en la superficie celular de *C. albicans*.

26-VIII TERAPIA INMUNOMODULADORA

La modulación del balance Th1/Th2 y el uso de terapias combinadas con el antimicótico de elección parecen ser promisorios para el adecuado control de la micosis.

Las citoquinas con mayor potencial terapéutico en la candidiasis orofaríngea son:

- **GM-CSF:** acelera la hematopoyesis, aumenta la actividad fagocítica y la liberación de ROI por los PMN.
- **G-CSF:** acelera la hematopoyesis y estimula la activación de los granulocitos.
- **M-CSF:** acelera la hematopoyesis
- **IFN-γ:** respuesta Th1
- **TNF-α:** aumenta la liberación de ROI por los PMN
- **IL-8:** estimula la quimiotaxis, el estallido respiratorio y la degranulación de PMN

Por otra parte, y después de un largo período de tiempo en el que los Acs se consideraban irrelevantes en la resistencia contra la candidiasis invasora, se demostró que un número de ellos, o sus derivados, dirigidos contra los polisacáridos y glicopéptidos de la pared celular *C. albicans*, así como contra algunos epítopes de sus proteínas, confieren cierta protección contra la candidiasis invasiva. En este sentido se está trabajando con Mycograb, un Ac monoclonal recombinante humano que inhibe la proteína de choque térmico 90 (HSP-90), y ha sido administrado en combinación con anfotericina B liposomal a los pacientes con candidiasis invasiva.

Sin embargo, y a pesar de los prometedores datos obtenidos *in vitro* y en modelos animales, en la actualidad no hay suficiente experiencia clínica que valide el uso de estos Acs en inmunoprofilaxia contra *Candida*.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Huppler AR, Conti HR, Hernández-Santos N, Darville T, Biswas PS and Gaffen SL.** Role of neutrophils in IL-17-dependent immunity to mucosal candidiasis. *J Immunol.* 192(4): 1745-1752, 2014.
- *** **Gozalbo D, Maneu V and Gil M .** Role of IFN-gamma in immune responses to *Candida albicans* infections. *Front. Biosci (Landmark Ed).* 19: 1279-1290, 2014.
- ** **Williams DW, Jordan RPC, Wei XQ, et al.** Interactions of *Candida albicans* with host epithelial surfaces. *Journal of Oral Mi-*

- crobiology. 2013, 5: 22434 - <http://dx.doi.org/10.3402/jom.v5i0.22434>
- *** **Pedro Miramón P, Kasper L and Hube B.** Thriving within the host: *candida* spp. interactions with phagocytic cells. *Med Microbiol Immunol.* 202: 183-195, 2013.
- ** **Naderi N, Etaati Z, Rezvani Joibari M, et al.** Immune deviation in recurrent vulvovaginal candidiasis: correlation with iron deficiency anemia. *Iran J Immunol.* 10(2): 118-126, 2013.
- *** **Tóth A, Csonka K, Jacobs C, et al.** *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* induce different T-cell responses in human peripheral blood mononuclear cells. *J Infect Dis.* 208(4): 690-698, 2013.

*Beatriz Aristizábal B.
William Rojas M.
Luz Elena Cano R.*

*Luis Miguel Gómez O.
Damaris Lopera H.*

En los últimos años ha habido avances importantes en el esclarecimiento de los procesos conocidos como hiperinflamatorios que son responsables de sepsis así como los generados por traumas, avances que han permitido el desarrollo de nuevas medidas terapéuticas. Después de varias décadas de infructuosos esfuerzos se empieza a lograr una disminución de la mortalidad causada por estas afecciones.

27-I SEPSIS

Definición. Es una respuesta sistémica a una infección grave, que conduce a un proceso inflamatorio exagerado que se acompaña de hipertermia, taquicardia, taquipnea (incremento de la frecuencia respiratoria), leucocitosis, alteraciones de los sistemas de coagulación y fibrinólisis, y en las etapas más avanzadas, a apoptosis de Ls y generación de inmunodeficiencia.

El síndrome séptico es responsable del 10% de los ingresos a unidades de cuidado intensivo, y tiene una mortalidad del 40%.

Mutaciones en algunos de los TLRs, especialmente del TLR4, generan una predisposición genética al desarrollo de sepsis. Recordemos que los TLRs, al hacer contacto con los PAMPs, inician vías de señalización responsables de la activación de células del sistema inmune y de la producción de moléculas que ayudan en la defensa inmune.

Inmunopatología

En las *figuras 27-1* y *27-2* se esboza el desarrollo de la sepsis que comprende las siguientes etapas:

1. Su inicio se debe a una infección bacteriana masiva o resistente a los antibióticos.
2. Generación de un proceso inflamatorio grave.
3. Incremento exagerado en la activación del sistema del complemento, con producción masiva de la anafilotoxina C5a, exceso que induce una inmunoparálisis de los PMNs lo que dificulta una adecuada defensa contra el patógeno responsable de la infección.
4. Producción exagerada de citoquinas proinflamatorias por activación de los Mø.
5. Incrementa la producción de TNF e IL-1, por efecto de las endotoxinas de los microorganismos responsables que además actúan como superantígenos.
6. Daño del endotelio que propicia el desarrollo de una coagulopatía intravascular.
7. Activación de caspasas, lo que acelera los mecanismos de apoptosis de los LsT, responsable de la generación de un estado de inmunodeficiencia.
8. Incremento de la permeabilidad vascular con salida de líquidos hacia los tejidos que puede conducir a hipotensión y choque que puede ser mortal.
9. Acumulo en los pulmones de PMNs atraídos por las moléculas de C5a, con estrechamiento de la luz de los capilares y alteración del intercambio gaseoso. Mecanismo que genera daño y alteración de otros órganos como corazón, riñón y glándulas suprarrenales.
10. Incremento en la apoptosis de las células del epitelio intestinal, lo que afecta la integridad de esa barrera y permite la entrada de patógenos.

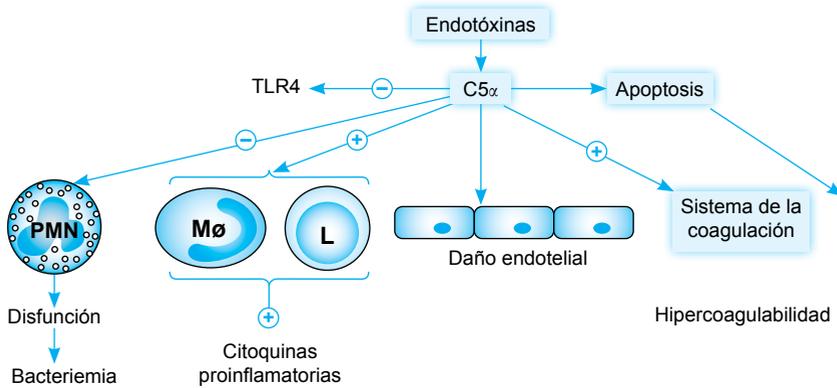


Figura 27-1. Principales mecanismos de sepsis.

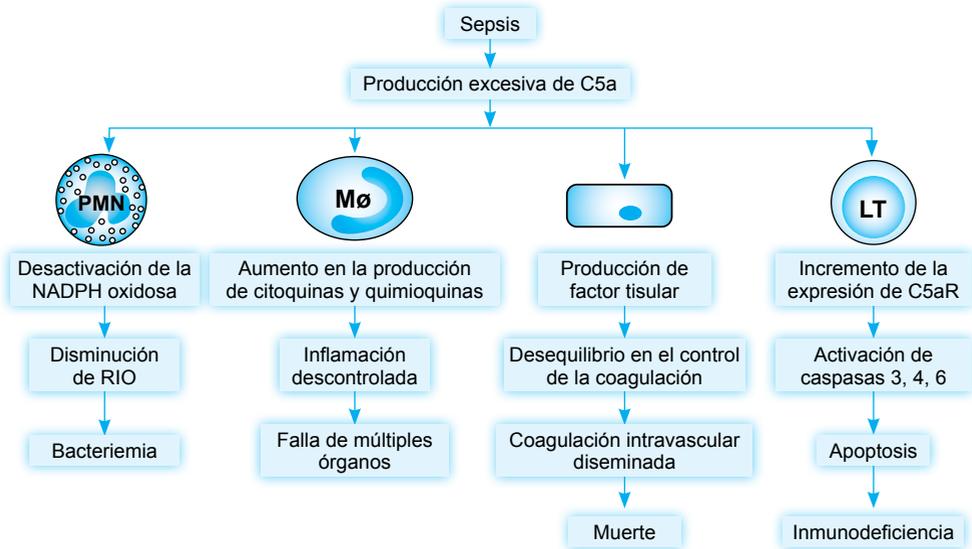


Figura 27-2. Implicaciones de las moléculas C5a en el desarrollo de sepsis.

La inmunosupresión que suele presentarse en sepsis se debe a: (i) depleción de LsT y B por apoptosis, (ii) Disfunción de Mφs y DCs que acarrearán una deficiente presentación de Ags a los LsT, (iii) expresión de receptores antiinmunes y sus ligandos, factores que interfieren con un adecuado manejo de bacterias comensales como *Pseudomonas*, *Klebsiella* spp. y *E. coli* y de no comensales como *S. aureus* y hongos como *Candida* y *Aspergi-*

llus spp. lo que conduce a la falla multisistémica y choque. En el proceso participan los sistemas nerviosos periféricos vago o colinérgico y simpático.

Tratamiento

Periódicamente se han desarrollado fármacos que parecen promisorios para el tratamiento de sepsis, pero la mayoría han sido retirados del mercado por ineficaces.

En la sepsis “la hiperrespuesta del hospedero es la causante de la enfermedad”. Esta paradoja ha obligado a una reevaluación de los esquemas de manejo terapéutico de la afección. Es necesario controlar el proceso de inflamación en la fase inicial, evitar el desarrollo de la etapa procoagulante responsable de coagulopatía, y controlar la generación de la inmunodeficiencia.

Un anticoagulante recombinante, la **proteína C activada** (no confundir con la proteína C reactiva), constituye el primer medicamento que ha dado resultados satisfactorios en el tratamiento del choque séptico. Esta proteína inactiva los factores Va y VIIIa de la cascada de la coagulación, con lo que se evita la formación de trombina que es un activador de las plaquetas y de los Mas. Cumple por lo tanto la doble función de anticoagulante y antiinflamatoria.

Otra medida terapéutica importante es el control adecuado de la hiperglucemia que se presenta en los estados sépticos. Recordemos que esta interfiere con la fagocitosis y por lo tanto, su control mejora este aspecto de la inmunosupresión.

La administración de $IFN\gamma$ en la fase de inmunosupresión activa a los $M\phi$ s y restablece su actividad antibacteriana.

Es indispensable asegurar una buena oxigenación y restablecer el volumen sanguíneo para controlar el choque hipovolémico.

Experimentalmente se ha observado que la administración de bloqueadores de los receptores para el C5a mejora la actividad fagocítica de los PMNs. Se estudia igualmente, el empleo de antagonistas del C5a para frenar la activación del sistema del complemento, así como el empleo de IL-7 para restaurar la respuesta inmune

Ensayos clínicos con eritoran, antagonista del TLR4, que se suponía evitaba la reacción inflamatoria desencadenada por LPSs, ha sido suspendido por falta de resultados satisfactorios.

27-II TRAUMA

Los traumas dan lugar a una respuesta sistémica que involucra cambios endocrinos, metabólicos e inmunológicos que buscan proporcionar los elementos energéticos necesarios para la adecuada función de los órganos vitales, soportar los mecanismos inmunes de defensa y permitir los procesos

de reparación tisular. La gravedad de la respuesta es proporcional a la severidad de las lesiones, las cuales a su vez depende de la fuerza inflingida en el trauma y de la tasa de desaceleración de los factores protectores con los que el paciente contaba antes del trauma. Otros factores como edad, constitución genética y comorbilidad contribuyen a la gravedad del proceso.

En la respuesta al trauma hay una interacción de múltiples mediadores, producidos principalmente en el sitio(s) de la(s) lesión (es), entre los cuales se incluyen citoquinas, factores de crecimiento, óxido nítrico y factores activadores de plaquetas. Hay además: activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, con la elevación en la producción de cortisol; activación del sistema nervioso autónomo con incremento en la producción de catecolaminas; y una respuesta inmune local y sistémica.

Inmunidad innata. Un trauma induce una respuesta inflamatoria inmediata, que es localizada en los monotraumatizados y sistémica en los politraumatizados. Esta se inicia por el reconocimiento de las señales de peligro generadas en las células del sistema inmune y que hacen que los patrones moleculares asociados al daño tisular, PAMPs, al ser reconocidos por medio de los TLRs y de las **alarminas** (moléculas endógenas como proteínas de choque térmico, anexinas, defensinas y proteínas marcadoras de daño tisular) inicien diferentes cascadas de señalización que activan los mecanismos inflamatorios. Tanto el endotelio vascular como los epitelios afectados por el trauma, participan en la inflamación postraumática incrementando la expresión de moléculas de adherencia y la producción de mediadores como citoquinas, quimioquinas y factores del complemento. Las citoquinas proinflamatorias son: IL-1 β , TNF, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15 e IL-18.

Pasados unos minutos, uno de los activadores endógenos de la inflamación, el sistema del complemento, se activa y genera un incremento en los niveles sanguíneos de anafilatoxinas, especialmente la C5a. Simultáneamente se producen el PAF y el GM-CSF que favorecen un aumento en la inflamación al facilitar el rodamiento de los PMNs sobre el endotelio vascular, su adherencia al mismo y luego su paso a los tejidos en donde inician el estallido

respiratorio con la generación y liberación de radicales del oxígeno y de enzimas tóxicas para los tejidos como mieloperoxidasa y elastasa. La liberación de estos radicales y de estas enzimas afecta los tejidos vecinos a los alterados por el trauma facilitando un desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (o ARDS), la falla multisistémica y en el caso de trauma craneal, una alteración en la barrera hematoencefálica que conduce al edema cerebral.

Respuesta inmune adquirida. Simultáneamente se producen depresión en la capacidad de respuesta de los LsT, disminución en la expresión de moléculas HLA-DR por parte de los monocitos y supresión de la actividad de las NKs, cambios que hacen que el paciente traumatizado sufra una inmunodepresión que lo hace más propenso al desarrollo de infecciones secundarias, sepsis y falla multisistémica.

Tratamiento

Después del tratamiento inicial del paciente traumatizado y antes de cualquier procedimiento quirúrgico se debe evaluar el estado inmunológico. Se estudia el empleo de antagonistas del C5a para frenar la activación del sistema del complemento y el empleo de IL-7 para restaurar la respuesta inmune y se dispone de las facilidades necesarias, debe hacerse una evaluación de tipo inmunológico por medio de la medición del TNF, IL-1 e IL-10, con el fin de evitar proceder a intervenciones quirúrgicas antes de que los resultados muestren una estabilización del proceso inflamatorio.

El trauma genera un hipermetabolismo con proteólisis de músculo esquelético, que se acompaña de hiperglucemia y acidosis láctica que interfieren con la fagocitosis. El estrés psicológico, el dolor, la inflamación y el choque estimulan el eje neuroinmunoendocrino que a su vez genera un aumento en las necesidades calóricas. Es por lo tanto necesario poner especial atención en la **inmunonutrición**, con un suplemento especial de glutamina, aminoácido esencial, potente inductor de la respuesta inmune como activador que es de la fagocitosis, y precursor del glutatión, mediador antioxidante que protege células y tejidos de los efectos tóxicos de las enzimas y radicales del oxígeno liberados por el trauma. El suministro de ácidos grasos omega ayuda por su efecto antiinflamatorio.

LECTURAS RECOMENDADAS

Sepsis

- *** **Cain DJ, Gutiérrez del Arroyo A and Ackland GL.** Uncontrolled sepsis: a systematic review of translational immunology studies in Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2: 6, 2014.
- *** **Bosmann M and Ward PA.** The inflammatory response in sepsis. *Trends in immunology*. 34: 129-36, 2013.
- ** **Leone M et al.** Emerging drugs in sepsis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 15: 41-52, 2010.
- *** **Loza Vásquez A, León Gil C, León Regidor A.** New therapeutic alternatives for severe sepsis in the critical patient. A review. *Med Intensiva*. Epub ahead of print). Jan3, 2011.
- *** **Rittirsch D, Flierl MA and Ward PA.** Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nature Reviews Immunol*. 8: 776-87, 2008.
- *** **Bonatti H, Calland JF.** Trauma. *Emerg Med Clin N Am*. 26: 625-48, 2008.
- *** **Rittirsch D. et al.** Functional roles of C5a receptors in sepsis. *Nat. Med*. 14: 451-57, 2007.
- *** **Van der Poll T, Opal SM.** Host-pathogen interaction in sepsis. *Lancet Inf. Dis*. 8: 34-43, 2008.
- ** **Restrepo ML y col.** Congreso Colombiano en sepsis. *Infectio* 11: 46-56, 2007.

Trauma

- *** **Gando S, Sawamura A. and Hayakawa M.** Trauma, Shock and Disseminated Intravascular Coagulation. Lessons from Classical Literature. *Ann Surg* 1-10, 2011.
- ** **Jia G, Lin X, Williams MA, Hamid Q. and Georas SN.** Yin-Yang regulates effector cytokine gene expression and Th2 immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2008.
- ** **Martinon F.** Detection of immune danger signals by NALP3. *J of Leukocyte Biology*, 83, 507, 2008.
- *** **Pape HC et al.** Assessment of clinical course with inflammatory parameters. *Int. J. Care Injured* 38: 1358-64, 2007.
- ** **Bhatia RK et al.** Enhanced neutrophil migratory activity following major blunt trauma injury. *Int J. Care Injured* 36: 956-62.

Cáncer y proliferación de las células del sistema inmune

Una de las funciones del sistema inmune es la “vigilancia inmunológica” para evitar el desarrollo de células malignas. Algunas anomalías genéticas se acompañan de proliferaciones anormales de leucocitos.

Defectos adquiridos o genéticos de las células del sistema inmune o de las moléculas que modulan su funcionamiento, generan inmunodeficiencias que se manifiestan por la aparición periódica de infecciones de difícil curación.

Capítulo 28

Cáncer y respuesta inmune

28

Capítulo 29

Enfermedades proliferativas de las células del sistema inmune

29

*Beatriz Aristizábal B.
William Rojas M.
Luz Elena Cano R.*

*Luis Miguel Gómez O.
Damaris Lopera H.*

28-I VIGILANCIA INMUNOLÓGICA

Sir **Frank Macfarlane Burnett** con su teoría de la “vigilancia inmunológica” fue el primero en hablar, en 1957, de la participación del sistema inmune en el control de tumores malignos. Su teoría postulaba los mecanismos que posee el sistema inmune para reconocer y atacar las células anormales.

En un humano adulto se producen cada minuto más de 150 millones de eritrocitos y 100 millones de linfocitos. En este número de mitosis ocurren mutaciones, que Burnet calcula en más de un millón al día, y que de no existir mecanismos que las corrijan, darían origen a proliferación maligna de células. El sistema inmune tiene mecanismos de vigilancia y destrucción de células anormales, que si fallan, pueden dar lugar a que algunas de esas mutaciones den origen a la formación de un tumor.

La incidencia de procesos malignos, especialmente de tipo linforreticular, es mayor en las inmunodeficiencias congénitas y en los pacientes inmunosuprimidos. Los pacientes en los cuales se hace un trasplante renal y que simultáneamente son sometidos a procedimientos de inmunosupresión, tienen 200 oportunidades más de desarrollar un tumor maligno que la población normal.

El empleo de sustancias citotóxicas para el tratamiento del cáncer suele generar algún grado de inmunosupresión, responsable de la aparición, en las personas que reciben quimioterapia, de un segundo tipo de tumor maligno. Igualmente, la radioterapia puede deprimir el sistema inmune y ser la causa de procesos tumorales.

El deterioro que sufre el sistema inmune con la edad, es causa de una disminución en la respuesta antitumoral.

Los tumores, en los cuales hay un infiltrado de linfocitos, suelen evolucionar más lentamente que aquellos carentes de ellos y ocasionalmente algunos de estos tumores regresan espontáneamente.

Las células tumorales desarrollan mecanismos de evasión a la respuesta inmune. Los principales son: a) disminución de la inmunogenicidad de los antígenos tumorales; b) enmascaramiento de los antígenos HLA-I; c) secreción de factores inhibitorios de la actividad inmune normal.

28-II GENES Y CÁNCER

Oncogenes y genes supresores. El cáncer es básicamente un desorden del genoma. Se han identificado 340 genes relacionados en una u otra forma con el desarrollo de diferentes tipos de cáncer. De estos, 100 son oncogenes que favorecen el desarrollo de células malignas y 30 genes supresores que evitan o frenan las proliferaciones celulares anormales. Cambios genéticos por mutaciones, amplificaciones, deleciones o traslocaciones son responsables del desarrollo de tumores. En más de un 50% de los tumores malignos se detecta una mutación en el gen *P53*, alteración que impide la reparación oportuna de las anomalías del ADN generadas por mutaciones, fragmentación y reorganización de cromosomas que llevan a que parte de un cromosoma ocupe un puesto diferente en otro cromosoma. En el genoma humano se han identificado más de 96 sitios frágiles, susceptibles de alteraciones del ADN que permite el escape de genes que pasan a ubicarse a otros cromosomas. En estas traslocaciones el gen traslocado, si se sitúa cerca de uno activador del crecimiento celular, o

de un oncógeno inactivo, lo activa e induce proliferación celular anormal (figura 28-1).

La activación de oncogenes. Estos están presentes normalmente en el genoma humano y están activos durante la vida embrionaria. Se inactivan cuando el organismo ha logrado su desarrollo completo. Sin embargo, esta inactividad puede ser reversible y la reactivación de un determinado oncógeno estimula el crecimiento y reproducción celular, lo que puede llevar al desarrollo de un tumor. Algunos producen proteínas que no son otra cosa que receptores de membrana para factores de crecimiento que al ubicarse en células que previamente no podían responder al estímulo de estos factores por carecer de los receptores, inducen su proliferación anormal.

La **inactivación de los “genes supresores”** de tumores es otro de los mecanismos por los cuales

las células tumorales logran escapar a los controles de la reproducción celular. El más importante de estos es el **p53**, que se encarga de corregir mutaciones, lo que no siempre lo logra si está alterada. Esta molécula p53 se encuentra alterada en el 50% de los tumores.

Activación del gene de la telomerasa. Esta alteración se da en el 90% de las células malignas, en las cuales la activación de esta enzima, permite que las células se dividan progresiva e ininterrumpidamente por la generación continua de nuevos telómeros. Recordemos que todo cromosoma tiene un número determinado de telómeros y que en cada mitosis se pierde uno de ellos, y que cuando se agotan sobreviene la apoptosis y la suspensión de la replicación celular. **Ver 16-II.**

La activación de genes **angiogénicos** es responsable de la generación de factores necesarios para la formación de neovasos indispensables para incrementar la nutrición sanguínea del tumor. El esclarecimiento de estos mecanismos ha abierto las puertas para el desarrollo de novedosos biofármacos que frenan la angiogénesis impidiendo la adecuada nutrición del tumor.

La secuenciación del **transcriptoma** (conjunto de mRNA presente en una determinada población de células) permite identificar mutaciones directamente relacionadas con el desarrollo de determinado tipo de cáncer, lo que abre puertas para tratar de controlarlas.

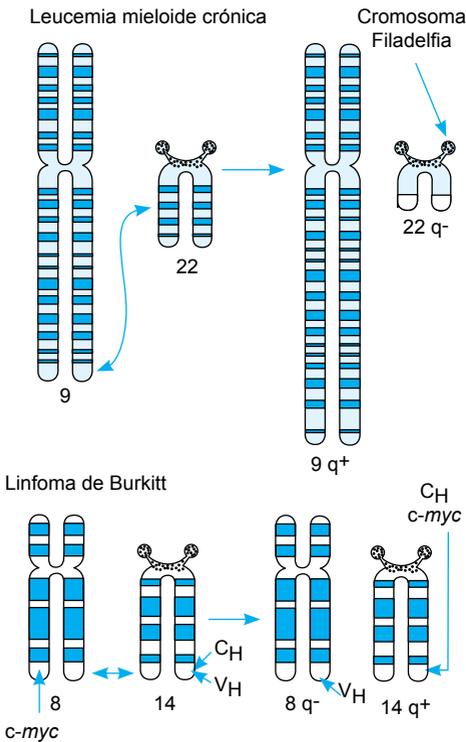


Figura 28-1. Traslocaciones cromosómicas en leucemia mieloide crónica y en linfoma de Burkitt.

28-III MICROORGANISMOS Y CÁNCER

Un 20% de los tumores malignos está asociado a procesos infecciosos, algo impensable hace un par de décadas.

Algunos virus al invadir linfocitos pueden inducir en ellos una transformación maligna. El virus de Epstein-Barr que infecta a los LsB de más del 90% de la población mundial, está implicado en el desarrollo del linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo y algunos linfomas. Este virus tiene incorporado a su genoma el gen de la IL-10 que le permite frenar la respuesta contra el del sistema inmune del hospedero. El virus **HTLV-1**, en asocio a factores genéticos o ambientales, induce la aparición de leucemia de LsT. Las infecciones

crónicas con el virus de la **hepatitis B** incrementaron en 100 veces las probabilidades de desarrollar hepatoma. El virus de la **hepatitis C**, induce proliferación policlonal de LsB y en algunos casos monoclonal que lleva al desarrollo de linfomas. El **herpes virus 8** es responsable del **sarcoma de Kaposi**.

Las bacterias también están implicadas. *Helicobacter pylori*, puede inducir la aparición de cáncer gástrico.

28-IV INFLAMACIÓN Y CÁNCER

Algunos procesos inflamatorios crónicos pueden inducir el desarrollo de ciertos tumores. La colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn pueden degenerar en cáncer. El de la vejiga urinaria la infección por *Eschistosoma* spp. puede inducir la aparición de tumores. El de esófago puede ser consecuencia de esofagitis de reflujo prolongado. El de páncreas puede aparecer como consecuencia de una pancreatitis crónica. El gástrico, se debe en muchos casos a una infección prolongada por algunas cepas de *Helicobacter pylori*. El hepático ocurre como consecuencia de un proceso inflamatorio crónico generado por los virus de las hepatitis B y C.

Los fibroblastos presentes en el estroma de los tumores malignos, producen una proteína

activadora del crecimiento de tumores (FAP). Se estudia la manera de eliminar farmacológicamente estos fibroblastos para inducir la muerte de las células tumorales.

28-V MECANISMOS DE METÁSTASIS

El desarrollo de metástasis es un factor importante como causa de muerte por tumores malignos.

Los principales factores que conducen a que se produzca se resumen en la **figura 28-2** y se enuncian a continuación.

- a. Producción anormal de una proteína codificada por el gen *TWIST-1*, que suprime la expresión de la caderina E y facilita el desprendimiento y migración de células tumorales.
- b. Pérdida o mutación del gen *P53*.
- c. Producción de HIF (*hipoxia-inducible factor*) por tumores compactos. Este factor genera lisil-oxidasa que facilita el desprendimiento de células tumorales y la formación de neovasos.
- d. Activación de metaloproteinasas que facilitan las metástasis a hueso y pulmón.
- e. Producción de TGFβ.

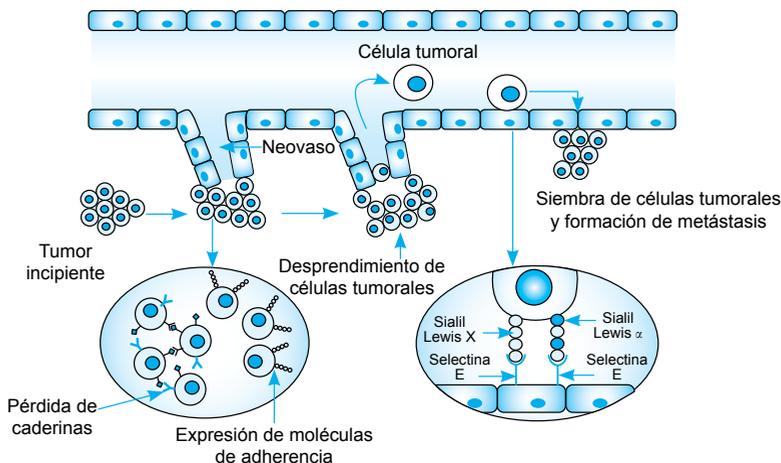


Figura 28-2. Mecanismos de formación de metástasis. Formación de neovasos, pérdida de caderinas, expresión de ligandos para la selectina E.

La expresión de determinado receptor en células malignas es responsable del destino de las células tumorales que se desprenden del tumor madre para generar una metástasis y que son atraídas por quimioquinas específicas producidas en diferentes órganos. Las células malignas que expresen CXCR4 responden a la quimioquina CXCL12 y hacen metástasis en pulmón, hígado y médula ósea. La combinación CCL21-CCR7 facilita las metástasis en ganglios linfáticos.

28-VI INTERACCIÓN ENTRE TUMORES Y SISTEMA INMUNE

Cualquiera que sea el mecanismo responsable de la aparición de un tumor, permite una serie de interrelaciones entre la iniciación y el desarrollo de este y los mecanismos inmunes. Veamos los principales.

Ags tumorales

Las células malignas expresan en su membrana celular una serie de moléculas antigénicas, que al ser vistas como extrañas por el sistema inmune, dan origen a reacciones inmunes contra ellas. Veamos algunos de estos Ags.

Antígenos embrionarios o fetales. Son aquellos que normalmente se encuentran en los tejidos embrionarios, pero que desaparecen durante la maduración del feto. La transformación maligna hace que este tipo de Ags vuelva a hacerse presente en la membrana celular. Uno de los más estudiados es el **Ag carcinoembrionario**, presente en la superficie de células del cáncer de colon y de otras tumorações del tracto digestivo. Este Ag no sólo está presente en la membrana sino que se desprende y entra en circulación y puede ser dosificado en el plasma de los pacientes. El detectarlo es útil en el diagnóstico, y el cuantificarlo permite evaluar la evolución de la enfermedad. Así, por ejemplo, si se hace una resección de un tumor de colon en un paciente que tenía títulos altos del Ag carcinoembrionario, el título disminuye notablemente o desaparece con la resección tumoral. Una eventual recaída, o presencia de metástasis, se anuncia por un incremento de los títulos del Ag.

Otros Ag tumorales. Cada vez se identifican más Ags tumorales. El prostático, el HOM-RCC-3,1,3 (anhidrasa carbónica 12) en cánceres del riñón; HOM-HD-21 o galectina 9 en la enfermedad de Hodgkin; MGA-3 en melanomas.

28-VII MECANISMOS INMUNES CONTRA CÉLULAS TUMORALES

El organismo responde a la presencia de células tumorales con mecanismos de inmunidad, tanto innata como adquirida, y de tipo humoral y celular (figura 28-3).

Células asesinas naturales (NK). Estas atacan en forma natural, sin previa estimulación antigénica, y en ausencia de Acs, a las células que se apartan de la estructura normal.

Linfocitos $\gamma\delta$. Estos Ls reconocen lipoproteínas que se expresen en células malignas, y al hacerlo atacan y destruyen estas células, gracias al incremento en la producción de IFN γ , citoquina que induce en las DCs la producción de IL-12, la que fortalece la respuesta antitumoral de inmunidad celular. Parecería lógico por lo tanto pensar en el uso de IL-12 para incrementar esta respuesta, desafortunadamente su empleo en la dosis necesaria, se acompaña de toxicidad hepática.

Citotoxicidad por M ϕ s. Estas células atacan y destruyen a las células malignas por contacto directo o por medio de receptores para los Acs que se hayan generado contra los Ags tumorales. Los M ϕ s al ser estimulados producen: factor de necrosis tumoral y linfotóxina, que inducen la lisis de las células malignas y alteran el metabolismo de los lípidos, dando hipertriglicerinemias, anorexia y caquexia.

Los M ϕ s asociados a tumores modifican el microambiente tumoral por cuenta de los M2 que secretan las siguientes moléculas: IL-10 que frenan a los LsT; arginasa que frena la activación de los LsT; y factores que promueven la angiogénesis como TGF- β y VEGF para propiciar el crecimiento del tumor.

Inmunidad humoral. La inmunidad adquirida produce Acs contra los Ags propios de los tumores

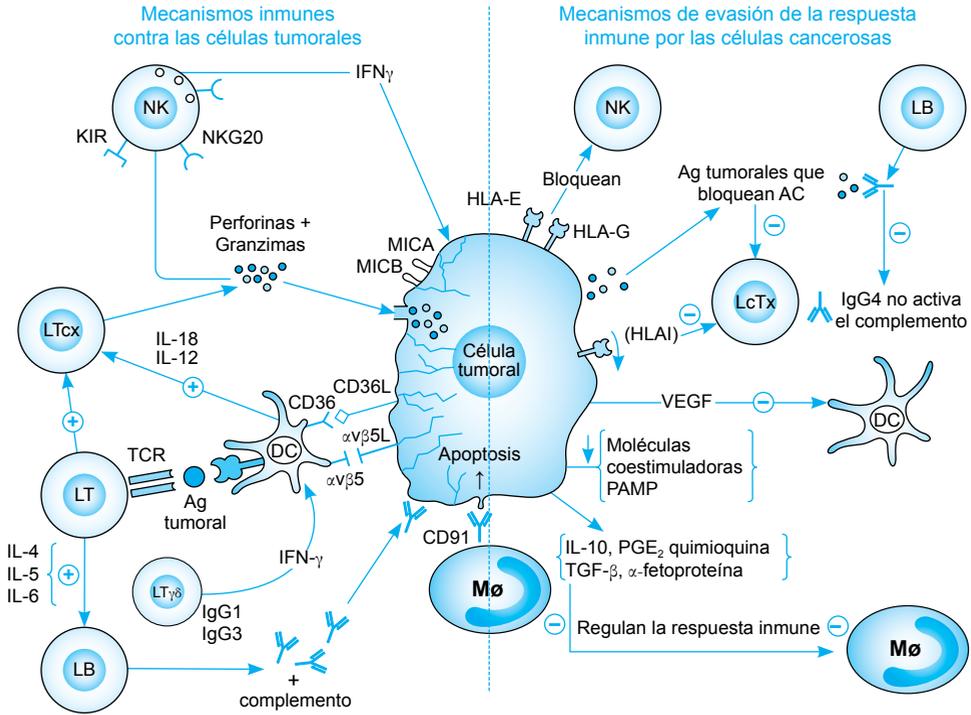


Figura 28-3. Mecanismos inmunes contra las células tumorales. Las NKs, los LsTctx y los Mø atacan directamente a las células malignas. Los LsB producen anticuerpos contra Ags tumorales que activan el complemento o sirven de puente para la toxicidad mediada por Acs.

malignos. Si activan el complemento dañan la célula maligna, o actúan como opsoninas que facilitan la unión de los Mø facilitando su acción antitumoral. También sirven de puente de unión para los LsTctx. En los melanomas, la hiperproducción de Acs es benéfica porque impide la aparición de metástasis. En algunos casos, la regresión clínica de un tumor se acompaña de la aparición de Acs contra los Ags de la célula maligna.

Citotoxicidad por LsTCD8. La interacción de estos linfocitos con los Ags de membrana de la célula tumoral permite su acción directa sobre la célula maligna a la que destruyen por lisis. Los tumores infiltrados con un mayor número de LsTCD8 tienen un mejor pronóstico y son menos propensos a desarrollar metástasis.

28-VIII MECANISMOS TUMORALES DE EVASIÓN A LA RESPUESTA INMUNE

Algunos tumores logran evadir las defensas inmunes del hospedero. Los principales mecanismos de escape se aprecian en la figura 28-4 y se describen a continuación.

1. Disminución de la expresión de antígenos tumorales. Con este mecanismo evitan el ser reconocidos por LsTctx.
2. Desprendimiento de Ags de superficie. Si los Ags tumorales se desprenden de la célula y entran en circulación, los Acs contra ellos se les unirán lejos de la superficie de la célula con lo cual se evita la acción del complemento y de la toxicidad celular medida por Acs.

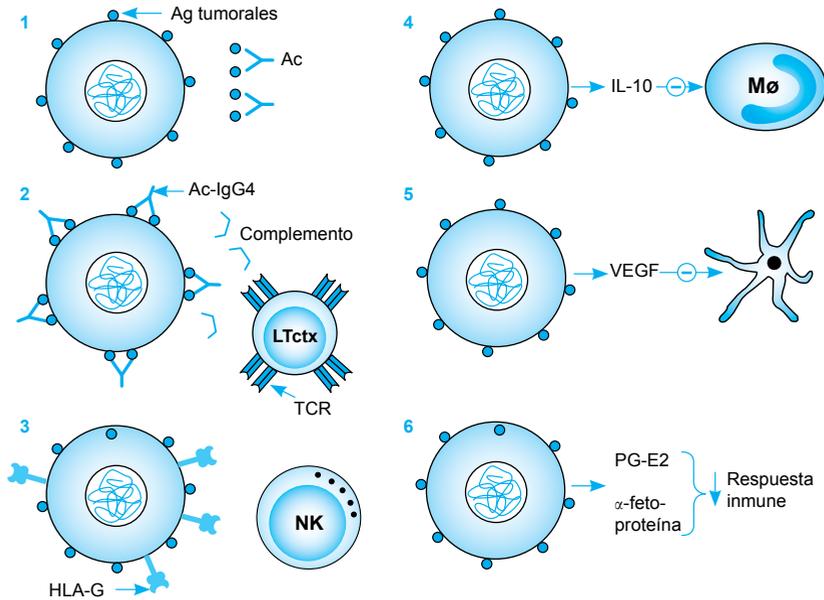


Figura 28-4. Mecanismos tumorales de evasión. 1. Liberación de Ags tumorales. 2. Producción de Acs de bloqueo. 3. Expresión de HLA-G para bloquear a las NKs. 4. Producción de IL-10 para desactivar a los Mø. 5. Producción de VEGF para inhibir a las DCs. 6. Producción de moléculas que inhiben la respuesta inmune.

3. Anticuerpos de bloqueo. Si los Acs que se producen contra los Ags tumorales son de la subclase IgG4, por no activan el complemento no son efectivos.
4. Otros sistemas de bloqueo de los LsTctx. El desprendimiento de los Ags y la formación de complejos inmunes bloquean la actividad del LsTctx y previenen el que éstos puedan adherirse a la célula maligna. En estos casos, la aparición de los Acs en lugar de ser perjudicial para la célula maligna, es un factor facilitador, que permite un mayor y más rápido crecimiento del tumor.
5. Evasión al ataque de las NKs. La expresión específica de moléculas HLA-G por algunas células tumorales, impide el que puedan ser reconocidas por las NKs. Varios tumores como, melanoma, cáncer colorrectal y carcinoma de próstata, no expresan Ags HLA lo cual los protege de los LsTctx, pero los hace vulnerables a las NKs.
6. Producción de IL-10. Algunos tumores producen cantidades importantes de IL-10, que

es inhibidora de las citoquinas inflamatorias. Otros producen factores que evitan la maduración y migración de las células dendríticas, impidiendo en esta forma el desarrollo de una respuesta inmune celular.

7. Producción del factor de crecimiento endotelial, VEGF. Este factor interfiere con la maduración de las DCs y dificulta o impide el que estas células puedan presentar Ags tumorales a los LsT.
8. Producción de moléculas inmunodepresoras. Algunos tumores producen alfa-fetoproteína y/o prostaglandina E-2, moléculas que frenan la respuesta inmune normal.
9. Producción de quimioquina CCL21, que atrae a los LsTreg y a las células mieloides inmunosupresoras, que inducen tolerancia hacia los Ags tumorales.
10. Inducción de la generación de TGF-β. Esta citoquina frena parcialmente las inmunidades innata y adquirida porque disminuye la producción de IFNγ.

28-IX INMUNODIAGNÓSTICO

Se estima que cuando un cáncer es detectable clínicamente ha logrado un crecimiento de un cm de diámetro y consta de 10^9 células.

Algunos de los Ags tumorales, ya mencionados, pueden desprenderse de la membrana celular y entrar en circulación; por lo tanto, es posible dosificarlos en el suero de los pacientes. Los más conocidos son: carcinoembrionario, prostático, alfa-fetoproteína, y el neuroblastoma.

28-X INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

El tratamiento tradicional del cáncer basado en cirugía y radioterapia dio, durante 40 años, resultados poco satisfactorios. La mortalidad por cáncer en los últimos 50 años del siglo 20 disminuyó en uno por ciento en tanto que la por afecciones cardiovasculares y por enfermedades infecciosas lo hicieron entre un 30 y un 70%. Para el año 2005, la mortalidad por cáncer pasó a ser la primera causa en los Estados Unidos.

Afortunadamente en los últimos 10 años ha habido un auge en el desarrollo de nuevos fármacos para la quimioterapia del cáncer y de biofármacos que refuerzan la respuesta inmune contra tumores y evitan la formación de metástasis.

Al fin, después de 40 años de múltiples ensayos con resultados muy importantes en ratones, no así en humanos, empieza a lograrse avances importantes en inmunoterapia e ingeniería genética que han "curado" diferentes tipos de tumores malignos.

La transferencia de LsT manipulados genéticamente está ofreciendo resultados dramáticos, potentes y duraderos. Ya han sido aprobados para tratamiento de diferentes tumores, Acs contra CTLA4 (ipilimumab) que proporciona excelentes resultados en un buen número de pacientes. Igualmente resulta útil el trasplante de LsT, Ls, NK, NKT e iNKT, activadas *in vitro*.

Activación selectiva de LsTctx. Esto se logra con el empleo de alfa-galactosilceramida. Si los LsTCD8 se hacen resistentes a los Ags tumorales pueden ser reactivadas con el empleo de IL-15.

Vacunas. En las dos últimas dos décadas se han ensayado más de 20 vacunas diferentes contra cáncer, solo una, la vacuna contra el cáncer de cerviz ha resultado útil.

Activación de los Ls γ δ . Se logra con el empleo de compuestos de difosfanato.

Empleo de citoquinas. Varias citoquinas tienen actividad antitumoral porque actúan directamente contra las células malignas incrementando en ellas la expresión de moléculas de adhesión y de Ags tumorales específicos. En términos generales no son útiles si se usan solas, pero sí lo son cuando se asocian a otros tratamientos. Se evalúa el uso simultáneo de varias de ellas. Las más usadas hasta ahora son:

IL-1. Estimula la producción de factores formadores de colonias y ayuda a disminuir el periodo de agranulocitosis generado por la quimioterapia.

IL-2. Activa a los LsTctx y a las NKs. Los mejores resultados con su empleo se obtienen con la adición de IFN γ en el tratamiento de melanomas metastásicos y de cáncer del riñón.

IL-12. Su empleo ha dado buenos resultados en modelos experimentales, desafortunadamente tiene una alta toxicidad hepática. Su empleo se evalúa contra linfomas, algunas leucemias, cáncer de ovario y carcinoma renal.

IFN γ . Esta citoquina tiene efecto antitumoral directo y además estimula la producción de IL-12 que a su vez activa a las NKs y Ls γ δ .

IFN α . En el tratamiento de leucemia de células vellosas se obtienen resultados positivos en el 90% de los pacientes.

TNF. Esta citoquina producida por M ϕ s y M ϕ s tiene una actividad citolítica directa contra células malignas. Desafortunadamente su empleo en humanos se acompaña de muchos efectos tóxicos lo cual ha conducido al abandono de los ensayos clínicos.

G-CSF, GM-CSF. Su principal aplicación está en el manejo de las complicaciones de leucopenia ocasionada por la quimioterapia.

Anticuerpos contra antígenos de células tumorales

El desarrollo de Acs terapéuticos especialmente diseñados, es hoy uno de los campos de investigación más activos en la industria farmacéutica. En el capítulo 56 mencionaremos como se producen y cuales están ya autorizados para uso clínico. Son muy costosos y algunos deben ser evaluados por más tiempo antes de incorporarlos al uso clínico. Veamos brevemente los relevantes en el tratamiento de tumores:

Los más útiles han sido los dirigidos contra la molécula CD20 presente en células linfoides tumorales.

El trastuzumab bloque la molécula HER2 en células de cáncer de seno.

Anticuerpos contra la molécula CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4*) conocidos como **ipilimumab**, han demostrado una buena actividad antitumoral contra melanoma.

Acs monoclonales “armados”. Son AcsMcs que son “armados” acoplándoles una molécula de algunas toxinas vegetales, drogas citotóxicas o sustancias radiactivas. El Ac armado, al ser inyectado intravenosamente, busca al Ag tumoral contra el cual está dirigido y concentra su carga tóxica en el lugar del tumor. En esta forma, se pueden obtener buenos resultados con dosis pequeñas de toxinas o fármacos activos. Se usan como toxinas unidas a los Acs, risina, abrina, gelonina o toxina diftérica.

Anticuerpos duoespecíficos. Experimentalmente se han desarrollado Acs que reconocen simultáneamente Ags tumorales por un lado y alguna de las moléculas de adherencia de los LsT por otro, con lo cual se ponen en contacto directo LsTcx o NKs con la célula maligna.

Control de la angiogénesis

AcsMcs antiangiogénicos. Están diseñados para frenar la neoformación de vasos en el tejido tumoral generando isquemia en el tumor. El más

empleado es **bevacizumab** AcMc humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial, VEGF. Esta indicado como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal. **Sunitinib** y **sorafenib**, son útiles en el manejo de cáncer renal.

Terapia génica

Trasplante del gen TP53. Como ya mencionamos anteriormente, en el 50% de todos los cánceres se detecta una mutación del gen *TP53* y en el otro 50% hay una activación limitada de este. Se está evaluando el trasplante del gen así como el empleo de **nutlins**, fármaco inhibidor de una ligasa (la MDM2) que regula los niveles de la proteína p53, codificada por el gen *TP53*.

Reconstrucción del sistema inmune con trasplante de células madres. Esta estrategia se emplea ya en el tratamiento de inmunodeficiencias genéticas y en el tratamiento de diferentes linfomas y leucemias resistentes a la quimioterapia, se evalúa en el manejo de algunas afecciones autoinmunes hasta ahora incurables como el escleroderma y se estudia su empleo en casos de mieloma resistentes a otros tratamientos.

Empleo de BCG (bacilo de Calmette-Guérin). Tiene utilidad en tratamiento de cáncer de vejiga y de algunos tipos de melanoma. Es un estimulante de la respuesta inmune por mecanismos no esclarecidos aún.

Terapia de diferenciación

La célula maligna es fruto de la proliferación de una célula inmadura. Inducir su diferenciación puede conducir a que deje de reproducirse anárquicamente y continúe su curso normal. Con el empleo de ácido transretinoico ha sido posible obtener remisiones completas de leucemia promieloblástica aguda.

Desarrollo de anticuerpos diseñados con actividad específica

Inhibidores de kinasas de tirosina. En el humano se han identificado 90 genes diferentes encargados de la generación de kinasas de tirosina.

En varias enfermedades malignas, especialmente leucemias, hay una alteración que conlleva a un incremento desmesurado en su actividad. Se emplean ya con muy buenos resultados los siguientes inhibidores: **imatinib**, que actúa sobre la kinasa de tripsina conocida como BCR-ABL que se origina en el cromosoma Filadelfia, translocación de genes de dos cromosomas diferentes. Es muy útil en el manejo de la leucemia mieloide crónica y en el tratamiento de algunos tumores gástricos; **nilotinib** AcMc que frena a la kinasa arriba mencionada y que es útil en el manejo de aquellos pacientes que se han hecho resistentes al imatinib.

Farmacogenómica

Es un nuevo tipo de terapia personalizada que permite el desarrollo y empleo de un fármaco determinado para el tratamiento de un cáncer que se origina por una mutación específica. Un primer ejemplo es el bloqueo del receptor del factor de crecimiento epidermoide con erlotinib o con gefitinib, en pacientes con cáncer pulmonar.

Epigenética. Con el empleo de vidaza que reemplaza citosina en el ADN evita la metilación y permite reprogramar las células activándolas y evitando la acción de oncógenos.

Vacunas. Ya es de uso comercial la vacuna contra cáncer de cerviz y en abril del 2010 se aprobó por la FDA la vacuna terapéutica Provenge, que prolonga la vida por varios meses de pacientes con cáncer metastático de próstata.

Otros tratamientos en evaluación

Trastuzumab, actúa sobre la kinasa Her2/ErbB2 cuya actividad se incrementa en tumores invasivos de seno.

Control del proteosoma. Es una nueva forma de terapia con bortezomib fármaco que muestra un gran potencial en el manejo de los casos de mieloma resistentes a otras terapias.

Trabedersen y lerdelimumab, son drogas que inhiben la producción de TGF β . **Ver 28-VIII-10.**

Ipilimumab, AcMc que bloquea la molécula CTLA-4 y al hacerlo potencia la acción antitumoral de los LsT. Está en fase III de evaluación

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Immunological Reviews.** Número de enero 2014 dedicado a los avances en inmunoterapia, con la participación de 20 grupo de oncólogos de seis países.
- *** **Crompton JG, et al.** Reprogramming Antitumor Immunity. Trends in Immunology, 1-8, 2014.
- *** **Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O and Zitvogel L.** Immunogenic Cell Death in Cancer Therapy. Annu. Rev. Immunol. 31: 51-72, 2013.
- *** **Paul W. Schreiber H.** Cancer Immunology. Chapter 47, 2013.
- ** **Flaherty KT et al.** Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. NEJM, 367: 1694-703, 2012.
- *** **Weiner LM and Lotze MT.** Tumor-Cell Death, Autophagy and Immunity. NEJM. 366: 1156-68, 2012.
- *** **Ribas A.** Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. NEJM: 366: 2517-19, 2012.
- *** **Vesely MD et al.** Natural innate and Adaptive Immunity to Cancer. ANNu. Rev. Immunol. 29: 235-71, 2011.
- *** **Valdes NQ et al.** Induction of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-1 α by TGF β -1 in melanoma enhances tumor infiltration and immunosuppression. Cancer Res 71: February 1, 2011.
- *** **Whiteside TL.** Immune responses to malignancies. J Allergy Clin Immunol. 125: S272-83, 2010.
- ** **Liekens S, Schols D and Hatse S.** CXCL12-CXCR4 Axis in Angiogenesis, Metastasis and Stem Cell Mobilization. Curr Pharm Des. Dec 15, 2010.
- *** **Couzin-Frankel J.** Immune Therapy Steps Up the Attack. Science 330: 440-3, 2010.
- ** **Patel AG and Kaufmann SH.** Targeting Bacteria to Improve Cancer Therapy. Science, 330: 766-7, 2010.
- ** **Gazdar AF.** Personalized Medicine and Inhibition of EGFR Signaling in Lung Cancer. NEJM. 361: 1018-20, 2009.

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Luis Miguel Gómez O.*

*Beatriz Aristizábal B.
Damaris Lopera H.*

El número de los distintos leucocitos puede aumentar como respuesta a un estímulo de tipo inmune o a una proliferación maligna de una línea o clon específico lo que da origen a los distintos tipos de leucemias.

29-I PROLIFERACIONES BENIGNAS

Granulocitosis

El estrés físico o emocional y la aplicación de epinefrina producen una leucocitosis pasajera.

Las causas más frecuentes de granulocitosis, con neutrofilia, son los procesos infecciosos e inflamatorios.

La eosinofilia es producida por parásitos que invaden los tejidos y por procesos alérgicos.

La basofilia es rara, cuando ocurre se debe a reacciones de hipersensibilidad o a algunos fármacos o alimentos.

Linfocitosis

Desde el nacimiento hasta los seis meses de edad, el número absoluto de linfocitos en circulación aumenta de 5.500 a 7.300 por mL. Por lo tanto, hay linfocitosis cuando su número en niños menores es mayor de 9.000 por mL, de 7.000 en niños de tres a 10 años y de 4.000 en adultos.

En algunas entidades se presenta una linfocitosis atípica, por anomalía en su morfología, como en la mononucleosis infecciosa y en la toxoplasmosis. En menor grado en las infecciones por virus citomegálico y hepatitis e hipersensibilidad a la difenilhidantoína.

En la linfocitosis infecciosa aguda, de origen viral, el recuento puede llegar a 20.000 o 30.000

linfocitos por mL. La infección por *Bordetella pertussis* es la enfermedad que da un recuento de más alto, que puede alcanzar cifras hasta de 60.000 por mL. Esta bacteria produce un factor que induce un bloqueo de las integrinas en el endotelio vascular lo que impide la adherencia de los linfocitos y evita su paso a los tejidos, los que se acumulan en el torrente circulatorio, generando una linfocitosis sanguínea con linfopenia tisular.

Monocitosis

La presencia de más de 750 Mon por mL en los niños, o más de 500 en los adultos, debe ser considerada como monocitosis. Ocurre frecuentemente en la enfermedad de Hodgkin, síndromes mieloproliferativos, mieloma múltiple, artritis reumatoide, lupus sistémico, arteritis temporal, miositis, poliarteritis nodosa, tuberculosis y colitis ulcerativa. En la endocarditis bacteriana subaguda, del 15% al 20% de los leucocitos circulantes pueden ser monocitos.

Proliferación anormal de DCs

Es una rara enfermedad que ocurre en piel y con infiltración de células de Langerhans CD1a+. El imatinib, es útil para su tratamiento.

Histiocitosis y reticuloendoteliosis

Son enfermedades en las cuales hay aumento de Mø o de DCs. A ellas pertenecen los **síndromes de Hand-Schüller-Christian** y **Letterer-Siwe**, que se acompañan de una proliferación difusa del sistema reticuloendotelial. Es frecuente el compromiso óseo y diabetes insípida.

La deficiencia de algunas de las enzimas de los lisosomas de las células del sistema reticuloen-

dotelial lleva a la acumulación de sustancias que son fagocitadas pero no digeridas, dando origen a las enfermedades de **Gaucher**, **Tay-Sachs** y **Niemann-Pick** (figura 29-1).

Mastocitosis

Se presenta en la urticaria pigmentosa, afección que se caracteriza clínicamente por máculas o pápulas pigmentadas infiltradas por Mas. Puede tomar un curso progresivo y degenerar en **mastocitosis sistémica progresiva**.

Eosinofilia

La eosinofilia puede ser clonal, reactiva o idiopática. La clonal se debe a la proliferación de un clon como ocurre en la leucemia eosinofílica. La reactiva, la más frecuente, se debe a una respuesta contra infecciones por helmintos. La no reactiva se constituye en un factor patogénico importante por cuanto produce daño en el tejido sobre el cual se degranulan los Eos. Los Eos producen daño en el tejido bronquial en la fase tardía del asma alérgica. Por otra parte, inducen fibrosis en tejidos como miocardio, músculo y facies.

Se conocen varios síndromes con eosinofilia: a) eosinofilia persistente con infiltrado pulmonar; b) la endocarditis de Löffler que se caracteriza por miocarditis y fibrosis reactiva del endocardio parietal; c) hipereosinofilia difusa, en la cual, además de eosinofilia persistente por más de seis meses,

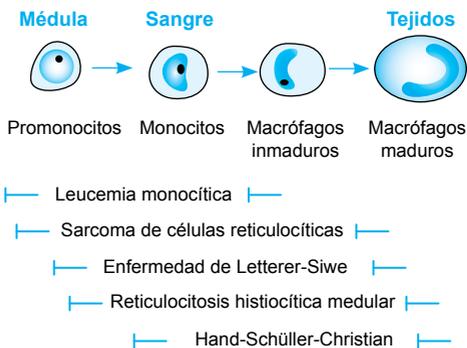


Figura 29-1. Proliferaciones anormales de los monocitos. Según el grado de maduración de la célula que prolifera, se genera: leucemia, retículo cel-sarcoma o una enfermedad acompañada de depósitos anormales. Cortesía del Dr. M. J. Cline, de su libro *The White Cell*.

aparece un infiltrado eosinófilo en varios tejidos que puede conducir a una fascitis difusa, con un marcado engrosamiento de las fascias que separan los músculos de los tejidos subcutáneos. Se acompaña de hiperproducción de IL-5. El empleo de imatinib es útil en el manejo de este síndrome.

El **granuloma eosinofílico** es una afección que ocurre en niños y adultos jóvenes y puede ocasionar lesiones osteolíticas solitarias o generalizadas. Es frecuente la localización en la mastoides.

Hiperglobulinemias benignas

En enfermedades como linfogranuloma venéreo, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, malaria, kala-azar y cirrosis hepática hay una plasmocitosis con producción aumentada de inmunoglobulinas. La hipergammaglobulinemia en estos casos es de tipo policlonal y obedece a la suma de las distintas Igs producidas por diferentes clones de células plasmáticas. Electroforéticamente se observan elevación y ensanchamiento de la zona gamma, que contrasta con el pico M o en campanario de las gammopatías monoclonales (figura 29-2).

Gammopatía monoclonal benigna

Aproximadamente el 3% de las personas de edad avanzada presentan en la electroforesis un pico monoclonal sin manifestación clínica. Aun cuando se tiene como un hallazgo de laboratorio, si se hace un seguimiento de estos pacientes se puede observar, pasados varios años, que el 1% de los casos degenera en mieloma.

Macroglobulinemia de Waldenström

Es una proliferación de plasmocitos bien diferenciados con producción marcada de Ig de la clase M que genera una hiperviscosidad sanguínea. La

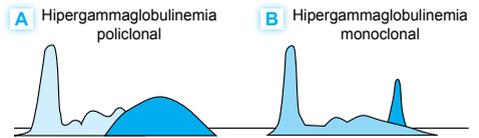


Figura 29-2. Gammopatía policlonal benigna. La proliferación de varios clones de una o varias clases de Ig da lugar a elevaciones de la parte correspondiente en la electroforesis, pero no en banda estrecha o "campanario" sino en forma difusa. A. Una gammopatía policlonal por IgG. B. Una monoclonal por IgA.

evolución es más benigna que la del mieloma, y la plasmaféresis para remover el exceso de proteínas, mejora sustancialmente la sintomatología.

En la casi totalidad de los individuos con esta afección, se ha encontrado la mutación MYD88 L265P, cuya identificación es útil para diferenciarla de otros desórdenes de los LsB.

29-II PROLIFERACIONES MALIGNAS

La proliferación maligna de los diferentes leucocitos da lugar a leucemias, linfomas y mielomas.

29-II-A PROLIFERACIONES MALIGNAS DE LOS GRANULOCITOS

Leucemia mielocítica aguda. Es responsable de la mitad de los casos de leucemias frecuentes en niños. Para su tratamiento se acude a combinaciones de diferentes productos químicos y biológicos o al trasplante alogénico de médula. Los productos biológicos son muy variados e incluyen inhibidores de diferentes quinasas, de farnesiltransferasa, demetiladores de ADN, inhibidores del proteosoma y AcsMc contra CD20, CD33, CD55 y CD22.

Leucemia mielocítica crónica, LMC. Se caracteriza por la presencia de gran número de granulocitos que conservan su funcionalidad. Con el avance de la afección suele presentarse una fase blástica que se acompaña de un compromiso de los mecanismos de defensa por disminución en la efectividad de la fagocitosis. Es frecuente detectar en estos pacientes una traslocación entre los cromosomas 9 y 22 que conduce a la formación de un nuevo gen, *BCR-ABL*, conocido como cromosoma Filadelfia. El empleo de mesilato de imatinib, conocido comercialmente como Gleevec®, inhibe la actividad de una quinasa de tirosina codificada por el gen. Es una terapia molecular que produce excelentes resultados (figura 29-3).

Leucemia eosinofílica. Es una entidad de escasa ocurrencia que se genera por traslocaciones cromosómicas, tales como t (8;12) q (33;p13), t (8-13) (p11;q12).



Figura 29-3. Ejemplo de tratamientos de defectos intracelulares. Este paciente fue tratado con imatinib para controlar un defecto en una quinasa de tirosina. Cortesía del Dr. Hans F. Apperley, Hammersmith Hospital, Londres. Publicada en NEJM. August 15, 2002.

Neoplasias de mastocitos. Pueden ser primarias o presentarse como degeneración de una forma benigna que da lugar a una leucemia.

Leucemia monoblástica aguda

Es una leucemia con infiltración difusa de células malignas que se acompaña de títulos altos en suero y orina de lisozima. La infiltración en la médula ósea puede comprometer la producción de las demás series y dar lugar a la aparición de anemia, granulocitopenia y trombocitopenia. Puede acompañarse de proliferación anormal de granulocitos, dando lugar a la leucemia mielomonocítica.

Linfoma histiocítico

Es una forma infrecuente de proliferación de algunas de las células fijas derivadas de los monocitos.

Síndromes mieloproliferativos

Son de tipo clonal y en ellos hay alteraciones en las quinasas de tirosina. Suelen evolucionar a leucemias agudas, leucemia mielóide crónica o policitemia rubra vera.

29-II-B PROLIFERACIÓN MALIGNA DE LOS LINFOCITOS T

La proliferación maligna de linfocitos puede ser de LsT o de LsB. Según el grado de maduración de la célula que proliferan anormalmente, se generan di-

ferentes formas o tipos de leucemia. Mencionaremos las más frecuentes y referimos al estudiante al excelente capítulo 35, que sobre este tema presenta el libro de Patología del Fondo Editorial CIB, segunda edición, 2006.

Virus y proliferación maligna de LsT

Es producida por un retrovirus C, endémico en ciertas partes del mundo; se caracteriza por la presencia en la sangre periférica de células linfoides anormales con núcleos polisegmentados.

Leucemias linfocíticas agudas. Aproximadamente el 10% de las leucemias linfoblásticas agudas se derivan de la proliferación anormal de un clon de LsT. Gracias a los conocimientos sobre las alteraciones moleculares y la manera de tratarlas, se ha logrado que la tasa de supervivencia, en los niños que la sufren, sea hoy del 80% cifra que se compara muy favorablemente con el 4%, en 1960.

Linfoma cutáneo de LsT. Se conoce como micosis fungoide. Es una proliferación anormal de LsT, que infiltran la piel. Suele estar acompañada de eczema y eritrodermia exfoliativa. Otra entidad muy afín es el síndrome de Sezari que es una proliferación crónica anormal de LsT acompañada de eritrodermia y prurito.

29-II-C PROLIFERACIONES MALIGNAS DE LOS LINFOCITOS B

Se clasifican de acuerdo con el estado en el cual se detiene la maduración de estas células: leucemia linfática crónica y linfomas linfocíticos nodulares difusos, en los cuales se detecta en la membrana de los linfocitos tanto IgM como IgD, y que se acompaña de una baja capacidad de sintetizar Igs.

Leucemia de células B. La proliferación anormal de los LsB CD5- da lugar a las leucemias linfoblásticas agudas. En niños la curación se logra en el 80% de los casos.

Leucemia linfocítica crónica. Es la proliferación de LsB inmaduros CD19, CD5, CD23 con disminución en la expresión de IgM e IgD. La

inmunidad celular está preservada, pero hay hipogammaglobulinemia que se acompaña de una predisposición marcada a los procesos infecciosos. Varios biofármacos como **imatinib** y **rituximab** son muy útiles en el tratamiento de esta afección.

Con el empleo de LsT en los cuales se ha modificado el TCR para que reconozca la molécula CD-19 que se expresa únicamente en los LsB, se logra la abolición de estos Ls, lo que permite obtener la remisiones de la leucemia.

Linfoma de Burkitt. Se debe a una traslocación cromosómica conocida como *C-MYC* que da lugar al desarrollo de este linfoma que tiene una evolución muy agresiva; representa el 40% de los linfomas de niños, especialmente de origen africano, y el 1% al 2% de los de adultos. Es rápidamente fatal si no se trata oportunamente. El tratamiento cura el 90% de los casos en niños.

Linfoma difuso de LsB gigantes. El diagnóstico diferencial por histología es incierto, por lo cual se acude a establecer el perfil genómico mediante la evaluación de 58 genes. El definir cuáles de ellos están activados, permite un diagnóstico diferencial, lo que es importante para determinar el tratamiento adecuado en cada caso. Además de varios fármacos útiles, se dispone hoy de un AcMc contra la molécula CD20 de la membrana de los LsB, denominado rituximab, que induce la maduración de los linfocitos anormales.

Virus de Epstein-Barr y linfomas B. Este virus parece ser responsable del linfoma de Burkitt y de los linfomas que aparecen a raíz de la inmunosupresión en los trasplantados.

Leucemia de células vellosas. Se conoce también como reticuloendoteliosis leucémica, afección de curso lento, con esplenomegalia, pancitopenia, adenopatías y linfocitos anormales con la característica peculiar de presentar “vellosidades” en su membrana celular. Un estudio reciente puso en evidencia la presencia de una mutación en el gen *BRAF*, mutación que se da también, pero en menos del 50% de los casos de melanoma, cáncer de la tiroides e histiocitosis de células de Langerhans.

Los LsB, en esta enfermedad, expresan las moléculas CD19, CD29 y CD22.

Gammopatía monoclonal. En esta enfermedad hay un incremento, hasta de tres g, de inmunoglobulinas de origen monoclonal. No hay lesiones líticas óseas, ni anemia, ni hipercalcemia. Su incidencia aumenta con la edad y 1% de los casos cada año avanza hacia mieloma múltiple.

29-III MIELOMA MÚLTIPLE

Se debe a la proliferación maligna de un clon de células plasmáticas, que producen una Ig homogénea. Clínicamente se caracteriza por propensión a infecciones, anemia, destrucción ósea, falla renal, hipercalcemia e hiperviscosidad sanguínea.

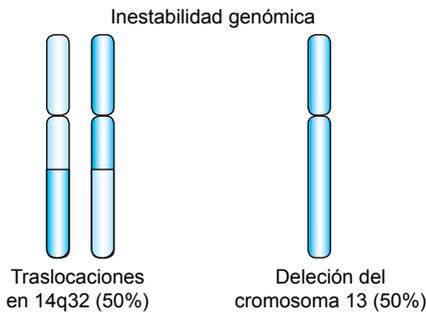


Figura 29-4. Cambios en el genoma.

El mieloma múltiple constituye el 10% de los cánceres hematológicos y el 1% de todos los tumores malignos. Es una afección del adulto que aparece después de los 60 años.

La proliferación monoclonal puede ser de Igs de las clases G, A, D o E. La clase de Ig se define por la electroforesis, en la cual se aparecía un pico en campanario (figura 29-2).

En todos los casos hay alguna anomalía genética consistente en ganancia o pérdida de cromosomas con diferentes tipos de traslocaciones que en el 50% de los casos es 14q32 con diferentes cromosomas, especialmente 4p16.3 y en los restantes hay una delección del cromosoma 13 (figura 29-4).

La proliferación de células plasmáticas se acompaña de dolor óseo y de lesiones líticas detectables fácilmente en la radiografía. Las células de mieloma secretan TGF que incrementa la producción de IL-6 y VEGF así como RANKL, factores que activan a los osteoclastos, y de DKK-1, que es desactivador de los osteoblastos (figura 29-5).

Tratamiento. Se emplean melfalán, radioterapia y prednisona. El IFN- α tiene alguna utilidad en los casos resistentes. La talidomida, tristemente célebre por su acción teratogénica, tiene un efecto favorable en el tratamiento de esta afección, posiblemente porque inhibe o antagoniza la IL-6 y la angiogénesis producida por las células del mieloma en la médula.

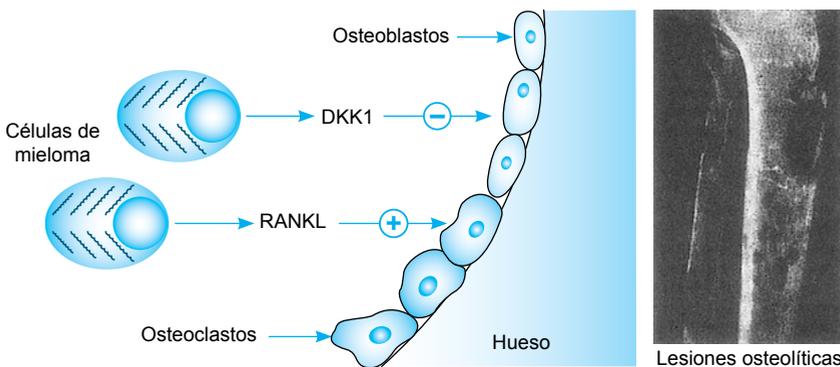


Figura 29-5. Mecanismo de daño óseo en el mieloma. A la derecha radiografía de lesiones líticas. Aparecen las distintas proteínas que generan las células plasmáticas, responsables de las afecciones líticas de los huesos.

La adición de lenalidomide, un inmunoregulador de uso oral, se acompaña de una apreciable prolongación de vida, pero con un incremento en la incidencia de un segundo cáncer, por lo cual solo se recomienda para los pacientes de avanzada edad que no pueden ser sometidos a trasplante de médula.

Recientemente se ha incorporado al arsenal terapéutico, con posibilidades de curación, el trasplante autólogo de células madres. En las formas refractarias de mieloma se está evaluando el empleo de bortezomib que actúa induciendo la apoptosis de las células anormales.

Otras enfermedades malignas de los LsB

Enfermedad de Hodgkin. Es la enfermedad hematológica maligna más común en los adultos. Se caracteriza por alteración de la arquitectura normal de los ganglios linfáticos, con proliferación maligna de linfocitos y aparición de histiocitos anormales y de células de Reed-Sternberg. El 85% de los casos se originan en LsB. En el resto de los casos no es posible definir el origen de las células malignas. En algunos casos parecen corresponder más a células de origen monocítico o dendrítico. Podría tratarse de un grupo de enfermedades diferentes. Para su tratamiento se emplean AcsMcs contra el CD20, (rituximab) y contra el CD53 (alemtuzumab). Están en evaluación otros biofármacos contra las moléculas CD80, CD22, CD40 y CD74.

29-IV CRECIMIENTOS ANORMALES DE ÓRGANOS LINFOIDES

Timoma. El timo es un órgano en el que rara vez se originan tumores. Se clasifican de acuerdo con su morfogénesis y posible histogénesis en los siguientes grupos: timomas o carcinomas tímicos; carcinoides o carcinomas neuroectodérmicos; linfomas y timolipomas.

El timoma se asocia en la mayoría de los casos a alguna anomalía inmunológica, miastenia gravis. en el 50% de los casos a tumores malignos, en el 10% a anemia aplásica, hipogammaglobulinemia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, hipertiroidismo. La tasa de supervivencia a 10 años es del 67%; 16% mueren de miastenia y 13%, de metástasis del tumor.

Linfadenopatías. Los ganglios linfáticos pueden crecer como respuesta a un proceso infeccioso en una extremidad o en forma difusa por infecciones virales, bacterianas, micóticas o parasitarias, así como por procesos malignos de cualquiera de las células del sistema inmune presentes en ellos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ** **López Piedrahíta E y Cols.** Síndrome Hipereosinofílico y Síndrome de Churg- Strauss (Revisión). Acta Médica Colombiana, 39: 74-84, 2014.
- ** **Dunleavy K et al.** Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma. NEJM, 369: 1915-25. 2013.
- ** **Tiacci E et al.** BRAF Mutations in Hairy-Cell Leukemia. NEJM 364: 2305-15, 2011.
- *** **Urba WJ and Longo DL.** Redirectin T Cells. NEJM. 365: 754-56, 2011.
- ** **Badros AZ.** Lenalidomide in Myeloma- A high-Maintenance Friend. NEJM, !8-36-7, 2012.
- ** **Trenon SP et al.** MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström Macroglobulinemia- NEJM. 367: 826-33, 2012.
- *** **Tam CS and Keating MJ.** Chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia (Review article). Nature, July 6, 2010.
- ** **Fazel R, et al.** A Red Flag (sobre eosinófilos), NEJM 360: 2005-10, 2009.
- *** **Harousseau J and Moreau P.** Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. NEJM, 360: 2645-54, 2009.

Inmunodeficiencias

Para esta edición, los tres capítulos sobre inmunodeficiencias han sido preparados por prestigiosos grupos de “Inmunodeficiencias primarias” e “Inmunovirología” de la Universidad de Antioquia.

Los avances recientes en el estudio del genoma humano están redefiniendo a las inmunodeficiencias primarias como causas importantes de morbilidad y mortalidad en humanos.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humoral continúa siendo uno de los principales problemas de salud pública. Los estudios de las inmunodeficiencias primarias y de las infecciones por el HIV han enseñado mucho sobre el funcionamiento del sistema inmune.

Las inmunodeficiencias secundarias se han agrupado en un nuevo capítulo para resaltar su frecuencia e importancia

La desnutrición, es desafortunadamente la causa más frecuente de deficiencias múltiples en la respuesta inmune.

Capítulo 30

Inmunodeficiencias primarias

30

Capítulo 31

Inmunología de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana - HIV

31

Capítulo 32

Inmunodeficiencias secundarias

32

*José Luis Franco R.
Andrés Arias S.*

*Pablo Javier Patiño G.
Julio César Orrego A.*

Siglas y abreviaturas sugeridas. Inmunodeficiencias primarias (IDP); Linfocito T (LT); Linfocito B (LB); Linfocito NK (LNK); Células presentadoras de antígeno (CPA); Inmunoglobulinas (Ig); Autosómico Recesivo (AR); Autosómico Dominante (AD); Ligado al Cromosoma X (XL); Hipermutación Somática (HMS); Cambio de Isotipo (CI); Interleuquina (IL); Receptor para el antígeno en linfocitos B (BCR); Receptor para el antígeno en linfocitos T (TCR), Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH); Terapia Génica (TG); Virus de Epstein Barr (VEB); Citomegalovirus (CMV); Papilomavirus humano (VPH); Bacilo de Calmette et Guérin (BCG); Virus Respiratorio Sincitial (VRS); Líquido Cefalo-raquídeo (LCR); autoanticuerpos (AC).

30-I INTRODUCCIÓN

Las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) son enfermedades causadas por defectos genéticos que afectan el desarrollo del sistema inmune y su funcionamiento, mantenimiento y regulación. El resultado son múltiples fenotipos clínicos que aunque en su mayoría corresponden a susceptibilidad elevada a las infecciones, también pueden abarcar reacciones alérgicas, inflamatorias, linfoproliferación sin control y autoinmunidad, entre otros. Algunos de estos defectos también aumentan la susceptibilidad a ciertas formas de cáncer como resultado de infecciones crónicas por microorganismos con potencial oncogénico, a menudo en el contexto de alteraciones intrínsecas a los mecanismos de reparación celular. Finalmente y dependiendo del perfil de expresión del gen afectado

en otros sistemas, algunas IDP se presentan con manifestaciones no inmunes que pueden incluso dominar en el cuadro clínico del paciente.

Se estima que más de mil genes en el genoma humano participan directamente en las respuestas inmunes y que al mutar, podrían resultar en un fenotipo de IDP. El comité de expertos en IDP de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS por sus siglas en inglés) ha establecido en su última clasificación para el 2014, más de 230 defectos genéticos en humanos correspondientes a IDP. Este es el resultado en gran medida de los recientes avances en genómica, epigenómica, proteómica y bioinformática para el estudio del genoma humano que están revolucionando el conocimiento de las bases moleculares de estas enfermedades, facilitando así una mayor comprensión de los mecanismos que conducen a enfermedades inmunológicas complejas más comunes en humanos.

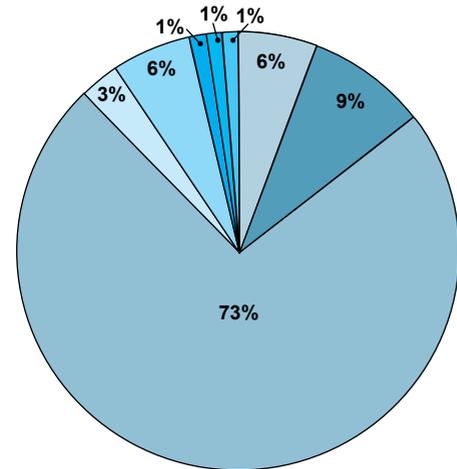
Algunas IDP se asocian con alta morbimortalidad debido a que el gen responsable del defecto altera mecanismos críticos de la respuesta inmune llevando a complicaciones y secuelas severas que generalmente resultan en muerte temprana. En contraste, otras IDP se asocian más frecuentemente a un fenotipo insidioso en el que las manifestaciones clínicas se hacen recurrentes y el desarrollo de complicaciones y secuelas es más larvado, generando enfermedad crónica. También es necesario resaltar que por la naturaleza del defecto genético (AR vs AD o XL) y su penetrancia variable en muchos casos, la IDP puede manifestarse tempranamente en la infancia o puede ser evidente solo en la adolescencia e incluso en la adultez, y las manifestaciones clínicas pueden ser igualmente ampliamente variables, incluso en los casos en que

algunos pacientes exhiben mutaciones AD vs AR que afectan un mismo gen. Aún así, lo común es observar mayor morbimortalidad asociada con el intervalo de tiempo entre la aparición de las primeras manifestaciones clínicas y el diagnóstico inmunológico, ya que esto frecuentemente retrasa la instauración del tratamiento. Por lo tanto, es función del médico reconocer siempre todas estas posibilidades y estar atento a la presencia de alguna IDP en cualquiera de estas situaciones clínicas.

30-II EPIDEMIOLOGÍA

Las IDP son consideradas enfermedades raras, no obstante actualmente su frecuencia se estima en 1 de cada 2.000 individuos nacidos vivos y su prevalencia en 1 en cada 5.000 individuos en la población general. Sólo en los Estados Unidos se calcula que más de medio millón de personas sufren de alguna IDP, generando costos al sistema de salud de unos 40.000 millones de dólares al año correspondientes a pacientes no diagnosticados. Más del 80% de las IDP se diagnostican antes de los 5 años de edad y son más comunes en niños que en niñas (5:1 por las IDP ligadas al cromosoma X), aunque en adolescentes y adultos su frecuencia es similar en ambos sexos. En las IDP autosómicas recesivas (AR) puede detectarse hasta en un 50% de los casos consanguinidad en los progenitores y/o ancestros. Así mismo, es frecuente detectar otros individuos en los grupos familiares que variablemente pueden exhibir manifestaciones clínicas similares o aparentemente no relacionadas con el caso índice, y que obligan al estudio minucioso de estas personas. En la figura 30-1 se ilustran la frecuencias de los diferentes grupos de IDP consignadas en la base de datos del Grupo de Inmunodeficiencias Primarias de la Universidad de Antioquia a Diciembre 31 de 2013, y que reflejan valores similares a lo reportado en la literatura mundial.

Las IDP se clasifican fundamentalmente con base en el componente de la inmunidad afectado y para esto la IUIS ha establecido para el 2014 nueve grupos que incluyen: las ID combinadas y las combinadas con manifestaciones asociadas o características sindrómicas, las deficiencias predominantemente de anticuerpos, las ID por dis-



- Inmunodeficiencias combinadas.
- Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas.
- Deficiencias predominantemente de anticuerpos.
- Enfermedades por disregulación inmune.
- Defectos en número/función de fagocitos.
- Defectos en inmunidad innata.
- Enfermedades autoinflamatorias.
- Defectos del complemento.

Figura 30-1. Distribución de pacientes con IDP en el grupo IDP de la Universidad de Antioquia (2013).

regulación inmune, las que afectan el número y función (o ambos) de los fagocitos, los defectos en inmunidad innata, las enfermedades autoinflamatorias, los defectos del complemento y un grupo adicional denominado fenocopias de ID (tabla 30-1). No obstante, es importante resaltar que debido a la naturaleza de las anomalías inmunes, ciertas IDP hacen parte de más de un grupo en esta clasificación.

30-III INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS (IDC)

Representan alrededor del 20% de las IDP y afectan el desarrollo y/o función de los LT, frecuentemente asociadas a deficiencias de anticuerpos por defectos intrínsecos o extrínsecos en los LB. Se clasifican de acuerdo al fenotipo inmune en: Inmunodeficiencia Combinada Severa o IDCS debido a

Tabla 30-1. Síndromes de IDP más comunes en el grupo a diciembre de 2013.

Inmunodeficiencia primaria*	Porcentaje
Hipogamaglobulinemia	51,1
Hipogamaglobulinemia prolongada de la infancia	7,2
Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV)	6,3
Deficiencia Selectiva de IgA (DSIgA)	6,3
Agamaglobulinemias	5,3
Inmunodeficiencia Combinada Severa (IDCS)	5,3
Síndrome de DiGeorge (incluye SDC 22q11)	3,8
Síndrome de Hiper IgE (HIES)	3,8
Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC)	3,5
Deficiencia de Anticuerpos Específicos (DAE)	3,0

*En algunos casos la IDP es causada por un solo gen por ejemplo en el Síndrome de chediak-Higashi, mientras que en otros casos como en la IDSC hay heterogeneidad genética (o sea diferentes defectos genéticos causan un mismo síndrome) y esto aplica a las hipogamaglobulinemias, las agamaglobulinemias, etc.

la disminución marcada o ausencia de LT (con o sin LB), o **IDC** solamente ya que el número de LT totales es usualmente normal con compromiso en número y función de subpoblaciones definidas de LT. Adicionalmente, las alteraciones en el número y función de los LNK proveen información adicional que facilita la correlación con el defecto subyacente.

Las **IDCS** se presentan con una frecuencia aproximada de 1 en 25.000 nacidos vivos y más del 40% de los casos son SCID-XL. Constituyen una emergencia pediátrica que debe sospecharse rápidamente en lactantes menores con infecciones severas multisistémicas que inician en los primeros días a meses de vida, generalmente causadas por bacterias Gram (+) y (-), virus (citomegalovirus o CMV, virus de Epstein Barr o VEB, virus respiratorio sincitial o VRS, adenovirus y parainfluenza tipo 3), y hongos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* y *P. jiroveci*). El examen

físico revela falla en el medro, atrofia generalizada del tejido linfoide y ausencia del timo en los estudios imagenológicos. En los exámenes de laboratorio se observa consistentemente linfopenia severa, disminución o ausencia de fracción gama en la electroforesis de proteínas, y una evaluación inmune más detallada permite confirmar Ig séricas disminuidas o ausentes con falta de respuestas de anticuerpos a antígenos específicos *in vivo*. La determinación mediante citometría de flujo del porcentaje y número de las principales subpoblaciones de linfocitos en sangre periférica mostrará LT totales muy bajos o ausentes en forma consistente, asociado o no a reducción en el número de LB y/o LNK dependiendo del defecto genético subyacente. Además, los escasos LT (y LB) presentes no se activan ni proliferan en respuesta a mitógenos y antígenos *in vitro*. No obstante, algunos pacientes pueden tener LT circulantes con manifestaciones clínicas tipo enfermedad de injerto contra hospedero (GVHD) debido a quimerismo materno-fetal y/o a transfusiones de glóbulos rojos incompatibles que contienen LT viables (no desleucocitadas), ya que estos pacientes al no tener LT propios no pueden eliminar a los LT histoincompatibles del injerto. Más aún, en algunos defectos genéticos como los que causan el **Síndrome de Omenn**, son las mutaciones asociadas las que llevan a la producción elevada de LT autólogos altamente autorreactivos (ver abajo). En los países en donde se emplea vacunación temprana con microorganismos atenuados como BCG y rotavirus, los pacientes pueden desarrollar infecciones posvacunales con diseminación generalizada y alta morbilidad a temprana edad. El tratamiento de la **IDCS** incluye soporte nutricional intensivo, uso agresivo de antimicrobianos (antibióticos, antivirales y antifúngicos) tanto como profilaxis como para tratamiento y terapia de reemplazo con gammaglobulina humana. No obstante el tratamiento definitivo requiere reconstitución permanente del sistema inmune mediante Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH) o la corrección parcial o total del defecto con terapia génica.

El primer subgrupo de **IDCS** lo constituyen las **tipo T-B+** de las cuales la más frecuente es la XL o IDCS-XL (>40% de los casos) y que resulta de mutaciones en *IL-2RG* que codifica para la *cadena gama común* (γ c) de los receptores para las

IL 2, 4, 7, 9, 15 y 21. Los pacientes presentan linfopenia de LT y disminución marcada de LNK y aunque el número total de LB suele ser normal no se producen Ig séricas. Le sigue la deficiencia AR de JAK3 (la cual se asocia físicamente a γ c para la traducción intracelular de las señales mediadas por los mismos receptores) que es clínica e inmunológicamente indistinguible de la deficiencia de IL-2RG. Las otras IDCS T-B+ son todas AR y resultan de mutaciones en los genes *IL7R α* o *CD127*, *CD45*, *Coronina-1A*, y *CD3 δ* , *CD3 ϵ* y *CD3 ζ* del complejo de señalización del LT, todas con LNK normales. Es de resaltar que en las deficiencias de *CD3 ϵ* y *CD3 ζ* hay ausencia de LT TCR δ +, mientras que en la deficiencia de Coronina-1A hay linfoproliferación de LB asociada a VEB.

En las **IDCS tipo T-B-** la más frecuente es la deficiencia de ADA, cuyo gen codifica para la enzima desaminasa de adenosina (enzima de la vía de salvamento de las purinas), lo cual lleva a la acumulación intracelular de metabolitos proapoptóticos causando linfopenia severa (fenotipo T-B-NK-). No obstante, las mutaciones con penetrancia incompleta en adolescentes y adultos jóvenes causan ID moderada y autoinmunidad. La deficiencia de ADA es un error innato del metabolismo y se acompaña también de alteraciones no inmunes como displasia osteocondral, sordera, alteraciones renales, hepáticas y neurológicas y trastornos del comportamiento. Otros tipos menos frecuentes de IDCS T-B- son las causadas por mutaciones AR completamente penetrantes en *RAG1* y *RAG2*, así como en *DCLRE1C* (*Artemis*), *DNA PKcs*, *LigIV* (*ligasa IV*) y *NHEJ1* (*Cernunos*) que son genes asociados a reparación del ADN, y representan <20% de los pacientes con IDSC. Además, en pacientes con deficiencias de *DCLRE1C*, *LigIV* o *NHEJ1* se observa dismorfismo, microcefalia y mayor radiosensibilidad del ADN. Por último están las mutaciones en *AK2* que codifica para la enzima mitocondrial quinasa de adenilato 2 (*AK2*) y que causan Disgenesia Reticular asociada a granulocitopenia y monocitopenia con eritrocitos y plaquetas normales o bajos y sordera.

En el subgrupo de las **IDC** existe unas **generalmente menos profundas que la IDCS** (conocidas previamente como IDC no severas) pero que igualmente son en su mayoría severas por sus

manifestaciones clínicas, y se caracterizan por números totales de LT que pueden ser normales y que pueden progresar a linfopenia en el tiempo. En algunos casos afecta selectivamente a LT CD4+ o CD8+ o a subpoblaciones de éstos y típicamente se observa disfunción moderada a severa de LT, con o sin anomalías en LB y LNK.

La deficiencia del ligando de CD40 (CD40L) y la deficiencia de CD40 son causadas por mutaciones XL en *TNFSF5* y AR en *TNFRSF5* respectivamente (antes denominado **Síndrome de hiper-IgM**) y se manifiestan a temprana edad con infecciones por enterovirus y herpesvirus, hongos (*P. jiroveci*), y protozoos (*G. Liambli* y *Cryptosporidium*) por disfunción de LT, con infecciones recurrentes bacterianas por disfunción humoral dependiente de LT. Además, algunos pacientes desarrollan citopenias, hepatitis crónica y colangitis esclerosante y mayor incidencia de neoplasias hematopoyéticas y hepáticas. Los pacientes exhiben IgM normal o elevada con reducción severa de los otros isotipos y los LB totales suelen estar normales en número, pero no se detectan LB de memoria IgM-IgD-CD27+ circulantes. Es característica la atrofia del tejido linfóide con ausencia de centros germinales.

La deficiencia de la subunidad alfa del TCR (TCR α) resulta en infecciones recurrentes bacterianas, virales y fúngicas, autoinmunidad, hepatosplenomegalia y linfadenopatías, y característicamente todos los LT son TCR δ +, mientras que las Ig séricas y respuestas de anticuerpos son normales. En contraste, la deficiencia de CD3 γ es de presentación variable y clínica heterogénea con infecciones recurrentes y autoinmunidad y LT, LB y LNK normales en número pero con LT CD8+ bajos, hipogamaglobulinemia y/o deficiencia de anticuerpos específicos. En cambio la deficiencia de ZAP-70 se caracteriza por linfopenia a expensas de LT CD8+ con LT CD4+ normales pero que no proliferan. En la deficiencia de la subunidad alfa del CD8 (CD8 α) se observan infecciones recurrentes del tracto respiratorio con LT totales normales pero ausencia de LT que expresan CD8+ en sangre periférica, mientras que en la deficiencia de LCK se observan infecciones recurrentes con disregulación inmune y autoinmunidad, asociadas a LT normales con LT CD4+ bajos o ausentes y disgamaglobulinemia. En algunas IDC la anorma-

lidad más evidente en los LT es la linfoproliferación deficiente con o sin alteraciones en la producción de citoquinas tal como en la deficiencia de MALT1, la deficiencia del receptor de IL-21 (IL21R), la deficiencia de CARD11 y la deficiencia de IKBKB. En estos casos hay infecciones recurrentes bacterianas, virales y fúngicas con LB normales y deficiencia de anticuerpos específicos. Otras IDC que han sido descritas recientemente asociadas a defectos en la señalización de LT se caracterizan no solo por infecciones del tracto respiratorio y gastrointestinal, sino también por una mayor susceptibilidad a linfoproliferación asociada a VEB e infecciones principalmente por herpesvirus (VPH, HHV8 y poxvirus (virus del molusco contagioso) en algunos pacientes. Estas incluyen la deficiencia AR de ITK que lleva a linfopenia progresiva de LT con LB normales e Ig séricas normales o disminuidas (con linfoproliferación inducida por VEB y linfocitosis hemofagocítica asociada a ausencia de LNKT), la deficiencia XL de MAGT1 que altera los flujos de Mg⁺⁺ en respuesta a la señalización mediada por el TCR con linfopenia a expensas de LT CD4⁺, y la deficiencia AR de OX40 que resulta en números bajos de LT y LB de memoria (y desarrollo de sarcoma de Kaposi). Recientemente se han descrito nuevas IDC AR que afectan selectivamente subpoblaciones de LT vírgenes o de memoria como la deficiencia de RhoH (GTPasa RHOH atípica) y la deficiencia de MST1 (quinasa de serina/treonina) que resultan en un número bajo de LT vírgenes y anormalidades en la linfoproliferación con Ig séricas o normales o elevadas, respectivamente.

Las mutaciones en los genes que regulan la expresión del HLA-I (*TAP1*, *TAP2* y *TAPBP*) y del HLA-II (*RFX-5*, *RFX-AP*, *RFXANK* y *CIITA*) también causan IDC. La deficiencia de HLA-I se manifiesta alrededor de la pubertad con infecciones respiratorias bacterianas recurrentes de tracto superior e inferior con secuelas (poliposis y bronquiectasias entre otras), pioderma gangrenoso y vasculitis en piel, y se observa linfopenia selectiva a expensas de LT CD8⁺ con hipogamaglobulinemia, lo cual contrasta con el cuadro clínico de deficiencia de HLA-II que se manifiesta clínicamente como una IDCS pero asociada a linfopenia a expensas de LT CD4⁺, con hipo o agamaglobulinemia.

Algunas IDC causan en los pacientes no solo aumento en la susceptibilidad a infecciones sino también resultan en fenotipos inflamatorios y autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal, las citopenias y en algunos casos, mayor incidencia de neoplasias. Tal es el caso del **Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E (SHIE-AR)** por deficiencia de DOCK8 (regulador de la reorganización intracelular de actina) que lleva a la aparición temprana de infecciones recurrentes bacterianas, virales (*H. simplex*, *H. zoster*, molusco contagioso, VPH), atopía y anafilaxia con mayor incidencia de ciertos tipos de neoplasias, e IgE elevada e IgM baja, eosinofilia y linfopenia de LT y LB. En este subgrupo también se incluyen la deficiencia AD de PI3Kδ con LB transicionales aumentados, y las deficiencias AR de LRBA y CD27. Adicionalmente, las mutaciones hipomórficas en algunos genes como *IL-2RG*, *IL7Rα*, *RMRP*, *AK2* e incluso ADA, pueden resultar en un fenotipo clínico e inmune inusual denominado **Síndrome de Omenn**, el cual se caracteriza por su inicio temprano con eritrodermia descamativa, diarrea crónica, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías (aunque puede manifestarse también como granulomatosis sistémica y úlceras crónicas cutáneas e incluso GVHD) acompañado de alteraciones inmunes tales como LT normales a elevados, eosinofilia e hipogamaglobulinemia con IgE sérica elevada. Finalmente, en la vía metabólica de salvamento de las purinas se ha descrito otro error innato del metabolismo consistente en mutaciones en PNP (enzima fosforilasa de nucleósidos de purina o PNP) que resultan en IDC con deterioro neurológico progresivo y anemia hemolítica autoinmune. En estos pacientes hay linfopenia de LT y aunque las Ig séricas usualmente son normales, hay deficiencia de anticuerpos específicos.

30-IV INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS ASOCIADAS A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS

Algunos defectos moleculares causan IDP como manifestación principal pero también generan alteraciones no inmunes en otros órganos. Comúnmente el grado de compromiso inmune suele ser variable, pero generalmente compromete

tanto la inmunidad innata como la adaptativa manifestándose clínicamente como IDC. Estas IDP representan alrededor del 15% del total y la asociación clínica de infecciones recurrentes y/o autoinmunidad y/o manifestaciones alérgicas con dismorfismo y/o presentaciones sindrómicas específicas, deben orientar a su sospecha diagnóstica en un paciente.

En el subgrupo de las **Trombocitopenias Congénitas** está el **Síndrome de Wiskott–Aldrich (WAS-XL)** que resulta de mutaciones en *WAS* que codifica para la proteína WASP que se expresa fundamentalmente en células hematopoyéticas regulando el citoesqueleto. Se manifiesta tempranamente con la tríada clásica de trombocitopenia con diátesis hemorrágica (petequias, púrpura y diarrea sanguinolenta), inmunodeficiencia y eczema crónico aunque sólo en una tercera parte de los pacientes, ya que en los otros casos suele presentarse como trombocitopenia o neutropenia aisladas. Las infecciones recurrentes afectan el tracto respiratorio y son causadas generalmente por gérmenes extracelulares encapsulados, intracelulares y oportunistas. Los pacientes que alcanzan la adolescencia desarrollan citopenias y vasculitis autoinmune así como mielodisplasia y neoplasias hematológicas. Las plaquetas son típicamente pequeñas (volumen plaquetario <5 fl) y con alteraciones en su adhesividad lo que provoca su destrucción masiva en el bazo. Se observa IgM e IgG bajas con IgA normal o elevada e IgE elevada en suero y deficiencia de anticuerpos específicos e isohemaglutininas bajas. La linfopenia es progresiva afectando LT con LB normales y linfoproliferación y citotoxicidad mediada por LNK deficientes. Las mutaciones en el gen *WIPF1* causan una IDC AR clínicamente similar aunque usualmente los LB son normales, no hay hiper-IgE y el volumen plaquetario es normal.

El prototipo de IDC con **Defectos de Reparación del ADN** es la **Ataxia-Telangiectasia (AT)**, una enfermedad que resulta de mutaciones AR en *ATM* que codifica para una proteína que monitorea la integridad del ADN durante el ciclo celular, por lo que son comunes las anomalías cromosómicas y el aumento de la radiosensibilidad del ADN. Los pacientes exhiben tempranamente ataxia progresiva y gradualmente desarrollan telangiectasias oculares y cutáneas, infecciones recu-

rrentes bacterianas, virales y fúngicas en el tracto respiratorio, piel y otros sistemas y fallecen en la adolescencia o adultez temprana por neumopatía crónica, neoplasias linforreticulares o deterioro neurológico severo. Las anomalías inmunes son heterogéneas con linfopenia de LT progresiva y hay linfoproliferación deficiente y en 2/3 de los pacientes hay deficiencia de IgA e IgE y/o hipogamaglobulinemia o deficiencia selectiva de IgG2 con pérdida gradual de anticuerpos específicos; característicamente los niveles de α -fetoproteína en suero están elevados. Existe una variante de AT denominada AT-like disease o ATLD y que es causada por mutaciones hipomórficas AR en *MRE11*, y que se presenta clínicamente con manifestaciones similares pero sin elevación de la α -fetoproteína sérica.

El **Síndrome de quiebrres de Nijmegen (NBS)** es causado por mutaciones AR hipomórficas en *NBS1* el cual codifica para una proteína sustrato de ATM en la vía reparación del ADN, y que resultan en infecciones recurrentes, retardo del crecimiento, facies características, microcefalia y alteraciones cognitivas, asociado a linfopenia progresiva e IgM elevada con IgA, IgE y subclases de IgG bajas. En el **Síndrome de Bloom** las mutaciones AR en *BLM* generan inestabilidad cromosómica y la clínica es similar al NBS, aunque sin linfopenia y con hipogamaglobulinemia. En ambos síndromes hay mayor susceptibilidad a desarrollar aplasia medular y neoplasias hematológicas. Otros síndromes asociados a alteraciones en la reparación del ADN incluyen el **Síndrome de anomalías faciales e inestabilidad centromérica o FIC** causado por mutaciones AR en *DNMT3B* (ICF1) o *ZBTB24* (ICF2) y que se presentan con infecciones recurrentes, anomalías faciales, retardo en el crecimiento con anomalías en el cariotipo, linfopenia variable de LT y LB e hipogamaglobulinemia con deficiencia de anticuerpos específicos variable. La deficiencia AR de PMS2 resulta en alteraciones en los quiebrres de cadena doble en el ADN en las regiones de swiche que promueven el CI, y se caracteriza clínicamente por infecciones recurrentes y mayor incidencia de tumores (linfoma, carcinoma colorrectal y tumores cerebrales), acompañado de IgG e IgA bajas con IgM elevada, deficiencia de anticuerpos específicos y LB (sin y con cambio de isotipo) bajas. Adicionalmente, en

la deficiencia AR de RFN168 con deficiencia en la reparación de los quiebres del ADN se observa dismorfismo, estatura baja e hipogamaglobulinemia, mientras que la deficiencia de MCM4 (replicación y reparación del ADN) resulta en susceptibilidad aumentada a infecciones por ciertos herpesvirus debido a ausencia congénita de LNK y acompañada de estatura baja y falla adrenal.

En el grupo de **defectos tímicos con anomalías congénitas adicionales** está la **anomalía de DiGeorge (SDG)**, que en >90% de los casos resulta de microdelecciones hemizigotas en el cromosoma 22q11.2, mientras en un 10% corresponde a mutaciones en *TBX1*. Es de notar que el paciente con mutaciones comprobadas debe recibir el diagnóstico de **Síndrome por delección del 22q11** (SDC-22q11). Estas microdelecciones que afectan la misma región cromosómica son igualmente responsables de otros síndromes como el **velocardiofacial y el de anomalías faciales y conotruncales**. Su frecuencia es de 1 en 3.000 nacidos vivos y resulta de alteraciones en el desarrollo de la 3ª y 4ª bolsas faríngeas durante la embriogénesis. Clínicamente se caracteriza principalmente por hipoplasia (80-90% de los casos) o aplasia tímica (<1%), cardiopatías congénitas conotruncales tipo tetralogía de Fallot, arco aórtico interrumpido y defectos ventrículo-septales (>90%), hipoplasia de paratiroides con hipoparatiroidismo e hipocalcemia (60%) y otras manifestaciones como labio leporino, insuficiencia velofaríngea, paladar hendido y úvula bífida, entre otras. Algunos pacientes presentan agenesia o displasia renal y anomalías esqueléticas de columna y miembros inferiores y anomalías dentales, y en casi la mitad de los pacientes se detectan trastornos de hiperactividad y déficit de atención del desarrollo del lenguaje y esquizofrenia. Existen dos variantes clínicas del SDG: el "parcial" que es más frecuente y se caracteriza por hipoplasia tímica variable con linfopenia leve a moderada y el SDG "completo" con aplasia tímica, linfopenia severa y manifestaciones clínicas de IDCS. En el SDC-22q11 el número y función de los LB suele ser normal excepto en la forma completa en la que se observa hipogamaglobulinemia y/o hiper-IgE. Adicionalmente y debido al compromiso del timo es común observar alteraciones en la clonalidad de los LT asociadas a aumento de manifestacio-

nes autoinmunes usualmente hacia la adolescencia. Finalmente, el **Síndrome de CHARGE** debe su nombre a un acrónimo que incluye coloboma, anomalías cardíacas, atresia de la coana, retardo mental y anomalías auriculares y genitales y es causado por mutaciones *de novo* o AD en los genes *CHD7* y *SEMA3A*.

En el subgrupo de las **Displasias Inmuno-óseas** está la **Hipoplasia Cartílag-Pelo** que es causada por mutaciones en *R-MRP-R* que codifica para la RNAsa ribonucleoproteína mitocondrial y se manifiesta con enanismo con extremidades cortas, disostosis metafisiaria, pelo escaso, displasia neuronal del intestino y aplasia medular, así como manifestaciones autoinmunes y elevada susceptibilidad a neoplasias hematológicas con o sin inmunodeficiencia (que varía desde IDCS a normal). En la **Enfermedad de Schimke** causada por mutaciones en el gen *SMARCAL1*, la IDC se asocia a estatura corta, displasia espondiloepifisiaria, manifestaciones cutáneas, nefropatía y aplasia medular.

El **Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E (SHIE-AD)** resulta de mutaciones AD en el factor de transcripción STAT3 en >90% de los pacientes y las manifestaciones clínicas comienzan tempranamente con dermatitis crónica pruriginosa frecuentemente impetiginizada, candidiasis mucocutánea y neumonías recurrentes con desarrollo de neumatoceles perennes, los cuales se sobreinfectan frecuentemente con Gram (-) y hongos. Los principales microorganismos causantes de las infecciones son *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. albicans*, *P. aeruginosa* y *Aspergillus* spp. Con los años, los pacientes no mudan la dentición decidual y adquieren facies distintivas características, osteopenia que puede llevar a fracturas frecuentes, escoliosis y aplastamiento de los cuerpos vertebrales. La característica inmune más reconocible en la mayoría de los pacientes es la IgE sérica >2.000 UI/mL con eosinofilia en sangre y moco, aunque la atopia es infrecuente. La concentraciones séricas de las otras Ig y de las subclases de IgG son normales pero puede observarse deficiencia de anticuerpos específicos. Los pacientes tienen subpoblaciones de linfocitos totales normales en sangre periférica pero hay reducción de LB de memoria y deficiencia de linfocitos Th17. El diagnóstico puede sospecharse si un paciente exhibe más

de 30 puntos en la escala de la tabla de puntaje clínico y de laboratorio del Instituto Nacional de Salud (NIH), junto con el hallazgo de linfocitos T CD4+ productores de IL-17 marcadamente disminuidos; no obstante, el diagnóstico debe comprobarse mediante análisis mutacional de *STAT3*. La forma AR de SHIE es debido a mutaciones en *DOCK8* y ya se describió previamente.

Las **Disqueratosis Congénitas** resultan de mutaciones AR, AD y XL en 7 genes asociados al mantenimiento de los telómeros (*DKC1*, *NOLA2*, *NOLA3*, *RTEL1*, *TERC*, *TERT* y *TINF2*). El resultado es la falla medular acompañada de anomalías somáticas, mayor susceptibilidad a neoplasias e IDC con un espectro clínico variable, caracterizado principalmente por infecciones sinopulmonares por gérmenes oportunistas y en algunos casos enteropatía severa. Las anomalías inmunes incluyen pancitopenia (linfopenia de LT progresiva y variable en LB y LNK) e hipogamaglobulinemia y estas anomalías pueden preceder a la falla medular, lo cual incrementa significativamente la morbimortalidad en estos pacientes.

Algunos **defectos genéticos en la vitamina B12 y el metabolismo de folatos** pueden manifestarse clínicamente con ID. Las mutaciones AR en *TCN2*, *SLC46A1* y *MTHFD1* resultan en anemia megaloblástica, retardo mental y falla en el medro, acompañadas frecuentemente de IDC con linfopenia moderada a severa que afecta a LT y LB y en algunos casos de hipo o agamaglobulinemia. Adicionalmente, en algunos pacientes con acidemia metilmalónica con homocisteinuria por mutaciones en *MUT* se presentan manifestaciones clínicas y anomalías de laboratorio similares. Característicamente en aquellos pacientes que responden a la dieta y/o terapia de reemplazo de su deficiencia, se puede observar reversión de la IDC.

Finalmente, existe un grupo misceláneo compuesto por IDP que también resultan en manifestaciones no inmunes ampliamente heterogéneas. Las mutaciones AR en *STIM1* y *ORAI1* que codifican para 2 proteínas que participan en la entrada extracelular del Ca^{2+} operada por depósitos (SOCE), se presentan clínicamente con hipotonía muscular, displasia ectodérmica anhidrótica, autoinmunidad y síndrome linfoproliferativo con recuento de linfocitos totales normal pero linfo-

proliferación disminuida. La **Enfermedad veno-oclusiva con inmunodeficiencia** o VODI se manifiesta tempranamente con IDC con infecciones por oportunistas y hepatoesplenomegalia con hipogamaglobulinemia y trombocitopenia, y es causada por mutaciones AR en *SP110*. El **Síndrome de Comel-Netherton** es causado por mutaciones AR en *SPINK5* que afectan la producción del inhibidor de proteasas LEKT1 en células epiteliales y suele presentarse tempranamente con ictiosis asociada a diátesis atópica y susceptibilidad elevada a infecciones con IgE e IgA elevadas. Las mutaciones AR en *POLE1* causan el **Síndrome FILS** que se caracteriza por dismorfismo facial, estatura corta e infecciones recurrentes sinopulmonares, con LT vírgenes bajos, LB de memoria ausentes, IgM e IgG bajas y deficiencia de anticuerpos específicos. Finalmente, las mutaciones AR en *TTC7A* resultan en atresia intestinal múltiple con polihipodramnios y pérdidas fetales, y en los recién nacidos puede presentarse IDCS asociada.

En este grupo es necesario mencionar las cromosopatías en las cuales es frecuente observar aumento de la susceptibilidad a las infecciones, autoinmunidad, manifestaciones alérgicas y mayor susceptibilidad a neoplasias (aunque no siempre como producto de la mayor susceptibilidad a virus proto-oncogénicos sino como resultado de lesiones genéticas severas). El más importante de todos por su frecuencia es la **Trisomía 21 o Síndrome de Down** ya que hasta en una tercera parte de los pacientes se presentan infecciones recurrentes de moderadas a severas, con presencia significativa de autoanticuerpos en sangre y aumento en la frecuencia de neoplasias (especialmente leucemias). Se han documentado múltiples anomalías inmunes como LB bajos con IgM e IgG y subclases de IgG bajas durante la lactancia, aunque en la mayoría de los pacientes se suelen alcanzar los valores normales después de los 5 años, aunque es común la deficiencia de anticuerpos específicos. Adicionalmente, se observa incremento en LNK (aunque funcionalmente deficientes) y aunque el número de LT es normal, frecuentemente hay alteraciones en los LT CD4+ y/o CD8+ con inversión de la relación CD4:CD8, linfoproliferación deficiente con hipersensibilidad cutánea disminuida y anomalías en la función de los fagocitos.

30-V DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS

Estas enfermedades afectan variablemente la producción de anticuerpos debido a defectos en el desarrollo, maduración y/o función de los LB y representan >50% de todas las IDP. Se manifiestan principalmente en la niñez con infecciones recurrentes de moderadas a severas que afectan principalmente los tractos respiratorio y gastrointestinal, con desarrollo de secuelas que dependen del órgano afectado (bronquiectasias y malabsorción principalmente). Los gérmenes más comunes incluyen bacterias extracelulares encapsuladas como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis* y *S. Aureus*, y en menor grado bacterias Gram (-), así como algunos virus y protozoos (*G. lamblia*, *C. jeyuni*). Adicionalmente, algunas variantes se acompañan de manifestaciones autoinmunes y mayor incidencia de ciertas neoplasias.

Deficiencias de anticuerpos con reducción severa de todos los isotipos de Ig en suero y LB bajos o ausentes. En este subgrupo se incluyen las **agamaglobulinemias congénitas** que representan alrededor del 60% de todas las deficiencias de anticuerpos y suelen manifestarse en los primeros 4 a 6 meses de vida con infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio, piel (piodermia, celulitis e impétigo) y el tracto gastrointestinal (diarrea crónica con esteatorrea y enteropatía perdedora de proteínas). También es frecuente observar conjuntivitis y artritis séptica y menos comúnmente osteomielitis, sepsis, infecciones articulares crónicas (*U. Urealyticum*) y meningoencefalitis (*S. pneumonie*, *Echovirus* y *Coxsackievirus*). Raramente se ha descrito en estos pacientes poliomielitis postvacunal (frecuentemente fatal) y las infecciones suelen dejar complicaciones como la pérdida de la audición, bronquiectasias y atelectasias con compromiso de la función pulmonar. El examen físico revela frecuentemente leve a moderado retraso ponderoestatural y atrofia generalizada del tejido linfoide con amígdalas hipotróficas o ausentes, no se palpan nódulos linfoides y el bazo está disminuido en tamaño. Las anomalías inmunes incluyen linfopenia severa de LB (<2% en sangre periférica) con linfocitos totales normales o levemente disminuidos, neutropenia y caracte-

rísticamente todas las Ig séricas están muy bajas o ausentes (agamaglobulinemia) y no se detectan isohemaglutininas. La agamaglobulinemia XL corresponde al 85% de las agamaglobulinemias, resulta de mutaciones en *BTK* que codifica para una quinasa esencial en la señalización intracelular de los LB en la médula ósea durante la ontogenia. Las formas AR son menos frecuentes y resultan de mutaciones en genes que codifican para moléculas importantes en la expresión y función del pre BCR en la médula ósea como la cadena pesada M μ (μ), la cadena invariante λ 5-14.1, las moléculas correceptoras Ig α e Ig β (CD79a y CD79b respectivamente) y BLNK y PI3K, exceptuando la deficiencia del factor de transcripción E47 que es AD. En todas estas variantes el cuadro clínico y las anomalías inmunes son similares a la XL pero la presentación clínica suele ser más temprana y las complicaciones más severas. La asociación de **Timoma con Inmunodeficiencia** puede manifestarse como una agamaglobulinemia aislada, una ID celular con autoinmunidad o incluso como una IDC y aunque puede presentarse en niños es más frecuente en adultos.

Deficiencias de anticuerpos con reducción severa de al menos 2 isotipos de Ig en suero y LB normales o bajos. Este grupo está constituido fundamentalmente por la **Inmunodeficiencia común variable (IDCV)**, un síndrome heterogéneo con una prevalencia en humanos de alrededor de 1 en 10.000 y que se manifiesta bimodalmente en la niñez o en las 2 a 3 primeras décadas de la vida con distribución similar en ambos sexos. La mayoría de los casos son esporádicos pero alrededor del 25% tienen familiares con IDCV o deficiencia selectiva de IgA (DSIgA) con segregación AD o AR. Clínicamente la IDCV se manifiesta principalmente por infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio con daño pulmonar crónico progresivo, o del tracto gastrointestinal con malabsorción (simulando una enfermedad inflamatoria intestinal tipo sprue tropical o enfermedad de Crohn), y es frecuente observar gastritis (*H. pylori*) y atrofia gástrica con acloridia que lleva a anemia perniciosa. En alrededor del 10% de los pacientes se observan granulomas no caseificantes en pulmones, bazo, hígado y piel que pueden aparecer antes de la hipogamaglobulinemia, así como

infiltración linfóide difusa, hiperplasia nodular linfóide en mucosas, hepatomegalia y esplenomegalia con hiperesplenismo y leucopenias tipo neutropenia, anemia hemolítica y trombocitopenia. En aproximadamente la cuarta parte de los pacientes se presenta autoinmunidad como primera manifestación que incluye trombocitopenia inmune, **Síndrome de Guillán-Barré**, hepatitis crónica activa, endocrinopatías (tiroiditis autoinmune), vasculitis, artritis reumatoidea y LES. Las neoplasias son 25 veces más frecuentes en IDCV y afectan principalmente el tracto gastrointestinal y el sistema inmune.

La IDCV se diagnostica con concentraciones séricas bajas de al menos 2 de 3 Ig (IgG e IgA, y/o IgM) y producción deficiente de anticuerpos específicos contra antígenos T-dependientes (TD) y/o T-independientes (TI). Las isohemaglutininas séricas suelen estar bajas y la linfoproliferación a mitógenos es frecuentemente normal, mientras las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada (PHR) suelen ser negativas. La mayoría de los pacientes tienen LB circulantes totales normales (en algunos hay linfopenia de LB) y es frecuente observar defectos en la diferenciación de éstos como LB de memoria CD27+ con o sin cambio de isotipo bajos o ausentes y expansión de LB CD21low. Es importante notar que aunque se han descrito alteraciones funcionales en LT y células dendríticas, en estos casos debe considerarse la posibilidad de un defecto genético causante de IDC como los descritos previamente. La IDCV se asocia en <15% de los casos a mutaciones en los genes que codifican para el complejo del CD19 (CD19, CD21 y CD81), el coestimulador inducible de linfocitos T (ICOS), el receptor para el factor activador de linfocitos B (BAFF-R), la molécula activadora de membrana TACI y otras como CD20, LRBA TWEAK y NFKB2. No obstante en la mayoría de los pacientes el defecto es aún desconocido.

Reducción severa de IgG e IgA en suero con IgM normal o elevada y LB normales. Este grupo comprende además de las deficiencias de CD40L y CD40 previamente descritas, a los defectos genéticos AR en los genes desaminasa de citidina inducida por activación (*AICDA*) y uracilo-N-glicosilasa (*UDG*), los cuales regulan el CI y HMS. Ambas

suelen manifestarse en los primeros años de vida con susceptibilidad aumentada a infecciones, aunque posteriormente se desarrollan manifestaciones autoinmunes y linfadenopatías generalizadas. Otras anomalías inmunes incluyen LB totales normales pero con deficiencia de LB de memoria con cambio de isotipo, IgM aumentada con IgG e IgA bajas y deficiencia de anticuerpos específicos.

Deficiencias de cadenas livianas o de un solo isotipo con LB normales.

En unos pocos casos se han descrito pacientes con mutaciones que afectan a alguno de los genes de las cadenas pesadas (IgG, IgA o IgE o subclases de IgG) o de la cadena liviana kapa (IgL κ), y estos pacientes suelen ser frecuentemente asintomáticos aunque pueden presentar ocasionalmente infecciones recurrentes. Por otro lado, la **deficiencia de subclases de IgG** (IgGSCD) se detecta en pacientes con infecciones sinopulmonares bacterianas y/o virales recurrentes y alergias, asociadas a niveles séricos bajos o ausentes de al menos una de las subclases de IgG (2, 3, o 4) y con IgM e IgG total normal (y en algunos casos IgA baja) y puede haber deficiencia de anticuerpos específicos. No obstante es común encontrar IgGSCD en el contexto de otras IDP como en Ataxia Telangiectasia y el **Síndrome de Wiskott-Aldrich**, entre otros. La **Deficiencia Selectiva de IgA (DSIgA)** es la IDP humoral más común a nivel mundial y se establece cuando la IgA total es <5 mg/dL o parcial cuando es <2 DS de lo esperado para la edad con otros isotipos de Ig normales. Su etiología es desconocida y su prevalencia en donantes asintomáticos en bancos de sangre es de ~1 en 700 individuos, por lo cual la mayoría no requieren tratamiento. Sin embargo, la DSIgA puede heredarse como un rasgo AR o AD con expresividad variable que se manifiesta clínicamente después de los 4 años de vida con infecciones recurrentes respiratorias, gastrointestinales y genitourinarias causadas mayormente por bacterias extracelulares. Similarmente a la IDCV es frecuente observar hiperplasia linfóide y manifestaciones autoinmunes y alérgicas. Y en algunos pacientes se puede observar anomalías en la diferenciación terminal de los LB y deficiencia de anticuerpos específicos. Debe tenerse en cuenta que cuando la DSIgA se manifiesta con deficiencia de subclases de IgG, esto corresponde a una

entidad diferente. Recientemente se describieron pacientes con mutaciones AR en *PRKCD* el cual codifica para la proteína quinasa C delta (PRKC δ) que resultan en infecciones recurrentes, linfoproliferación mediada por EBV y manifestaciones autoinmunes, con IgM e IgA elevadas e hipogamaglobulinemia. Adicionalmente, en este grupo está la deficiencia AD de PI3K δ que ya fue descrita anteriormente.

Deficiencia de anticuerpos específicos con Ig normales y LB totales normales. La **DAEIgN** se presenta con infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio comúnmente asociadas a manifestaciones alérgicas que no responden adecuadamente a la terapia. El diagnóstico sólo debe considerarse en pacientes mayores a 2 años de edad cuando el sistema inmune ha madurado lo suficiente para poder evaluar la respuesta humoral a antígenos polisacáridos. La **DAEIgN** es de origen desconocida y se demuestra hasta en un 10% de los niños que consultan por infecciones respiratorias recurrentes, aunque puede ser parte de las anomalías inmunes en muchas otras IDP. La **Hipogamaglobulinemia prolongada de la infancia (HPI) con LB normales** es de origen desconocido y se define con concentraciones séricas de IgG total <2 DS de lo esperado para la edad, y se manifiesta alrededor del primer año con infecciones bacterianas recurrentes y virales del tracto respiratorio y gastrointestinal que a veces simulan alergias o fiebres prolongadas de origen desconocido y de difícil manejo. Las manifestaciones pueden prolongarse hasta los 4 a 5 años de edad en niños (en niñas puede tardar hasta la adolescencia), luego de lo cual suele haber recuperación completa. Se puede detectar IgA e IgM bajas (menos frecuentemente IgM baja), con subpoblaciones de linfocitos normales en sangre periférica e inmunidad celular intacta con producción normal de anticuerpos específicos a proteínas y polisacáridos.

30-VI SÍNDROMES POR DISREGULACIÓN INMUNE

En estas IDP los defectos genéticos afectan desde la generación, transporte intracitoplasmático y exocitosis de los gránulos lisosomales, hasta el

control de la activación y linfoproliferación y la apoptosis, lo cual resulta en una miríada de manifestaciones clínicas que van desde linfohistiocitosis hemofagocítica hasta síndromes linfoproliferativos autoinmunes, autoinmunidad aislada o en asociación con manifestaciones no inmunes.

En los **Síndromes de Linfohistiocitosis Hemofagocítica Familiar (LHF) con hipopigmentación** se incluyen el **Síndrome de Chediak-Higashi (CHS)** causado por mutaciones AR en *LYST* (regulador del transporte lisosomal y el funcionamiento del citoesqueleto). Se manifiesta en la primera década de la vida con albinismo oculocutáneo parcial con fotofobia y nistagmos, daño neurológico variable e infecciones bacterianas recurrentes. Con el tiempo la mayoría de los pacientes desarrollan una “fase acelerada” que es una LHF, aunque algunos pacientes alcanzan la adolescencia e incluso la adultez y usualmente solo exhiben neuropatía periférica y/o diátesis hemorrágica. El diagnóstico se establece identificando los lisosomas gigantes característicos en el citoplasma de los leucocitos y otras células y pigmentación anormal del cabello. El **Síndrome de Griscelli tipo 2** es causado por mutaciones AR en *RAB27A* y se manifiesta con ataxia, convulsiones y anomalías óculomotoras y de reflejos, e infecciones bacterianas recurrentes el tracto respiratorio, piel y otros órganos y LHF. Finalmente, el **Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2** causado por mutaciones AR en *AP3B1* se manifiesta con encefalopatía tardía, diátesis hemorrágicas, infecciones recurrentes del tracto respiratorio y neutropenia con lisosomas gigantes. En todos estos síndromes hay deficiencia en la citotoxicidad mediada por linfocitos citotóxicos CD8+ (CTL) y LNK.

Los **Síndromes de LHF sin hipopigmentación** se caracterizan por respuestas inflamatorias multisistémicas exageradas con activación marcada de macrófagos, histiocitos y LT CD8+, acompañadas de proliferación excesiva y anomalías en la citotoxicidad de CTL y LNK. En la mayoría de los pacientes las manifestaciones clínicas aparecen en los primeros 5 años de vida (aunque es común encontrar pacientes adolescentes y adultos con mutaciones hipomórficas) y se caracterizan por fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y síntomas neurológicos tipo ataxia y convulsiones, asociados a otras manifestaciones variables que pueden llegar

a comprometer la vida; el rash, las linfadenopatías y la diarrea son menos frecuentes. Las anomalías de laboratorio incluyen citopenias (leucopenia, anemia y trombocitopenia), disfunción hepática, hipofibrinogenemia y hipertrigliceridemia principalmente; la hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) solo se observa en alrededor de 1/3 de los pacientes en las fases tempranas. Hasta ahora se han descrito mutaciones en los genes *PRF1* que codifica para la proteína citolítica perforina (FHL2), *UNC13D* que codifica para Munc 23-4 que promueve la fusión de las vesículas citolíticas (FLH3), *STX11* que codifica para la sintaxina 11 relacionada con tráfico y fusión de vesículas (FLH4), y *STXBP2* que codifica para Munc 18-2, necesaria para la fusión de las vesículas secretorias con la membrana celular y la liberación del contenido (FLH5).

En el subgrupo de los denominados **Síndromes linfoproliferativos** están los causados por mutaciones en XL en *SH2D1A* (XLP1) o *XIAP* (XLP2), los cuales codifican para una proteína reguladora negativa de la activación y proliferación de los LT y un inhibidor de apoptosis, respectivamente. La consecuencia en todos los casos es que no se eliminan los LT efectores y citotóxicos activados después de las infecciones. Aunque la mayoría de individuos afectados suelen ser asintomáticos o exhibir anomalías inmunes sutiles en los primeros años de vida, la enfermedad se hace evidente cuando se desarrollan infecciones principalmente por VEB. Esto conduce a que en más de la mitad de los casos se produzca mononucleosis severa con linfocitosis, hepatitis, hipoplasia medular e inflamación del sistema nervioso central que es casi siempre fatal. No obstante, aquellos que sobreviven a la infección por VEB, desarrollan más tarde disgamaglobulinemia con infecciones recurrentes, lo cual puede ser difícil de diferenciar de la IDCV; alternativamente los pacientes pueden desarrollar anemia aplásica o linfomas. Además de la disgamaglobulinemia, las otras anomalías inmunes son variables y poco específicas, aunque es frecuente observar citotoxicidad disminuida en LT y LNK. Existe 2 formas AR causadas por mutaciones en *ITK* y *CD27* y que ya fueron descritas previamente.

En el subgrupo de defectos genéticos de LT reguladores (Tregs) está el **Síndrome de inmuno-**

deficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X (IPEX) causado por mutaciones en *FOXP3* que codifica para un factor de transcripción que se expresa principalmente en LT reguladores (Tregs), dando como resultado una deficiencia severa de éstos. Se manifiesta usualmente en neonatos con la tríada de endocrinopatía (más comúnmente Diabetes mellitus tipo I), enteropatía severa y dermatitis eczematoides, asociado a citopenias autoinmunes, nefropatía y enfermedad hepática con alta mortalidad antes del primer año de vida. El **Síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I con distrofia ectodérmica y candidiasis (APECED)** es causado por mutaciones en *AIRE* el cual codifica para una proteína que regula la expresión de antígenos propios en las células epiteliales medulares en el timo para la eliminación de LT altamente autorreactivos. Clínicamente se caracteriza por endocrinopatías autoinmunes (hipotiroidismo y falla adrenal principalmente), distrofia ectodérmica y candidiasis mucocutánea crónica y en la mayoría de pacientes se documentan autoanticuerpos contra citoquinas como los interferones tipo I y las citoquinas de la familia de la IL17. Las mutaciones en *IL2RA* que codifica para la cadena α del receptor de la IL-2 (CD25) causan linfoproliferación con hepatoesplenomegalia y linfadenopatías, enteropatía autoinmune, Diabetes mellitus Tipo 1, anemia hemolítica y neutropenia autoinmunes, con LT normales o bajos, disfunción de Tregs e hipergamaglobulinemia. Finalmente la deficiencia de STAT5b también resulta en un síndrome con enanismo, dismorfismo, eczema, neumonitis intersticial linfoide y autoinmunidad, con anomalías en el desarrollo de los Tregs, LT TCRg δ + y LNK, con proliferación de LT disminuida.

En el subgrupo de los síndromes con autoinmunidad que resultan de apoptosis defectuosa está el **Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (ALPS)** causado en la mayoría de los pacientes por mutaciones AD o AR en el gen *TNFRSF6* (FAS o CD95 o ALPS-FAS). Se manifiesta clínicamente por linfadenopatía crónica generalizada no maligna (con histología típica), esplenomegalia (y en algunos casos hepatomegalia), y citopenias autoinmunes (anemia hemolítica, trombocitopenia y neutropenia), y estos pacientes también exhiben mayor riesgo de neoplasias hematológicas. Es co-

mún encontrar hipergamaglobulinemia policlonal y linfocitosis a expensas de LT con aumento de los LT TCR $\alpha\beta$ + CD4- CD8- (LT-DN) en sangre periférica; también suele encontrarse niveles elevados en suero de FAS soluble, IL-10 e IL-18 y Vitamina B12. Las mutaciones en *TNFSF6* que codifica para el FASL o CD95L (ALPS-FASL) así como en *CASP10* (ALPS-CASP10) y *CASP8* (CEDS o Caspase 8 Deficiency State) que codifican para las Caspasas 8 y 10 respectivamente, también resultan en ALPS aunque en CEDS se observa hipogamaglobulinemia e infecciones recurrentes bacterianas y virales y los LT-DN pueden ser normales en número total. Las mutaciones en *FADD* causan hipoesplenismo funcional con infecciones bacterianas y virales recurrentes, encefalopatía recurrente y disfunción hepática y es considerado dentro de esta categoría debido a la apoptosis defectuosa. Adicionalmente, las mutaciones AD con ganancia de función en *CARD11* así como la deficiencia AD de PKCR δ son consideradas igualmente síndromes linfoproliferativos, aunque en la primera el defecto es una activación constitutiva de NF- κ B, mientras en la segunda las manifestaciones resultan de deficiencia en la apoptosis de los LB. Las mutaciones somáticas activadoras en los genes que codifican para NRAS o KRAS se consideran ahora en el grupo de fenocopias de IDP (ver más adelante).

Existen ahora dos nuevos subgrupos que incluyen a los síndromes por disregulación inmune con colitis y las **Interferonopatías tipo 1**. Los primeros se producen debido a mutaciones AR en *IL10* o las dos subunidades de su receptor (IL10R α y IL10R β) y estos pacientes exhiben enfermedad inflamatoria intestinal con foliculitis, artritis y infecciones respiratorias recurrentes, sin anomalías en el número total de poblaciones de linfocitos T, B y NK. En las **Interferonopatías tipo 1**, las mutaciones AR (o en un subgrupo de pacientes AD) en *TREX1* y *RNASEH2A*, B y C (que codifican para las 3 subunidades de la ribonucleasa II, una nucleasa involucrada en la eliminación del debris celular), resultan en la acumulación intracelular de especies de ADN de cadena simple promoviendo la producción elevada de Interferón alfa (IFN α) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), lo cual resulta en el denominado **Síndrome de Aicardi-Goutières tipos I-IV** caracterizados por encefalopa-

tía progresiva con calcificaciones intracraneales, atrofia cerebral, leucodistrofia, trombocitopenia, transaminitis hepática y LHH con linfocitosis en SNC. Las mutaciones en *SAMHDI* y *ADARI*, que codifican respectivamente un regulador negativo de la respuesta inmunoestimuladora del ADN y una ADA RNA-específica, resultan igualmente en producción elevada de IFN α en el LCR con un cuadro similar de encefalopatía progresiva con anomalías inmunes variables. Finalmente, la deficiencia de *ACP5* que codifica para la fosfatasa ácida resistente a tartrato, induce regulación positiva de interferones tipo I que llevan a un cuadro clínico similar a LES, asociado a infecciones bacterianas y virales recurrentes y citopenias con displasia ósea y estatura corta.

30-VII DEFICIENCIAS DE NÚMERO Y/O FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS FAGOCÍTICAS

Las deficiencias en el número y/o función de los fagocitos predisponen a infecciones recurrentes de la piel, mucosas y órganos profundos por bacterias extracelulares, hongos y algunos oportunistas. Estas enfermedades constituyen alrededor de un 11% de las IDP con una prevalencia general de 1 en 100.000 nacidos vivos y pueden manifestarse como neutropenias aisladas, defectos en la adhesión y la quimiotaxis entre otras funciones inmunes, asociadas o no a otras anomalías inmunes en otras células así como no inmunes.

Defectos en el número y función de los neutrófilos. La **neutropenia congénita severa tipo 1 (NCS-1)** se caracteriza por conteos totales de neutrófilos circulantes <500/ μ L y se manifiesta desde los primeros meses de vida con infecciones crónicas severas del tracto respiratorio, abscesos cutáneos, úlceras orales crónicas, gingivostomatitis con hiperplasia gingival, diarrea prolongada con fístulas perianales, retardo en la caída del cordón umbilical y onfalitis y úlceras crónicas con escasa supuración. En más del 50% de los casos se identifican mutaciones AD en *ELANE* que codifica para la elastasa del neutrófilo produciendo un freno en la maduración de los promielocitos en

la médula ósea. En contraste, algunas mutaciones AD en *ELANE* alteran el plegamiento de la proteína llevando a apoptosis prematura de neutrófilos y causando una variante clínica denominada **neutropenia cíclica**, en la cual se producen oscilaciones periódicas cada 20 a 25 días de la neutropenia (y de otros leucocitos y plaquetas), así como de las manifestaciones clínicas. La **NCS-2** se presenta además con linfopenia de LT y LB que se asocia a mutaciones AD en *FGI1* que codifica para un factor de transcripción que regula la represión de *ELANE*. La **NCS-3** o enfermedad de Kostmann resulta de mutaciones AR en *HAXI* y se asocia además a defectos cognoscitivos y neurológicos severos. En pacientes con **NCS-1 y 3** existe un riesgo elevado de desarrollar **Síndrome mielodisplásico** y leucemia mieloide aguda, las cuales se asocian comúnmente a mutaciones somáticas con ganancia de función en *CSF3* que codifica para el receptor del factor estimulador de colonias de granulocitos. Las mutaciones AR en *G6PCS3* que codifica para la glucosa-6 fosfatasa causan **NCS-4** promoviendo la apoptosis de neutrófilos y fibroblastos, y se manifiesta además con defectos cardíacos y urogenitales, sordera y angiectasias venosas superficiales. Finalmente, la **NCS-5** es causada por mutaciones AR en *VPS45* alterando la diferenciación y migración de los neutrófilos y fibroblastos y se manifiesta con hematopoyesis extramedular, fibrosis de la médula ósea y nefromegalia.

Otras causas de neutropenia congénita incluyen las mutaciones AR en *ROBLD3* que codifica para proteína endosomal p14/LAMTOR2, y que además se asocian a albinismo parcial con estatura corta, hipogamaglobulinemia y citotoxicidad baja en LT CD8+. La **Enfermedad por depósito de glicógeno tipo 1bc** causada por mutaciones AR en *G6PT1* y que se manifiesta tempranamente con hipoglicemia, acidosis láctica, hiperlipidemia y hepatomegalia, asociada a infecciones recurrentes. En el **Síndrome de Barth** debido a mutaciones XL en *TAZ* se observa además miopatías y retardo en el crecimiento, mientras en **Síndrome de Cohen AR** por deficiencia de COH1 se encuentra retinopatía, retardo en el desarrollo y dismorfismo facial, y en el Síndrome de Clericuzio por mutaciones en *C16ORF57* (poikiloderma con neutropenia, AR) hay también mayor susceptibilidad a mielodisplasia. Finalmente, algunas mutaciones

XL con ganancia de función en WAS se asocian a neutropenia y mielodisplasia con monocitopenia y es de resaltar que la neutropenia es un hallazgo común en otras IDP incluyendo aquellas causadas por errores innatos del metabolismo.

Defectos en la motilidad de los neutrófilos. Las **Deficiencias de adhesión leucocitaria** son todas AR y se caracterizan porque afectan la adhesión y quimiotaxis de los neutrófilos y otros leucocitos al endotelio, así como las interacciones intercelulares. Los pacientes presentan infecciones recurrentes severas de piel y tractos respiratorio y gastrointestinal con supuración escasa y cicatrización lenta, onfalitis neonatal precedida de retardo en la caída del cordón umbilical y otras manifestaciones clínicas dependiendo del defecto genético y es característica la leucocitosis con **neutrofilia marcada** y crónica aún en ausencia de infección. **LAD-1** es causada por mutaciones en *ITGB2* que codifica para el CD18 o cadena β común de las integrinas leucocitarias, y los pacientes exhiben además citotoxicidad deficiente de LT y LNK. **LAD-2** es debido a mutaciones en *FUCT1* que codifica para el transportador de fucosa-GDP y estos pacientes además exhiben talla baja, facies dismórficas y retardo mental. **LAD-3** es causada por mutaciones en *KINDLIN3* que codifica para una proteína que interviene en la activación de Rap-1 en las integrinas $\beta 1-3$, y es similar clínicamente a LAD-1 pero con tendencia al sangrado por disfunción plaquetaria asociada. Una excepción la constituye la deficiencia AD de Rac2 (proteína intracelular de señalización del CD18) y que se manifiesta clínicamente en forma similar a LAD-1 pero solo afectando neutrófilos. Finalmente, la neutropenia puede también presentarse como manifestación aislada en la **Periodontitis localizada juvenil** por mutaciones AR en *FPR1*, o asociada a otras manifestaciones clínicas como en la deficiencia AD de β -actina (con retardo mental y estatura corta), el **Síndrome de Papillon-Lefevre** (mutaciones en *CTSC*, con periodontitis e hiperqueratosis) y el **Síndrome de Shwachman-Diamond** por mutaciones en *SBDS* (pancitopenia, insuficiencia pancreática exocrina, hepatitis y condrodiasplasia con estatura corta).

La **Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)** resulta de mutaciones XL en *CYBB* que

codifica para gp91^{phox} en el 80% de los pacientes, mientras el resto se debe a mutaciones AR en *CYBA*, *NCF-1*, *NCF-2* y *NCF-4* que codifican para p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} y p40^{phox} respectivamente. Estas proteínas constituyen el sistema NADPH-oxidasa que genera actividad microbicida mediante la producción de especies reactivas de oxígeno durante la explosión respiratoria y la activación de proteasas en el fagolisosoma. Se manifiesta tempranamente (particularmente la forma XL) con infecciones recurrentes y severas tipo abscesos en piel, hígado, pulmones y cerebro, gingivoestomatitis y periodontitis, adenitis supurativa, osteomielitis multifocal, y enfermedad diarreica recurrente con formación de fístulas perianales y granulomas causando obstrucción. Las infecciones son causadas por bacterias catalasa (+), hongos y micobacterias (BCG diseminada). Las madres portadoras de EGC-XL frecuentemente desarrollan lesiones tipo lupus discoide, úlceras aftosas y fotosensibilidad debido a ionización anormal del cromosoma X sano en precursores hematopoyéticos.

El **Síndrome de Susceptibilidad Mendeliana a Infecciones por Micobacterias** (MSDS por sus siglas en inglés) es causado por defectos genéticos en el eje de señalización de las citoquinas IL-12/IL23/IFN- γ que conectan la respuesta inmune de monocitos, macrófagos, células dendríticas y LNK a los LT, lo cual es esencial para las respuestas celulares contra infecciones producidas por microorganismos intracelulares. Los pacientes presentan infecciones diseminadas causadas principalmente por micobacterias atípicas o BCG regional o diseminada y característicamente causando lesiones con ausencia de granulomas maduros o bien circunscritos. También hay mayor susceptibilidad a infecciones por *Salmonella non-typhi* (frecuentemente extraintestinales), *L. monocytogenes*, herpesvirus y VRS (particularmente en la deficiencia de STAT1). En algunos casos las infecciones aparecen tempranamente y son severas y frecuentemente fatales, mientras en otros se presentan más adelante y con mejor respuesta a antibióticos. En todos los pacientes la inmunidad humoral y celular suelen ser normales. MSMD es causado por mutaciones AR en *IL12B* (IL-12p40), *IL12RB1* (subunidad b1 del receptor para IL-12 e IL-23), *IFNGR1* e *IFNGR2* (cadenas alfa y beta del receptor de IFN- γ , respectivamente), así como AD en *IFN-*

GRI y los factores de transcripción STAT1 y IRF8 (aunque las mutaciones AR en *IRF8* se asocian también a candidiasis y mieloproliferación), AR en *ISG15* (proteína inducible por IFN α/β) y XL en EGC (MSMD por micobacterias solamente).

Finalmente las mutaciones AD por haploinsuficiencia en *GATA2* que codifica para un factor de transcripción que regula el compartimiento de células madre hematopoyéticas) o **Síndrome Monomac**, causa citopenias múltiples (monocitos, células dendríticas, LNK) resultando en susceptibilidad aumentada a infecciones por micobacterias, VPH y hongos. Adicionalmente, muchos pacientes exhiben enfermedad pulmonar (proteínosis alveolar), disfunción linfática y vascular y predisposición aumentada a mielodisplasia y leucemias. Las mutaciones en *CSF2RA* que codifica para la subunidad alfa del receptor de GM-CSF se asocian a proteínosis alveolar pulmonar congénita.

30-VIII DEFECTOS EN LA INMUNIDAD INNATA

Las mutaciones en genes que codifican para receptores o moléculas de señalización intracelular empleadas en el reconocimiento de **Patrones Moleculares Asociados a Microorganismos** (PMAMs), frecuentemente causan infecciones severas y diseminadas por un espectro restringido de patógenos.

El primer subgrupo lo constituye la **displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia (DEA-ID)**, de las cuales la variante XL es la más común y es debida a mutaciones hipomórficas en *IKBKG* (modulador esencial del NF κ B o NEMO), mientras que la forma AR es causada por mutaciones hipermórficas en *IKBA* (I κ B α del complejo IKK que fosforila a I κ B), que resultan en señalización defectuosa de la vía del factor de transcripción NF- κ B para múltiples receptores incluyendo el TCR, BCR, IL-1, 18, el TNF y PAMRc, entre otros. Se caracterizan principalmente por displasia ectodérmica con hipo o atricosis (piel, cejas y pestañas), anomalías dentales y displasia ungüeal, e infecciones recurrentes tempranas del tracto respiratorio y digestivo, hígado, bazo y huesos y articulaciones causadas por bacterias encapsuladas, así como por oportunistas (*P. Jiroveci* y micobacterias atípicas), herpesvirus y hongos. Otras anomalías

des inmunes incluyen hipogamaglobulinemia con IgM normal o elevada y deficiencia de anticuerpos específicos y LB de memoria CD27+ bajos (en la forma XL), así como defectos en LT (forma AR) y en la citotoxicidad de los LNK. La forma AR suele presentarse clínicamente con infecciones más severas pero es infrecuente observar infecciones por micobacterias. En contraste los pacientes con mutaciones en *HOIL1* (que también afectan la vía de señalización de NF- κ B) no tienen displasia ectodérmica y aunque igualmente exhiben predisposición aumentada a infecciones bacterianas por encapsulados, las manifestaciones clínicas dominantes son la autoinflamación temprana (fiebre, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías sin serositis) y la amilopectinosis (depósitos de amilopectina en músculo liso y estriado).

El segundo subgrupo lo representan los defectos genéticos que afectan la **vía de señalización de TIR** (dominios de Receptores tipo Toll e IL-1). Los pacientes con mutaciones AR en *IRAK4* o *MYD88* presentan característicamente a edad temprana infección diseminada y frecuentemente fatal causada principalmente por *S. pneumoniae* y *S. aureus*, aunque ocasionalmente pueden presentar infecciones por *Salmonella*. Sin embargo, sin embargo en los que sobreviven con el tiempo la recurrencia y severidad de las infecciones se reduce con la edad, lo cual sugiere compensación por mecanismos inmunes adicionales.

WHIM es el anacronismo empleado para describir la combinación de verrugas (**W**arts), **H**ipogamaglobulinemia, **I**nfecciones bacterianas y **M**ielokatexis causada por mutaciones AD en *CXCR4* que controla el tráfico de leucocitos a la periferia. Se desarrolla frecuentemente en la adolescencia y las infecciones bacterianas afectan el tracto respiratorio, mientras las de piel son causadas por VPH con verrucosis cutánea extensa y cambios displásicos y mayor incidencia de enfermedad linfoproliferativa. Los pacientes presentan neutropenia que contrasta con la hiperplasia mieloide en médula ósea, pero los neutrófilos migran normalmente a la periferia durante las infecciones (mielokatexis). Hay linfopenia variable de LB con hipogamaglobulinemia y disfunción de LT. La **Epidermodisplasia Verruciforme (EV)** es causada por mutaciones AR en *EVER1* y *EVER2* que afectan queratinocitos y linfocitos y clínica-

mente se manifiestan por susceptibilidad aumentada a infecciones cutáneas por VPH del grupo B1 que pueden progresar a cáncer. Otros defectos genéticos asociados a susceptibilidad a VPH y VEB son las mutaciones en *RHOH* y *MST1*, descritos previamente.

Las mutaciones AR en *STAT2* afectan las respuestas dependientes de IFN α y IFN β en LT y LNK y se caracterizan porque predisponen a infecciones virales severas, particularmente a sarampión diseminado posvacunal. Por otra parte, las mutaciones AR en *MCM4* que codifica para la helicasa denominada “componente 4 del complejo de mantenimiento de minicromosomas” o *MCM4* involucrada en la replicación y reparación del ADN, inducen apoptosis y afectan la proliferación y diferenciación de los LNK resultando en ausencia congénita de estos, asociada a infecciones virales severas (VEB, HZV y VZV), falla adrenal y estatura corta. Finalmente, las mutaciones en *TLR3* (AD y AR), *UNC93B1* (AR), *TRAF3* (AD), *TRIF* (AD y AR) y *TBK1* (AD) afectan la inducción de los interferones α , β y λ en sistema nervioso central y fibroblastos causando a encefalitis por virus *H. simplex* tipo I (aunque raramente se reportan infecciones por virus de influenza) en ausencia de otras infecciones inusuales.

La *Candida* spp. es un comensal de las superficies mucosas en humanos, pero cuando hay compromiso inmune de diversa índole se producen infecciones mucocutáneas o sistémicas. El control de la candida en las mucosas depende de los mecanismos de inmunidad adaptativa dependientes de LT Th17, mientras el control de la invasión sistémica depende de mecanismos oxidativos y no oxidativos de células fagocíticas. La **Candidiasis Mucocutánea Crónica** o CMC se asocia a infecciones micóticas persistentes de la piel, mucosas y anexos causadas principalmente por *C. albicans*, con expresión clínica variable y es causada por mutaciones AR y AD en los genes que codifican para la subunidad alfa del receptor de IL17 (*IL17R α*) o la IL17F, respectivamente, mientras los pacientes con mutaciones en *ACT1* presentan además blefaritis, folliculitis y macroglosia. Adicionalmente, las mutaciones AD con ganancia de función en el factor de transcripción *STAT1* causan no solamente CMC sino también infecciones por otros hongos, bacterias y virus y también se asocian a autoinmu-

nidad y enteropatía. En contraste, las mutaciones AR en *CARD9* afectan la señalización mediada por los receptores de lectinas tipo C asociados a motivos ITAMs en receptores como los de Dectina 1 y 2 y Minclé causando candidiasis sistémica y dermatofitosis profundas que pueden llegar a ser fatales. Además como se mencionó previamente, la CMC hace parte del espectro clínico de varios defectos genéticos y fenocopias por autoanticuerpos contra IL-17 como en el Síndrome APECED. Finalmente, las mutaciones en *APOL-1* se asocian a mayor susceptibilidad a la tripanosomiasis.

La **asplenia congénita** es una anomalía que se asocia frecuentemente a anomalías congénitas que afectan la lateralidad como el **Síndrome de Ivemark** (30% de pacientes y con ID marginal) así como en otros síndromes como el de Pearson, Stormorken y Smith-Fineman-Myers, entre otros. En contraste la **asplenia congénita aislada** es rara y se debe a mutaciones AD en *RPSA* que codifica para la proteína ribosomal SA (componente de la subunidad menor del ribosoma) y se caracteriza por hipo o asplenia e infecciones bacterianas invasivas por gérmenes encapsulados.

30-IX SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

Corresponden a defectos genéticos que afectan proteínas críticas para el control de la respuesta inflamatoria, llevando característicamente a la aparición temprana de episodios recurrentes y periódicos de inflamación sistémica y serositis con elevación de reactantes de fase aguda, así como de otras manifestaciones clínicas con un espectro variable.

Los defectos que afectan la función del inflamosoma (también conocidos como **fiebres periódicas**) se caracterizan por episodios recurrentes de fiebre de aparición súbita asociados a rash, serositis (peritonitis y pleuritis), linfadenopatías y artritis, con elevación marcada de reactantes de fase aguda y leucocitosis en algunos casos, y que característicamente se dan en intervalos variables de tiempo separados por períodos libres de síntomas. Las mutaciones AR en *MEFV* causan **Fiebre Mediterránea Familiar (FMF)** con fiebre periódica que dura de 24 a 48 h, inflamación recurrente, vasculitis y enfermedad inflamatoria intestinal y mayor susceptibilidad a amiloidosis renal. En contraste,

las mutaciones en *MVK* (Mevalonato quinasa) causan el **Síndrome de Hiper IgD (SHIgD)** y las manifestaciones clínicas son similares pero con fiebre periódica que dura de 4 a 5 días con elevación de la IgD sérica y es rara la amiloidosis.

El gen *CIAS1* codifica para la criopirina del inflamosoma NLRP3, un sistema de “alarma” intracelular que al activarse promueve el procesamiento y secreción de IL1. Las mutaciones en este gen (así como en *NLRP12*) llevan a la activación constitucional del inflamosoma resultando en un espectro de tres presentaciones clínicas que generalmente aparecen a edad temprana con elevación persistente de reactantes de fase aguda. La primera es el **Síndrome Autoinflamatorio Familiar inducido por Frío** (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome o **FCAS**) se caracteriza por rash tipo urticaria con picos de fiebre <24 horas inducidos por la exposición al frío y acompañado frecuentemente de artralgias y conjuntivitis, mareos, cefalea, sed extrema y nauseas. El segundo es el **Síndrome de Muckle-Wells** exhibe manifestaciones clínicas similares aunque usualmente no son inducidas por frío; con el tiempo los pacientes desarrollan sordera, poliartritis y en algunos casos amiloidosis. El tercero es la **Enfermedad Inflamatoria Multisistémica Neonatal** (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease o **NOMID**) también denominada **Síndrome Neurológico, Articular y Cutáneo Infantil Crónico** (Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular syndrome o **CINCA**) que constituye el fenotipo más severo y se manifiesta en los primeros días de vida con fiebres recurrentes y rash generalizado tipo urticaria y signos de inflamación sistémica progresiva (conjuntivitis, uveítis, coqueítis), artropatía progresiva por displasia epifisiaria deformante y compromiso severo del sistema nervioso central (ventriculomegalia, atrofia cerebral, convulsiones, hipertensión intracraneana y retardo mental), como resultado de las meningitis asépticas principalmente.

El segundo subgrupo lo constituyen las **enfermedades autoinflamatorias no relacionadas con el inflamosoma** y el prototipo de éstas es el síndrome periódico asociado al receptor del TNF (**TRAPS**) causado por mutaciones AD en *TNFRSF1A* (subunidad p55 del receptor del TNF). En estos pacientes la fiebre dura de 1 a 3 semanas sin periodicidad estricta y hay serositis, rash,

compromiso ocular y mialgias por fascitis mono-cítica y aunque las fiebres suelen disminuir con la edad se puede desarrollar amiloidosis renal o enfermedad desmielinizante. Las mutaciones AR en *IL10*, *IL10RA* y *IL10RB* resultan en **Enfermedad Inflamatoria Intestinal** de aparición temprana caracterizada por enterocolitis severa con fistulización, abscesos perianales y foliculitis crónica. El **Síndrome de Blau** es causado por mutaciones AD en *NOD2/CARD15* y se presenta tempranamente como inflamación granulomatosa no caseificante crónica (artritis poliarticular), rash ictiosiforme y panuveitis con desarrollo de cataratas y glaucoma secundario, y 30% de los pacientes desarrollan enfermedad de Crohn. Por otra parte, el **Síndrome de Pioderma Gangrenoso, Acné Quístico y Artritis Piógena Estéril** (Piogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne o **PAPA**) es causado por mutaciones AD en *CD2BP1* que se manifiestan tempranamente como artritis, mientras las otras manifestaciones suelen ser episódicas y recurrentes hacia la segunda década de la vida. El **Síndrome de Majeed** es causado por mutaciones AR en *LPIN2* y se caracteriza por osteomielitis multifocal recurrente crónica asociado a anemia diseritropoyética congénita y dermatosis inflamatoria.

La deficiencia del antagonista del receptor de la IL1 (**Deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist** o **DIRA**) es causado por mutaciones AR en *IL1RN* que codifica para el antagonista del receptor de la IL-1, y se manifiesta como una enfermedad inflamatoria severa con presentación neonatal de pustulosis, inflamación articular y osteomielitis estéril multifocal y periostitis y lesiones en mucosa oral. Por el contrario **DITRA** se refiere a la deficiencia AR del antagonista del receptor de la IL-36 (*IL-36RN*) y se manifiesta como psoriasis pustular, al igual que las mutaciones AD en *CARD14* que resultan en psoriasis, y aunque el mecanismo patogénico es diferente en ambos defectos el resultado es la producción elevada de IL-8. Otros defectos asociados a autoinflamación incluyen el **Querubismo** por mutaciones AD en *SH3BP2* que resulta en degeneración ósea inflamatoria del maxilar inferior y la dermatitis neutrofílica atípica con lipodistrofia (**Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodistrophy** o **CANDLE**) por mutaciones AD en *PSMB8* así como la deficiencia de HOIL1. Finalmente, el

Síndrome PLAID (PLCg2 Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation) es causado por mutaciones AD en *PLCG2* y causa típicamente urticaria inducida por frío e infecciones recurrentes por hipogamaglobulinemia y autoinmunidad.

30-X DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO

Las deficiencias del complemento constituyen cerca del 2,5% de las IDP y son causadas por mutaciones en genes que codifican para las proteínas de las vías clásica, alterna y de las colectinas o las proteínas reguladoras de su activación. Prácticamente todas se heredan en forma autosómica codominante, con excepción de la deficiencia de properdina que es XL. Las alteraciones inmunes en las deficiencias del complemento son variables según el tipo de proteína comprometida.

Deficiencias de las proteínas de la vía clásica. Los defectos genéticos que afectan las proteínas C1, C2 y C4 se asocian clásicamente a enfermedades autoinmunes especialmente LES de aparición temprana el cual cursa con ANAs bajos y poco compromiso renal. Por su redundancia funcional la ausencia de éstas fracciones generalmente no predispone a infecciones recurrentes excepto en algunos pacientes. De las tres subunidades que conforman el C1 la deficiencia más común es la de C1q. La deficiencia de C2 no es muy sintomática (solo el 30% de los afectados sufre LES) pero los individuos heterocigóticos para mutaciones en este gen exhiben frecuencia mayor de enfermedades autoinmunes. La deficiencia del C4A o C4B también se asocia con enfermedades autoinmunes y los individuos que simultáneamente tienen deficiencia de C1q y C4 presentan la incidencia más alta de LES o enfermedades relacionadas (80 a 90%). La deficiencia del C3 se acompaña de alta morbilidad ya que en este factor confluyen las tres vías de activación del complemento y los pacientes presentan infecciones recurrentes causadas por *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* como bacteremia, septicemia, neumonía, meningitis y peritonitis de aparición temprana, y que tienden a diseminarse con facilidad. El 15 a 20% de los pacientes también presentan autoinmunidad como LES, vasculitis y glomerulonefritis membranoproliferativa.

Las deficiencias de C5, C6, C7, o C8 se manifiestan por episodios recurrentes de meningococemia, meningitis meningocócica o diseminación de las infecciones gonocócicas acompañada en algunos casos de manifestaciones autoinmunes tipo LES o fenómeno de Raynaud. La deficiencia de C9 es poco sintomática pero en varias partes del mundo es la deficiencia del complemento más frecuente, y se ha observado en donantes de sangre sin antecedentes infecciosos.

Dentro de las **deficiencias de las proteínas de la vía alterna** la más frecuente es la de la properdina y se manifiesta principalmente por infecciones fulminantes causadas por bacterias encapsuladas particularmente meningococo. Las **deficiencias de las proteínas reguladoras** pueden llevar a activación excesiva de este sistema y generar una enfermedad secundaria a la liberación funcional del factor. El **Angioedema Hereditario** resulta de mutaciones en *C1INH* que codifica para el inhibidor de C1 esterasa que es un inhibidor fisiológico de varias proteasas que mantienen la homeostasis del complemento (C1, C2 y C4), la coagulación (factor de Hageman, factor XIIIa, plasmina) y el sistema de contacto (quininas). Como resultado de la activación no inhibida del C1, el C2 y C4 se consumen rápidamente causando activación espontánea del sistema de contacto, con generación de bradiquinina a partir del quinínogeno de alto peso molecular. Los pacientes experimentan ataques recurrentes de angioedema no doloroso y no pruriginoso que frecuentemente afecta las extremidades, el tronco, la cara, las vísceras abdominales y el tracto respiratorio superior. El edema en la pared intestinal puede simular un abdomen agudo pero no se asocia con fiebre ni leucocitosis y puede haber obstrucción laríngea severa que puede ocasionar la muerte. No hay susceptibilidad anormal a las infecciones, pero la disminución crónica de C2 y C4 predispone al desarrollo de manifestaciones autoinmunes. Por otro lado, las deficiencias de Factor B (*CBF*), *CFHR1-5* y Trombomodulina (*THDB*) causan un **Síndrome de anemia hemolítica urémica (SAHU)**, mientras las deficiencias en Factor D (*CBD*), Properdina (*CFP*) y Factor I (*CFI*) causan susceptibilidad a infecciones bacterianas sistémicas particularmente por *Neisserias* (debido al consumo continuo del C3), aunque en algunos casos con manifestaciones tipo LES con

compromiso glomerular. Finalmente, las deficiencias de MASP1 y 2 afectan la activación de la vía de las lectinas causando mayor susceptibilidad a infecciones piógenas, mientras la deficiencia de Ficolina 3 (*FCN3*) resulta en ausencia de la activación del complemento por esta vía causando infecciones respiratorias y abscesos recurrentes.

30-XI FENOCOPIAS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Este grupo se ha agregado como producto de una comprensión creciente y más profunda de estas enfermedades que no son debidas a mutaciones de línea germinal, sino que resultan de mutaciones somáticas (MS) o de otros mecanismos tales como autoanticuerpos contra citoquinas o moléculas del sistema inmune, y que también conllevan a un estado de inmunodeficiencia con diferentes manifestaciones clínicas.

El primer subgrupo lo constituyen las fenocopias causadas por MS que resultan en síndromes linfoproliferativos o alteraciones hematológicas y neurológicas. Estas incluyen las MS en *TNFRSF6* que causan una variante de ALPS denominada **ALPS-SFAS**, clínica e inmunológicamente similar a ALPS. También está el **Síndrome Leucoproliferativo asociado a RAS (RAS-associated Autoimmune Leukoproliferative Syndrome o RALD)** debido a MS con ganancia de función en *KRAS* o *NRAS* y que se caracterizan clínicamente por esplenomegalia, linfadenopatías, citopenias autoinmunes y granulocitosis y monocitosis con linfocitosis de LB o aumento de LT-DN (*NRAS*). Este grupo también incluye la **Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)** que resulta de mutaciones somáticas en *CD55* (inhibidor de las convertasas del C3 y C5) y *CD59* (inhibidor de la inserción de C8 y C9) y que se presenta con tendencia elevada a la hemólisis intravascular crónica (por aumento en la susceptibilidad a la lisis mediada por complemento de los eritrocitos con disminución de la expresión del regulador CD46 o MCP proteína cofactor de membrana) y trombosis venosa de grandes vasos con polineuropatías.

El segundo subgrupo lo constituyen las fenocopias causadas por autoanticuerpos (AC) dentro de las cuales la más conocida es el **Síndrome de**

APECED, en el que la CMC es causada por AC contra las IL-17 y 22. No obstante, el resto de pacientes corresponden a individuos adultos sin antecedentes previos de ID (HIV negativos y sin linfopenia) y que exhiben una elevada susceptibilidad a infecciones severas y diseminadas por un amplio rango de microorganismos que incluyen micobacterias, *S. aureus*, *Salmonella*, VZV, *C. neoformans* y hongos, entre otros, y que se comportan como IDC causadas por AC neutralizantes contra IFN γ y GM-CSF e IL-6, así como manifestaciones no inmunes (proteinosis alveolar pulmonar por AC contra GM-CSF y angioedema adquirido por AC contra el C1h). Es probable que el estudio más detallado de este mecanismo de aumento de la susceptibilidad a infecciones en adultos pueda explicar otros fenotipos infecciosos en individuos aparentemente inmunocompetentes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Al-Herz W, et al.** Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiencies. *Frontiers in Immunology*. 5: 2-33, 2014.
- Conley ME, Casanova JL.** Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing. *Current Opinion in Immunology*. 30: 17-23, 2014.
- Chinen J, Notarangelo LD, Shearer WT.** Advances in basic and clinical immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 133(4): 967-976, 2014.
- Griffith LM, et al.** Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 133: 335-347, 2014.
- Browne SK.** Anticytokine autoantibody-associated immunodeficiency. *Annual Review of Immunology*. 32: 635-35, 2014.
- Parvaneh N, et al.** Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *Journal of Clinical Immunology*. 131: 314-323, 2013.
- Durandy A, Kracker S, Fischer A.** Primary Antibody Deficiencies. *Nature Reviews Immunology*, vol. 13 (7) pp. 519-33, 2013.
- Notarangelo LD.** Functional T cell immunodeficiencies (with T cells present). *Annual Review of Immunology*, vol. 31 pp. 195-225, 2013.
- Costa Carvalho B, et al.** Attending to Warning Signs of Primary Immunodeficiency Diseases Across the Range of Clinical Practice. *Journal of Clinical Immunology*. En prensa. 2013.
- Hausmann JS, Dedeoglu F.** Autoinflammatory diseases in pediatrics. *Dermatologic clinics*, 31 (3) pp. 481-494, 2013.
- Condino Neto A, et al.** Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*. En prensa, 2013.
- Casanova JL, L Abel.** The Genetic Theory of Infectious Diseases: A Brief History and Selected Illustrations. *Annual Reviews of Genomics and Human Genetics*, vol. 14 (1): 215-243, 2012.

María Teresa Rugeles López
Carlos Julio Montoya Guarín

Grupo Immunovirología, Universidad de Antioquia

31-I INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) se remonta al año 1981, cuando aparecieron los primeros reportes de adultos jóvenes afectados por una neumonía severa causada por el microorganismo oportunista *Pneumocystis carinii* (hoy conocido como *Pneumocystis jirovecii*) o afectados por sarcoma de Kaposi.

El primer aislamiento del HIV fue realizado en el año de 1983 por Barré-Sinoussi y colaboradores en el Instituto Pasteur de París, a partir de un ganglio linfático de un paciente con linfadenopatía generalizada persistente. Inicialmente fue denominado *virus asociado a linfopatía* (LAV), pero desde el año 1985 fue asignada la denominación universal de virus de inmunodeficiencia humana. Desde ese mismo año existen pruebas de laboratorio para tamizaje en la población general, las que detectan anticuerpos contra el HIV y que han permitido definir la magnitud de esta epidemia.

Hasta el momento, se estima que alrededor de 60 millones de personas se han infectado con este virus, y más de 30 millones de ellos han muerto a causa del sida. Según Onusida, a diciembre 31 de 2012 existían en el mundo cerca de 35,3 millones de personas vivas infectadas por el HIV (17,7 millones de mujeres adultas, y 3,3 millones de niños), de las cuales 2,3 millones se infectaron ese año, mientras que 1,6 millones fallecieron por sida en el mismo lapso de tiempo. En los países de América central y del sur existen alrededor de 1,5 millones de infectados por el HIV; en el año 2012 se presentaron 86.000 nuevas infecciones, mientras que fallecieron 52.000 infectados a causa del sida.

En Colombia, desde 1983 y hasta el 31 de diciembre de 2012, se han reportado un total de 95.187 casos confirmados de infección por HIV (74,6% hombres y 25,3% mujeres). En el año 2012 se diagnosticaron 8.196 casos nuevos de infección por el HIV, de las cuales 72,2% correspondían a hombres y 27,8% a mujeres. Se han hecho muchos esfuerzos para la adecuación de estos datos, con estudios que arrojaron para 2012 un valor de prevalencia general de 0.50%, con un cálculo de 122.127 personas actualmente infectadas con HIV en este país. La diferencia entre lo reportado y lo estimado se debe principalmente a que muchas personas infectadas aún no acceden al diagnóstico por múltiples razones.

31-II GENERALIDADES DEL HIV

Origen de la infección por el HIV

El HIV pertenece al género lentivirus, subfamilia orthoretrovirinae, familia retroviridae. Se han descrito 2 tipos del HIV, denominados HIV-1 y HIV-2; estos virus se originaron a partir de la transmisión de lentivirus de primates no humanos, conocidos como SIV, en un fenómeno denominado zoonosis. El HIV-1 se originó del SIV que infecta la especie de chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* (SIVcpz), mientras que el HIV-2 se originó del SIV aislado de los Sooty mangabeys (SIVsm).

La infección por el HIV-1 es la más prevalente en todo el mundo, mientras que la infección por el HIV-2 está restringida, aunque no en forma exclusiva, al oeste de África. Teniendo en cuenta que estos animales eran frecuentemente utilizados como alimento en África, o capturados para comerciali-

zarlos como mascotas o animales de atracción en circos y zoológicos, se asume que durante el corte y la preparación de la carne, o durante la lucha para su captura, se dio la transmisión accidental desde los primates a los humanos. El HIV-1 y el HIV-2 solo causan enfermedad en los humanos, siendo estos virus no patogénicos en los primates.

En este capítulo se hará énfasis en todo lo relacionado con la infección por el HIV-1; sin embargo, se harán explícitas las diferencias con el HIV-2, cuando se considere necesario.

Clasificación y estructura del virus

Se asume que el SIVcpz fue transmitido a la población humana en 4 ocasiones diferentes, dando origen a los grupos antigénicos mayores del HIV-1: M, N, O y P. Los virus del grupo M son los que predominan en la pandemia y este grupo está dividido en los siguientes 9 subtipos genéticos o "cladas": A, B, C, D, F, G, H, J y K. El subtipo C es el más prevalente en todo el mundo, mientras que en Colombia prevalece el subtipo B. Además,

alrededor del mundo ya se han caracterizado más de 48 formas recombinantes del subtipo M del HIV-1, posiblemente originados por la infección de sujetos con más de un subtipo del HIV simultáneamente.

La partícula viral es esférica, de unos 100 a 150 nm de diámetro, con tres estructuras superpuestas (figura 31-1), la envoltura, una matriz esférica y una cápside icosaédrica que contiene dos copias de RNA lineal de cadena sencilla, de sentido positivo, de aproximadamente 10 kilobases (kb) de largo, las cuales están asociadas con proteínas virales y celulares.

El genoma del HIV-1 contiene en total 9 genes (figura 31-2) que dan origen a 15 proteínas virales maduras funcionales, los cuales están rodeados por dos secuencias LTR. El 5' LTR contiene las secuencias promotoras de la replicación viral y el 3'LTR contiene la señal de poliadenilación. Los tres genes principales, *gag*, *pol* y *env*, codifican para los componentes estructurales y funcionales de la partícula viral; tres genes reguladores, *tat*, *rev* y *nef* y tres genes accesorios, *vif*, *vpr* y *vpu*, (*vpx* en HIV-

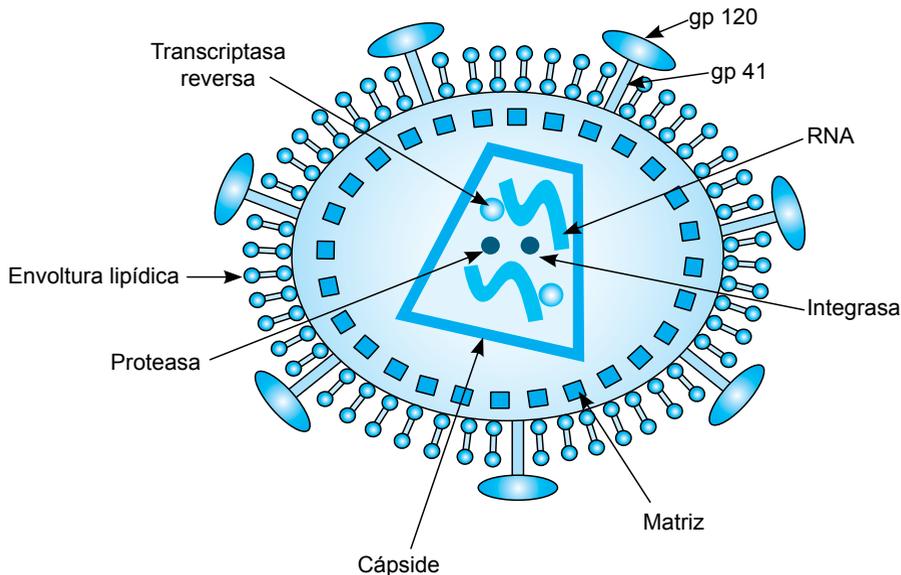


Figura 31-1. Estructura del HIV-1. En un virión maduro se observan todos los componentes estructurales del HIV-1: la envoltura lipídica proveniente de la membrana celular; las glicoproteínas de envoltura gp120 y gp41; la matriz constituida por la proteína p17; la cápside formada por p24 y la nucleocápside con p6/p7; dos moléculas lineares de RNA, y las enzimas transcriptasa inversa, proteasa e integrasa.

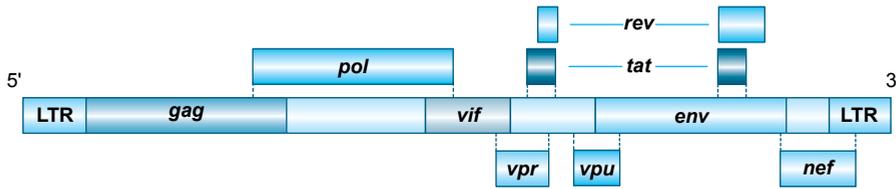


Figura 31-2. Estructura genómica del HIV-1. Organización de los genes estructurales (*pol*, *gag*, *env*), los genes reguladores (*tat*, *rev*, *nef*) y los genes accesorios (*vpr*, *vpu*, *vif*) del HIV-1. Varios de los marcos de lectura de estos genes se traslapan entre sí.

2), codifican para otras proteínas que promueven la replicación viral y favorecen el proceso de evasión de la respuesta inmune.

El gen *env* codifica para una proteína precursora de 160 kDa (gp160), a partir de la cual se producen las proteínas gp120 y gp41. La gp120 es la glicoproteína que se encuentra en forma de trímeros en la cara externa de la envoltura, mientras que la gp41 es una proteína transmembrana unida en forma no covalente a la gp120. Tanto gp120 como gp41 participan en el proceso de entrada del virus a la célula blanco.

El gen *gag* codifica para la poliproteína precursora p55 (PrGag), a partir de la cual se generan las proteínas de la cápside (CA, p24), matriz (MA, p17), la nucleocápside (NC, p7) y otros productos como p6, p2 y p1. La proteína p24 da forma a la cápside que recubre las dos moléculas de RNA y da la estabilidad estructural al virión. La p17 está ubicada entre la cápside y la envoltura viral, generando una red donde se ubican proteínas virales y celulares que participan en la formación del complejo de preintegración. La p7 es una proteína de unión al RNA viral, que se requiere para el empaquetamiento del ácido nucleico viral. La proteína p6 participa en la liberación del virión, y en la incorporación de la proteína viral Vpr. A los productos p2 y p1 no se les ha descrito una función específica.

Durante el proceso de traducción, también se genera una proteína precursora Gag/Pol (pr170), a partir de la cual se producen las siguientes enzimas virales: la p11 ó proteasa, que corta los precursores proteicos durante el ensamblaje, permitiendo la maduración de la partícula viral; la p32 ó integrasa, que favorece la inserción del DNA viral en el genoma celular, y la p66/51 ó transcriptasa inversa

que permite la polimerización de una cadena de DNA a partir del RNA viral.

Las proteínas Tat y Rev son esenciales para la replicación viral; Tat promueve la transcripción del DNA proviral, favoreciendo la elongación del RNAm, mientras que Rev facilita el transporte extranuclear de los RNAm para que puedan ser traducidos en los ribosomas. La proteína Nef promueve la evasión de la respuesta inmune, interfiriendo con procesos como la activación de linfocitos T y mediante la regulación negativa de la expresión de las moléculas CD4, CD25 y del CMH en la membrana celular.

Las proteínas Vpr, Vpu y Vif modulan la degradación de proteínas celulares. La proteína Vpr detiene la célula en la fase G2 del ciclo celular, para aumentar la progenie viral; además, esta proteína hace parte del complejo de preintegración y promueve el transporte del DNA viral hacia el núcleo. Vpu es una proteína presente en el HIV-1 pero no en el HIV-2; promueve la degradación de la molécula CD4 y la liberación de las partículas virales. Vif promueve la degradación de APOBEC3G y APOBEC3F, proteínas celulares con potencial antirretroviral.

Ciclo replicativo del HIV

El proceso de replicación viral incluye las siguientes etapas (figura 31-3): 1-3) unión de la partícula viral a los receptores de la célula, y fusión de la envoltura viral con la membrana celular; 4) entrada de la cápside y liberación del genoma viral al citoplasma; 5) síntesis del DNA copia; 6) transporte al núcleo de este DNA e integración en el genoma de la célula hospedera; 7) transcripción del RNA viral, exportación al citoplasma y síntesis de las proteínas virales; 8) ensamblaje del virión y

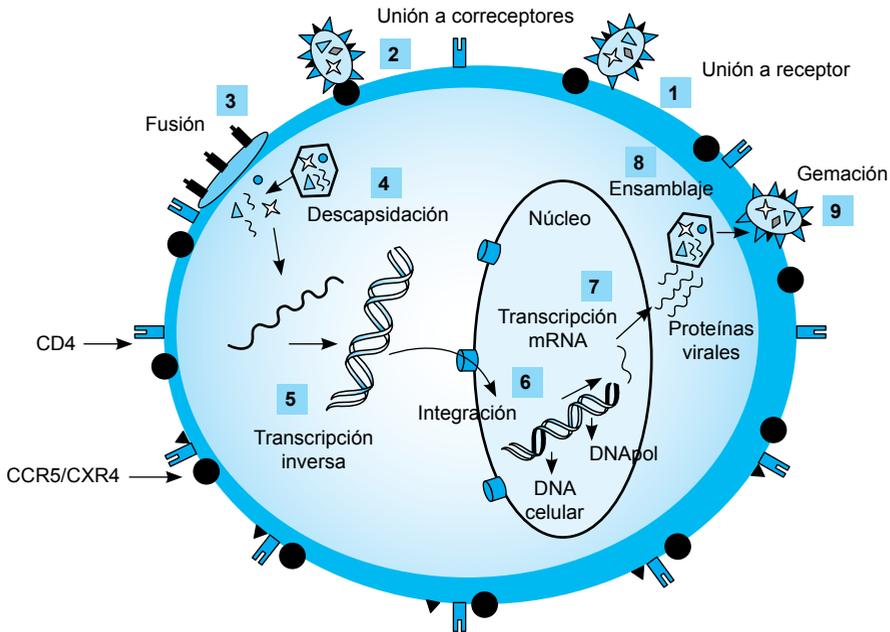


Figura 31-3. Ciclo replicativo del HIV. (1) La interacción inicial ocurre entre la gp120 y el receptor de membrana celular CD4; (2) esta interacción induce un cambio conformacional en la gp120 que posibilita la interacción entre la gp41 con los correceptores celulares CXCR4 ó CCR5; (3) el virus se fusiona con la célula y permite el ingreso de la cápside al citoplasma; (4) se da un proceso de descapsidación y se liberan las proteínas y el genoma viral; (5) ocurre la transcripción inversa generando el cDNA viral; (6) el cual es transportado hasta el núcleo donde se integra con el genoma celular; (7) como resultado de la activación celular se inicia la transcripción de los genes virales y la síntesis de las distintas proteínas; (8) el ensamblaje de la nueva partícula viral ocurre en el citoplasma; (9) por último, el virus gema de la célula y termina su proceso de maduración.

salida por gemación de las partículas virales, y 9) maduración final de los viriones.

Adhesión y fusión. El proceso inicia con la unión de la proteína viral gp120 a la molécula CD4 de la célula blanco; esta interacción induce un cambio conformacional en la gp120 que favorece su interacción con las proteínas celulares que actúan como correceptores virales, las moléculas CCR5 y CXCR4. Estas interacciones promueven la exposición de un motivo de fusión en la proteína gp41, induciendo la fusión de la envoltura viral con la membrana celular.

Ingreso de la cápside y liberación del genoma viral. La entrada de la cápside ocurre a través de

la membrana celular y no requiere la formación de endosomas. Una vez en el citoplasma, la cápside es degradada y se libera el genoma viral con las proteínas asociadas.

Transcripción inversa. A partir del RNA viral, la transcriptasa inversa sintetiza la cadena complementaria de DNA (cadena negativa). El dominio RNasa H de la transcriptasa inversa degrada el RNA viral usado como molde, permitiendo que de nuevo la transcriptasa inversa sintetice la segunda cadena de DNA. El nuevo genoma viral permanece asociado con varias proteínas virales, conformando el complejo de preintegración; entre estas proteínas están la p17, Vpr, la integrasa y la transcriptasa inversa.

Transporte nuclear. Las proteínas que conforman este complejo tienen secuencias de localización nuclear que les permiten interactuar con proteínas de los poros de la membrana nuclear, facilitando su transporte al núcleo. Luego, la integración del DNA viral en el genoma de la célula hospedera se da por actividad de la integrasa viral. Aunque se considera que esta integración ocurre al azar, esta ocurre preferencialmente en genes que son transcripcionalmente activos. Al DNA viral integrado en el genoma celular se le conoce como provirus.

Transcripción del RNA viral y síntesis proteica. La transcripción del provirus depende de factores virales y celulares; factores de transcripción celulares como NF- κ B, NFAT y AP-1, entre otros, que se inducen durante la activación celular, reconocen sitios específicos en el 5'LTR para promover la transcripción viral. El transcrito primario que se produce es procesado para generar más de 30 RNAm virales, a partir de los cuales se traducen las proteínas Tat, Rev, Nef, las proteínas accesorias Vif, Vpr y Vpu y todas las proteínas estructurales y enzimas virales.

Ensamblaje y salida de partículas virales. Las poliproteínas precursoras Gag y Gag-Pol se asocian con los lípidos de la membrana celular, para iniciar el ensamblaje de las partículas virales. Las glicoproteínas de la envoltura viral también se asocian a la membrana celular, y el dominio citoplasmático de la gp41 se asocia con la proteína de matriz P17. La proteína p24 forma la cápside, mientras que la proteína p7 se asocia al RNA genómico. La gemación requiere de un dominio específico de la proteína p6, que promueve la generación de endosomas a través de los cuales se da el proceso de gemación. Durante este, el virión arrastra en la envoltura no solo las proteínas virales sino proteínas celulares, como moléculas de adhesión, CMH, ciclofilina A, entre otras.

Maduración de las partículas virales. La dimerización de los precursores de Gag activa la proteasa viral, que los corta para dar origen a las proteínas estructurales individuales y a las enzimas virales. Este proceso de maduración es

fundamental para que la partícula viral adquiera capacidad infecciosa, y ocurre durante la fase de gemación e inmediatamente después de la salida completa del virus.

Células blanco y tropismo viral

Las principales células blanco de la infección por el HIV son los linfocitos T CD4+, las células dendríticas, los monocitos y los macrófagos. El tropismo celular depende principalmente de la interacción de la proteína viral gp120 con la molécula CD4, y en particular con las moléculas correceptoras CCR5 y CXCR4; las cepas R5 son aquellas que usan preferencialmente las moléculas CD4 y CCR5, mientras que las cepas X4 usan CD4 y CXCR4. También existen cepas con tropismo dual, que como su nombre lo indica pueden usar cualquiera de las dos moléculas correceptoras, en conjunto con CD4. Las cepas R5 son la forma de transmisión primaria y predominan en la mayoría del tiempo de infección; las cepas X4 predominan en las fases avanzadas de la infección y su aparición se correlaciona con una disminución marcada de los linfocitos T CD4+ y la progresión hacia sida.

El HIV también puede entrar en las células de Langerhans y otras células dendríticas a través de las moléculas DC-SIGN y DC-SIGN-L. Aunque en estas células el HIV no se replica muy eficientemente, sí se pueden acumular viriones infecciosos que son transmitidos a linfocitos T CD4+ promoviendo la diseminación viral, particularmente en mucosas y nódulos linfoides regionales.

Muchas otras moléculas se han postulado como receptores alternos que permiten la entrada del HIV a diferentes subpoblaciones celulares, al menos en diferentes modelos de infección in vitro, como los receptores de manosa y los proteoglicanos de superficie celular. Sin embargo, su participación in vivo en la patogénesis de la infección por HIV está menos establecida. Es importante tener en cuenta que la dinámica de la replicación del HIV en los diferentes blancos celulares es muy variable. Los linfocitos T CD4+ son muy heterogéneos en el estadio de activación (células vírgenes versus efectores y de memoria); la transcripción inversa se puede dar en todas las células T CD4+, tanto en las que están activadas como en aquellas en reposo, pero la integración y producción de partículas virales solo se da si la célula recibe se-

ñales de activación, lo que es más notable en los linfocitos T CD4+ efectores.

Por otro lado, la dinámica de la replicación del HIV en los macrófagos y células dendríticas es diferente y mucho menor a la de los linfocitos T efectores activados, por lo que la producción de viriones y el efecto citopático también es menor, lo que lleva a que estas poblaciones celulares se conviertan en reservorios importante del HIV.

31-III INMUNOPATOGENÉNESIS DE LA INFECCIÓN POR EL HIV

Mecanismos de transmisión

La infección por el HIV se puede adquirir por vía parenteral, percutánea, mucosa (oral, genital, intestinal, conjuntival) y trasplacentaria, a través de diferentes mecanismos: la transfusión de sangre o hemoderivados contaminados con HIV, el uso compartido de jeringas y agujas contaminadas, los accidentes laborales con objetos cortantes o punzantes que estén contaminados con HIV viable, un trasplante de órganos provenientes de un donante infectado, las relaciones sexuales de diversos tipos (vaginal, anal, sexo oral), y desde una madre infectada con HIV al hijo a través de la placenta, durante el trabajo de parto o por la lactancia materna.

Muy escasos han sido los casos demostrados de transmisión del HIV debido a: la caída accidental de gotas contaminadas con sangre en la conjuntiva; por personal de la salud (ejemplo, por tratamientos odontológicos); por mordeduras humanas, por trasplantes y por acupuntura. No se han logrado demostrar casos de transmisión del HIV por besos sociales, saliva, lágrimas o sudor. Definitivamente, la infección por el HIV no se transmite por mosquitos, agua, alimentos, saludos de mano o abrazos.

De los mecanismos descritos, los más importantes para la transmisión del HIV son las relaciones sexuales, ya que se considera que más del 85% de las nuevas infecciones que tienen lugar diariamente son adquiridas por esta vía. Existen algunas diferencias regionales en la frecuencia de las infecciones que son adquiridas por los diferentes mecanismos, como por ejemplo en algunos países asiáticos y europeos donde la transmisión por agujas y jeringas contaminadas es muy importante. La evaluación sistemática de las unidades de sangre donadas, tanto para HIV como para otras enfermedades infecciosas, ha permitido controlar eficientemente la transmisión por trasfusiones y hemoderivados.

También es muy variable el riesgo de adquirir la infección por el HIV luego de la exposición por las diferentes vías (tabla 31-1); es muy alto luego

Tabla 31-1. Riesgo de adquisición del HIV según la vía de exposición.

Vía de exposición (*)	Riesgo por 10.000 exposiciones	Porcentaje de riesgo
Parenteral		
• Transfusión sanguínea	9.000	90
• Compartir jeringas	67	0,67
Percutánea		
• Accidente laboral	30	0,3
Mucosa		
• Sexo vaginal receptivo (mujer)	10	0,1
• Sexo vaginal penetrativo (hombre)	5	0,05
• Sexo anal receptivo (mujer o hombre)	50	0,5
• Sexo anal penetrativo (hombre)	6,5	0,065
• Sexo oral receptivo (j)	1	0,01
• Sexo oral penetrativo	0,5	0,005
• Gotas contaminadas en mucosa	0,1	0,001
De madre a hijo durante embarazo, parto y lactancia	1.000-3.500	10-35

*: El estimativo del riesgo asume que la fuente está infectada, y no hay uso de condón ni otro medio de protección

j: Se asume que el sexo oral se le practica a un hombre

de recibir una transfusión con sangre contaminada (90%), mientras que es muy bajo por la exposición de gotas contaminadas a través de una mucosa intacta (0.001%). Lógicamente, estos estimativos establecen un riesgo promedio, y para cada exposición también es muy importante considerar la carga potencial de virus a la cual la persona susceptible se expone (carga viral en plasma o en las secreciones genitales), la patogenicidad de los virus a los que se expone, así como la presencia de factores predisponentes que favorezcan la transmisión (otras infecciones de transmisión sexual, vaginosis bacteriana, estomatitis y úlceras orales, entre otros).

Infección aguda

Para explicar los sucesos que tienen lugar durante la infección con el HIV, se utilizará el modelo de la infección a través de la mucosa genital, la vía más frecuente de transmisión; sin embargo, y a pesar de que pueden existir algunas diferencias menores, la mayoría de eventos son muy similares y las consecuencias finales son prácticamente las mismas. El HIV debe pasar la barrera epitelial, y para ello generalmente aprovecha las abrasiones microscópicas que hay en esta barrera durante las relaciones sexuales. También, las células dendríticas pueden capturar el HIV localizado en la superficie genital utilizando las prolongaciones que son emitidas hacia esas cavidades.

Al atravesar la barrera epitelial, el HIV en el tejido asociado a la mucosa genital va a encontrar diferentes células que pueden ser blanco de la infección (macrófagos, células dendríticas, linfocitos T CD4+), en especial si existen procesos inflamatorios locales, células en las que el HIV va a hacer una primera ronda de replicación para generar viriones que viajan por los vasos linfáticos locales. Además, las células dendríticas expuestas al HIV van a madurar y a transportar el HIV a los ganglios linfáticos regionales. En esos ganglios, el HIV infecta las células T CD4+ de memoria efectora que expresan el correceptor CCR5 y realiza una nueva ronda de replicación; adicionalmente, como en ese microambiente existe presentación de antígenos del HIV y activación de células T CD4+ específicas que expresarán el correceptor CCR5, las mismas células de la respuesta adaptativa inicial contra este virus son utilizadas para la multiplica-

ción del HIV. Como producto de estas rondas iniciales de replicación, se generan muchos viriones que salen por los conductos linfáticos eferentes y van a circulación sistémica a través del conducto torácico, para dar origen a una primera viremia.

Durante esta diseminación inicial del HIV, éste se localiza en diferentes tejidos en los cuales encuentra células blanco para su replicación. Gracias a que el tejido linfoide asociado a las mucosas, en particular el GALT, contiene más del 60% de los linfocitos del organismo, y a que en el GALT la gran mayoría de ellos son células T CD4+ de memoria efectora, que expresan el correceptor CCR5, en este tejido tiene lugar la mayor replicación del HIV durante toda la evolución de la infección, con una expansión masiva del virus que origina una viremia intensa, la que puede ser detectada alrededor de 7 a 10 días después de la infección inicial.

Esta multiplicación masiva del HIV en el GALT lleva a la destrucción rápida del mayor reservorio de células T CD4+ de memoria efectora del organismo; particularmente, este tejido alberga las células Th17, linfocitos efectores fundamentales para mantener la homeostasia del tracto gastrointestinal, al producir factores solubles necesarios para la sobrevivencia y función de las células epiteliales intestinales, así como para el reclutamiento de neutrófilos y células dendríticas y la producción de péptidos antimicrobianos. La destrucción de las células Th17 en el GALT conduce a una severa alteración anatómica y funcional de la barrera de contención de la mucosa intestinal, de carácter casi irreversible pues su recuperación es muy limitada, una vez se instaura la respuesta inmune, independiente del control viral que se observe (figura 31-4). Fruto del daño en la barrera natural gastrointestinal, los microorganismos comensales y sus productos empiezan a pasar a los ganglios peritoneales y a la circulación sistémica (translocación microbiana); en los tejidos, los patrones moleculares de esos microorganismos son reconocidos por los receptores presentes en las células de la inmunidad innata y adaptativa, generando las señales que llevan a un estado general de activación persistente y anormal del sistema inmune (hiperactivación inmune) que tiene efectos deletéreos adicionales.

Después de estas rondas iniciales de replicación del HIV y de la gran cantidad de viriones

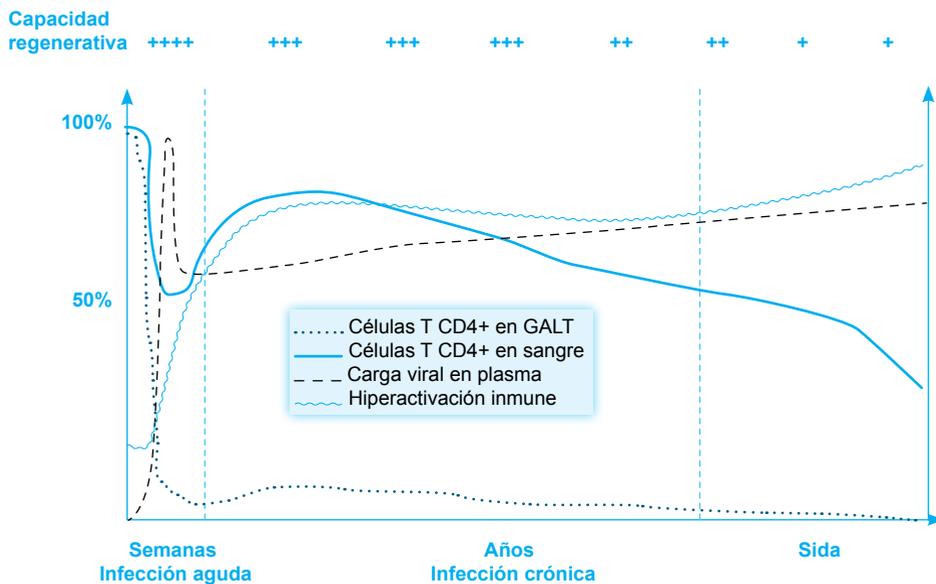


Figura 31-4. Evolución de los parámetros inmunológicos y virológicos durante la progresión de la infección por el HIV.

31

generados, y en ausencia de una respuesta inmune adaptativa neutralizadora, muchos virus se diseminan y localizan en los diferentes compartimentos del organismo; en algunos de ellos, la presencia de células blanco con capacidad replicativa dará origen a nuevas rondas locales de multiplicación, mientras que el ingreso del HIV a células en reposo o sin actividad transcripcional permitirá el establecimiento de los reservorios, células en las cuales el virus está en estado latente o con muy baja replicación, y que constituyen actualmente la principal barrera para impedir la curación de esta infección.

Durante esta fase inicial de infección, el sistema inmune desarrolla sus mecanismos efectores para tratar de controlar el HIV. Las células de la inmunidad innata, con la ayuda del complemento, pueden fagocitar y destruir localmente algunos virus; sin embargo, algunas de ellas son también blanco de la infección o actúan como *caballos de Troya*, transportando el HIV a los ganglios linfáticos regionales. En este lugar, se inicia la respuesta inmune adaptativa que, como se explicó anteriormente, tiene la limitación que las células T CD4+ específicas para el virus que se están acti-

vando y proliferando, son a la vez blancos ideales para la infección y expansión del HIV. De todos modos, en un ambiente de alta proliferación celular, muchas células T CD4+ específicas para el HIV pueden escapar a la infección y colaborar en el desarrollo de una respuesta adaptativa humoral y celular que intenta controlar la infección; producto de ello, entre una y dos semanas después de la infección inicial se aprecia la aparición de anticuerpos en circulación y de linfocitos T CD8+ citotóxicos que intentan neutralizar la infección de nuevas células y destruyen aquellas ya infectadas, respectivamente.

El establecimiento de esta respuesta adaptativa, en particular la respuesta de células T CD8+ citotóxicas, permite un control parcial de la replicación viral que se traduce en una recuperación transitoria del recuento de linfocitos T CD4+ en sangre periférica y una disminución en la carga viral plasmática (figura 31-4). El grado de control logrado por la respuesta inmune en este momento (denominado *set point*) es un factor pronóstico muy importante, y está directamente relacionado con la velocidad de progresión de la infección hacia el sida.

Infección crónica

En alrededor del 80 al 90% de los individuos infectados con el HIV, la respuesta inmune que se genera durante la fase aguda logra controlar parcialmente la replicación viral, pero no es suficiente para eliminar todas las células infectadas ni erradicar del organismo este virus; por lo tanto, se establece una infección crónica, lentamente progresiva, que va causando un deterioro gradual del sistema inmune y finaliza con la etapa avanzada, o sida, en un promedio de 8 a 10 años (progresión típica). Sin embargo, en algunos individuos la multiplicación del virus persiste a un nivel alto y el deterioro del sistema inmune es más acelerado, terminando en la fase de sida en unos pocos años, patrón de evolución conocido como progresión rápida (5 a 10% de los infectados con el HIV). En otro pequeño porcentaje de infectados con el HIV, un virus de replicación ineficiente, o el desarrollo de una respuesta inmune eficaz, o algunos factores genéticos que oponen resistencia a la progresión de la infección, determinan que la enfermedad tenga una evolución muy lenta o no exista progresión hacia el deterioro clínico e inmunológico, configurando otro patrón que se denomina progresión lenta o no progresión (otro 5 a 10% de los infectados con el HIV). Los individuos infectados con el HIV que logran mantener por períodos superiores a un año una replicación viral mínima, que se traduce en valores de carga viral plasmática indetectable, se conocen como controladores elite y son de alto interés científico pues posiblemente desarrollaron una respuesta inmune adaptativa que es muy eficaz para mantener controlada la multiplicación del HIV en el organismo; este grupo eventualmente puede convertirse en progresores lentos o no progresores.

Desde el punto de vista inmunopatológico, la fase crónica de la infección por el HIV se caracteriza por una respuesta inmune incapaz de eliminar completamente las células infectadas y controlar la replicación viral, con la aparición de variantes virales que evaden esa respuesta, y que contribuyen al establecimiento de un estado inflamatorio crónico, con hiperactivación inmune y deterioro progresivo de los órganos linfoides. El escape de HIV a la respuesta inmune se logra por varios mecanismos, agrupados en aquellos debidos a las mutaciones y los que son independientes de ellas.

Escape por mutaciones virales. Una de las causas para que la respuesta inmune controle solo parcialmente la replicación del HIV, radica en la alta mutabilidad intrínseca de este virus. La transcrita inversa del HIV no tiene acción exonucleasa, lo que le impide corregir los errores que se cometen al momento de adicionar nucleótidos complementarios en la cadena de DNA que está sintetizando; de esta manera, se calcula que en cada ronda de replicación del virus, existe al menos una mutación por cada molécula de DNA que se genere. La capacidad para evadir la respuesta inmune que exhiben las nuevas variantes mutadas les da una ventaja considerable sobre las demás variantes circulantes, lo que lleva a un recambio completo de la población viral en pocas semanas, desde cepas susceptibles a la respuesta inmune hacia cepas mutantes resistentes.

Escape por mecanismos constitutivos. El HIV tiene otras estrategias de evasión de la respuesta inmune; la proteína viral Nef regula negativamente la expresión de las moléculas del CMH clase I en la superficie de las células infectadas, lo que conlleva a un menor reconocimiento de ellas por los linfocitos T CD8+. Otro mecanismo es la destrucción de los linfocitos T CD4+, células necesarias para establecer la respuesta inmune adaptativa; la eliminación de estas células produce una grave alteración en la maduración de los linfocitos T CD8+ y en la producción de anticuerpos neutralizantes de alta afinidad.

Mecanismos de daño inmune. Durante la fase crónica de la infección por el HIV existe una multiplicación viral persistente, en una magnitud que depende de la efectividad de la respuesta inmune para destruir células infectadas y controlar la replicación viral. Este nivel de respuesta, en su mayoría dependiente de la actividad de las células citotóxicas, conlleva a una destrucción gradual de los linfocitos T CD4+, y de otras células como las dendríticas, los macrófagos y los monocitos. También, en las células con una alta replicación viral, la gemación masiva por la alta producción de viriones tiene un efecto citopático, pues la maquinaria de reparación celular es insuficiente ante una salida masiva de viriones.

También existen otros mecanismos de destrucción gradual del sistema inmune, como la activación inmune generalizada, debida en parte a la translocación microbiana, que genera una apoptosis acelerada de las diferentes subpoblaciones de linfocitos. De otro lado, se sabe que muchas de las proteínas del HIV tienen la capacidad de afectar negativamente la función y supervivencia de las células del sistema inmune, no solo aquellas infectadas si no todas las células vecinas en un microambiente de replicación viral. Finalmente, con el avance de la infección se presenta un cambio en el tropismo de los virus generados día a día, de manera que empiezan a aparecer variantes del HIV que utilizan el correceptor CXCR4 (cepas X4), las cuales se asocian a un deterioro más acelerado del sistema inmune; parte de esta característica se debe a su capacidad para estimular la formación de sincitios en los que quedan atrapadas muchas células T CD4+ no infectadas que se tornan disfuncionales y mueren por apoptosis.

Activación inmune en la infección por HIV. La activación crónica del sistema inmune tiene un papel central en la patogénesis de la infección por el HIV, de manera que hoy se considera como un predictor más fiel del curso de la infección por el HIV que el recuento de células T CD4+ o la carga viral. Gran parte de esta hiperactivación inmune se debe a la presencia de microorganismos comensales y sus productos, que han invadido la circulación y se han diseminado al verse afectada la integridad de la mucosa intestinal. Además, se estima que la persistencia de múltiples variantes virales, que retan al sistema inmune, también contribuye en un porcentaje importante al mantenimiento de este fenómeno patológico.

La activación inmune es inespecífica y se observa en prácticamente todas las subpoblaciones de leucocitos; se ha asociado a eventos fisiopatológicos tan importantes como la alta producción de citocinas proinflamatorias y de interferones tipo I, la fibrosis del hígado y de los órganos linfoides primarios y secundarios, inadecuada presentación antigénica por células dendríticas y macrófagos, la anergia de las células T CD4+ y CD8+, inducción de apoptosis mediada por las moléculas TRAIL, DR5, Fas y Fas ligando, y pérdida acelerada de los linfocitos T CD4+.

A causa de la hiperactivación, los linfocitos T adquieren un fenotipo molecular y funcional que característicamente se observa en los ancianos, fenómeno conocido como senescencia inmune, que se asocia con baja capacidad proliferativa, funcional y corta vida.

Alteraciones en la inmunidad innata y adaptativa. Pese a que la infección por el HIV activa la respuesta inmune, en la gran mayoría de los individuos crónicamente infectados la enfermedad progresa y destruye las células del sistema inmune y los órganos linfoides, lo que conduce inevitablemente al sida. La inmunodeficiencia observable durante la evolución de la infección crónica por el HIV es de tipo combinado, es decir que compromete tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa, y tanto los mecanismos efectores humorales como los celulares (tabla 31-2).

Las células T reguladoras también se encuentran afectadas en la fase crónica de la infección por el HIV; se ha definido un aumento en la frecuencia y función de estas células en diferentes tejidos con replicación viral; si bien esto se puede entender como un intento para controlar la hiperactivación inmune, se piensa que tiene consecuencias deletéreas al afectar negativamente el desarrollo de una respuesta eficaz contra el mismo HIV, además de entorpecer el desarrollo de respuestas anti tumorales y antiinfecciosas.

Alteración de los órganos linfoides. Varios factores contribuyen a la destrucción progresiva de los órganos linfoides primarios y secundarios durante la fase crónica de la infección por el HIV. El estado proinflamatorio crónico debido a la activación inmune anormal, hace que se generen citocinas como el TGF-beta que estimulan la fibrosis de los órganos linfoides. Además, la apoptosis acelerada en estos órganos afecta también células esenciales para el desarrollo y maduración de los linfocitos T y B, como las células epiteliales del timo y las células dendríticas foliculares, respectivamente. Por lo anterior, se compromete gradualmente la capacidad regenerativa de los órganos linfoides en el infectado por el HIV (figura 31-4), por lo que muchos de ellos no presentan una adecuada reconstitución del sistema inmune, aún después de recibir por largo tiempo una terapia antirretroviral

Tabla 31-2. Alteraciones cuantitativas y funcionales en la inmunidad innata y adaptativa durante la infección por el HIV

Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Número reducido de células dendríticas mieloides y plasmacitoides	Disminución en el número y función de las células T CD4+
Defectos en la presentación antigénica por las células dendríticas y los macrófagos, con baja expresión de moléculas coestimuladoras como CD80, CD86	Células T CD8+ citotóxicas disfuncionales
Respuesta anormal de las células NK, con una inadecuada expresión de receptores KIR	Activación crónica de células T CD4+ y CD8+
Baja expresión de perforina en los gránulos de las células citotóxicas de los tejidos linfoides	Disminución en la respuesta proliferativa ante antígenos, aloantígenos y mitógenos con expresión anormal de moléculas de superficie: CD28, CD25
Número reducido de células iNKT	Regulación alterada de la red de citoquinas: - Aumento de citoquinas proinflamatorias - Respuesta Th1 disminuida - Aumento en respuesta Th2
Baja respuesta quimiotáctica y explosión respiratoria anormal en los neutrófilos	Producción anormal de anticuerpos: - Hipergamaglobulinemia - IgE sérica aumentada - Respuesta ineficiente de anticuerpos específicos - Producción anormal de autoanticuerpos

supresora de la replicación viral. Este deterioro de los órganos linfoides se considera hoy uno de los eventos patológicos más graves derivados de la infección crónica con el HIV, y ha estimulado el desarrollo de estrategias para la detección oportuna de la infección y el inicio temprano de los medicamentos antirretrovirales, de manera que se logre la mejor restauración del sistema inmune al evitar estos cambios irreversibles.

31-IV EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR HIV

Infección aguda

Luego de la infección inicial, entre 1 y 4 semanas se pueden presentar las primeras manifestaciones como un conjunto de signos y síntomas denominados síndrome retroviral agudo; estas manifestaciones son variables, pueden no existir hasta en un 50% de los infectados por el HIV, y en aquellos que se presentan, duran entre 1 y 3 semanas. Por lo general, al finalizar este período casi todos los individuos ya han hecho la seroconversión y pueden ser detectados por las pruebas serológicas presuntivas.

Los signos y síntomas observados en los pacientes con síndrome retroviral agudo son los si-

guientes: fiebre persistente (96%), adenopatías (74%), faringitis (70%), brote cutáneo (70%); mialgias (54%); diarrea (32%); cefalea (32%); náuseas y vómito (27%); hepatoesplenomegalia (14%); pérdida de peso (13%); candidosis orofaríngea (12%) y síntomas neurológicos (12%; puede incluir meningitis aséptica, meningoencefalitis, neuropatía periférica, parálisis facial, síndrome de Guillain-Barré, neuritis braquial, discapacidad cognitiva o psicosis).

Infección crónica

Durante la fase crónica de la enfermedad, la mayoría de los infectados por el HIV tiene lo que se denomina una *latencia clínica*, etapa en la cual no existen síntomas relacionados con una inmunodeficiencia severa; sin embargo, pueden presentarse otras manifestaciones no definitorias de sida o algunas relacionadas con alteraciones en la regulación inmunológica. En esta fase, la evolución de los infectados se controla por el seguimiento clínico y la determinación periódica del recuento de los linfocitos T CD4+ en sangre periférica y de la carga viral en el plasma. Después de establecido el “*set point*”, estos parámetros tienden a ser relativamente estables, y se considera esperable una

disminución de cerca de 50 células T CD4+ por año. Sin embargo, pueden existir cambios mayores o súbitos en estos dos parámetros debido a coinfecciones (hepatitis B, tuberculosis) o a procesos infecciosos agudos transitorios u otros estímulos de la inmunidad (gripe, neumonía, vacunación, entre otros).

Como una ayuda para controlar la evolución clínica de los infectados por el HIV, los CDC de Atlanta establecieron hace más de 20 años unos parámetros de clasificación, definidos por categorías de acuerdo con el recuento (y/o porcentaje) de las células T CD4+ y con las manifestaciones clínicas (ver tabla 31-3). Como se puede ver, en ocasiones se dice erróneamente que la fase crónica de la infección por el HIV es asintomática, cuando lo que en realidad se quiere dar a entender es que las enfermedades definitorias de sida, que revelan una inmunodeficiencia muy severa y compleja, solo son características de las fases avanzadas de la enfermedad. Por eso, en muchos pacientes “asintomáticos” es común encontrar una linfadenopatía persistente generalizada que indica replicación activa del HIV en los ganglios linfáticos, infecciones como candidosis oral y herpes zóster, y manifestaciones de inadecuada regulación inmune como la trombocitopenia y anemias hemolíticas.

Las manifestaciones clínicas consideradas en la categoría B incluyen condiciones que no pertenecen a la categoría C, y que: i) son atribuibles a la

infección por el HIV o indican un defecto en la inmunidad mediada por la respuesta celular adaptativa, ii) o que se considera que tienen un curso clínico anormal o un manejo complicado por la infección HIV. Se consideran de esta categoría: la angiomatosis baciliar; la candidosis orofaríngea; la candidosis vulvovaginal persistente o que no responde adecuadamente a los antimicóticos orales; la displasia moderada a severa y el carcinoma in situ del cuello uterino; los síntomas constitucionales como fiebre y diarrea de más de un mes de duración; leucoplasia vellosa oral; más de dos episodios de herpes zóster o un episodio que comprometa más de un dermatoma; púrpura trombocitopénica idiopática; listeriosis; enfermedad inflamatoria pélvica, en especial si se complica con un absceso tubo-ovárico; neuropatía periférica.

Todo lo anterior indica que, en realidad, luego de la infección aguda por el HIV existe un complejo espectro de manifestaciones clínicas, desde leves hasta severas, que está directamente relacionado con el tiempo de evolución de la enfermedad y con el grado de destrucción del sistema inmune, reflejado por el recuento de los linfocitos T CD4+ en sangre periférica (tabla 31-4). En este sentido, es importante dejar claro que hoy en día la infección por el HIV es considerada como una **enfermedad multisistémica**, y no solo una infección caracterizada por la destrucción progresiva de los linfocitos T CD4+ con inmunodeficiencia severa.

Tabla 31-3. Clasificación de la infección por el HIV.

Categoría según el recuento de linfocitos T CD4+	Categorías clínicas (j)		
	A Asintomático, LPG, o infección aguda por HIV	B Sintomático (no A ni C)	C (*) Enfermedades definitorias de sida
Mayor a 500 células / uL (> a 29%)	A1	B1	C1
Entre 200 y 499 células / uL (14% a 28%)	A2	B2	C2
Menor a 200 células / uL (< a 14%) (*)	A3	B3	C3

LPG: linfadenopatía persistente generalizada.

* Todos los pacientes clasificados en las categorías A3, B3, C1, C2 y C3 se consideran en la fase avanzada de la infección o sida.
j: En la evolución de la infección por el HIV, cada paciente será clasificado en el mayor estadio clínico y en el peor estadio de recuento de linfocitos T CD4+, como una forma de tener siempre presente el mayor grado de deterioro clínico e inmunológico que fue alcanzado.

Tabla 31-4. Complicaciones de la infección por HIV según el recuento de LT CD4+.

Recuento de células T CD4+	Complicaciones infecciosas	Complicaciones no infecciosas
Mayor de 500 células / uL	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome retroviral agudo Vaginitis candidiásica 	<ul style="list-style-type: none"> Linfadenopatía persistente generalizada Síndrome de Guillain-Barré Miopatía Meningitis aséptica
Entre 200 y 499 células / uL	<ul style="list-style-type: none"> Neumonía neumocócica y por otras bacterias Tuberculosis pulmonar Candidosis orofaríngea Herpes zóster Criptosporidiosis autolimitada Sarcoma de Kaposi Leucoplasia vellosa oral 	<ul style="list-style-type: none"> Displasia anal y cervical Cáncer anal y cervical Linfoma de células B Linfoma Hodgkin Neumonitis intersticial linfoide Mononeuropatía múltiple Anemia Púrpura trombocitopénica idiopática
Menor de 200 células / uL	<ul style="list-style-type: none"> Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Histoplasmosis y coccidioidomicosis diseminadas Tuberculosis miliar o extrapulmonar Leucoencefalopatía multifocal progresiva 	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de desgaste Neuropatía periférica Demencia asociada al HIV Cardiomiopatía Mielopatía vacuolar Polirradiculopatía progresiva Linfoma no Hodgkin
Menor de 100 células / uL	<ul style="list-style-type: none"> Herpes simple diseminado Toxoplasmosis Criptococosis Criptosporidiosis crónica Microsporidiosis Esofagitis candidiásica 	
Menor de 50 células / uL	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad diseminada por citomegalovirus Infección diseminada por <i>Mycobacterium avium</i> complex 	<ul style="list-style-type: none"> Linfoma primario del sistema nervioso central

Otros tejidos susceptibles al HIV. El HIV puede infectar otros linfocitos T que no expresan CD4 (los CD8+ o citotóxicos, las células T gama-delta), los linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, células NK, megacariocitos, células madres pluri-potenciales, promielocitos, células dendríticas foliculares, células del epitelio tímico y células endoteliales de la médula ósea. En el sistema nervioso se infectan por el HIV los astrocitos, la microglia, los oligodendrocitos, células de los plejos coroides, células ganglionares, y células del endotelio de la barrera hematoencefálica.

También se ha demostrado la infección del miocardio, las células tubulares renales, la membrana sinovial, el endotelio de los sinusoides he-

páticos, las células de Kupffer, los fibroblastos, las células del epitelio columnar, las células de Globet, las células enterocromafines, los fibroblastos de la pulpa dental y de los pulmones, las células adrenales, el trofoblasto, la retina, la próstata, los testículos, la uretra y las células epiteliales del cuello uterino, entre otras.

Consecuencia del compromiso de tan diversas células y tejidos, durante la fase crónica de la infección por el HIV se pueden encontrar manifestaciones hematológicas (anemia, púrpura trombocitopénica, neutropenia, linfomas), neurológicas (miopatía, mielopatía, polineuropatía desmielinizante, mononeuritis, neuropatías sensoriales, y trastornos neurocognitivos y motores), psiquiátricas (desórde-

nes bipolares, trastornos del sueño, delirio, depresión, y desorden obseso-compulsivo), intestinales (dolor abdominal recurrente, diarrea recurrente y crónica con malabsorción, pancreatitis y fibrosis hepática), renales (nefropatía asociada a HIV, glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, y nefropatía membranosa y) y cardiovasculares y pulmonares (cardiomiopatía dilatada, miocarditis, arteriosclerosis, enfermedad coronaria, neumonías recurrentes, enfisema temprano, neumonitis intersticial linfoide y la hipertensión pulmonar).

Fase avanzada de la enfermedad

La apoptosis acelerada de linfocitos por la activación inmune persistente y la destrucción de los

órganos linfoides primarios y secundarios, hacen que la capacidad regenerativa del sistema inmune se deteriore gradualmente, y avance el establecimiento de una inmunodeficiencia combinada hasta un estado severo, que impide controlar las infecciones previamente presentes en el organismo y aquellas nuevas que lo invaden. Además, se pierde la inmunovigilancia contra células propias que se tornan malignas, así como la tolerancia contra los antígenos propios.

En esta fase avanzada de la infección por HIV o sida, se encuentran las manifestaciones más graves de la enfermedad y agrupadas como enfermedades definitorias de sida (tabla 31-5). Debido a la severidad de la inmunodeficiencia, muchas in-

Tabla 31-5. Enfermedades definitorias de sida en adultos. La frecuencia fue establecida en 23.527 casos en adultos infectados con HIV, que presentaron estas enfermedades definitorias de sida; la suma de los porcentajes es superior al 100% debido a que algunos pacientes presentaban simultáneamente más de una enfermedad.

Enfermedades	Frecuencia (%)
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	38%
Síndrome de desgaste asociado a HIV: pérdida involuntaria de peso mayor del 10%, más diarrea crónica (más de dos deposiciones por día por más de 30 días), o debilidad crónica, o fiebre de origen desconocido mayor de 30 días	18%
Candidosis del esófago, tráquea, bronquios o los pulmones	16%
Sarcoma de Kaposi	7%
Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , pulmonar	7%
Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , extrapulmonar	2%
Enfermedad por Citomegalovirus: retinitis o de un órgano diferente a hígado, bazo o nódulos linfáticos	7%
Herpes simple con úlceras mucocutáneas crónicas de más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis	5%
Demencia asociada a HIV: discapacidad cognitiva y/o otra disfunción que afecte las actividades ocupacionales o de la vida diaria	5%
Criptococosis, extrapulmonar	5%
Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> o <i>M. kansasii</i> , diseminada o extrapulmonar	5%
Neumonía bacteriana recurrente (más de dos episodios en 1 año)	5%
Toxoplasmosis del cerebro u otro órgano interno	4%
Linfoma inmunoblástico	2,3%
Linfoma de Burkitt	0,7%
Linfoma primario del cerebro	0,7%
Criptosporidiosis crónica intestinal (diarrea mayor de 1 mes)	1,3%
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1%
Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar	0,9%
Cáncer de cuello uterino invasivo	0,6%
Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar	0,3%
Septicemia recurrente por Salmonella	0,3%
Isosporidiasis crónica intestinal, con diarrea mayor de 1 mes	0,1%

fecciones crónicas latentes se reactivan y muchos virus se tornan oncogénicos (herpes simple 8, Epstein Barr, HTLV-1, entre otros). La mortalidad en esta fase de la infección es muy alta, a menos que de manera urgente se instaure un tratamiento específico para la afección oportunista que compromete al paciente, y se complemente el manejo con el inicio oportuno y racional de la terapia antirretroviral.

31-V DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR HIV

Similar a otras infecciones virales, la infección por HIV se puede diagnosticar mediante pruebas virológicas o serológicas. El diagnóstico por pruebas virológicas incluye el aislamiento viral, la detección de proteínas virales y del RNA viral o la detección del DNA proviral (virus integrado). Las pruebas serológicas permiten tanto la detección de antígenos virales (prueba virológica) como de los anticuerpos anti HIV que se generan en respuesta a la infección.

Algunas de las pruebas de diagnóstico serológico para la detección de anticuerpos específicos anti HIV también se han implementado en saliva, orina, sangre total y en gotas de sangre colectadas en papel de filtro.

Aislamiento viral

Aunque el HIV se puede aislar a partir de muestras de plasma, la sensibilidad es mayor si se obtiene a partir de células mononucleares sanguíneas de los individuos infectados. Para ello, se realizan cocultivos utilizando células mononucleares de individuos sanos (que previamente fueron activadas) y las células de los pacientes; en el cocultivo, el HIV induce un efecto citopático evidente en las células del donante sano, caracterizado por la formación de sincitios o células multinucleadas; sin embargo, el crecimiento viral se confirma por la detección en el sobrenadante del cultivo de la proteína viral p24, o de la actividad de la transcriptasa inversa viral, mediante pruebas inmunoenzimáticas. La sensibilidad del aislamiento a partir de células mononucleares es mayor o igual al 95% cuando los pacientes infectados tienen un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 500 células/

uL, y disminuye a medida que el recuento de estas células aumenta.

Detección de ácidos nucleicos

Detección de DNA proviral. Por medio de una PCR cualitativa es posible detectar el DNA proviral en células mononucleares, amplificando secuencias conservadas de uno de los tres genes estructurales del HIV: gag, pol o env. La sensibilidad de las pruebas disponibles está en un rango entre el 96 y 99%. La mayor utilidad de esta prueba es en el diagnóstico en niños menores a los 18 meses y en adultos con exposición reciente de alto riesgo, en quienes las pruebas serológicas pueden dar resultados indeterminados.

Detección del RNA viral. Los ensayos que permiten la cuantificación de los niveles de RNA en plasma (carga viral) no están aprobados para el diagnóstico rutinario de la infección por HIV en adultos. Estas pruebas son utilizadas para el seguimiento de los pacientes cuya infección ya está confirmada, y en particular se utilizan para evaluar la respuesta a la terapia antirretroviral.

Existen varias pruebas basadas en la amplificación del RNA viral por PCR, que tienen un límite de detección inferior de 40 copias/mL, pero la precisión del ensayo disminuye cuando se tienen menos de 200 copias/mL. El límite superior de detección de estas pruebas puede llegar hasta 10.000.000 copias/mL. Las distintas pruebas tienen una sensibilidad del 100% y una especificidad alrededor del 97%. Las pruebas desarrolladas permiten detectar el HIV-1 del grupo M, y no son confiables para la detección de otros grupos de HIV-1 ni para la detección del HIV-2.

Pruebas serológicas

Detección de antígenos virales. El antígeno viral que se detecta frecuentemente es la proteína p24, mediante una prueba inmunoenzimática tipo ELISA. Esta prueba se utiliza particularmente para el diagnóstico de la infección aguda por el HIV, tiempo en el cual no ha ocurrido la seroconversión (aparición de anticuerpos anti HIV); en esta etapa de la infección, la detección de p24 tiene una sen-

sibilidad de aproximadamente 89% y una especificidad del 100%. Después de la seroconversión, la proteína p24 se une a los anticuerpos específicos, formando complejos inmunes que dificultan su detección y disminuye notablemente la sensibilidad.

Detección de anticuerpos anti HIV. En la mayoría de los casos, el diagnóstico de la infección por HIV se hace mediante la detección de anticuerpos específicos en suero. En los individuos recientemente infectados con el HIV, la seroconversión ocurre entre 6 y 12 semanas después de la exposición, y en un máximo de 6 meses ya hay seroconversión prácticamente en todos los individuos infectados (excepto los que tienen agamaglobulinemia). El diagnóstico por detección de anticuerpos se hace en dos etapas: i) mediante una prueba de tamizaje inicial, generalmente un inmunoensayo tipo ELISA y ii) una verificación de la positividad de los anticuerpos, generalmente mediante una prueba de western blot.

Las pruebas de ELISA que se han desarrollado varían considerablemente en especificidad y sensibilidad. Las de primera generación, utilizaban lisados virales como fuente de antígeno, con resultados falsos positivos usualmente en las mujeres multiparas. Las de segunda generación utilizaban antígenos sintéticos o recombinantes, con resultados falsos positivos por la reactividad contra antígenos de las bacterias o los hongos en los que se prepararon las proteínas virales. Las pruebas de tercera generación utilizaban como antígenos los péptidos y proteínas recombinantes de HIV, y detectaban todos los isotipos de anticuerpos circulantes, aumentando la sensibilidad y disminuyendo el tiempo de ventana inmunológica. Las pruebas de cuarta generación detectan en forma simultánea tanto proteínas virales (la p24) como anticuerpos de diferentes clases contra péptidos recombinantes, por lo que tienen una sensibilidad y especificidad demostrada de más del 99%.

Aún con el uso de pruebas presuntivas tipo ELISA con una especificidad tan alta como del 99.8%, el valor predictivo de un resultado positivo en una población de bajo riesgo puede ser solo del 70%, lo que hace necesario la realización de una prueba confirmatoria para poder excluir los falsos positivos. La prueba de western blot es el estudio confirmatorio de más amplio uso, ya que permite

la detección de anticuerpos específicos contra las principales proteínas virales, y tiene una especificidad del 100%. Los anticuerpos contra las proteínas Gag p17, p24 y p55 son los primeros en aparecer durante la seroconversión, y sus títulos van disminuyendo a medida que progresa la infección. Los anticuerpos contra las proteínas de envoltura gp160, gp 120 y gp41 aparecen posteriormente, y persisten hasta las fases avanzadas de la infección, mientras que los anticuerpos contra las enzimas virales son los que tardan más tiempo en aparecer.

Los criterios para la interpretación del western blot son variables: la Cruz Roja Americana exige para una prueba positiva la presencia de anticuerpos contra al menos una proteína codificada por cada uno de los tres genes estructurales, gag, pol y env, mientras que el CDC exige anticuerpos contra la proteína p24 y contra una de las proteínas de envoltura (gp 41, gp120 ó gp160). La presencia de anticuerpos contra una o varias de las proteínas virales, pero que no corresponden a los criterios establecidos, se reporta como un resultado indeterminado.

Una prueba de ELISA que es positiva, con un western blot negativo, se considera un falso positivo en la prueba de tamizaje. Una prueba de ELISA positiva con un western blot indeterminado, sugiere una infección reciente y se debe repetir en 6 a 12 semanas; en un máximo de seis meses deben existir los anticuerpos suficientes para confirmar la infección por un western blot. Cuando este permanece indeterminado y la sospecha clínica de la infección es muy grande, se debe considerar la posibilidad de realizar pruebas que permitan detectar la infección por el HIV-2, ó acudir a otra prueba como la detección del DNA proviral o el RNA viral.

Diagnóstico en neonatos y niños menores a 18 meses

Dado que una gestante infectada por el HIV hace transferencia placentaria de anticuerpos anti HIV del isotipo IgG, para confirmar el diagnóstico de la infección por HIV en los neonatos y en los niños menores de 18 meses que estuvieron expuestos verticalmente a este virus, no se deben realizar pruebas que detecten anticuerpos específicos; después de los 18 meses de vida, ya no se deben detectar inmunoglobulinas de origen materno en la circulación de los niños.

Así, confirmar el diagnóstico de la infección por HIV en esos menores depende entonces de pruebas virológicas, como el RNA viral en plasma, que según las guías internacionales se deben realizar a las 48 horas pos parto, entre 1 y 2 meses y a los 3 y 6 meses de vida. Una prueba positiva sugiere la infección, la cual se debe confirmar con una segunda prueba. La detección de DNA proviral es positiva en el 40% de los niños infectados a las 48 horas de nacido y en el 93% en niños de 14 días de vida. El cultivo viral tiene una sensibilidad y especificidad similar al DNA proviral, pero es técnicamente mucho más complejo y de mayor costo, y solo se realiza en centros especializados. La detección del RNA viral en plasma es la más sensible de todas las pruebas virológicas, mientras que la detección del antígeno p24 es la de menor sensibilidad y especificidad, particularmente en niños menores de 1 mes.

31-VI TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR HIV

Después de una búsqueda intensa de medicamentos que pudieran controlar la multiplicación del virus, en el año de 1985, Hiroaki Mitsuya demuestra que la zidovudina (AZT) bloqueaba la replicación del HIV *in vitro*; en 1987 se conocieron los primeros resultados positivos del efecto antirretroviral *in vivo* del AZT, y el medicamento fue rápidamente aprobado por la FDA.

Desde entonces, y conociendo el ciclo replicativo completo del HIV y las enzimas virales críticas en cada paso, se vienen evaluando nuevas moléculas con capacidad específica para bloquear la infección y replicación del virus. Como resultado, en las dos últimas décadas se han aprobado medicamentos antirretrovirales que tienen blancos virales muy diversos. Pero uno de los avances más significativos en el tratamiento de la infección por el HIV tuvo lugar a finales del año 1995, cuando se demostró que la combinación de ellos, en una estrategia definida como HAART, tiene la mayor actividad anti HIV y logra un control más estable de la replicación del virus, con el mejor impacto en la evolución clínica.

Grupos de antirretrovirales

Los medicamentos antirretrovirales comúnmente se clasifican de acuerdo con su mecanismo de ac-

ción en: i) inhibidores de la transcriptasa inversa viral análogos de nucleósidos (NRTI); ii) inhibidores de la transcriptasa inversa viral **no** análogos de nucleósidos (NNRTI); iii) inhibidores de la proteasa viral (PI); iv) inhibidores de la integrasa viral (II); v) inhibidores de entrada (bloqueadores del correceptor CCR5), y vi) inhibidores de la fusión. En la actualidad existen al menos 25 moléculas aprobadas para el tratamiento de la infección por el HIV (tabla 31-6).

El esquema HAART combina al menos tres medicamentos, que pertenezcan a dos o tres grupos de los anteriormente mencionados; no se recomienda hacer terapia permanente solo con uno o dos medicamentos pues la falla virológica por resistencia se presenta muy rápidamente. Tampoco es aconsejable utilizar tres medicamentos de un mismo grupo por la baja potencia antirretroviral, el desarrollo rápido de resistencia y el mayor riesgo de toxicidad.

Para facilitar la adherencia y administración de estos medicamentos dentro del esquema HAART, se han producido varias presentaciones combinadas, es decir que en una sola tableta vienen dos o más medicamentos antirretrovirales (por ejemplo, AZT + 3TC; ABC + 3TC; TDF + FTC; TDF + FTC + EFV). También se están simplificando los esquemas con productos de larga vida media y que se deben tomar una sola vez al día. En términos prácticos, estos avances están permitiendo que la adherencia al esquema HAART sea muy superior, y que los resultados clínicos, inmunológicos y virológicos sean mejores.

Objetivos del HAART

Los objetivos que se quieren lograr con la terapia antirretroviral en un esquema HAART son: i) suprimir al máximo y en forma estable la replicación viral, haciendo indetectable la carga viral plasmática; ii) contribuir a restaurar y preservar la respuesta inmune; iii) disminuir la morbilidad asociada a la infección por el HIV, mejorando la calidad de vida y aumentando la supervivencia; y iv) disminuir la transmisión del HIV.

La disminución de la replicación viral y de la carga viral plasmática hasta valores por debajo del límite de detección con las pruebas utilizadas actualmente, usualmente ocurre entre 12 y 24 semanas después de iniciar el esquema HAART. Se

Tabla 31-6. Medicamentos aprobados para el tratamiento de la infección por HIV.

Grupo según el mecanismo	Moléculas (sigla)
Inhibidores de la transcriptasa inversa viral análogos de nucleósidos (NRTI)	Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Emtricitabina (FTC) Didanosina (ddI) Estavudina (d4T) Abacavir (ABC) Tenofovir (TDF)
Inhibidores de la transcriptasa inversa viral no análogos de nucleósidos (NNRTI)	Efavirenz (EFV) Nevirapina (NVP) Etravirina (ETV) Rilpavirina (RPV)
Inhibidores de la proteasa viral (PI)	Ritonavir (RTV) Indinavir (IDV) Saquinavir SQV) Nelfinavir (FV) Fosamprenavir FPV) Lopinavir (LPV) Atazanavir (ATV) Tipranavir (TPV) Darunavir (DAR)
Inhibidores de la integrasa viral (II)	Raltegravir (RAL, MK-0518) Dolutegravir (DTG) Elvitegravir (EVG)
Inhibidores de la entrada (bloqueadores CCR5)	Maraviroc (MVC, SALZ)
Inhibidores de la fusión	Efuvirtide (T-20)

ha demostrado que este control de la replicación viral tiene la capacidad de reducir significativamente la transmisión del HIV, en un porcentaje cercano al 100% cuando se mantiene indetectable en forma estable.

La restauración de la inmunocompetencia es variable en los individuos infectados con el HIV y que tienen un esquema HAART supresor de la replicación; esta variabilidad está relacionada con el tipo de esquema (aquellos con maraviroc tienen mayor aumento del recuento de células T CD4+), con el tiempo de inicio de la terapia (entre más temprano en la evolución de la enfermedad, mucho mejor la restauración inmune), con el estado de deterioro de los órganos linfoides, y con el tiempo que se lleve en el tratamiento HAART.

Respecto al impacto clínico, existe una evidencia contundente de la disminución sustancial de la frecuencia de enfermedades definitivas de sida, de las neoplasias en pacientes con HIV y

de la morbilidad general, que se ha traducido en una mejor calidad de vida y en un aumento en la supervivencia. Además, se ha demostrado que un esquema HAART eficiente también disminuye la presencia de otras complicaciones, como el riesgo cardiovascular, y las enfermedades renales y hepáticas. Todo lo anterior ha permitido declarar a la infección por el HIV como una enfermedad crónica controlable, siempre y cuando se administre la terapia antirretroviral en forma oportuna y adecuada.

Cuando iniciar la terapia antirretroviral

Hasta hace unos años, los esquemas HAART estaban reservados para los individuos que estaban en fase de sida, ya sea por la presencia de enfermedades definitivas o por un recuento de células T CD4+ menor de 200/uL. Sin embargo, la mejoría en la tolerancia y seguridad de los medicamentos antirretrovirales, así como la experiencia sumada por el tratamiento de miles de pacientes alrededor del mundo, han permitido modificar los criterios

de inicio de la terapia para beneficio de millones de personas infectadas por el HIV.

Se acepta que la terapia antirretroviral se debe iniciar en todo adolescente o adulto infectado por el HIV que está en alguna de las siguientes situaciones: i) ha evolucionado hasta la fase de sida, ya sea por la presencia de una enfermedad definitoria (tabla 31-5) o por tener un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 200 células/uL; ii) presenta un recuento de células T CD4+ menor de 500/uL; iii) en las embarazadas infectadas por el HIV, para evitar la transmisión al bebé y como tratamiento para la madre; iv) en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B que requieren tratamiento para esta infección hepática; v) en los pacientes con nefropatía asociada al HIV (HIVAN); vi) en los sujetos HIV positivos cuya pareja sexual estable no está infectada con este virus.

En los niños infectados por el HIV, se debe iniciar tratamiento en todos aquellos que tengan menos de cinco años, y en los mayores de esta edad que tienen menos de 500 células T CD4+/uL.

Qué combinaciones de antirretrovirales iniciar

Existen varias guías internacionales que recogen la experiencia mundial, para determinar los medicamentos que deben componer un esquema HAART. En general, se acepta que en un paciente infectado por el HIV que nunca había recibido estos medicamentos, debe iniciar con una combinación de tres medicamentos que generalmente son dos NRTI más un NNRTI o un PI. Según la evidencia de la efectividad y la seguridad, hay recomendaciones de esquemas de primera línea, esquemas alternativos, esquemas que podrían utilizarse y otros que nunca deberían emplearse. Actualmente, el esquema de primera línea más utilizado combina EFV con TDF + FTC. Sin embargo, de acuerdo con condiciones particulares del paciente, como el antecedente de una enfermedad neurológica, el embarazo, enfermedades hepáticas o renales de base, entre otras, la combinación de antirretrovirales en estos esquemas pueden y deben variar para hacerlos más seguros y efectivos.

Limitaciones de la terapia antirretroviral

Desde las primeras experiencias con medicamentos antirretrovirales en pacientes infectados con el

HIV se observó que el uso crónico de estas moléculas se asociaba con problemas como falta de adherencia, inadecuada tolerancia, estrecho perfil de seguridad con toxicidad y efectos adversos, alto costo y el desarrollo de virus resistentes que afectaban significativamente su eficacia. Como resultado, quedó la imagen de que eran medicamentos poco seguros y que tenían una aplicación limitada en el manejo de esta infección.

Gracias al mejoramiento permanente de estos fármacos, así como a toda la evidencia acumulada de años y pacientes en tratamientos con esquemas HAART, podemos afirmar que este concepto ha cambiado definitivamente. Los regímenes HAART de hoy son más simples, más seguros, mejor tolerados, son menos exigentes en términos de adherencia, las tasas de resistencia han disminuido y los regímenes son más efectivos y durables. Todo esto ha inclinado la balanza de riesgo beneficio a favor de la terapia antirretroviral.

Se debe tener presente que la alta mutabilidad del HIV es una característica permanente, que se expresa en cada ronda de replicación, dando origen a múltiples variantes. En presencia de los medicamentos antirretrovirales, y si no existe una adecuada supresión de la replicación viral, empiezan a predominar y a acumularse aquellas variantes que tienen mutaciones que les confieren resistencia a los antirretrovirales.

También es frecuente encontrar efectos adversos desencadenados por la administración de los medicamentos antirretrovirales; algunos son menores y transitorios, de manera que no requieren de la suspensión o cambio del régimen terapéutico. Otros se presentan en pacientes con factores predisponentes de base, como enfermedad hepática crónica, daño renal previo, o alteraciones neurológicas infecciosas y no infecciosas. Las complicaciones letales por el HAART son muy escasas, siempre que exista un adecuado seguimiento farmacoterapéutico.

Cura de la infección por HIV

Gracias a que la terapia antirretroviral permitió cambiar sustancialmente la evolución clínica de la infección por HIV, con pacientes que exhiben una supresión viral muy prolongada, en los últimos 10 años se ha incrementado notablemente el interés por desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a

lograr una cura definitiva de esta infección. Todo el acúmulo de información científica derivado de miles de investigaciones realizadas en alrededor de 30 años, ha permitido postular las estrategias posibles para una cura definitiva, esterilizante, de esta infección; las mejores propuestas coinciden en que este tipo de cura solo será posible una vez que se logren eliminar todos los reservorios del HIV en el organismo, y se han orientado a definir los mecanismos de la latencia de este virus (en especial en las células T CD4+ de memoria central, el principal reservorio del HIV) y la forma de activar la replicación en esos reservorios para hacerlos susceptibles a la destrucción por los linfocitos T CD8+ citotóxicos. Un requisito para la efectividad de estas estrategias antilatenacia es preservar una supresión viral adecuada mediante un esquema HAART.

El entusiasmo con este tema se ha incrementado en los últimos años gracias a la demostración de las primeras curas “funcionales” de la infección por el HIV. En particular, en el caso conocido como “el paciente de Berlín”, un trasplante de células madres hematopoyéticas provenientes de un donante con resistencia natural a la infección por las cepas R5 del HIV (es homigótico para la mutación delta32, que impide la expresión del correceptor CCR5), se asoció con un control completo de la replicación viral aún después de suspender la terapia antirretroviral por varios años. En este caso no se ha logrado demostrar en forma absoluta la eliminación de los reservorios, pero se considera que esta pudo ser posible gracias a la quimioterapia y la irradiación corporal total utilizadas antes del trasplante, pues los linfocitos T son muy sensibles a los efectos de estos tratamientos.

Otro caso excitante es el conocido como el “bebé de Missisipi”; un neonato expuesto verticalmente al HIV, y producto de una gestación sin profilaxis para esta infección, fue diagnosticada

do como infectado en las primeras horas de vida y recibió oportunamente terapia antirretroviral supresora. Como resultado, después de dos años de tratamiento, y ante la suspensión de este, ha permanecido por más de un año sin replicación viral evidente. Otros casos de niños infectados, que recibieron terapia antirretroviral temprana, y que muchos años después presentan supresión viral estable a pesar de suspender el tratamiento, así como de otros pacientes HIV positivos que fueron trasplantados y no tienen carga viral detectable aún en ausencia de tratamiento HAART, indican que si es posible alcanzar una cura funcional.

Se debe tener sensatez al interpretar estos resultados de casos excepcionales, y esperar los resultados de estudios más amplios y bien diseñados, antes de tomar la decisión de suspender la terapia en un paciente con supresión viral absoluta y prolongada gracias al tratamiento antirretroviral.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ** Archin NM, Margolis DM. Emerging strategies to deplete the HIV reservoir. *Curr Opin Infect Dis*, 27: 29-35, 2014.
- * Coffin J, Swanstrom R. HIV Pathogenesis: dynamics and genetics of viral populations and infected cells. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 3: a012526, 2013.
- *** Okoye AA, Picker LJ. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev*, 254: 54-64, 2013.
- *** Paiardini M, Muller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev*, 254: 78-101, 2013.
- ** Deeks SG. Towards an HIV cure: a global scientific strategy. *Nat Rev Immunol*, 12: 607-614, 2012.

*Carlos Julio Montoya Guarín
María Teresa Rugeles López*

Grupo Immunovirología, Universidad de Antioquia

32-I INTRODUCCIÓN

Existen muchos factores intrínsecos y extrínsecos que pueden afectar negativamente el desarrollo de la respuesta inmune, produciendo estados de inmunodeficiencia secundaria (IDS) que incrementan el riesgo de padecer infecciones con mayor frecuencia y severidad que lo observado en sujetos inmunocompetentes. Estas inmunodeficiencias, que se encuentran con mucha frecuencia en la práctica clínica habitual, se pueden originar por una amplia gama de condiciones heterogéneas que van desde la malnutrición, los tratamientos con glucocorticoides e inmunomoduladores, el trauma y las cirugías, hasta las enfermedades metabólicas, el cáncer y las infecciones crónicas (ver tabla 32-1).

La causa más frecuente de IDS es la malnutrición, que en el mundo afecta muchas comunidades que tienen acceso restringido a una alimentación completa. Sin embargo, la frecuencia de las diferentes IDS varía según la presencia de múltiples factores, como las condiciones raciales y geográficas. Por ejemplo, en países en desarrollo las IDS son más frecuentes que en los del primer mundo; esto se debe a la alta prevalencia de enfermedades como la malnutrición proteico-calórica, las carencias de vitaminas y oligoelementos, y las enfermedades infecciosas. En los países desarrollados, la causa más frecuente de IDS son las enfermedades metabólicas, los tumores, las enfermedades infecciosas y diversos tratamientos farmacológicos (drogas citotóxicas y glucocorticoides, fundamentalmente).

Los defectos inmunes observados en las diversas IDS usualmente conducen a manifestaciones clínicas muy heterogéneas, y el pronóstico depen-

de la severidad de la deficiencia. Las IDS de menor gravedad son las que suelen ocurrir después de las enfermedades infecciosas agudas, especialmente de origen viral; estas deficiencias son transitorias y revierten espontáneamente. Un caso de mayor gravedad es la IDS que acompaña a las enfermedades proliferativas malignas; aunque en todos los casos de cáncer se acaba produciendo una inmunodeficiencia secundaria, aquellos que afectan a las células del propio sistema inmune (leucemias y linfomas) son los que ocasionan un trastorno más severo, y esa gravedad aumenta como consecuencia de los tratamientos de quimioterapia que reciben estos pacientes.

En general, el tratamiento de una IDS va dirigido a corregir el trastorno original que causa la inmunodeficiencia; sin embargo, en ocasiones esto no es posible (síndromes genéticos, asplenia congénita o adquirida) y el riesgo de infecciones se puede reducir por medio de la vacunación, la terapia inmunológica (como las citocinas recombinantes) y la profilaxis con antibióticos.

32-II IDS POR MALNUTRICIÓN

La carencia de un aporte adecuado de macronutrientes (carbohidratos, proteínas, grasas) o de micronutrientes específicos, particularmente zinc, selenio, hierro y las vitaminas antioxidantes, puede llevar a una deficiencia inmune clínicamente significativa, con predisposición a infecciones principalmente en los niños. Las relaciones entre la malnutrición y la susceptibilidad a las infecciones son complejas y de reforzamiento mutuo: un niño desnutrido se infecta con mayor facilidad y

Tabla 32-1. Clasificación de las inmunodeficiencias secundarias.

1. Deficiencias nutricionales	2. Disfunción de órganos específicos
Malnutrición proteico-calórica Deficiencias de vitaminas: A,D, E, C, B12, B6 Deficiencia de hierro Deficiencia de otros minerales: zinc, selenio, cobre	Enfermedad renal crónica - uremia Síndrome nefrótico Hepatopatía crónica Enteropatía perdedora de proteínas
3. Enfermedades crónicas debilitantes	4. Inmunodeficiencia relacionada con la edad
Cáncer Enfermedades autoinmunes Lesiones de columna vertebral	Prematuridad Lactancia menor y mayor Senectud
5. Agentes inmunosupresores	6. Enfermedades infecciosas
Físicos: radiación ionizante Biológicos: - <i>Globulina anti linfocitos T</i> - <i>Anticuerpos monoclonales</i> Químicos: - <i>Glucocorticoides</i> - <i>Ciclosporina y otras ciclofilinas</i> - <i>Drogas citotóxicas y anti proliferativas</i> - <i>Drogas anti convulsivantes</i> - <i>Otras</i>	Bacterianas: lepra, tuberculosis Micóticas Parasitarias: malaria Virales: - <i>Virus de inmunodeficiencia humana (HIV)</i> - <i>Sarampión</i> - <i>Influenza</i> - <i>Adenovirus</i> - <i>Herpes virus 1, 2 y 6</i> - <i>Virus Epstein Barr</i> - <i>Citomegalovirus</i>
7. Enfermedades infiltrativas de médula ósea y neoplasias hematológicas	8. Dolor y trauma
Leucemias y linfomas Histiocitosis de células de Langerhans Anemia aplásica Agranulocitosis secundaria Sarcoidosis Enfermedad linfoproliferativa en trasplantados	Trauma craneoencefálico Trauma de tórax y abdomen Quemaduras Cirugías mayores o de urgencia, esplenectomía Trasplante de médula ósea Trasplante de órganos sólidos
9. Otras enfermedades asociadas con inmunodeficiencia	10. Otros síndromes asociados con inmunodeficiencia
Diabetes Mellitus Asplenia congénita Anemia de células falciformes Esferocitosis hereditaria Anemia de Fanconi	Síndrome de Down Errores del metabolismo con inmunodeficiencia Hipoplasia cartílago-pelo Displasia esquelética de extremidades cortas Displasia inmuno-ósea de Schimke Incontinentia pigmenti Displasia ectodérmica anhidrótica hipohipodérmica Xeroderma pigmentoso Síndrome de Bloom Otros síndromes genéticos con inmunodeficiencia

un niño infectado puede evolucionar a una desnutrición más rápidamente.

Malnutrición proteico-calórica

Una parte importante de la alta mortalidad asociada con la malnutrición proteico-calórica se debe

a una respuesta inmune ineficiente contra las infecciones; en los desnutridos severos, la concentración de anticuerpos séricos esta relativamente conservada, pero hay un deterioro notable de la producción de anticuerpos específicos en las mucosas, con pérdida de los linfocitos B y las células

plasmáticas productoras de IgA, lo que explica en parte la prevalencia elevada de infecciones entéricas y respiratorias.

Sin embargo, en los casos de desnutrición proteica y/o calórica severa (clínicamente correspondiente a un Kwashiorkor o un marasmo, respectivamente) la alteración más relevante se observa en la respuesta inmune celular. Una dieta pobre en proteínas conlleva a involución del timo, linfopenia y disminución de los linfocitos en las zonas T-dependientes del tejido linfoide secundario. Los linfocitos obtenidos de sangre periférica de los sujetos desnutridos tienen respuestas disminuidas, tanto *in vivo* como *in vitro*. Además, en la desnutrición se presenta anergia (ausencia de respuesta) en las reacciones de hipersensibilidad retardada. La desnutrición crónica compromete la producción de citocinas y altera el tráfico de los linfocitos. De otro lado, la desnutrición proteico-calórica y la deficiencia de zinc activan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, aumentando los niveles séricos de glucocorticoides que causan atrofia tímica y afectan la hematopoyesis.

En la desnutrición proteico-calórica también se observan alteraciones en las barreras naturales, particularmente en la capacidad de contención microbiana de la piel y las mucosas, y deficiencias en la respuesta inmune innata. Lo más interesante es que todas estas alteraciones aparentemente reversionen por completo al corregir la desnutrición.

Deficiencias de vitaminas

Las deficiencias por la ingesta adecuada de vitaminas, minerales y otros oligoelementos también se han asociado con defectos en el desarrollo de la respuesta inmune contra los microorganismos. Sin embargo, es muy raro encontrar la carencia aislada de una vitamina o un oligoelemento en un individuo en particular, y la mayoría de las veces estas deficiencias se encuentran asociadas con una desnutrición proteico-calórica crónica.

La riboflavina y la piridoxina tienen un efecto positivo en la defensa contra las infecciones, aunque el mecanismo no está claro todavía; así mismo, las vitaminas antioxidantes A, E y C, y los beta-carotenos son cofactores importantes en la respuesta inmune. La vitamina A tiene un amplio rango de efectos inmunológicos y su deficiencia se asocia con una mayor severidad en muchas infec-

ciones de la niñez, como el sarampión, la diarrea por rotavirus y las infecciones del tracto respiratorio. Además, una deficiencia de vitamina A altera las barreras mucosas y disminuye la función de los neutrófilos, macrófagos y células NK.

La vitamina C es un regulador de la óxido-reducción y controla la activación y supervivencia de las células inmunes; además, influye selectivamente en la producción de citocinas, aumenta la producción de óxido nítrico por los macrófagos activados y regula la explosión respiratoria y la producción de especies reactivas de oxígeno por las células fagocíticas.

La vitamina D, además del papel en el metabolismo óseo, afecta la expresión de más de 200 genes en una gran variedad de tejidos; tiene propiedades antiinflamatorias y moduladoras tanto en la inmunidad innata como adaptativa. La vitamina D afecta el fenotipo y la activación de las células presentadoras de antígeno, particularmente las células dendríticas, y regula positivamente la producción del péptido antimicrobiano catelicidina. Adicionalmente, modula la función de las células T reguladoras y la producción de la IL-10, favoreciendo el desarrollo de tolerancia inmune. La deficiencia de vitamina D se ha asociado con una mayor susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes e infecciones crónicas, como aquellas por micobacterias; más recientemente se ha postulado que influye en la evolución clínica de la infección por el VIH.

La vitamina E es un antioxidante potente que favorece las respuestas mediadas por los monocitos y macrófagos; además, influye en la función de las células T al regular negativamente la síntesis de prostaglandina E2. En los sujetos atópicos, la vitamina E mejora el eccema y reduce los niveles séricos de IgE.

Deficiencias de oligoelementos

Muchos minerales hacen parte de la estructura de algunas macromoléculas y de complejos sistemas enzimáticos (la hemoglobina, las peroxidasas), mientras que otros contribuyen en la interacción entre diferentes moléculas orgánicas, como la interacción entre dos proteínas entre sí, o entre una proteína y un ácido nucleico (una RNA polimerasa y el DNA genómico). La deficiencia de estos elementos, como el zinc, el selenio, el hierro y

el cobre, entre otros, reduce la proliferación y activación de los linfocitos, así como la actividad funcional de las células de la inmunidad innata y la estructuración de las barreras anatómicas epiteliales.

El zinc es un cofactor esencial para todas las especies y es necesario para la actividad de más de 1300 enzimas; es requerido por las células con alta proliferación, especialmente de las superficies epiteliales y del sistema inmune, tanto innato como adaptativo. El zinc es un cofactor vital para las hormonas tiroideas; promueve la maduración, activación y función de las células T, incluyendo la producción de IL-2, la citotoxicidad y las funciones supresoras. También modula la liberación de otras citocinas, y el consumo adecuado de zinc se ha asociado con mejor desarrollo de respuestas tipo Th1, mientras ayuda a mantener la integridad de la piel y de las membranas mucosas. Además, las sales de zinc han demostrado tener actividad contra más de 40 virus, ya sea directamente o a través de sus efectos inmunomoduladores.

La deficiencia de zinc es un componente frecuente de la desnutrición proteico-calórica, pero también se observa en la deficiencia de IgA, la infección por el HIV, el síndrome del feto alcohólico, la anemia de células falciformes, las enteritis, la enfermedad celíaca y muchas formas de diarrea. Bajas concentraciones de zinc en la sangre también se han encontrado en pacientes con tuberculosis, enfermedad de Crohn, y durante el embarazo. Defectos en el transporte de zinc hacia la leche materna también puede causar deficiencia de zinc en los lactantes. El declive de la inmunidad observado en las personas mayores podría deberse en parte a una deficiencia marginal de zinc, ya que la ingesta inadecuada de zinc es frecuente en este grupo de población.

La deficiencia de zinc se asocia con una mayor susceptibilidad a las infecciones, sobre todo en la infancia; altera la respuesta inmune innata al afectar la actividad de los macrófagos (fagocitosis, actividad lítica intracelular), de los neutrófilos (quimiotaxis y la explosión respiratoria), y de las células NK, así como la actividad del complemento. En la deficiencia de zinc también existe linfopenia por una disminución en el número de los linfocitos T y B, se suprimen las respuestas de hipersensibilidad retardada, la actividad citotóxica y la producción de anticuerpos.

Una deficiencia exclusiva de zinc se observa en la acrodermatitis enteropática, un defecto genético autosómico recesivo de la absorción del zinc que se causa por mutaciones en el gen SLC39A4 que codifica para una proteína transportadora del zinc. La acrodermatitis se presenta en la infancia como lesiones superficiales (dermatitis aguda o placas hiperqueratósicas), diarrea, alopecia, y un aumento en la incidencia de infecciones causada por la deficiencia inmune severa. Los defectos inmunes van desde atrofia tiroidea severa y linfopenia profunda, con desarrollo de anergia y pérdida de la actividad de las células asesinas naturales.

32-III IDS POR ENFERMEDADES ÓRGANO-ESPECÍFICAS

Enfermedades renales

Tanto el síndrome nefrótico como la insuficiencia renal crónica son causa de inmunodeficiencia secundaria. El síndrome nefrótico se caracteriza por un aumento en la permeabilidad de los glomérulos renales, lo que lleva a pérdida de proteínas por la orina y a su disminución en la sangre, con hipogamaglobulinemia; inicialmente la membrana glomerular deja escapar inmunoglobulinas pequeñas como la IgG, y posteriormente las de mayor peso molecular como la IgM. Lo anterior se asocia con susceptibilidad a infecciones pulmonares, cutáneas y urinarias, y en casos más graves a la septicemia.

La uremia, independientemente de la nefropatía que la produce, afecta negativamente la respuesta inmune mediada por los linfocitos T, así como los mecanismos microbicidas de los neutrófilos. Por otro lado, la hemodiálisis también altera los mecanismos de defensa al activar el complemento y afectar la adherencia de los neutrófilos.

Enteropatía perdedora de proteínas

La pérdida entérica de proteínas se observa en: i) enfermedades que dañan la mucosa intestinal como la colitis ulcerativa, el esprue tropical, el edema angioneurótico y las fístulas gastroclicas; ii) en las enfermedades que producen obstrucción de los linfáticos intestinales como la linfangiectasia intestinal, la enteritis regional, el taponamiento cardíaco y las neoplasias; iii) en las infecciones

como el HIV, la disentería por *Shigella*, la esstron-giloidiasis y la tuberculosis.

La pérdida masiva de proteínas por el intesti-no produce hipoproteïnemia y edema; el edema altera aún más los mecanismos de defensa intes-tinal. Suele haber hipogamaglobulinemia, la cual llega a ser tan significativa que amerita terapia de sustitución con gamaglobulina intravenosa. Sin embargo, en la enteropatía perdedora de proteínas también se afecta la inmunidad celular, debido a una profunda linfopenia.

32-IV IDS POR ENFERMEDADES CRÓNICAS

Neoplasias malignas

El cáncer representa un modelo muy particular de inmunodeficiencia secundaria; por una parte, para que un tumor maligno se desarrolle debe haber escapado de la vigilancia inmunológica, ejercida fundamentalmente por las células NK y los linfocitos T citotóxicos. De otro lado, en la medida que el tumor crece, evade y deprime la función del sistema inmune. Los pacientes con cáncer diseminado son más susceptibles a las infecciones pues en esa etapa tienen alterados los mecanismos inmunes efectores, tanto celulares como humora-les. Adicionalmente, los tumores pueden produ-cir sustancias inmunosupresoras como el TGF- β e inducir la expresión de Fas-L, promoviendo la apoptosis de células inmunes que expresen Fas.

32-V IDS RELACIONADAS CON LA EDAD

IDS del prematuro y lactante

En condiciones normales la inmunidad del feto y del neonato se considera funcionalmente inma-dura, pues no ha tenido el entrenamiento adecua-do (la exposición a los antígenos extraños) para aprender a desplegar oportunamente las respuestas necesarias para controlar los intentos de invasión por los microorganismos. En la vida fetal no se produce o se producen muy pocos anticuerpos de los isotipos IgA, IgG e IgE; sin embargo, se desa-rrollan los linfocitos B naturales (B-1) que secre-tan anticuerpos naturales del isotipo IgM, y hay transferencia de IgG materna al feto en el último trimestre de la gestación. Los factores del comple-mento y otros reactantes de fase aguda son escasos

en el plasma del feto y el neonato, en comparación con los lactantes mayores y los adultos.

En los prematuros se presentan alteraciones en la respuesta inmune humoral y en la función de las células fagocíticas, particularmente los neutró-filos. La infección bacteriana es la mayor causa de muerte y morbilidad en los neonatos prematuros, a pesar de la terapia antibiótica eficaz; estas infec-ciones se semejan en gravedad y frecuencia a las que se observan en los pacientes con neutropenias severas. Además, la producción de TNF- α por los monocitos de los neonatos pretérmino está reduci-da en un 75% cuando se compara con la observa-da en los neonatos a término y en los adultos. En cuanto a la deficiencia humoral, el parto anticipa-do impide que el paso de la IgG materna a través de la placenta se realice adecuadamente.

Los neonatos nacidos a término exhiben ma-yores deficiencias en la fase temprana de la respues-ta innata de resistencia antiviral y en la respuesta inmune celular adaptativa. La actividad citotóxica de las células mononucleares, los monocitos y las células NK se encuentra alterada en el neonato a término, en especial contra una serie de blancos como las células infectadas con el virus de herpes simplex. El déficit en la función de las células NK neonatales se relaciona probablemente con una actividad citolítica disminuida de esas células, la cual es aproximadamente el 50 por ciento de la observada en las células NK de los adultos.

Muchos estudios han demostrado un retraso en el desarrollo de las respuestas específicas de anti-geno de las células T, valoradas por la proliferación de los linfocitos neonatales en respuesta a virus, como al herpes simplex, fenómeno que estuvo aso-ciado con un retraso en la producción de IFN- γ . Estas alteraciones en la adquisición de células T maduras antígeno-específicas y en la producción de citocinas pueden ser factores importantes en la mayor susceptibilidad del neonato a infecciones.

IDS en la edad avanzada

En los adultos mayores se observa una mayor in-cidencia de infecciones y procesos malignos, lo que particularmente se ha asociado con una dis-minución de la respuesta inmune celular; se ha observado un repertorio limitado de linfocitos T y dificultad para producir células T vírgenes, afectando principalmente la respuesta a antígenos

nuevos. Los linfocitos B también exhiben una menor diversidad, y se observa dificultad para generar una respuesta inmune protectora frente a vacunas, a pesar de que existen más células B de memoria. Como es de esperarse, las barreras naturales y algunos mecanismos efectores de la inmunidad innata también se van alterando con la vejez; el proceso de cicatrización y reparación de la piel y mucosas se hace más lento, probablemente como consecuencia de cambios endocrinos y metabólicos asociados con la edad. Adicionalmente, se ha postulado que con la edad avanzada se disminuye la producción de factores de crecimiento hematopoyéticos, necesarios para la producción y diferenciación de las células del sistema inmune.

32-VI IDS POR TERAPIAS INMUNOSUPRESORAS

Algunas IDS aparecen por el tratamiento con agentes inmunosupresores; los principales afectados son los receptores de trasplantes de órganos y los que padecen de enfermedades autoinmunes. En la categoría de medicamentos supresores de la respuesta inmune se encuentran los glucocorticoides, la ciclosporina, el tacrolimus, la rapamicina, y los fármacos utilizados como anti-neoplásicos y para el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes, como el metotrexato, la ciclofosfamida, el micofenolato y la azatioprina. También inducen inmunodeficiencia la globulina anti-linfocítica, la radiación utilizada para el tratamiento del cáncer y diferentes anticuerpos monoclonales que bloquean selectivamente algunas moléculas importantes durante la respuesta inflamatoria (anticuerpos anti TNF, anti IL-6 o IL-1) o que contribuyen a la eliminación de subpoblaciones específicas de células inmunes (rituximab, un anticuerpo anti CD20 que contribuye a la eliminación de los linfocitos B).

La administración de esos tratamientos inmunosupresores en distinto tipo de pacientes, tiene como objetivo producir una inmunodeficiencia de grado variable, en particular inhibir la proliferación y actividad funcional de los linfocitos T. El efecto supresor depende de la dosis y de la duración del tratamiento. Esta supresión inmune predispone a esos individuos a padecer de infecciones producidas principalmente por microorganismos intracelulares, como el citomegalovirus, entre otros.

32-VII IDS POR INFECCIONES

Existen evidencias de diversas alteraciones inmunológicas presentes en los individuos afectados por infecciones bacterianas, virales, parasitarias y fúngicas. Son múltiples los mecanismos por los cuales un microorganismo patógeno puede interferir con la respuesta inmune del hospedero; puede haber una infección directa de las células participantes en la respuesta inmune (caso típico de la infección con el HIV-1), con destrucción de ellas o modificación de su función. Adicionalmente, puede existir una expansión exagerada de subpoblaciones de linfocitos T supresores o la producción de factores solubles que pueden suprimir o alterar la respuesta inmune.

Entre los agentes infecciosos cuya acción inmunosupresora está mejor documentada se destacan:

1. **Virus:** HIV-1, sarampión, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simplex, varicela-zoster, hepatitis B y C, influenza, rabia, rubéola, adenovirus y rinovirus.
2. **Bacterias:** cualquier infección bacteriana grave puede asociarse con profundos trastornos del sistema inmune; componentes de la pared de las micobacterias son capaces de suprimir *in vitro* la respuesta de los linfocitos T ante los antígenos. Otros gérmenes producen superantígenos que conducen a una activación descontrolada de los linfocitos T CD4+.
3. **Hongos:** hay evidencias *in vitro* del efecto inmunosupresor de extractos de *Candida albicans* y de *Histoplasma*.
4. **Parásitos:** un efecto supresor de la respuesta inmune se ha observado asociado con la infección producida por el *T. cruzi*.

Sin embargo, el HIV es el caso mejor caracterizado de inmunodeficiencia debida a una infección; la patogénesis de la infección por el HIV depende de la interacción de este virus con diversos componentes del sistema inmune del hospedero, lo que afecta diferentes células como consecuencia directa de la infección o indirectamente por múltiples mecanismos (**ver capítulo 31**).

32-VIII IDS POR ENFERMEDADES Y NEOPLASIAS DE MÉDULA ÓSEA

Múltiples factores pueden hacer que se altere la función hematopoyética de la médula ósea y se genere una inmunodeficiencia secundaria: la aplasia medular, la mielofibrosis, las infecciones medulares crónicas, la toxicidad por medicamentos o agentes químicos y las neoplasias hematológicas, entre otras.

Entre las neoplasias hematológicas que se asocian con inmunodeficiencia secundaria se destaca la enfermedad de Hodgkin, en la que los pacientes presentan anergia en las reacciones de hipersensibilidad retardada cutánea, lentitud en el rechazo de injertos, y poca o nula respuesta *in vitro* de los linfocitos T frente a los antígenos. Las deficiencias inmunes también pueden estar relacionadas con la enfermedad primaria; por ejemplo, la neutropenia asociada con muchas neoplasias hematológicas, o las disgamaglobulinemias en pacientes con mieloma múltiple o con leucemia linfocítica crónica de células B.

32-IX IDS A TRAUMA Y DOLOR

Proporcional a la intensidad del trauma y el dolor, la respuesta neuroendocrina y hemodinámica aguda produce depresión de la respuesta inmune por varios mecanismos. El más común es el estrés físico agudo, que lleva a la descarga de catecolaminas y cortisol, moléculas que tienen un efecto inmunosupresor bien documentado. Además, en el trauma se encuentran alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas secundarias a una lesión tisular importante, fenómenos que impiden una adecuada respuesta inmune.

A estos mecanismos se les agrega la alteración de las barreras mecánicas (piel y mucosas), que permite un mayor paso de los gérmenes hacia el compartimiento intersticial. Lo anterior conlleva al desarrollo de una respuesta inflamatoria a consecuencia de la activación de células de la inmunidad innata, con producción de citocinas proinflamatorias tipo IL-6, TNF- α y de quimiocinas que aumentan el reclutamiento de células inmunes y el daño tisular.

Los pacientes que sufren trauma severo pueden presentar una respuesta inflamatoria sistémica

y síndrome respiratorio inflamatorio del adulto, y hasta desarrollar falla multiorgánica; la activación celular inespecífica observada en estas condiciones induce muerte celular por activación y un estado de anergia que genera parálisis inmunológica.

32-X IDS A OTRAS ENFERMEDADES

Diabetes mellitus

Los pacientes diabéticos son más susceptibles a las infecciones, especialmente a la tuberculosis, la candidiasis mucocutánea y a la celulitis piógena. Se han documentado alteraciones sutiles de la respuesta inflamatoria en los pacientes diabéticos, incluso en aquellos que tienen un control terapéutico adecuado. En particular, se han demostrado alteraciones de la quimiotaxis de los polimorfonucleares y de los macrófagos, acompañadas de una menor capacidad de la ingestión de partículas y microorganismos, y de deficiencias en la actividad bactericida.

La función del sistema inmune depende de una división y diferenciación celular muy efectiva, y de una síntesis proteica constante y activa; esta característica hace que el sistema inmune sea altamente dependiente de un suministro de energía, enzimas y moléculas esenciales como los aminoácidos. Por lo tanto, la función inmunológica se puede deteriorar cuando existe un trastorno del metabolismo energético o una carencia de una enzima o sus cofactores. En este grupo, las causas más importantes de inmunodeficiencia secundaria son las deficiencias enzimáticas; aunque son raras, se han descrito inmunodeficiencias secundarias con compromiso predominante de la inmunidad celular específica en la galactosemia, la deficiencia de G-6-P translocasa microsomal (glicogenosis tipo I b) y la anemia de células falciformes.

Asplenia congénita y adquirida

El bazo es un órgano linfocitario secundario periférico, esencial para el desarrollo de la respuesta inmune humoral contra los microorganismos que evaden la fagocitosis y logran alcanzar el torrente circulatorio, como por ejemplo los gérmenes capsulados. Así, la ausencia del bazo o de su función se asocia con una inmunodeficiencia secundaria de tipo humoral, con deficiencia principalmente de anticuerpos contra los polisacáridos.

Las principales causas de asplenia son: la ausencia congénita; la extirpación quirúrgica por causa médica (hiperesplenismo, trombocitopenia severa, etc) o por un trauma (estallido esplénico); los microinfartos recurrentes que llevan a asplenia funcional como en la anemia de células falciformes. La siembra peritoneal de tejido esplénico, práctica quirúrgica habitual, busca solucionar esta inmunodeficiencia. Además, se recomienda que todo paciente que esté programado para una esplenectomía electiva, reciba vacunas contra neumococos, *Haemofilus influenzae* tipo b y meningococos.

32-XI IDS ASOCIADA A SÍNDROMES GENÉTICOS

El desarrollo que se ha presentado en las últimas décadas en la biología y la genética moleculares, ha permitido la caracterización de una amplia variedad de síndromes de origen genético que se asocian con alteraciones, en diverso grado, de la respuesta inmune. Hasta el presente, en la mayoría de estos síndromes no se han definido daños en los genes directamente relacionados con el desarrollo y función de los componentes de la respuesta inmune (celulares y humorales), por lo que se continúan considerando como IDS. Sin embargo, no se descarta que, como ha sucedido con otras enfermedades de origen genético, en el futuro mediato se identifiquen alteraciones en el sistema inmune debidos primariamente a esos defectos genéticos y se reclasifiquen como inmunodeficiencias primarias.

Síndrome de Down

Hasta una tercera parte de los pacientes afectados por este defecto cromosómico presenta infecciones recurrentes desde moderadas a severas, con presencia significativa de autoanticuerpos en el suero y aumento en la frecuencia de neoplasias (especialmente leucemias).

Se han documentado anomalías inmunológicas en el síndrome de Down tales como linfocitos B disminuidos en sangre periférica y concentraciones bajas en suero de IgM, IgG total y subclases de IgG (que se normalizan después de los 5 años de vida); adicionalmente, la producción de

anticuerpos específicos es deficiente en respuesta a diversos antígenos. El mayor compromiso inmunológico en este síndrome está en la inmunidad celular; si bien existe un incremento en el número de células NK circulantes, su fenotipo y respuesta funcional es deficiente. Además, aunque el número de linfocitos T totales es normal, se observan alteraciones en el recuento de los linfocitos T CD4+ y/o CD8+, con inversión de la relación CD4:CD8, respuesta proliferativa deficiente y disminución en la respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada. En el timo, hay disminución en el número de timocitos corticales y corpúsculos de Hassall grandes, con maduración anormal de los linfocitos T.

Finalmente, en los pacientes afectados por el síndrome de Down las células fagocíticas también son disfuncionales, particularmente por disminución de la respuesta quimiotáctica, la fagocitosis y la explosión respiratoria, tanto de los neutrófilos como de los monocitos, fenómeno asociado con una incapacidad para destruir bacterias *in vitro*.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Chinen J, Shearer WT.** Secondary immunodeficiencies including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*, 125 (2 Suppl 2): S195-203, 2010.
- * **Kusters MAA, Verstegen RHJ, Gemen EFA, E de Vries.** Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clinical and Experimental Immunology*, 156: 189-19, 2009.
- * **Peter Katona, Judit Katona-Apte.** The Interaction between Nutrition and Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 46:1582-8, 2008.
- ** **Silvia Maggini, Eva S. Wintergerst, Stephen Beveridge, Dietrich H.** Hornig. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *British Journal of Nutrition*, 98, Suppl. 1, S29-S35, 2007.
- ** **Cunningham-Rundles S.** Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*, 115: 1119-1128, 2005.

Enfermedades alérgicas

La Organización Mundial de la Alergia (WAO) ha publicado un informe en el que se alerta sobre el aumento de las enfermedades alérgicas en todo el mundo. En esa comunicación se enfatiza que en las últimas décadas su prevalencia ha aumentado de forma considerable y se sugiere que las enfermedades alérgicas serán un problema importante en el siglo XXI; se prevé que la tendencia empeorará a medida que trascorra el siglo.

Actualmente las enfermedades alérgicas son uno de los motivos de consulta más frecuentes tanto en la atención primaria como especializada.

Tomado del prólogo del libro "Alergia" de R. Cardona Villa y C. Serrano Reyes.

Capítulo 33
Mecanismos básicos de las alergias

33

Capítulo 34
Anafilaxia

34

Capítulo 35
Asma y rinitis alérgica

35

Capítulo 36
Urticaria

36

Capítulo 37
Dermatitis atópica

37

Capítulo 38
Alergia alimentaria

38

*Ricardo Cardona V.
William Rojas M.*

33-I DEFINICIÓN

Alergia es una respuesta inmune nociva, de tipo inflamatorio, mediada por IgE, que se desencadena en individuos que, por predisposición genética, se sensibilizan a antígenos (Ag) externos llamados **alérgenos**, los cuales no son patógenos para la mayoría de los individuos. Esta predisposición genética se conoce como **atopia**.

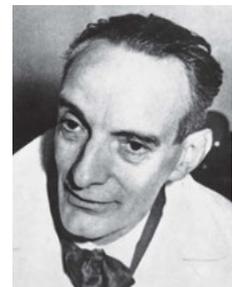
La respuesta a los alérgenos es específica por cuanto la IgE responsable es diferente para cada uno de ellos. Nociva porque la reacción inflamatoria producida causa molestias, daño tisular y aun la muerte. El proceso inflamatorio está mediado primordialmente por la degranulación de mastocitos (Mas), en cuya membrana se han fijado previamente, durante el proceso de sensibilización a un determinado alérgeno, moléculas de IgE que sirven de receptores para el mismo alérgeno que las generó. La unión alérgeno-IgE induce la liberación de mediadores que inician un proceso inflamatorio localizado o sistémico.

33-II PREDISPOSICIÓN GENÉTICA Y EPIGENÉTICA

En el desarrollo de las enfermedades alérgicas influyen múltiples factores genéticos y ambientales. Los hijos de padres alérgicos tienen un riesgo mayor de sufrir una enfermedad alérgica. Si uno de los padres es alérgico, el riesgo es del 30%, si ambos lo son, se eleva a 50%. En gemelos idénticos el riesgo es del 70%. En familiares en primer grado de consanguinidad es frecuente encontrar niveles altos de IgE, aun en individuos sanos.

Las enfermedades alérgicas hacen parte del grupo de “Enfermedades complejas” ya que múltiples genes pueden participar en su desarrollo. Se han descrito genes de los cromosomas 1, 2, 5, 6, 7, 11, 12 y 17 que confieren un riesgo o protección para el desarrollo de estas enfermedades. Al estudiar cada afección mencionaremos los genes más frecuentemente involucrados en su desarrollo.

Por el contrario, la presencia del gen *DPB1*0401* confiere resistencia contra el asma bronquial. A pesar de que todos los genes, en mayor o menor medida, parecen tener un papel en las enfermedades alérgicas, es claro que no son el único factor para su desarrollo ya que no todos los individuos con polimorfismos de riesgo llegan a sufrir estas enfermedades. Por tanto, se ha propuesto que junto con la predisposición genética es necesario que existan algunos factores ambientales que actúen como detonantes. En la [figura 33-1](#) se ilustran las interacciones genéticas



Charles Richet, 1850-1936. Premio Nobel 1913 por sus trabajos sobre anafilaxis. Daniel Bovet. Premio Nobel 1957 por sus estudios sobre antihistamínicos.

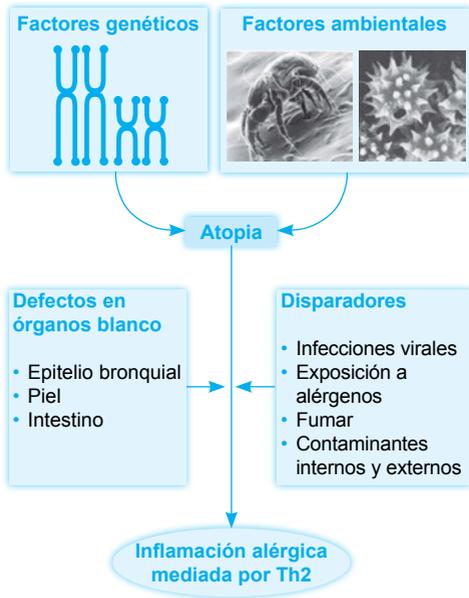


Figura 33-1. Factores etiológicos de las alergias.

y ambientales en el desarrollo de las enfermedades alérgicas.

33-III ALÉRGENOS

Los alérgenos son moléculas proteicas de origen vegetal o animal, muchas de las cuales actúan como enzimas y que tienen la capacidad de inducir, en los individuos genéticamente predispuestos, producción de anticuerpos (Ac) de la clase IgE, específicos contra ellos. Al ser purificados e identificados químicamente, reciben una denominación internacional que se inicia con las tres primeras letras del género y la primera de la especie del organismo de origen.

Polen

Los granos de polen son responsables del 20% de las alergias, especialmente rinitis y asma. Entre los miles de pólenes diferentes, únicamente los más pequeños, aquellos que tienen de 10 a 100 micras de tamaño, tienen importancia como alérgenos. Las flores de las plantas polinizadas por insectos son poco alérgicas. Las condiciones del clima in-

fluyen en la dispersión de polen. El viento facilita la polinización de las plantas unisexuales, transportando sus granos de polen a grandes distancias. El aspecto microscópico de algunos de los granos de polen más importantes desde el punto de las alergias se puede ver en la figura 33-2.

En Bogotá, Colombia, se identificaron 47 granos de polen alérgicos diferentes, 14 pertenecientes a árboles entre los cuales predominan el ciprés, pino, urapán, eucalipto y yarumo y 20 a especies de malezas y una gramínea como amarantáceas y quenopodiáceas. En México, las más comunes son ambrosía, capriola, lolium, artemisa y holcus. En las lecturas recomendadas al final del capítulo, encontrará el lector referencias que le permitirán conocer los alérgenos más comunes en Colombia, México y Argentina.

Las plantas más comúnmente implicadas en el desencadenamiento de las manifestaciones alér-

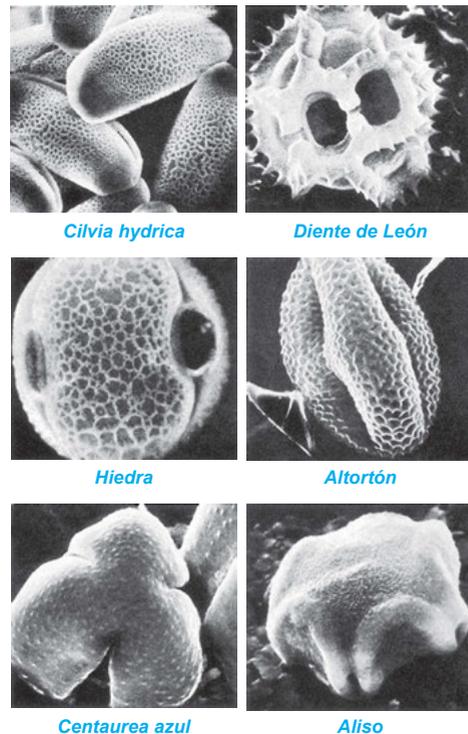


Figura 33-2. Ejemplos de pólenes responsables de alergias.

gicas pertenecen a la familia *Compositae*, con más de 15.000 especies diferentes. Uno de los géneros más importantes de esta familia es *Ambrosiae*, dentro del cual están las malezas como *ragweed* o ambrosias (figura 33-3). Los pastos son otra fuente importante de granos de polen alergénicos. Entre los árboles, la acacia y el roble son los que más causan manifestaciones alérgicas.

Artrópodos

Tres clases son responsables de reacciones alérgicas, *Aracnida*, *Insecta* y *Crustacea*. La primera es la más importante, especialmente la subclase *Acari* como responsable del desarrollo de asma bronquial en los individuos genéticamente predispuestos. Los ácaros son microscópicos y viven en el polvo de las habitaciones o en colchones, tapetes, almohadas y tapices (figura 33-4). Para su proliferación prefieren temperaturas entre 25 y 30 grados Celsius y humedad relativa de más del 60%. Son los principales responsables del asma alérgica. Para la mayoría de los pacientes pasan desapercibidos por su tamaño. Se han caracterizado en ellos varios antígenos de la cutícula pero especialmente de las materias fecales. Las especies más frecuentemente responsables de las enfermedades alérgicas son: *Dermatophagoides farinae*, *D. pteronyssinus* (su nombre quiere decir comedores de piel y amantes de las plumas), *D. microceras* y *Blomia tropicalis*.

Las cucarachas son, después de los ácaros, responsables del mayor número de casos de asma. Dos especies son particularmente importantes: *Blattella germanica* y *Periplaneta americana*.

De la clase *Insecta* son importantes los órdenes *Hymenoptera* y *Diptera*, y en ellos la familia



Figura 33-3. Ejemplos de plantas alergénicas. *Chenopodium album*, *Artemisia vulgaris*.



Figura 33-4. Ácaro. *Dermatophagoides pteronyssinus*. Cortesía del Dr. M. Sánchez Medina.

Apidae, en la cual están las abejas, la *Vespidae*, que incluye las avispas y la *Formicidae* en donde se ubican las hormigas de fuego o congas. Miembros de estas tres familias pueden producir urticaria, edema angioneurótico y choque anafiláctico que estudiaremos más adelante.

La clase *Crustacea*, que incluye camarones, langostas y cangrejos, es también fuente importante de alérgenos.

Hongos

Varios de los hongos saprófitos son alergénicos. Los mohos son los más importantes. *Alternaria tenuis* y *Cladosporium* son fuente de alérgenos; se encuentran principalmente en el exterior de las viviendas y son importantes para las personas que trabajan en la agricultura y en la industria de cereales. *Penicillium* y *Aspergillus* se encuentran en los sitios húmedos del interior de las casas, porque su crecimiento se ve favorecido con humedades relativas superiores al 70%, lo cual ocurre con mayor frecuencia en sótanos y basureros donde hay concentración alta de material orgánico (figura 33-5).

Epitelios de animales

Las descamaciones o caspas de animales, en especial del gato, caballo, perro y conejo pueden sensibilizar a personas atópicas y desencadenar ataques de asma.

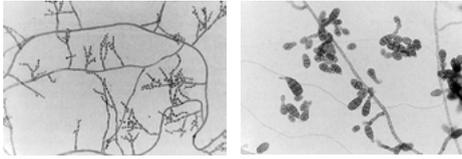


Figura 33-5. Hongos implicados en reacciones alérgicas. *Cladosporium*, *Alternaria*.

Alimentos

Muchas proteínas presentes en alimentos pueden ser alérgicas. Las más importantes se encuentran en la leche, huevo, cereales, chocolate, fresas y crustáceos como camarones, langostas y cangrejos. Los síntomas suelen ser en la piel o en el tracto digestivo.

Productos industriales

No son alérgenos, pero la exposición a ellos puede actuar como adyuvante lo que produce un incremento mayor de IgE del que resultaría por la exposición al alérgeno solo. Se conocen más de 300 en las industrias de pintura, solventes, plásticos, químicos, panadería, etc., que pueden favorecer alergias ocupacionales. Las partículas que se generan en la combustión del diésel también incrementan los niveles de IgE.

Aunque todo organismo puede potencialmente contener alérgenos solo unas pocas fuentes explican la gran mayoría de las sensibilizaciones: los ácaros son responsables en un 60% a 70% de los casos; los pastos, del 10% al 12%; hongos en 7%; árboles y malezas del 1% al 2% y caspas de animales en 5% a 6%. Estos porcentajes varían según las regiones y es frecuente que se asocien dos o más alérgenos en la etiología de una determinada enfermedad alérgica.

33-IV INFECCIONES Y ALERGIAS “HIPÓTESIS DE LA HIGIENE”

Normalmente las infecciones por bacterias (patógenas y no patógenas) y por algunos parásitos intracelulares “programan” la respuesta inmune hacia la línea Th-1, evitando o dificultando la producción de IgE y por ende el desarrollo de alergia. Se cree que las condiciones higiénicas en los países desarrollados, posiblemente exageradas, eviten el

contacto en la infancia con estos microorganismos lo que lleva a programar la respuesta inmune desde muy temprano hacia el perfil Th2, que predispone a las afecciones alérgicas. Este concepto se conoce como “**Hipótesis de la higiene**”.

33-V PRINCIPALES ACTORES DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS

Inmunoglobulina E (IgE)

Todos los seres humanos producen IgE pero solo una parte se encuentran sensibilizados a los alérgenos y unos pocos presentan síntomas. Esta inmunoglobulina se encuentra en los seres humanos en cantidades muy pequeñas en comparación con las otras inmunoglobulinas; la media de IgE en sangre es de 3 µg por litro en tanto que la IgG, IgA e IgM está en el rango de los mg. La IgE empieza a producirse en pequeñas cantidades parir de la semana 11 de gestación. La vida media de la IgE que se encuentra libre en la circulación sanguínea es de dos a tres días; sin embargo, cuando reconoce un alérgeno y se une a su receptor puede durar hasta tres meses. Se han reconocido hasta el momento tres receptores de la IgE; 3I FcεR1 (receptor 1 para el factor cristalizable Épsilon) es el que reconoce con mayor afinidad la porción Fc de la IgE y lleva a la activación de las células una vez que se adhiere al complejo alérgeno/IgE. Los otros dos receptores FcεRII, FcεRIII tienen menor afinidad por el complejo y parecen jugar un papel regulador.

Mastocitos y basófilos

Ambas células expresan en altas cantidades el FcεR1 por lo que son muy importantes en la respuesta inmediata (menos de una hora luego del ingreso de un alérgeno. Cuando el complejo alérgeno IgE se une al FcεR1 estas células inician la liberación de sus gránulos preformados que contiene histamina y triptasa que son potentes mediadores inflamatorios; junto con esta liberación rápida de mediadores proinflamatorios se inician señales para la producción de prostaglandinas y leucotrienos los cuales serán liberados más tarde si el estímulo persiste y llevan a que se prolongue la respuesta inflamatoria. La activación del FcεR1 también tiene como consecuencia la expresión de varios genes que codifican para ci-

toquinas y quimioquinas que favorecen la migración y activación de otras células. Las principales citoquinas que intervienen en este proceso son IL-4, IL-5, IL-8 e IL-13.

Eosinófilos (Eos)

La vida media de los eosinófilos en circulación es de ocho a 18 horas, pero en los tejidos sobreviven durante varias semanas. La traslocación a los tejidos durante una respuesta alérgica ocurre como consecuencia de la activación de los mastocitos y basófilos que producen eotaxina que es la principal quimioquina para los Eos y actúa por medio del receptor CCR3 presente en su membrana. En los tejidos los Eos pueden generar daño por medio de liberación de diferentes proteínas y citoquinas, IL2, 4, 5, 10, 12, 13, 16, 18, TGF y quimioquinas como RANTES y PAF.

33-VI PROCESO INFLAMATORIO EN LAS REACCIONES ALÉRGICAS

Se desarrolla en etapas de acuerdo con el tiempo de exposición: sensibilización aguda, tardía, crónica, daño tisular y fibrosis.

Sensibilización

Se inicia cuando el individuo genéticamente predispuesto establece contacto con un alérgeno por primera vez. Las células dendríticas (DC) capturan el alérgeno en su sitio de entrada y luego lo presentan en los órganos linfoides a los linfocitos Th2; esto tiene como consecuencia un aumento de los clones de linfocitos que reconocen este antígeno y de la producción de IL-4 que estimula en los linfocitos B (LsB) la producción de IgE. Esta circula en la sangre y una vez en el lugar por donde entra el alérgeno se adhiere a los receptores FcεR1 presente en los mastocitos y en los basófilos (figura 33-6A). Este primer contacto clínicamente puede ser poco intenso pero da como resultado la formación de clones de linfocitos T y B preparados para un nuevo encuentro con el alérgeno.

Fase aguda

Se inicia cuando el alérgeno que produjo la sensibilización entra nuevamente al organismo. Ante la nueva exposición, los mastocitos y los basófilos

reconocen rápidamente la IgE que se adhiere y este complejo, en la membrana, desencadena su degranulación con lo cual se liberan los mediadores de la inflamación almacenados en los gránulos y además se generan otros nuevos (figura 33-6B). Este tipo de reacción se conoce también como hipersensibilidad inmediata o respuesta tipo 1 y suele ocurrir a los pocos minutos (menos de una hora) del contacto con el alérgeno; se caracteriza por ser IgE-mediada.

En el capítulo 7, inflamación, estudiamos las características generales de los mediadores liberados por los mastocitos y basófilos. Recordemos su importancia en las reacciones alérgicas y en forma especial en el asma.

Los 1.000 gránulos intracitoplasmáticos que posee cada Mas son secretados una vez que la IgE de su membrana interactúa con el alérgeno. Esta reacción tarda solo 30 segundos. El proceso de degranulación lleva a la liberación de histamina y heparina e induce la generación de una serie de citoquinas.

La histamina es una de las moléculas responsables en el asma de la broncoconstricción, vasodilatación, edema e hipersecreción de mucus. En la rinitis es responsable de la rinorrea, en la piel produce edema, vasodilatación y actúa sobre los reflejos de los axones responsables de la urticaria. Con la degranulación de los mastocitos hay liberación de tres enzimas: tripsina, quínasa y carboxipeptidasa que constituyen el 25% de sus gránulos y son responsables de los daños tisulares que ocurren en varios procesos alérgicos.

El endotelio vascular participa activamente en el proceso inflamatorio de tipo alérgico, facilitando la adherencia y tránsito de PMN, Mφ, L y Eos de la sangre a los tejidos, mediante la expresión de selectinas e integrinas generadas por el estímulo del IFNγ y el TNFα.

Fase tardía

Ocurre tres a cuatro horas después de iniciada la fase aguda con la producción y liberación de eicosanoides, prostaglandinas y leucotrienos, mediadores de la inflamación derivados de los lípidos de membrana de los mastocitos, basófilos y las otras células de la respuesta inmune presentes en el sitio de entrada. Además, se genera una serie de quimioquinas y citoquinas que incrementan la producción y flujo al sitio de ingreso del alérgeno,

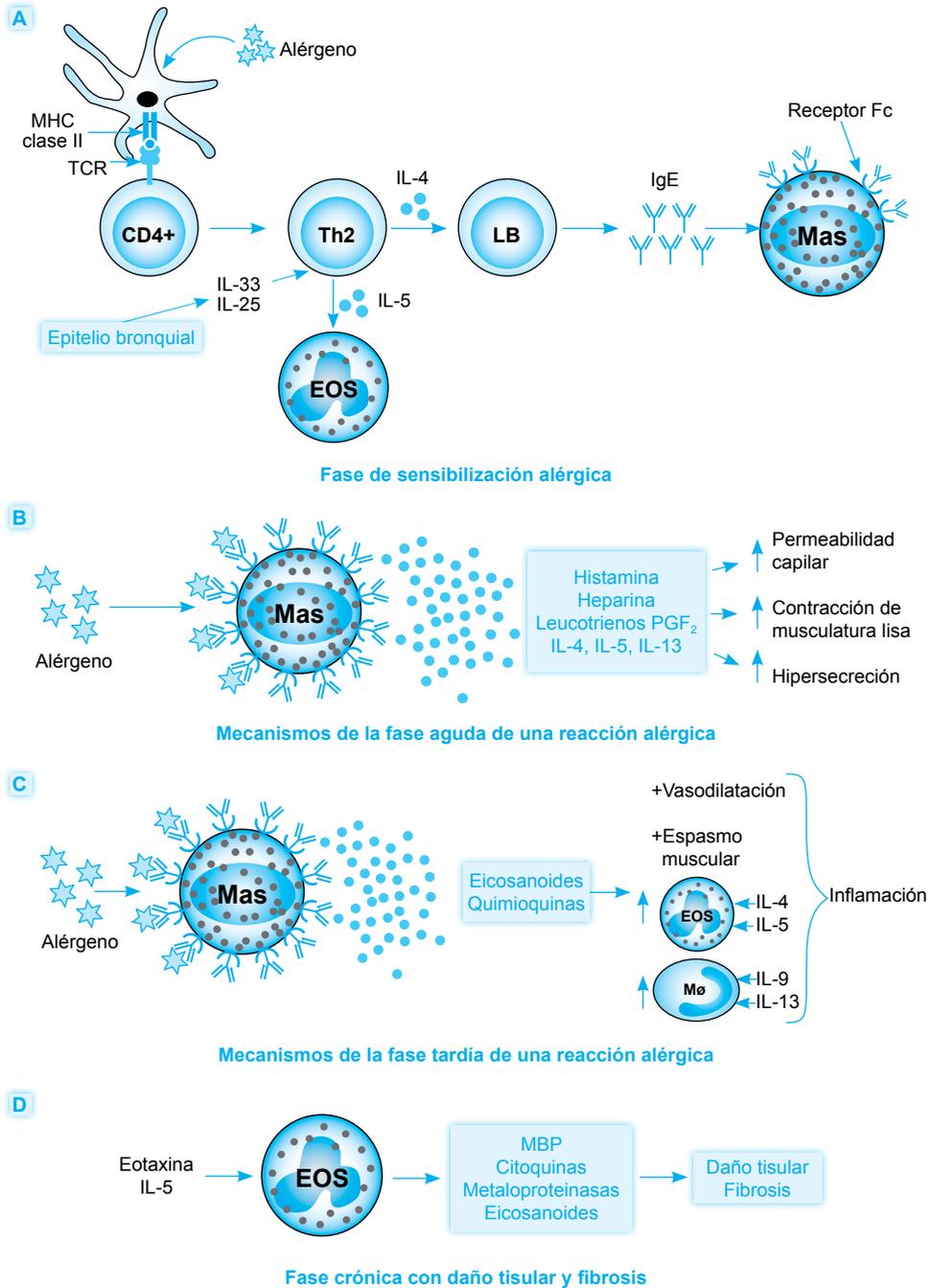


Figura 33-6. Fases del proceso inflamatorio alérgico.

de Eos, L y M ϕ que amplifican el proceso inflamatorio. Si el alérgeno continúa entrando, o no hay una intervención terapéutica oportuna, se pasa a la siguiente fase del proceso (figura 33-6C).

Fase crónica

Cuando la exposición al alérgeno es prolongada o muy repetitiva, el proceso inflamatorio puede perpetuarse y llevar a daño tisular y desarrollo de fibrosis. Esto ocurre especialmente en el asma bronquial. Cuando sucede un proceso inflamatorio crónico en el asma, aumenta la producción de TGF-beta que es una citoquina que regula a la baja la inflamación pero también favorece el depósito de colágeno y aumenta la migración de fibroblastos, por lo que se produce una remodelación de los alvéolos (figura 33-6D).

33-VII DIAGNÓSTICO DE ALERGIA

La historia clínica es la base para esclarecer si un determinado proceso inflamatorio es de origen alérgico. En caso de duda es necesario identificar el factor ambiental responsable y se dispone de métodos diagnósticos in vivo e in vitro para este propósito.

Prueba cutánea. Por lo general, su empleo basta para la evaluación de un paciente con un problema alérgico, y permite determinar cuál es el posible alérgeno responsable por medio de la aplicación epidérmica o intradérmica de extractos preparados a partir de los alérgenos que se van a estudiar. En la prueba positiva aparecen una reacción de eritema y un habón en 10 a 20 minutos. Este habón se forma porque el alérgeno se une a la inmunoglobulina presente en la membrana de los mastocitos y lleva a la liberación local de histamina.

La prueba se puede hacer simultáneamente para varios alérgenos, inoculándolos en lugares diferentes del antebrazo o de la espalda. Una prueba positiva informa si el individuo está sensibilizado contra un alérgeno de una fuente alérgica específica pero NO dice si es alérgico o no; para eso es necesario que exista además una buena relación entre la exposición y la clínica.

Determinación de la IgE específica. La cuantificación consiste en tomar una muestra de sangre

del paciente y evaluar la presencia de IgE específica contra los alérgenos sospechosos. Para esto se incubaba la muestra con el alérgeno el cual está fijo en un medio, luego se hace un lavado y se cuantifica la inmunoglobulina que permanezca adherida al alérgeno. La técnica que se vaya a utilizar y el marcador varían dependiendo del método empleado. Actualmente la medición de la IgE total tiene poco valor para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas debido a que muchos estímulos pueden elevarla sin que tenga un impacto clínico relevante.

Recuento de eosinófilos. El valor normal varía de 200 a 500 por μ L de sangre. En las manifestaciones alérgicas del árbol respiratorio, su concentración en moco nasal, esputo o lavado bronquial aumenta considerablemente y su determinación ayuda a definir en muchos casos el tipo de enfermedad respiratoria alérgica del paciente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que su elevación no es indispensable para el diagnóstico de una enfermedad alérgica.

El número de Eos puede estar aumentado en la sangre y los tejidos no solo en procesos alérgicos sino también en diferentes situaciones, como infecciones parasitarias, vasculitis, inmunodeficiencias de células T, enfermedad de Hodgkin, aspergilosis broncopulmonar, eosinofilia tropical y síndromes de hipereosinofilia idiopática.

33-VIII BASES PARA EL TRATAMIENTO GENERAL DE LAS ALERGIAS

En los capítulos siguientes se estudia el tratamiento de las distintas afecciones. Hay medidas generales que son generales en el manejo de todas las afecciones.

- 1. Prevención de la sensibilización del individuo.** La alimentación del recién nacido con leche materna, al evitar el contacto precoz con las proteínas presentes en otros alimentos, previene la sensibilización del niño. La IgA de la leche materna “bloquea” en el intestino muchos de los alérgenos que pueden llegar con los alimentos; además, la leche materna tiene TGF-beta que evita el inicio de una respuesta inflamatoria.

2. **Manejo del medio ambiente.** Evitar el contacto con el alérgeno constituye la medida preventiva ideal. El cambio de ocupación, de habitación o de localidad, puede en algunos casos ser suficiente para evitar por completo un alérgeno cuya localización sea circunscrita. Se puede disminuir su concentración limpiando muebles, cortinas, muros, etc., con un trapo húmedo o con aspiradora y no con un sacudidor (que solo logra cambiar el sitio del polvo). El retiro de los animales domésticos, las flores o plantas que hayan sido identificados como responsables de la sensibilización puede ser suficiente. Sin embargo, para el caso de los ácaros no han sido suficientes las medidas de control como evitar el empleo de tapices, carpetas, colchones o almohadas de materiales como la paja, la lana o cualquier otro de naturaleza orgánica que pueda ser de por sí alérgico.
3. **Control del proceso inflamatorio.** En los próximos dos capítulos veremos las bases generales del tratamiento de las distintas afecciones alérgicas.
4. **Inmunoterapia.** Si no se puede excluir el alérgeno por su gran ubicuidad, o porque la actividad normal de la persona está directamente relacionada con su presencia, debe intentarse la inmunomodulación.
5. **Uso de anticuerpos monoclonales (agentes biológicos).** El uso de anticuerpos monoclonales ha tenido un gran avance en múltiples enfermedades autoinmunes y alérgicas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Ahluwalia SK et al.** Mouse allergen is the major allergen of public health relevance in Baltimore city. *J. Allergy Clin Immunol* 132: 830-5, 2013.
- *** **Salazar F, Sewell HF, Shakib F and Ghaemmaghami AM.** The role of lectins in allergic sensitization and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 132: 27-36, 2013.
- *** **Cardona Villa-Serrano Reyes.** *Alergia, Panamericana*, 2010.
- *** **Holloway JW, Yang IA, Holgate ST.** Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 125: S81-94, 2010.
- ** **Peden D and Reed CE** Environmental and occupational allergies. *J Allergy Clin Immunol* 125: S150-60, 2010.
- *** **Andrew P Feinberg.** Epigenomics reveals a functional genome anatomy and a new approach to common disease. *Nature Biotechnology* 28(10): 1049, 2010.
- *** **Thomsen SF, van der Sluis, K. O. Kyvik, A. Skytthe, V.** Backer Estimates of asthma heritability in a large twin sample. *J Allergy Clin Immunol* 40: 1054, 2010.
- *** **Joshua A. Boyce, Fred Finkelman, William T. S Hearer and Donata Vercelli.** Genetics of asthma and allergy: What have we learned?. *J of Allergy Clin Immunol* 126: 439, 2010.
- *** **Larenas Linnemann D, Arias Cruz A, Guidos Fogelbach G and Cid de Prado ML.** Alérgenos usados en las pruebas cutáneas en México. *Revista Alergia México*, 56: 41-7, 2009.
- ** **Wenzel SE.** Eosinophils in asthma, closing the loop or opening the door. *NEJM*, 360: 1026-28, 2009.
- *** **Candelaria Rivera, Jorge Sánchez, Beatriz Martínez, Luis Caraballo.** Epigenética en asma. *Iatreia* 22: 359, 2009.
- *** **Caraballo L, Puerta L, Martínez B, Moreno L.** Identification of allergens from *Blomia tropicalis*. *Clin Exp Allergy* 24: 1056-60, 1994.

*Ruth Helena Ramírez Giraldo
Ricardo Cardona Villa*

34-I DEFINICIÓN

El término anafilaxia proviene de las palabras griegas *ana* (contra) y *phylaxis* (protección) descrito por primera vez por los doctores Charles Robert Richet y Portier en 1902. Posteriormente Arthus fue el primero en describir la anafilaxia experimental en ratones y Auer en 1911 expande éstas observaciones iniciales, sugiere que la anafilaxia puede ser diagnosticada cuando una exposición a una sustancia previamente tolerada, causa síntomas y signos tras una segunda exposición y propone que hay algún factor dañino de la segunda exposición, también concluye que la anafilaxia fatal en modelos de ratones era causada por falla cardíaca asociada a alteraciones en la coagulación. Estos conceptos permanecieron por seis décadas hasta que fue descubierto el papel crucial de la IgE (inmunoglobulina E) y los mastocitos en anafilaxia tanto en modelos animales como en humano.

De acuerdo a la Organización Mundial de Alergia (WAO: World Allergy Organization) la anafilaxia se define como “una reacción de hipersensibilidad generalizada, sistémica y seria que atenta contra la vida y como “una reacción alérgica seria de inicio rápido que puede causar la muerte”. Un consenso realizado en Estados Unidos propuesto por el National Institute of Allergy.

34-II EPIDEMIOLOGÍA

En términos generales, los datos de incidencia y prevalencia en anafilaxia son escasos, a veces imprecisos y pueden subestimar la verdadera incidencia. Lo anterior es debido a la ausencia de consensos universales sobre la definición de anafilaxia, inadecuados códigos en la clasificación in-

ternacional de las enfermedades y el uso incorrecto de términos de prevalencia e incidencia en los reportes de anafilaxia. En un estudio sobre datos recolectados en los servicios de urgencias en 10 estados de Estados Unidos (EU) y en la ciudad de Toronto se encontró que el 0,34% - 0,82% de las consultas fueron por anafilaxia con administración de adrenalina en sólo una décima parte de los pacientes. En Australia, los reportes basados en los códigos de la clasificación internacional de las enfermedades se estima en 1 por cada 1000 asistencias a urgencias y los datos de acuerdo al número de admisiones hospitalarias es más baja en 10,8 por cada 100000 admisiones. En el Reino Unido se estima en 36 por cada millón de personas en la población general. En un estudio retrospectivo realizado en Corea entre 2000 y 2006 reportó una tasa del 0,014%. En 2011 se publicó un estudio de anafilaxia en Latinoamérica, sin embargo, no se encontraban dentro de sus objetivos el cálculo de incidencia y prevalencia pero si reportó un porcentaje de hospitalización del 15,2%.

Los casos de anafilaxia fatal se han reportado en el Reino Unido entre 0,65-2%, resultando en 1-3 muertes por millón de personas por año, ocurriendo la muerte generalmente en la primera hora de iniciada la anafilaxia. La tasa de muerte anual por anafilaxia en Florida basados en los certificados de muerte fue de 5,02/10 000 000 de habitantes siendo más frecuentes en personas mayores de 65 años. Las principales causas de anafilaxia fatal en Australia, Turquía, Corea y Shanghai son los medicamentos, mientras que en el Reino Unido y en EU la principal causa reportada ha sido la alergia a alimentos principalmente los frutos secos. Los factores de riesgo para muerte por anafilaxia inducida por alimentos incluyen: edad entre

10 – 35 años, asma, alergia al maní, ingestión de alimentos preparados fuera del hogar y retardo en la administración de adrenalina. Los factores de riesgo para muerte por anafilaxia inducida por medicamentos son: edad entre 55-85 años, presencia de comorbilidades respiratorias o cardiovasculares y uso de antibióticos o anestésicos. Los factores de riesgo para muerte por anafilaxia inducida por picadura de himenópteros son: edad entre 35-84 años y sexo masculino.

Desencadenantes

Muchos de los desencadenantes específicos de anafilaxia son universales, aunque se reportan algunas variaciones geográficas. Las tres principales causas de anafilaxia son alimentos, picaduras de himenópteros y medicamentos. La anafilaxia por alimentos se ha reportado ser la causa de la anafilaxia en 33,2 – 56% de todos los casos, aunque

difiere de acuerdo a los hábitos dietarios locales, la exposición a alimentos específicos y los métodos de preparación. En América Latina se encontró como causas generales de anafilaxia a los medicamentos en el 31,2 %, alimentos 23,3% y picadura de himenópteros en el 14,8%. Pueden haber otras causas de anafilaxia como la exposición a quimioterapéuticos (carboplatino, doxorubicina), agentes biológicos como anticuerpos monoclonales: rituximab, infliximab, omalizumab, medios de contraste, los medicamentos peri-operatorios como relajantes neuromusculares, hipnóticos, opiodes, antibióticos, látex y expansores de volumen. Alérgenos ocupacionales como veneno de abejas en apicultores y el látex en personal de la salud. Alérgenos presentes en el medio ambiente como partículas en aerosoles de alimentos, granos de polen o epitelios de animales pueden ser también desencadenantes de anafilaxia (figura 34-1).

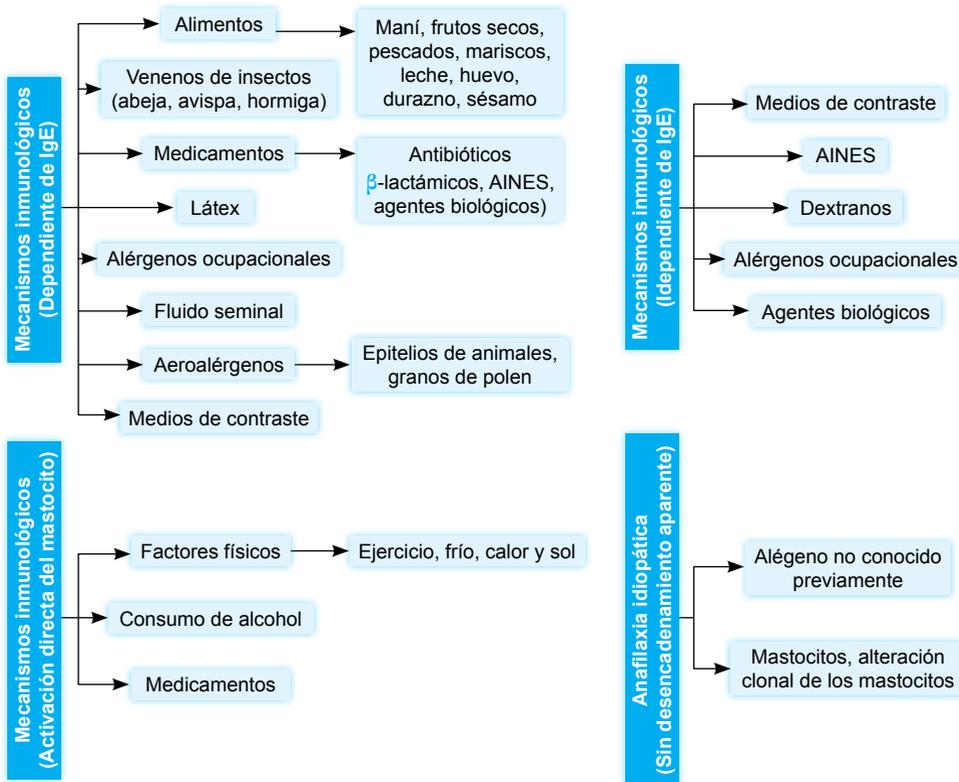


Figura 34-1. Desencadenantes de anafilaxia.

34-III INMUNOPATOLOGÍA

La patogénesis de la anafilaxia frecuentemente involucra un mecanismo mediado por inmunoglobulina E (IgE), la cual, es producida en respuesta a la exposición a un alérgeno y se fija a los receptores de alta afinidad (FcεR1) sobre las membranas de mastocitos y basófilos. Posteriormente, ante una re-exposición al antígeno, ocurre el entrecruzamiento de las moléculas de IgE y se lleva a cabo la activación celular con la liberación de los mediadores preformados como histamina, heparina, triptasa, carboxipeptidasa A3, factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y captosina G; mediadores neoformados como Factor activador de plaquetas (PAF), prostaglandina D₂, leucotrieno C₄, citoquinas como IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, TNFα, factor de crecimiento de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y quemoquinas como MIP-1α, MIP-1β y MCP-1 así como también kaliceína activada (figura 34-2).

Los mastocitos y basófilos juegan un importante papel iniciando y amplificando la respuesta aguda alérgica. Después de la unión de la IgE y el FcεR1, se activan múltiples tirosinquinasa (Lyn, Dyk y Fyn) ejerciendo regulación tanto positiva

como negativa sobre las señales de la cascada de transducción. El influjo de calcio es esencial para la degranulación de los mastocitos y es controlado a través de los canales de calcio.

Las acciones de la histamina son mediadas por receptores H1-H4 produciendo vasoconstricción coronaria y depresión cardíaca (receptores H1), inhibición de la liberación de norepinefrina (receptores H3), quimiotaxis y liberación de mediadores por células inflamatorias (receptores H4). La heparina, la prekaliceína activada y el sistema de contacto producen liberación de bradikina y activación de la vía de la coagulación y los sistemas del complemento. La triptasa también activa directamente las vías del complemento. El PAF disminuye el flujo sanguíneo coronario y la contractilidad cardíaca, aumenta la activación y reclutamiento de eosinófilos y neutrófilos e induce agregación plaquetaria local y sistémica así como vasodilatación periférica e hipotensión severa posiblemente por la inducción de óxido nítrico.

Durante un episodio de anafilaxia, se activan mecanismos fisiológicos compensatorios como la secreción de norepinefrina y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este sistema también se activa de manera local en los mastoci-

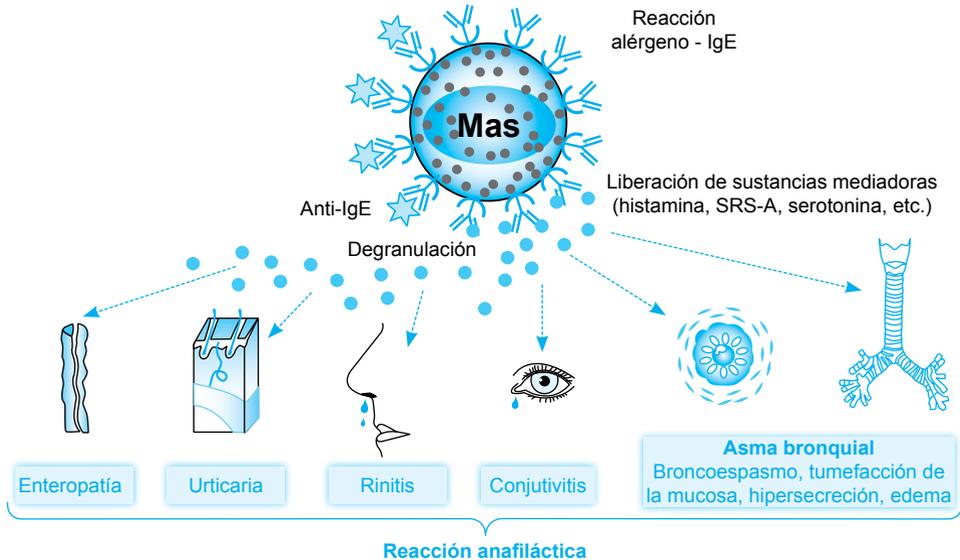


Figura 34-2. Afecciones alérgicas.

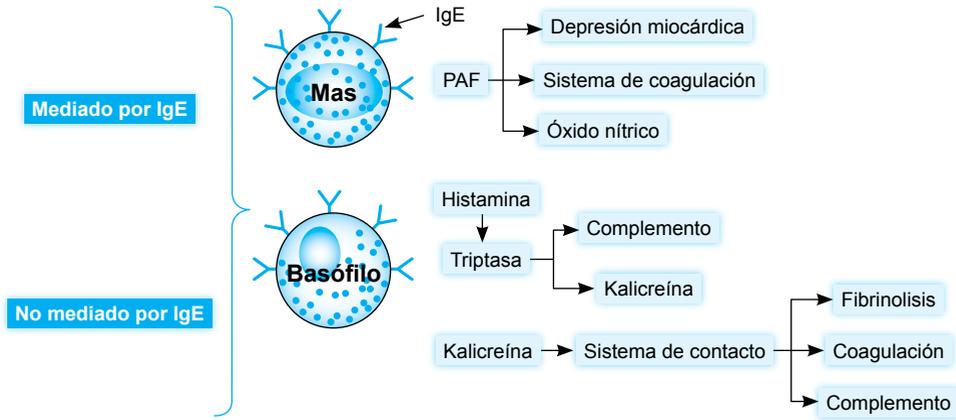


Figura 34-3. Mecanismos fisiopatológicos de la anafilaxia.

tos cardíacos, además, la quimasa mastocitaria y la kaliceína plasmática contribuyen a la producción de renina. La angiotensina producida, induce la secreción de norepinefrina en las terminales simpáticas, lo cual, puede potencialmente desencadenar arritmias (figura 34-3).

Genes implicados en la anafilaxia

La anafilaxia ha sido asociada con un conjunto de genes que afectan las barreras anatómicas como la filagrina, genes asociados con el sistema inmune innato como NLRP3, con el sistema inmune adaptativo como el gen que codifica para el STAT 6 y los genes que codifican para las interleuquinas IL-4, IL-13 e IL-18; genes de los mastocitos como C-KID, SWAP -70, PAF, RCAN y CCRL2.

34-IV PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se debe estar atento a reconocer el patrón propuesto por la WAO de: inicio súbito de síntomas y signos característicos en minutos u horas después de la exposición a un desencadenante potencial o conocido seguido de progresión rápida de los síntomas. El diagnóstico de anafilaxia está basado principalmente en una historia clínica detallada, interrogando sobre las exposiciones y eventos que precedieron el inicio de los síntomas, por ejemplo: ejercicio, medicamentos con prescripción médica o sin ella, consumo de alcohol, infecciones agudas,

situaciones de estrés emocional, viajes, estado premenstrual. Los criterios diagnósticos propuestos por la WAO están detallados en la tabla 34-1.

34-V DIAGNÓSTICO

La historia clínica es de vital importancia y debe centrarse en interrogar sobre los agentes o eventos que potencialmente pueden desencadenar la anafilaxia, el tiempo transcurrido entre la exposición y el inicio de los síntomas y la evolución de los signos y síntomas. La afectación de órganos y sistemas varían entre los pacientes y aún en el mismo paciente de un episodio a otro. Sin embargo, la presentación clínica de la anafilaxia tiene algunos patrones generales. La piel se afecta en el 80-90% de los casos, el tracto respiratorio en el 70%, tracto gastrointestinal hasta en el 45%, el sistema cardiovascular en el 45% y el sistema nervioso central en el 15% de los casos (tabla 34-2). En el diagnóstico diferencial de anafilaxia se deben tener en cuenta otras entidades citadas en la tabla 34-3.

Existen parámetros de laboratorio que ayudan a confirmar el diagnóstico de anafilaxia. Los niveles de triptasa sérica se aumentan en pacientes con anafilaxia desencadenada por medicamentos, picaduras de himenópteros y en aquellos con hipotensión y choque pero es poco probable encontrarlos aumentados en los casos de anafilaxia desencadenada por alimentos o las que no cursan con hipotensión. Los niveles de triptasa idealmen-

Tabla 34-1 Criterios para el diagnóstico de anafilaxia propuesto por la WAO.

Criterios diagnósticos de anafilaxia
La anafilaxia es altamente probable cuando se cumple uno de los siguientes 3 criterios:
<p>1. Inicio agudo de la enfermedad (en minutos u horas) con afectación de piel, mucosas o ambas (urticaria generalizada, prurito o eritema facial y del cuello, edema de labios, lengua o úvula) y al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Afectación respiratoria con disnea, broncoespasmo, sibilancias, estridor o hipoxemia. b. Reducción de la presión arterial o síntomas de disfunción de órgano (hipotonía, síncope, incontinencia). O,
<p>2. Dos o más de los siguientes puntos que ocurren rápidamente después de la exposición a un probable alérgeno (minutos a varias horas):</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Afectación de piel o mucosas (urticaria generalizada, prurito, eritema generalizado o edema de labios, lengua o úvula) b. Afectación respiratoria (disnea, sibilancias, estridor, reducción del pico flujo espiratorio PFE, hipoxemia) c. Reducción de la presión arterial o síntomas de disfunción de órgano (hipotonía, síncope, incontinencia). d. Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal, vómito). O,
<p>3. Hipotensión después de la exposición a un alérgeno conocido^a para el paciente (minutos a varias horas):</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Lactantes y niños: disminución de la presión sistólica de acuerdo a la edad o más del 30% de disminución en la presión arterial sistólica^b. b. Adultos: presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o disminución de más del 30% del valor basal del paciente.

^a picadura den insectos, inmunoterapia alérgica después de la inyección de un alérgeno conocido para el paciente.

^b (<70 mm Hg de 1 mes-1 año < [70 mm Hg+ (2 x edad)] de 1 – 10 años y < 90 mm Hg de 11-17 años).

Tomado y modificado de F. Estelle R. Simons, Ledit R.F Arduoso, M. Beatrice Biló, Yehia M. El-Gamal, Dennis K.Ladford, Johannes Ring et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. 2011; 127 (3):587-593.

Tabla 34-2. Síntomas y signos de anafilaxia.

Síntomas y Signos de Anafilaxia
<p>Piel y mucosas Eritema facial y del cuello, prurito, urticaria, edema, erupción morbiliforme, pilo erección Prurito peri ocular, angioedema de párpados, inyección conjuntival, epifora Prurito y angioedema de labios, lengua y/o úvula Prurito ótico Prurito de genitales, palmas y/o plantas</p>
<p>Tracto respiratorio Nariz: prurito, congestión, rinorrea, estornudos Laringe: prurito y sensación de opresión, disfonía, accesos de tos, estridor Pulmón: disnea, opresión torácica, tos, sibilancias, disminución del pico flujo espiratorio, cianosis</p>
<p>Tracto gastrointestinal Disfagia, náusea, vómito, dolor abdominal tipo cólico, diarrea</p>
<p>Sistema cardiovascular Dolor torácico, palpitaciones, taquicardia, bradicardia, arritmias</p>
<p>Sistema nervioso central Sensación de muerte, ansiedad, cefalea pulsátil, mareo, confusión, visión tubular. En lactantes y niños cambios súbitos del comportamiento como irritabilidad y desinterés por el juego</p>
<p>Otros síntomas Sabor metálico Contracciones uterinas en mujeres postpuberales</p>

Tabla 34-3. Diagnóstico diferencial de anafilaxia.

<p>Entidades comunes Urticaria aguda Crisis de asma Síncope Infarto agudo del miocardio Tromboembolismo pulmonar Convulsiones Evento cerebrovascular Aspiración de cuerpo extraño</p>	<p>Exceso de secreción endógena de histamina Mastocitosis Alteraciones clonales de los mastocitos Leucemia basofílica</p>
<p>Choque Hipovolémico Cardiogénico Distributivo Séptico</p>	<p>Otros Angioedema no alérgico Síndrome del hombre rojo por vancomicina Anafilaxia por progesterona Flushing: carcinoide, perimenopáusico, epilepsia autonómica</p>
<p>Síndromes postprandiales Síndrome polen-alimento Escombroidosis Intoxicación por glutamato monosódico Intoxicación por sulfitos</p>	<p>Enfermedades no orgánicas Disfunción de cuerdas vocales El síndrome de Münchhausen</p>

te se deben medir entre los 15 minutos y 3 horas después del inicio de los síntomas. Las mediciones seriadas y la comparación con los niveles basales (obtenidos 24 horas después de la resolución completa del evento agudo) pueden ser mejores que la determinación de una única medida. Los niveles aumentados durante el episodio agudo, por encima del nivel basal, confirman el diagnóstico de anafilaxia; sin embargo, si se encuentran dentro de límites normales durante el episodio agudo, no excluyen el diagnóstico. También se pueden medir los niveles de histamina sérica, idealmente entre 15-60 minutos de iniciados los síntomas. Tanto la histamina como su metabolito la N-metilhistamina pueden ser medidos en orina de 24 horas, sin embargo, esta prueba no está disponible universalmente y no es específica de anafilaxia. Otros parámetros de laboratorio se han estudiado como la prueba de activación de basófilos que incluye la determinación de los marcadores CD63 y CD203 en basófilos activados pero aún no tiene aplicabilidad clínica.

Estudio por Alergología Clínica

La búsqueda de los factores desencadenantes de anafilaxia ayuda a prevenir episodios recurrentes. Las pruebas cutáneas intra-epidérmicas, se realizan con técnicas validadas 4 semanas después del epi-

sodio agudo. Pueden ser usadas en el estudio de anafilaxia por alimentos utilizando los extractos comerciales o en el caso de frutas y verduras, el alimento en fresco. Las pruebas intradérmicas se utilizan para algunos medicamentos y en anafilaxia por picadura de himenópteros. Las mediciones de IgE específica de alérgeno pueden ser hechas en cualquier tiempo después del episodio de anafilaxia, sin embargo, si la muestra es tomada poco tiempo después de una reanimación que haya requerido líquidos endovenosos, pueden haber falsos negativos por dilución de la IgE circulante. En caso de tener pruebas negativas, éstas pueden ser repetidas unas semanas después. Para la evaluación de otros desencadenantes como el látex, se realizan pruebas epicutáneas con extractos comerciales y medición de IgE específica.

Cuando está indicado, las pruebas de provocación o de reto pueden ser llevadas a cabo por personal entrenado y experimentado en la selección de los pacientes, tiempo para llevarlos a cabo, uso de protocolos adecuados y manejo de la anafilaxia.

34-VI TRATAMIENTO

Los principios de tratamiento aplican a todos los pacientes con anafilaxia de cualquier etiología. To-

das las instituciones de salud, deben contar con un protocolo de emergencia escrito sobre el reconocimiento y manejo de la anafilaxia y debe ser revisado periódicamente. El primer paso es retirar al paciente del desencadenante, cuando éste es identificado, luego realizar una evaluación general de su estado circulatorio, la vía aérea, respiración, estado de conciencia, piel y hacer un cálculo de su peso corporal. De manera simultánea se debe pedir ayuda dentro de la misma institución de salud o a los servicios paramédicos si se está en la comunidad. De manera inmediata aplicar adrenalina intramuscular en la cara antero-lateral del muslo. La WAO clasifica a la adrenalina como el medicamento esencial para el tratamiento de la anafilaxia. La adrenalina se inyecta tan pronto es sospechada la anafilaxia por vía intramuscular en la región antero-lateral del muslo a la dosis de 0,01 mg/kg de una dilución 1:1000 (1mg/ml) máximo 0,5 mg en adultos y 0,3 mg en niños. La dosis puede ser repetida cada 5-15 minutos si se requiere. La gran mayoría de pacientes responden con 1 -2 dosis.

En caso de paro cardiorrespiratorio o choque anafiláctico, se aplica la adrenalina intravenosa a la dosis de 0,01 mg/kg de una dilución 1:10000 (0,1 mg/ml) e igualmente puede ser repetida cada 5-15 minutos, siempre bajo monitoreo cardiovascular. Cuando el paciente está en choque y no es posible obtener un acceso venoso, se puede usar la vía intra-traqueal a dosis de 0,1 mg/kg de una dilución 1:1000. La adrenalina puede causar efectos adversos cuando se administra por cualquiera de las rutas y a las dosis recomendadas como palidez, temblor, ansiedad, palpitaciones, debilidad y cefalea. Eventos graves como arritmias, crisis hipertensiva o edema pulmonar generalmente ocurren por sobredosis o por la administración intravenosa de las diluciones recomendadas para uso intramuscular.

Simultáneamente con las medidas anteriores, el paciente debe ser posicionado en decúbito supino con los miembros inferiores elevados o en su defecto, en una posición confortable para el paciente, si éste presenta disnea o vómito. Esta posición ayuda a preservar el volumen del compartimiento vascular central.

La administración de oxígeno suplementario se realiza en pacientes con dificultad respiratoria, quienes reciben dosis repetidas de adrenalina, pacientes con broncoespasmo o con enfermedades crónicas

respiratorias o cardiovasculares, tan pronto como se identifique la necesidad de este. El oxígeno debe ser a alto flujo entre 6-8 Lt/min por máscara facial y es monitorizado con oximetría de pulso.

Establecer un acceso intravenoso colocando un catéter de calibre grueso número 14-16 para adultos y el mayor calibre posible en niños de acuerdo a su edad e iniciar líquidos endovenosos con solución salina isotónica 5-10 ml/kg en los primeros 5-10 minutos para un adulto y 10 ml/kg en los niños. Vigilar con presión arterial, frecuencia, función cardíaca y gasto urinario. De igual manera se deben vigilar signos de sobrecarga circulatoria.

En cualquier momento del tratamiento, cuando se requiera, iniciar reanimación cardiopulmonar con compresiones cardíacas continuas de acuerdo a las guías internacionales de reanimación. Durante el manejo agudo, el paciente debe ser monitoreado a intervalos regulares vigilando la presión arterial, frecuencia cardíaca, estado respiratorio, oximetría de pulso y monitoreo electrocardiográfico. El paciente debe permanecer en observación por lo menos 4 horas.

Medicamentos de segunda línea

La utilidad de medicamentos de segunda línea como antihistamínicos, agonistas B2 adrenérgicos y glucocorticoides ha sido extrapolado de su uso en otras entidades como urticaria y asma. No están recomendados como elección de primera línea y al contrario pueden retrasar el uso de adrenalina como medicamento de elección.

Los antihistamínicos mejoran el prurito, la urticaria, angioedema, síntomas nasales y oculares pero no mejoran la obstrucción de la vía aérea, la hipotensión ni el choque. Tienen un inicio de acción después entre 1-3 horas, lo cual, es muy lento con respecto a la adrenalina y sus potenciales efectos adversos como somnolencia y sedación pueden enmascarar los síntomas de presentación de la anafilaxia, sobretodo en niños. En 2007 se realizó una revisión sistemática en Cochrane y posteriormente los mismos autores publicaron una nueva revisión en 2012 y concluyen que no hay evidencia en estudios controlados y aleatorizados que soporten el uso de antihistamínicos en el tratamiento de la anafilaxia como medicamentos de primera elección.

Los glucocorticoides pueden potencialmente ayudar en el manejo de la anafilaxia refractaria y prevenir la anafilaxia bifásica pero estos efectos no han sido probados. Su inicio de acción es tardío, a las 4 horas y no se han identificado estudios de alta calidad para el uso de los glucocorticoides en el episodio agudo de la anafilaxia, además, son inapropiadamente utilizados como manejo de primera elección en lugar de la adrenalina.

Los agonistas beta-2 agonistas son usados en anafilaxia como tratamiento adicional en pacientes con sibilancias, tos y disnea que no han mejorado con la adrenalina. Aunque son de utilidad en el manejo de síntomas del tracto respiratorio inferior, estos no reemplazan a la adrenalina y o mejoran ni previenen la obstrucción de la vía aérea superior, el edema laríngeo, la hipotensión ni el choque.

Es de reafirmar que la adrenalina es el medicamento de primera línea para el tratamiento del episodio agudo de la anafilaxia, sin embargo, en todo el mundo, la aplicación de medicamentos de segunda línea se continúan aplicando primero que la adrenalina (tabla 34-4).

Anafilaxia refractaria

Los pacientes que no responden al manejo inicial siguiendo todos los pasos mencionados deben ser trasladados a un centro especializado para recibir atención por personal entrenado en cuidados intensivos donde se disponga de ventilación mecánica y de inotrópicos para manejo del choque.

Cuando la intubación oro-traqueal está indicada en un paciente con anafilaxia, debe ser realizada por la persona más entrenada disponible en el

lugar porque puede ser difícil el procedimiento si hay edema de lengua o faringe, secreciones abundantes o angioedema de la laringe. Si la ventilación mecánica no está disponible inmediatamente, se puede ventilar al paciente con bolsa auto-inflable con reservorio, máscara y oxígeno suplementario a flujo alto. Los pacientes que cursan con hipotensión o choque refractario requieren el inicio de vasopresores intravenosos en la unidad de cuidados intensivos bajo estricto monitoreo cardiovascular. En Los pacientes que están bajo efectos de betabloqueadores con hipotensión y bradicardia que no responden a la adrenalina, es necesario iniciar glucagón, un polipéptido con efectos cronotrópicos e inotrópicos no dependientes de catecolaminas a la dosis de 20-30 ug/kg (max 1 mg) seguido de una infusión de 5 – 15 ug/min.

Manejo de la anafilaxia al alta del paciente

El paciente con anafilaxia debe ser dado de alta con la prescripción de adrenalina preferiblemente en forma de auto-inyector con instrucciones sobre su uso y un plan de emergencia escrito que le ayude a reconocer los síntomas, a aplicar la adrenalina y acudir al servicio de urgencias. Los auto-inyectores disponibles en el mundo vienen de 150 ug para niños y de 300 ug para adultos. Debido a que en Colombia no disponemos de los auto-inyectores de adrenalina, se puede emplear un sustituto como una jeringa pre llenada con la dosis exacta que requiere el paciente o una ampolla de adrenalina, una jeringa de 1 ml e instrucciones escritas sobre la dosis y el uso correcto. La educación al paciente debe ser personalizada de acuerdo a sus necesida-

Tabla 34-4. Porcentajes de uso de adrenalina y medicamentos de segunda línea en diversos estudios en el mundo.

Autor	País	n	Uso adrenalina	Uso de esteroides	Uso de antihistamínicos
E.Arroabarren et al. 2011	España	64	27%	29%	-
S.Hompes et al. 2011	Alemania	197	22%	85%	87%
V. Hoffer et al. 2011	Israel	92	72%	85%	75%
Moshe Ben-Shoshan et al. 2013	Canadá	168	72,6%	40,5%	74,4%
FaithHuang et al. 2012	EE UU	192	79%	89%	92%
I.L. de Silva. 2008	Australia	117	76%	77%	59%
Dirceu Solé et al. 2011	Latinoamérica	634	37,3%	80,5%	70,2%

des individuales, enfermedades concomitantes, edad y desencadenantes.

El paciente debe portar una alerta en un brazalete o un collar sobre los desencadenantes de la anafilaxia si se han identificado y además, remitirlo al Alergólogo con el fin de realizar el estudio y tratar de confirmar el desencadenante, que se realizará 3-4 semanas posteriores al evento agudo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **F. Estelle R. Simons, Ledit R.F Arduoso, M. Beatrice Biló, Yehia M.** El-Gamal, Dennis K. Ladford, Johannes Ring et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. 127(3):587-593, 2011.
- * **Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peake JE, Bronw AF.** Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. Arch Dis Child. 91:159-163, 2006.
- ** **Dirceu Solé, Juan Carlos Ivancevich, Mario Sánchez Borges, Magna Adaci Coelho, Nelson A. Rosário, Ledit Ramón Francisco Arduoso.** Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin America survey on anaphylaxis (OLASA). Clinics. 66(6): 943-947, 2011.
- ** **Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SE, Lang DM, Bernstein DI et al.** The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol. 126: 477-480, 2010.
- *** **F. Estelle. R. Simons. Anaphylaxis.** J Allergy Clin Immunol. 125: S161-181, 2010.
- * **Metcalf DD, Peavy RD, Gilfillan AM.** Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 124: 639-46, 2009.
- * **Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifshultz B.** Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. Ann Allergy Asthma Immunol. 98: 252-7, 2007.
- ** **Simons KJ, Simons FER.** Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 10: 354-361, 2010.
- ** **American Heart Association.** Guidelines CPR and ECC. 2010.
- ** **Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, Koster RW, Wylie J, Böttiger B.** European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1. Executive Summary. Resuscitation. 81: 1219-1276, 2010.
- ** **Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui I, Sarasqueta C, Munoz JA, Perez-Yarza EG.** Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. Pediatr Allergy Immunol. 22: 708-14, 2011.
- * **Ryan C. Jacobsen and Michael G. Millin.** The use of epinephrine for out-of-hospital treatment of anaphylaxis: resourse document for the national association of EMS Physicians Position Statement. Prehospital Emergency Care. 15: 570-576, 2011.
- ** **SangeetaDhami, Sukhmeet S. Panesar, Tamara Rader, Antonella Muraro, Graham Roberts, Margitta Worm and Aziz Sheikh.** The acute and long-term management of anaphylaxis: protocol for a systematic review. Clinical and Translational Allergy. 3: 14-18, 2013.

Jorge Mario Sánchez Caraballo
Ricardo Cardona Villa

35-I GENERALIDADES

El asma y la rinitis son dos enfermedades que afectan gran parte de la población con una prevalencia que va en aumento. La mejor comprensión sobre la fisiopatología de estas dos enfermedades ha permitido comprender mejor sus causas y hacer un diagnóstico más preciso, el cual permite de manera consecuente un mejor manejo médico. A continuación presentaremos los diferentes mecanismos que parecen intervenir en esta enfermedad y haremos un repaso práctico sobre su tratamiento.

Definición

EL asma y la rinitis son enfermedades multifactoriales que afectan a gran parte de la población mundial. A pesar de que el término “asma” ya tiene más de 100 años, aún no existe una definición unificada para esta enfermedad. Esto es debido a que en la medida que se conoce la enfermedad, surgen nuevas propuestas de definición y clasificación, que tienen en cuenta diferentes puntos de vistas (Clínico, molecular, etc.). En este capítulo, adoptaremos la definición propuesta en la guía del *National Institute of Health* (NIH: Instituto Nacional de Salud) de los Estados Unidos y que es compartida por otras guías como la guía GINA (*Global Initiative for Asthma: Iniciativa Global para el manejo del Asma*) y la guía PRACTALL (*Practicing Allergology*): “Enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea caracterizada por episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión tórácica y tos...”. Como vemos, esta definición se enfoca en los síntomas y signos clínicos más frecuentes del paciente asmático, sin diferenciar las causas que pueden llevar a la inflamación o el

nivel de la vía aérea afectada (ejemplo, bronquios o alveolos). Las causas que pueden llevar a estos síntomas pueden ser de origen alérgico cuando se demuestra que la inmunoglobulina E específica interviene en el proceso (Asma alérgica), como no alérgico cuando otros mecanismos intervienen y no se puede demostrar sensibilización a un alérgeno (asma no alérgica).

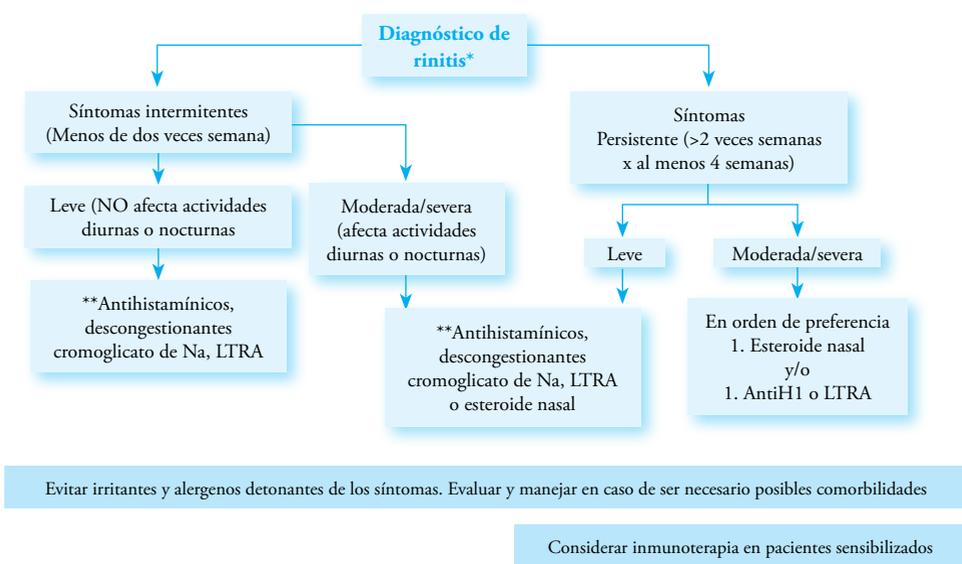
Al igual que para el asma, la definición de la rinitis propuesta en las guías ARIA (Allergic Rhinitis and Impact on Asthma: Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma) y EP₃OS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps: Posición Europea de Rinosinusitis y Poliposis Nasal) es bastante amplia: “Proceso inflamatorio crónico de la mucosa nasal”. En esta definición general quedan por tanto incluidas rinitis con diferentes procesos causales ejemplo, rinitis alérgica, rinitis vasomotora, rinitis infecciosa, etc.

Actualmente, se utiliza la clasificación por nivel de control de los síntomas que permite un abordaje clínico escalonado más dinámico (GINA 2006 y 2012) (tabla 35-1). Para la clasificación del asma de acuerdo a su control, se tiene en cuenta variables como, el resultado de la espirometría, el número de síntomas diurnos y requerimientos de medicamentos de rescate semana (<2 buen control), y la limitación física. Se recomienda a todo paciente recién diagnosticado de asma clasificarlo de acuerdo a su severidad y en adelante seguir su monitoreo de acuerdo al control alcanzado. Estas clasificaciones se complementan y facilitan la comunicación entre el personal de la salud. En el caso de rinitis también existen varias clasificaciones, pero actualmente la más práctica es la propuesta por la guía ARIA (figura 35-1).

Tabla 35-1. Control del Asma, recomendación guía NIH y GINA.

Niveles de Control del Asma			
Características	Controlado	Parcialmente controlado	No controlado
Síntomas diurnos	Menos de 2 leves x semana	>2 x semana.	Falta de control en 3 o más de las variables anotadas
Síntomas nocturnos	No	Sí	
Limitación de las actividades	No	Sí	
Requerimiento de tratamiento de rescate	Menos de 2 x semana	>2 x semana	
Función pulmonar	Normal	<80% de lo esperado	

La medición del control se recomienda en base a las 4 últimas semanas previas a la consulta. Con una exacerbación moderada o severa con en el último mes, el paciente se debe clasificar como no controlado. Clasificación de acuerdo a la recomendación de las guías GINA y NIH para asma.



En todo paciente con rinitis se debe evaluar la presencia de síntomas respiratorios inferiores y de síntomas oculares acompañantes. *Para poder clasificar correctamente el Asma y la Rinitis como "alérgica" se requieren las pruebas confirmatorias con alérgenos. **El tratamiento sugerido no va en orden de preferencia. LTRA: Antileucotrienos.

Figura 35-1. Diagnóstico y Clasificación de la Rinitis.

35-II EPIDEMIOLOGÍA

Según datos de la Organización Mundial de Salud y de la Organización Mundial de Alergias, Se estima que alrededor del 10% de la población tiene asma, variando la prevalencia de acuerdo al grupo poblacional estudiado: El asma es más frecuente en

los niños menores de 6 años (media 15 a 30%) que en los adultos. Igualmente, en la población menor de 30 años la presencia de atopia es alta (60 a 80%) mientras que en los mayores de 60 años la sensibilización es menor (<30%). En algunos países europeos al igual que en Estados Unidos la prevalencia parece haberse estabilizado en los últimos 20 años,

mientras que en los países latinoamericanos y asiáticos la prevalencia ha aumentado.

En el caso de la rinitis, la prevalencia es aún más alta que para el caso del asma (30 a 60%) e igualmente, en los menores de 30 años la sensibilización a alérgenos parece jugar un papel más preponderante que en las personas mayores (sensibilización <30 años: 70% sensibilización >50 años: 20%).

El asma y la rinitis son enfermedades con diagnóstico predominantemente clínico y actualmente no se dispone de un estudio confirmatorio altamente predictivo, por lo que la mayoría de los estudios evaluando su prevalencia están basados en cuestionarios y en auto-reportes, todo lo cual puede aumentar la frecuencia reportada. Muchos factores han sido asociados con el desarrollo de asma y/o rinitis pero el efecto de un mismo factor puede variar de acuerdo a la zona estudiada o a la forma de exposición: En los menores de tres años los microorganismos especialmente los virus parecen ser la principal causa de sibilancias, pero a diferencia de Estados Unidos y Europa, en Latinoamérica las parasitosis parecen jugar también un importante papel protector cuando la exposición es crónica y de riesgo cuando es intermitente. Esto es un buen ejemplo de cómo diferentes factores pueden variar de acuerdo a la herencia genética de la población y las características geográficas, a la cual la población está expuesta.

35-III ETIOLOGÍA

Como ya hemos mencionado, el asma y la rinitis son enfermedades multifactoriales porque en su desarrollo y mantenimiento intervienen tanto factores del ambiente como genéticos. También son consideradas enfermedades complejas, porque son muchos los genes que participan. A continuación describiremos como estos factores pueden intervenir en el desarrollo del asma y la rinitis alérgica, sin embargo, es importante aclarar nuevamente, que en muchas ocasiones causas tanto alérgicas como no alérgicas intervienen en el proceso, por lo que mucho de lo que aquí se describe ocurre de manera similar.

Componente genético. Los estudios de rastreo genético con *Single Nucleotide Polymorphisms*

(SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido) han puesto en evidencia la importancia de diferentes loci en el desarrollo y la gravedad del asma, especialmente los localizados en los cromosomas 1, 4, 5 y 17. Sin embargo, el asma y la rinitis son reconocidas como enfermedades complejas ya que la presencia de un alelo determinado puede conferir un aumento del riesgo de padecer asma y/o rinitis, pero no es suficiente para que se inicie la enfermedad y parece que es la interacción de varios genes el que lleva a una predisposición la cual, cuando hay un ambiente adecuado, puede favorecer a su desarrollo. De esta manera queda claro porque ciertos alelos pueden actuar como factores de riesgo en determinada población y a la vez, ser factor de protección en otra, ya que al variar las condiciones ambientales, varía el efecto que determinado alelo confiere.

Entre los genes que tienen alelos identificados como posibles factores de riesgo, hay varios que intervienen la respuesta inmunológica tanto Th1 (*DENND1B*) como Th2 (*IL4*, *IL5*, *pH1-SETDB2*). También han sido identificados genes que intervienen en la estructura del parénquima pulmonar (*MMP12*, *ADAM33*) y otros genes sin una aparente relación directa con la vía respiratoria o el sistema inmune (*filaggrin*). Igualmente un gen determinado puede actuar en diferentes sistemas, como el gen *ORMDL3* localizado en el locus 17q21, que tiene alelos que se asocian con hiperreactividad bronquial y también con incremento en la producción de IgE. La interacción entre los genotipos y fenotipos, al cual pueden estar asociados es tan compleja que el alelo de un mismo gen puede actuar como factor de riesgo en la infancia (*ORMDL3*) y actuar como protector cuando el paciente llega a la edad adulta.

El principal factor genético asociado con el desarrollo de asma o rinitis es la presencia de atopia, la cual se define como la producción exagerada de inmunoglobulina E a un antígeno (alérgeno) generalmente inocuo. Para que ocurra esta condición es necesario que se cumplan los enunciados previamente mencionados de existir una predisposición genética y un ambiente adecuado con presencia del antígeno al cual el individuo es alérgico.

Componente ambiental. Múltiples factores del ambiente pueden influir en el desarrollo de las

alergias respiratorias. La contaminación ambiental, las infecciones virales, el tipo de dieta, la humedad del aire y la temperatura son algunos factores que pueden favorecer o proteger al desarrollo de asma y/o rinitis. Como mencionamos, la atopía es una condición que depende de una predisposición genética pero también de la exposición del individuo al alérgeno al cual es atópico. Por ejemplo, si una persona es alérgica a los perros pero no tiene contacto directo o indirecto con ellos no desarrollará síntomas. La exposición a un alérgeno junto con condiciones proinflamatorias como las infecciones virales o la contaminación, favorecen que durante esta exposición se desarrolle una respuesta inflamatoria contra el alérgeno y que esta perdure ante nuevas exposiciones.

En un paciente con inflamación en las vías respiratorias (alérgica o no alérgica), el humo del cigarrillo, los olores fuertes provenientes de pintura fresca, perfumes, insecticidas, detergentes y gases originados en la combustión de motores actúan

como irritantes que favorecen la inflamación; Además de su efecto irritante, las partículas del humo de cigarrillo y de los productos derivados del petróleo promueven una respuesta Th2 que favorece la sensibilización a los alérgenos y una reacción más intensa ante una nueva exposición que la que ocurriría con el alérgeno solo.

35-IV IMUNOPATOLOGÍA

Las exacerbaciones de asma se inician con un espasmo bronquial que se produce pocos minutos después del ingreso de un irritante o un alérgeno a las vías respiratorias de individuos previamente sensibilizados a él. En el caso de la rinitis, ocurre el mismo proceso pero debido a las diferencias en la anatomía, se manifiesta es con un aumento de moco, prurito y obstrucción nasal por la inflamación de cornetes que puede llegar a ser persistente cuando el proceso inflamatorio es prolongado (figura 35-2).

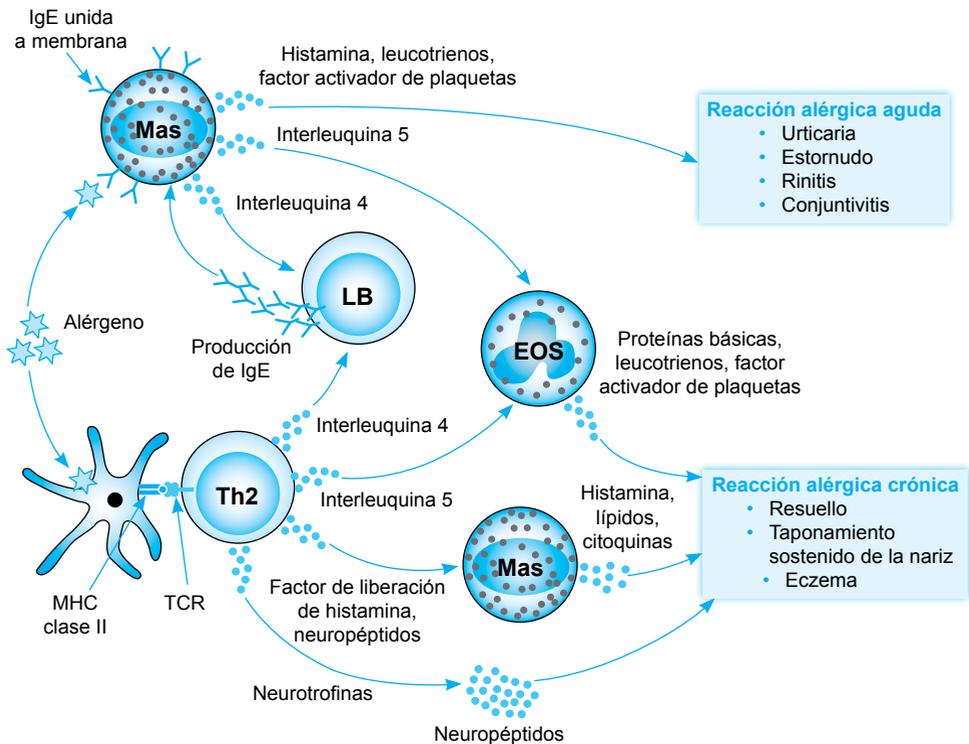


Figura 35-2. Mecanismo de la rinitis alérgica.

Ambas vías comparten mecanismos subyacentes similares, especialmente cuando el estímulo que desencadena la inflamación es un alérgeno: Cuando el alérgeno entra a las vías respiratorias de una persona atópica, este es reconocido por los receptores de alta afinidad tipo exilon (FceRI) que se encuentran en la membrana de múltiples células, entre ellas los mastocitos los cuales intervienen en la respuesta inmediata con una degranulación masiva de sus gránulos preformados, lo que genera vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular y edema y que, por medio de las moléculas quimiotácticas liberadas, atrae otras células como eosinófilos (Eos), basófilos, endotelio alveolar y extravasación de monocitos que se transforman en mastocitos. En este punto también migran los linfocitos T (LT) CD4 positivos productores

de IL-4, IL-5 e IL-13 que inducen de inmediato una hiper-producción de IgE y atraen a los bronquiolos Eos y Mas que incrementan y prolongan el proceso (figuras 35-3 y 35-4).

Esta respuesta inmediata inicial da paso a una segunda fase que ocurre pasadas tres a cuatro horas (fase tardía), en donde los linfocitos juegan un papel esencial mediante la producción de citoquinas que favorecen un proceso inflamatorio crónico, el cual puede generar remodelación bronquial que consiste en la formación de fibrosis a nivel alveolar, formación de pólipos nasales y crecimiento de cornetes que lleva a obstrucción.

El mecanismo descrito ocurre tanto en pacientes con asma como con rinitis, lo cual explicaría porque muchos pacientes con asma padecen rinitis y viceversa, proceso conocido como "Una sola vía,

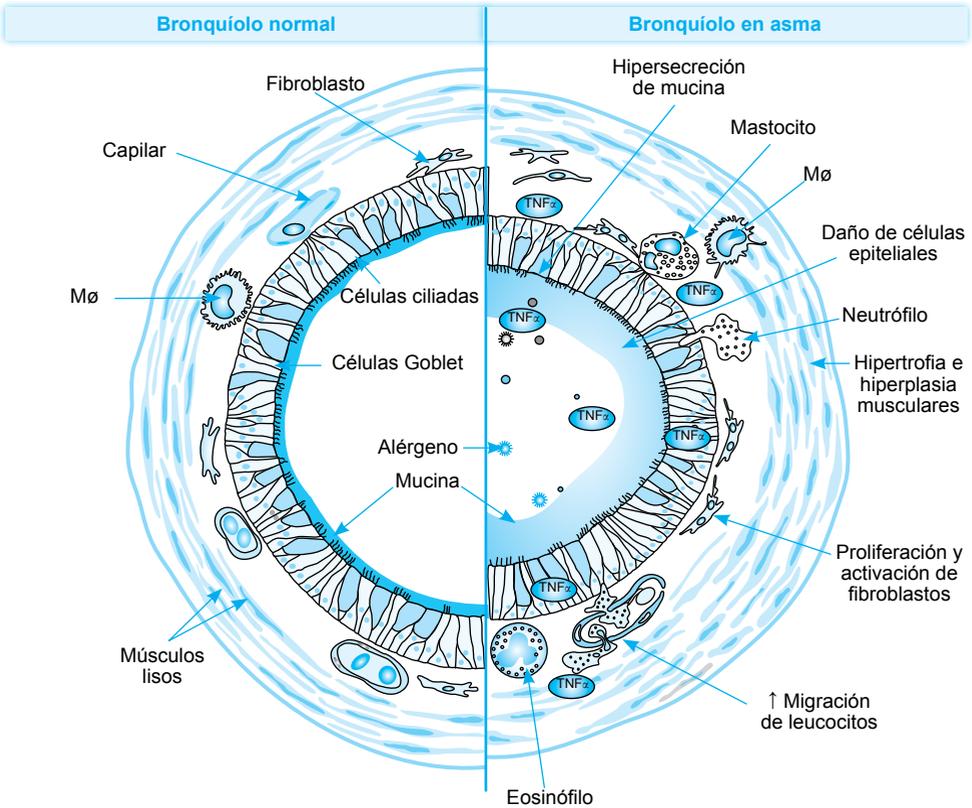


Figura 35-3. Contraste entre un bronquiolo normal y el de un paciente asmático crónico. Al lado derecho se puede observar el incremento en la capa de mucina, un infiltrado celular en la submucosa y proliferación de células musculares lisas y de fibroblastos en la parte externa. Tomado y modificado de NEJM, febrero 16, 2006.

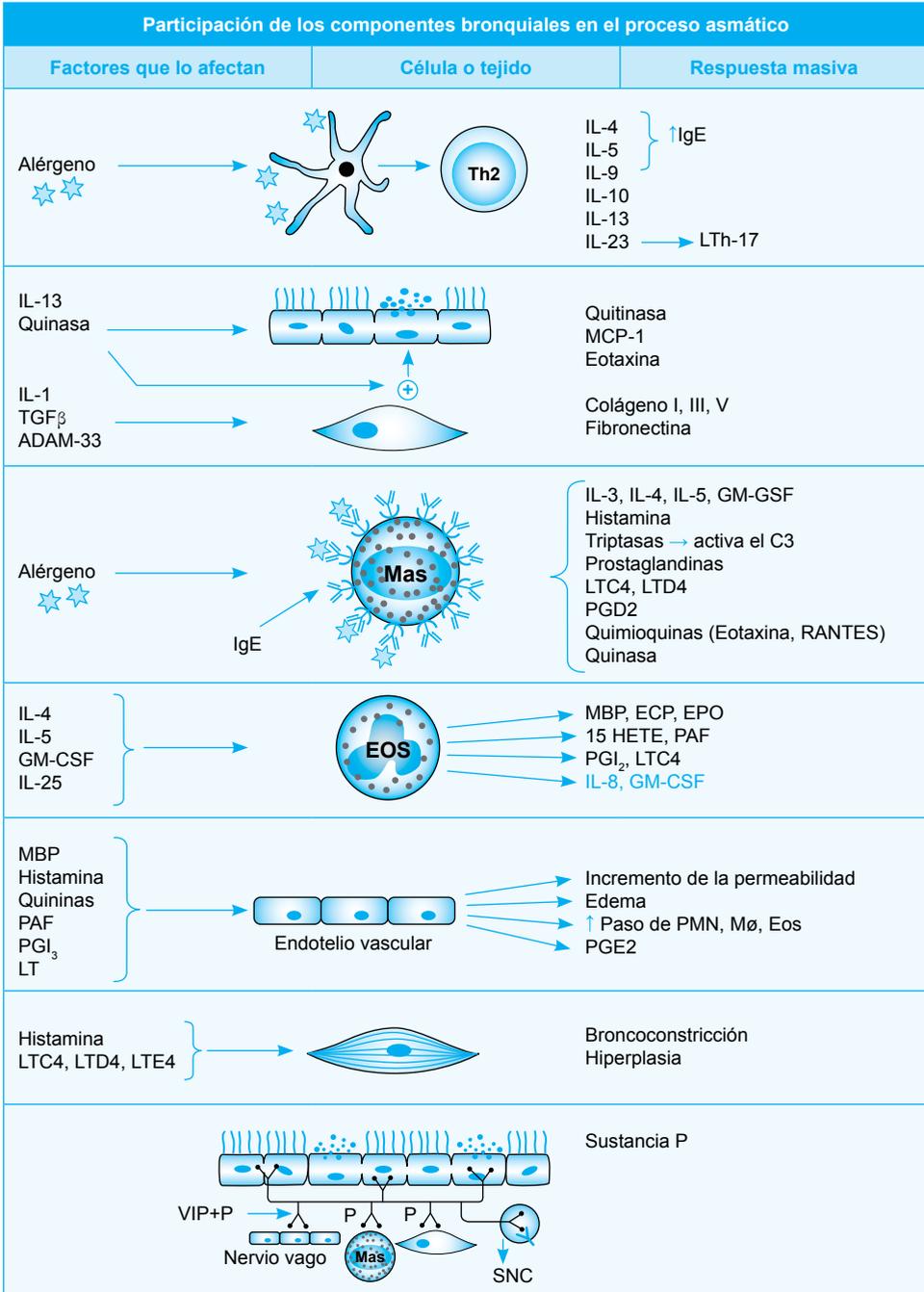


Figura 35-4. Participación de los diferentes componentes del árbol respiratorio en el proceso asmático.

una sola enfermedad". Sin embargo, un importante porcentaje de pacientes con rinitis no tiene asma y un no despreciable número de pacientes asmáticos no tiene rinitis, lo que indica que el tipo de exposición y la severidad de la inflamación pudieran determinar en parte el sistema afectado.

Para comprender mejor la interacción de células, citoquinas y mediadores de la inflamación en la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica, recordemos brevemente las diferentes células y tejidos que participan en las distintas etapas del proceso.

Células dendríticas. Capturan el alérgeno y lo presentan a los linfocitos. Su acción puede ser estimulada por el humo del cigarrillo u otros adyuvantes. La presentación en un medio con altas cantidades de IL4 favorece la respuesta Th2 y la posterior producción por los Linfocitos B de IgE.

Mastocitos y basófilos. En la membrana de estas células se encuentran FcεR1 que cuando reconoce el complejo IgE /alérgeno, inician la liberación de mediadores preformados como la **histamina**, la cual favorece la vasodilatación de los cornetes, la producción de moco y la contracción de la musculatura lisa peribronquial. Otro mediador enzimático importante es la **triptasa** que se libera simultáneamente con la histamina, pero cuyo efecto se manifiesta más tardíamente y es de mayor duración. Su vida media es de 90 a 150 minutos en tanto que la de la histamina es de pocos minutos.

Eosinófilos. Es frecuente la eosinofilia en las secreciones de moco del árbol respiratorio y en la sangre de los pacientes con asma alérgica como consecuencia de la liberación de **eotaxina** e **IL-5** por las células del epitelio bronquial, los macrófagos y los fibroblastos. Al llegar a la lámina basal del epitelio inician, con su degranulación, la fase tardía de la inflamación. Entre las sustancias liberadas por los eosinófilos, la proteína catiónica y la proteína básica mayor dañan las células endoteliales y sus cilios e induce hipersecreción de mucina.

Linfocitos T y B. Los linfocitos constituyen las células más abundantes en el infiltrado celular de la mucosa bronquial de los asmáticos. Los linfocitos son el eje central alrededor del cual se mueve

la respuesta alérgica. Los linfocitos B, producen la Inmunoglobulina E que reconoce los alérgenos y aquellas clonas con alta afinidad por el alérgeno prevalecen sobre las de baja afinidad. Los linfocitos T, se dividen dependiendo de los marcadores de membrana más abundantes en CD8+ o citotóxicos, muy importantes en la respuesta contra microorganismos intracelulares, o CD4+ los cuales tienen a su vez varias divisiones según el perfil de citoquinas que produzcan. Los dos perfiles por excelencia son el Th1 y el Th2; este último se caracteriza por una alta producción de IL-4, IL-5, IL-13 y es el que interviene de manera central en el proceso alérgico. La activación de estos linfocitos también es esencial para estimular la producción de IgE en los linfocitos B.

Plaquetas. Intervienen en el asma al liberar el factor broncoconstrictor 5-HT y el PAF que favorece la activación de plaquetas y la producción de otros mediadores quimiotácticos.

Células musculares lisas. Durante las crisis asmáticas ocurre broncoespasmo debido a su contracción sostenida que puede llevar a la muerte. En su membrana expresan receptores beta adrenérgicos que han sido un blanco terapéutico para varios fármacos empleados en el control del asma.

Sistema nervioso y tracto respiratorio. Nervios cervicales y torácicos llevan estímulos a los músculos respiratorios. El nervio vago, con la acetilcolina como su transmisor, actúa sobre los receptores colinérgicos de los músculos lisos e induce su contracción. Por el contrario, los simpaticomiméticos, al actuar sobre los receptores beta-adrenérgicos, estimulan la adenilciclasa e inducen un efecto de relajación muscular. Fibras nerviosas no adrenérgicas presentes en zonas alteradas del epitelio respiratorio conducen a la producción de agonistas beta que producen broncoespasmo como la sustancia P y neuroquininas A y B por medio de un reflejo axial antidrómico.

Citoquinas. Múltiples citoquinas intervienen en el asma y la rinitis. Hacer una descripción detallada se escapa del objetivo de este capítulo por lo brevemente mencionaremos algunas de las prin-

cipales: El TNF- α es producido principalmente por los eosinófilos e incrementa la expresión de moléculas de adherencia al endotelio vascular, la hiperreactividad de los músculos peribronquiales y la secreción de moco en el tracto respiratorio. Además, el acopio local de Linfocitos Th2 que secretan IL-3, IL-4 e IL5, favorecen la proliferación de eosinófilos y linfocitos así como la producción de IgE. Los linfocitos T también secretan IL-6, IL-8 e IL-16 que pueden actuar como quimio-atrayentes de otros linfocitos y eosinófilos. Los eosinófilos que han llegado al sitio de inflamación también secretan IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), TNF- α y TGF- β (Factor de crecimiento transformante β) que incrementan la producción, ubicación y activación de los mismos y de los LT. Los PMNs (Polimorfos nucleares neutrófilos) producen IL-6 y TNF- α y β . Los macrófagos producen IL-1 e IL-6 así como IFN- γ y TNF- α . (figura 35-5). Traer 35-6 de pag 438.

Las prostaglandinas (PGD) y los leucotrienos son mediadores importantes del proceso inflamatorio bronquial. La PGD-2 actúa sobre células epiteliales, endoteliales y de la musculatura lisa para producir vasodilatación, hipersecreción de moco y broncoconstricción. Igualmente a nivel nasal, esta prostaglandina induce secreción de moco. La PG-E2, por el contrario, es broncodilatadora. Los leucotrienos C4, D4 y E4 causan broncoconstricción que actúan en la fase tardía del asma y también en la obstrucción nasal. El leucotrieno B4 es un potente quimiotáctico para PMNs.

Quimioquinas. Citoquinas proinflamatorias que provienen de muchas fuentes celulares y tienen acciones muy pleiotrópicas. Activan y dirigen el tráfico de diferentes subpoblaciones de leucocitos, un ejemplo de ellas son las quimioquinas de mastocitos que producen CXCL-8 (IL-8), CCL-5, RANTES y CCL-11, CCL-24 y CCL-25 o eotaxinas, que atraen eosinófilos y perpetúan los procesos inflamatorios. También están involucradas en la formación de células, **vasos sanguíneos** y tejidos, además, crecimiento de tumores y en la muerte celular programada. En resumen, las quimioquinas cumplen un papel muy importante en la fisiopatología de enfermedades infecciosas, alérgicas e inmunológicas.

35-V TRATAMIENTO

La nueva visión del asma y la rinitis como enfermedades multifactoriales, con diferentes procesos moleculares causales, que pueden estar ocurriendo al mismo tiempo, han permitido modificar el enfoque terapéutico de manera importante.

Se sabe que el control de los síntomas respiratorios mejora sustancialmente la calidad de vida del paciente asmático y/o rinitico, sin embargo, para conseguir este control no basta con el tratamiento farmacológico, sino también el control de los posibles detonantes a los cuales está expuesto el paciente. Para ello, es necesario un manejo integral que incluya educación no solo del paciente, sino de su familia y del entorno social al cual está expuesto.

Actualmente, las medidas específicas en el manejo del paciente con asma, rinitis o cualquier proceso alérgico son:

1. Control ambiental.
2. Tratamiento Farmacológico.
3. Inmunomodulación.
4. Educación del paciente y su entorno social.

La educación es paso fundamental para conseguir los objetivos señalados. Debe estar dirigida a cada uno de los aspectos que integran el manejo, inicialmente en las medidas de prevención en aquellos pacientes con alto riesgo por susceptibilidad familiar o antecedente de atopía y posteriormente en el control de los síntomas a través del conocimiento correcto sobre la forma de uso de los medicamentos, cuándo y cómo utilizar el tratamiento de rescate o asistir urgencias, el reconocimiento de factores de riesgo y la evitación de los mismos. La definición de las percepciones, expectativas y preferencias del paciente es fundamental para establecer el plan individualizado de educación y en algunos casos adecuada la terapia a características específicas de cada paciente lo cual no significa aceptar conductas o preferencias que se apartan de la posibilidad de lograr los objetivos o que sean consideradas inaceptables.

En resumen, el manejo integral del asma y de la rinitis va más allá de un correcto uso del tratamiento farmacológico e integra al paciente y a su entorno social. La educación es clave, por ello se

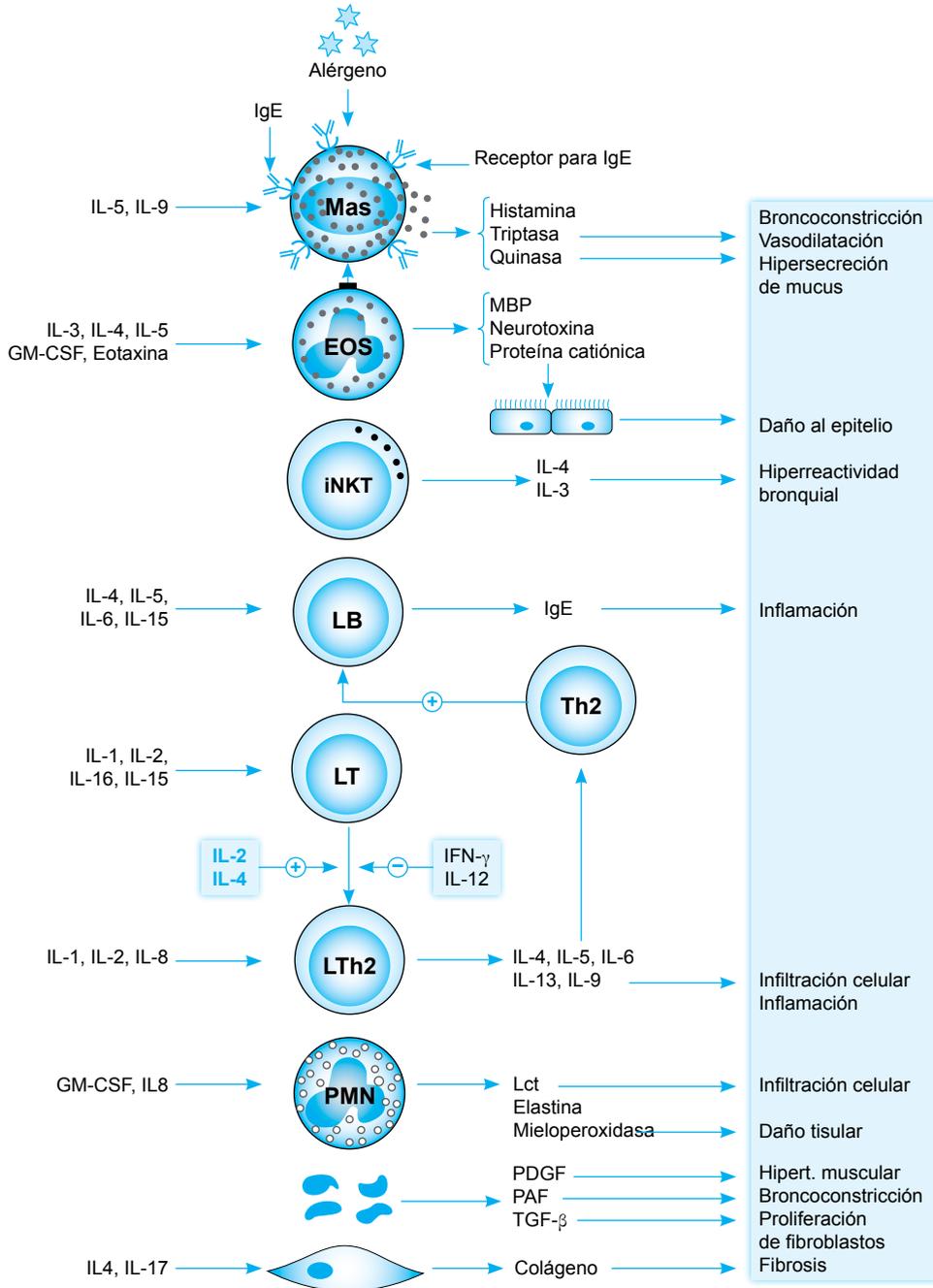


Figura 35-5. Función de las diferentes citoquinas que participan en el proceso asmático.

resalta la importancia de invertir algunos minutos durante la consulta en reiterar la importancia del manejo integral en el paciente. Además, es importante un seguimiento constante para poder reducir el tratamiento farmacológico asegurando de esta manera una mejor adherencia y un menor riesgo de efectos adversos.

Control ambiental

La identificación y evitación de los detonantes de los síntomas respiratorios, es el paso inicial común de cualquier enfermedad alérgica. El humo de cigarrillo, la exposición de un alérgeno demostrado en el paciente y otros factores del ambiente ya mencionados, deben ser evitados con el fin de prevenir exacerbaciones.

Tratamiento farmacológico

Primera línea

Esteroides. Los esteroides son considerados la primera línea del tratamiento farmacológico por su alta potencia antiinflamatoria, reduciendo la migración de células como mastocitos, eosinófilos y linfocitos, disminuyendo en ellas la producción de citoquinas, diferentes receptores y mediadores. Igualmente, los esteroides pueden tener efectos a nivel genómico, inhibiendo la transcripción de varios genes de las citoquinas (IL-1, IL-2, IL3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, GM-CSF y TNF- α) y de moléculas de adherencia como RANTES, ICAM-1 y VCAM-1.

Beta-2 agonistas. Actualmente, son utilizados principalmente en el asma moderada o severa. Múltiples beta-agonistas han sido usados pero actualmente se prefieren los beta-2 selectivos, los cuales tiene menor número de efectos adversos cardiovasculares frecuentes a los beta-1 agonistas. Los receptores beta-2 se encuentran en los músculos lisos del árbol bronquial, glándulas de la submucosa, epitelio y endotelio, basófilos, eosinófilos, macrófagos y linfocitos. Los beta-2 agonistas de uso clínico son de efecto rápido o prolongado. El salbutamol (albuterol) es de rápida acción (<5 minutos) pero su efecto es corto (4 a 5 horas).

Actualmente los beta-2 agonistas de acción prolongada (formoterol y salmeterol) se utilizan combinados con esteroides (Mometasona, budesonida, fluticasona), lo cual reduce la dosis requerida de esteroides, disminuyendo el riesgo de efectos adversos de ambas moléculas y maximizando su efecto clínico.

Antihistamínicos. Son antagonistas inversos del receptor-1 de histamina. Actualmente no están indicados en el manejo del asma ya que su efecto a nivel bronquial ha demostrado ser pobre o nulo. Sin embargo, son frecuentemente utilizados en la rinitis ya que permiten un mejor control del prurito nasal y conjuntival, al igual que disminuye la rinorrea. Su efecto en la obstrucción y los estornudos ha sido menos documentado.

Bloqueadores de leucotrienos. Actualmente existen varias moléculas que interfieren en la vía de los leucotrienos bloqueando los receptores (Montelukast, pranlukast), inhibiendo su producción (Zafirlucast) o antagonizando la 5-lipoxigenasa (zileutón). Inicialmente su indicación fue en el manejo del asma, sin embargo, actualmente es poco recomendada como monoterapia y solo está indicada como adyuvante en pacientes que reciben esteroides inhalados o como alternativa en pacientes con asma inducida por ejercicio. Desde hace algunos años algunos artículos sustentan el uso de los antileucotrienos en la rinitis, encontrando su impacto clínico semejante al de los antihistamínicos, sin embargo no todas las guías apoyan su uso en igual medida.

Medicamentos alternativos

Cromonas El cromoglicato sódico y el nedocromil, son efectivos como terapias de control en el paciente asmático.

Metilxantinas (Aminofilina y teofilina). Son medicamentos útiles en el control de la broncoconstricción y parece que tienen alguna actividad anti-inflamatoria. Su efecto se ejerce tanto en los mastocitos para inhibir su degranulación como en la musculatura lisa de los bronquios. Además estimulan la producción de cortisol y adrenalina.

Actualmente son utilizadas en cuadros asmáticos severos que no responden con el tratamiento de primera línea.

Atropina. La atropina bloquea la unión de la acetilcolina con su receptor colinérgico en la membrana del músculo liso. El bloqueo de la vía del nervio vago permite un predominio en la actividad de la vía simpática. Es utilizada en ocasiones en exacerbaciones severas en unidad de cuidados intensivos.

Sulfato de magnesio. Aunque no se usa actualmente con frecuencia puede ser una alternativa cuando no hay una respuesta adecuada al tratamiento con broncodilatadores en exacerbaciones severas.

Bloqueo de la IgE. El Omalizumab está actualmente indicado en el manejo del asma severa que no responde con esteroides o en los pacientes con alto riesgo de efectos adversos por las altas dosis requeridas de corticoides inhalados. Su uso está indicado en mayores de 6 o 12 años según la legislación de cada país y su indicación es en el asma alérgica.

Otros tratamientos. La heparina, la acupuntura, el consumo de vitamina D, monoclonales dirigidos a diversas células y citoquinas de la respuesta inflamatoria, y muchas otros tratamientos han sido probados en el asma y la rinitis, sin embargo, actualmente existe poca evidencia para recomendar su uso de manera rutinaria.

Inmunomodulación

Varios estudios han demostrado el impacto benéfico de la inmunoterapia en el control de síntomas tanto nasales como bronquiales, incluso luego de su suspensión y además permite reducir rápidamente el tratamiento farmacológico sin recaídas, con la consecuente reducción de efectos adversos para el paciente, ahorro a la economía familiar y el mejoramiento de su calidad de vida. El consenso PRACTALL realiza una síntesis de lo que es la inmunoterapia y considera que la clave de esta herramienta terapéutica es el cambio de la historia natural de la enfermedad alérgica mediante la

inducción de tolerancia inmunológica al alérgeno causante de la enfermedad.

Existen numerosos estudios doble ciego, placebo controlado, que confirman la efectividad terapéutica de la inmunoterapia subcutánea o sublingual. Aunque al igual que con los tratamientos farmacológicos no todos los pacientes mejoran, la frecuencia de respuesta es alta cuando la selección del paciente y del alérgeno a probar es realizada de manera apropiada. Existen reacciones adversas con este tratamiento, pero con los extractos adecuados y supervisión del paciente se minimiza este riesgo. De esta manera, se reduce rápidamente las dosis del tratamiento farmacológico que recibe el paciente, sino que además podemos evitar la utilización de medidas de evitación, que generalmente son insuficientes, y en el caso de las mascotas, en muchas ocasiones, no son aceptadas por el paciente. No se debe esperar para iniciar la inmunoterapia cuando ya hay una remodelación importante de la vía respiratoria, ya que la posibilidad de respuesta al tratamiento disminuye, entre más precozmente en la vida del paciente se inicia este tratamiento es mejor la respuesta. La inmunoterapia es igual de efectiva que el tratamiento farmacológico en el control de los síntomas y además previene nuevas sensibilizaciones. Con frecuencia los pacientes desconocen la existencia de este tratamiento. Podemos afirmar que la inmunoterapia constituye un tratamiento de primera línea tanto en el asma como en la rinitis de etiología alérgica.

En conclusión, esta revisión pretende resaltar algunos aspectos fisiopatológicos básicos de estas dos entidades y orientar hacia un manejo inicial, para lograr un abordaje terapéutico exitoso de los pacientes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- * **Yepes Juan, Gómez Carolina, Espinosa Yeynis, Cardona R.** Impacto de la Inmunoterapia subcutánea con Dermatophagoides farinae y Dermatophagoides pteronyssinus sobre la Calidad de Vida de pacientes con rinitis y asma alérgica. *Biomédica*. 34(2) en prensa, 2014.
- * **Riechelmann H, (ERS) EAFAuKIEud-ERS.** [Chronic Rhinosinusitis - EPOS 2012 Part I]. *Laryngorhinootologie*. 92(3): 193-201; quiz 2-3, 2013.

- * **Riechelmann H, Giotakis A, Kral F.** [Acute rhinosinusitis in adults -EPOS 2012 Part II]. *Laryngorhinootologie*. 92(11): 763-76, 2013.
- * **Lindsay JT, Heaney LG.** Nonadherence in difficult asthma - facts, myths, and a time to act. *Patient Prefer Adherence*. 7: 329-36, 2013.
- * **Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z.** Allergy immunotherapy: reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 131(4): 1084-91, 2013.
- * **Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al.** Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA*. 309(12): 1278-88, 2013.
- * **Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Group LAI.** Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are From Other Parts of the World. *Allergy Asthma Immunol Res*. 4(2): 62-7, 2012.
- ** **Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al.** Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 12: 17, 2012.
- * **Sanchez J.** Physicochemical characteristics of gaseous and particulate air pollutants. Their impact on asthma *Iatreia*. 25(4): 369-79, 2012.
- * **Yepes-Núñez JJ, Gómez-García C, Espinosa Y, Cardona-Villa R.** "Health-related quality of life in children and adults with respiratory allergy in Colombia: prospective study." *Allergol Immunopathol (Madr)*. 40(6): 379-384, 2012.
- ** **Sánchez J, Díez S, Cardona R.** Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia. *Revista Alergia México*. 59(3): 139-147, 2012.
- * **Caraballo L, Acevedo N.** Allergy in the tropics: the impact of cross-reactivity between mites and ascaris. *Front Biosci (Elite Ed)*. 3: 51-64, 2011.
- *** **Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 126(3): 466-76, 2010.
- * **Bisgaard H, Bønnelykke K.** Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 126(2): 187-97; quiz 98-9, 2010.
- * **Vergara C, Sánchez J, Martínez B, Caraballo L.** Epigenética en Asma. *Iatreia*. 22(4): 359-71, 2009.
- *** **Program NAEaP.** Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 120(5 Suppl): S94-138, 2007.

*Libia Susana Díez Zuluaga
Ricardo Cardona Villa*

36-I GENERALIDADES

La urticaria es un grupo heterogéneo de enfermedades que exhiben un patrón de reacción cutánea distintiva, habones que pueden estar o no acompañados de angioedema. Un habón consta de 3 características típicas, inflamación de la piel de tamaño variable rodeado de eritema, prurito o algunas veces sensación quemante y naturaleza efímera, la superficie de la piel es sana y retorna a la normalidad entre 1 y 24 horas.

El angioedema es caracterizado por inflamación súbita y pronunciada de la dermis inferior y tejido subcutáneo, este puede ser más doloroso que pruriginoso, frecuentemente compromete membranas mucosas y su resolución es mucho más lenta que los habones pudiendo tardar hasta 72 horas.

36-II EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la urticaria y el angioedema varían de acuerdo a la población que se investigue. Aproximadamente 10 a 20% de la población experimentará un episodio de urticaria aguda en algún momento de su vida y 0.1 a 0.6% desarrollará urticaria crónica espontánea (UCE). La UCE es mucho más frecuente en mujeres entre 35 y 60 años y la urticaria aguda en niños y adolescentes. La duración de la enfermedad oscila entre 1 a 5 años en casi el 90% de pacientes. Los factores que predicen una mayor duración o mayor severidad de la enfermedad son limitados. En un estudio prospectivo de 139 pacientes con UCE seguidos por 5 años, el angioedema, características de una enfermedad más severa, positividad en la prueba

de plasma y suero autólogo y autoinmunidad tiroidea fueron asociados a mayor duración de la enfermedad. Las alteraciones autoinmunes están presentes en aproximadamente 40% de los pacientes con UCE. El angioedema está presente en el 40 a 50% de los casos de urticaria crónica espontánea, 10% experimentan solo angioedema sin habones y 40% exhiben solo habones

36-III INMUNOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la urticaria es compleja en su naturaleza, y va más allá de la simple liberación de histamina por los mastocitos.

La estimulación de los mastocitos en la urticaria se producen por mecanismos inmunes (Una primera vía involucra la activación a través de receptores de alta afinidad por la Ig E) o no inmunes. Cuando la degranulación ocurre se liberan mediadores preformados (histamina, triptasa, heparina) y mediadores neoformados (metabolitos derivados de lípidos, especialmente prostaglandina D2, leucotrienos y factor activador de plaquetas). Si la estimulación persiste, citoquinas como IL-1, IL-3, IL-4, IL-8, IL-13, IL-16, TNF- α y GM-CSF son producidas y activan muchos otros elementos celulares como macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, linfocitos B y células endoteliales (figura 36-1). La histamina liberada desde gránulos preformados es capaz de desencadenar la triple respuesta clásica consistente en vasodilatación (eritema), aumento de la permeabilidad capilar (edema) y respuesta refleja axonal que incrementa la extensión de la respuesta, particularmente el eritema.

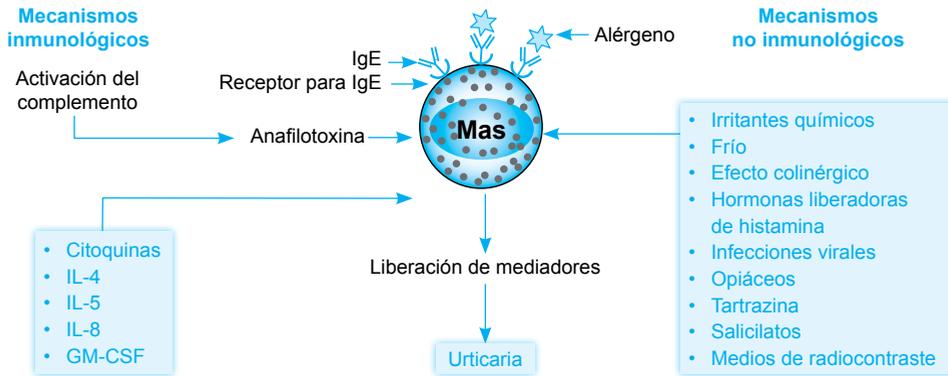


Figura 36-1. Mecanismos del desarrollo de urticaria.

Una segunda vía que lleva a la liberación de histamina de los basófilos o mastocitos involucra la cascada del complemento. Tres fragmentos C3a, C4a, y C5a, actúan como anafilatoxinas, las cuales interactúan directamente con la superficie de las células en ausencia de anticuerpos para desencadenar la liberación de histamina. El C5a también funciona como un factor quimiotáctico y puede atraer neutrófilos, eosinófilos o células mononucleares a los sitios de inflamación, mientras que el C3a tiene actividad quimiotáctica selectiva por los eosinófilos.

Una amplia teoría que ha sido acogida es que 30 a 40% de los pacientes con urticaria crónica espontánea tienen una enfermedad autoinmune. Esos pacientes tienen autoanticuerpos inmunoglobulina G anti IgE (10%) o a los receptores de alta afinidad de la IgE (30%) que se cree son patogénicos, activando mastocitos y basófilos. La correlación entre la autoinmunidad tiroidea y la presencia de factores séricos de autoinmunidad, son a menudo citadas como evidencia de una diatesis subyacente para la autoinmunidad en los pacientes con urticaria crónica.

Además de la autoinmunidad otro aspecto fisiopatológico importante en la urticaria crónica es la activación de la vía de la coagulación, en la cual los eosinófilos juegan un papel importante como fuente de factor tisular. Estudios demuestran que este se almacena en estas células y se transfiere a la membrana tras su activación. La activación de la vía de la coagulación resulta en la generación de

trombina, la cual en modelos experimentales ha mostrado inducir edema a través del incremento de la permeabilidad vascular. La mayoría de los efectos de la trombina son mediados por la histamina, además porque la trombina desencadena la degranulación de los mastocitos. La activación de la vía de la coagulación en los pacientes con Urticaria crónica se correlaciona con los hallazgos de altos niveles séricos de dímero D y del fragmento F1+2 de la protrombina en pacientes con urticaria severa.

De particular relevancia, en las reacciones que involucran activación de mastocitos, es que los mucopolisacáridos como la heparina o condroitín sulfato presentes en estas células pueden iniciar la activación del factor de Hageman, generándose de esta manera una retroalimentación positiva de ambos fenómenos: liberación de histamina y activación de la vía de la coagulación.

Algunas otras características inmunes de sujetos con UCE resistentes a altas dosis de antihistamínicos incluyen basopenia, mayor volumen plaquetario, niveles más altos de proteína C reactiva y de C3 sérico lo cual demuestra una inflamación de bajo grado y activación plaquetaria. El factor activador de plaquetas es también liberado por los mastocitos. Éste es un metabolito lipídico que puede incrementar la permeabilidad capilar. Aunque esos factores pueden contribuir a la formación de los habones la histamina es claramente el mayor de ellos, por lo cual los Antihistamínicos tienen un efecto clínicamente significativo (aunque incompleto).

36-IV ETIOLOGÍA

Medicamentos. La alergia a penicilina es una de las más estudiadas y su presentación más común es la urticaria que puede iniciar de minutos a días después de su administración. Las cefalosporinas, principalmente las de primera y segunda generación exhiben una reactividad cruzada con las penicilinas en un grado mayor del que es apreciado y por tanto son causa frecuente de hipersensibilidad. El primer lugar como causa de hipersensibilidad a medicamentos junto con los betalactámicos lo disputan los AINES y la mayor parte de la evidencia sugiere que estas reacciones no son inmunológicas, situación conocida como pseudoalergia o hipersensibilidad no alérgica.

La urticaria crónica idiopática es una enfermedad de base que constituye un riesgo mayor para las reacciones pseudoalérgicas inducidas por los AINES inhibidores de la COX 1. Aproximadamente un tercio de los pacientes con Urticaria crónica experimentan exacerbaciones de los habones o angioedema tras el consumo de AINES inhibidores de la COX 1.

En cuanto al angioedema agudo una de las causas principales son los IECAS, cuando este se presenta, el medicamento debe ser discontinuado pues es una condición potencialmente mortal si causa edema de la vía aérea. Su causa es un incremento local secundario de los niveles de bradiquinina sérica.

Cualquier medicamento puede ser una causa potencial de urticaria o angioedema. No hay pruebas que puedan con certeza descartar o confirmar la presencia de alergia a un medicamento. El estándar de oro serán las pruebas de provocación controladas.

Alimentos. Son una causa frecuente de urticaria aguda pero raramente causan urticaria crónica. Los más frecuentemente implicados son la leche de vaca, el huevo, maní, frutos secos, pescados, mariscos, cereales como la soya o el trigo, frutas y verduras. Algunos pueden actuar como pseudoalergenos y desencadenar o agravar una urticaria de base.

Infecciones. Son la causa más frecuentemente de la urticaria aguda (37%). En los niños las infecciones fueron identificadas en el 57% de los casos,

principalmente las de los tractos respiratorio superior y digestivo.

Las relacionadas con la urticaria crónica son del tracto gastrointestinal, dentales o de tracto respiratorio superior.

Estímulos físicos

Urticaria dermatográfica. El dermatografismo (capacidad de escribir en la piel) es una condición que afecta aproximadamente el 5% de los adultos jóvenes y no tiene implicaciones patológicas importantes. Las lesiones se desencadenan por fuerzas de cizallamiento sobre la piel y persisten por 1 a 2 horas. De acuerdo con la literatura el promedio de duración de la enfermedad es de 6.5 años con grandes variaciones. La prueba de reto para el diagnóstico puede ser realizado frotando la piel con un objeto romo o un objeto diseñado para este propósito, denominado dermatógrafo cuando este está disponible.

Urticaria por frío. Puede ocurrir a cualquier edad. La duración media de los síntomas está en un rango de 4 a 7 años. Es la segunda forma de urticaria física más frecuente. Las pruebas de reto para este tipo de urticaria pueden ser realizadas con un cubo de hielo. El pronóstico y severidad de la urticaria por frío varía considerablemente, ocasionalmente el problema puede resolverse en unos pocos meses o puede durar varios años siendo su curso impredecible. Hasta el 72% de los pacientes pueden experimentar al menos una reacción sistémica tras la exposición intensa al frío (figura 36-2).

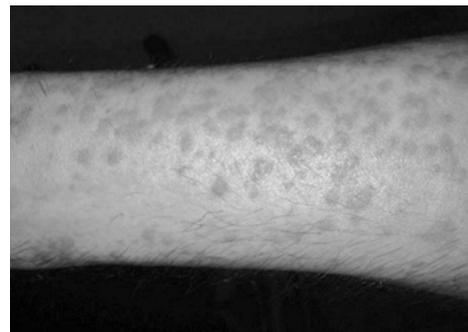


Figura 36-2. Paciente con urticaria física (calor). Lesiones sobrelevantadas, mapiformes y confluentes (Foto archivo personal Dr. Ricardo Cardona Villa).

Urticaria retardada por presión. La inducida por presión, difiere de la mayoría de urticarias físicas en que los síntomas típicamente ocurren 4 a 8 horas después de que es aplicada presión sobre la piel y puede persistir por varios días. Este trastorno puede presentarse con angioedema como única manifestación.

El edema (habones grandes o angioedema) es más frecuente en zonas donde es más ajustada la ropa, en la región occipital, los glúteos o ser del lado del que el paciente permaneció dormido; hombros palmas o plantas tras cargar objetos pesados o caminar por tramos largos. Las pruebas de reto para este tipo de Urticaria pueden realizarse con pesas, generalmente entre 2.5 a 5 kg aplicadas sobre el hombro (usando bolsas con correa), antebrazos, espalda o muslos por un periodo de 10 a 20 minutos y evaluando la reacción de la piel a las 6 horas. Este tipo de urticaria constituye aproximadamente el 12 % de las urticarias físicas, afecta principalmente a adultos jóvenes y tiene una duración promedio de 10 años, siendo la de duración más prolongada entre las urticarias físicas. Se asocia a UCE en un 37% de los pacientes.

Urticaria por calor. Puede ser localizada o generalizada (urticaria colinérgica). La local es extremadamente rara. Las pruebas de reto pueden hacerse con cilindros metálicos o de vidrio llenos de agua caliente. El estímulo debe ser aplicado por 5 minutos a temperatura de 45 grados centígrados y evaluada a los 10 min.

Urticaria solar. Es un trastorno raro, siendo alrededor del 0.08% de los casos de urticaria. Una corta exposición a la luz solar causa el desarrollo de habones en menos de 15 minutos en el 95% de los pacientes y se resuelve en aproximadamente 1 hora después de la exposición en el 76.4% de los individuos afectados. Cuando áreas grandes del cuerpo están expuestas pueden presentarse síntomas sistémicos, incluyendo hipotensión y asma.

Urticaria colinérgica. La urticaria generalizada por calor o urticaria colinérgica es desencadenada por un leve aumento de la temperatura corporal por duchas calientes, sudoración, ejercicio físico, estrés emocional o comida caliente. Se caracteriza

por la presencia de pequeños habones rodeados por un halo eritematoso que aparece primero en la parte superior del tórax y cuello pero puede extenderse distalmente para involucrar toda la superficie corporal. Los síntomas son leves pero en algunos casos pueden ser severos y desencadenarse incluso con caminatas cortas o acompañarse de síntomas sistémicos.

Urticaria acuagénica. Esta condición es más frecuente en mujeres y aparece durante la pubertad o varios años después. Los pacientes que desarrollan habones tras el contacto con el agua independientemente de su temperatura.

36-V CLÍNICA

Clasificación. La urticaria se clasifica clásicamente según el tiempo de evolución y los factores desencadenantes identificados. El tiempo que define si la urticaria es crónica o aguda es de 6 semanas. Cuando los habones se presentan diario o casi a diario por un periodo mayor de 6 semanas, es definida como urticaria crónica (tabla 36-1).

En la urticaria aguda 20% de los casos se han atribuido a un potencial alérgeno, como medicamentos o alimentos, 30% de los casos asociados a agentes infecciosos particularmente del tracto respiratorio, mientras que el 50% restante parece no tener un desencadenante claro. Es una de las condiciones dermatológicas que se presenta con mayor frecuencia en los servicios de urgencias donde es de suma importancia evaluar la presencia de otros síntomas como la disnea, hipotensión, diarrea o vómito, caso en el cual debe ser realizado el diagnóstico y el tratamiento de una anafilaxia, la cual se acompaña de urticaria entre el 80 a 90% de los casos y en la cual esta puede ser la manifestación inicial. En cuanto a los factores desencadenantes principalmente en el caso de la urticaria crónica se contemplan aquellas inducidas por estímulos físicos y otras como la urticaria colinérgica, acuagénica y las desencadenadas por el contacto con sustancias. En el resto de los casos, que corresponden a la mayoría, la causa permanece desconocida y es denominada urticaria idiopática, en la cual puede existir un mecanismo autoinmune que no siempre puede ser demostrado.

Tabla 36-1. Nueva propuesta de clasificación de la urticaria.

Subtipos de urticaria	
Urticaria crónica espontánea	Urticaria Inducible
Más de 6 semanas de habones o angioedema de causa desconocida	<p>Urticarias físicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermografismo sintomático • Urticaria por frío • Urticaria retardada por presión • Urticaria solar • Urticaria por calor • Angioedema vibratoria <p>Urticaria colinérgica</p> <p>Urticaria de contacto</p> <p>Urticaria acuagénica</p>

Tomado y modificado de Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; DOI: 10.1111/all.12313.

En los pacientes con urticaria crónica hay mayor prevalencia de enfermedades como la enfermedad celíaca, el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la diabetes tipo 1. Los trastornos tiroideos son al menos dos veces mayores que en la población general, tanto en adultos como en niños. Estudios epidemiológicos no han mostrado un riesgo aumentado de malignidad en pacientes con urticaria crónica por lo tanto las guías de diagnóstico no sugieren estudios de tamización para la búsqueda de enfermedades neoplásicas.

Por razones históricas y por las características clínicas algunas enfermedades se han relacionado con la urticaria como la urticaria pigmentosa (mastocitosis), la vasculítica, la urticaria familiar por frío (trastorno autoinflamatorio) y el angioedema no histaminérgico, pero estas no comparten con la urticaria el mecanismo fisiopatológico.

36-VI DIAGNÓSTICO

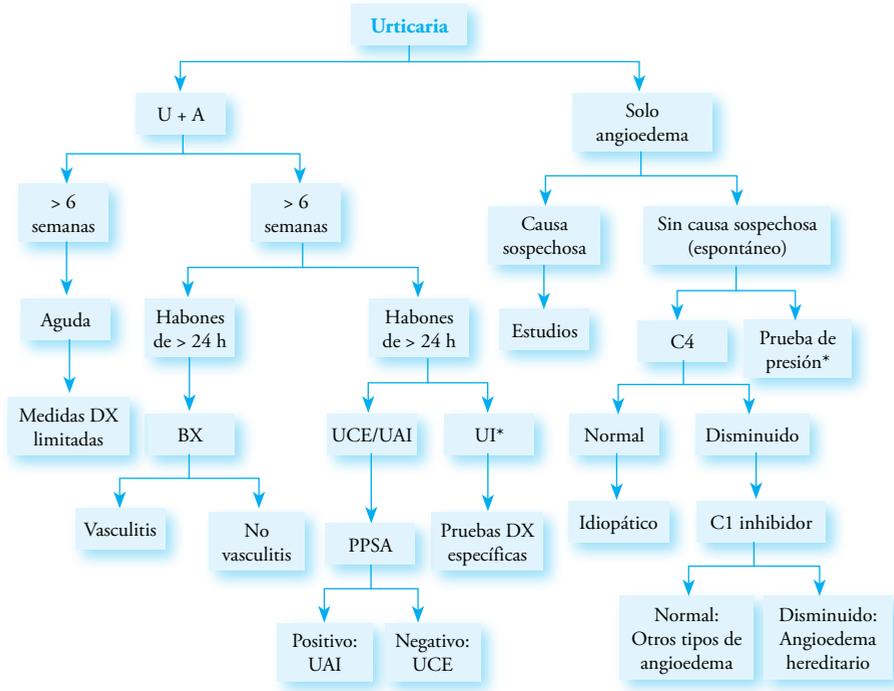
Historia clínica con las siguientes preguntas:

1. Tiempo de inicio de la enfermedad.
2. Frecuencia, duración y desencadenantes.
3. Forma tamaño y distribución de los habones
4. Presencia de angioedema.
5. Síntomas asociados (prurito, dolor o ardor).
6. Historia de episodios de urticaria o atopía.

7. Alergias previas, infecciones.
8. Antecedentes patológicos.
9. Trastornos gastrointestinales.
10. Inducción por agentes externos o por ejercicio.
11. Uso AINES, inmunizaciones, hormonas, vitaminas o medicamentos naturales).
12. Correlación observada con alimentos.
13. Relación con el ciclo menstrual.
14. Tipo de trabajo y pasatiempos (relación de los síntomas en la piel con el trabajo).
15. Calidad de vida e impacto por la enfermedad.
16. Tratamiento previo y respuesta al tratamiento.
17. Resultados de procedimientos diagnósticos previos.

El segundo paso incluye el examen físico donde deben ser incluidos pruebas de provocación con alimentos, medicamentos o estímulos físicos, dependiendo de los factores sospechados. Como abordaje paraclínico se sugiere un hemograma con diferencial y velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva. Se deben pedir estudios adicionales según el tipo de urticaria. La figura 36-3 es un algoritmo que ayuda llegar a un diagnóstico etiológico.

Histología. Las biopsias de la urticaria revelan dilatación de las pequeñas vénulas y capilares localizadas en la dermis superficial con ampliación de las papilas dérmicas inflamación de las fibras de colágeno. Estos cambios no son específicos.



U: Urticaria, A: angioedema, DX: diagnóstico, BX: biopsia, UCE: urticaria crónica espontánea, UI: urticaria inducible (físicas y otras), UAI: urticaria autoinmune, PPSA: prueba de plasma y suero autólogo.
 * Algunos casos de angioedema espontáneo pueden corresponder a una urticaria por presión tardía (urticaria física), la cual puede presentarse sin habones.

Figura 36-3. Algoritmo diagnóstico en Urticaria.

Evaluación de la autoinmunidad/autorreactividad. La prueba de plasma y suero autólogo es una prueba intradérmica con esos derivados sanguíneos del mismo paciente, la cual tiene un valor controversial en la evaluación de los pacientes con urticaria. Su especificidad es moderada como marcador para autoanticuerpos funcionales contra el receptor de alta afinidad de la IgE o contra la IgE, detectada por el test de activación de basófilos.

Diagnóstico de la urticaria en niños. Las causas no difieren de las que la causan en los adultos. Los desencadenantes infecciosos en particular los virus son mucho más comunes en los casos de urticaria aguda y éstas pueden ser un precedente de anafilaxia cuya causa más frecuente en este grupo de edad son los alimentos.

Calidad de vida
 Está seriamente afectada. Se ha estimado que cerca de la mitad de pacientes con urticaria crónica sufre al menos de un trastorno psiquiátrico.

36-VII TRATAMIENTO DE LA URTICARIA

Se basa en evitar el factor desencadenante y aliviar los síntomas, especialmente el prurito.

Se debe reducir el efecto de los mediadores mastocitarios. Muchos de los síntomas de la urticaria son mediados principalmente por la acción de la histamina en los receptores H1 localizados en las células endoteliales (forman el habón) y en los nervios sensitivos (edema neurogénico y prurito). En este caso los antihistamínicos son muy efectivos. No deben usarse los de primera gene-

ración, tienen efectos anticolinérgicos y sedantes pronunciados y múltiples interacciones farmacológicas. Generalmente la dosis convencional de los antihistamínicos controla a menos de la mitad de los pacientes con urticaria por lo que dosis altas de hasta 4 veces la recomendada se han estudiado para la levocetirizina, la desloratadina y cetirizina.

Los antileucotrienos son útiles en la urticaria crónica, angioedema inducido por AINES, urticaria por frío, la relacionada con aditivos de los alimentos, crónica autoinmune, por presión retardada y dermatográfica. Son opción luego de cuadruplicar la dosis de antihistamínico. En resumen, la primera línea de tratamiento es con antihistamínicos de segunda generación a dosis convencionales, si no hay mejoría en 2 semanas, subir dosis de antihistamínicos hasta 4 veces la dosis (segunda línea de tratamiento), si no mejoría entre 1 y 4 semanas luego de aumentar la dosis del antihistamínico, adicionar tratamiento de tercera línea como omalizumab o inmunomoduladores tipo ciclosporina.

Otras terapias. Agotadas las opciones de tratamiento mencionadas debe procederse a la administración de antiinflamatorios o inmunomoduladores, como la ciclosporina y el omalizumab.

Los esteroides son siempre una posibilidad a considerar en el tratamiento de la urticaria, pero las guías desaconsejan su uso a largo plazo por los conocidos efectos adversos de este tipo de medicamentos. El uso de cursos cortos de esteroides es recomendado en casos de urticaria aguda o en las exacerbaciones de las urticarias crónicas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Zuberbier T, et al.** The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*; DOI: 10.1111/all.12313, 2014.
- ** **Teresa Tsakok,** Pediatric Urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am.* 34: 117-139, 2014.
- * **Marina Abajian, Nicole Schoepke, MD, Sabine Altrichter, MD, Torsten Zuberbier, MD, Marcus Maurer, MD*** Physical Urticaria and Cholinergic Urticaria, *Immunol Allergy Clin N Am.* 34 ; 73-88, 2014.
- * **Libia Susana Díez, Liliana María Tamayo, Ricardo Cardona.** Omalizumab: opción terapéutica para la urticaria crónica espontánea de difícil control con vasculitis asociada, reporte de tres casos. *Biomédica.* 33: 503-12, 2013.
- * **Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al.** A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 128: 567-73, 2011.
- * **Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al.** Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 128: 202-9, 2011.
- *** **Zuberbier R, Asero C.** Bindslev-Jensen, Position paper EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 64: 1417-1426, 2009.
- ** **Kaplan AP.** What the first 10,000 patients with chronic urticaria have taught me. A personal journey. *J Allergy Clin Immunol.* 123: 713-717, 2009.
- ** **Kaplan AP, Greaves M.** Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 39(6): 777-87, 2009.
- * **GN Konstantinou1, R Asero2, M Maurer, RA Sabroe4,** EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy.* 64: 1256-1268, 2009.
- * **Magerl M.** The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy.* 64: 1715–1721, 2009.
- ** **Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M.** How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy.* 63(6): 777-780, 2008.
- ** **Magerl MA, S Boodstein, N Güzelbey O, Kefler, B. Krause, K. Metz, M. Weller, K. Zuberbier, T. Maurer, M.** Urticaria - Classification and strategies for diagnosis and treatment. *CME Dermatol.* 3(1):2-18, 2008.

*Ángela Zuluaga de C.
Ricardo Cardona V.*

37-I INTRODUCCIÓN

Es una enfermedad inflamatoria, crónica, recurrente de la piel caracterizada por lesiones ecematosas y prurito intenso. El término dermatitis atópica es sinónimo de eczema atópico. Dermatitis atópica (DA) es una de las más frecuentes enfermedades inflamatorias crónicas de piel que afecta al menos el 15% de los niños y del 2-10% de los adultos en los países industrializados. Los pacientes con DA con frecuencia tienen otras enfermedades alérgicas incluyendo alergia alimentaria, asma y rinitis. Estas a menudo comienzan tempranamente en la vida y pueden progresar en una forma típica llamada “la marcha atópica” o alérgica. La patogénesis de DA ha sido atribuida a una compleja interrelación de factores ambientales y susceptibilidad genética del hospedero, con alteración en la función de barrera, el sistema inmune y el prurito.

37-II EPIDEMIOLOGÍA

A través de los años ha habido un aumento en la frecuencia de la enfermedad desde una incidencia del 3% en 1960 hasta 23% actualmente en ciertas poblaciones. Es más frecuente en zonas urbanas, en la raza negra y en altos niveles socioeconómicos.

37-III INMUNOPATOLOGÍA

Función de la piel como barrera

Estrato corneo y unión impermeable. La función de barrera es crítica para evitar la desecación y

proteger contra la agresión de agentes externos. Se conocen al menos 4 causas de sequedad de la piel: disminución de ceramidas, alteración del PH del estrato corneo, sobre-expresión de proteasas incluyendo calicreínas (KLK) y quimasas y defecto en la filagrina. Una de las características de la piel atópica es la xerosis que afecta tanto la piel lesionada como la aparentemente sana. Esta se relaciona con el incremento en la pérdida de agua transepidérmica y entonces, más que un epifenómeno, podría ser un iniciador en la patogénesis de DA. Como resultado de la disrupción de la barrera, la piel permitiría la entrada de agentes externos como alérgenos (los cuales contendrían proteasas), bacterias y virus.

Filagrina. Recientemente se ha encontrado relación entre la pérdida de función de barrera y la mutación con pérdida de función, en el gen que codifica para la filagrina (FLG) situado en el cromosoma 1q21. Esta es una proteína derivada de profilagrina, principal componente los gránulos de queratohialina de la capa granulosa, producida por los queratinocitos. FLG se agrega al cito esqueleto de la queratina, para formar una densa matriz lipoproteica en los humanos. Monómeros de FLG son degradados dentro de los factores humectantes naturales de la piel, importantes para mantener la hidratación y el PH bajo de la piel.

Funciones inmunológicas de la piel en las afecciones alérgicas

1. Inmunoglobulina E. La piel es un órgano inmune activo que influencia la inmunidad sistémica. DA se ha dividido en extrínseca e intrínseca.

La primera, presenta altos niveles de inmunoglobulina E (IgE) en el suero y la presencia de IgE específica para alérgenos ambientales y de alimentos y tiene alteración en la función de barrera, con mutaciones del gen de la filagrina. Mientras que la intrínseca tiene valores normales de IgE, ausencia de IgE específicas y no tiene mutaciones de dicho gen. DA intrínseca esta inmunológicamente caracterizada por una baja expresión de citoquinas Th2: interleuquina (IL)-4, IL-5 e IL-13, en concordancia con niveles normales de IgE, y una alta expresión de la citoquina Th1, interferón (INF)-gamma.

2. Queratinocitos. Los pacientes con DA extrínseca tienen alterada la función de barrera que lleva a la activación de los queratinocitos, favoreciendo la activación del perfil Th2, con una amplia red de citoquinas y quemoquinas que interactúan para producir los síntomas de DA. En humanos el polimorfismo del gen que codifica la linfopoyetina estromal del timo (TSLP) se asocia con el desarrollo de múltiples enfermedades alérgicas. TSLP se expresa altamente en la epidermis de la piel lesionada de pacientes con DA es inducida por el daño mecánico y la activación del receptor activado de proteinasa (PAR)-2.

3. Células dendríticas. Las células dendríticas expuestas a proteínas antigénicas, estimulan la proliferación de células T que inducen respuestas ayudadoras a patógenos externos. Son esenciales en la inducción de IgE y en la sensibilización epicutánea con aumento de la expresión del receptor de TSLP.

4. Subpoblaciones de células T

- **Paradigmas Th1/Th2.** DA se ha considerado una enfermedad alérgica Th2-mediada, caracterizada por producción anormal de IgE, eosinofilia periférica, activación de mastocitos e inducción de linfocitos Th2 expresando IL-4 e IL-13. Sin embargo, estudios con biopsias secuenciales de pacientes con DA expuestos a aeroalérgenos y test de parche, demostraron una respuesta inmune bifásica caracterizada por un cambio del fenotipo Th2 a Th1 en las fases tardías de la enfermedad. Se desconoce

como ocurre este cambio. El ambiente Th1 inhibe la producción de péptidos antimicrobianos en la piel lo que predispone a la sobre infección. El *S. aureus* podría ser el responsable de dicho cambio. La colonización microbiana por *S. aureus* amplifica la inflamación y el estrés de barrera epidérmica en DA.

- **Th17 y Th22.** El papel del perfil Th17 y de las células T reguladoras (Treg) ha sido estudiado en DA. El factor de crecimiento transformante (TGF)-beta, IL-1beta, IL-6 e IL-23 son factores claves en la conversión de células T nativas a fenotipo Th17. Estas se caracterizan por la producción de citoquinas inflamatorias tales como IL-12A, IL-17F, IL-22 e IL-26. Estas citoquinas han sido implicadas en otras enfermedades autoinmunes incluida la psoriasis. En DA se ha demostrado la presencia de células Th17 e IL-17 y los niveles de esta citoquina guardan relación con la severidad de la enfermedad. IL-17A e IL-17F promueven la producción de eosinófilos. La histamina parece aumentar el efecto de IL-17 sobre la producción de mediadores inflamatorios por los queratinocitos, en presencia de otras citoquinas pro-inflamatorias como TNF-alfa a través del receptor H-1 de la histamina. La IL-22 es producida por poblaciones de células CD4+ y CD8+ (llamadas células T22), está incrementada en la piel con DA y la frecuencia de células T IL-22+CD8+ se correlaciona con la enfermedad severa. Los hallazgos sugieren que la polarización Th2/T22 domina en la enfermedad crónica. El CCL27, un ligando de CCR10, se expresa altamente en piel con lesiones de DA y las células T22 expresan CCR10. Además, la IL-22 induce la proliferación epidérmica con acantosis e hipogranulosis en la piel a través de la falta de regulación de los genes implicados en la diferenciación de la piel, todo lo cual, podría estar implicado en el desarrollo de la enfermedad.
- **Células T reguladoras (Treg).** Las Treg existen en todos los tejidos no linfoides e inducen supresión inmune y tolerancia. La piel humana tiene una alta proporción de Treg estáticas y son CD44+ y CD103 altas y expresan receptores de quemoquinas CCR4-7. Se ha re-

saltado la importancia de los ligandos P y E Selectina para la migración de las células Treg a la piel. La pérdida de unión a las selectinas causa inflamación indicando la importancia de las Treg residentes en la piel en el mantenimiento de la homeostasis inmune local. Las células Treg se acumulan en la piel durante la hipersensibilidad de contacto inducida por hapteno (CHS) y suprimen la fase de sensibilización y efectora de la respuesta inmune y la repetida exposición al antígeno permite que se acumulen en la piel creando tolerancia.

5. Reacciones inmunes a haptenos

Los haptenos son antígenos externos que penetran fácilmente la dermis. Una sola aplicación de hapteno induce la clásica respuesta de hipersensibilidad retardada llamada CHS la cual es mediada por INF gama producida por las células T CD8+ y CD4+. Las células de Langerhans (LCs) son esenciales en la presentación celular antigénica en los procesos de sensibilización al hapteno y LCs langerina negativas juegan el mayor papel, mientras que LCs langerina positivas de la dermis tienen un papel compensador. Repetidas exposiciones a haptenos inducen lesiones como DA resultando en un cambio de inflamación cutánea de Th1 a Th2, con elevada expresión de IL-4, infiltración de eosinófilos y elevados niveles de IgE específicos al hapteno. Al contrario, elevada expresión de IFN-gama lleva a un estado Th1 dominante produciendo disminución de las lesiones de DA en el modelo animal. Este concepto es conocido como “**Hipótesis-Hapteno-Atopia**”. Se ha postulado que la inmunidad innata inicial responde al hapteno produciendo una respuesta Th1. Cuando la exposición al hapteno se prolonga se hace el cambio a Th2. Clínicamente se produciría un incremento en la sensibilidad de contacto en individuos con DA. Cuáles células producen este cambio, no está claro, pero parecen ser los basófilos que expresan MHC clase II e IL-4 en el drenaje de los ganglios linfáticos.

El metal es un sensibilizador de contacto. No se sabe por qué los pacientes con DA intrínseca tienen prueba de parche positivo sin IgE elevada.

6. Reacciones inmunes a antígenos proteicos

A diferencia de los haptenos, los alérgenos proteicos (ácaros del polvo casero) son más grandes

y las células dendríticas son fundamentales en la respuesta de las alergias cutáneas por estos alérgenos. La exposición a antígenos proteicos induce IgE y IgG1 específicas, ambas inducidas de una manera dependiente de Th2, con el desarrollo de una dermatitis caracterizada por infiltración de células T CD3+, eosinófilos y neutrófilos y expresión local de mRNA que codifica para las citoquinas IL-4, IL-5 y sorprendentemente IFN-gama. La exposición crónica a estas proteínas con actividad de proteasas induce la expresión de TSLP en la epidermis, produciendo las lesiones cutáneas de DA y participando en su patogénesis.

7. Interrelación entre barrera y alergia/inmunidad

Se ha investigado como la remoción aguda del estrato corneo modula la producción de citoquinas y quemoquinas por las células epidérmicas. El desprendimiento con cintas altera la regulación en la producción de TSLP, polariza las células dendríticas para desencadenar una respuesta Th2 e induce infiltración por eosinófilos. Estos hallazgos sugieren que la disfunción de barrera predispone a un ambiente Th2, condición que facilita la exposición del antígeno al interior de la piel. Entonces, bajo ciertas circunstancias, sobre todo si hay mutación del gen de la filagrina o disrupción de la barrera de la piel por rascado, la disfunción de la barrera es la causa primera en el desarrollo de DA. Por otro lado, los queratinocitos humanos diferenciados en presencia de IL-4 e IL-13 exhiben significativa reducción de la expresión del gen de la filagrina. Además, IL-17A altera la expresión de la filagrina y otros genes que son importantes en la adhesión celular, lo cual lleva al daño de la barrera epidérmica. La expresión de la filagrina está disminuida en pacientes con DA, indicando que la respuesta inflamatoria induce un defecto de barrera adquirido creando una retroalimentación positiva a través de una compleja interrelación

37-IV MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de DA es eminentemente clínico y no existe una prueba de laboratorio específica (ver antes diagnóstico). La enfermedad se caracteriza

por un curso crónico con exacerbaciones y remisiones y el prurito es el síntoma cardinal.

Prurito

El prurito es un síntoma presente en todos los pacientes con DA. El prurito cutáneo que se produce en estos pacientes con estímulos mecánicos inoocuos se conoce como Alloknesis (palabra en inglés, sin traducción al español). Es producido por una variedad de mediadores, el más conocido es la histamina.

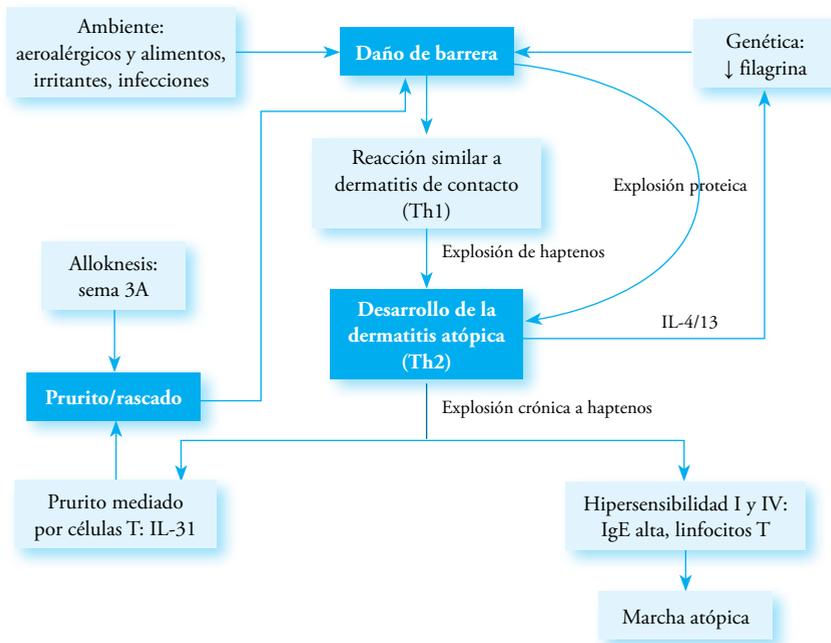
Una serie de factores ambientales se consideran importantes en la expresión fenotípica en individuos genéticamente predispuestos a AD. Estos son:

- Irritantes de contacto y alérgenos que dañan la función de barrera como desinfectantes y solventes. Los contactantes que causan reacciones alérgicas tipo IV como níquel, cobalto,

bálsamo del Perú, fragancia, lanolina, neomicina, entre otros; O reacciones alérgicas tipo I a alérgenos como el látex.

- Aeroalérgenos como ácaros del polvo case-ro, polen, mohos, escamas de piel humana o animal.
- Alimentos como huevos, leche de vaca, maní, nueces, mariscos, pescado, soya.
- Microorganismos: *S. aureus*, *Malassezia spp*, *cándida spp*.
- Hormonas: exacerbaciones y remisiones con el embarazo, menstruación o la menopausia.
- Estrés, depresión y otros trastornos.
- Variaciones estacionales.

La interrelación entre el prurito y la disrupción de la función de barrera es evidente y su relación con la inmunología y alergia se ilustra en la figura 37-1.



Tomada y modificada de Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. J Dermatol Sci. 2013. Apr;70(1):3-11.

Figura 37-1. La interrelación entre el prurito y la disrupción de la función de barrera y su relación con la alergia/inmunidad.

Morfología de las lesiones

La morfología es de un eczema que puede ser agudo, subagudo o crónico. El eczema agudo se caracteriza por placas eritematosas, vesiculosas, húmedas y que rezuman por el exudado, a veces con excoriaciones y costras por el rascado, mientras que lo que define un eczema crónico es la liquenificación con engrosamiento de la piel, aumento del cuadrículado, sequedad, descamación e hiperpigmentación, a veces acompañado de pápulas pruriginosas. El cuadro de un eczema subagudo es una mezcla de ambos, eritema y liquenificación leves. La topografía o distribución de las lesiones varía según la etapa de la DA. En los lactantes las placas ecematosas tienden a ser agudas y a localizarse en mejillas, cuello y superficies extensoras, mientras que en etapas posteriores el brote tiende a ser liquenificado y localizado en pliegues de flexión (más en pliegue ante cubital y en segundo lugar en pliegue poplíteo) respetando las axilas y la ingle. Es frecuente en los niños la asociación con la dermatitis del área del pañal y en los adultos con eczema de manos (figura 37-2).

Diagnóstico diferencial

Algunas dermatitis crónicas pueden ser confundidas con una DA tales como las Dermatitis de contacto, Dermatitis Numular, Psoriasis y la Ictiosis vulgar. También considerar otras enfermedades infecciosas (V.G. Escabiosis), Algunas enfermedades inmunológicas (V: Dermatitis herpetiforme el Síndrome de Hiper IgE) o malignas (Linfoma de células T o Enfermedades metabólicas).



Figura 37-2. Dermatitis atópica. Pliegue antecubital con eritema, liquenificación, con excoriaciones y costras.

Complicaciones

Los pacientes con DA frecuentemente presentan infecciones cutáneas por *S. aureus*. Los atópicos tienen con mayor frecuencia infecciones virales desde formas menos graves como verrugas por el virus del papiloma humano, hasta infección diseminada por el virus del herpes simple y la viruela. Se ha dicho que tienen con mayor frecuencia infecciones fúngicas por *T. rubrum* y *Cándida sp.* La *M. furfur* se ha implicado en las lesiones de cabeza y cuello.

Finalmente, un mal manejo de la enfermedad o de sus complicaciones, puede llevar a la afectación de toda la piel conocido como eritrodermia, que puede poner en peligro la vida del paciente.

Pronóstico

DA comienza después del primer mes de vida, el 50% se desarrolla en los primeros 3 años de vida y 30% hasta los 5 años. Del 50-80 desarrollan asma o rinitis alérgica. Del 75-84% se curan después de la adolescencia y en solo 2-5% se manifiesta la enfermedad en la vida adulta. Se consideran factores de mal pronóstico: la severidad de la DA en los niños, la asociación con rinitis y asma, la historia familiar de DA en padres o hermanos, el comienzo muy temprano y los niveles muy altos de Ig E en el suero.

37-V DIAGNÓSTICO

En 1980 Hanifin y Rajka establecieron criterios para el diagnóstico de DA. Los **criterios mayores** son:

- Prurito.
- Morfología y distribución típica.
- En adultos liquenificación flexural o linear
- En niños facial y extensora.
- Dermatitis crónica o recurrente.
- Historia personal o familiar de atopia.

Los **criterios menores** son:

Xerosis, ictiosis, queratosis pilaris, palmas hiperlineales, prueba cutánea positiva para reacción tipo I, elevación de inmunoglobulina E (IgE) en el suero, edad de inicio temprano, tendencia a infecciones de piel (*S. aureus*, herpes simple), daño en la inmunidad mediada por células, dermatitis de manos y pies, eczema del pezón, conjuntivitis,

doble pliegue palpebral de Dennie-Morgan, queratocono, cataratas subcapsulares anteriores, oscurecimiento infraorbitario, palidez/eritema facial, pitiriasis alba, pliegue anterior del cuello, prurito con el sudor, intolerancia a la lana y a los solventes de lípidos, acentuación peri folicular, intolerancia a alimentos, alteraciones en el curso de la enfermedad influidas por factores ambientales y emocionales, dermografismo blanco/blanqueamiento retardado. La presencia de 3 de 4 criterios mayores y al menos 3 de los menores hacen el diagnóstico de DA. Otros hallazgos descritos posteriormente son descamación en cuero cabelludo y fisuras intraauriculares, estas últimas asociadas a formas severas de la enfermedad.

Las guías de cuidado y manejo de DA de la Academia Americana de Dermatología del 2014 los clasifica como:

Cuadros esenciales:

- Prurito
- Eczema (agudo, subagudo o crónico)
 - Morfología típica y patrón específico de la edad (Cara, cuello y superficies extensoras en lactantes y niños, afectación flexural a cualquier edad, excepto axilas o pliegue inguinal)
 - Historia de cronicidad y recurrencias

Cuadros importantes:

- Comienzo en edad temprana
- Historia personal y familiar de atopía
- IgE aumentada
- Xerosis

Cuadros asociados:

- Respuesta vascular atípica
- Queratosis pilaris/pitiriasis alba/palmas hiperlineales/ictiosis
- Cambios oculares y perioculares
- Otros hallazgos regionales (periorales, periauriculares)
- Acentuación perifolicular/liquenificación/lesiones de prurigo

Excluir otras condiciones de piel

Aunque la IgE total o antígeno específica puede estar aumentada en el 80% de los pacientes, no

es un biomarcador específico de la enfermedad y no se recomienda su uso rutinario bien sea para el diagnóstico o en el monitoreo de la evolución de la DA.

Existen 2 factores de riesgo con fuerte asociación con atopía: la historia personal o familiar de atopía y la pérdida de la función por mutación del gen de la filagrina. Aproximadamente el 70% de los pacientes con DA tienen historia familiar de enfermedad atópica y el riesgo de desarrollarla es 2-3 veces más alto en niños con un padre atópico. La filagrina es una proteína de la piel que actúa como humectante natural y en la función de barrera y la mutación del gen se asocia con riesgo de comienzo de la enfermedad más temprano y formas más severas y persistentes. Un análisis sistemático de otros factores de riesgo encontró que la exposición temprana a endotoxinas, centros de cuidado de bebés, ingesta de leche no pasteurizada, perros y las infecciones helmínticas, pueden proteger, mientras que la exposición a antibióticos puede incrementar el riesgo de la enfermedad. El mismo estudio no encontró suficiente evidencia del papel protector de la lactancia materna, formulas con proteínas hidrolizadas, probióticos y prebióticos y otros suplementos en la dieta del niño o de la madre.

37-VI TRATAMIENTO

El manejo efectivo de DA incluye una combinación de medidas para evitar factores desencadenantes y restaurar la función de barrera y el uso de medicación anti-inflamatoria, anti-pruriginosa y si es necesario, antibiótica. Los factores externos que pueden agravar la enfermedad varían con cada individuo y deben investigarse con una cuidadosa historia clínica. La función de barrera puede mejorar con una adecuada hidratación con un baño tibio por lo menos 10 minutos seguido por la inmediata aplicación de cremas humectantes. Deben evitarse los irritantes comunes como jabones, artículos de limpieza, lana y químicos. Debe controlarse la temperatura y humedad altas, que aumentan la sudoración y el prurito. Cuando se sospechen reacciones inmediatas o retardadas a proteínas alergénicas se puede hacer prueba de parche, epicutáneas o búsqueda de IgE específica *in vitro*. La inmunoterapia en pacientes seleccio-

nados con DA, sensibles a aeroalérgenos pudiera ser útil. Se puede considerar alergia a alimentos en niños menores de 5 años pero no se recomienda una extensa dieta restrictiva porque puede producir problemas nutricionales.

La medicación con drogas anti-inflamatorias incluye corticosteroides tópicos e inhibidores de la calcineurina. Los corticosteroides tópicos son suficientes para la mayoría de los pacientes y la potencia del medicamento debe ser elegida basándose en la severidad de la dermatitis, la localización de la piel afectada, y la edad del enfermo. Las exacerbaciones pueden requerir el cambio a un esteroide más potente por un corto tiempo. Los esteroides tópicos se clasifican en forma decreciente de potencia en grupos del I-VII. Los corticosteroides tópicos de baja potencia (grupo VII) son recomendados como terapia de mantenimiento mientras que los de mediana y alta potencia (grupo I) podrían ser usados en las exacerbaciones clínicas por un corto periodo de tiempo (1 o 2 semanas). Los esteroides fluorados tópicos no deben ser prescritos en áreas de piel delgada como la cara, párpados genitales ni pliegues, ni en niños muy pequeños no solo por sus efectos locales sino porque dependiendo de la potencia, de la edad del paciente, la oclusión y la extensión del compromiso, su absorción puede causar efectos sistémicos. Los inhibidores de calcineurina tópicos, tacrolimus y pimecrolimus, son agentes de segunda línea que han sido aprobados para uso tópico en adultos y niños \geq de

2 años con DA. El uso del ungüento de tacrolimus debe ser considerado en lesiones de cara, párpados y pliegues que no responden a esteroides de baja potencia, ya que es efectivo, controla el prurito en pocos días y no produce atrofia ni otros efectos secundarios de los esteroides tópicos. Pero puede producir una sensación de quemadura y prurito localizado en la primera semana de terapia. Sirve como terapia de mantenimiento aplicado 2 veces al día, 2 días a la semana para evitar las recaídas. El pimecrolimus en crema es seguro en disminuir las recaídas, en reducir el uso de esteroides y no causa atrofia.

Algunos pacientes se benefician con el uso de antihistamínicos orales para disminuir el prurito. No se recomienda su uso tópico por su potencial de sensibilización cutánea. Igualmente, la suplementación con vitamina D puede ser de utilidad especialmente en quienes se le documentan bajos niveles en sangre. Baños con blanqueadores diluidos debe usarse 2 veces por semana en quienes tiene infecciones recurrentes.

El uso de antibióticos sistémicos por cortos periodos se recomienda solamente en pacientes con lesiones infectadas con *S aureus*. En áreas con alta meticilino-resistencia se recomienda clindamicina, etidoxina o sulfá trimetoprim, mientras sale el resultado del cultivo. La infección por herpes simple debe ser cuidadosamente monitoreada por el peligro de una enfermedad diseminada. Así mismo, debe evitarse la vacuna con cepas vivas de

Tabla 37-1. Recomendaciones generales para el tratamiento de la dermatitis atópica.

- Cuidados de la piel: Baños cortos < 5 minutos, agua tibia, secado por toques (no frotar), uso de jabón solo en axilas, genitales y plantas de los pies.
- Hidratación: Cremas hidratantes sobre la piel húmeda 2 veces al día (terapia de primera línea de mantenimiento). Se recomienda hidratantes libres de fragancias, preservativos y compuestos tipo almendra, avena, etc.
- Evitación de factores desencadenantes: Irritantes comunes (jabón, artículos de tocador, lana, productos químicos). Control de la temperatura evitando la humedad y el calor.
- Corticoesteroides tópicos: El uso de corticoesteroides tópicos de baja potencia (Hidrocortisona) son recomendados como terapia inicial en cara, párpados, pliegues, genitales y zonas intertriginosas o en niños pequeños. En otras áreas se sugiere el uso de corticoesteroides de mediana potencia (betametasona)
- Antihistamínicos orales: los sedantes (por ejemplo hidroxicina y difenhidramina) aunque tienen poca evidencia podrían ser usados para el control del prurito nocturno.
- Medidas antibacterianas: Inmediatamente después baño, considerar el uso sobre la piel húmeda de hipoclorito de sodio (10 gotas en 1 litro de agua a modo de baño adicional, 2 veces por semana), especialmente en pacientes con infecciones recurrentes de la piel por *S. aureus*
- Microbios: Utilizar antibióticos sistémicos en pacientes clínicamente infectados por *S. aureus*, a dosis terapéuticas y por ciclos cortos (7 días). Ejemplo Dicloxacilina o cefalexina siempre cada 6 horas. Si se sospecha resistencia bacteriana remitir al especialista dermatólogo o alergólogo o ambos.

viruela. El eczema herpeticum o vaccinatum debe ser tratado con antivirales sistémicos. Las infecciones fúngicas por dermatofitos deben ser sospechadas, comprobadas y tratadas adecuadamente. Especies de *Malassezia* pueden ser un problema en eczemas refractarios de cabeza y cuello en adultos jóvenes e igualmente dese ser comprobadas y tratadas (tabla 37-1).

DA puede perturbar la calidad de vida en el paciente y su familia y a veces el prurito se acompaña de trastornos del sueño y del comportamiento que deben ser oportunamente manejados por un especialista. Hay una variedad de opciones terapéuticas para pacientes con enfermedad severa y refractaria que deben ser manejados por el dermatólogo y/o alergólogo.

Para lograr un adecuado control de DA el equipo médico debe educar a los pacientes y los miembros de la familia acerca de la naturaleza crónica de la enfermedad, factores desencadenantes y la seguridad y efectos secundarios de las terapias. También, deben darles demostraciones de técnicas de cuidados de la piel, planes de tratamiento escritos e información acerca de grupos de apoyo.

LECTURAS RECOMENDADAS

** **Sánchez J, Restrepo M, Mopan J, Chinchilla C, Cardona R.** Alergia a leche y huevo; diagnóstico, manejo y sus implicaciones en Latinoamérica. *Biomédica*. 34(1), 2014.

*** **WorkGroup: Co-chair, Lawrence F.** Eichenfield, MD, Wynnis L. Tom, MD, a Sarah L. Chamlin, MD, MSCI, b, Steven R. Feldman, MD, PhD, c Jon M. Hanifin, MD, d Eric L. Simpson, MD, d Timothy G. Berger, MD, e, James N. Bergman, MD, f David E. Cohen, MD, g Kevin D. Cooper, MD, h Kelly M. Cordoro, MD, e, Dawn M. Davis, MD, i Alfons Krol, MD, d David J. Margolis, MD, PhD, j Amy S. Paller, MS, MD, k, Kathryn Schwarzenberger, MD, l Robert A. Silverman, MD, m Hywel C. Williams, PhD, n Craig A. Elmets, MD, o, Julie Block, BA, p Christopher G. Harrod, MS, q Wendy Smith Begolka, MBS, q and Co-chair, Robert Sidbury, MD. Guidelines of care for the man-

agement of atopic dermatitis. Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 70: 338-51, 2014.

** **Kabashima K.** New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci*. Apr; 70(1): 3-11, 2013.

* **Torley D, Futamura M, Williams HC, Thomas KS.** What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2010-11. *Clin Exp Dermatol*. Jul; 38(5): 449-56, 2013.

** **Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, Von Kobiletzki L, Tomas K, Spuls P.** Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 132:1337-47, 2013.

*** **Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovodge J and Novak N.** Atopic Dermatitis: A practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013: 295-9, 2013.

*** **Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, Oranje AP, Schäfer T, Schwennessen T, Seidenari S, Simon D.** Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Sep; 26(9): 1176-93, 2012.

*** **Ring J, Alomar A, Schafer AP, Schwennessen T, Seidenari S, Simon D et al.** Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 26: 1045-60, 2012.

** **Sánchez J, Cardona R.** Clinical and Immunological Changes of Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis: Randomized Controlled Trial. *ISRN Allergy*. 2012 (10.5402/2012/183983): 1-9, 2012.

*** **Leung D.Y.M, Eichenfield L.F, Boguniewicz M.** Atopic Dermatitis (Atopic Eczema) IN *Fitzpatrick's dermatology in General Medicine*. 7th ed. MacGraw-Hill New York. 146-158, 2003.

* **Rothe M.J and Grant-Kels J.M.** Atopic dermatitis: An update. *J Am Acad Dermatol*. 35: 1-13, 1996.

*Carlos Fernando Chinchilla Mejía
Ricardo Cardona Villa*

38-I DEFINICIÓN

La alergia alimentaria se define de acuerdo a un Panel de Expertos del Instituto Nacional de Alergia y de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos, como un efecto adverso en la salud proveniente de una respuesta inmune específica que se presenta de una manera reproducible luego de la administración de un alimento determinado. En este sentido, es importante diferenciarlo de la intolerancia alimentaria, la cual es definida como una reacción de hipersensibilidad a un alimento, producida por mecanismos no inmunológicos, tal es el caso de reacciones tóxicas (escombroidosis), farmacológicas (cafeína, teofilina), metabólicas (intolerancia a la lactosa) y por causas no definidas.

38-II EPIDEMIOLOGÍA

Se acepta en términos generales una prevalencia del 1-2% pero menor de un 10% de la población.

Aproximadamente 12 millones de norteamericanos presentan alergia alimentaria incluyendo un 8% de niños y un 2% de adultos. Alrededor de 170 alimentos diferentes han sido reportados como causa de alergia alimentaria. Datos de la Encuesta Nacional de Salud de los EUA, en el año 2007, señalan un incremento del 18% con respecto a la década anterior.

Se ha reportado un incremento del 0.4% al 1.4% en la alergia al maní en los niños, y estudios recientes reportan un aumento tres veces mayor en los Estados Unidos. Este incremento también se ha observado en Europa, y en estudios epidemiológicos recientes se ha observado una prevalencia a través de la vida de un 17% y de auto reporte de

alergia alimentaria de un 6%. Los ocho alimentos más frecuentes en la alergia alimentaria en los niños son: maní, frutos secos, leche de vaca, mariscos, pescados, huevo, trigo y soya.

La contribución de la alergia alimentaria a la anafilaxia oscila entre un 15-57% de los casos, siendo los alimentos más frecuentes las nueces, pescados y mariscos, sin embargo los alimentos de consumo frecuente como el huevo, leche, frutas y vegetales también la producen.

38-III INMUNOPATOLOGÍA

La tolerancia oral a los alérgenos se produce a través de anergia clonal, deleciones, medidas supresoras, y conversión de linfocitos Th2 a Th1. La contribución de cada uno de los elementos es controvertida y depende de la dosis y de la ruta de administración del antígeno. A baja dosis de antígeno la supresión puede realizarse por activación de las células T reguladoras y en altas dosis la anergia y la deleción clonal explican la tolerancia. La carencia de señales co-estimuladoras puede ser clave en este mecanismo. Las células presentadoras de antígenos tales como las células dendríticas presentan a las células T con adecuadas señales de co-estimulación. Se considera que las células presentadoras de antígenos no profesionales inducen tolerancia en las células T. Estas células se encuentran en gran número en el intestino, explicando la tolerancia alcanzada tras la administración a largo plazo del antígeno alimentario. La producción de citoquinas como la IL-4, IL-10 y el Factor de Crecimiento Transformante B (TGF)-B son importantes en el mantenimiento de la tolerancia in-

munológica. La respuesta inflamatoria alérgica es producida por una desviación hacia el perfil Th2 con la producción de IL-4, IL-5, la desviación del Linfocito B hacia la producción del isotipo Ig E y el tráfico tisular de eosinófilos con las consecuencias clínicas que esto conlleva. La inmadurez de la mucosa gastrointestinal asociado a un aumento de la permeabilidad de la mucosa, inmadurez de secreción gástrica y pancreática, explica el hecho de que las alergias alimentarias se presenten más frecuentemente en los niños en comparación con los adultos.

En la [tabla 38-1](#) se presentan los cuatro mecanismos inmunológicos que pueden causar alergia alimentaria. 1. Mediados por Ig E, 2. No mediados por Ig E, 3. Mixtos, 4, Mediado por células. Los siguientes cuadros resumen las diferentes enfermedades de acuerdo a su naturaleza inmunológica.

38-IV DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la alergia alimentaria se necesita una adecuada historia clínica, un buen

Tabla 38-1. Mecanismos de alergia alimentaria.

IgE Dependiente
Urticaria-angioedema
Anafilaxia
Síndrome de Alergia Oral (SAO)
Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata
Rinitis-asma
Anafilaxia retardada inducida por carne de mamíferos
Anafilaxia inducida por ejercicio asociada a alimentos
Mixta
Esofagitis eosinofílica
Dermatitis atópica
No dependiente de IgE (comienzo retardado)
Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de alimento
Proctocolitis alérgica inducida por proteínas de alimento
Síndrome de Heiner
Enfermedad celiaca
Mediado por células
Dermatitis alérgica de contacto

examen físico, dietas de eliminación, pruebas cutáneas (SPTs), determinación de Ig E sérica específica y la prueba de exposición oral controlada (OFC).

En cuanto a las pruebas cutáneas de alimentos (SPTs) o a la determinación de una Ig E sérica específica, es de anotar que un resultado positivo indica sensibilización pero no necesariamente un escenario clínico de alergia. La historia clínica debe guiar la selección de los alimentos a probar. Los alimentos tolerados en general no deben ser probados y se debe hacer un diagnóstico diferencial con otros alérgenos (Aeroalérgenos del ambiente por ejemplo). De igual modo un reporte de prueba cutánea de alimentos o de Ig E sérica específica puede ser negativa a pesar de que el paciente presente manifestaciones clínicas, esto se puede explicar debido a que el reactivo no tiene la proteína relevante y/o a que la reacción no es Ig E mediada. Se han descrito unos niveles específicos de Ig E en los cuales la reactividad clínica de los pacientes es altamente probable, sin embargo los estudios son limitados y se han descrito igualmente variaciones en los puntos de corte. Las pruebas de exposición oral controladas (OFC) pueden ser diferidas si existe una historia clínica relevante en el paciente y realizadas por un alergólogo clínico titulado.

Es importante realizar la prueba de exposición oral controlada en el diagnóstico de los pacientes con alergia alimentaria. Esta prueba permite excluir un número importante de pacientes que han sido erróneamente diagnosticados como alérgicos, permitiendo expandir la dieta y mejorar la calidad de vida de los pacientes especialmente cuando el reporte es negativo.

El estándar de oro para realizar el diagnóstico es la **prueba de exposición oral controlada doble ciega con placebo**. Es dispendiosa, demorada y consume recursos importantes. Se realiza en centros de docencia e investigación a pacientes que presentan síntomas vagos e inusuales (cefalea, dolor abdominal, etc). En la actualidad los alergólogos realizan rutinariamente **prueba de exposición oral controlada abierta**, las cuales deben asegurar que una porción completa del alimento sea administrada con el fin de disminuir el riesgo tras una ingesta en condiciones normales. Este reto se debe realizar en un servicio que disponga de facilidad para el tratamiento de una reacción anafiláctica.

En la actualidad se está implementando como método de diagnóstico, el **CRD** (diagnóstico resuelto por componentes). Tiene la ventaja de reconocer proteínas específicas que se comportan como potentes alérgenos; la unión de múltiples proteínas a un alérgeno podría tener relevancia diagnóstica y la diferenciación de grados de unión a diferentes proteínas podría evidenciar reactividad relevante. El valor predictivo del CRD ha sido mejor estudiado en la alergia al maní. Cuando la unión es únicamente identificada la proteína Ara h8 el pronóstico es excelente. Varios estudios han sugerido que el Ara h2 es un mejor predictor de reactividad, sin embargo, el valor predictivo ha variado en varios estudios. El interés creciente en el CRD se ha enfocado en otros alimentos como leche y huevo.

En el flujoograma que se presenta en la **figura 38-1** da las pautas para el estudio de un paciente en el que se sospecha alergia alimentaria.

38-V TRATAMIENTO-PREVENCIÓN

El tratamiento convencional de la alergia alimentaria se fundamenta en la evitación del alimento implicado y en estar preparados para tratar prontamente una reacción alérgica. Debe hacerse una intensa labor educativa. Es necesario leer detenidamente los ingredientes en las etiquetas de productos manufacturados y conocer los diferentes constituyentes de los alimentos. La escuela y los cuidadores juegan un papel crucial en el cuidado de los niños y adolescentes. Deben conocer la situ-

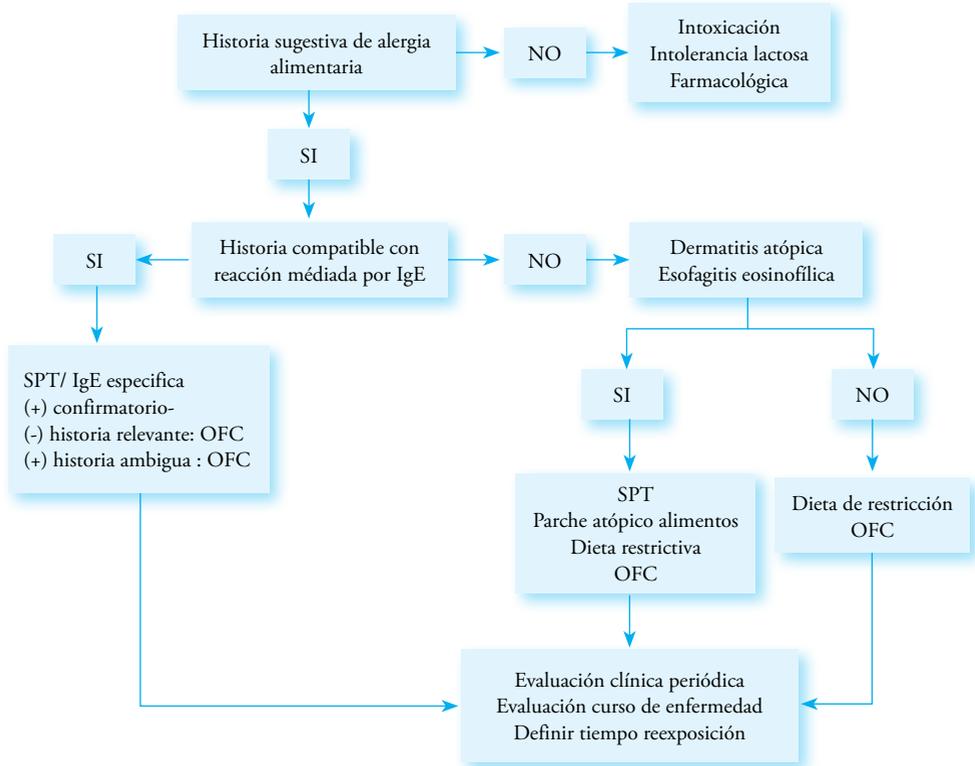


Figura 38-1. Flujoograma para realizar el estudio de un paciente con sospecha de alergia alimentaria. Adaptado y modificado de: Sicherer and Sampson. *Food Allergy: Epidemiology, diagnosis and treatment. J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:291-307.

ación de salud del niño, el plan de emergencia del paciente y evitar siempre la ingesta del alimento agresor por parte del paciente. Los maestros deben ser conscientes de que la alergia alimentaria dada la restricción dietaria del paciente es una causa de acoso o matoneo escolar, se debe evitar el mismo y manejarlo adecuadamente cuando se presente.

Los padres de los niños alérgicos y sus otros cuidadores deben tener el conocimiento suficiente acerca de la situación del paciente y estar entrenados en el tratamiento de emergencia. Es de suma importancia informar a los pacientes que nunca deben experimentar por cuenta y riesgo propio la ingesta del alimento agresor dado los riesgos que dicha conducta conlleva. Los pacientes y los cuidadores de los niños deben estar entrenados y preparados en caso de tratamiento de emergencia:

- Tener consigo la medicación: adrenalina (ampolla 1 mg)- antihistamínico conocido por el paciente.
- Usar los medicamentos: cuándo- cómo y dónde.
- Plan de emergencia: por ejemplo soy alérgico al maní, en caso de ingesta, llamar al 123, administrar adrenalina 0.15 mg intramusculares en tercio medio –lateral del muslo y trasladar a urgencias inmediatamente
- Dosis de Adrenalina: en términos generales 0.15 mg para menores de 25 kg o 0.3 mg en mayores de 25 kg (dosis: 0.01 mg/kg/ dosis), repetible a los 10 minutos, máximo 4 dosis, en caso de no mejoría del paciente.

Se recomienda la lactancia materna durante 4-6 meses. En los pacientes de alto riesgo (definidos como historia familiar de alergia), se sugiere la utilización de fórmulas extensamente hidrolizadas a base de caseína o parcialmente hidrolizadas. Se sugiere el inicio de la alimentación complementaria a los 4-6 meses de vida, incluyendo aquellos alimentos considerados como alérgicos.

Se vislumbra que en el futuro se podrá acudir a la inmunoterapia (oral, sublingual, epicutánea), según protocolos de investigación en curso.

Existen otras terapias como las hierbas tradicionales chinas, los probióticos (*Lactobacillus rhamnosis* GG) y el uso de anticuerpos monoclonales como el Omalizumab (Anti Ig E) las cuales son alternativas disponibles en pacientes con múltiples alergias alimentarias.

LECTURAS RECOMENDADAS

- * **Sicherer and Sampson.** Food Allergy: Epidemiology, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin. Immunol*; 133: 291-307, 2014.
- *** **Murray et al.** EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 69: 590-601, 2014.
- ** **de Silva et al.** Preventing food allergy: systematic review. *Allergy* 69: 581-589, 2014.
- * **Burney et al.** EuroPrevall adult sensitization. *Allergy* 365-371, 2014.
- *** **Soares-Weiser et al.** The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*; 69: 76-86, 2014.
- * **Nwaru et al.** Epidemiology of food allergy in Europe: a review. *Allergy* 69: 62-75, 2014.
- ** **de Silva et al.** Managing food allergy: systematic review. *Allergy* 69: 159-167, 2014.
- ** **Gupta et al.** Childhood Food Allergies: Current diagnosis, treatment and Management Strategies. *Mayo Clin Proc.* 88(5): 512-526, 2013.
- * **Jones and Burks.** The changing CARE for patients with food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 131: 3-11, 2013.
- * **Syed, Kohli and Nadeau.** Food Allergy diagnosis and therapy: where are we now? *Immunotherapy* 5(9): 931-944, 2013.
- ** **Sanchez J, Sanchez A.** Epidemiology of food allergy in Latin American. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013.
- ** **Kirsten et al.** Component Resolved Testing for Allergic Sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep.* 10: 340-348, 2010.
- *** **Burks et al.** ICON: Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 129: 906-20, 2012.

Enfermedades autoinmunes

Durante la maduración del sistema inmune se eliminan, en los órganos linfoides centrales, casi todos los LsT y LsB que tienen la capacidad de reconocer y atacar los antígenos propios. Los pocos que sobreviven a este proceso de selección cumplen funciones de defensa y de control. Sin embargo, bajo determinadas circunstancias, que estudiaremos en este capítulo, pueden actuar anárquicamente y perder la tolerancia periférica hacia los antígenos “propios” normales y generar reacciones responsables de una serie de afecciones conocidas como enfermedades autoinmunes.

Capítulo 39 Autoinmunidad	39
Capítulo 40 Artritis reumatoide	40
Capítulo 41 Otras artritis autoinmunes	41
Capítulo 42 Lupus eritematoso sistémico	42
Capítulo 43 Síndrome de Sjögren	43
Capítulo 44 Escleroderma - Sínd. antifosfolipídico	44
Capítulo 45 Enfermedades del sistema nervioso	45
Capítulo 46 Afecciones autoinmunes endocrinas	46
Capítulo 47 Enf. autoinmunes de la piel	47
Capítulo 48 Enf. autoinmunes del árbol respirat.	48
Capítulo 49 Enf. autoinmunes del tracto digestivo	49
Capítulo 50 Enf. autoinmunes del hígado	50
Capítulo 51 Enf. autoinmunes cardiovasculares	51
Capítulo 52 Enf. autoinmunes del riñón	52
Capítulo 53 Enf. autoinmunes de los músculos	53
Capítulo 54 Enf. autoinmunes hematológicas	54
Capítulo 55 Enf. autoinmunes oftalmológicas	55
Capítulo 56 Poliautoinmunidad	56

*Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.*

39-I GENERALIDADES

El sistema inmune nos defiende del ataque de agresores externos e internos. Las células que lo integran aprenden, durante su desarrollo y maduración, a reconocer y respetar los Ags propios y a reconocer y atacar todo lo extraño. No obstante, en ocasiones se vuelve contra lo propio y al atacarlo genera procesos inflamatorios perjudiciales.

Se cree que el ataque a lo propio ocurre por error o defecto del sistema. Es posible que estas reacciones no se deban a error, sino a incapacidad de vencer o eliminar algún patógeno que no hemos logrado identificar y en la lucha contra el cual se desarrolle el proceso inflamatorio.

Autoinmunidad. Es una respuesta inmune de tipo celular y/o humoral, contra antígenos propios.

El respeto a lo propio es un proceso activo de tolerancia que ya estudiamos en el capítulo 15. Las **enfermedades autoinmunes, EAI**, afectan alrededor del 5% de los seres humanos, especialmente a las mujeres (figura 39-1). Las EAI tienen una incidencia de 90/100.000 habitantes y una prevalencia de 3225/100.000 y en el 80% de los casos afectan a mujeres en edad reproductiva. Como son crónicas e incurables tienen un alto impacto social. Factores genéticos, epigenéticos y ambientales influyen en su desarrollo. Varias EAI comparten signos y síntomas, mecanismos fisiopatológicos y factores genéticos, lo que está a favor de un origen común. Aspecto que estudiaremos en el capítulo 50. Por ejemplo, la artritis reumatoide, la diabetes tipo 1, y enfermedad celíaca, son tres afecciones que tienen características genéticas similares.

39-II ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa directa de los procesos autoinmunes, pero hay claros indicios de la participación de factores genéticos y ambientales que interactúan a lo largo de la vida de un individuo para generar una (o varias) EAI (figura 39-2).

39-II-A FACTORES GENÉTICOS

La mayoría de las EAI no siguen un patrón de herencia mendeliano, son poligénicas.

Varios genes y elementos epigenéticos contribuyen al desarrollo de las EAI. Los estudios de agregación familiar y tasas de concordancia en gemelos monocigotos y dicigotos han permitido establecer la importancia del componente genético. La concordancia (frecuencia de la enfermedad) de las EAI en gemelos idénticos (monocigóticos) varía entre el 20% al 60%, en tanto que en gemelos no idénticos es mucho menor. El hecho de que la concordancia no sea del 100% en los gemelos idénticos indica que otros factores, diferentes a los genéticos, participan en la etiología de las afecciones autoinmunes.

Hay también una predisposición familiar. Familiares en primer y segundo grado de una persona con una afección autoinmune tienen un mayor riesgo de sufrir una EAI y no necesariamente la misma.

Los genes HLA, localizados en el brazo corto del cromosoma seis, son los responsables de las asociaciones más fuertes con diferentes EAI. Diversos alelos del HLA-DQB1 y HLA-DRB1 se han asociado a las EAI, y varias EAI comparten haplotipos del HLA. Genes no HLA, a lo largo del

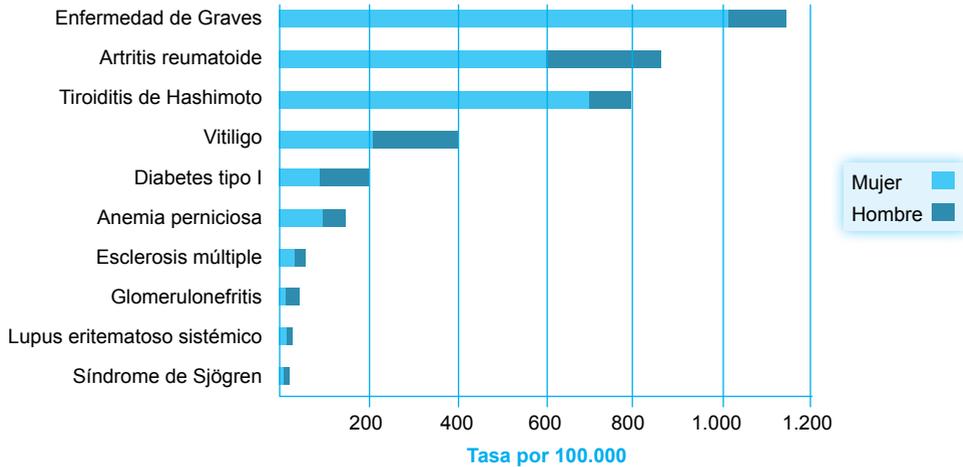


Figura 39-1. Tasa de incidencia de las principales enfermedades autoinmunes.

genoma se asocian también a estas enfermedades. Por ejemplo, variantes en el gen TAGAP, localizado en 6q25.3, en caucásicos, se asocian con artritis reumatoide, diabetes tipo 1 y enfermedad celíaca. Las susceptibilidades genéticas son diferentes para distintos grupos ancestrales. Otros loci como *CTLA-4*, las regiones *IL-2-21* y *TNFAIP3* se asocian con las tres afecciones mencionadas (figura 39-3).

En algunas enfermedades hay un gen mayor, responsable principal de la susceptibilidad de la enfermedad. Por ejemplo el *PSORS1* en la psoriasis y el *NOD2* en la enfermedad de Crohn. De otra parte, hay síndromes autoinmunes mendelianos. En efecto, mutaciones en los genes *AIRE* y *FOXP3*

predisponen a síndromes de disregulación autoinmune (tabla 39-1).

Varios polimorfismos, especialmente de los antígenos de los leucocitos humanos, confieren un mayor riesgo que otros. El mejor ejemplo de asociación se da en la espondilitis anquilosante, afección que en caucásico se acompaña de la presencia del HLA-B27 en el 90% de los casos. Otras asociaciones frecuentes se dan en el lupus eritematoso sistémico con los HLA-DR2 y HLA-DR3 y deficiencias homocigóticas de los factores C1, C4 y C2 del sistema del complemento (tabla 39-2).

Los estudios del genoma y sus relaciones con la mayor susceptibilidad al desarrollo de deter-

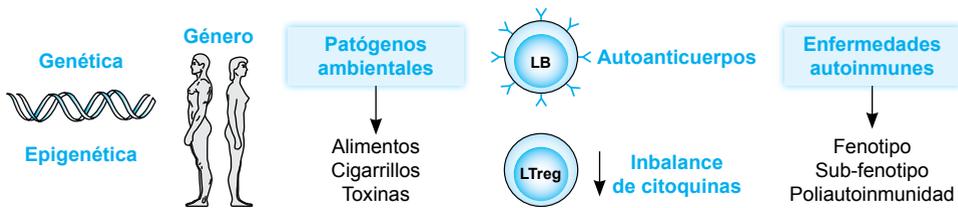


Figura 39-2. Inmunopatología de las enfermedades autoinmunes. Participan varios factores: 1). Genéticos y epigenéticos que confieren un mayor riesgo o una mayor resistencia al desarrollo de una afección autoinmune. 2). Ambientales, como infecciones, factores químicos, físicos, toxinas y tabaco. 3). Interacción de los dos factores anteriores, alteran la tolerancia a lo propio conduciendo a un estadio preclínico caracterizado por la producción de auto-Acs, citoquinas y disminución de la actividad de los LsTreg. Un incremento paulatino de las anomalías mencionadas conduce al desarrollo de la afección autoinmune. Tomado de Autoimmunity de Anaya JM y col. Universidad del Rosario, Bogotá; 2013, con autorización del autor.

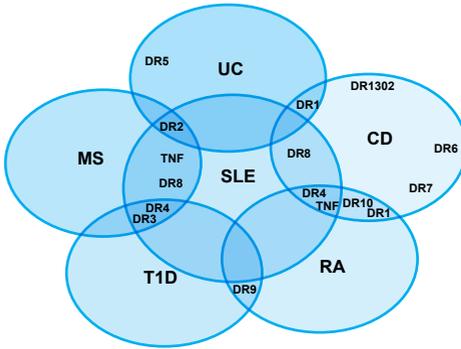


Figura 39-3. Haplotipos del MHC compartidos en seis enfermedades autoinmunes. Aparecen igualmente los no compartidos. **UC:** colitis ulcerativa. **MS:** miastenia gravis. **SLE:** lupus eritematoso sistémico. **CD:** enfermedad de Crohn. **T1D:** diabetes tipo I. **RA:** artritis reumatoide. (Tomado de PLoS Genetics, abril 2008).

minadas afecciones se han visto favorecidos con el proyecto “*International HapMap*” que desde el año 2007 ha evidenciado la existencia de muchos factores genéticos de riesgo para sufrir afecciones autoinmunes. Después de estudiar más de tres millones de SNP (*single nucleotide polymorphisms*) a lo largo del genoma, se ha logrado identificar haplotipos implicados en la susceptibilidad a varias enfermedades. Por ejemplo, la región 4q27 en donde están ubicados los genes que codifican para IL-2 e IL-21 se asocia con susceptibilidad a sufrir enfermedad celíaca, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y diabetes tipo I.

Los estudios GWAS (*genome-wide association studies*) ha proporcionado información valiosa sobre qué factores genéticos implican un mayor riesgo a desarrollar EAI.

Como muchos factores genéticos pueden ser compartidos se sospecha que varias EAIs puedan tener una causa común, fenómeno que se ha denominado **tautología** (decir lo mismo), que estudiaremos en el **capítulo 55**. Es decir, que una EAI es similar a una segunda y a una tercera y así sucesivamente. Tienen una fisiopatología similar. En las afecciones órgano específicas prima el efecto de los LsT en tanto que en las sistémicas el de los LsB.

Cuando tres o más EAIs coexisten se habla de “síndrome autoinmune múltiple”. Si hay varios individuos de una misma familia con la misma EAI se habla de “enfermedad autoinmune familiar”, pero si se trata de distintas EAI en la misma familia, se llama “autoinmunidad familiar”.

Epigenética. Como se mencionó en el capítulo 17, la epigenética es el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de los genes, y que no corresponden a cambios en la secuencia del ADN. Tales mecanismos son, principalmente, la metilación del ADN y la modificación de las histonas. La interacción entre el medio ambiente y la epigenética es uno de los mecanismos que explica la marcada diferencia fenotípica entre gemelos monocigóticos que sufren EAI.

Tabla 39-1. Mutaciones de un solo gen que causan enfermedades autoinmunes.

Genes	Mecanismo	Enfermedad
<i>AIRE</i>	Falla en la tolerancia central	Poliendocrinopatía autoinmune
<i>C4</i>	Defecto en la degradación de complejos inmunes	Lupus eritematoso sistémico
<i>FoxP3</i>	Deficiencia de los LsTreg	Disregulación inmune ligada al cromosoma X, IPEX
<i>Fas/FasL</i>	Defecto en la eliminación de clones de LsB autoreactivos	Síndrome linfoproliferativo autoinmune
<i>pSORS1</i>	Inducción de proceso inflamatorio	Psoriasis
<i>NOD2</i>	Defecto en la presentación de Ags bacterianos	Enfermedad de Crohn

Tabla 39-2. Alelos HLA, genes diferentes a los MHC y riesgo relativo de sufrir determinada enfermedad autoinmune.

Enfermedad	HLA	Otros genes	Riesgo relativo
Artritis reumatoide	DRB1*0401 *0404 *0405	<i>PTPN22</i> <i>TRAF1</i> <i>STAT-4</i>	12
Lupus eritematoso sistémico	DRB1*0301 *1501 *0302	<i>PTPN22</i> <i>BANK1</i> <i>STAT-4</i> <i>IRF5</i>	6
Diabetes tipo 1	DQB1*0302 *0201 DRB1*0401 *0301	<i>INS</i>	4-35
Esclerosis múltiple	DRB1*1501	<i>IL2RA</i>	5
Enfermedades inflamatorias del intestino	DRB1*01 DQB1*0501	<i>NOD2</i> <i>CARD15</i> <i>ATG16</i>	7-25
Espondilitis anquilosante	HLA-B27		90

Ancestría. Definida como la ascendencia genética y geográfica, la ancestría es uno de los factores que influyen sobre el riesgo de desarrollar enfermedad, y en particular EAI. La ancestría amerindia es un factor de riesgo y severidad de algunas EAI así como de poliautoinmunidad.

Mutaciones del gen AIRE (autoimmune regulator). Ocasionan alteraciones en la tolerancia a autoantígenos lo que conduce a afecciones autoinmunes que comprometen varios órganos.

Edad. Los individuos de mayor edad son más propensos a desarrollar algunas EAIs, lo que ha sido interpretado por algunos como disminución de la actividad de los LsTreg, que permitiría la reactivación de Ls autoreactivos, con capacidad de atacar Ags propios.

39-II-B FACTORES AMBIENTALES

Además de la predisposición genética descrita, se han detectado factores ambientales implicados en el desarrollo de las EAI. El medio ambiente corresponde al elemento (s) identificable (s) en el entorno físico, cultural, demográfico, económico,

político, normativo o tecnológico que afecta la supervivencia, las operaciones y el crecimiento de un individuo o población. Agentes físico-químicos, infecciones, estilo de vida (dieta, ejercicio, estrés), factores sociales (estrato socioeconómico, familia, amigos, servicios de salud, empleo) y factores psicológicos (autoestima, autoconcepto, relaciones con la familia y amistades, estrés, creencias culturales) son todos considerados factores medioambientales. La interacción entre los factores ambientales y el individuo que desarrollará una EAI se conoce como la ecología autoinmune.

Infecciones. En el desarrollo de casi todas las EAI se sospecha la participación de un agente infeccioso. Por otra parte, el tratamiento de estas afecciones predispone al desarrollo de diferentes infecciones. Los agentes infecciosos actuarían uniéndose a los TLRs, a lectinas de membrana o a receptores intracelulares, para inducir la producción de autoanticuerpos, citoquinas proinflamatorias o LsT autorreactivos. Las evidencias más fuertes de asociaciones son con el virus de Ebstein-Barr, el parvovirus B19, y bacterias intestinales comensales (microbioma). Las asociaciones entre algunas infecciones y determinadas afecciones autoinmunes, pueden ser atribuidas bien a mimetismo molecular

o activación de mecanismos que rompen la tolerancia hacia lo propio con la generación de LsT auto-reactivos y o con la producción de auto-Acs.

Paradójicamente algunas infecciones parece que evitan o atenúan afecciones autoinmunes. Las infecciones por helmintos, comunes en países desarrollados, se acompañan de una menor incidencia de afecciones autoinmunes y de alergias. La mayor frecuencia de afecciones como diabetes tipo 1 y de esclerosis múltiple, es menor en los países desarrollados y podría estar relacionada con una menor incidencia de afecciones infecciosas.

El beneficio de las vacunas supera en mucho los pocos riesgos de algunas de ellas, uno de los cuales es la predisposición de algunos individuos a desarrollar reacciones inflamatorias autoinmunes a los adyuvantes a base de aluminio que se emplean en la preparación de varias de ellas.

Mimetismo molecular. Algunos agentes infecciosos poseen moléculas antigénicas que tienen semejanza con algunas propias del organismo y las reacciones de defensa suscitadas contra las primeras, atacan, por reacción cruzada, a las segundas (tabla 39-3).

Sustancias químicas y medicamentos. Agentes químicos externos pueden alterar una proteína propia, haciéndola antigénica, como ocurre en el síndrome de Goodpasture (ver 48-II). Adicionalmente algunos medicamentos se asocian al desencadenamiento de determinadas afecciones: procainamida e hidralazina a el lupus sistémico por alteración de los patrones de metilación en el

genoma (ver 42-VII), la metil-dopa a la anemia hemolítica, amiodarona a tiroiditis, gliadina del trigo a la enfermedad celíaca.

39-II-C FACTORES INMUNOLÓGICOS

Alteraciones en el funcionamiento del sistema inmune pueden contribuir al desarrollo de EAI. Veamos algunas. 1) Carencias genéticas de factores del complemento, como C1q, C4 o C2. El 90% de los individuos con deficiencia de C1q y el 75% con deficiencia de C4 desarrollan lupus eritematoso sistémico. 2) Más de 20 loci han sido asociados con el desarrollo de Diabetes tipo I. 3) Deficiencia de IgA. En condiciones normales, muchos Ags de virus o de sustancias presentes en los alimentos no entran a los tejidos porque se lo impiden la presencia de Acs de la clase IgA secretados en el del tracto gastrointestinal. La deficiencia de esta Ig, que ocurre en una de cada 400 personas, facilita que ciertos antígenos se pongan en contacto con células o tejidos e induzcan una respuesta autoinmune; 4) Defectos de los LsB que los hacen perder la tolerancia a lo propio y generar autoanticuerpos que pueden alterar diferentes células: si a las endoteliales, generando inflamación, si a los eritrocitos, anemias hemolíticas, si a los PMNs, agranulocitosis, si a las plaquetas, trombocitopenia. 5) Alteraciones en la producción de citoquinas que conduce a alteraciones en el funcionamiento de los LsT y de las DCs; 6) Pérdida de tolerancia de los LsT. Si son LsT CD4 se transforman en LsTh1 que son productoras de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias. Si son LsTCD8, que se convierten en LsTctx

Tabla 39-3. Mimetismo molecular y afecciones con fuerte componente inflamatorio y autoinmune

Enfermedad	Microorganismo	Ag del microorganismo	Ag del hospedero
Fiebre reumática	<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)	N-acetil glucosamina	Miosina, laminina, tropomiosina
Guillain-Barré	<i>Campylobacter jejuni</i>	Lipo-oligosacáridos	Gangliósidos
Espondilitis anquilosante	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Polisacáridos capsulares	Colágeno tipos I, II y IV
Cardiopatía chagásica	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Proteína B13	Miosina
Cirrosis biliar primaria	<i>Novosphingobium aromaticivorans</i>	Diferentes proteínas	PDC-E2 de los canales biliares
Síndrome antifosfolípido	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	TLRVYK	Beta-2 glucoproteína

atacarán células propias. Si se alteran los LsTreg, (CD4+ CD25+ Foxp3+) frenan su acción reguladora y de protección. Si se activan los LsTth17, iniciarán procesos inflamatorios. Una actividad exagerada de la subpoblación LsTfh proporcionará estímulos antiapoptóticos para los LsB, prolongando su capacidad de producir autoanticuerpos.

39-II-D FACTORES HORMONALES

Las mujeres son más afectadas por las EAI que los hombres, y entre más tardíamente aparezca la EAI y más frecuente sea ésta más afectadas son las mujeres. El 80% al 90 % de los casos de lupus eritematoso sistémico y de síndrome de Sjögren se dan en mujeres. Dos terceras partes de los pacientes con AR son mujeres. La función del eje hipotálamo-hipófisis-glándula-suprarrenal tiene influencia en el desarrollo de algunas EAIs. Por este eje el estrés controla la producción de corticosteroides y de insulina, hormonas que influyen en el funcionamiento de los fagocitos y de varias subpoblaciones de Ls.

39-II-E DEFICIENCIAS VITAMÍNICAS

Se calcula que un millardo de personas tienen deficiencia de vitamina D, la cual parece estar relacionada con un incremento en el riesgo de sufrir EAI como esclerosis múltiple, RA y diabetes tipo I.

39-III MECANISMOS DE DAÑO INMUNOLÓGICO

Se clasifican en cuatro categorías según los parámetros establecidos por Gell y Coombs. Tipo I, o de hipersensibilidad mediada por IgE. Recorde mos que esta clase de Acs es producida normalmente como respuesta a infecciones por parásitos, pero que en las respuestas anormales contra Ags externos no patógenos, se produce IgE que “sensibilizar a los Mas y Bas” que generaran reacciones alérgicas cuando el alérgeno responsable de la sensibilización de estas células vuelve a ingresar al organismo. Tipo II que es ocasionada por Acs de las clases G o M que modulan respuestas citotóxicas. Tipo III que es mediada por complejos inmunes

que al depositarse en riñones, plexos coroides o serosas pueden activar el complemento y producir daño tisular. Tipo IV que es la que se produce por LsT activados por autoAgs.

39-III-A POR ACCIÓN DE AUTO-ACS

Los Acs que se producen contra antígenos propios que han sido alterados o que tienen similitud antigénica pueden producir daño por diferentes mecanismos: a) activación del complemento; b) servir de puente de unión para que los Mø, LTctx o células NKs para que puedan actuar por el mecanismo de “citotoxicidad mediada por Acs”; c) bloquear un receptor, para impedir la transmisión de mensajes al interior de diferentes células. Esto ocurre, por ejemplo, en la miastenia gravis que, como se verá más adelante, se debe al bloqueo de la transmisión nerviosa por Acs contra los receptores para la acetilcolina; d) activar determinada función por medio de auto-Acs agonistas que se unen a un receptor determinado. Esto ocurre con los auto-Ac contra los receptores para el TSH presentes en las células de la glándula tiroidea que generan el hipertiroidismo, característico de la enfermedad de Graves (figura 39-4).

En la tabla 39-4 aparecen algunas de las entidades en las cuales se ha logrado establecer la presencia de auto-Acs que estimulan la función de determinadas células. En la tabla 39-5, las producidas por Acs que bloquean un receptor.

La producción de Acs contra los Ags propios no es siempre perjudicial. Muchos de ellos participan en procesos normales que emplea el organismo para deshacerse de moléculas propias alteradas o de aquellas que se originan por la muerte natural de las células.

39-III-B DAÑO POR COMPLEJOS INMUNES

La unión de un Ac con Ag soluble en el torrente circulatorio genera complejos Ag-Acs, que por su tamaño o por no ser atrapados por el sistema reticuloendotelial, se precipitan sobre el endotelio vascular en distintos órganos. Este tipo de reacción es uno de los más importantes desde el punto de vista de las EAIs. Por razones hemodinámicas, o de otra índole o por la presencia de receptores

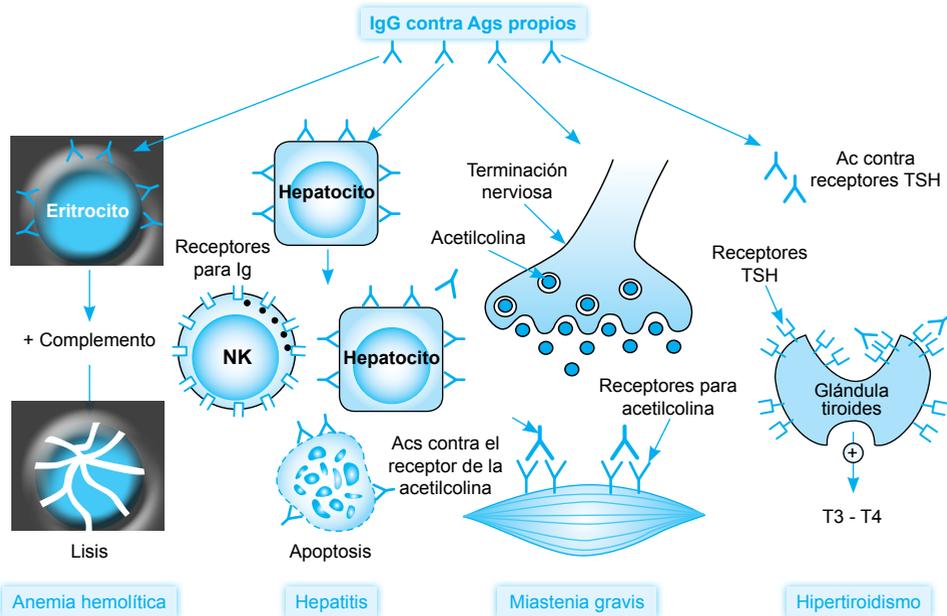


Figura 39-4. Ejemplos de lesiones producidas por acción de anticuerpos contra Ag propios modificados o contra los cuales se ha suspendido la tolerancia.

Tabla 39-4. Enfermedades en las cuales hay auto-Acs que estimulan una función celular.

Enfermedad	Antígeno	Efecto
Enfermedad de Graves	Receptor para TSH	Incremento de T3, T4
Bocio nodular no tóxico	Desconocido	Crecimiento de la glándula
Cushing adrenal	Receptor para ACTH	Producción de esteroides
Úlcera duodenal	Receptor H2	Incremento de la acidez gástrica

Tabla 39-5. Enfermedades en las cuales hay anticuerpos que bloquean una función.

Enfermedad	Antígeno receptor	Efecto
Miastenia gravis	Acetil-colina	Bloqueo neuromuscular
Diabetes insulino-resistente	Insulina	Resistencia a la insulina
Insuficiencia renal (algunos casos)	Parathormona	Alteración del metabolismo del Ca
Gastritis fúndica tipo A1	Gastrina	Disminución de la producción de gastrina
Asma	Adrenérgico beta II	Algunos casos de asma
Deficiencia gonadal	Gonadotrofina	Deficiencia gonadal
Tiroiditis atrófica autoinmune	TSH	Hipotiroidismo-mixedema
Enfermedad de Addison	ACTH	Hipotensión

para la fracción Fc de algunos Acs y de moléculas C3b del complemento en diferentes órganos, se facilita el depósito de estos complejos inmunes en distintos sitios.

La precipitación de los complejos inmunes produce daño porque activan el sistema del complemento que produce moléculas quimiotácticas; estas atraen y activan leucocitos, que al degranularse externamente, liberan enzimas lisosomales que dañan los tejidos vecinos (figura 39-5).

Es importante recordar que muchas manifestaciones de enfermedades infecciosas se deben, no a la acción directa del germen, sino a la precipitación de complejos inmunes formados por Acs contra algunos de los Ags del microorganismo. Esto ocurre en la glomerulonefritis post-estreptocócica, infecciones estafilocócicas, síndrome nefrótico por *Plasmodium malariae* e infección por *Treponema pallidum*.

Los glóbulos rojos participan en el control de los complejos inmunes porque los capturan por medio de los receptores para los subfactores C3b (CD35) y C3d, los desactivan por enzimas presentes en su membrana o los transportan a hígado y bazo en donde son metabolizados.

39-III-C DAÑO MEDIADO POR CÉLULAS

En varias EAI los LsT reaccionan contra lo propio y producen daño por acción citotóxica directa o por

las citoquinas que liberan. El daño que se produce en varios procesos infecciosos crónicos se debe, más que a la acción directa del patógeno, a una respuesta inmune exagerada o prolongada contra él.

Los LsT pueden producir daño por efecto directo de LsTCD8 que reconocen células infectadas con virus a las que se unen y destruyen por lisis o apoptosis. Estos mecanismos son responsables de la destrucción de las células de los islotes del páncreas en la diabetes tipo I (figura 39-6).

En otros casos el daño inducido por LsTh1 genera grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias, que al activar a los Mø inducen el daño tisular. En la AR estas células reaccionan contra la sinovial (figura 39-7).

En la tuberculosis hay formación de granulomas y procesos locales de inflamación que dañan tejidos vecinos. **Ver capítulo 21.**

Exposición de antígenos ocultos. El cristalino, por carecer de vasos linfáticos y sanguíneos, está “escondido” del sistema inmune. Los procesos inflamatorios que pongan en contacto este tejido con el sistema inmune pueden inducir la producción de Acs o LsT activos, que pueden alterar el cristalino. Las barreras hematoencefálicas evitan que antígenos como la mielina, se pongan en contacto con el sistema inmune. Sin embargo, cuando algún proceso inflamatorio altera una de estas barreras, puede desencadenarse una respuesta inmune contra la mielina, dando lugar a una serie de enferme-

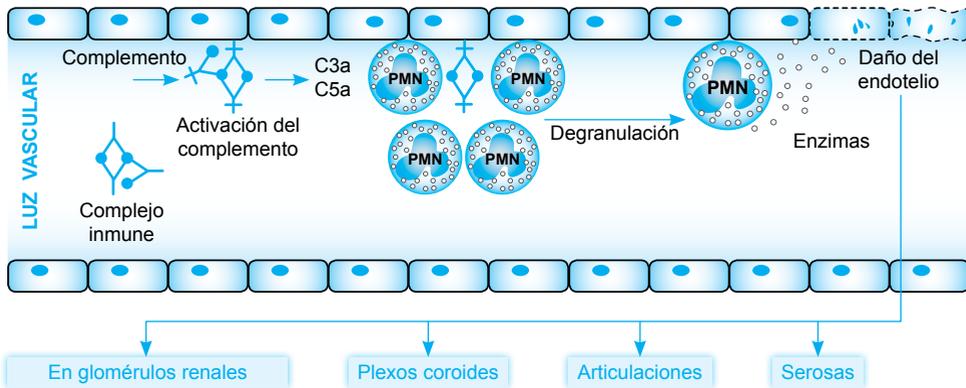


Figura 39-5. La precipitación de complejos inmunes en diferentes territorios, y la consecuente activación del complemento generan daño vascular.

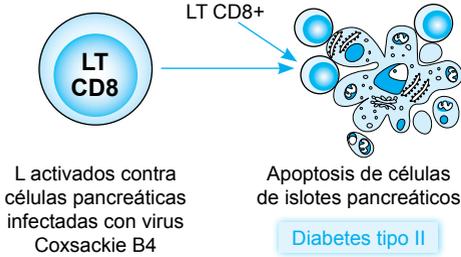


Figura 39-6. LT CD8 activados.

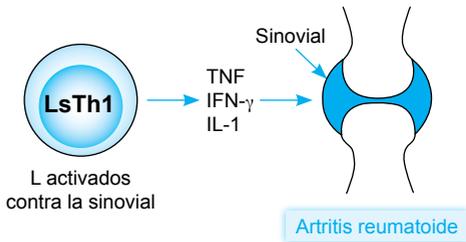


Figura 39-7. LT CD4 activados.

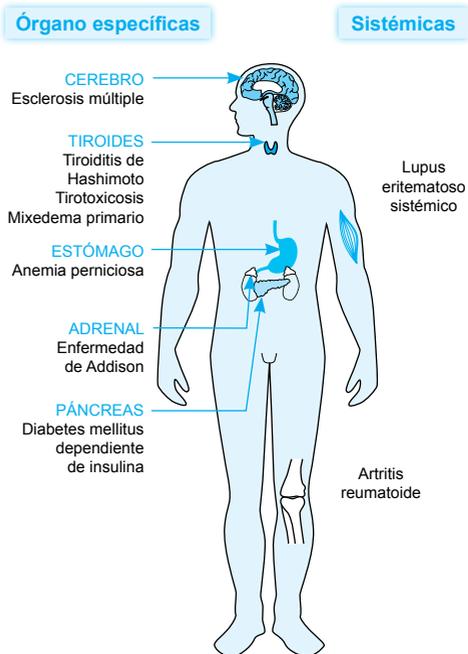


Figura 39-8. Principales afecciones autoinmunes sistémicas y órgano-específicas.

dades que estudiaremos en el capítulo 40 dedicado a enfermedades autoinmunes del sistema nervioso.

Fenómeno de Arthus. Cuando se inyecta subcutánea o intramuscularmente un Ag en un paciente que previamente ha producido anticuerpos contra el mismo, el Ac se difunde a la pared de los vasos sanguíneos para establecer contacto con el Ag y en el punto de contacto hay formación de un complejo que activa el complemento, atrae leucocitos y produce un proceso inflamatorio que altera la pared del vaso.

39-IV CLASIFICACIÓN DE LAS EAI

Desde el punto de vista clínico, las EAI se clasifican en sistémicas como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, y órgano-específicas como diabetes autoinmune, esclerosis múltiple e hipertiroidismo (figura 39-8).

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Juan Manuel Anaya, Yehuda Shoenfeld, Adriana Rojas-Villarraga, Roger A. Levy and Ricard Cervera.** Autoimmunity. From bench to bedside. Universidad del Rosario, Bogotá, 2013.
- *** **Coppieters KT, von Herrath MG, Homann D.** Autoimmunity and Autoimmune Diseases, Chapter 44. William Paul, 2013.
- *** **Kelley's** Textbook of Rheumatology, Elsevier, 2013.
- *** **Juan Manuel Anaya, Adriana Rojas-Villarraga.** La Tautología Autoinmune. Universidad del Rosario, Crea, Bogotá, 2012.
- ** **Doyle HA and Mamula MJ.** Autoantigenesis: the evolution of protein modifications in autoimmune disease. Current Opinion Immunol. 24: 112-18, 2012.
- *** **Mills KHG.** TLR-dependent T cell activation in autoimmunity. Nat Rev Immunol. 11: 807-22, 2011.
- ** **Cañas CA.** Autoinmunidad y autoinflamación. Acta Médica Colombiana, 36: 78-84, 2011.
- *** **Anaya JM.** The autoimmune tautology. Arthritis Research & Therapy, 12:147-51, 2010.

- *** **Pascual V, Chaussabel D and Banchereau J.** A Genomic Approach to Human Auto-immune Diseases. *Annu Rev Immunol.* 28: 535-71, 2010.
- *** **Ehlers S and Rook GAW.** The role of Bacterial and Parasitic Infections in Chronic Inflammatory Disorders and Autoimmunity. Chapter 41. Kaufmann SHE, Rouse BT and Sacks DL, *The Immune Response to Infection.* ASM Press, Washington, DC, 2011.
- ** **Tufekci KU, Oner MG, Genc S, Genk K.** MicroRNAs and Multiple Sclerosis. *Autoim Dis PubMed PMID* 21188194, Nov 11, 2010.
- *** **Ramagopalan S et al.** A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution *Gen Res.* 24 August 2010.
- *** **Münz C, Lüremann JD, Gelts MT and Millar SD.** Antiviral immune response: Triggers of or triggered by autoimmunity?. *Nat.* 9: 246-58, 2009.
- ** **Shoenfeld Y.** Infections, vaccines and autoimmunity. *Lupus* 18: 1127-8, 2009.
- ** **Veldhoen M.** The role of T helper subsets in autoimmunity and allergy. *Current Opinion Immunology* 21: 1-6, 2009.
- ** **Smyth DJ, et al.** Shared and Distinct Genetic Variants in T1 Type 1 Diabetes and Celiac Disease. *NEJM,* 359: 2767-77, 2008.
- *** **Ardí J and Singleton A.** Genomewide Association Studies and Human Disease. *NEJM,* 360: 1759-68, 2009.
- *** **Rojas-Villarraga A, et al.** Risk Factors Associated with Different Stages of Atherosclerosis in Colombia Patients with Rheumatoid Arthritis, *Semin Arthritis Rheum.* 38: 71-82, 2008.
- *** **Altshuler D, Daly MJ and Landr ES.** Genetic mapping in human disease. *Science* 322: 881-8, 2009.
- *** **Xavier RJ and Rioux JD.** Genome-wide association studies: a new window into immune-mediated diseases. *Nature Reviews Immunology,* 8: 631-43, 2008.
- *** **Dong C.** Th17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol.* 8; 337-48, 2008.
- *** **Cho JH.** The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 8: 458-66, 2008.
- *** **Wellcome Trust Case Control Consortium.** Genome-wide association study of 14000 cases of seven common diseases and 3000 shared control. *Nature* 447: 667-78, 2007.

Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.

40-I GENERALIDADES

Las afecciones articulares de tipo autoinmune son, después de las afecciones de la glándula tiroides, las enfermedades autoinmunes más frecuentes.

Tienen repercusiones importantes sobre el estado físico, psicológico y social, y por su cronicidad tienen impacto adverso sobre la calidad de vida de los pacientes.

Haremos especial hincapié en la artritis reumatoide (AR), por ser la más frecuente e incapacitante.

Estudiaremos además otras manifestaciones articulares producidas por diferentes afecciones autoinmunes.

La **artritis reumatoide (AR)**, es una afección de origen multifactorial caracterizada por inflamación e hiperplasia de la membrana sinovial, de las articulaciones diartrodiales, predominantemente de las manos y pies, con producción de auto-anticuerpos, destrucción del cartílago y de hueso subcondral; y manifestaciones sistémicas tales como nodulosis, enfermedad cardiovascular, y compromiso pulmonar entre otros.

40-II EPIDEMIOLOGÍA

Afecta preferentemente a pacientes del sexo femenino, en una relación de cinco mujeres por cada hombre. La enfermedad puede aparecer en cualquier edad pero el pico de mayor incidencia se encuentra entre la tercera y la cuarta décadas de la vida. La incidencia es variable según la región geográfica, 20 a 50 casos por 100.000 habitantes en EE.UU. y norte de Europa en tanto que en

Suramérica es de 9 a 24 casos por 100.000 habitantes. Varios estudios epidemiológicos muestran que a partir de 1960 ha habido una disminución en la incidencia, disminución que podría estar relacionada con el uso de anticonceptivos y la disminución en el uso de cigarrillo. La expectativa de vida de los pacientes con AR disminuye entre 3 y 10 años. Cuando ocurre antes de los 16 años de edad se conoce con el nombre de “artritis reumatoide juvenil”.

40-III ETIOLOGÍA

La etiología de la AR es multifactorial. No existe una causa única específica. Tiene componentes genéticos, ambientales, así como fenómenos disparadores o desencadenantes de los procesos autoinmunes que la caracterizan.

Genética. La herencia de la enfermedad es poligénica y no sigue un patrón mendeliano. Hay una concordancia del 15% al 30% en gemelos monozigóticos y de solo 5% en los dizigóticos.

Más de 50 polimorfismos genéticos han sido asociados con la enfermedad. Los que mayor efecto poseen son alelos del HLA-DRB1, en particular *0101, *0401, *0404, *0405 y *1402.

Los pacientes que producen Acs contra proteína anticitrulina, ACPA (*anti-citrullinated protein antibody*) (ver más adelante) presentan una enfermedad más severa y con mayor deterioro osteoarticular. La mayoría de las asociaciones genéticas se han observado en pacientes “seropositivos”, es decir que presentan factor reumatoide o ACPA.

Polimorfismos en los genes TRAF1, TRAF1-C5, TNFAIP3, STAT4, CD40, PADI-4, CTL-4, IL-2, IL21, tienen relación en diferentes grupos étnicos. Polimorfismos en los genes ANKRD55/IL6ST, BLK y PTPN22 se asocian a la enfermedad “seronegativa”.

Epigenética. Hay hipometilación en las células sinoviales responsable de la sobreexpresión de citoquinas inflamatorias en el fluido sinovial. Igualmente hay hipometilación de la región promotora del gen de la IL-6.

Factores ambientales. Está establecido que el principal factor es el cigarrillo, responsable de la citrulinización de varias proteínas de mucosa y de la sinovial. Se llaman así aquellas en las cuales ha habido un cambio de citrulina por arginina. El efecto nocivo del tabaco se observa especialmente en individuos *HLA-DRB1*0401* y **0404*. La exposición a sílica es otro factor de estrés respiratorio que parece estar implicado.

Se sospecha que varios antígenos de diferentes microorganismos al ser reconocidos por TLRs de la membrana de Mø o DCs, presentes en la sinovial, inician vías de señalización que conducen a la activación de genes que codifican para citoquinas proinflamatorias inductoras de una sinovitis. No se ha identificado ningún microorganismo como responsable, pero se han encontrado indicios de la posible participación de varios, especialmente virus como el citomegálico, parvovirus humano B19, el virus de la rubeola y especialmente el de Epstein-Barr, así como varias especies de proteus y *Escherichia coli*. Recientemente se ha detectado una asociación con *Porphyromonas gingivalis* uno de los gérmenes responsables de la enfermedad periodontal y que induce citrulinización de ciertas proteínas.

Así mismo parece que deficiencia de vitaminas D es un factor que favorece la AR y otras enfermedades autoinmunes.

Hormonas. El predominio de la afección en mujeres parece estar relacionado con niveles de estrógenos y prolactina. Las manifestaciones articulares matutinas se correlacionan con niveles más altos de prolactina. La afección se puede agravar durante el embarazo y la lactancia.

40-IV INMUNOPATOLOGÍA

Los avances en el estudio de la inmunopatología de la AR han puesto en evidencia la gran complejidad de los mecanismos responsables del daño articular. La afección tiene tres componentes importantes: procesos autoinmunes, inflamación articular crónica y destrucción de cartílago y hueso subcondral (figura 40-1).

Procesos autoinmunes. Se inician antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas y constituyen la fase prearticular que se identifica por la presencia en la sangre de anticuerpos contra IgG, que se conoce como factor reumatoide (RF), y de otros contra proteínas citrulinadas. La fase de manifestaciones clínicas se acompaña de una hiperplasia sinovial con la presencia de PMNs, Mø, fibroblastos, Mas y Ls de diferentes subpoblaciones.

Hiperplasia sinovial. Los mecanismos autoinmunes producen una sinovitis, infiltrado leucocitario por migración de células, no por generación local de ellas. La producción de varias citoquinas, quimioquinas y la activación de moléculas de adherencia de los capilares de la sinovial son requisitos para esta migración. Suele acompañarse de neoangiogénesis. La sinovitis es seguida de una reorganización de los fibroblastos con un incremento de procesos inflamatorios locales que alteran la arquitectura de la articulación.

Actividad osteoclastogénica. Los Mø y las DCs generan factor beta de crecimiento e IL-1 β , IL-6, IL-21 e IL-23 que crean un medio favorable para generación de LsTh17 productoras de IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-23. Este conjunto de citoquinas promueven la activación de fibroblastos, apoptosis de condrocitos y activación de los osteoclastos.

Inmunidad innata

Todos los actores de la inmunidad innata están involucrados.

DCs. Son células responsables de presentar a los LsT Ag extraños como ADN o ARN de bacterias.

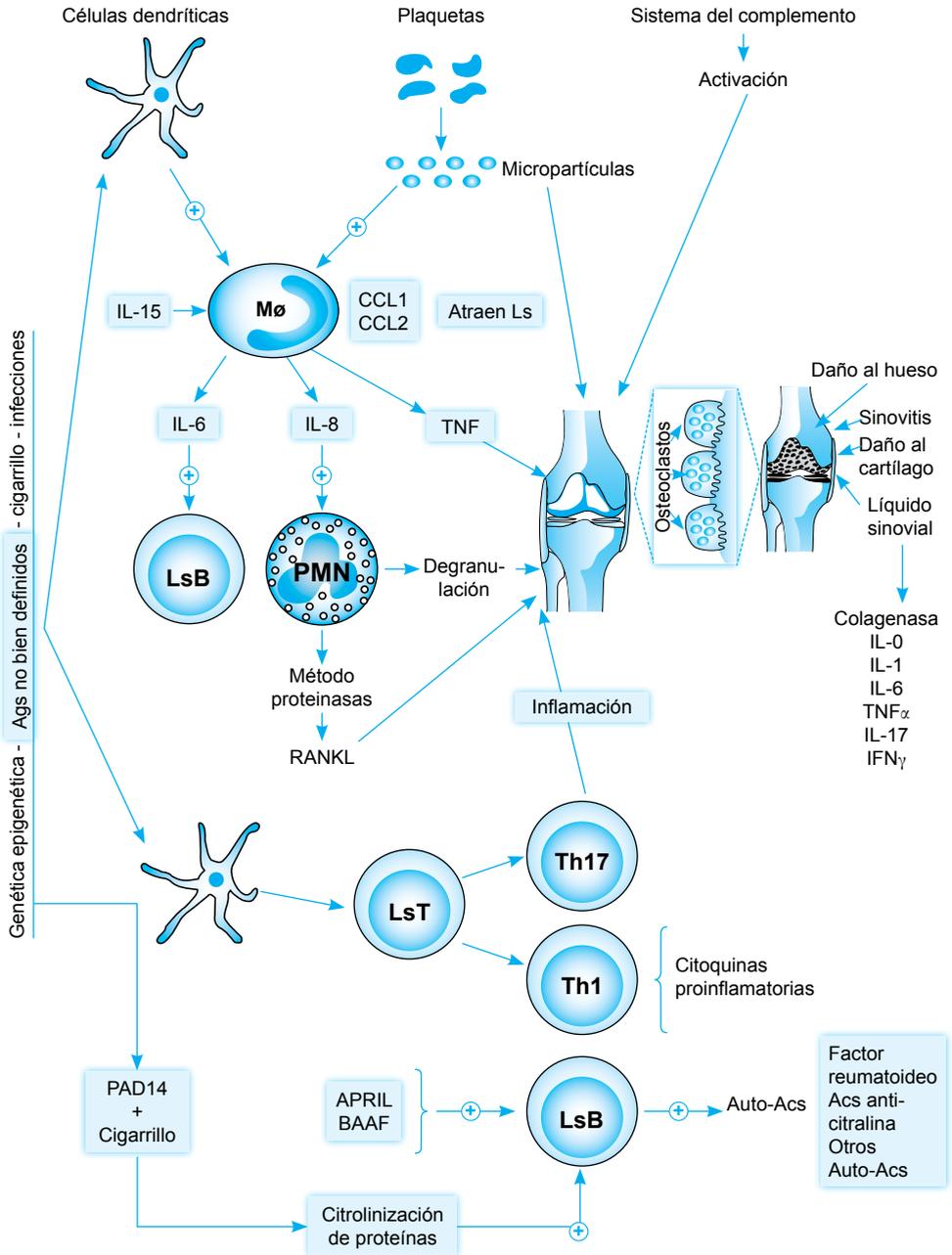


Figura 40-1. Mecanismos de inmunidad innata y adquirida que dañan articulaciones. Ver texto.

NKs. Su número se incrementa y consecuentemente la producción de citoquinas proinflamatorias.

PMNs. Están aumentados en las articulaciones afectadas y contribuyen al daño articular porque secretan prostaglandinas, proteasas, metaloproteinasas, radicales de oxígeno y de óxido nítrico y quimioquinas que atraen otras células.

Møs. Especialmente los de fenotipo M1 producen citoquinas proinflamatorias, IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 e IL-23 y especialmente TNF, citoquina responsable de los principales daños articulares. Estas citoquinas al ser reconocidas por los TLRs 2, 3 y 4 generan radicales activos del oxígeno y del nitrógeno, prostanoides y enzimas degradadoras de la matriz extracelular.

Mas. Estas células se encuentran aumentadas en las sinoviales y generan citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, aminas vasoactivas, y otros mediadores de la inflamación.

Fibroblastos. Inhiben la apoptosis de Ls, incrementan la secreción de citoquinas pro-inflamatorias, de quimioquinas y de enzimas que promueven el desarrollo de inflamación y formación de pannus, que erosionan el hueso que sirve de soporte al cartílago.

Sinoviocitos derivados de fibroblastos (FLSs). Estas células participan directamente en el daño del cartílago por la producción de metaloproteinasas.

Complemento. El FR y otros auto-Acs activan el complemento sobre diferentes complejos inmunes, lo que genera múltiples subfactores, el principal de los cuales es el C5a, que como excelente anafilotoxina atrae y activa a los PMNs.

Citoquinas. Ya mencionamos todas las que participan en los procesos inflamatorios característicos de la AR. La principal es el TNF producido por Møs, que además de su efecto citotóxico directo, estimula la producción de IL-6, IL-8 y GM-CSF que incrementan el proceso inflamatorio. Como

veremos más adelante, el TNF se ha convertido en el blanco de AcsMcs como medida terapéutica de tipo biológico.

Micropartículas. Son vesículas funcionalmente activas derivadas de plaquetas (Ver 7-III-D), PMNs y LsT y que se encuentran en abundancia en el líquido sinovial de las articulaciones afectadas en la AR. Están compuestas por moléculas biológicamente activas que participan en la comunicación entre células e intervienen en el desarrollo de varias afecciones autoinmunes. En la AR participan en la inflamación, destrucción de hueso y cartílagos, angiogénesis y generación de dolor. Estimulan a los Møs a secretar IL-6 y las quimioquinas CCL1 y CCL2 que atraen más células inflamatorias a las articulaciones afectadas.

No está claro cómo se genera la hiperplasia de la sinovial. Parece que uno de los principales mecanismos responsables es el retardo en la apoptosis de leucocitos por mutaciones en el gene supresor de tumores, *p53*, y por la expresión de proteínas de estrés como proteína de choque térmico 70 y un regulador negativo de la *p53*.

Inmunidad adquirida

Las infiltraciones articulares con LsT y LsB así como la producción de auto-Acs hacen que la inmunidad adquirida sea el centro de la inmunopatología de AR.

Inmunidad celular. Diferentes subpoblaciones de Ls participan en la inmunopatología de la AR (figura 40-1). Hay un incremento de LsT en la sinovial, con una notoria participación de los **LsTh1** y **LsTh17**, así como de las diferentes citoquinas que ellos producen. La IL-17A en unión del TNF activa fibroblastos y condrocitos e interfieren con la función de los LsTreg. Los **Th1** son importantes protagonistas del daño articular como desencadenantes que son de procesos inflamatorios. Estos Ls se encuentran aumentados en el tejido sinovial de los pacientes con AR. Su efecto nocivo se debe a su interacción con Møs y fibroblastos y a su capacidad de inducir la producción de citoquinas proinflamatorias, especialmente TNF- α , IL-1 e IL-6. Ver 10-V. Los **LsTreg** se encuentran aumentados en la sinovial, presencia que debería ser favorable

pero que no lo es por anomalía en su funcionamiento.

Inmunidad humoral

Linfocitos B. Estos Ls participan activamente en la inmunopatología de la afección. Forman acúmulos, que en ocasiones configuran verdaderos folículos linfoides, en cuya formación participa una molécula inductora de su proliferación conocida como APRIL, quimioquinas de los tipos CC y CXC así como algunos de sus ligandos. En la sinovial se incrementa la presencia de células plasmáticas. Hay una mayor producción de BAFF, factor que protege a los LsB de la apoptosis y al prolongar su supervivencia y participación en el proceso. Los LsB son responsables de la producción de varios Acs anormales. Es frecuente, casi constante, encontrar en la sangre de los pacientes con AR anticuerpos de las clases IgM e IgG. Los auto-Acs más frecuentes son:

1. Acs IgM dirigidos contra la fracción Fc de las inmunoglobulinas IgG que se conoce como factor reumatoide. Tienen para el diagnóstico una especificidad del 87%.
2. Los Acs contra proteína anticitrulina, ACPA o Anti-CCP, dirigidos contra fragmentos de proteínas de la sinovial en los cuales los residuos de arginina han sido sustituidos por citrulina, una forma deaminada de la arginina, con lo que esas proteínas se hacen antigénicas. Este cambio se debe a la acción de una enzima, la peptidilarginina deaminasa (PAD) que se expresa en la sinovial por influjo de moléculas codificadas por el gen *PADI4*, que es activado por el cigarrillo en los pacientes con AR. Estos Acs aparecen antes de que la AR se manifieste clínicamente por lo cual se convierten en un factor importante de predicción. En el diagnóstico precoz de la enfermedad tienen una mayor especificidad que el factor reumatoide.
3. Acs IgG dirigidos contra la glucosa-6-fosfato isomerasa, y que participan en el daño a la sinovial.

Además de participar en la inmunopatología de la AR con la producción de auto-Acs, los LsB, pro-

ducen IL-6, TNF y linfotoxina, entre otras citoquinas. El efecto favorable del rituximab confirma la participación de los LsB CD20+ en la inmunopatología de la enfermedad.

Citoquinas. En la respuesta inmune adquirida o específica se producen citoquinas que ejercen funciones deletéreas por ser proinflamatorias, generar daño progresivo de las articulaciones y romper el equilibrio entre la formación y resorción ósea. En las sinoviales afectadas se producen IL-17, IL-1, IL-6 y TNF, citoquinas que inducen la expresión de RANKL que es el ligando para el NFκB, tanto en fibroblastos como linfocitos y responsable de la activación de los osteoclastos.

Daño articular. El principal mecanismo de daño del cartilago articular es la hiperplasia sinovial y la pérdida de **lubricina** (un proteoglicano tipo mucina que actúa como lubricante de la superficie sinovial), con lo cual se altera la superficie del cartilago facilitando la adhesión e invasión por FLS y la síntesis de varias metaloproteinasas que afectan la estructura del colágeno II, de las cuales la MMP-14 es la más importante. La alteración del colágeno y la falta de la protección por carencia de la lubricina ocasionan una alteración en el contenido de glucosaminoglucanos y en la retención de agua. Un incremento en la producción de IL-1 e IL-17A induce apoptosis de condrocitos cuyo número decrece paulatinamente.

Reabsorción ósea. El proceso inflamatorio local induce la proliferación local y activación de osteoclastos que invaden el periostio del hueso subyacente al cartilago. Los osteoclastos tienen un arsenal enzimático que destruye hueso y quita el soporte al cartilago (figura 40-2).

40-V MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Compromiso articular. El cuadro clínico de la AR es complejo. Aconsejamos estudiarlo en cualquier texto de Medicina Interna o de Reumatología. Nos limitaremos a resaltar que el compromiso articular de la AR es simétrico e inflamatorio (artralgias matutinas, con rigidez que

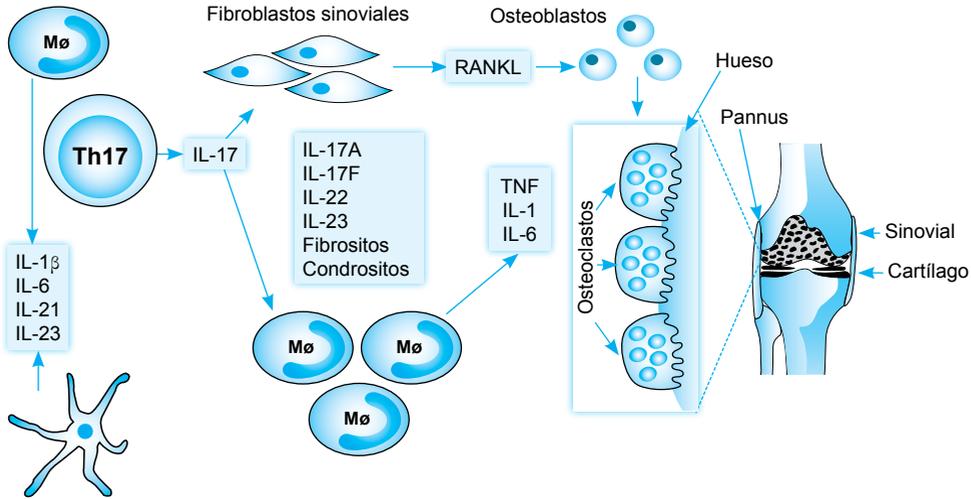


Figura 40-2. Daño del hueso en RA. La IL-17 induce en los fibroblastos la producción del factor RANKL y en los Mφ la de citoquinas que hacen que los osteoblastos se transformen en osteoclastos que destruyen huesos. Tomado y modificado de Takayanagi H. *Not. Reviews Rheumatology* - Dec, 2009.

dura por lo general más de una hora y que cede en el transcurso del día). Las principales articulaciones afectadas son las metacarpofalángicas, en particular la segunda y tercera, las interfalángicas proximales, las muñecas, las metatarsofalángicas, especialmente la quinta y la tercera y las rodillas (figura 40-3). Hay inflamación de las sinoviales que recubren los tendones y que puede ocasionar el que estos se rompan, contribuyendo a las deformaciones articulares.



Figura 40-3. Deformidades en los dedos. Mano con deformidades bilaterales en botonera, más prominentes en 3°, 4°, 5° dedos izquierdos y 4°, 5° derechos.

Manifestaciones extra-articulares. En el 20% de los pacientes se presentan nódulos subcutáneos en diferentes sitios, principalmente en codos, que histológicamente se caracterizan por tener una zona central de necrosis fibrinoide rodeada de un infiltrado inflamatorio de histiocitos y fibroblastos y más externamente, por tejido granuloso con fibrosis.

Es frecuente la presencia de **síntomas secos**, xeroftalmia, xerostomía y xerodermia. Estos síntomas secos pueden ser debidos al efecto antimuscarínico de medicamentos, a una endocrinopatía asociada (hipotiroidismo o diabetes) o bien a un síndrome de Sjögren. Puede haber compromiso pulmonar y cardíaco. El 25% de los pacientes con AR pueden sufrir hipertensión arterial, la cual se desarrolla en un 70% durante el curso de la enfermedad, y que indica una relación de causalidad. Ocasionalmente se presenta vasculitis que se caracteriza por inflamación de vasos de mediano y pequeño calibre. Puede presentarse neuropatía periférica por compromiso del *vasa nervorum*.

Es importante evaluar y tratar la periodontitis, causada por *Porphyromonas gingivalis*, afección en la cual hay una reacción cruzada entre Acs dirigidos a un epítipo de la α -enolasa de proteínas citrulinadas y una enolasa de *P.gingivalis*.

El **síndrome de Felty** es una manifestación grave aunque rara de la AR, en la cual coexisten esplenomegalia y neutropenia. Esta última se debe a Acs dirigidos contra los neutrófilos. Se asocia a enfermedad articular erosiva, títulos altos de FR y nodulosis reumatoide.

Comorbilidad. En el 70% de los pacientes se presenta la asociación de otra anormalidad, como hipertensión arterial, arterioesclerosis, depresión y osteoporosis, o bien otra enfermedad autoinmune como el hipotiroidismo autoinmune o el síndrome de Sjögren. Son frecuentes las infecciones, principalmente del tracto respiratorio superior, piel y tracto urinario. El uso de metotrexate y esteroides para el tratamiento de la AR, incrementa la susceptibilidad a infecciones. Los medicamentos biológicos bloqueadores del TNF se asocian a un mayor riesgo de tuberculosis, principalmente extrapulmonar, o a la reactivación de tuberculosis latente, que puede ser clínicamente silenciosa.

En los pacientes con AR hay un incremento en la incidencia de infarto del miocardio, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca. El aumento de varias interleuquinas induce una resistencia a la insulina en tejidos muscular y adiposo y alteración en los lípidos sanguíneos.

Los pacientes pueden tener manifestaciones no articulares como depresión, anemia, compromiso intersticial pulmonar, osteoporosis y sarcopenia (alteración muscular). Existe un riesgo aumentado de linfoma y, eventualmente otro tipo de cáncer. Los pacientes con AR pueden presentar otra enfermedad autoinmune, es decir poliautoinmunidad.

40-VI INMUNODIAGNÓSTICO

La determinación y dosificación de auto-Acs es de gran ayuda en el diagnóstico y en la evaluación del tratamiento. El **factor reumatoide** tiene una sensibilidad del 66% y una especificidad del 87%. Los **anticuerpos antipeptido cíclico citrulinizado** tiene alta sensibilidad (84%) y especificidad (95%). Su determinación es útil para el diagnóstico precoz de la enfermedad. El estudio del líquido sinovial obtenido por punción articular es especialmente útil en la fase inicial cuando

el compromiso puede ser monoarticular. En toda monoartritis debe practicarse una artrocentesis y el líquido sinovial debe ser examinado: citoquímico, gram y cultivo, y búsqueda de cristales (urato monosódico y pirofosfato de calcio).

40-VII TRATAMIENTO

Son muchos los fármacos empleados en el tratamiento de la AR, lo que denota que ninguno de ellos es totalmente efectivo. Se usa principalmente la combinación del **metotrexate**, a dosis promedio de 20 mg semanales, bajas dosis de anti-inflamatorios esteroideos y anti-inflamatorios no-esteroideos. Además del metotrexate, otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o FARME, son la **leflunomida**, el **tofacitinib**, un inhibidor oral de la enzima Janus Kinasa (JAK) y los **antimaláricos**. Estos últimos usados casi siempre en combinación con los anteriores, y casi nunca como monoterapia. Los otros medicamentos utilizados son los agentes biológicos bloqueadores del TNF como el **infliximab**, **certolizumab**, **adalimumab**, **golimumab**, **etanercept**. Otros productos biológicos útiles son el **abatacept** que es una molécula de fusión de CTLA-4 que inhibe la activación de los LsT efectores, el **rituximab**, AcMc contra el receptor CD20 (antígeno de diferenciación de los LsB) que depleta al organismo de LsB, estrategia terapéutica útil contra células productoras de auto-Acs. También se usa **tocilizumab** que bloquea el receptor de la IL-6, con resultados muy favorables y con la posibilidad de usarse como monoterapia. A pesar de su utilidad, el costo de los medicamentos biológicos es alto. La regulación y uso de los biosimilares podría favorecer que los agentes biológicos se puedan ofrecer a más pacientes.

Otros campos de investigaciones terapéuticas son el control de moléculas citoplasmáticas de señalización y el control de los Th17, entre otros.

LECTURAS RECOMENDADAS

Artritis Reumatoidea

*** **Amaya-Amaya J, Rojas-Villareal A, Mantilla R, Anaya JM.** Reumatoid arthritis, chapter 24. Autoimmunity from Bench to

Bedside. Juan Manuel Anaya, Yehuda Shoenfeld, Adriana Rojas-Villarraga, Roger A. Levy and Ricard Cervera. Universidad del Rosario, Bogotá, 2013.

*** **Coppieters KT, von Herrath MG, Homann D.** Autoimmunity and Autoimmune Diseases, Chapter 44. William Paul, 2013.

* **Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla RA, Pineda Tamayo R, Tojas-Villaraga J-M.** Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Immunol Res. 56: 267-86, 2013.

*** **Kelley's** Textbook of Rheumatology, Fires-tein G, chapter 69, Elsevier 2013.

*** **Karison EW, Ding B, Keenan BT et al.** Association of environmental and genetic factors and gene-environment interaction with risk of developing rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 65: 1147-56, 2013.

*** **McInnes IB and Schett G.** The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. NEJM, 365: 2205-19, 2011.

*** **Distler JHW and Distler O.** Inflammation: Microparticles and their roles in inflammatory arthritides. Nat Rev Rheumatol, 6: 1-7, 2010.

** **Kato H, Fox DA.** Are Th17 cells an appropriate new target in the treatment of rheumatoid arthritis?. Clin Transl Sci 6: 319-26, 2010.

** **Ximing Li and Cong H.** Platelet-derived microparticles. (artículo de revisión). Texas Heart Institute J. 36: 134-9, 2009.

** **Rojas-Villarraga A, et al.** Risk factors associated with different stages of atherosclerosis in Colombia Patients with Rheumatoid Arthritis. Semin Arthritis Rheum 38: 71-82, 2008.

*** **Ardí J and Singleton A.** Genomewide association studies and human disease. NEJM, 360: 1759-68, 2009.

*** **Anaya JM, Pineda-Tamayo R, Gómez LM, Calarza C, Rojas-Villarraga A, Martín J.** Artritis Reumatoide. CIB, Univ. del Rosario, FUNPAR. 2006.

Juan Manuel Anaya C.
William Rojas M.

41-I ARTRITIS REACTIVAS

Son artritis estériles caracterizadas por inflamación articular desencadenada por complejos inmunes originados en una infección bacteriana a distancia, por lo general gérmenes gastrointestinales o urogenitales gram negativos como clamidias, yersinias, salmonelas, shigelas, neiserias y campilobacter. Tienen una duración de semanas a meses.

41-II ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Enfermedad articular crónica, progresiva, de tipo inflamatorio, que compromete especialmente las articulaciones sacroilíacas y vertebrales. Afecta más a los hombres y, aun cuando tiene características que recuerdan la artritis reumatoide (AR), se diferencia claramente de ella. Mientras que en la AR las alteraciones articulares son de ocurrencia centrípeta, en aquellas es centrífuga, es decir, se inicia en las articulaciones vertebrales y se extiende hacia la periferia. La alteración inflamatoria ocurre a nivel de las **entesis** (uniones de tendones y ligamentos a los huesos). La entesitis, que así se genera, se caracteriza por un infiltrado de Mø y LsT y por la producción local de citoquinas proinflamatorias. Es una entidad en la que se demuestra muy claramente la importancia de los factores genéticos. Más del 90% de los pacientes que la sufren tienen el HLA-B27. Se sugiere que la proteína de membrana HLA-B27, u otra que se debe heredar íntimamente ligada a ella, podría actuar como receptor para un agente patógeno no identificado. Afortunadamente, solo un 5% de las personas HLA-B27 desarrollan la enfermedad. Hay crecientes indicios de la existencia de una inmunidad

cruzada entre parte de la molécula del HLA-B27 y Ags presentes en *Klebsiella pneumoniae*.

Hay un incremento en los niveles séricos de IL-17 e IL-23. Es frecuente la asociación de espondilitis anquilosante con uveítis. La totalidad de las personas que presentan simultáneamente las dos entidades son HLA-B27+, en tanto que solo el 50% de las personas que presentan uveítis sin espondilitis son HLA-B27+.

El tratamiento debe incluir medidas físicas, antiinflamatorios esteroideos y no-esteroideos. Se emplean con éxito inhibidores del TNF como el etanercept, adalimumab, golimumab.

41-III ARTRITIS REACTIVA Y ARTRITIS PSORIASIFORME

Estas dos entidades presentan una asociación de mayor riesgo con el HLA-B27, pero no tan notoria como en el caso de la espondilitis anquilosante.

La artritis reactiva puede acompañarse de uretritis y conjuntivitis. Suele aparecer después de contactos sexuales o de diarreas debidas a shigelas, salmonelas o yersinias. En la artritis psoriasiforme, las manifestaciones cutáneas acompañan el cuadro clínico pero no hay uretritis ni conjuntivitis. Estos pacientes, además de ser HLA-B27+, presentan polimorfismos en varios genes no HLA.

41-IV GOTA

El ataque de gota es un proceso inflamatorio agudo estéril, en el cual el inflamasoma NLRP3, activador de la liberación de IL-1 β , que parece tener una participación muy especial en la inmunopato-

logía. Es una enfermedad metabólica con hiperuricemia y precipitación en algunas articulaciones de cristales de urato monosódico rodeados por fragmentos de IgG en el tejido periarticular. No hay aún explicación para la presencia de depósitos de IgG alrededor de los tofos.

Los PMNs son atraídos al lugar de la inflamación por las quimioquinas IL-8 y CXCL1 y mueren al fagocitar los cristales de urato y liberar lisosomas y enzimas citoplasmáticas que afectan los tejidos vecinos, produciendo inflamación y fuertes dolores en las articulaciones de los dedos del pie. Además de la IL-1 β participan en el proceso las IL-6 y el TNF. La colchicina mejora el ataque de gota porque inhibe en los PMNs la liberación de lisosomas. La inhibición de la IL-1 β por IL-1RA, IL-1Trap o por AcMc contra ella ayuda a controlar el proceso inflamatorio. Los siguientes genes están asociados con el desarrollo de gota: *SLC17A3*, *SCL22A12*, y *SCL2A9*.

Los cristales de urato activan el complemento por la vía alterna con la liberación de anafilotoxina C5a (**Ver 6-IV**).

41-V POLIMIALGIA REUMÁTICA

Se presenta en una de cada 100 a 150 personas de más de 50 años y se manifiesta por dolores y rigidez en las cinturas escapular y pelviana. Puede existir bursitis, sinovitis y tenosinovitis. Esta afección puede presentarse simultáneamente con una vasculitis de células gigantes. Hasta el momento no se conoce su etiología y su fisiopatología ha sido poco estudiada.

41-VI MANIFESTACIONES ARTICULARES EN OTRAS AFECCIONES AUTOINMUNES

Artritis enteropáticas. Un 20% de los pacientes con colitis ulcerativa sufren artritis como complicación. Característicamente el ataque es agudo y compromete por lo general una sola articulación. Los complejos inmunes producidos por un estí-

mulo antigénico aún no determinado, son responsables del compromiso articular, sin que se sepa por qué se localizan en determinada articulación. En la enfermedad de Crohn se pueden presentar igualmente manifestaciones articulares.

Enfermedad del suero. Era una afección frecuente antes del desarrollo de vacunas cuando había que acudir a sueros inmunes preparados en caballos, lo que inducía la producción de Acs contra las proteínas del animal. Si se presentaba otra enfermedad que requiriera como tratamiento el empleo de un suero obtenido en caballo, la aplicación de este inducía la formación de complejos inmunes que se precipitaban en las articulaciones. La manifestación articular es transitoria y rara vez deja secuelas.

Compromiso articular en la fiebre reumática. La manifestación articular en esta entidad es muy notoria y se debe a antigenicidad cruzada entre la hialuronidasa presente en la cápsula del estreptococo β -hemolítico del grupo A y el tejido sinovial.

Ver Cap. 51-I.

Artritis en el lupus eritematoso. Las manifestaciones articulares se deben a depósitos de complejos inmunes en la sinovial. El daño articular permanente es excepcional. Ver capítulo 38.

LECTURAS RECOMENDADAS

Espondilitis anquilosante

*** **Kelley's Textbook of Rheumatology**, van der Lindensing Spondylitis. SJEF M, Beaten, D and Maksymowych WP. Ankylosing Spondylitis, chapter 75, Elsevier 2013.

** **Mei Y et al.** Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol PubMed, Dec 17, 2010.

Gota

** **Neogi T.** Gout. NEJM. 364: 443-52, 2011.

*** **Busso N and So A.** Mechanisms of inflammation in gout. (Excelente artículo de revisión) Arthritis Research & Therapy. 12:2-8, 2010.

*Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.*

42-I GENERALIDADES

El **lupus eritematoso sistémico (LES)** es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica. Se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico con daño en diferentes órganos y sistemas debido a producción de auto-Acs, depósito de complejos inmunes y activación del sistema del complemento en diferentes órganos. El curso clínico del LES está caracterizado por períodos de exacerbaciones y remisiones. La inmunopatología de la enfermedad resulta de la interacción de factores genéticos, inmunológicos, endocrinos y ambientales.

42-II EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del LES varía según el área geográfica y fluctúa entre 20 a 150 por 100 habitantes, siendo más alta en Latino Americanos, Africanos y Asiáticos.

42-III ETIOLOGÍA

En la [figura 42-1](#) y [tablas 42-1](#) y [42-2](#) se describen los principales factores que participan en el desarrollo del LES y que veremos a continuación.

42-III-A GENÉTICA

Los estudios ampliados del genoma en un gran número de pacientes y su comparación con el de controles sanos, está permitiendo identificar polimorfismos de un solo nucleótido y mutaciones en genes que explican la susceptibilidad de algunos

individuos a sufrir la enfermedad. Así mismo, está abriendo puertas para el desarrollo de nuevos biofármacos para su tratamiento.

En el LES se presenta una importante agregación familiar, con una frecuencia más alta en personas en primer grado de consanguinidad. Además, familiares de un paciente con LES, pueden sufrir otras EAIs, como anemia hemolítica, tiroiditis autoinmune y artritis reumatoide.

La concordancia de LES en gemelos monocigotos es muy superior a la observada en gemelos dicigotos; sin embargo, la mayoría de los casos de LES son esporádicos.

La mayor parte de los casos de LES tienen origen poligénico. Como en todas las EAIs, en el LES hay fuertes asociaciones con el sistema HLA. La asociación más consistente es con el HLA-DR3 (DRB1*03:01).

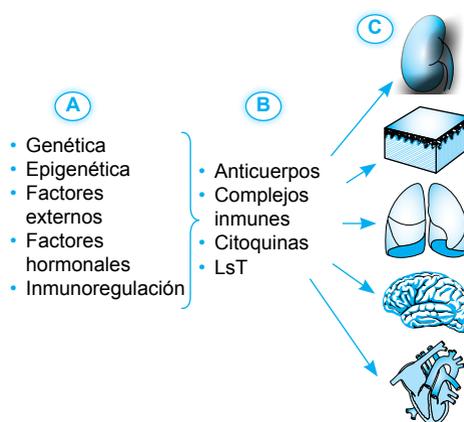


Figura 42-1. Inmunopatología del LES. A. Factores desencadenantes. B. Componentes inmunes que generan daño tisular. C. Órganos afectados.

Tabla 42-1. Principales asociaciones entre genes HLA y susceptibilidad al LES.

Genes HLA	Asociación con
<i>DRB1*15, DRB1*16</i>	Susceptibilidad
<i>DR2, 3, 7 DQB1 y B8</i>	Anticuerpos anti-Ro
<i>DR3, 8 y 12</i>	Anticuerpos anti-La
<i>DR2, DR3, DR7, DQB1</i>	Anticuerpos anti-DNA
<i>DR2, 4, DQ5, DQ8, DQA1, DQB1</i>	Anticuerpos anti-U1
<i>DR2, DR4, DR7, DQ6</i>	Anticuerpos anti-Sm
<i>DR4, DR7, DQ6, DQ7, DQ8</i>	Anticuerpos anticardiolipina. Anticoagulante lúpico

Tabla 42-2. Factores que pueden participar en la patogénesis del LES.

Ambientales
• Tabaquismo
• Luz ultravioleta
Fármacos
• Procainamida
• Hidralazina
• Cloropromazina
• Isoniazida
• Fenitoína
• Penicilamina
Agentes infecciosos
• Varios virus
• DNA bacteriano
Hormonas
• Estrógenos
• Anticonceptivos

Hasta la fecha se han confirmado más de 100 asociaciones genéticas con el LES. En casi todos los cromosomas se han detectado genes con anomalías relacionadas con LES. En la gran mayoría se trata de polimorfismos comunes. Sin embargo, polimorfismo raros (aquellos cuya frecuencia del alelo menor es inferior al 5% en la población general) pueden también influir el riesgo

de desarrollar LES. Los polimorfismos asociados al LES se relacionan con genes que regulan seis clases diferentes de actividades inmunoreguladoras: 1) genes de los cromosomas 5, 6, 7, 11 y 12 regulan la función de las DCs y la señalización mediada por IFNs; 2) de los 1, 6, 12, 16 y 19 controlan la inmunidad innata y el procesamiento de los complejos inmunes; 3) de los 1, 2, 6, 15 y X, se encargan de controlar el funcionamiento de los LsT; 4) de los 1, 2, 5, 6, y 22 regulan el ciclo y el metabolismo celular así como la apoptosis; 5) del 4 y 8 están a cargo del control del funcionamiento de los LsB; y 6) de los 6, 7, 11 y X son responsables de la regulación de la transcripción.

En unos pocos casos la afección tiene origen monogénico por deficiencia de uno de los genes del sistema del complemento que genera el C1q o el C4, defectos que alteran el manejo de desechos tisulares y el control de LsB autoreactivos.

En la [tabla 42-1](#) se muestran los genes del MHC relacionados con la susceptibilidad a sufrir la enfermedad y su relación con los diferentes Auto-Acs.

42-III-B EPIGENÉTICA

Fármacos como hidralazina y procainamida pueden inducir el desarrollo de LES porque inhiben la metilación del DNA o modifican las histonas. Los cambios epigenéticos se pueden encontrar en cerca de la mitad de los gemelos homocigotos. Ver capítulo 17.

42-III-C FACTORES AMBIENTALES

Factores físico-químicos. La exposición a la luz solar es el factor ambiental más importante, tanto en la inducción como en la exacerbación del lupus cutáneo y del LES. La luz ultravioleta, especialmente la B (UVB), altera las características químicas del ADN, haciéndolo inmunogénico. Además induce apoptosis de queratinocitos. Los rayos ultravioleta alteran o destruyen queratinocitos, y al hacerlo liberan fragmentos de ADN y ARN que forman complejos inmunes, que al unirse al péptido antimicrobiano LL37, producen el daño celular. Estos complejos son reconocidos por el TLR-9 y generan una mayor producción de IFN α .

Agentes infecciosos. Se sospecha de varios virus, especialmente el Epstein-Barr, como factores disparadores, o exacerbadores, debido a su capacidad de activar los LsB, y a la liberación de autoantígenos luego del daño tisular que causan.

Medicamentos. Varios medicamentos inducen, en las personas susceptibles, un cuadro de LES por mecanismos epigenéticos (tabla 42-2).

42-III-D FACTORES HORMONALES

El LES es una enfermedad que afecta preferentemente a las mujeres (relación mujer:hombre >10:1). La predilección femenina es menor en los extremos de la vida. El comienzo de la enfermedad antes de la pubertad y luego de la menopausia es poco común. El uso de terapia de reemplazo hormonal y de las píldoras anticonceptivas (con altas dosis hormonales) se asocian con un incremento en el riesgo de desarrollar LES.

Una excesiva actividad estrogénica y una inadecuada actividad hormonal androgénica, tanto en los hombres como en las mujeres, provoca una alteración de la respuesta inmune. Altas concentraciones de estrógenos, inhiben la respuesta de LsT así como su proliferación y la producción de IL-2. Las exacerbaciones de la enfermedad pueden presentarse en períodos de rápidos cambios hormonales, como el embarazo y el puerperio. Además, la actividad del LES tiende a disminuir durante la menopausia.

El efecto de los andrógenos ha sido menos estudiado. La testosterona reduce la producción de Igs en pacientes con LES. La dehidroepiandrosterona aumenta de la respuesta inmune Th1 y disminuye la respuesta Th2. Los hombres con síndrome de Klinefelter, una condición asociada con hipoandrogenismo, son más propensos a padecer LES.

42-IV INMUNOPATOLOGÍA

En el LES compromete todos los mecanismos de la respuesta inmune.

Inmunidad innata

Desde hace varios años se conoce que los siguientes mecanismos básicos están alterados: i) Producción

anormal de IFN α por las DCs que son estimuladas por activación de los TLRs 7 y 9. Las DCs plamocitoides, responsables de la producción del IFN α , se encuentran disminuidas en el torrente circulatorio pero notoriamente aumentadas en riñón y epidermis. ii) Disminución de fagocitosis de cuerpos apoptóticos, cuya permanencia los hace actuar como inmunógenos que inducen el desarrollo de Ls autoreactivos generadores de auto-Acs y por ende de complejos inmunes. iii) Alteración en el control de los LsB por parte de los LsTreg y de las NKs. iv) Defectos cualitativos y cuantitativos de proteínas del complemento. Personas con deficiencias homocigóticas de C2, C4 o C1q padecen un lupus severo, que suele manifestarse en una edad temprana. En la práctica clínica, los niveles bajos del complemento son indicativos de actividad de la enfermedad, en particular si hay compromiso renal.

Recientemente se ha descubierto que los PMNs, las células más abundantes en los daños tisulares generados en el LES, y cuyo mecanismo de participación se ignoraba hasta hace poco, constituyen actores de primera línea en la patogénesis de enfermedad y parecen ser los responsables de iniciar los mecanismos autoinmunes. La producción de IFN α por las DCs activa genes específicos de los PMNs que inducen en ellos la muerte por un mecanismo conocido como NETOSIS (formación de redes extracelulares). Esta se inicia con la translocación a la membrana de dos moléculas, una antimicrobiana, la LL-37, y otra conocida como HNP (*human neutrophil peptide*) que inducen la formación de autoanticuerpos. Simultáneamente fragmentos de ADN se unen a las redes extracelulares para cumplir dos funciones, que se desencadenan al ser reconocidas por las DCs por medio de TLR9 y por el BCR de los LsB. En la primera, las DCs incrementan la producción de IFNs tipo I, y en la segunda, los LsB producen auto-Acs contra la molécula LL37 y contra el ADN (figura 42-2).

Inmunidad adquirida

Trastornos de los linfocitos T. En estos Ls hay un incremento en la expresión de la molécula de adhesión CD44 y del receptor para la CXCR4 que facilita el paso de los LsT a los sitios de inflama-

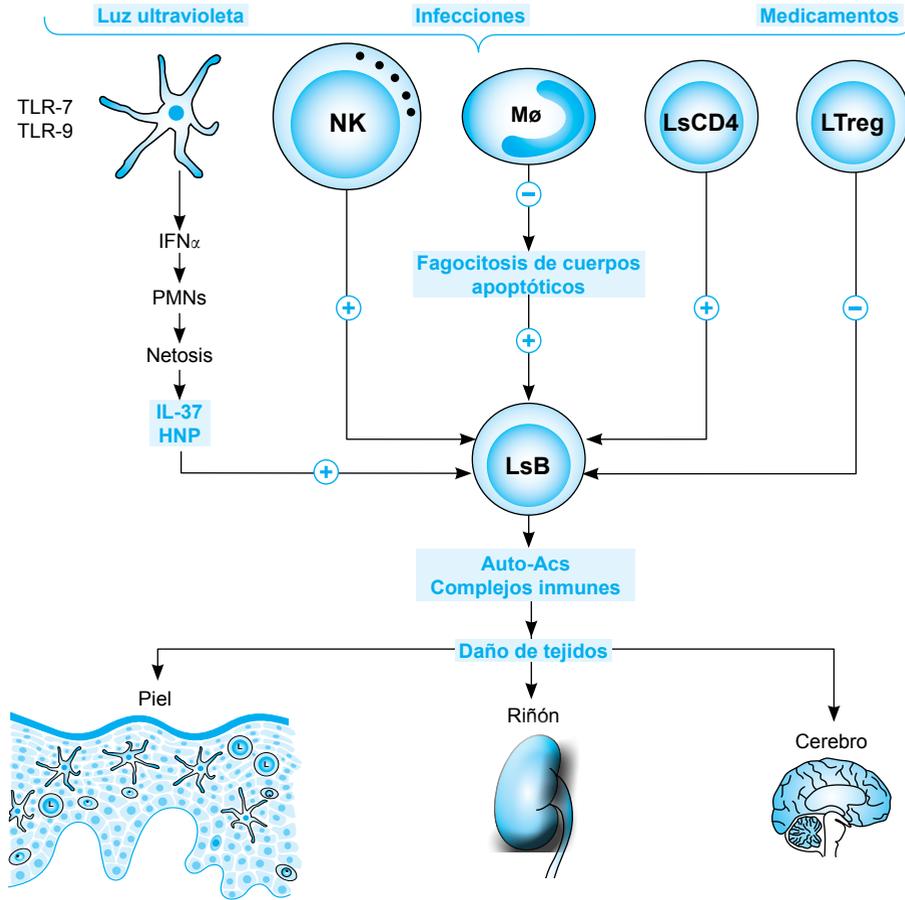


Figura 42-2. Mecanismos anormales de las respuestas inmunes innata y adquirida en lupus eritematoso sistémico. Ver texto.

ción. Además se han detectado las siguientes anomalías en estos Ls:

1. Disminución en sangre periférica de su número total, debido a la presencia y acción de Acs antilinfocíticos.
2. Alteración del TCR por un reemplazo de la cadena CD3 ζ por la γ cambios en el FcR con lo cual se altera la señalización que conduce a deficiente producción de IL-2, lo que induce a una mayor susceptibilidad a infecciones por disminución en la generación de LsTctx.
3. Una mayor producción de LsTh-17, células que se ubican preferencialmente en el riñón y que generan una respuesta inflamatoria local que es nociva para ese órgano.
4. Presentación de auto-Ags por las DCs y LsB a los LsT para estimularlos a secretar las citoquinas IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 y TNF α que inducen en los LsB la producción de auto-Acs de diferentes tipos. Con lo anterior hay la formación de complejos inmunes que se precipitan en piel, riñones y otros órganos y activan el complemento, produciendo daño tisular.

Trastornos de los LsB. Una de las características del LES es el incremento de células plasmáticas productoras de auto-Acs derivadas tanto de los LsB-1 como de los B-2. Paradójicamente la producción de Acs contra Ags patógenos está disminuida y es responsable de las frecuentes y severas afecciones infecciosas. La síntesis de auto-Acs puede preceder a la aparición de las manifestaciones clínicas (Acs predictores). Hay alteraciones en los mecanismos reguladores de apoptosis, que prolonga la supervivencia de los LsB y su capacidad de producir Acs. Hay producción de auto-Acs dirigidos contra una variedad de moléculas encontradas en el núcleo, citoplasma o en la membrana de diferentes células y factores de la coagulación. Se han reportado más de 100 auto-Acs distintos en los pacientes con LES. Sin embargo, la detección y cuantificación de unos pocos es suficientes para el diagnóstico y manejo de los pacientes.

Los principales auto-Acs son:

Anti-ADN de doble cadena. Se encuentran en el 70% al 80% de los pacientes. Son los más específicos y patogénicos en la piel y el riñón. Cuando reaccionan cruzadamente con el receptor NMDAR, (N-methyl-D-Aspartase receptor) que se encuentran en el cerebro, especialmente en el hipocampo y en las amígdalas, produce alteraciones funcionales del SNC.

Antinucleosoma. Los nucleosomas son conjuntos de residuos nucleares ricos en histonas. Los Acs contra ellos se encuentran entre el 60% a 90% de los pacientes y en el 100% de los casos de LES inducido por medicamentos.

Ac-anti-Ro. Ro son complejos ribonucleoprotéicos. Estos Acs se presentan en el 40% de los casos, pasan la placenta y son responsables de trastornos de la conducción cardíaca en el feto y el neonato.

Anti-Sm. Sm es un grupo de moléculas de ARN ricas en uridina. Estos auto-Acs generan daño renal. Son los más específicos de LES, a pesar de observarse en sólo el 30% de los pacientes.

Anti C1q. Activan el complemento en los complejos inmunes que se precipitan en el riñón.

Anti actinina- α . Esta actina es una proteína necesaria para el adecuado funcionamiento de los podocitos de los glomérulos renales.

Antifosfolipídicos. En algunos pacientes se presentan Acs contra fosfolípidos y β -2 gluco-proteína 1, los cuales son responsables del desarrollo de fenómenos trombóticos al interferir con el funcionamiento de la proteína C. En el endotelio incrementan la expresión de moléculas de adherencia y la liberación de factores tisulares que activan la cascada de la coagulación. Lo anterior unido a un incremento en la adhesividad plaquetaria, propician el desarrollo de trombosis. **Ver 44-II.**

Acs-contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA), se pueden observar en el 15% de los pacientes con LES, y se asocian con algunas manifestaciones clínicas vasculitis y serositis.

Acs-antileucocitarios responsables de activar el complemento, destruir diferentes subpoblaciones de leucocitos y generar leucopenias.

Acs anti-LsT- CD3 suprimen la producción de IL-2.

Complejos inmunes

Son responsables del daño tisular. Se precipitan en los vasos de muchos órganos y tejidos, pero su efecto nocivo es predominante en riñón, piel y sistema nervioso. En el riñón se acumulan en las áreas subendoteliales y mesangiales y tardíamente en la membrana basal y áreas subepiteliales. Estos complejos son ricos en Acs anti-DNA.

Citoquinas

Hay una disminución en la producción de IL-2, lo que acarrea una deficiente generación de LsT_h1 y una mayor predisposición a las infecciones. El IFN α juega un papel preponderante al inducir la NETOSIS de los PMNs. Actúa por medio de los TLR-7 y TLR-9 e induce la conversión de LsTCD4, y LsTCD8 en células autoreactivas. Las DCs, al ser activadas, producen IL-6, citoquina que incrementa la producción de auto-Acs. Hay

también un aumento en la producción de las IL-17, IL-21 e IL-23, que participan en los procesos inflamatorios y en la regulación de sobrevivencia y activación de LsT y LsB (figura 42-3).

La producción de biofármacos que bloqueen estas citoquinas o sus receptores, está abriendo nuevas puertas en el manejo de la afección.

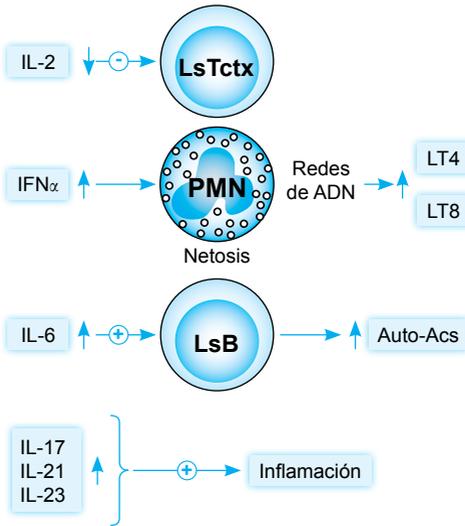


Figura 42-3. Citoquinas en LES.

42-V DAÑOS EN LOS TEJIDOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El LES es una enfermedad multisistémica, caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que varían en orden de aparición y gravedad. Puede iniciarse con trastornos leves de la piel o las articulaciones y pasar luego a los más graves como compromiso neurológico y nefritis que ponen en riesgo la vida del paciente. Las afectaciones más comunes son la cutánea y la articular, que se dan en el 83% de los pacientes, seguidos por el hematológico, que ocurre en el 75% de los pacientes. Los síntomas generales se registran en el 42%, en tanto que el compromiso renal puede variar entre 35% y 60% de los casos (figura 42-4).

El estudio de las manifestaciones clínicas unido al de algunos parámetros de laboratorio constituye la base para el diagnóstico.

Los principales hallazgos en el LES son los relacionados con inflamación y anomalías de los

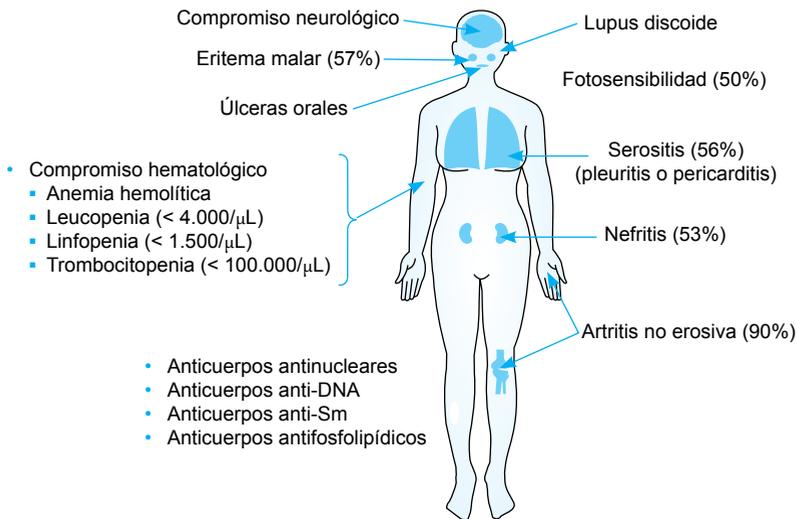


Figura 42-4. Lesiones características del LES.

vasos sanguíneos por vasculopatía oclusiva, vasculitis y depósito de complejos inmunes.

Compromiso cutáneo. Ocurre en un 70% de los pacientes y es muy heterogéneo en su presentación clínica. Estas lesiones se pueden dividir en específicas (eritema malar, lupus discoide) y no específicas (vasculitis, alopecia).

Musculoesqueléticas. Cerca del 80% de los pacientes padece algún compromiso en este sistema. La artritis lúpica puede simular una artritis reumatoide en su fase inicial pero no causa erosiones óseas. En raros casos puede causar deformaciones no erosivas, conocidas como artropatía de Jaccoud. El factor reumatoide puede observarse en estos pacientes. Cuando existen anticuerpos anti-peptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) se debe sospechar la coexistencia de una artritis reumatoide (rhusus).

Cardiopulmonares. En un tercio de los pacientes se pueden presentar pericarditis, miocarditis, endocarditis, enfermedad valvular, arritmias y lesiones ateromatosas, todas ellas causantes de importante morbimortalidad. La lesión más característica es endocarditis verrugosa atípica o de Libman-Sacks, la cual se observa en mayor proporción en las válvulas mitral y aórtica. La manifestación pulmonar más frecuente es la pleuritis que puede acompañarse de derrame pleural y ocurre en el 40% de los pacientes.

Riñón. Uno de los órganos más afectados es el riñón, en el cual se observa inflamación, proliferación celular, anormalidades en la membrana basal y depósitos de complejos inmunes, tanto en el mesangio como en superficies subepiteliales y subendoteliales. En población latinoamericana la nefritis lúpica se observa aproximadamente en la mitad de los pacientes con LES, a diferencia de las poblaciones europeas, en las cuales la frecuencia de este compromiso es menor (30%), indicando un efecto de la ancestría amerindia sobre esta condición. La nefritis tiende a presentarse principalmente durante los primeros dos años de la enfermedad. En un 5% de los casos es la primera manifestación del LES.

Neuropsiquiátricas. Son variadas desde una leve alteración cognitiva o del estado de ánimo, hasta cuadros graves de psicosis, convulsiones, encefalopatía, meningitis aséptica, asociada al uso de medicamentos como azatioprina o algunos AINE, corea, cefalea, etc.

Alteraciones hematológicas. Más del 50% de los pacientes sufren de anemia. En 5% de estos casos es de tipo hemolítico y puede asociarse a trombocitopenia autoinmune (síndrome de Evans). Es frecuente la presencia de linfopenia ($< 1.000 /\mu\text{L}$) y de neutropenia ($< 1.500/\mu\text{L}$), asociadas a la actividad de la enfermedad. Además de los defectos cuantitativos de los leucocitos, hay alteraciones funcionales de los neutrófilos que acrecientan la reacción autoinmune y producen susceptibilidad a infecciones. Entre el 25% y 50% de los pacientes sufre trombocitopenia, que en menos del 10% de los casos es grave ($< 50.000/\mu\text{L}$).

Otro hallazgo importante es la presencia, en cerca de la mitad de los pacientes, de Acs contra componentes del sistema de la coagulación. De ellos, el anticoagulante lúpico se presenta hasta en un 30% de los pacientes, pero solo en pocos de ellos se asocia con manifestaciones trombóticas. Hay Acs anticardioplipina entre el 30% y 40% de los pacientes (Ver 44-II).

La velocidad de sedimentación globular se halla acelerada en los periodos de actividad, a diferencia de los niveles de proteína C reactiva (PCR), cuya respuesta como reactante de fase aguda es defectuosa en los pacientes con enfermedad activa. Su elevación, así como la de la procalcitonina, es útil en la diferenciación entre actividad lúpica e infección.

Gastrointestinales. El tracto gastrointestinal se puede afectar desde la boca hasta el colon. El 50% de los pacientes tienen alguna manifestación gastrointestinal durante el curso de su enfermedad. Las más comunes son las úlceras orales, náuseas, vómito y dolor abdominal.

42-VI LUPUS NEONATAL

El lupus neonatal es una enfermedad autoinmune desencadenada por el paso transplacentario de Acs a la circulación fetal, lo que generalmente ocurre

entre las semanas 18 y 24 de gestación. Estos son anti-Ro y anti-La y son responsables de bloqueo cardíaco congénito, debido al daño causado en el sistema de conducción cardíaca. Un 60% de estos niños requieren como tratamiento un marcapasos y cerca de la tercera parte mueren. Otras manifestaciones asociadas con el lupus neonatal son las cutáneas, colestasis y citopenias. Estas manifestaciones no cardíacas son transitorias y se resuelven aproximadamente a los seis meses de vida, coincidiendo con el tiempo de desaparición de los auto-Acs maternos de la circulación del neonato.

42-VII LUPUS INDUCIDO POR MEDICAMENTOS

Es un ejemplo de un agente ambiental como disparador de una EAI. Aproximadamente 100 fármacos diferentes se han asociado con el desarrollo de lupus. Algunas de las nuevas terapias utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide, como los bloqueadores del TNF, parecen estar asociadas con una mayor presentación de este tipo de lupus. Para el diagnóstico de esta entidad es importante cerciorarse de que las manifestaciones y el perfil de auto-Acs se presenten luego de la exposición al medicamento y que se resuelvan una vez lo suspende.

42-VIII EMBARAZO Y LES

El incremento en la producción de estrógenos y prolactina ocasiona una exacerbación en los síntomas de LES. También se incrementa la morbilidad fetal como nacimientos a pretérmino, mayor incidencia de pre-eclampsia, y ruptura prematura de membranas. Estas pacientes deben ser vigilados continuamente durante su embarazo, con el fin de determinar la presencia de Acs anti-Ro o anti-La que aumentan el riesgo del desarrollo de lupus neonatal. Los Acs antifosfolipídicos están asociados con un riesgo importante de morbimortalidad fetal.

42-IX DIAGNÓSTICO

La combinación de los hallazgos clínicos y de laboratorio permite el diagnóstico de LES. Uno de

los criterios más importantes para el diagnóstico es la evaluación de los auto-Acs contra diversos componentes nucleares. Si bien los Acs antinucleares (ANA) tienen una alta sensibilidad, su especificidad es baja debido a que se pueden encontrar en otras EAI e incluso en población sana. Por el contrario, los Acs dirigidos contra el ADN de doble cadena o ADN nativo y contra el antígeno Smith (Sm) son muy específicos de la enfermedad.

42-X TRATAMIENTO

La supervivencia de los pacientes con LES ha mejorado en forma extraordinaria en los últimos años gracias a mejores tratamientos tanto no farmacológicos como farmacológicos. Las principales medidas no farmacológicas consisten en i) evitar la exposición a la luz solar y el uso de protectores solares, ii) evitar o suspender el cigarrillo, y iii) evitar el sobrepeso y la obesidad.

En el tratamiento farmacológico de los pacientes con LES se emplean cuatro grupos de medicamentos: antiinflamatorios no esteroides (AINE), esteroides, antimaláricos y agentes citotóxicos. Otras terapias usadas en grupos seleccionados de pacientes son la plasmaféresis para remover los auto-Acs, gammaglobulinas intravenosas, micofenolato mofetil, depleción linfocitaria B con anticuerpos monoclonales (ej. rituximab), Acs anti-BL γ S (*B-lymphocyte stimulator*. Citoquina incrementa la supervivencia de los LsB), como el Belimumab, y trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los avances en inmunoterapia han llevado a la evaluación de nuevas alternativas para el manejo del LES. Mencionaremos las que en evaluaciones clínicas preliminares muestran resultados alentadores.

Inhibidores de la ciclooxigenasa-2. Parece que promueve la muerte de LsT autorreactivos.

Tocilizumab, AcMc contra IL-6. Esta citoquina es una de las activadoras de los LsB autoreactivos.

Eculizumab, AcMc contra el factor CD5 del complemento. Actúa como antiinflamatorio.

Abatacept. Molécula que parece puede interferir la interacción entre LsT y LsB autorreactivos.

Inhibidores de NFAT. La generación de este factor de activación nuclear puede ser inhibida con tacrolimus o con dipiridamol.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ** **Rose-John S.** The biology of interleukin-6 in the 21st century. *Semin Immunol.* 26:1, 2014.
- *** **García-Carrasco M et al.** Systemic lupus erythematosus, chapter 25. *Autoimmunity from Bench to Bedside*. Juan Manuel Anaya, Yehuda Shoenfeld, Adriana Rojas-Villarraga, Roger A. Levy and Ricard Cervera. Universidad del Rosario, Bogotá, 2013.
- *** **Coppieters KT, von Herrath MG, Homann D.** Autoimmunity and Autoimmune Diseases, Chapter 44. William Paul, *Fundamental Immunology*, Wolters Kluwer, 2013.
- *** **Crow MK,** Etiology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Chapter 79. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Elsevier 2013.
- *** **Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeve E, Shoenfeld Y.** Environment and lupus-related diseases. *Lupus*, 21_ 241-50, 2012.
- ** **Salgado A, Herrera-Díaz C.** Lupus nephritis: an overview of recent findings. *Autoimmune Dis.* 849-684, 2012.
- *** **Bosch X.** Systemic Lupus Erythematosus and the Neutrophil. *NEJM*: 365: 758-60, 2011.
- *** **Tsokos GC.** Systemic Lupus Erythematosus. *NEJM* 365: 2110-21, 2011.
- *** **Kaplan MJ.** Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev Rheumatology*, 7: 691-99, 2011
- ** **Chang A, Henderson DG, Brandt D et al.** In situ B cell-mediated immune responses and tubulointestinal inflammation in human lupus nephritis. *J. Immunol.* 186: 1849-60, 2011.
- *** **Inang YT et al.** A systemic lupus erythematosus gene expression array in disease diagnosis and classification: a preliminary report. *Lupus*, 20: 243-9, 2011.
- ** **Crispín JC and Tsokos GC.** IL-17 in Systemic Lupus Erythematosus (Review Article). *J Biomedicine and Biotechnology*. ID 943254: 1-4, 2010.
- ** **Sarra M, Monteleone G.** Interleukin-21: a new mediator of inflammation in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol.* Epub Jun 28, 2010.
- ** **Leng RX et al.** IL-23: a promising Therapeutic target for in systemic lupus erythematosus. *Arch Med Res.* 41: 221-5, 2010.
- ** **Kamen DL, Strange C.** Pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med.* 31: 479-88, 2010.
- ** **Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT.** Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for new decade. *Ann Rheum Dis* 69: 1603-11, 2010.
- ** **Rönnblom L & Elkon KB.** Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumat.* 6: 339- 347, 2010.
- *** **Rahman A and Isenberg DA.** Systemic Lupus Erythematosus. *Mechanisms of Disease*, (Review Article). *NEJM.* 358: 929-939, 2008.
- ** **Xavier RJ and Rioux JD.** Genome-wide association studies: a new window into immune mediated diseases. *Nat Rev Immunol.* 8: 631-43, 2008.
- ** **Crow MK.** Collaboration, Genetic Associations, and Lupous Erythematosus. *NEJM.* 358: 956-960, 2008.

*Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.*

43-I GENERALIDADES

El síndrome de Sjögren (SS) es una epitelitis autoinmune caracterizada por la sequedad de las mucosas oral y lacrimal, producto de un infiltrado linfocítico progresivo y benigno de los conductos de las glándulas exocrinas. La etiología es desconocida, pero en ella participan factores genéticos, inmunológicos, infecciosos y hormonales. Es una afección sistémica que altera desfavorablemente la calidad de vida. Por lo general no se diagnostica oportunamente. Requiere tratamiento paliativo multidisciplinario

43-II EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Sjögren (SS) tiene una prevalencia estimada en la población adulta, del 1% y 3%. Afecta preferentemente a mujeres entre la cuarta y quinta décadas de la vida, pero puede presentarse en niños y en hombres.

43-III ETIOLOGÍA

Aspectos genéticos

Hay concordancia de la incidencia de la enfermedad en gemelos y en distintos miembros de una misma familia. Es una enfermedad compleja y poligénica. Los genes más implicados son: los alelos HLA-DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201. No hay una clara asociación con genes HLA-I. La presencia de algunos genes HLA-DQ pueden predisponer a la enfermedad y se relacionan especialmente con la producción de autoanticuerpos, el DQA*0501 en los caucásicos, DQB1*0601 en

japoneses y DQB1*0201 en finlandeses. También hay involucrados genes no HLA como el que codifica para el TNF, proteína legadora de manosa, transportador 2 asociado con el procesamiento antigénico, TAP2, IL-10, y el de la fosfatasa de tirosinas número 22 (*PTPN22*) que muestran diferentes grados de asociación.

Se cree que los estudios epigenéticos con la determinación de microRNA permitirán mejorar la evaluación clínica y un mejor tratamiento.

Factores ambientales

Varios virus, en especial aquellos con características sialotrópicas o linfotrópicas como el de Epstein Barr, hepatitis viral C, retrovirus y coxsackie podrían estar implicados. Sin embargo, su papel etio patogénico no se ha esclarecido aún.

43-IV INMUNOPATOGENIA

La sequedad de mucosas, principalmente oral (xerostomía) y ocular (xerofthalmia), que es debida a la disminución o ausencia de secreciones glandulares, constituyen la característica principal de la enfermedad. La hiposecreción glandular resulta de mecanismos celulares por infiltrado linfocitario periductal que daña la basal que sirve de asiento a las células epiteliales de los conductos glandulares. Hay también participación de la inmunidad humoral con la producción de auto-Acs patogénicos que modifican la arquitectura de los acinos glandulares. Hay además una participación de varias citoquinas y factores proinflamatorios.

La biopsia de glándulas salivales permite definir el diagnóstico. En ella se observan infiltrados

linfocíticos con predominio de LsTCD4, seguido de LsTCD8, LsB y Møs. Los CD4 están activados en la lesión y juegan un papel clave en la progresión de la enfermedad mediante la activación de los LsB responsables de la producción de auto-Acs. Hay cambios en la polaridad nuclear, dilatación de los conductos acinares, desorganización de la basal, acumulación de gránulos y de restos celulares.

Los auto-Acs más importantes están dirigidos contra Acs de las ribonucleoproteínas Ro/SSA, La/SSB y α -fodrina que son liberados por destrucción celular. La disminución del flujo salival se debe primordialmente al efecto de anticuerpos dirigidos contra receptores muscarínicos. Recientemente se han detectado otros Acs: contra la proteína-1 de las glándulas salivares (SP-1); la proteína de parótida 1 (SP-1); y la proteína secretora de la parótida (PSP).

Hay un aumento de IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-10, IFN γ y TNF, citoquinas que son responsables del incremento de LsB. El IFN γ hace que las células epiteliales expresen moléculas HLA-II y se conviertan en presentadoras de antígenos.

También está aumentado el factor activador de los LsB o BCFF (*B cell activating factor*), que pertenece a la superfamilia del TNF y que regula la proliferación y supervivencia de estos linfocitos.

El flujo de LsT y LsB a las glándulas se facilita por incremento en la expresión de moléculas de adherencia debido a estímulos de IFN- γ , IL-1 y TNF. Las moléculas de adherencia más involucradas en el reclutamiento linfocitario son VCAM-1, ICAM-1, y ELAM-1.

Hay compromisos no exocrinos de tipo articular, cutáneo, hematológico, nervioso y vascular como consecuencia de la propagación del estado inflamatorio. Un 10% de los pacientes pueden desarrollar linfomas (figura 43-1).

43-V MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Xeroftalmía. Es importante recordar que tener el ojo seco no es normal, y que cerca del 60% de las personas que consultan al oftalmólogo por esta causa sufren de SS. **Xerostomía:** sequedad

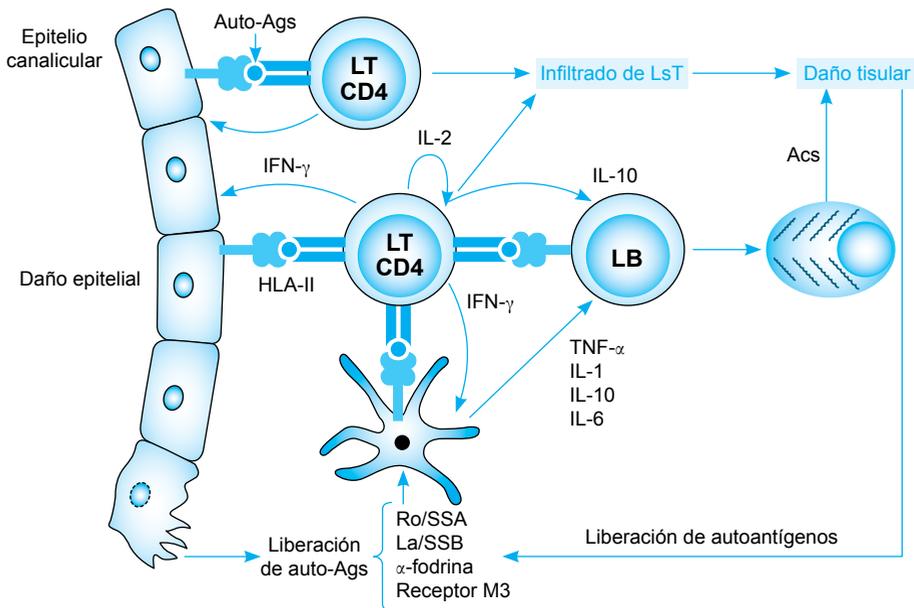


Figura 43-1. Cascada de citoquinas y producción de auto-Acs en el síndrome de Sjögren. La expresión de moléculas HLA clase II por parte de la célula endotelial facilita la apoptosis de la misma y la activación de las células productoras de citoquinas, con la consecuente liberación de autoantígenos.

bucal acompañada de sed y dificultad para masticar. **Xerodermia** (piel seca), **xeromictoria** (sequedad de la mucosa nasal). Puede haber sequedad en la vagina.

Síntomas por compromisos no exocrinos. La función de las glándulas de los órganos internos también puede verse afectada en la evolución de esta enfermedad lo que acarrea trastornos pulmonares, digestivos y renales.

Puede presentarse compromiso articular, cutáneo, hematológico, tiroidea, vascular y del sistema nervioso como consecuencia de un estado inflamatorio y de un infiltrado linfoplasmocitario en estos órganos.

En el 50% de los casos hay manifestaciones sistémicas como fatigabilidad, febrículas, síndrome de Raynaud, vasculitis.

SS secundario. La afección puede estar acompañada de otra enfermedad autoinmune como AR, tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso sistémico (LES) o esclerosis sistémica.

43-VI DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar el SS debe medirse la producción lacrimal y de la saliva y hacer un examen por biopsia de las glándulas salivales menores para determinar la presencia del infiltrado inflamatorio.

Los Acs anti-Ro en suero se encuentran en el 40 y 80% de los pacientes; la frecuencia de los anti-La varía entre el 30 y 60 %. Los Acs anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B se asocian con un inicio temprano de la enfermedad, y con mayor duración y frecuencia de las manifestaciones extraglandulares. El factor reumatoide, FR, se encuentra en el 50% de los pacientes y en el 20% se detecta crioglobulinemia monoclonal.

43-VII TRATAMIENTO

Es básicamente sintomático. En el caso de un SS secundario se debe tratar la enfermedad de base.

El ojo seco se trata con sustitutos lacrimales. La pilocarpina oral (Salagén[®], tabletas de 5 mg),

es útil para el control de los síntomas sequedad. La cevimelina (Evoxac[®]), presenta gran afinidad por el receptor muscarínico M3, con un efecto más perdurable y menos efectos adversos que los observados con el uso de la pilocarpina.

El tratamiento de la xerostomía asociada al SS es difícil. El de la xerodermia requiere el uso tópico de cremas libres de alcohol y lociones humectantes. La sequedad vaginal debe tratarse con lubricantes estériles.

El empleo del Ac-Mc anti-TNF está siendo utilizada en estos pacientes con resultados prometedores. También se usa el rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20 que frena la producción de auto-Acs. Se han ensayado con resultados variables inmunosupresores como ciclofosfamida, metotexate y azatioprina.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Sarmiento JC et al.** Sjögren síndrome, chapter 27. Autoimmunity from Bench to Bedside. Anaya J-M, Yehuda Shoenfeld, Rojas-Villaragaaya J-M, Levy RA, Cervera R. Universidad del Rosario, Crea, Bogotá, 2013.
- *** **Firestein Cary S.** Sjögren Syndrome Chapter 73. Kelley's Textbook of Rheumatology, Elsevier 2013.
- *** **Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I et al.** Novel aspects of Sjögren syndrome in 2012. BMC 11-93, 2013.
- ** **Diez Morrondo C et al.** Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Sein Fund Esp Reumatol. Ser, 2010.
- ** **Rock JR and Hogan BLM.** Branching Takes Nerve. (artículo sobre la importancia del sistema nervioso periférico en el desarrollo de las glándulas salivares). Science 329: 1610-11, 2010.
- *** **Karteek P, Ranjith A, Kethireddy S.** features, Diagnosis and Treatments Available. Internat J. Pharmaceutical Sciences Reviews and Research. 5: 93-99, 2010.
- ** **Ramos-Casals M et al.** Treatment of Primary Sjögren Syndrome. JAMA, 304: 2010-14, 2010.

*Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.*

44-I ESCLERODERMA O ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA

Es un desorden caracterizado por fibrosis de la piel y de los órganos internos, debida a producción exagerada de colágeno. La enfermedad suele ser mortal después de un largo periodo de manifestaciones clínicas. Tiene una incidencia de 1 a 10 casos por millón y por año. Algunos estudios sugieren que el virus citomegálico puede estar implicado. Otros, que la exposición a cloruro de polivinilo y solventes orgánicos podría ser responsable. La esclerosis sistémica es una enfermedad multifactorial, como todas las enfermedades autoinmunes, en donde factores genético y medioambientales interactúan a lo largo de la vida para generar la enfermedad. Recientemente se ha encontrado que CXCL4 y las DCs plasmocitoides son clave en la fisiopatología de la afección.

Inmunopatología

La fisiopatología se basa en tres pilares: vasculopatía, fibrosis y autoinmunidad.

Existe un desequilibrio entre moléculas vasodilatadoras y vasoconstrictoras. El óxido nítrico, las prostaciclinas y el sistema de endotelinas regulan el tono vascular de nuestro organismo. Tanto el óxido nítrico como las prostaciclinas son potentes vasodilatadores endógenos que además tienen acción antiproliferativa. Contrariamente, el sistema endotelina actúa equilibrando el tono vascular, siendo un potente vasoconstrictor. La **endotelina 1** (ET1) tiene 10 veces mayor efecto vasoconstrictor que la angiotensina. En la esclerosis sistémica, tanto en las variantes difusas como limitadas, los niveles de ET1 sérica están aumentados y generan

un desequilibrio con vasoconstricción inicial y posterior proliferación celular. Otra de las moléculas que participan en esta enfermedad es la **CXCL4**, una proteína de 70 aminoácidos, rica en lisina, que es secretada por las DCs plasmocitoides y cuya concentración en plasma y en la piel correlaciona con la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad en piel y pulmón (hipertensión pulmonar).

En el 80% de los pacientes hay presencia de auto-Acs, dos de los cuales pueden ser detectados, anti-centrómero y anti-ScL-70. El factor reumatoide, RF, puede estar presente. La hipergammaglobulinemia policlonal es frecuente.

Puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes, como la cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, LES, dermatomiositis o polimiositis, artritis reumatoide, y síndrome de Sjögren.

Cuadro clínico

Las manifestaciones de la enfermedad se inician en la piel con un proceso inflamatorio, seguido de esclerosis por aumento de las fibras colágenas. Hay compromiso de las arteriolas que nutren la piel y los tejidos subcutáneos, lo que ocasiona pérdida de elasticidad de la misma, calcinosis, atrofia y ulceración. El compromiso vascular se debe a un desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos. Es frecuente encontrar en sangre circulante células endoteliales disfuncionales. Hay además una expresión anormal de factores de transcripción Fli1 y Fra2, encargados de regular la modelación vascular. La piel se hace rígida, serosa, muy lisa, pierde sus pliegues por adherencia de la dermis a los planos profundos. En más de la mitad de los casos se presenta el fenómeno de Raynaud,

que puede preceder por años a las manifestaciones cutáneas. Es frecuente el compromiso articular, de tendones y músculos y del tracto gastrointestinal, especialmente del esófago. El conjunto de calcinosis, fenómeno de Raynaud, compromiso del esófago, esclerodactilia y telangiectasias se conoce como CREST, por el acrónimo en inglés. Esta forma de presentación puede complicarse de hipertensión pulmonar. En la forma difusa de esclerosis sistémica, el compromiso pulmonar intersticial suele ser la manifestación más severa, así como las crisis renales con hipertensión arterial severa.

Tratamiento

Con algunos efectos benéficos transitorios, se han empleado penicilamina y colchicina. En aquellos pacientes con hipertensión pulmonar los antagonistas de los receptores de la endotelina están indicados, y en aquellos con compromiso pulmonar intersticial el uso de la ciclofosfamida puede ser eficaz. Recientemente, y en casos severos, se ha acudido al trasplante de médula como manera de reparar la respuesta inmune anormal con resultados prometedores.

44-II SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO, SAF

El SAF se debe a la presencia de Acs antifosfolipídicos (AAF), entre los que se destacan aquellos dirigidos contra la β_2 -glucoproteína plasmática ligadora de fosfolípidos. Otros AAF son los anticardiolipina y el anticoagulante lúpico (nombre inadecuado por cuanto, en primer lugar no es anticoagulante in vivo, y se presenta también en casos de AAF no relacionados con lupus). El SAF se caracteriza por la aparición de trombosis tanto arteriales como venosas, a repetición, que se acompaña de pérdidas fetales recurrentes, trombosis de venas profundas pélvicas trombocitopenia y alteraciones neurológicas y cardíacas y en el cual hay la presencia de al menos un tipo de AAF. Puede presentarse como una afección individual pero más frecuentemente se asocia a otras afecciones autoinmunes como LES, RA, escleroderma y varias clases de vasculitis.

In vitro estos Acs prolongan el tiempo de coagulación porque reaccionan con algunos factores

de la cascada de la coagulación, especialmente la trombina. Otros anticuerpos están dirigidos contra la cardiolipina que es un componente de las mitocondrias y el fosfolípido más antigénico, y ocasionan fenómenos trombóticos, la principal característica del síndrome (figura 44-1). En el 25% de los casos hay anticuerpos contra las glucoproteínas plaquetarias GPIIb/IIIa e Ib/IX, que son responsables de trombocitopenia, manifestación que por lo general no es grave.

La molécula β_2 GPI y la cardiolipina son ubicuas y los auto-Acs contra ellas se acompañan, en un buen número de casos, de infecciones virales y bacterianas contra las cuales se producirían anticuerpos, que por mimetismo molecular, reaccionarían con las moléculas mencionadas.

Suele haber disminución de los LsTreg y aumento de los Th17.

SAF y embarazo

Un 7% a 25% de las pérdidas fetales recurrentes se deben al SAF. En el 50% de los casos hay presencia de Acs anticardiolipina y en el 14% anticoagulante lúpico. Estos auto-Acs pueden actuar sobre el trofoblasto, lo que explica, además de los abortos, la ocurrencia de preeclampsia y restricción en el crecimiento del feto. Puede haber pérdida preclínica del embarazo por lo que es causa de infertilidad.

Los Acs antifosfolipídicos pueden pasar de la madre al feto durante el embarazo y son responsables de bloqueos cardíacos en el recién nacido que pueden causar la muerte. Desaparecen pasados los cuatro meses por el catabolismo de estos auto-Acs.

Otras manifestaciones clínicas

Las trombosis pueden ser tanto arterial como venosa y en cualquier territorio vascular. La circulación cerebral es más afectada que la coronaria. Las manifestaciones neurológicas pueden ser muy variadas por ser debidas a microtrombos que pueden tener cualquier localización dentro del cerebro.

Es frecuente el compromiso renal por microangiopatía trombótica.

La manifestación hematológica más importante después de la trombosis es la trombocitopenia, por lo general no severa. Suele presentarse anemia hemolítica cuya fisiopatología no ha sido aclarada.

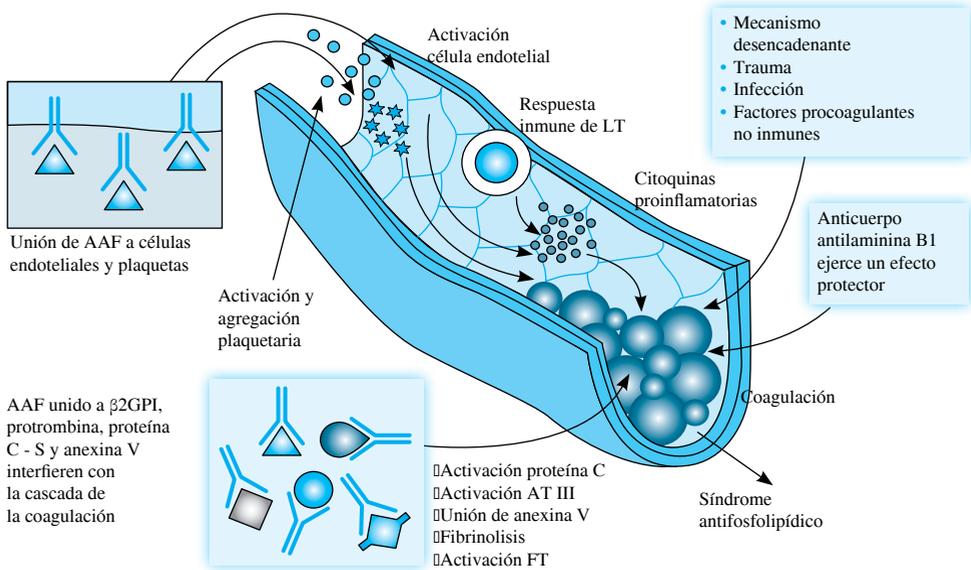


Figura 44-1. Mecanismos patogénicos del síndrome antifosfolipídico (SAF). Inicialmente los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) interfieren con la cascada de la coagulación y se unen a células endoteliales y plaquetas, lo que favorece la respuesta inmune con liberación de citoquinas proinflamatorias. No obstante se considera que existe un segundo mecanismo putativo que desencadena el fenómeno trombótico y da lugar al SAF. β 2GPI: Beta 2 glicoproteína I. FT: Factor tisular. AT III: antitrombina III. Tomado de: Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune, Anaya JM y Colis. CIB, 2005. Cap. Síndrome antifosfolipídico, García Mario y Colaboradores.

LECTURAS RECOMENDADAS

Escleroderma

- *** **L van Bon et al.** Proteome-wide Analysis and CXCL4 as Biomarker in Systemic Sclerosis. *NEJM*, 370: 433-43, 2014.
- *** **Coral Alvarado PX et al.** Systemic sclerosis, chapter 35. Autoimmunity from Bench to Bedside. Anaya J-M, Yehuda Shoenfeld, Rojas-Villaragaaya J-M, Levy RA, Cervera R. Universidad del Rosario, Crea, Bogotá, 2013.
- ** **Trojanowska M.** Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nature* 1-3, 2010.
- *** **Gabrielli A, Avvedimento EV and Krieg T.** Scleroderma. *NEJM*, 360: 1989-03, 2009.
- ** **Baroni SS, et al.** Stimulatory autoantibodies to the PDGF Receptor in Systemic Sclerosis. *NEJM*. 354: 2667-76, 2006.
- ** **Guevara FO y Díaz ME.** Escleroderma (Revisión de terapia). *Carta Médica Colombiana*. 31: 83-91, 2006.

Síndrome antifosfolipídico

- *** **García-Carrasco M et al.** Antiphospholip Syndrome Chapter 26. Autoimmunity from Bench to Bedside. Anaya JM, Yehuda Shoenfeld, Rojas-Villaragaaya J-M, Levy RA, Cervera R. Universidad del Rosario, Crea, Bogotá, 2013.
- *** **Erkan D, Salmon JE, Lockshin MD.** Antiphospholip Syndrome Chapter 82. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Elsevier 2013.
- ** **Alijotas-Reig J and Viarde-Tarries M.** Antiphospholip Syndrome. *Obst Gynecol Surv.* 65: 39-45, 2010.
- ** **Bansal AS, Bajardeen B, Shehata H, Thum MY.** Recurrent miscarriage and autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol*, Jan 7: 37-44, 2010.
- *** **Andreoli L et al.** Pregnancy in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Re.* Nov. 10: 51-4, 2010.

Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.

45-I CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA INMUNE EN EL SNC

La respuesta inmune en el sistema nervioso central, SNC, no es constitutiva, sino que empieza a actuar bajo demanda. Existe una serie de barreras y mecanismos para evitar, en lo posible, el desarrollo de una reacción inflamatoria, lo que hace del SNC un órgano inmunoprivilegiado. Los procesos de defensa inmune dentro de él evitan al máximo la respuesta inflamatoria, ya que las secuelas de esta adquieren en el cerebro especial gravedad porque pueden afectar neuronas, células que aparentemente no se reproducen.

En el capítulo 12 sobre inmunidad específica de órgano se ofrecen las bases generales de la respuesta inmune dentro del SNC. Recomendamos releer la sección 12-V en la cual se mencionan las diferentes células y sus funciones, las barreras protectoras, el líquido cefalorraquídeo y sus funciones, la vigilancia inmunológica, el manejo de los Ags, el control de los procesos de inflamación y el acceso al cerebro de las diferentes subpoblaciones de Ls. La producción de Acs contra Ags microbianos o los generados en reacciones para-neoplásicas pueden reaccionar cruzadamente con Ags cerebrales. Tal es el caso de los auto-Acs que se generan en el lupus eritematoso sistémico, LES, contra el ADN y contra ribosomas P que, al reaccionar con Ags cerebrales, son responsables de la generación de los trastornos neuropsiquiátricos. Otros caso, más notorio, es el de la producción de Acs que se observan en la corea de Sydenham en algunos individuos que sufren de fiebre reumática debida a infección por estreptococo hemolítico grupo A.

45-II INFECCIONES DEL SNC

El cráneo y las vértebras protegen al SNC de los traumas, y la barrera hematoencefálica de la mayor parte de los microorganismos. Solo cuando la integridad anatómica de estas barreras se rompe, estos pueden ingresar al SNC. No obstante, en condiciones normales, algunos patógenos entran al cerebro porque tienen en su membrana moléculas de adherencia y actividad enzimática que les permite vencer la barrera hematoencefálica o producir daño vascular. El cisticerco y el *Trypanosoma gambiense*, responsables de la **cisticercosis** y de la **enfermedad del sueño** en África, respectivamente, son parásitos que logran entrar al SNC.

Otros microorganismos que pueden penetrar la barrera hematoencefálica por mecanismos aún desconocidos son: *Taenia solium*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Cryptococcus neoformans*.

Varios virus pueden entrar al tejido nervioso y desencadenar procesos inflamatorios que matan o alteran neuronas, activan a los astrocitos que terminan por crear cicatrices, o hacen que la microglia inicie la producción de citoquinas proinflamatorias. Otros virus inducen la producción sistémica de Acs que pueden atacar la mielina de los nervios periféricos. Algunos atacan diferentes zonas del SNC: el virus del herpes simple infecta neuronas de los lóbulos frontal y temporal, el de la rabia las del sistema límbico; los de la poliomielitis, las astas anteriores de la médula.

El VIH altera el SNC y produce demencia, leucoencefalopatía y neuropatía periférica. Las neuronas del hipocampo son ricas en receptores para CCR5 y CXCR4 a los cuales se une la mo-

lécua GP120 del VIH, unión que desencadena la apoptosis de la célula afectada. Esta misma proteína induce en los astrocitos la producción de óxido nítrico. Otras proteínas del HIV, como la TaT, Rev y Vpr son neurotóxicas.

Es de frecuente observación clínica la aparición de una encefalitis en el curso de enfermedades virales como sarampión, viruela o varicela.

Infecciones del SN periférico

Mycobacterium leprae tiene un gran tropismo por los nervios periféricos gracias a su adherencia a la alfa-2 laminina del axón de la célula de Schwann.

El virus del herpes simple puede vivir indefinidamente en el ganglio trigémino, y el virus varicela-zóster en los ganglios de otros nervios periféricos, generando lo que se conoce como **infección viral persistente**. Aislar el virus de estos ganglios es difícil o imposible, porque su persistencia parece deberse a una represión metabólica, la que se altera por irradiación o aplicación de inmunosupresores o por enfermedades que deprimen la inmunidad celular, como neoplasias proliferativas, permitiendo que se reactive la infección, generando, por ejemplo, **herpes zóster** muchos años después de que la persona ha sufrido varicela.

45-III ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple, EM, es la afección neuroinmunológica más común. Afecta a una de cada 1.000 adultos jóvenes, preferentemente mujeres. Se calcula que en el mundo existen dos millones de enfermos. Se caracteriza por un infiltrado de células del sistema inmune en el SNC, desmielinización y degeneración de axones, ocasionadas por autorreactividad contra Ags de mielina.

Es considerada una afección autoinmune por hiperactividad de los LsT. Estudios recientes han puesto en evidencia depósitos de Igs y complemento en las áreas de desmielinización, lo que explica la mejoría que se obtiene, en algunos pacientes, con plasmáferesis o con la depleción de LsB mediante el uso de Ac-Mc contra CD20. En el 47% de los pacientes con EM se detecta Acs IgG dirigidos a una proteína de membrana de las células gliales que corresponde a un canal de potasio conocido como KIR4.1

Factores genéticos

Se han identificado cientos de polimorfismos genéticos relacionados con el desarrollo de la enfermedad, entre los que sobresalen el alelo HLA-DRB1*15:01, y polimorfismos en *IL7R*. Algunos polimorfismos asociados a la EM se asocian también con otras enfermedades autoinmunes. Desde un aspecto epigenético se ha detectado que puede haber hipometilación de la región promotora del gen de la peptidil arginina deaminasa tipo 2.

Factores ambientales

Con creciente frecuencia se están detectando dentro del SNC Ags del virus de Epstein Barr. Igualmente se sugiere la posible participación de otros virus como los del sarampión, rubéola y paperas así como de algunas enterobacterias.

La **osteopontina**, proteína generada por el endotelio vascular activado, al unirse a la integrina- $\alpha 4\beta 1$ (VLA4) estimula el ingreso de LsT activados y la producción de citoquinas proinflamatorias por LsT CD4 y LsTh17.

Se ha observado que el riesgo de desarrollar la enfermedad es mayor en áreas cercanas a los polos (tanto Norte como Sur) posiblemente por una menor intensidad de la luz del sol que por su efecto en la generación de vitamina D, su carencia, juega un papel fundamental en el riesgo de sufrir esclerosis múltiple. La vitamina D interacciona específicamente con la región promotora del HLA-DRB1*1501 afectando su expresión. Es un buen ejemplo de la interacción medio ambiente con los genes. Se aconseja un suplemento de vitamina D para personas con riesgo de sufrir esta enfermedad.

Inmunopatología

LsT, que por mecanismos no esclarecidos se sensibilizan en los ganglios linfáticos contra alguno o varios de los Ags de la mielina, recubrimiento que protege a los axones dentro del SNC, salen al torrente circulatorio y atraviesan luego la barrera hematoencefálica, la cual se hace parcialmente permeable posiblemente por efecto de una infección viral o bacteriana que incrementa la expresión en el endotelio de los vasos cerebrales de moléculas de adherencia como ICAM-1, VCAM-1 y selectina E. El paso de tales Ls lo facilitan las metaloproteinasas. En las etapas iniciales de la EM es frecuente

un proceso inflamatorio de la sustancia gris caracterizado por desmielinización de los axones.

Los LsT activados al ingresar al SNC, reaccionan con la proteína básica de la mielina y con glucoproteínas asociadas y producen de las citoquinas proinflamatorias $IFN\gamma$ y $TNF\beta$. Además, la mielina y los oligodendrocitos que la producen son atacados por Acs que activan el complemento. Este ataque a la mielina puede ser reforzado por Mø y por LsTCD8 y LsTh17: tal ataque denuda a los axones y ocasiona alteraciones en el funcionamiento del SNC (figura 45-1).

Las **células THPath** son células TH que reaccionan contra neuroantígenos en afecciones como la EM. El desarrollo de un proceso neuroinflamatorio mediado por LsT ocurre en tres etapas: (i) reconocimiento del neuroantígeno en la periferia y activación del linfocito; (ii) ingreso al SCN; y (iii) iniciación de un proceso inflamatorio en cascada que conduce al reclutamiento de otros leucocitos. La conversión de un Th de célula tolerante a una

autoagresiva ocurre fuera del SNC, en un órgano linfoide secundario. En este proceso el Th adquiere, entre otras funciones, la de la capacidad de atravesar la barrera sangre-cerebro o BBB. Ante un proceso inflamatorio, las DCs residentes en las meninges, plexos coroides y espacios perivascuales del SNC son reemplazadas por moDCs (*DCs derivadas de monocitos*) que penetran al parénquima y generan una serie de factores que inducen la polarización de las THPath, que una vez activadas dentro del SNC desarrollan funciones nocivas contra el parénquima nervioso con el reclutamiento de otros leucocitos.

En algunos pacientes se detectan anticuerpos contra la **contactina 2**, molécula que se expresa en fibras mielinizadas de células de Schwann y en axones de algunas subpoblaciones de neuronas del hipocampo y la médula espinal.

Tratamiento. Una de las estrategias terapéuticas es disminuir el número de células Th17 circulantes

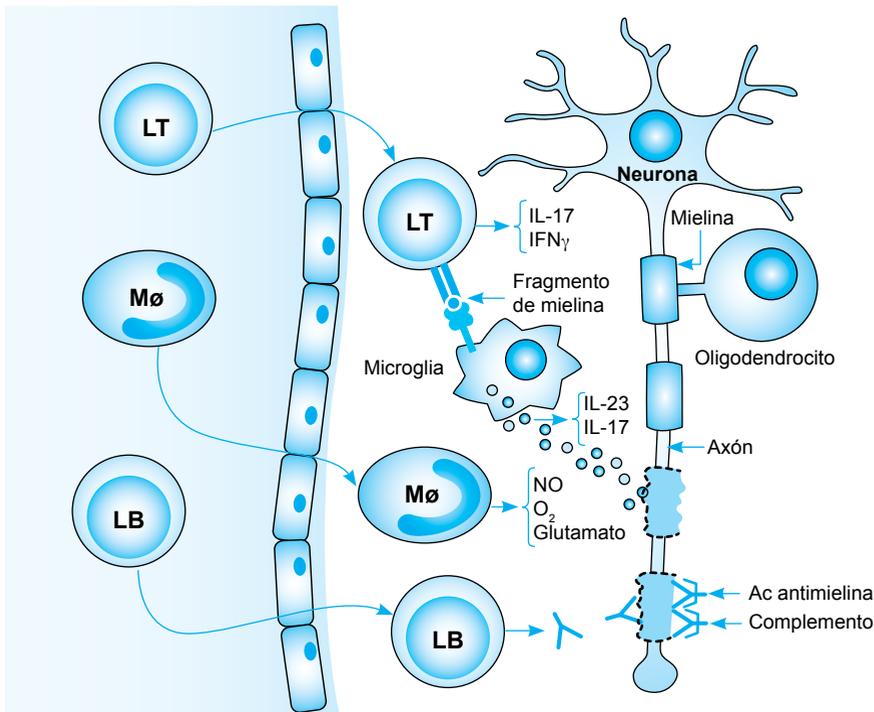


Figura 45-1. Fisiopatología de la esclerosis múltiple. Ac antimielina alteran el recubrimiento de los axones y dañan los oligodendrocitos. LsT por medio de citoquinas y Mø. La producción de radicales del oxígeno y del nitrógeno acentúan el daño.

lo que se logra con **fungolimid**, compuesto químico de origen micótico y que ha sido aprobado para tratamiento oral de la MS.

El empleo del Ac-Mc, **alentuzumab**, contra la molécula CD52 que se expresa en LsT y LsB, ha demostrado, en estudios clínicos, una notoria mejoría y podría convertirse en el tratamiento de elección, superando al IFN β -1. El **rituximab**, que controla la función de los LsB al actuar sobre el CD20, también muestra resultados alentadores. Lo mismo ocurre con el **natalizumab** que bloquea la molécula de adherencia VLA-4. Desafortunadamente una de cada 2000 personas tratadas con este AcMc sufre complicaciones serias. Bloqueadores de la IL-6, tales como el **tocilizumab** y el **sirukumab**, son terapias promisorias en EM.

Nuevos medicamentos en fase de aprobación son: **cladribine** que inhibe la síntesis del ADN con lo cual se logra disminuir el número de LsTCD4 y CD8; **liquinimod** que desvía la respuesta Th1 hacia Th2; **daclizumab**, que es un AcMc contra CD25 y que actúa regulando la actividad de las células NK; **teriflunomide**, fármaco que reduce la frecuencia de recaídas así como la intensidad de los ataques de EM. Actúa disminuyendo la activación, proliferación y función de LsT y LsB activados por autoantígenos; recientemente se ha incluido en el arsenal terapéutico **tocilizumab**, un monoclonal contra el receptor de la IL-6.

El natalizumab está aprobado en más de 50 países para el tratamiento de las recaídas de EM y en unos pocos para el de la enfermedad de Crohn. Este fármaco disminuye en aproximadamente un 68% las recaídas e induce mejoría en un 50% de los casos de EM. Desafortunadamente en uno de cada mil pacientes tratados se presenta una leucoencefalopatía multifocal. Esta complicación se presenta casi exclusivamente en pacientes que hayan sufrido infección con el virus JC, por lo que es aconsejable medir las concentraciones de Acs contra este virus antes de iniciar el tratamiento.

También está en evaluación una **vacuna terapéutica** a base de ADN que se espera sirva para inducir tolerancia contra epítopes de la mielina. Se ha propuesto el trasplante de células madre para corregir el defecto básico responsable.

Prevención. No obstante la importancia de la vitamina D en la inmunopatología de la afección,

no hay estudios adecuados que demuestren o nieguen si su empleo, una vez instalado el cuadro clínico, tiene alguna utilidad.

45-IV OTRAS AFECCIONES

45-IV-A ENCEFALITIS AGUDA DISEMINADA

Es una enfermedad de tipo inmunológico que se conoce desde la iniciación de la inmunología científica en 1885 cuando Pasteur produjo la vacuna contra la rabia. Con el empleo de esta vacuna se presentaron episodios de una parálisis ascendente; que se pensó en ese entonces era un accidente debido a una inadecuada inactivación del virus. Posteriormente, cuando se empezó a emplear una vacuna a base de virus muerto, se esperaba que estos “accidentes” desaparecieran. No ocurrió así y la incidencia continuó siendo la misma porque el “accidente” era debido a una reacción cruzada contra Ags de células de la médula del animal en el cual se producía la vacuna.

El empleo de vacuna antirrábica preparada en embrión de pato, y no en conejos, ha disminuido notoriamente la incidencia de la encefalitis postvacunal, por ser el pato un animal antigénicamente más lejano al hombre. No obstante, han continuado presentándose algunos casos de encefalitis después de usar esta vacuna, por lo cual se la está reemplazando por una a base de virus cultivado in vitro en células de origen humano y luego neutralizado.

La encefalomielitis diseminada aguda se puede presentar también días después de una infección viral exantemática, como sarampión o rubéola. También ocurría ocasionalmente con la vacunación contra la viruela.

Cualquiera que sea la etiología o el factor desencadenante, la entidad se caracteriza por una inflamación perivascular con infiltrado linfocitario y desmielinización en el cerebro, en la médula y ocasionalmente en los nervios periféricos.

45-IV-B PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA

Es una complicación tardía del sarampión cuya incidencia disminuye en las poblaciones en que se

generaliza la vacunación contra esa infección. Se presenta en niños menores de 15 años y se debe a una reacción inmune contra el virus que se replica continuamente dentro de células del SNC.

45-IV-C SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El síndrome de Guillain-Barré es la causa más frecuente de parálisis flácida. Se caracteriza por una parálisis aguda arreflexica, con niveles elevados de proteínas en el líquido cefalorraquídeo en presencia de un recuento normal de células. Tiene una incidencia que va de 0.89 a 1.89 por 100.000 personas-año. En un 30% de los casos se logra establecer una infección por *Campylobacter jejuni*, y en otros casos infecciones como el virus de Epstein-Barr, varicela-zoster o *Mycoplasma pneumoniae*. La inmunopatología se caracteriza por un proceso agudo inflamatorio con polineuropatía desmielinizante segmentaria, en ocasiones asociada de degeneración de los axones. Hay presencia de Acs contra las células de Schwann con activación del complemento, que inician el daño de la mielina y que es seguido de un flujo de Mos. Hay presencia de Acs IgG que se unen a fibras motoras en los nodulos de Ranvier. Estos Acs están dirigidos contra gangliósidos presentes en los nervios periféricos. Los Ls obtenidos de pacientes con Guillain-Barré atacan células con mielina obtenidas de cultivos de ganglio trigémino. Frecuentemente la afección está precedida de infecciones por *Campylobacter jejuni*, que generaría dentro del intestino, un proceso inflamatorio con liberación del neuropéptido P, que actuando a distancia, desencadenaría el proceso autoinmune. La plasmaféresis puede ser de alguna utilidad al remover Acs circulantes y evitar que estos se puedan fijar y generar el daño neurológico. Para su tratamiento se emplean gamma globulina I.V, plasmaféresis y esteroides.

45-IV-D PARAPRESIA ESPÁSTICA

Esta afección es producida por un retrovirus, el virus linfotrópico de células T humano tipo I ó HTLV-I. Actualmente hay cerca de 20 millones de personas infectadas, el 2% de las cuales desarrollan complicaciones autoinmunes, leucemia o paraparesia espástica. Este virus infecta los LsTCD4, pero

contrariamente a lo que hace el VIH, no los destruye sino que induce su proliferación generando una leucemia de células T.

45-IV-E TRASTORNOS SIQUIÁTRICOS

Cada vez son más frecuentes los artículos científicos en los cuales se menciona la posible participación del sistema inmune en el desarrollo de alteraciones funcionales del sistema nervioso. Por ejemplo la posible participación de los LsT como protectores contra el desarrollo de depresión.

45-IV-F OTRAS ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

El transporte de moléculas a lo largo de los axones, prolongaciones de las neuronas, se hace a lo largo de una pista polarizada formada por microtúbulos. Las quinesinas inducen el transporte de moléculas hacia el exterior en tanto que el transporte de la periferia hacia el centro de la neurona es conducido por la dineína y su coactivador la dinactina. Alteraciones en estos mecanismos de transporte axonal generan diferentes afecciones neurológicas como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ** **Van Bon L et al.** Proteome-wide Analysis and CXCL4 as a biomarker in Systemic Sclerosis. *NEJM*: 370: 433-43, 2014.
- ** **O'Reilly S, Cant R, Ciechomska M and van Laar J.** Interleukin-6: a new therapeutic target in systemic sclerosis?. *Clinical and Translational Immunology*. 2: 1-6, 2013.
- *** **Diamond B, Honing G, Mader S, Brimberg L and Volpe BT.** Brain-Reactive Antibodies and Disease. *Annu. Rev. Immunol.* 31: 345-85, 2013.
- ** **Codarri L, Greter M and Becher B.** Communication between pathogenic T cells and myeloid cells in neuroinflammatory diseases. *Trends in Immunology*, 34: 114-19, 2013.
- ** **Srivastava R et al.** Potassium Channel KIR4.1 as an Immune Target in Multiple Sclerosis. *NEJM*. 367: 115-23, 2012.

- ** **Bloomgren G et al.** Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *NEJM* 366: 1870-80, 2012.
- *** **Yuki N and Hartung HP.** Guillain-Barré Syndrome. *NEJM*. 366: 2294-304, 2012.
- ** **O'Connor P et al.** Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *NEJM*, 365: 1293-303, 2011.
- ** **Calabresi PA.** Inflammation in Multiple Sclerosis-Sorting out the Gray Matter. *NEJM* 365: 2231-33, 2011.
- *** **Becher B and Segal BM.** Th17 cytokines in autoimmune neuroinflammation. *Curr Opin Immunol*. 23: 707-12, 2011.
- ** **Holzbaier ELF and Scherer SS.** Microtubules, Axonal Transport, and Neuropathy. *NEJM*. 365: 2330-2, 2011.
- ** **Alcina A et al.** The autoimmune disease-associated KIF5A, CD226, and SH2B3 gene variants confer susceptibility for multiple sclerosis. *Genes and Immunity*. 11: 239-45, 2011.
- *** **Boggild M et al.** NHS annual evidence update on Multiple Sclerosis. 2010.
- ** **Martino G, Franklin BJM, Van Evercooreu and Kerr DA.** Stem Cell Transplantation in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Nature*, publication on line April 20, 2010.
- ** **Montalban FN, Comabella M.** DNA based vaccine for multiple sclerosis. *Clinical Immunology*. On line publication, December 14, 2010.
- *** **Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP.** New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Desing Development and Therapy*, 4: 343-66, 2010.
- *** **Carroll WM.** Oral therapy for multiple sclerosis. (Editorial) *NEJM*. 362: 456-8, 2010.
- *** **Graeber MB.** Changing face of microglia. *Science* 330: 783-6, 2010.
- ** **Review, Vitamin D and multiple sclerosis.** *The Lancet Neurology*, 9: 599-612, 2010.
- ** **Miller AH.** Depression and immunity: A role for T cells. *Brain, Behavior and Immunity*. 24: 1-8, 2010.
- ** **Hartung HP, Kieseier BC.** Atacicept: targeting B cells in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 4: 205-16, 2010.
- ** **Awad A, Stüve O.** Cyclophosphamide in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 3: 50-61, 2009.
- ** **Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH & Reingold SC.** Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol*, 5: 256-66, 2009.
- ** **The Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium.** *Nature Genetics*, 41: 824-8, 2009.
- ** **Ann Yeh E et al.** Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 5: 621-31, 2009.
- *** **Nature Review Immunology.** June 2009. (Número especial dedicado a la inmunología del sistema nervioso central y a la esclerosis múltiple).
- ** **Wilson EH et al.** Behaviour of parasitic effector CD8+ cells in the brain. *Immunity*, January 2009.
- *** **Hauser SL.** Multiple lessons for multiple sclerosis. (editorial), *NEJM*, 359: 1838-41, 2008.
- ** **Carpentier PA, Duncan DS and Miller SD.** Glial toll-like receptor signaling in central nervous system infection and autoimmunity. *Brain Behav Immun*. 22: 140-7, 2008.
- ** **Dantzer R, et al.** From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 9: 46-56, 2008.
- ** **Hauser SL et al.** B-cell depletion with Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *NEJM*, 358: 676-88, 2008.
- ** **Farina C, Aloisi F and Nein IE.** Astrocytes are active players in cerebral innate immunology. *Trends in Immunol*. 28: 141-43, 2007.

Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.

46-I GENERALIDADES

Se han descrito afecciones autoinmunes en todas las glándulas endocrinas en individuos genéticamente predispuestos. En algunas enfermedades priman las reacciones citotóxicas en tanto que en otras la fisiopatología está controlada por Acs contra auto-Ags de células de la glándulas, los que al unirse a ellos, activan el sistema del complemento.

46-II HIPOTÁLAMO

Hay descritos unos pocos casos de diabetes insípida en los cuales se han detectado Acs contra células productoras de vasopresina.

46-III GLÁNDULA TIROIDES

Las enfermedades autoinmunes de la glándula tiroides son las más frecuentes específicas de órgano y afectan aproximadamente al 5% de la población. Generan tanto hiperactividad glandular, como hipotiroidismo. El daño puede ser ocasionado por Ls o por Acs.

46-III-A ENFERMEDAD DE GRAVES O BOCIO TÓXICO DIFUSO

Es una enfermedad autoinmune, que genera hipertiroidismo. Se presenta en 50 de cada 100.000 personas por año, con un predominio en mujeres de más del 80%. Es una enfermedad que solo ha sido encontrada en humanos.

Genética. La enfermedad de Graves es poligénica. Los principales genes incriminados en el riesgo de desarrollar esta enfermedad son *HLA-DRB1*, *CD40*, *CTLA4*, *IL2RA*, *PTPN22*, *SCGB3A2*, y *TG*.

Factores ambientales. Los principales son el estrés, cigarrillo y exceso en el consumo de yodo. Se sospecha de algunos agentes infecciosos como *Yersinia enterocolitica* y *Borrelia burgdorferi*.

Inmunopatología. En el proceso autoinmune participan tanto los LsB como los LsT con acción dirigida contra los siguientes Ags: tiroglobulina, peroxidasa tiroidea y el receptor de la tirotrófina. Recordemos que la hipófisis produce la hormona estimuladora de la tiroides, TSH, que actúa sobre la glándula al unirse a ese receptor que para ella tienen las células de los acinos glandulares. El hipertiroidismo se genera, en gran parte por la acción de los auto-Acs de la clase IgG dirigidos contra el receptor de la TSH, que modifican el funcionamiento de la glándula al incrementar la producción de T3 y T4, lo que lleva al cuadro clínico de hipertiroidismo. Sin embargo otros mecanismo autoinmunes influyen también pues no hay una estrecha correlación entre los auto-Acs y los niveles de hormonas tiroideas (figura 46-1).

En la tiroides se hace aparente un infiltrado de LsT y LsB y en ocasiones se observa la formación de centros germinales. Estas células producen IL-1, TNF e IFN γ , que desencadenan un proceso inflamatorio. El IFN γ induce la expresión de moléculas HLA-II lo que permite que células NK puedan atacar y destruir células tiroideas. La reacción

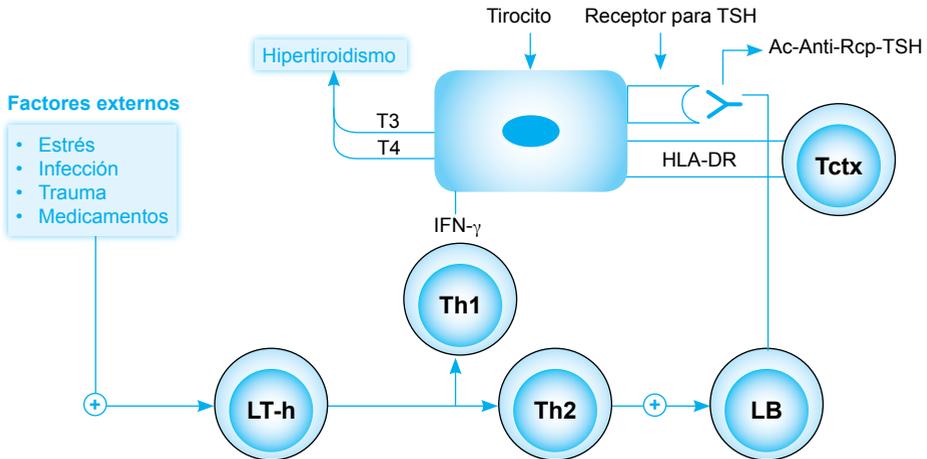


Figura 46-1. Fisiopatología del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves.

de LsT y B contra la tiroglobulina y peroxidasa, los dos principales auto-antígenos, generan una tiroiditis concomitante al hipertiroidismo.

Simultáneamente se producen Acs que estimulan, no ya la producción de la tiroxina, sino la hiperplasia e hipertrofia de las células de los acinos y el acúmulo en ellas de coloide.

Los estrógenos participan en el desarrollo de la enfermedad, que rara vez ocurre antes de la pubertad, y que como ya se mencionó, afecta más a las mujeres.

46-III-B TIROIDITIS DE HASHIMOTO

Es la afección autoinmune de la tiroides más frecuente (500 casos por cada 100.000 habitantes por año). Afecta preferentemente a las mujeres adultas. Es igualmente una enfermedad poligénica en donde se resaltan los genes *HLA-DRB1*, *CTLA4*, y *TG*. No se ha logrado identificar ningún factor desencadenante pero se sospecha de infecciones virales, estrés y tabaco. Hay producción de Acs dirigidos contra la peroxidasa de la tiroides o contra la tiroglobulina. Los primeros se asocian directamente con disfunción tiroidea, inflamación y daño glandular. Los Acs contra la tiroglobulina son menos frecuentes, y su patogenicidad no está totalmente demostrada. En la glándula se observa

infiltrado de células plasmáticas, de LsT y la formación de centros germinales (figura 46-2). Hay una destrucción marcada de células de la glándula tiroides por LsTctx y por citotoxicidad mediada por Acs.

Durante la evolución de la enfermedad pueden presentarse progresivamente manifestaciones de hipertiroidismo, eutiroidismo o hipotiroidismo. Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes (poliautoinmunidad).

46-IV GLÁNDULA SUPRARRENAL

Enfermedad de Addison

Conocida también como **insuficiencia adrenal primaria**. Se diferencia de la insuficiencia supra-

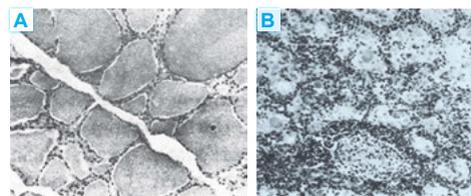


Figura 46-2. Tiroiditis de Hashimoto. A. Tiroides normal. B. Infiltrado linfocitario y formación de centros germinales.

renal producida por la tuberculosis, que en el pasado era la causa principal de la falla suprarrenal. En la actualidad, sobre todo en los países desarrollados, la casi totalidad de los casos de insuficiencia suprarrenal se originan por mecanismos autoinmunes y no por infecciones tuberculosas o micóticas. La enfermedad se presenta primordialmente en mujeres hacia la edad media de la vida.

Existe igualmente una predisposición poligénica, aunque se puede observar en casos de síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, enfermedad monogénica debida a mutaciones en el gen *AIRE*, con herencia autosómica recesiva. Es frecuente en estos pacientes encontrar otras afecciones autoinmunes como tiroiditis o anemia perniciosa.

Síndrome de desregulación inmune con poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X (**IPEX**), que se presenta en niños de corta edad, caracterizada por diarrea, dermatitis, diabetes insulino dependiente, tiroiditis y anemia hemolítica. Se presenta como un proceso autoinmune con predisposición a infecciones, con una marcada infiltración de LsT en piel y tracto intestinal, acompañado de títulos altos de Acs contra eritrocitos, glándula tiroidea y páncreas. La alteración básica está en el gen *FOXP3* que codifica para un factor de transcripción.

46-V GÓNADAS

Insuficiencia gonadal primaria

Es frecuente la asociación de **hipogonadismo femenino** en pacientes con enfermedad de Addison de origen autoinmune. Los Acs que reaccionan contra la suprarrenal lo hacen también, en forma cruzada, contra las células productoras de esteroides en los ovarios. Simultáneamente hay una infiltración linfocitaria y una atrofia generalizada del ovario con la aparición de amenorrea e hipergonadotrofinemia.

Insuficiencia gonadal en el hombre

Se han descrito casos de insuficiencia primaria producidos por Acs contra Ags del testículo.

Esterilidad. Las causas inmunológicas se estudian con más detalle en el capítulo 13 sobre inmunología de la reproducción.

46-VI PÁNCREAS

46-VI-A DIABETES TIPO 1, DT1

Esta afección que es conocida también como diabetes autoinmune, es específica de órgano, el páncreas, y ocurre con mayor frecuencia en niños y adolescentes. Es una de las afecciones crónicas más comunes en la niñez. La prevalencia fluctúa, según etnias y regiones, entre 5 en oriente a 40 individuos por 100.000 individuos en países de occidente. El 10% de los adultos la sufren. En los caucásicos la incidencia es de 50 casos por 100.000 habitantes años, en tanto que en los chinos la incidencia es 70 veces menor. Puede haber simultáneamente la presencia de otra enfermedad autoinmune especialmente de la tiroidea y enfermedad celíaca.

Componente genético. La DT1 puede ser familiar, pero los mecanismos de su herencia no son Mendelianos. En muy pocos casos la causa es monogénica. En la mayoría hay intervención de varios genes y de factores ambientales. La asociación más importante es con una mutación puntual en la cadena DQ-1 posición 57, en donde normalmente se encuentra un ácido aspártico, que en los diabéticos es sustituido por valina, serina o alanina. La ubicación en la posición 57 de ácido aspártico confiere resistencia a la enfermedad. De igual forma la presencia de arginina en la posición 52 de la cadena DQa es un factor de riesgo. Las asociaciones genéticas más comunes asociadas a la DT1 pueden ser consultadas en [http://ghr.nlm.nih.gov/condition/type-1-diabetes/show/Related+Gene\(s\)](http://ghr.nlm.nih.gov/condition/type-1-diabetes/show/Related+Gene(s)).

Componente ambiental. Existe una serie de factores externos relacionados con la DT1. Se sospecha de virus como el de la rubéola (el 30% de los niños con rubéola congénita desarrollan la enfermedad). Igualmente, hay indicios del papel que en su generación puedan jugar los virus del sarampión y el coxsackie B₄. En muchos casos hay una liberación de citoquinas proinflamatorias o citotóxicas como IL-6, IL-8, TNF en respuesta a infecciones pancreáticas con enterovirus o virus coxsackie B₄, o como respuesta a mimetismo molecular, por mecanismos mediados por NKs. Por otra parte,

algunas infecciones con helmintos parecen ser protectoras.

Es posible que la alimentación temprana con leche de vaca, y con cereales en niños genéticamente predispuestos, sea un factor de riesgo por el ingreso de péptidos inmunogénicos con reactividad cruzada con antígenos de los islotes pancreáticos. Esto ocurriría porque la permeabilidad de la mucosa intestinal en los primeros meses de vida facilitaría la entrada de esos Ags.

Alteraciones en la microbiota puede tener algún efecto, *Bacteroides fragilis*, que es un componente de la flora normal, puede, bajo determinadas circunstancias, interactuando con DCs, inducir la producción de citoquinas citotóxicas y alterar la generación de LsTreg por alteración en el factor de transcripción FOXP3.

Inmunopatología. La inmunidad celular es el principal actor destructor de células β de los islotes pancreáticos. Los gránulos secretados por estos islotes tienen varios Ags que una vez alterados por un factor externo se hacen antigénicos y activan a los LsT. Los principales Ags son la cromogranina A (ChgA) y el péptido amiloide de los islotes (APP) que activan a los LsTCD8 y LsTCD4. Otro antígeno es la insulina (Ins) que al ser alterada se hace antigénica y estimula en los LsB la producción de auto-Acs. Los LsTctx son los principales responsables del daño de las células β de los islotes pancreáticos. Adicionalmente los Th1 y Th17, por la producción de citoquinas proinflamatorias, agravan el proceso inflamatorio dentro de los islotes (figura 46-3). Cuando se hace el diagnóstico de la enfermedad menos del 10% de los islotes productores de insulina están funcionales.

Hay un período preclínico durante el cual se acentúa el proceso autoinmune de destrucción de islotes. El empleo temprano de inmunosupresores retarda o evita el desarrollo de la enfermedad.

Adicionalmente, la respuesta a un factor externo, posiblemente viral, se acompaña de un desequilibrio en la generación de subpoblaciones de LsT, con una disminución de los LsTreg que deja en libertad a los LsTh1. Estos, por medio del $IFN\gamma$, incrementan en las células de los islotes la expresión de moléculas HLA clase II que facilita que los LsTctx puedan destruir las células de los acinos.

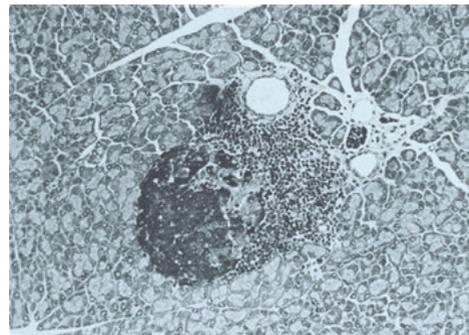
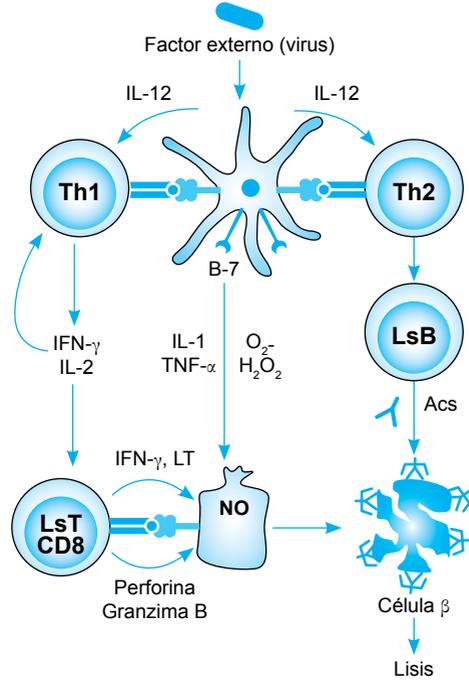


Figura 46-3. A. Fisiopatología de la diabetes tipo 1. B. Lesión en el páncreas.

Hay producción de Acs que reaccionan con las células α , β y δ de los islotes de Langerhans (glutamato-deshidrogenasa -GADA-, tirosina-fosfatasa, IA-2, carboxipeptidasa H, ICA69, etc.) y con la insulina. Los niveles más altos de estos auto-Acs se encuentran al inicio de la enfermedad, pero aparecen antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente y pueden decaer durante el curso de la enfermedad. La patogenicidad de este tipo de Acs

no está comprobada. No se han observado efectos citolíticos mediados por ellos.

Tratamiento. El trasplante de páncreas o de islotes obtenidos de fetos ofrece una alternativa promisoriosa para el tratamiento de la DT1, que actualmente se basa en la suplementación de insulina.

El empleo de ciclosporina A en individuos con un alto riesgo genético de desarrollar DT1 y que presenten títulos altos de Acs contra Ags de los islotes previene o retarda la aparición clínica de la enfermedad.

46-VI-B DIABETES TIPO 2, DT2

La diabetes tipo 2 es producida por la combinación de factores genéticos y ambientales que disminuyen la respuesta a la insulina en determinados sitios y reduce la capacidad de los islotes pancreáticos para incrementar su producción cuando los niveles de glucosa en la sangre se elevan.

Entre los múltiples genes asociados a la DT2, se resalta *CDKAL1* que actúa porque interfiere con la incorporación de lisina a la molécula de proinsulina que se acumula en perjuicio del funcionamiento de la insulina normal. Otros genes candidatos asociados a DT2 y agrupados por los mecanismos en los que intervienen las proteínas que codifican son aquellos que afectan la función del adipocito (*PPARG*, *ADIPOQ*, *ADRB3*), los que influyen en la función del hepatocito (*FABP2*, *GYS1*, *GCGR*, *IGF1*), que obran sobre la acción de la insulina (*ENPP1*, *INSR*, *IRS1*, *IRS2*), sobre la célula β (*CAPN10*, *HNF4A*, *HNF1A*, *KCNJ11*, *ABCC8*), en la homeostasis energética (*SIRT1*, *PGC1*), y otros (*NOS3*, *TCF7L2*). Recientemente se ha detectado que mutaciones en el gen *DYRK1B*, se asocia con el desarrollo de síndrome metabólico, una de cuyas consecuencias es el desarrollo de diabetes tipo2. Las características de estos genes pueden ser consultadas en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.

La DT2 afecta principalmente a adultos obesos. Hay un incremento progresivo mundial en el número de casos. Una dieta con exceso de calorías y una vida sedentaria son factores que implican un mayor riesgo. También se ha detectado que alteraciones en el gen *FTO* (*fatmass and obesity-associ-*

ted gene), se asocia con el desarrollo de un tipo de obesidad que no está directamente relacionada con exceso de ingesta de calorías o falta de ejercicio.

Inicialmente hay hiperinsulinemia y en la fase tardía una falla de los islotes ocasionada por infiltración de amiloide. El inflammasoma NLRP3 contribuye al desarrollo de la diabetes tipo 2 porque actúa como sensor de los niveles de glucosa e incrementa la producción de IL-1 β , citoquina que induce el desarrollo de un proceso inflamatorio en los islotes pancreáticos y genera la apoptosis de células productoras de insulina.

Actualmente se adelantan observaciones tendientes a demostrar un carácter autoinmune de la DT2.

LECTURAS RECOMENDADAS

Tiroides

- ** **Jou C.** The Biology and Genetics of Obesity-A Century of Inquiries. *NEJM*, 370: 1874-7, 2014.
- ** **Keramati AR et al.** A Form of the Metabolic Syndrome Associated with Mutations in *DYRK1B*. *NEJM*, 370:n 1909-19, 2014.
- *** **Franco JS, Amaya-Amaya J, Anaya JM.** Thyroid disease and autoimmune diseases. Chapter 30. Autoimmunity from Bench to Bedside. Anaya J-M, Yehuda Shoenfeld, Rojas-Villaragaaya J-M, Levy RA, Cervera R. Universidad del Rosario, Crea, Bogotá, 2013.
- ** **Coppieters KT, von Herrath MG, Homann D.** Autoimmunity and Autoimmune Diseases, Chapter 44. William Paul, Fundamental Immunology, Wolters Kluwer, 2013.
- ** **Vellaso LA, Eizink DL and Cnop E.** Type 2 diabetes Mellitus-an autoimmune disease?. *Nat Rev Immunol*, 10: 2013-31, 2013.
- *** **Davis TF.** Pathogenesis of Graves Disease, from The Thyroid Breverman LE and Cooper DS, Leppincott/Williams and Wilkins, 2013.
- *** **Stathatos N, Daniels GH.** Autoimmune thyroid disease. *Curr Opin Rheumatol* 4_ 70-5 2012.
- *** **Yeung SCJ, Habra MA and Chiu AC.** Graves disease. *Medical Endocrinol*. Apr. 26, 2010.
- *** **Brent GA.** Graves disease *NEJM* 358: 2594-605, 2008.

Páncreas

- *** **Echeverri AF, Tobón GJ.** Autoimmune diabetes mellitus (Type 1A) Chapter 29. Amaya-Amaya J, Yehuda Shoenfeld, Rojas-Villarragaaya J-M, Levy RA, Cervera R. Universidad del Rosario, Crea, Bogotá, 2013.
- *** **Herold KC, Vignali DAA, Cooke A and Bluestone JA.** Type 1 diabetes: translating mechanistic observations into effective clinical outcomes. *Nat Re Immunol*, 13: 243-56, 2013.
- *** **Morahan G.** Insights into type 1 diabetes provided by genetic analysis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 19: 263-70, 2012.
- *** **Haskins K and Cooke A.** CD4 T cells and their antigens in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Current Opinion Immunology* 23: 739-45, 2011.
- *** **Kaufman RJ.** Beta-Cell Failure, Stress, and Type 2 Diabetes. *NEJM*, 365: 1931-33, 2011.
- ** **Schroder K, Zhou R and Tschopp J.** The NLRP3 inflammasome: A sensor for metabolic danger?. *Science* 327: 296-300, 2010.
- *** **Lehuen A, Diana J, Zaccane P and Cooke A.** Immune cell crosstalk in type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 10: 501-13, 2010.
- ** **Rosengren AH.** Overexpression of alpha 2A-adrenergic receptors contributes to type 2 Diabetes. *Science* 217-9, 2010.
- ** **Ingelfinger JR.** Aliskiren and dual therapy in type 2 Diabetes Mellitus. *NEJM*, 358, 2503-5, 2008.
- ** **Concannon P, Rich SS and Nepom GT.** Genetics of type 1A Diabetes, *NEJM*, 360: 1646-54, 2009.
- ** **Redondo MJ et al.** Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *NEJM*, 360: 2849-50, 2008.

*Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.*

47-I CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA PIEL

La piel es una interfaz entre nuestro organismo y el medio ambiente, además de constituir una excelente barrera física contra los microorganismos que se asientan sobre ella, produce defensas que atacan bacterias y citoquinas que estimulan varios mecanismos de defensa. La importancia de su integridad se hace aparente al considerar las consecuencias que tienen las quemaduras y los traumas al permitir la entrada a la dermis o tejidos más profundos de agentes infecciosos poco patógenos, que al llegar a un nuevo hábitat se reproducen, causan daño y aun la muerte.

La piel puede sufrir afecciones autoinmunes propias o servir de sitio de expresión de manifestaciones de enfermedades sistémicas.

Sugerimos revisar las secciones 2-III-a del capítulo 2 (inmunidad innata) y 12-I del capítulo 12 (inmunidad órgano-específica) en las cuales se estudia la importancia de la piel como barrera mecánica y como base de diferentes mecanismos de defensa inmune. Los estudios de epigenética empiezan a tener impacto en el estudio de las afecciones de la piel. Recientemente se ha establecido la importancia de unas proteínas conocidas como grupo **Polycom (PcG)** que son supresores epigenéticos, que por su capacidad de alterar histonas regulan el funcionamiento de células de la piel. Igualmente es importante la **filagrina** en el desarrollo de las capas queratinizadas del estrato córneo.

47-II PÉNFIGOS

Son afecciones producidas por la pérdida de adherencia entre sí de los queratinocitos o entre estos y

la lámina basal, lo que facilita la formación de vesículas, característica principal de este tipo de enfermedades. Las ampollas o vesículas son superficiales en los pénfigos foliáceos y profundas en el vulgar por alteraciones de los hemidesmosomas que unen a los queratinocitos con la lámina basal (**ver figura 12-1 de sección 12-I**).

Pénfigos foliáceos. Hay dos formas de pénfigos foliáceo, una endémica conocida también como “fuego selvagem”, que se presenta en Brasil, Colombia, Bolivia, Perú, Venezuela y Túnez, y otra no endémica que ocurre con baja incidencia en todo el mundo.

Es una enfermedad de la vida adulta, se caracteriza por la formación de vesículas o ampollas flácidas que se forman en la epidermis. Su flacidez se debe a que el techo de la vesícula está formado solo por unas cuantas capas epidérmicas y por queratina. Es una lesión intraepidérmica. En los espacios intercelulares de la epidermis se presentan depósitos de IgG dirigida contra la desmogleína I, que se pueden detectar por inmunofluorescencia (**tabla 47-1**).

En la forma endémica parece existir un factor externo desencadenante de la afección. En algunos casos las ampollas se rompen dando lugar a la formación de ulceraciones superficiales. Es una de las pocas enfermedades dermatológicas que puede ser mortal. La muerte sobreviene por el desequilibrio electrolítico o infección agregada a la piel. El tratamiento es a base de esteroides. Recientemente se ha utilizado el rituximab, con resultados favorables.

Pénfigos vulgar. En esta entidad hay formación de vesículas en la base de la epidermis, y las vesículas se diferencian de las de los pénfigos foliá-

Tabla 47-1. Proteínas atacadas por anticuerpos en las diferentes enfermedades ampollasas o pénfigos.

Proteína	Enfermedad
Desmogleína I	P. superficial
Desmogleína II	P. por IgA o IgG
Ag. de P. vulgar	P. vulgar
Desmoplaquina I	P. paraneoplásico
Desmoplaquina IV	P. vulgar

ceos por el hecho de ser más firmes y resistentes. No afecta las mucosas. La lesión está localizada en la unión dermoepidérmica, hay pérdida de la membrana basal y acumulación de líquidos entre la dermis y la epidermis. Desde el punto de vista inmunológico se logran detectar, por inmunofluorescencia, Acs contra la desmogleína II y complejos inmunes (figura 47-1).

47-III DERMATITIS HERPETIFORME

Es otra entidad dermatológica con formación de vesículas. Compromete la piel y puede afectar la

mucosa bucal. Puede acompañarse de lesiones de tipo urticaria. Produce gran prurito, razón por la cual se acompaña de rascado que puede destruir las vesículas. La mitad de los pacientes presentan alguna anomalía funcional o morfológica del colon, y clínicamente este compromiso se manifiesta como una enteropatía por sensibilidad al gluten o enfermedad celíaca. El 25% de los pacientes presentan en el suero Acs antirreticulares de las clases IgG e IgA. En los cortes transversales de la parte baja de la epidermis se observa un patrón punteado de depósito de la Ig, en tanto que si las fibrillas se seccionan horizontalmente, el patrón es lineal. En otros casos se presenta un patrón uniforme de depósito sobre la membrana basal.

47-IV PSORIASIS

Es una inflamación crónica de la piel que afecta al 2% de la población general. Tiene una tendencia familiar del 30%, lo que indica una predisposición genética. El 70% de los gemelos homocigóticos la sufren en comparación con el 20% de los dicigóticos. Uno de los principales genes incriminados en

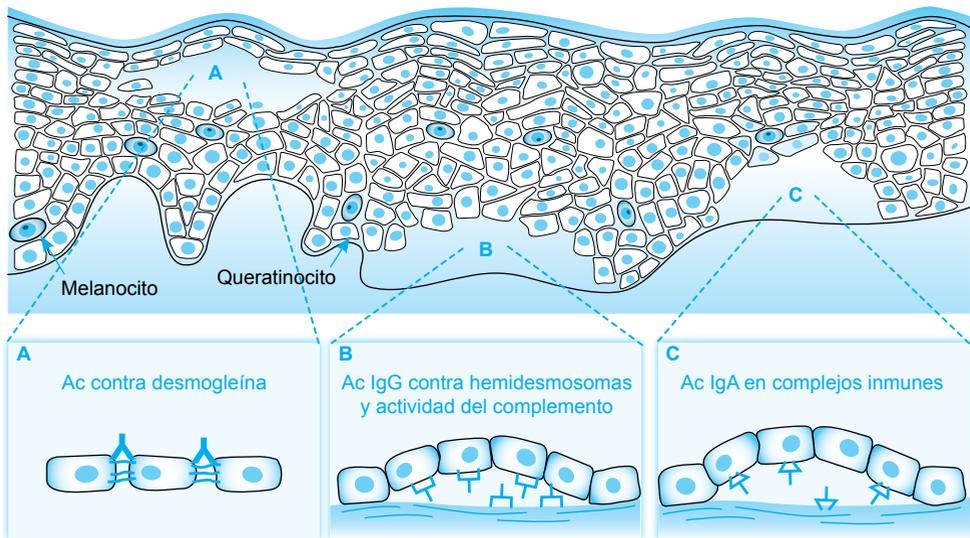


Figura 47-1. Tipos de lesiones ampollasas. A. Pérdida de adherencia entre los queratinocitos con formación de bulas superficiales. B. Anticuerpos contra los hemidesmosomas y formación de bulas profundas. C. Depósitos de complejos inmunes con anticuerpos de la clase IgA que separan la dermis de la epidermis con formación de bulas profundas.

el riesgo de desarrollar la enfermedad es *PSPRS1*. El locus *PSORS4* en 1q21, que es un complejo de diferenciación de la epidermis, participa en la interacción de las respuestas inmunes innata y adquirida y su alteración propicia el desarrollo del proceso inflamatorio de la psoriasis. Otros genes asociados son *IL23R*, *IL10*, *TNF*, *IL12B*, *GBP6*, *IL6*, *IL13*, *TNFAIP3*, *TNIP1*, *IL1RN*, *HLA-C*, *APOE*, *VDR*, *IFN*, entre otros.

Inmunopatología. Se caracteriza por hiperproliferación de los queratinocitos con una anomalía en su diferenciación y desarrollo. Esta enfermedad tiene un claro componente autoinmune con activación de LsTCD4 e incremento, tanto en la dermis como en la epidermis, de DCs y Mø. Los LsTCD4 producen IL-2 e IFN- γ que inducen la hiperproliferación de queratinocitos. Simultáneamente hay una disminución en la piel de los LsTreg, fenómeno que ocurre cuando hay alteraciones de la molécula FOXP3(+).

Las placas eritematosas se deben a una proliferación exagerada de queratinocitos, (hiperqueratosis), infiltración linfocitaria y angiogénesis con expresión aumentada de moléculas como queratina-6-quitina, proteínas de choque térmico e ICAM-1. En el endotelio vascular de las áreas afectadas de la piel hay un incremento en la expresión de ICAM-1, selectina E y CD106 (ligando para la integrina VLA-4). La infiltración linfocitaria es tanto de LsTCD4 como de LsTCD8 activados, que expresan CD2 ligando para la integrina LFA-1 y receptor para la IL-2. Hay además, un abundante infiltrado de PMNs y presencia de Mø y DCs y un incremento local de CCR4, CCL20, CCL27 y RANTES que atraen Ls y CXCL8 (IL-8) quimioquina para PMNs.

La IL-23, cuya producción depende del efecto de la IL-17A es, en parte, responsable de la hiperplasia que se encuentra en las lesiones.

La simetría en la localización de las lesiones se debe a un componente neurológico. El estrés incrementa la actividad de la enfermedad. En las lesiones hay niveles altos de neuropéptidos P y VIP.

Manifestaciones clínicas. La enfermedad se presenta como placas rojas recubiertas de escamas, localizadas preferentemente en las superficies de extensión como codos y rodillas. En el 5% a 20% de

los pacientes hay manifestaciones extracutáneas, especialmente artritis (figura 47-2).

Tratamiento. En el tratamiento se emplea la fototerapia UVB, sola o asociada a psoralén y metotrexate e inmunosupresores sistémicos. Se empieza a evaluar el empleo de biofármacos. En 2010 la FDA aceptó el empleo de **ustekinumab**, que se une a la unidad p40 de las citoquinas IL-12 e IL-23. También se usa el **imunodone** un AcMc humanizado anti IgG4. El uso de la IL-10, una vez que las lesiones han sido controladas, ha resultado de gran utilidad para evitar recaídas. La FDA ha autorizado también el empleo de **efalizumab**, un AcMc humanizado contra LFA-1 α , y de agentes anti-TNF.

47-V AFECCIONES SISTÉMICAS CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Vasculitis. Producen en la piel múltiples manifestaciones como nódulos, pápulas, urticaria, petequias, equimosis, eritema, necrosis, ulceraciones, ampollas, pústulas, etc. Por lo general son de tipo sistémico. Su clasificación es compleja y no totalmente definida aún. Se estudian en detalle en el capítulo 44 relacionado con las afecciones cardiovasculares.



Figura 47-2. Lesiones eritematoescamosas características de psoriasis.

Lupus eritematoso sistémico. Ver Cap. 42.

Afecciones mucocutáneas

Eritema multiforme. Se manifiesta una semana después de diferentes estímulos antigénicos como enfermedades virales entre ellas el herpes simple. En la sangre se presentan títulos crecientes de Acs que producen el eritema por la formación de complejos inmunes que se precipitan en los capilares.

Síndrome de Stevens-Johnson. Es una lesión de fisiopatología similar a la anterior, pero que puede afectar las mucosas en un 10% de los casos. Es frecuente como reacción anormal a la ingestión de sulfas u otras drogas. Si no se trata oportunamente puede causar la muerte.

Necrolisis epidérmica. Afecta hasta el 30% de la piel, tiene una tasa de mortalidad del 25%. Se debe a una hiperactividad de los LsTCD8 ocasionada por medicamentos.

Micosis fungoide, síndrome de Zesary. Se estudia con mayor detalle en el **capítulo 29**, (proliferaciones malignas del sistema inmune). Se debe a proliferación anormal de LsTCD4, CLA+.

Escleroderma y dermatomiositis. Ver capítulos 44 y 53.

Afecciones infecciosas con componentes inmunológicos en la piel. La lepra, la leishmaniasis y varias micosis tienen componentes inmunológicos importantes. Se estudian en los **capítulos 20, 23 y 25**.

47-VI DERMATITIS DE CONTACTO

Es una afección debida a la activación de LsT en personas atópicas que reaccionan contra alérgenos cuando se ponen en contacto con la piel e inducen la producción de IL-23 por los queratinocitos. Esta citoquina activa la subpoblación de LsTh17 que, en asociación con la IL-22, promueve una reacción de hipersensibilidad. Se acompaña de una marcada

reducción de claudina-1, una de las moléculas indispensables para el adecuado funcionamiento de las uniones estrechas entre los queratinocitos (**ver capítulo 37**).

47-VII OTRAS AFECCIONES

Mastocitosis. Puede ser sistémica o estar circunscrita a la piel. Esta última forma puede ser localizada o difusa. En ocasiones se expresa como urticaria pigmentosa. La proliferación y acúmulo de Mas son mediados por una citoquina, el factor de crecimiento de los Mas, producida por los queratinocitos. No se sabe aún qué produce la activación de los queratinocitos.

Vitiligo. Es la afección despigmentante más frecuente que afecta al 0,5% de la población mundial. Se caracteriza por la pérdida de melanocitos por un mecanismo autoinmune con lo cual se generan parches de despigmentación en la piel y el cabello. Si hay alteraciones del gen *PTPN22* se acompaña de un mayor riesgo de sufrir otras afecciones autoinmunes como enfermedades de la tiroides, diabetes, psoriasis y artritis reumatoide. Su etiología es compleja y no está totalmente esclarecida. Se han identificado múltiples loci diferentes que se asocian con una mayor susceptibilidad a sufrir la afección, entre los cuales sobresalen *HLA-DQA1*, *HLA-DRB21* y genes no-HLA como *NLRP1*, *NALP1* y *TYR*.

Otras máculas hipopigmentadas. En el lupus discoide, lepra, sífilis y sarcoidosis se presentan máculas hipocrómicas fruto del daño inmunológico contra los melanocitos.

Lupus discoide. Es una entidad que afecta por igual a hombres y mujeres, en contraste con la predilección que presenta el lupus eritematoso sistémico por las mujeres.

LECTURAS RECOMENDADAS

*** **Ávalos-Díaz E, Herrera Esparza R.** Dermatological autoimmune diseases. Chapter 34. Autoimmunity from Bench to Bedside, Ana-

- ya JM, Yehuda Shoenfeld, Rojas-Villaragaaya J- M, Levy RA, Cervera R. Universidad del Rosario, Crea, Bogotá, 2013.
- *** **Lee LA, Dao KH.** The Skin and Rheumatic Diseases. Chapter 43. Kelley's Textbook of Rheumatology, Elsevier 2012.
 - ** **Eckert RL, et al.** Polycomb group proteins are regulators of keratinocyte function. *J Invest Dermatol* 131: 295-301, 2011.
 - ** **Ypoung MS, Horn EJ and Cather JC.** The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate to severe psoriasis patients. *Exp Rev Clin Immunol.* 7: 9-13, 2011.
 - ** **Mascia WR, et al.** Gene from psoriasis susceptibility locus primes the skin for inflammation. *Sci Tran Med* 8: 2, 2010.
 - ** **Yun WJ, et al.** Role of CD4, CD25, FOXP3 regulatory T cells in psoriasis. *Ann Dermatol.* 22: 397-403, 2010.
 - ** **Jin Y, et al.** Variant of *TYR* and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. *NEJM*, 362: 1686-7, 2010.
 - ** **Davis BR and Candotti F.** Mosaicism with queratina y el desarrollo de manchas de “confetti”). *Science* 330: 46.7, 2010.
 - ** **Rizzo HL, et al.** IL-23-Mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent from IL-17A. *J Immunol PubMed* Dec 20, 2010.
 - ** **Harr T, French LE.** Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphan et Rare Dis.* 5: 39. 2010.
 - ** **De Benedetto A, et al.** Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* PubMed, Dec 18, 2010.
 - ** **Tajeb A and Picardo M.** Vitiligo. *NEJM.* 360: 160-9, 2009.
 - ** **Paller AS, et al.** Etanercept- treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *NEJM:* 241-51, 2008.
 - * **Diaz LA.** Rituximab and penphigus. A therapeutic advance. *NEJM* 3578: 605-7, 2007.
 - ** **Jin Y, et al.** NALP1 in vitiligo. Associated multiple autoimmune diseases. *NEJM* 356: 1216-21, 2007.
- 47

*Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.*

48-I FIBROSIS PULMONAR

La fibrosis pulmonar es una afección que causa gran morbilidad. Se genera como consecuencia de procesos infecciosos, asma, cigarrillo, contaminantes aéreos, enfermedades autoinmunes e hipertensión pulmonar. El proceso inflamatorio destruye los neumocitos tipo I que, en condiciones normales, recubren el 95% de la superficie de los alvéolos pulmonares, células que son reemplazadas por neumocitos tipo II que inducen la proliferación de fibroblastos comprometiendo, en forma progresiva, la elasticidad pulmonar.

Las afecciones por reacciones inmunes anormales más frecuentes en el árbol respiratorio son la rinitis y el asma, que estudiamos en el capítulo 35. En el capítulo 21 estudiamos la importancia que las reacciones inmunes tienen en la fisiopatología de la tuberculosis pulmonar. Veremos en este las afecciones causadas por reacciones autoinmunes mediadas por auto-Ac, complejos inmunes y LTctx.

Síndrome de Hamman-Rich o neumonía intersticial aguda, una afección idiopática no muy bien caracterizada, en el cual hay algunos componentes inmunes.

Mecanismos de defensa. El árbol respiratorio está recubierto por una extensa superficie mucosa que separa el medio exterior del interior del organismo y cuyas características generales se estudiaron en el capítulo 2. El aire inhalado es muy rico en microorganismos y Ag vegetales, que son por lo general inmunogénicos pero poco patógenos. Los mecanismos inmunes de defensa se analizan en de-

talle en la sección 12-II del capítulo de inmunidad órganoespecífica.

48-II SÍNDROME DE GOODPASTURE

Es una enfermedad autoinmune producida por Acs dirigidos contra determinada región de la cadena $\alpha 3$ del colágeno IV presente en la membrana basal del pulmón y el riñón. Hay una predisposición genética.

La exposición a gases de hidrocarburos desempeña un papel importante en la etiología de la enfermedad. Las infecciones virales o estreptocócicas podrían estar igualmente implicadas. El mecanismo autoinmune se desencadena por la modificación de la membrana basal del alvéolo pulmonar que se hace antigénica y genera la producción de Acs que van a reaccionar con ella, y cruzadamente con la membrana basal del glomérulo renal, con la cual tiene cierta similitud antigénica. Los Acs que se producen y reaccionan con estas membranas basales activan el complemento, y en esta forma inducen la alteración tisular.

El daño pulmonar se manifiesta por hemoptisis debida a la destrucción progresiva de la arquitectura alveolar. En el riñón se presenta un cuadro de glomerulonefritis (figura 48-1).

Tanto en el pulmón como en el riñón es posible detectar depósitos lineales y uniformes de IgG y de factor C3 del complemento sobre la membrana basal, y no en grumos como ocurre en aquellas entidades producidas por depósitos de complejos inmunes.

El tratamiento se basa en la inmunosupresión y plasmaféresis para remover los Acs.

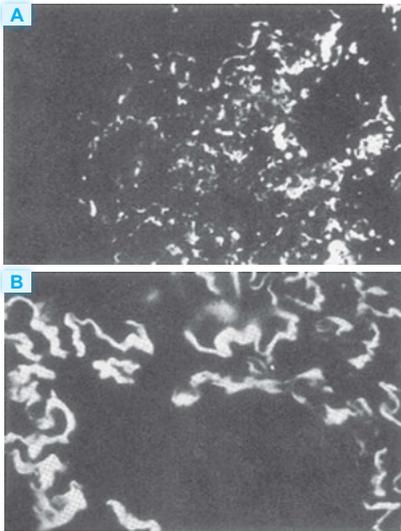


Figura 48-1. Síndrome de Goodpasture. A. Daño renal, glomerulonefritis aguda. B. Aspecto de la precipitación de IgG en forma lineal sobre la membrana basal del glomérulo.

48-III AFECCIONES POR COMPLEJOS INMUNES

El daño inducido por complejos inmunes, en enfermedades como la fibrosis pulmonar idiopática, el lupus eritematoso sistémico y el granuloma eosinofílico del pulmón, tiene lugar por la precipitación de estos complejos o su formación en el alvéolo con activación del complemento, lo que ocasiona acúmulo de PMNs y formación de depósitos de fibrina que pueden producir trombosis de capilares y hemorragia alveolar por necrosis del tejido que queda sin circulación.

El depósito de complejos inmunes podría ser el mecanismo básico desencadenante, pero sin que se haya podido establecer el factor antigénico precipitante. En el lavado bronquial se encuentran PMNs, Mø y LsT, tanto CD4 como CD8.

48-IV NEUMONITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA

Es una afección en la cual hay alveolitis ocasionada por reacción contra diferentes antígenos inhalados. La denominación de alveolitis alérgica extrínseca no es apropiada, ya que no hay una

acción de tipo alérgico, el nivel de IgE es normal y los agentes desencadenantes no son inocuos. Estos suelen ser patógenos para un porcentaje grande de las personas que están involucradas en actividades que las ponen en contacto con ellos. Unos son esporas de actinomicetos termofílicos, responsables de la enfermedad pulmonar de los granjeros, la bagazosis y el pulmón de los cultivadores de hongos. *Aspergillus clavatus*, en los trabajadores con malta, o a *Cryptostroma corticale*, que ocurre en quienes manipulan corteza de arce. En el síndrome producido en los criadores de aves, el Ag desencadenante parece corresponder a proteínas que se encuentran en las materias fecales de estas.

El hallazgo de anomalías inmunológicas caracterizadas por la producción de anticuerpos de las clases IgG e IgA, el depósito de complejos inmunes y la presencia de LTC8D8, hace aconsejable clasificar la entidad entre las producidas por reacciones de tipo III y IV. La inyección intradérmica de extractos de Ags produce una reacción intermedia, que se presenta entre cuatro y ocho horas después de la inoculación, y que se debe al **fenómeno de Arthus**, en el cual el Ag inyectado migra a la pared de los vasos sanguíneos en donde se encuentra con los Acs que de la circulación salen a buscar el Ag. En el sitio de encuentro se produce un proceso inflamatorio que genera vasculitis.

48-V SARCOIDOSIS

Es una enfermedad granulomatosa sistémica, que en el 90% de los casos cursa con compromiso pulmonar y en un 25% con afectación ocular expresada como uveítis anterior.

La incidencia varía según las zonas geográficas y la etnia: es más frecuente en el norte de Europa en donde se da en 40 de cada 100.000 habitantes y muy baja en Japón. Hay un predominio en la raza negra y es más frecuente en mujeres. Puede afectar en cualquier edad de la vida. Existen factores genéticos predisponentes. El factor ambiental no está esclarecido pero se sospecha que sea la presencia en el aire de partículas inorgánicas de diferente índole.

Inmunopatología. Se caracteriza por la formación de granulomas principalmente en el pulmón que se diferencian del granuloma tuberculoso

porque no se caseifican (figura 48-2). Se desarrollan como respuesta inmune contra un Ag externo aún no identificado. En ellos hay un predominio de LsTCD4 que interactúan con células presentadoras de Ags como DCs y Møs y que desencadenan una respuesta de tipo Th1. En la sangre periférica hay una marcada disminución de NKs y un aumento de LsTreg, responsables estos últimos, de una disminución relativa de la inmunidad celular caracterizada por anergia a las intradermoreacciones con tuberculina. En el suero de los pacientes se ha identificado una sustancia que inhibe la transformación de los Ls. Hay hipergammaglobulinemia policlonal como manifestación de inmunidad humoral.

Un 30% de los Ls presentes en las lesiones pulmonares son $\text{Ly}\delta$ sin que se haya logrado definir cuál es su función en esta enfermedad.

Puede acompañarse de producción de factor reumatoide y de Acs antinucleares. En el pulmón hay aumento importante de la IL-2. La relación entre LsTh1 y LsTreg en el pulmón es de 10 a 1, cuando en condiciones normales es solo de 0,2 a 1.

El tratamiento de la sarcoidosis se basa en la supresión de la respuesta inmune a base de corticosteroides e inmunosupresores como el metotrexate.

48-VI ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA, EPOC

Se la empieza a considerar como una afección con un componente autoinmune importante. Se caracteriza por disminución progresiva e irreversible de la ventilación pulmonar debida a bronquiolitis crónica, enfisema y taponamiento mucoso.

La enfermedad afecta a un 10% de la población mundial, porcentaje que en los fumadores puede llegar al 50%

Parece existir un componente genético, que cuando está presente, hace que el humo del cigarrillo se convierta en el principal factor de riesgo. El dióxido de azufre, el cadmio y otros contaminantes son otros posibles factores desencadenantes.

El humo del cigarrillo contiene más de 2.000 compuestos xenobióticos y una gran cantidad de radicales libres que afectan el endotelio respiratorio. Los productos derivados de este daño actúan como ligandos de los TLR2 y TLR4, que inician vías de señalización que conducen a la generación

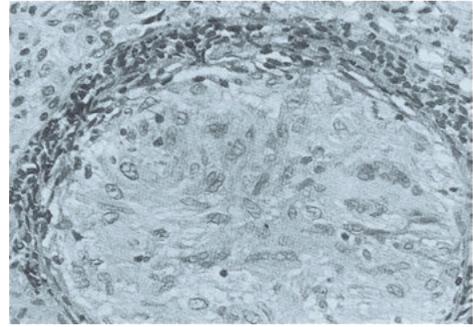


Figura 48-2. Granuloma de sarcoidosis. Linfocitos, células plasmáticas y mastocitos forman un anillo alrededor de un núcleo central de células epiteliales y macrófagos. No hay caseificación.

de mediadores de la inflamación. Estos a su vez activan los PMNs y Møs alveolares que liberan enzimas proteolíticas y radicales del oxígeno que incrementan el daño tisular.

El esclarecimiento de cómo funcionan los PMNs en el pulmón de los fumadores está facilitando la comprensión de la fisiopatología del daño pulmonar en los pacientes con EPOC, a la vez que está abriendo puertas para el desarrollo de nuevos tratamientos. Los PMNs son esenciales en la respuesta inflamatoria contra las infecciones, y son atraídos por tres factores producidos por las células epiteliales del pulmón: LTA4H, CXCL8 y LTB4. Una vez controlados los procesos infecciosos el LTH4H degrada el péptido quimioatrayente de los PMNs e interrumpe el proceso inflamatorio. En los fumadores no hay degradación de ese péptido por lo cual el proceso inflamatorio se perpetúa (figura 48-3).

Además, en uno de cada tres a cinco mil anglosajones se presenta una deficiencia de antitripsina alfa que incrementa el riesgo de desarrollar EPOC. La antitripsina es un potente inhibidor de la elastasa de los PMNs. Fármacos que degraden el péptido quimioatrayente de los PMNs o que ayuden a inhibir su elastasa se muestran promisorios en el tratamiento de la EPOC, afección en la cual los esteroides, a pesar de ser tan buenos antiinflamatorios, no actúan porque prolongan la vida útil de los PMNs.

Varias de las moléculas generadas en el daño tisular pulmonar son captadas por las DCs y llevadas a los ganglios mediastinales en donde, por medio de



Figura 48-3. Daño pulmonar producido por el cigarrillo. El tabaco genera procesos inflamatorios en la mucosa respiratoria y desactiva la enzima hidrolasa del leucotrieno A4 (LTA4H) que en condiciones normales desactiva los PMNs que hayan sido activados por infecciones o irritantes de la mucosa, frenando así el proceso inflamatorio.

moléculas HLA-I, son presentadas a los LsTCD8, células que se encuentran en abundancia en los pulmones de pacientes con EPOC. Parece que estos Ls incrementan el daño tisular porque inducen apoptosis de células de la mucosa respiratoria. Hay además abundancia de LsTCD4 productores de citoquinas proinflamatorias. Por otra parte las células epiteliales producen el factor transformador del crecimiento, TGFβ que estimula la producción de fibroblastos y estos al ser activados generan fibrosis.

El proceso inflamatorio de la EPOC difiere del que ocurre en el asma por la ausencia de infiltrado eosinofílico.

Varios investigadores interpretan este conjunto de hallazgos como evidencias indirectas de que la EPOC sea una afección autoinmune.

Tratamiento. Es indispensable la suspensión del cigarrillo, no sirven los esteroides pero sí, un poco, los β2-agonistas inhalados. Se experimenta el empleo de inhibidores de la 5-lipooxigenasa, de antagonistas de los CXCR2, de inhibidores de citoquinas, proteasas y elastasas.

48-VII VASCULITIS

Muchas de las vasculitis afectan el pulmón. Se estudian en el capítulo 51. Recordemos que además

varias de las afecciones autoinmunes sistémicas incluyen en su inmunopatología fenómenos de vasculitis como ocurre en AR y LES.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Sweiss NJ, Baughman RP.** Sarcoidosis. Chapter 117, Kelley's Textbook of Rheumatology, ninth edition, Isevier-Saunders, 2013.
- ** **Barnes PJ.** Neutrophils find smoke attractive. Science, 330: 40-1, 2010.
- ** **Grunewald J.** Review: role of genetics in susceptibility and outcome of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 31: 380-9, 2010.
- ** **Lazar Ca, Culver DA.** Treatment of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 31: 501-18, 2010.
- ** **Salant D.** Goodpasture Disease-new secrets revealed NEJM 363: 388-54, 2010.
- ** **Zissel G, Prasse A, Müller-Quemheim J.** Immunologic response of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 4: 3980-403, 2010.
- *** **Anuzzi MC, Rybicki BA and Teirstein AS.** Sarcoidosis, (review article). NEJM. 357: 2153-65, 2008.

Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.

49-I CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL TRACTO DIGESTIVO

Dos sistemas esenciales para la vida, el digestivo y el respiratorio, que nos proporcionan oxígeno y nutrientes, son paradójicamente la puerta de entrada de la mayor parte de los agentes patógenos que ocasionan una tercera parte de las muertes que ocurren anualmente en el mundo.

Estos sistemas han tenido que evolucionar para cumplir una segunda función de gran importancia, la de defensa inmune contra las infecciones.

Veremos cómo todas las células del sistema inmune y casi todas las citoquinas y quimioquinas intervienen en los procesos de defensa del tracto digestivo.

Por la vía oral llegan al tracto digestivo Ags presentes en los alimentos y en los microorganismos patógenos. Contra estos últimos se inicia una defensa activa para evitar que penetren a los tejidos y, si lo hacen, tratar de destruirlos (figura 49-1). Están presentes Ags de la flora comensal o normal, contra los cuales se inicia una respuesta local que puede inducir tolerancia si son de microorganismos no patógenos. En la sección 12-III del capítulo de inmunidad órgano-específica se revisan las características de la respuesta inmune del tracto digestivo. Aconsejamos revisarla para una mejor comprensión de las afecciones autoinmunes que lo afectan.

Recordemos que el intestino del adulto está colonizado por 10 a 100 billones de bacterias. En el recién nacido, el endotelio es permeable a proteínas lo que permite la sensibilización del individuo atópico a proteínas extrañas.

Las células endoteliales tienen receptores para neuropéptidos, hormonas y mediadores de la in-

flamación que modifican su funcionalidad y les permiten responder en los procesos locales de inflamación. Secretan IL-7 e IL-15 que ayudan a la activación y supervivencia de los Ls intraepiteliales.

Las glándulas salivales, gástricas e intestinales secretan factores que evitan la adherencia de algunos patógenos, destruyen otros, extraen las moléculas antigénicas de algunos y antagonizan las toxinas producidas por los gramnegativos.

La interacción entre el epitelio, diferentes subpoblaciones de linfocitos, los sistemas nervioso y endocrino y la musculatura lisa asegura la defensa contra los innumerables patógenos que llegan por vía oral.

49-II ENFERMEDADES DE LA CAVIDAD ORAL

En la boca se presentan las dos enfermedades infecciosas más comunes, las caries y la enfermedad periodontal.

49-II-A CARIES DENTAL

La Organización Mundial de la Salud considera que esta enfermedad constituye un gran problema de salud pública que amerita el pronto desarrollo de una vacuna. Afecta de un 60% a un 90% de la población. Son producidas por un germen poco patógeno, el *Streptococcus mutans*, que por acción de la glucosiltransferasa convierte la sucrosa en polímeros de glucosa que se adhieren a la superficie de los dientes, producen ácido láctico que disuelve el esmalte y la dentina lo que da origen a las caries dentales.

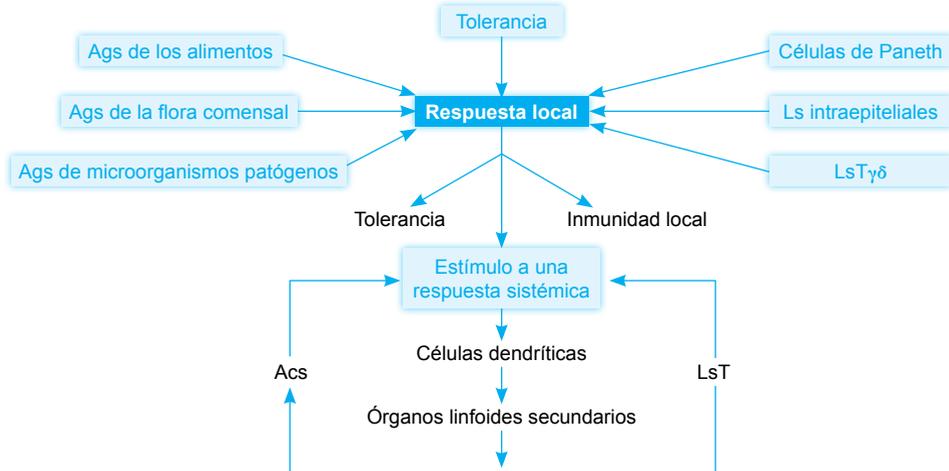


Figura 49-1. Por vía oral llegan Ags de los alimentos y microorganismos patógenos. La flora comensal normal es ignorada o se genera tolerancia hacia ella. En la respuesta inmune local contra patógenos participan varios mecanismos: producción de péptidos antimicrobianos por parte de las células de Paneth; secreción de Acs de la clase IgA y reconocimiento de inmunógenos proteicos por LsT intraepiteliales y no proteicos por Lsγδ.

49-II-B ENFERMEDAD PERIODONTAL DEL ADULTO

La caída de los dientes que ocurre en la vejez se debe por lo general a la periodontitis crónica, enfermedad de origen microbiano producida por gérmenes anaerobios que forman en las encías acúmulos conocidos como placas (figura 49-2).

La saliva es rica en anticuerpos de la clase IgA, lisozima y diferentes moléculas que pueden bloquear los receptores de las dos bacterias con lo que

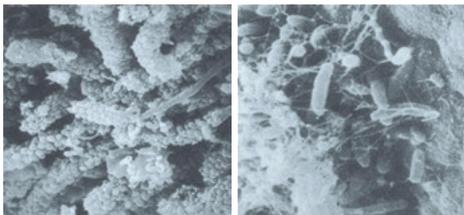


Figura 49-2. Placa en la enfermedad periodontal. Microscopía electrónica de barrido. A la izquierda, asociación de formas bacterianas cocoides y filamentosas que forman las estructuras llamadas "mazorcas de maíz". A la derecha, las llamadas "bacterias de avanzada" o pioneras en la formación de la placa. Cortesía del Dr. A. Carrasi, Milán, Italia. Scanning Microscopy; 2: 1129, 1988.

dificultan el que se adhieran y formen placas. Pero si estas se forman, se inicia una serie de alteraciones inflamatorias locales. Se ha logrado detectar una actividad de inmunidad celular lenta pero progresiva, que por la producción de linfoquinas (una de las cuales es activa el osteoclasto) erosiona el hueso alveolar y daña el ligamento periodontal. No se sabe aún la razón por la cual esta respuesta inmune inicial contra la formación de la placa periodontal da lugar, no a un mecanismo de defensa que logre controlar la infección, sino a un proceso de inflamación crónica que destruye lenta y progresivamente el tejido periodontal.

49-III ENFERMEDADES DEL ESTÓMAGO

Anemia perniciosa

Es una enfermedad autoinmune humoral en la cual se generan anticuerpos contra el factor intrínseco y contra las células parietales del estómago, que interfieren con la absorción de vitamina B₁₂ en el intestino. Esta respuesta inmune anormal genera una anemia megaloblástica como consecuencia de la falta de absorción de la vitamina B₁₂ por ausencia de la sustancia indispensable para su absorción, llamada factor intrínseco, que es producido normalmente por la mucosa gástrica.

La anemia perniciosa se asocia frecuentemente a otras enfermedades de carácter inmunológico como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, hipogammaglobulinemia y el vitiligo.

Tanto en el plasma como en el jugo gástrico de los pacientes se detectan los Acs dirigidos contra el factor intrínseco.

49-IV RESPUESTA INMUNE EN EL INTESTINO

Se estudia en detalle en el capítulo 12, sección 12- III. Todo el arsenal celular y molecular del sistema inmune participa en la defensa contra patógenos que lleguen por vía oral. La primera línea de defensa está constituida por componentes de la inmunidad innata como epitelio, mucus, peristaltismo, enzimas proteolíticas, cambios de pH, lactoferrina, lisozima, etc. Las células de **Paneth**, ubicadas en la base de las criptas de Lieberkühn, almacenan en su citoplasma gránulos preformados de **defensinas** conocidas como **criptidinas**, que son secretadas ante la presencia de patógenos (figura 49-3).

Las células endoteliales de los **sinusoides hepáticos** capturan los Ags que ingresan por el intestino y llegan al hígado por la vena porta. Al capturarlos y producir citoquinas inmunosupresoras evitan que estos activen el sistema específico de

inmunidad, generando así tolerancia contra ellos (ver 12-VIII y figura 49-3). La inmunidad adquirida está a cargo del GALT que es un rico sistema linfóide intestinal. Un metro lineal de intestino contiene 10^{10} Ls, más que cualquier otro tejido no linfóide del organismo. Los L se encuentran en forma libre en la lámina propia y la submucosa, entre las células epiteliales y en forma agregada en las amígdalas, glándulas salivales y placas de Peyer. Estas últimas están ubicadas principalmente en el íleon terminal y están integradas básicamente por LsTCD4 y DCs.

Flora microbiana intestinal

La mayoría de estos microorganismos que colonizan el tubo digestivo son comensales, algunos simbióticos y unos pocos patógenos. La flora microbiana es abundante en el colon y escasa en el intestino delgado.

La flora microbiana del intestino está compuesta por 10^{13} a 10^{14} microorganismos cuyo genoma combinado, conocido como microbioma, contiene 100 veces más genes que el genoma humano. Algunos de estos generan una diversidad de enzimas que ayudan a la digestión de glucanos y a la síntesis de aminoácidos y vitaminas.

Esta flora está dominada por bacteroides y firmicutes, bacterias que contribuyen a la diges-

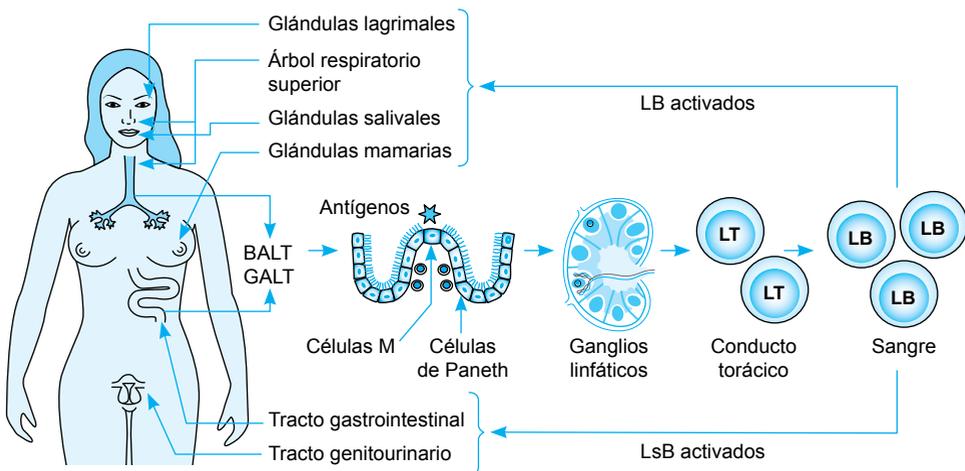


Figura 49-3. Producción de anticuerpos IgA. Los Ags capturados en las mucosas son llevados por DCs a los ganglios regionales en donde activan a los LsB que salen a la circulación y van a localizarse en mucosas y glándulas de diferentes territorios en donde se transforman en células plasmáticas productoras de IgA.

tión de polisacáridos comunes en la dieta del ser humano son ricos en estructuras de xilán, pectina y arabinosa para cuya digestión nuestro intestino carece de las enzimas necesarias.

“Los habitantes de nuestro organismo son socios de nuestro desarrollo” afirma Cani.

Los baipases para el tratamiento de la obesidad modifican la flora intestinal e inducen cambios en el metabolismo de glúcidos.

Algunos microorganismos que llegan por vía digestiva entran a los tejidos a través de las células M (ver 9-III-C). Otros, como las salmonelas, son capturados por las DCs que emiten prolongaciones que se intercalan entre células epiteliales de las mucosas para explorar, a manera de periscopios, la luz intestinal.

La acción defensiva del intestino recibe la ayuda de cepas no patógenas de salmonelas, que secretan factores para impedir que contra la flora comensal se produzcan citoquinas proinflamatorias.

Las bacterias patógenas inyectan a los Mø proteínas que frenan su capacidad fagocítica. Otras degradan la IκB liberando la molécula NK-κB, que al llegar al núcleo de las células intestinales genera la producción de TNF e IL-8, citoquinas que inducen un proceso inflamatorio.

El colon es un biorreactor en donde *Bacteroides thetaiotaomicron* digiere los polisacáridos para obtener monosacáridos útiles para el hospedero.

49-V ENFERMEDADES DEL INTESTINO

49-V-A ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL INTESTINO

Bajo esta denominación se conocen la **enfermedad de Crohn** y la **colitis ulcerativa** que son dos afecciones inflamatorias crónicas y progresivas que se generan por una respuesta inflamatoria inadecuada. Varios millones de personas sufren de estas enfermedades. Se acompañan de un mayor riesgo de desarrollar cáncer. Se presentan en individuos genéticamente susceptibles. Son poligénicas e intervienen factores ambientales.

En estas afecciones hay una marcada infiltración en la lámina propia del intestino de PMNs, Mø, DCs, NKs y Ls T y B. Recientemente se ha

encontrado que en este par de afecciones es frecuente la presencia de autofagia. (Ver 16-V).

49-V-B ENFERMEDAD DE CROHN

Es un proceso inflamatorio crónico con infiltración celular de la mucosa y de la submucosa del íleo. No está claro aún si el proceso se inicia por una reacción contra un determinado Ag o representa una falla en la regulación de la respuesta inmune. Se presenta en una de cada 1.000 personas. La afección es más grave en fumadores. En las últimas décadas ha habido un incremento en la incidencia que podría estar relacionado con la erradicación de los helmintos. Así mismo se ha sugerido la participación del *M. paratuberculosis* en su origen.

Hay una concordancia del 50% al 75% en gemelos idénticos.

En esta afección ha habido importantes avances en la definición de la susceptibilidad genética. Gracias a los estudios de mapeo genómico, se han detectado más de 50 genes cuyos polimorfismos están implicados en la enfermedad. Sobresalen, además del HLA, polimorfismos en genes tales como *ATG16L1*, *IRGM*, *NOD2* y *IL23R* se asocian con la enfermedad

Mutaciones en el gen del receptor intracelular *NOD2*, que participa en la regulación de la producción de criptidinas, incrementan en 40 veces la susceptibilidad a sufrir la afección. Hay fenómenos de autofagia implicados en el desarrollo de la afección y mediados por el gen *ATG16L1*. También están involucrados los genes *ITLN1*, *IL10* y *ARPC2* que participan en la regulación del funcionamiento del epitelio intestinal. Suele haber alteraciones en genes que se relacionan con una mayor susceptibilidad a afecciones autoinmunes como diabetes tipo 1, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes tiroideas.

La enfermedad afecta el íleo y el ciego. Puede dar origen a la formación de fistulas. Se inicia por una respuesta exagerada contra algunas bacterias comensales de la flora intestinal, en un terreno genéticamente predisuesto.

Para su tratamiento se ha evaluado una serie de antagonistas de diferentes citoquinas o de sus receptores como un AcMc, **infiximab** (Remicade®) que actúa antagonizando el FNT, el **natalizumab**

que actúa bloqueando las integrinas para disminuir el ingreso de PMNs al intestino. En la actualidad está en evaluación un AcMc contra la IL-12, tratamiento que induce apoptosis de los LsT activados por los Ags bacterianos.

Se estudia la posibilidad de emplear **lipoxín** y **resolvinas**, moléculas que participan en la homeostasis de la respuesta inmune del intestino.

49-V-C COLITIS ULCERATIVA

Es un proceso inflamatorio del colon que se caracteriza por la presencia de un infiltrado de Ls, células plasmáticas y Eos y por la formación de granulomas en la mucosa.

La concordancia en gemelos idénticos es menor que en la enfermedad de Crohn. Participan varios genes, entre ellos *IL10* y *ARPC2* que controlan el funcionamiento del epitelio intestinal, así como el *ECMI* de la ubiquitina.

Se sospecha que la causa sean agentes infecciosos, como *Yersinia enterocolitica* y cepas de *E. coli* 014 que, sin ser patógenas, inducirían la producción de Acs que, bajo ciertas condiciones de predisposición genética, reaccionarían en forma cruzada con Ags de la mucosa del colon. Aun en el caso de que un factor infeccioso sea el directo responsable, la respuesta inmune anormal o exagerada, ante la acción de este agente patógeno, parece tener un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.

En favor de los fenómenos inmunológicos en esta entidad está la frecuente ocurrencia de manifestaciones asociadas, como artritis, espondilitis anquilosante, uveítis, eritema nodoso y hepatitis crónica activa. Hay un marcado incremento de IL-17 y citoquinas Th2.

49-VI ENFERMEDAD CELÍACA O ENTEROPATÍA POR GLUTEN

Es una enfermedad autoinmune desencadenada por la ingestión de alimentos a base de granos que contengan gluten, como trigo, avena o cebada, en personas con predisposición genética. Afecta al 1% de la población general pero en los últimos 30 años se ha presentado un aumento en la incidencia que se duplica cada 15 años. Sin embargo existen importantes diferencias geográficas no explicadas

completamente. Es igualmente una enfermedad poligénica y medio ambiente, en donde el disparador es el gluten. El 20% de los casos se da en adultos de más de 60 años y el 50% son asintomáticos.

Hay alteraciones en las uniones estrechas de las células epiteliales del intestino que modifican la permeabilidad del intestino que normalmente está regulada por una proteína conocida como **zonulin**. Este cambio permite el ingreso de la gliadina que conduce a la infiltración de la mucosa intestinal por linfocitos CD8 y CD4, hipertrofia de las criptas y atrofia de las vellosidades que ocasiona malabsorción y diarrea. La enzima transglutaminasa, que se encuentra en las capas subepiteliales del intestino, deamina los residuos glutamínicos de gliadina, generando péptidos que son presentados por las moléculas HLA-DQ2 y DQ8 a los LsT con lo cual se inicia la respuesta inmune patológica.

En el plasma de estos pacientes es posible detectar títulos altos de Acs contra el gluten, contra proteínas de la leche y contra la ovoalbúmina, pero los más característicos son los Acs-IgA antiendosomales. La prueba diagnóstica más importante es la biopsia de mucosa intestinal.

Existe una curiosa correlación con una afección herpética de la piel. Un buen número de pacientes con dermatitis herpetiforme desarrollan simultáneamente cuadros de enfermedad celíaca, que por lo general responden a la dieta libre de gluten.

49-VII ENFERMEDADES SISTÉMICAS CON MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

Las vasculitis. Las enfermedades ampollas de la piel, las reacciones alérgicas a fármacos y las infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos suelen acompañarse de diferentes manifestaciones en la mucosa oral.

Síndrome de Sjögren. Es una afección en la cual hay una marcada afectación de las glándulas salivales y lagrimales. Se estudia en el capítulo 42.

Esclerosis sistémica progresiva. La entidad fue estudiada en el capítulo 44. La infiltración con colágeno de la submucosa da rigidez a esta estructura y afecta la capacidad de absorción lo que conduce a desnutrición por mala absorción.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Cani PD.** The gut microbiota manages host metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 10: 74-76, 2014.
- *** **Parra-Medina R, Cherniavsky AC.** Celiac Disease, Chapter 33, Autoimmunity from Bench to Bedside, Anaya JM, Yehuda Shoenfeld, Rojas-Villaragaaya J-M, Levy RA, Cervera R. Universidad del Rosario, Crea, Bogotá, 2013.
- *** **Wollheim FA and Ronneberger M.** Inflammatory Bowel Disease, pages 1254-61, Chapter 78, Kelley's Textbook of Rheumatology, Elsevier- Saunders, 2013.
- ** **Cominelli F.** Inhibition of leukocyte Trafficking in Inflammatory Bowel Disease. *NEJM*, 369: 775-6, 2013.
- *** **El-Serag HB.** Hepatocellular Carcinoma, *NEJM*, 365: 1118-27, 2011.
- ** **Hill DA and Artis D.** Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Ann Rev Immunol* 28: 623-67, 2010.
- *** **Kaser A, Zeissig S and Blumberg RS.** Inflammatory bowel disease. *Ann Rev Immunol.* 28:573-621, 2010.
- ** **Manicassamy S, et al.** Activation of β -catenin in dendritic cells regulates immunity versus tolerance in the intestine. *Science* 329: 849-52, 2010.
- *** **Abraham C and Cho JH.** Inflammatory bowel disease. *NEJM*, 361: 2066-78, 2009.
- *** **Round JL and Mazmanian SK.** The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 9: 313-22, 2009.
- *** **Clevers H.** Inflammatory bowel disease, stress, and the endoplasmic reticulum. *NEJM*, 360: 726-7, 2009.
- *** **Klionsky DJ.** Crohn's disease, autophagy, and the Paneth cell. *NEJM*, 360: 1785-6, 2009.
- *** **Hecht GA.** Inflammatory bowel disease. *NEJM*, 358: 528-30, 2008.
- *** **The Gut Inner Tube of Life.** *Science*, special number, 307: March 25, 2005.

Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.

El hígado es un órgano con características y funciones muy especiales en los procesos de defensa inmune. Se estudia en detalle en el capítulo 12. A él llegan por la circulación portal un número importante de microorganismos y de antígenos extraños que traspasan la mucosa intestinal. En él se desarrollan procesos de tolerancia a los antígenos inocuos provenientes de los alimentos, y se identifican los potencialmente peligrosos para degradarlos. El hígado es rico en Ls, 50% de los cuales son NKs y un 8% corresponden a un subgrupo especial conocido como **células de Ito** (estrelladas hepáticas, o lipocitos hepáticos), que se ubican en los espacios de Disse y que participan en el desarrollo de fibrosis y de cirrosis. Las células de Kupffer, derivadas de los monocitos, cumplen un papel importante en la captura y destrucción de microorganismos que lleguen por la circulación portal. Las DCs, capturan y presentan a los LsT diferentes agentes infecciosos, como por ejemplo, virus de la hepatitis A, e inducen una respuesta que por lo general es esterilizante contra este virus. No obstante, otras infecciones de importancia epidemiológica logran persistir en el hígado, ellas son las hepatitis virales B y C y la malaria por *Plasmodium vivax*.

Los trasplantes alogénicos de hígado son mejor tolerados que los de riñón. Es un órgano en el cual son frecuentes las metástasis de cáncer de seno y de pulmón. Todos estos hechos indican que el hígado maneja la tolerancia inmunológica en forma diferente a como lo hacen los demás órganos.

50-I HEPATITIS POR VIRUS A

De los diferentes virus que producen hepatitis, éste, el de la hepatitis A es el más benigno. No pro-

duce enfermedad hepática crónica ni genera portadores sanos. La defensa inmune contra él es eficaz y casi en la totalidad de los casos logra erradicarlo, especialmente con la producción de anticuerpos contra el Ag HL-AG.

La IgG comercial tiene efecto protector contra la hepatitis y es útil como medida profiláctica en los contactos.

50-II HEPATITIS POR VIRUS B

La hepatitis B con la hepatitis C, que veremos más adelante, es una de las causas de hepatitis crónica y del 50% de los 500.000 casos de hepatomas que ocurren cada año. La B es producida por un hepadnavirus tipo DNA. Desde el punto de vista inmunológico, se detectan en el virus tres tipos de Ags diferentes, a saber:

- El Ag del núcleo del virus, o HBc, contra el cual se producen Acs clase IgM y que aparecen en el suero en la fase aguda de la enfermedad, para ser reemplazados por Acs IgG en la fase de convalecencia a medida que desaparece o disminuye el Ag.
- El Ag de superficie o HBs, se encuentra en la cobertura del virus y se puede identificar en el suero, desde el período tardío de la incubación hasta los seis meses. Los Acs tipo IgG contra este Ag aparecen en el período de convalecencia a medida que desaparece el Ag.
- El Ag relacionado con la presencia de las partículas Dane o HBe. Su cuantificación es importante para predecir cuáles de los pacientes que sufren una hepatitis por virus B van a desarrollar enfermedad hepática crónica.

Inmunopatología. Hay fenómenos llamativos: la enfermedad es muy leve o se manifiesta subclínicamente en las personas con inmunodeficiencia moderada. Esto indica la poca patogenicidad intrínseca del virus.

La lesión hepática producida por el virus se debe a la respuesta inmune contra el hepatocito alterado en su membrana celular por la infección viral.

Los Acs que se originan durante una infección por virus B no pueden atacar directamente al virus que está en la célula, pero la impiden penetrar a las células vecinas. Cuando esto ocurre, la hepatitis es leve y se controla rápidamente.

Cuando la respuesta inmune contra las células afectadas por el virus es intensa y de tipo celular, se produce la necrosis difusa de las células hepáticas que puede llevar a la muerte.

La incidencia de portadores sanos del virus de la hepatitis B es del 1%.

En resumen, una respuesta inmune adecuada cura la enfermedad, una respuesta débil produce portadores sanos, una agresiva da lugar a la aparición de la forma clínica de la hepatitis B y de sus posibles complicaciones que pueden incluir la muerte.

Los complejos inmunes que se forman durante el curso de la enfermedad, por los Acs dirigidos contra los Acs del virus, entran en la circulación y son los responsables de las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis. Su precipitación en piel, articulaciones o riñones da lugar a la aparición de vasculitis, eritema, manifestaciones articulares y, en formas más graves, al daño renal. Estas manifestaciones clínicas recuerdan la enfermedad del suero. Es frecuente la asociación con la poliarteritis nodosa.

El virus B produce frecuentemente hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular que causa en el mundo un millón de muertes al año.

La profilaxis activa de la hepatitis B se hace con la vacuna; la pasiva, para proteger contactos, con el empleo de inmunoglobulina específica.

En la terapia de las formas crónicas se emplean IFN- α y un análogo de nucleósidos, la **lamivudina**.

50-III HEPATITIS C

Se transmite por transfusiones de sangre contaminada. Se calcula que en el mundo hay unos 170 millones de infectados por este virus, que es de tipo RNA y que se caracteriza por producir infec-

ción persistente en casi la totalidad de los infectados. Es responsable del 28% de los casos de cirrosis y del 26% de los cáncer de hígado y es responsable de unas 500,000 muertes cada año. Además causa alteraciones extrahepáticas como crioglobulinemia, linfoma no Hodgkin, resistencia a la insulina que puede conducir a diabetes tipo2, poliarteritis y cambios neuropsiquiátricos. El virus ha desarrollado varias estrategias para evadir la respuesta del sistema inmune, una de las cuales es deprimir en las DCs la capacidad de generar IL-12 y estimular la producción de IL-10. Polimorfismos en el gen IL-28B afectan el curso de la enfermedad.

El tratamiento a base de IFN- α y de un antiviral oral, después de un año, logra disminuir o eliminar el virus, en el 50% de los pacientes. Evaluaciones recientes de tratamientos con moléculas que estimulan los TLR 7 y 9 muestran resultados más favorables. Están en proceso de certificación por la FDA (*Food and Drug Administration*) dos inhibidores del proteosoma, telaprevir, y boceprevir. En evaluaciones fase II, Ladipasvir y Sofosbuvir ha demostrado excelentes resultados.

50-IV OTRAS HEPATITIS

Hepatitis E. Descrita por primera vez en 1980, es una afección leve, pero que en embarazadas tiene una mortalidad de hasta el 20%. En pacientes con inmunodeficiencias o en trasplantados puede generar una hepatitis crónica y en el 10% de los casos llegar a una cirrosis. Los Acs contra el virus E protegen del desarrollo de una hepatitis. El empleo de ribavirin controla el virus en cerca del 80% de los casos.

Hepatitis G. Es producida por un virus RNA que se transmite por vía parenteral y que se encuentra en el 20% de los drogadictos. Tiene la peculiar característica de evitar, al menos parcialmente, el ataque del virus del sida a las CD4.

50-V CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Es una enfermedad crónica con colestasis intrahepática progresiva, causada por inflamación periportal que produce destrucción autoinmune de los canalículos intrahepáticos, lo cual puede conducir

a falla hepática. Afecta primordialmente a las mujeres después de la quinta década de vida.

Recientemente se ha descrito una asociación con variantes genéticas en los loci IL12A e IL12RB2 lo cual hace pensar que la IL-12 juega un papel importante en la inmunopatogénesis de la afección.

En más del 90% de los casos se encuentran en la sangre **Acs antimitocondriales** que pueden aparecer años antes de las manifestaciones clínicas y que están dirigidos contra la subunidad E2 del complejo de la deshidrogenasa pirúvica. Igualmente, hay un incremento del nivel de fosfatasa alcalina.

La incidencia varía de 40 a 400 casos por millón de habitantes de acuerdo con el área geográfica; la de mayor incidencia es la del Norte de Europa. Hay una correlación del 60% en gemelos monocigóticos.

Se han descrito fenómenos inmunes de tipo humoral, celular y de complejos inmunes. La sospecha de que la enfermedad sea autoinmune se refuerza por la presencia concomitante de artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren o esclerosis sistémica. Las células de los conductos biliares son destruidas por LsTctx, cuyo número se incrementa hasta en 10 veces en el hígado.

Clínicamente es notoria la fatiga crónica que puede ser de tal magnitud que se convierta en incapacitante. Otra manifestación frecuente y muy molesta es el prurito, que puede mejorarse con el uso de **colestiramina** (Coledtipol[®]). Un diagnóstico temprano permite instaurar, con muy buena probabilidad de éxito, el tratamiento indicado que es a base de **ácido ursodeoxicólico**, que suele detener el curso de la enfermedad. Inmunosupresores, como la azatioprina, pueden también ser útiles.

50-VI INDUCCIÓN DE DAÑO IMNUNOLÓGICO POR HALOTANO

Este anestésico, cuyo empleo es decreciente, puede producir en algunas personas problemas hepáticos

cuando se usa por segunda vez. Parece que en alguna forma altera el hepatocito, lo hace antigénico, y una nueva administración activa una respuesta de inmunidad celular responsable de la hepatitis que se genera en el postoperatorio de algunos pacientes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Negro F.** HCV causes systemic disorders that can be cured. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepat.* 11: 77-8, 2014.
- ** **Kamar N et al.** Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients. *NEJM.* 370: 1111-20, 2014.
- ** **Hoofnagle JH and Sherker AH.** Therapy for Hepatitis C – The Cost of Success. *NEJM:* 370: 1552-3, 2014.
- *** **Ferreira Solari N, Chernavsky AC.** Autoimmune Hepatitis, chapter 31, Autoimmunity from Bench to Bedside, Amaya-Amaya J, Yehuda Shoenfeld, Rojas-Villaragaaya J-M, Levy RA, Cervera R. Universidad del Rosario, Crea, Bogotá, 2013.
- *** **Shi TY, Zhang FC.** Role of autoimmunity in primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 18: 7141-48, 2012.
- *** **Wherry EJ and Klennerman P.** Immune Responses to Persistent Viruses. Chapter 20, *The Immune Response to Infection*, Kaufmann B, Rouse BT and Sacks DL, AMS Press, Washington DC. 2011.
- ** **Wapner J.** Gene variant affect hepatitis C treatment, but link is elusive. *Science*, 330: 379, 2010.
- *** **Alatrakchi N and Koziel M.** Regulatory T cells and liver disease *J. Viral Hepat.* 16: 223-29, 2009
- *** **Kaplan MM and Gerhwin ME.** Primary biliary cirrhosis, (Review article). *NEJM* 353: 1261-73, 2005.

*Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.*

51-I ENFERMEDAD REUMÁTICA DEL CORAZÓN

La fiebre reumática es una afección infecciosa con un importante componente de reacciones autoinmunes. Se manifiesta por compromiso articular, cardíaco o neurológico central, precedido por una infección faríngea por estreptococo beta-hemolítico grupo A (*Streptococcus pyogenes*).

La inmunopatología de la entidad es un claro ejemplo de mimetismo molecular en la cual los Acs producidos contra la proteína M de la mencionada especie de estreptococo, reaccionan cruzadamente con varios autoantígenos como el ácido hialurónico de la membrana sinovial de las articulaciones, proteínas del endocardio, miocardio y epicardio, y con Acs de la musculatura estriada, cartilago y componentes del glomérulo renal.

Los cuerpos de Aschoff, tan característicos de la miocarditis reumática, son granulomas que reflejan un mecanismo inmunológico activo en el miocardio

51-II BLOQUEO CARDÍACO CONGÉNITO

Es una curiosa enfermedad, caracterizada por disminución o interrupción de la transmisión de señales eléctricas entre las cámaras superiores e inferiores del corazón, que puede ser completo y llevar al recién nacido a la insuficiencia cardíaca e inclusive a la muerte. Se debe a Acs IgG, que reconocen la ribonucleoproteína Ro (anticuerpos anti-Ro), que obran específicamente contra las fibras de Purkinje y que se originan en la madre y traspasan la placenta. Pasados los primeros seis meses de vida la entidad desaparece al ser catabolizados todos los Acs que el recién nacido recibió de la madre. Hace

parte del lupus neonatal, y puede aparecer en hijos de madres con síndrome de Sjögren o lupus eritematoso sistémico (LES).

51-III OTRAS AFECCIONES CARDÍACAS CON COMPONENTE AUTOINMUNE

51-III-A MIOCARDITIS

Las miocarditis se relacionan con infecciones, productos tóxicos y mecanismos autoinmunes. En la clínica se observan frecuentemente complicaciones miocárdicas en infecciones virales como Coxsackie B, sarampión, paperas e influenza. Las infecciones virales inducen modificaciones en los Acs del miocardio, lo que genera una respuesta autoinmune. La producción de auto-Acs se acompaña de la generación de citoquinas proinflamatorias y de disminución en la actividad de los LsTreg.

51-III-B ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Esta entidad va acompañada de varios fenómenos inmunológicos importantes. El constante estímulo antigénico por parte de las bacterias responsables del proceso induce la formación de complejos inmunes, que precipitados en el riñón, suelen causar serias alteraciones en este órgano. En la mayoría de estos pacientes se presentan factor reumatoide y Acs antimiocárdicos.

51-III-C PERICARDITIS

Algunos procesos autoinmunes pueden acompañarse de compromiso del pericardio. Esto suele ocurrir en la fiebre reumática, el LES y la AR. El

síndrome de Dressler, o pericarditis post-infarto, presente en menos del 1% de los casos, se considera una pericarditis autoinmune, que puede ocurrir días después de un infarto. Hay una forma de pericarditis idiopática que suele ser recurrente, y que se debe a mutaciones en genes que controlan algunos procesos inflamatorios.

51-III-D ISQUEMIA POSTINFARTO

La infección por *Chlamydia* spp, además de estar relacionada con la arterioesclerosis, parece ser un estímulo antigénico desencadenante de un proceso que contribuye al desarrollo de isquemia coronaria. Además, la similitud entre ciertas moléculas de las clamidias y la cadena pesada de la miosina- α puede afectar las células del miocardio al desencadenar un proceso autoinmune.

Pasados 30 a 60 minutos de un infarto, se inicia un flujo de PMNs y Møs a la zona colindante para iniciar la fagocitosis del tejido muerto. En algunos casos este flujo de células puede ser mayor que lo requerido, y de tal magnitud, que la adherencia de estos leucocitos al endotelio disminuye la luz efectiva de los capilares, dificultando la irrigación sanguínea y creando una zona de isquemia.

El empleo de AcsMcs contra integrinas y contra la IL-8 es promisorio en el tratamiento de esta enfermedad.

51-III-E TRASPLANTE CARDÍACO

Todo individuo sometido a un trasplante cardíaco desarrolla Acs antimiocárdicos, cuya síntesis es inhibida por la ciclosporina y otros agentes inmunosupresores usados en trasplantes, que hacen que la tasa de supervivencia sea cercana al 90%.

51-III-F ARTERIOESCLEROSIS

La arterioesclerosis ha sido considerada como una afección metabólica, pero se puede acompañar de factores autoinmunes desencadenados o agravados por procesos infecciosos tales como la *Chlamydia pneumoniae* y el *Helicobacter pylori*.

Se considera que es un proceso inflamatorio crónico debido a una disfunción del endote-

lio vascular, con incremento en la expresión de ICAM-1, VCAM y selectina E que facilitan el desarrollo del proceso inflamatorio por infiltrado de PMNs, DCs, Ls y Møs, activación de plaquetas e incremento en la producción local de citoquinas que produce permeabilidad de la pared arterial a componentes lipídicos.

La molécula CD36, receptor para restos celulares y LDL (*low density lipoproteins*) permiten que los macrófagos capturen estos lípidos y generen radicales de oxígeno. Simultáneamente pierden su motilidad por lo que se acumulan en la pared vascular y forman ateromas en cuyo centro puede desarrollarse un núcleo necrótico que conduce a ruptura del endotelio, cambio que facilita la generación de trombosis.

Otro importante hallazgo es la modificación en la cantidad de células progenitoras del endotelio, que en número limitado están presentes normalmente en el torrente circulatorio, y que entran en acción cuando hay que reparar lesiones del endotelio o formar nuevos vasos.

51-IV VASCULITIS

Las vasculitis representan uno de los capítulos más interesantes de la medicina clínica. En la *tabla 51-1* se presenta una clasificación simplificada de las vasculitis según el tamaño de los vasos afectados.

Es posible que existan Ags específicos, no definidos aún, responsables del desencadenamiento de los fenómenos inmunológicos en cada una de las distintas clases de vasculitis que mencionaremos a continuación.

Las vasculitis de vasos de mayor tamaño se asocian con infiltrados celulares de Ls, Møs y células gigantes multinucleadas.

En las vasculitis de pequeños vasos hay la formación de complejos inmunes, que se depositan en la pared vascular y activan el complemento, conduce a la liberación de factores quimiotácticos que atraen un gran número de PMNs que inician un proceso inflamatorio con daño de la pared vascular.

51-IV-A VASCULITIS DE VASOS DE GRAN TAMAÑO

Enfermedad de Takayasu. Es una panarteritis de arterias de gran calibre, como la aorta y sus ramas,

Tabla 51-1. Clasificación de las vasculitis.

Vasculitis de vasos de gran tamaño

Arteritis de Takayasu
 Arteritis de células gigantes
 Aortitis observada en el Síndrome de Cogan o en espondiloartropatías
 Aortitis aislada

Vasculitis de vasos de mediano calibre

Poliarteritis nodosa
 Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis de vasos de mediano y pequeño calibre

Vasculitis asociadas a ANCA
 Granulomatosis con poliangeítis (anteriormente llamada granulomatosis de Wegener)
 Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (anteriormente llamada Síndrome de Churg Strauss).
 Poliangeítis microscópica
 Angeítis del sistema nervioso central

Vasculitis de pequeño calibre

Púrpura de Henoch-Schönlein
 Vasculitis por crioglobulinas
 Vasculitis asociada a la AR, el LES y el SS
 Vasculitis de la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (Anti-MBG) (anteriormente llamada síndrome de Goodpasture)
 Vasculitis inducida por medicamentos

caracterizada por infiltración marcada de la íntima y formación de granulomas, que pueden dar lugar a la obstrucción de las ramas de la aorta, localización que ocasiona la pérdida de pulsos periféricos, lo que explica el nombre de “enfermedad sin pulsos”. Contrario a la arteritis de células gigantes, afecta primordialmente a personas jóvenes, especialmente mujeres. Alelos en genes *HLA-DQB1*, *HLA-DRB1*, *FCGR2A*, *FCGR3A*, *PSMG1*, *IL12B* e *IL23* se asocian con la enfermedad

Arteritis de células gigantes. Compromete arterias de mediano y gran calibre. El compromiso más frecuente es el de las arterias extracraneanas, especialmente las temporales. Afecta a individuos de más de 50 años y representa un gran riesgo de compromiso de retina, nervio óptico y plexos coroideos con aparición de amaurosis que puede dar lugar a ceguera por daño de la arteria central de la retina. Se puede acompañar de manifestaciones inflamatorias, tipo mialgias, en hombros y caderas, conocida como polimialgia reumática, con eleva-

ción importante de reactantes de fase aguda y de la velocidad de sedimentación globular.

51-IV-B VASCULITIS DE VASOS DE MEDIANO CALIBRE

Panarteritis nodosa. Compromete arterias de mediano y pequeño calibre y, ocasionalmente, las venas vecinas. Las lesiones son segmentarias y se manifiestan por infiltrado de PMNs y proliferación de la íntima con degeneración fibrinoide, necrosis, trombosis e isquemia. Posteriormente, se presentan aneurismas hasta de un centímetro de diámetro en los lechos arteriales renales, hepáticos y de algunas otras vísceras, lo que es característico de la entidad. Estos aneurismas se pueden evidenciar por angiografía.

Hay afectación renal en el 70% de los casos con glomerulonefritis y desarrollo de hipertensión. El Ag de superficie del virus de la hepatitis B está presente en los complejos inmunes. En un 50% de los casos hay historia de hepatitis por este virus.

Enfermedad de Kawasaki. En esta vasculitis se afectan vasos de pequeño calibre. Es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños y puede acompañarse de miocarditis, valvulitis y aneurismas que pueden ocasionar muerte súbita. Es más frecuente en japoneses. No se conoce la causa. Se trata con gammaglobulina intravenosa. Se evalúa el empleo de AcsMcs contra el TNE.

51-IV-C VASCULITIS DE VASOS DE MEDIANO Y PEQUEÑO CALIBRE

Vasculitis asociada a ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies). Se genera por la producción de Acs contra estos Ags presentes en algunos de los gránulos de los PMNs. Es una entidad que puede presentarse asociada a diferentes afecciones autoinmunes.

Granulomatosis con poliangeítis (anteriormente llamada granulomatosis de Wegener). Es una vasculitis multisistémica que afecta especialmente el tracto respiratorio alto. Además de la posible precipitación de complejos inmunes, es notoria la formación de granulomas, con ulceraciones y

aun destrucción del tejido óseo vecino, que ocurre frecuentemente en la nariz, senos paranasales, nasofaringe, glotis y oído medio. No se ha logrado establecer el agente etiológico, pero se sospecha que sea un Ag que llega al organismo por vía aérea. Los pacientes presentan Acs circulantes contra componentes citoplasmáticos de los neutrófilos, conocidos como ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibody*), específicos para la proteínasa 3 o mieloperoxidasa. La entidad, que era fatal hasta hace pocos años, puede hoy controlarse con el empleo de corticosteroides en asocio de metotrexate, o ciclofosfamida. El empleo de rituximab, AcMc contra el CD20, disminuye el número de LsB activados que se encuentran aumentados en esta afección y es útil en los casos resistentes a las otras terapias.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (anteriormente llamada Síndrome de Churg Strauss). Es una vasculitis sistémica acompañada de eosinofilia y de asma. Se trata con inmunosupresores. El IFN- α ha sido también utilizado para mantener la remisión

51-IV-D VASCULITIS DE VASOS DE PEQUEÑO CALIBRE

Púrpura de Henoch-Schönlein, por IgA. Es la vasculitis sistémica más común en la infancia. Hay depósitos vasculares de complejos inmunes en los cuales predomina la IgA. Se acompaña de un cuadro purpúrico no trombocitopénico, con dolores articulares y gastrointestinales, y ocasionalmente compromiso renal. En la mayoría de los casos no se logra establecer el factor antigénico desencadenante de la formación de complejos inmunes. Se sospecha que en algunos pueden ser agentes infecciosos, mientras que en otros parece deberse a proteínas de alimentos o a picaduras de insectos.

Vasculitis por crioglobulinas. La producción de crioglobulinas ocurre en: enfermedades hematólogicas como mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström; hepatitis C; enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide (AR), LES y síndrome de Sjögren (SS), aunque estas enfer-

medades pueden, a su vez, presentar vasculitis de pequeño calibre sin crioglobulinemia, como veremos más adelante (ver tabla 51-1). Se manifiesta en la piel, articulaciones, nervios periféricos y riñones. Suele producir incremento en la viscosidad de la sangre, así como un consumo del complemento.

51-IV-E OTRAS VASCULITIS

Granulomatosis alérgica. Es un cuadro clínico e histopatológico muy similar a la panarteritis nodosa, pero se acompaña de manifestaciones alérgicas como asma, compromiso vascular del pulmón con formación de granulomas y acentuada eosinofilia periférica.

Vasculitis por hipersensibilidad. En este grupo hay afectación de vasos pequeños. En la mayoría de los casos existe el antecedente de la administración de fármacos, como sulfas o penicilinas o de infecciones por microorganismos como el estreptococo beta hemolítico. En otros casos, los Ags tumorales constituyen el estímulo antigénico encargado del desarrollo de complejos inmunes.

Síndrome de Beçhet. Es una vasculitis sistémica que compromete vasos de todos los tamaños, es recurrente y se acompaña de uveítis y ulceraciones en boca y genitales. Se asocia al HLA-B5.

Vasculitis asociadas a otras enfermedades. En la AR es muy frecuente el compromiso de venas de pequeño calibre. En el LES hay un componente vascular en el 20% de los casos, que afecta arterias de pequeño calibre y que puede presentarse en cualquier territorio orgánico, incluyendo el sistema nervioso central.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Rojas-Villaraga A. Cardiovascular Involvement in autoimmune diseases. Chapter 38.
- *** Santos AB, Gómez ML, de Souza AWS. Systemic vasculitis. Chapter 36. Autoimmunity

- from Bench to Bedside, Anaya JM, Yehuda Shoenfeld, Rojas-Villaraaaya J- M, Levy RA, Cervera R. Universidad del Rosario, Crea, Bogotá, 2013.
- *** **Kelley's** Textbook of Rheumatology, Vasculitis, Chapters 87 to 93. Elsevier 2013.
 - ** **Cantarini L, et al.** Role of autoimmunity and autoinflammation in the pathogenesis of idiopathic recurrent pericarditis. Clin Rev Allergy Immunol. Publicado en Dic. 18 del 2010.
 - ** **Mason JC.** Takayasu arteritis-advances in diagnosis and management. Nat Rev Rheumat Nature. 6: 406-15. 2010.
 - ** **Baquero R y col.** Enfermedad de Kawasaki en niños hospitalizados en cinco centros de Barranquilla, Colombia, 2002-2008. Infectio14: 143-49, 2010.
 - ** **Stone JH, et al.** Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. NEJM 363: 221-32, 2010.
 - *** **Curtiss LK.** Reversing atherosclerosis? NEJM, 360: 1144-6, 2009.
 - ** **Cooper LT.** Myocarditis. NEJM, 360: 1526-38, 2009.
 - *** **Weber C, Zerneck A and Libby P.** The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis. Nat Rev Immunol. 8: 802-15, 2008.
 - ** **Hristov M, et al.** Reduced numbers of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease associated with long term statin treatment. Atherosclerosis 192: 413-20, 2007.
 - *** **Jaramillo JC, Aguirre CA.** Enfermedad de Kawasaki, reporte de casos. Infectio. 10: 30-36, 2006.

*Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.*

52-I GENERALIDADES

El riñón es un órgano de filtración en el cual se concentran y precipitan complejos inmunes, que al activar el complemento, inducen daño en sus estructuras que altera sus funciones y hace que la mayor parte de las enfermedades renales sean de origen autoinmune.

Para entender el mecanismo de las diferentes afecciones renales que se basan en un componente autoinmune, es aconsejable recordar los principales aspectos anatómicos y los mecanismos de daño inmunológico generado por los complejos inmunes que se precipitan o se forman en los glomérulos. Recomendamos revisar las características inmunológicas del riñón ya descritas en la **sección 12-IX** del capítulo de inmunidad órgano-específica.

Como ocurre con todas las afecciones autoinmunes, cada vez se encuentran más relaciones entre trastornos genéticos, epigenéticos y factores medioambientales.

52-II GLOMERULONEFRITIS

Es un proceso inflamatorio que ocurre en los glomérulos ocasionados por diferentes mecanismos (figura 52-1):

- Precipitación de complejos inmunes circulantes que al depositarse en el glomérulo activan el complemento por la vía clásica.
- Producción de Acs contra **Ags sembrados** o atrapados en el riñón, mecanismo conocido también como **complejos inmunes in situ**. Es

posible que estos Acs sembrados puedan activar el complemento por la vía alterna.

- Infiltración con LsT y MøS con actividad citotóxica.

52-III GLOMERULONEFRITIS ENDOCAPILAR

Es la forma más representativa del daño renal producido por complejos inmunes que se depositan principalmente en el subepitelio, pero que además lo pueden hacer en el mesangio. El agente etiológico más común es *Streptococcus pyogenes* (β hemolítico del grupo A). El compromiso renal aparece 10 a 15 días después de una infección de la faringe por este germen.

Se reconocen tres Acs responsables del proceso: **Ag de preabsorción**, que se aísla de un extracto crudo de estreptococo conocido como endostreptosina; **Ag de la proteína ligadora de plasminógeno**, que evita la inactivación de la plasmina; **proteínasa catiónica**, Ag que tiende a precipitarse subendotelialmente.

En estas formas de glomerulonefritis, los Acs son IgG y hay activación del complemento con depósitos de C3b. Durante el curso de la enfermedad, disminuyen los niveles séricos de los distintos factores del sistema del complemento.

En los pacientes con historia de faringitis y daño renal, no tratados, se encuentran títulos altos de antiestreptolisinas.

Otros patógenos pueden causar una glomerulonefritis: meningococo, varias especies de estafilococos, leptospirosis, infecciones virales como hepatitis, sarampión, parotiditis, infecciones parasitarias como malaria y esquistosomiasis.

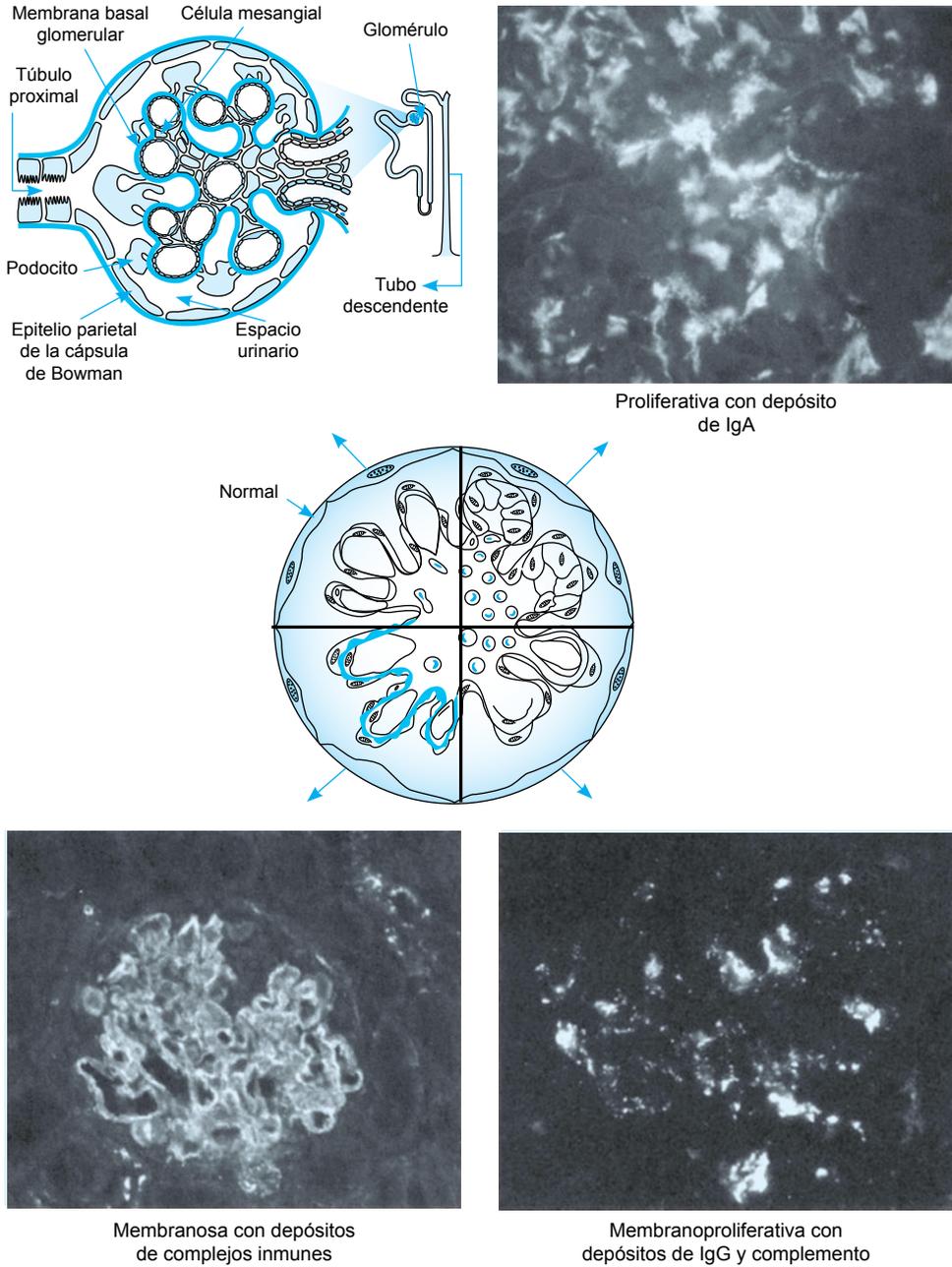


Figura 52-1. Tipos de glomerulonefritis. Se puede comparar la estructura normal de un glomérulo renal con los cambios ocasionados en tres clases diferentes de glomerulonefritis, como se observa en la figura central. Las fotografías ponen en evidencia los depósitos de IgA, complejos inmunes o IgG y complemento.

52-IV NEFROPATÍA POR IgA

Nefropatía por IgA. Es la enfermedad glomerular crónica más prevalente en el mundo. Se caracteriza por el predominio de depósitos de IgA, solos o en asocio a IgG o IgM en el mesangio glomerular. Por lo general también hay depósitos de C3 y properdín y en muchos casos C4 y C4d. Se acompaña de un incremento en la celularidad de la matriz del mesangio con grados variables de lesiones de necrosis de glomérulos, cicatrices diseminadas, alteraciones en el espacio de Bowman y atrofas tubulares. La afección parece ser un problema sistémico dentro del cual se ve comprometido el riñón. Los depósitos son por IgA1 que es anormal por una deficiencia de galactosa.

Hay un período asintomático prolongado, caracterizado por hematuria microscópica sin patología adicional. El seguimiento de estos pacientes pone en evidencia que pasados 15 años, un 20% de ellos presentan una disminución en la función renal y un 8% llegan a la insuficiencia renal. En un 12% se presenta una remisión total y la mayoría continúa con una función renal adecuada. Se desconoce la etiopatogenia de la entidad. Con Acs anti-IgA marcados es posible poner en evidencia el depósito de IgA en los glomérulos. La afección es más frecuente en individuos HLA- DR4 y se han postulado asociaciones con variantes en los loci 22q12 (*HORMAD2*), 8p23 (*DEFA*), and 17p13 (*TNFSF13*)

52-V GLOMERULONEFRITIS POR ACS CONTRA LA MEMBRANA BASAL

Se debe a Acs circulantes de clase IgG contra el segmento no colágeno de cadenas de colágeno IV. En esta afección se altera no solo el glomérulo sino también la membrana basal del alvéolo pulmonar. Esta afección que se conoce como **la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular** (Anti-MBG) (anteriormente llamada síndrome de Goodpasture) y la estudiamos anteriormente al hablar de las enfermedades pulmonares (**capítulo 48**). En ella hay un daño de la membrana basal del alvéolo pulmonar y simultáneamente de la membrana basal del glomérulo renal porque los Acs que se producen contra la primera reaccionan contra la

segunda por antigenicidad cruzada. La glomerulonefritis aparece poco después de las manifestaciones iniciales de la neumonía hemorrágica.

La precipitación de Acs en las membranas basales se puede identificar por inmunofluorescencia, que da una imagen característica de depósito lineal. Para el tratamiento son útiles: la plasmaféresis porque permite remover los Acs anormales; y el empleo de inmunosupresores para frenar la producción de Acs.

52-VI GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

Es responsable de un 7 a un 10% de todos los casos de glomerulonefritis y la segunda de síndrome nefrótico (ver más adelante). Es una afección que afecta principalmente, pero no exclusivamente, a los niños. Se caracteriza por hiper celularidad mesangial, proliferación endocapilar y cambios en la pared capilar. Hay varias clasificaciones de los subtipos de esta afección, que resaltan el predominio de dos formas, una ocasionada por el depósito en el riñón de complejos inmunes y otra debida a una anormal activación del sistema del complemento en los glomérulos. El primer grupo se debe a la presencia de una antigenemia generada por procesos autoinmunes, infecciosos o de paraproteinemias generadas por gamopatías monoclonales. Si se generan Acs contra Ags que se depositan en los glomérulos, se forman complejos inmunes que activan el complemento. Por inmunofluorescencia es posible detectar Igs y factores del complemento en diferentes sitios de los glomérulos.

Entre las infecciones implicadas en el desarrollo de la afección renal sobresalen el virus de la hepatitis C, endocarditis bacterianas o infecciones por gérmenes como estafilococos, micobacterias, micoplasmas y brucelas. Entre las afecciones autoinmunes en las cuales hay depósitos de complejos inmunes están, en particular el LES. La mayoría de los casos son idiopáticos.

En el subgrupo debido a una anormal activación del complemento, en ausencia de Acs, se debe a mutaciones en los genes que codifican para las moléculas reguladoras del sistema del complemento, como las moléculas H, que acelera la desactivación de la convertasa del C3, el factor I, inactivador del C3b, factor acelerador del catabolismo, CD55, el receptor 1 del complemento, CD59 o el

cofactor de membrana, CD46. En algunas pacientes se detecta la presencia de Acs contra el factor C3, Ac que se conoce como C32NeF o factor de hipocomplementemia (Ver Capítulo 6-VI).

En ambos casos de depósito de complejos inmunes con activación del complemento como en los que hay una activación no controlada por defecto de los inhibidores, hay participación de Igs y se genera un proceso inflamatorio en los glomérulos que ocasionan todos los daños estructurales mencionados.

52-VII GLOMERULONEFRITIS, NECROSIS TUBULAR E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Las formas graves de malaria por este parásitos pueden llevar a un daño renal en el que se conjugan depósitos de complejos inmunes, glomerulitis inflamatoria aguda, necrosis de glomérulos y de túbulos y depósitos tubulares de hemoglobina.

52-VIII SÍNDROME NEFRÓTICO

Varias de las glomerulonefritis pueden manifestarse por síndrome nefrótico (proteinuria mayor a 3,5 gr/24 hrs/1,73 m² de superficie, lo que en la práctica se considera > a 3 gr/24 hrs; edema, hipercolesterolemia e hipoalbuminemia). Las causas más frecuentes son: 1) **Glomerulonefritis focal y segmentaria** en un 35% de los casos, que en la mayoría de los casos es idiopática. El término “focal” significa que algunos de los glomérulos resultan cicatrizados, mientras que otros permanecen normales. El término “segmentaria” significa que sólo parte de un glomérulo individual resulta dañado; 2) Nefropatía membranosa en el 33% y 3) **Enfermedad de cambios mínimos** en un 15%, afección que ocurre principalmente en niños. En todos los casos hay una podocitopatía o daño de podocitos.

Otras causas de síndrome nefrótico son las **esclerosis renal**, que se presentan como complicaciones de diabética, LES, amiloidosis, malaria por *P. malarie*, mieloma múltiple e infecciones por virus de hepatitis B y C e infecciones por VIH.

52-IX GLOMERULONEFRITIS POR VASCULITIS

Se caracteriza por proliferación del mesangio y depósitos de IgA que son responsables de nefritis proliferativa como complicación de la vasculitis de Henoch-Schönlein. Los depósitos de IgA se acompañan de factores del complemento que se activa por la vía alterna.

En la Granulomatosis con poliangeítis (anteriormente llamada granulomatosis de Wegener)

puede presentarse una glomerulonefritis necrosante focal.

En la Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (anteriormente llamada Síndrome de Churg-Strauss) hay una manifestación histopatológica similar en las arterias, pero se acompaña de infiltrados eosinofílico y suele asociarse con asma.

52-X NEFRITIS AGUDA INTERSTICIAL

Es una **nefritis túbulo-intersticial** que se presenta en pacientes que están en tratamiento con antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas, rifampicina o sulfas, o antiinflamatorios no esteroideos. El daño principal ocurre en los túbulos renales y es de tipo celular mediado por linfocitos, monocitos y eosinófilos. El proceso inflamatorio culmina en una fibrosis intersticial.

52-XI SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO (SHU)

Se caracteriza por insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática (anemia no autoinmune, causada por daño a los glóbulos rojos), trombocitopenia y defectos de la coagulación. El SHU típico es un trastorno que ocurre generalmente cuando una infección en el aparato digestivo produce sustancias tóxicas que destruyen los glóbulos rojos, causando lesión a los riñones. La forma más común del SHU típico se produce por el consumo de agua o alimentos contaminados con cepas de la bacteria *Escherichia coli* conocida como *E. Coli* enterohemorrágica.

El SHU atípico puede ser esporádico o familiar, en el que no existen antecedentes digestivos ni infecciosos por *E. Coli*. El SHU esporádico pue-

de ser causado por otros agentes infecciosos, tales como el *Streptococcus pneumoniae*, o asociarse con otras entidades tales como cáncer, enfermedades autoinmunes, medicamentos o, en raros casos, embarazo. El SHU familiar puede ser tanto autosómico dominante como recesivo. Es una afección causada por trastornos en la vía alterna del complemento ocasionados por mutaciones y polimorfismos en los genes que codifican para factores reguladores, especialmente aquellos encargados de proteger las células normales del organismo. La mutación más frecuente se da en los genes que codifican para el *CFH* y el *MCP* (consultar <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/atypical-hemolytic-uremic-syndrome>).

52-XII NEFROPATÍA MEMBRANOSA IDIOPÁTICA

Es una forma de enfermedad glomerular causada por anticuerpos contra epítopes que solo han sido identificados recientemente y que hacen parte del receptor de la fosfolipasa A2 que se encuentra en los podocitos normales. Es la causa principal del síndrome nefrótico en adultos de raza blanca, cuya incidencia anual de 1 en 100.000 habitantes.

No hay complejos inmunes circulantes y los anticuerpos que se generan reaccionan *in situ* con el Ag mencionado. Los Ac son primordialmente IgG4 por lo cual hay poca activación del complemento; no obstante, hay daño glomerular que conduce al desarrollo de un síndrome nefrótico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Beck LH, et al.** M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *NEJM*: 11-21,2009.
- * **Hudson BG, et al.** Alport's Syndrome, Goodpasture's Syndrome and Type IV Collagen. *NEJM*. 348: 2543-57, 2003.
- ** **Donadio JV, Grande JP.** IgA Nephropathy, *NEJM*. 347: 738-48, 2002.
- * **Kevy LB, et al.** Long-term outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Plasma Exchange and Immunosuppression. *Ann Int Medicine*. 134: 1033-142, 2001.
- *** **Wyatt RJ and Julian BA.** IgA Nephropathy. *NEJM*, 368: 2402-14, 2013.
- *** **González L y Cantillo J.** Abordaje diagnóstico de la enfermedad glomerular del adulto. *Acta Med. Colombiana*, 38: 101-7, 2013.
- *** **Sethi S and Fervenza FC.** Medical progress: Membranoproliferative Glomerulonephritis-A New Look at an Old Entity. *NEJM*, 366: 1119-1131, 2012.
- ** **Mele G et al.** *MYE* Mutation and Childhood Familial Focal Segmental Glomerulosclerosis. *NEJM*, 365: 295-306,2011.
- ** **Stanescu H et al.** Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *NEJM* 364: 616-26, 2011.
- ** **Dwivedi RS, Herman JG, McCaffrey TA and Raj DSC.** Beyond genetics: epigenetic code in chronic kidney disease. *Kidney International* 79: 23-32, 2011.
- ** **Stanescu H, et al.** Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *NEJM* 364: 616-26, 2011.
- ** **Dwivedi RS, Herman JG, McCaffrey TA and Raj DSC.** Beyond genetics: epigenetic code in chronic kidney disease. *Kidney International* 79: 23-32, 2011.
- ** **Praga M and González E.** Acute interstitial nephritis. *Kidney International*, 77: 956-61, 2010.
- ** **Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA.** Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Update on the Complement System and What is New. *Nephron Clin Pract* 114: c219-c235, 2010.
- ** **Glassock RJ.** Human Idiopathic Membranous Nephropathy- A Mystery Solved?. *NEJM*: 81-2, 2009.
- *** **Kirylyuk K, Novak J.** The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. *J Clin Invest*. 124:2325-32, 2014.

Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.

53-I MIASTENIA GRAVIS

Es una enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica caracterizada por grados variables de debilidad muscular. El nombre miastenia gravis proviene del latín y el griego y significa literalmente “debilidad muscular grave”. Con el tratamiento actual, sin embargo, la mayoría de los casos de miastenia gravis no son tan “graves”. De hecho, para la mayoría de individuos con miastenia gravis, la esperanza de vida no disminuye a causa del trastorno. Se presenta en uno de cada 20.000 personas, generalmente adultos, y que tiene como manifestación clínica primordial una debilidad muscular intermitente y progresiva. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos que reaccionan con los receptores nicotínicos para la acetilcolina ubicados en la membrana postsináptica de la placa neuromuscular.

La enfermedad se asocia con variantes en genes HLA y no HLA, dependiendo de si, a su vez, existe timoma o no.

Inmunopatogenia. Dos terceras partes de los pacientes tienen alguna anomalía en el timo como timitis, detectable únicamente al microscopio, o timoma, que ocurre en el 15% de los casos. Parece existir una relación entre las células miodes del timo y la miastenia gravis. Estas células podrían, en algún momento, expresar receptores para la acetilcolina e inducir la generación de Ac contra alguno de sus epítopes.

En condiciones normales, cada impulso nervioso abre 200 vesículas presinápticas que liberan 10.000 moléculas de acetilcolina que deben unirse a los receptores presentes en el músculo. Este proceso puede repetirse 20 veces por segundo.

En la miastenia se producen auto-Acs de la clase IgG dirigidos contra un epítipo de los receptores que existen para la acetilcolina en el lado muscular de la placa neuromotora. Éstos están compuestos por cuatro cadenas de lipoproteínas una de las cuales, la llamada alfa 2, es la más inmunogénica. La unión de los Acs con esta cadena activa el complemento y daña por lisis la membrana postsináptica y además bloquea los receptores. La suma de estos tres factores impide una adecuada transmisión del impulso nervioso al músculo (figura 53-1). La diferente capacidad de las subclases de Acs para activar el sistema de complemento es la responsable de la variabilidad clínica de las manifestaciones de la miastenia gravis.

Diagnóstico. Se basa en cuatro hallazgos: 1) Presencia de Acs anti-receptores de acetilcolina. 2) Acs contra otros componentes del músculo estriado como la actina, actinina, miosina y titina. 3) Acs contra el receptor de la rianodina, que hace parte de uno de los canales de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo. El título de este tipo de Acs se correlaciona directamente con la gravedad de la miastenia. 4) Presencia de timoma.

No se ha identificado el factor responsable del desarrollo de las anomalías en el timo y de los



Bernard Katz. Premio Nobel 1970. Descubrió que la acetilcolina liberada por las terminaciones nerviosas actúa sobre la placa motora para provocar la contracción muscular.

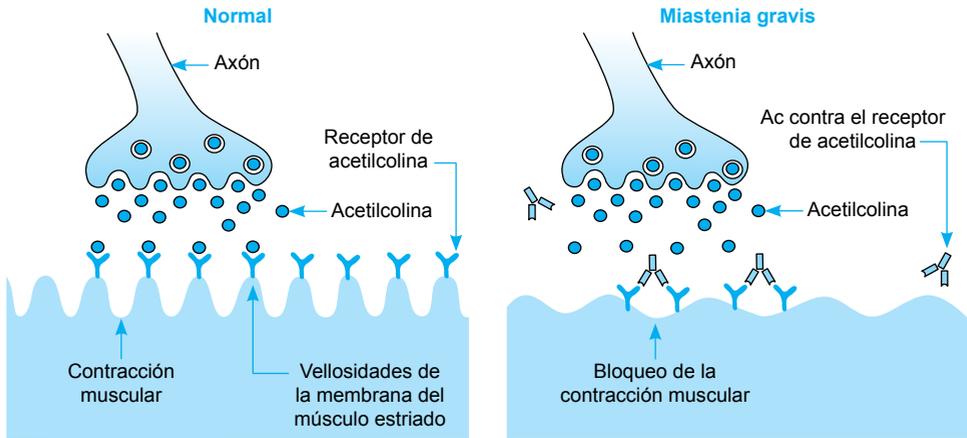


Figura 53-1. Placa neuromuscular normal y en miastenia gravis. A la izquierda se observa la secreción de moléculas de acetilcolina por parte de la terminación nerviosa o axón que se unen a los receptores en la membrana del músculo para inducir su contracción. A la derecha se puede ver cómo los Ac contra los receptores para la acetilcolina, presentes en la membrana del músculo, bloquean su acción y activan el complemento con lo cual dañan y atrofian las vellosidades, agravando progresivamente el bloqueo de la transmisión química del impulso nervioso.

cambios en la respuesta inmune, pero se sospecha que puede ser una infección viral.

Tratamiento. Se usan inhibidores de la colinesterasa como la neostigmina y la piridostigmina con el fin de prolongar el tiempo de actividad de la acetilcolina. Medidas terapéuticas encaminadas a eliminar parte de los Acs anti-receptores de la acetilcolina, como la plasmaféresis, en momentos de crisis, tienen resultados aceptables.

La timectomía, tanto en los pacientes que presentan el timoma como en los que no, suele modificar favorablemente el curso clínico de la enfermedad y proporcionar mejorías considerables, siempre y cuando sea efectuada precozmente durante el curso de la entidad. No está indicada en pacientes negativos para Acs anti-AchR.

El empleo de inmunosupresores como la prednisona, azatioprina y ciclosporina ayuda en el tratamiento de algunos casos. Estas diferentes medidas permiten controlar la mayoría de los casos y con ellas se ha logrado una disminución progresiva en las cifras de mortalidad.

53-II POLIMIOSITIS

Bajo esta denominación se incluyen tres enfermedades diferentes: dermatomiositis, miositis con cuerpos

de inclusión y polimiositis pura. En estas entidades hay destrucción de células musculares por LsTctx.

Etiología. Algunas manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio sugieren que picornavirus y retrovirus puedan ser responsables de algunas de las polimiositis. Uno de estos virus se une a la histidil-T-RNA sintetasa que es el Ag que genera los Acs más comúnmente encontrados y que se denominan anti-Jo-1. Ni los virus coxsackie, ni el VIH ni el HTLV-1 permanecen en el músculo; parece que actúan como desencadenantes de los mecanismos inmunes anormales.

También se sospecha que algunos priones podrían ser los agentes desencadenantes. De igual manera, se sabe que fármacos como la penicilamina y la coexistencia de enfermedades autoinmunes son factores que pueden estar implicados en el desarrollo de la afección.

Inmunopatología. En las tres variedades de esta afección hay una necrosis segmentario de las miofibrillas. En la dermatomiositis hay además un exantema cutáneo y se acompaña de una microangiopatía mediada por el complejo de ataque del complemento a la membrana (C5-C6-C7-C8 y C9) que lleva a destrucción de capilares con isquemia y desintegración del músculo.

En la poliomiocitis pura y en la miositis con cuerpos de inclusión hay un infiltrado de LsT CD8 y en la última se encuentran inclusiones tubulares en el citoplasma de las células musculares. Son por lo tanto afecciones causadas por una respuesta anormal de la inmunidad celular, mientras que en la dermatomiositis prima el componente humoral con activación del complemento que genera una vasculopatía e isquemia.

Clínica. La principal característica es una debilidad y atrofia muscular simétrica proximal y progresiva. Las manifestaciones cutáneas puede aparecer en la cara, los nudillos, el cuello, los hombros, la parte superior del tórax y la espalda. Característicamente, una coloración lila de los párpados, color heliotropo, que generalmente se acompaña de edema periorbital; y placas eritematosas en dorso de nudillos, conocidas como pápulas (o signo) de Gottron, deben hacer sospechar la

enfermedad. En el 20% de los pacientes hay una asociación con cáncer.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Nagaraju K, Lundberg IE.** Inflammatory Diseases of Muscle and other Myopathies, Chapter 85, Kelley's Textbook of Rheumatology, Elsevier-Saunders, 2013.
- *** **Henry J.** Kaminiski Myasthenia Gravis and Related Disorders. Humana Press, 2009.
- *** **Zagoriti Z, et al.** Recent advances in genetic predisposition of myasthenia gravis. Biomed Res Int. 2013; 404053, 2013.
- * **Onodera H.** The role of the thymus in the pathogenesis of myasthenia gravis. J Exp Med. 207: 87-98, 2005.
- *** **Reed AM, Mason T.** Recent advances in juvenile dermatomyositis. Curr Rheumatol Rep. 7: 94-98, 2005.

*Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.*

54-I MIELOPATÍAS AUTOINMUNES

54-I-A ANEMIA APLÁSTICA

Es una producción deficiente o nula de elementos figurados de la sangre. La mayoría de las anemias aplásticas se deben a daño directo de tóxicos o drogas que obran sobre la célula madre de la médula. En unos pocos casos se logra detectar la presencia de LsTctx activados por DCs, que en forma anormal reconocen como extraños Ags de las células eritropoyéticas. Las diferentes citoquinas producidas y el efecto directo de los LsTctx conducen a una pancitopenia. En algunos casos hay evidencia de Acs IgG, que al activar el complemento, actúan sobre estas mismas células y las destruyen.

Para el tratamiento, el empleo de inmunosupresores que controlen los LsTctx puede dar buenos resultados. En casos resistentes se puede acudir a trasplantes alogénicos de células hematopoyéticas para reconstruir el sistema inmune que dan excelente resultado si se dispone de un donante familiar histocompatible. El trasplante de donante no relacionado es una alternativa aceptable, pero tiene el peligro de la reacción de trasplante contra huésped.

54-I-B CITOPENIAS ESPECÍFICAS

Anemia pura de eritrocitos. Puede ser producida por diferentes mecanismos: a) anticuerpos contra ellos, b) efecto de LsTctx contra los eritroblastos, c) producción de Acs contra la eritropoyetina que impiden la proliferación de eritroblastos.

Eritroblastocitopenia transitoria del niño. Se debe a Acs IgG de la madre contra los eritroblastos del feto, afección que cura espontáneamente al ser catabolizados estos Acs.

Agranulocitosis iatrogénica. La quimioterapia empleada para tratamiento del cáncer o para inducir una inmunodepresión en el manejo de los trasplantes, puede producir agranulocitosis. Afortunadamente esta seria complicación puede ser controlada adecuadamente con el empleo de factores formadores de colonias, MG-CSF y G-CSF, disponibles comercialmente.

54-II AFECCIONES AUTOINMUNES PERIFÉRICAS

54-II-A ANEMIAS

Destrucción normal de los eritrocitos

Después de circular durante 120 días los eritrocitos son destruidos en el bazo por un mecanismo inmune normal. En su membrana los eritrocitos tienen una molécula, la CD233, que por “desgaste” se fragmenta y expone al sistema inmune epítopes antigénicos contra los cuales se producen Acs de la clase IgG que sirven para que el bazo retenga y destruya los eritrocitos viejos en un proceso autoinmune normal.

Anemias hemolíticas por anticuerpos naturales, reacción transfusional

El eritrocito expresa en su membrana 22 sistemas moleculares diferentes que tienen más de 600 Ags

distintos representados por los sistemas Rh, Kell, Kidd y Duffy restringidos a los eritrocitos. Otros están constituidos por polisacáridos como los ABOH, MN, Ss, I y P y se expresan además en el endotelio vascular. Muchos de los Acs producidos contra estos auto-Ags son de la clase IgM y se conocen como Acs calientes porque producen la aglutinación de los eritrocitos a temperatura normal. Los producidos contra los polisacáridos son por lo regular de tipo IgG y se llaman crioglobulinas porque su efecto aglutinante se potencia con el frío. La falta de la sustancia H, del grupo ABOH, implica automáticamente la ausencia de los Ags A y B, anomalía que se conoce como el fenómeno Bombay.

La incompatibilidad de los grupos sanguíneos del sistema ABO entre madre y feto puede dar origen a anemias hemolíticas del recién nacido, ocasionadas por Acs tipo IgG, producidos por la madre, que al pasar al feto reaccionan contra los glóbulos incompatibles de este. Recordemos que la IgG tiene fácil acceso al feto porque posee un mecanismo activo de transporte placentario.

Anemias hemolíticas por incompatibilidad en el sistema Rh

Este sistema está formado por 33 fenotipos diferentes. Aproximadamente el 85% de las personas poseen en la membrana de sus eritrocitos alguno

de los Ags propios del sistema Rh. Si una mujer carece de todos estos Ags, es decir es Rh negativa, puede ser sensibilizada por la presencia de alguno de estos Ags de origen paterno en los glóbulos rojos del feto que pueden pasar a la madre en pequeñas cantidades al final del embarazo.

Profilaxis de la sensibilización al Rh. Si de manera experimental se inyectan intravenosamente a un individuo Rh negativo células Rh positivas y Acs anti-Rh, el individuo no producirá Acs contra dichos eritrocitos. Esta importante observación experimental llevó al empleo de Acs anti-Rh en las madres Rh negativas, los cuales, si se aplican inmediatamente después del parto del primer embarazo, impedirán que los glóbulos rojos que pasen del feto a la madre puedan sensibilizarla.

La profilaxis de la eritroblastosis fetal constituye un avance inmunológico importante y se explica en la figura 54-1. **Anemias autoinmunes** Los Acs que se generen contra los glóbulos rojos pueden alterar su supervivencia por mecanismos hemolíticos. Las concentraciones altas de estos Acs inducen hemólisis intravascular, pero en la mayoría de los casos la destrucción de los eritrocitos es paulatina y tiene lugar en el sistema reticuloendotelial del bazo o del hígado. Este último es responsable de la remoción de los glóbulos muy anorma-

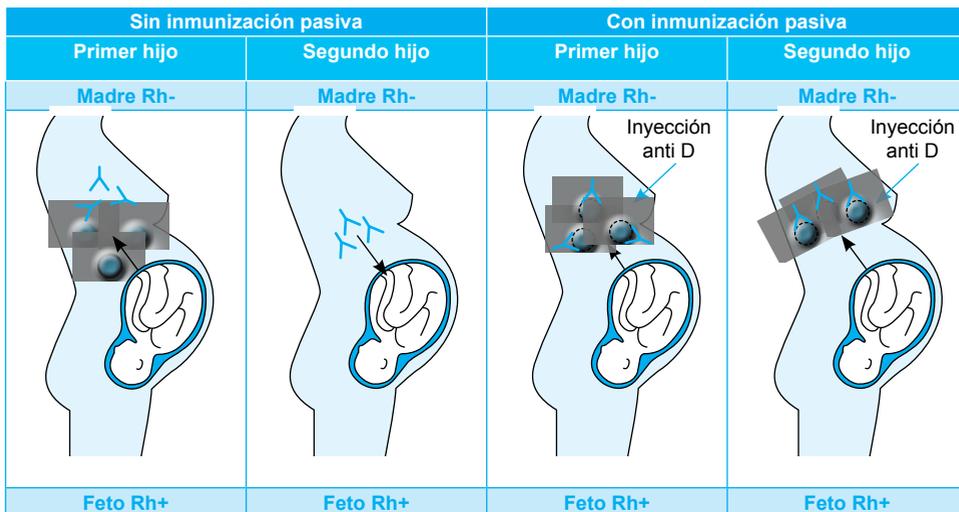


Figura 54-1. Mecanismo protector de la vacunación contra la eritroblastosis fetal. (Tomado de Steines N, et al. *Introducing Immunology*, Mosby 1983).

les, es decir, aquellos que están cubiertos con Acs IgM, mientras que el bazo actúa como un filtro más fino y remueve eritrocitos cubiertos por IgG y que presentan pocas alteraciones morfológicas. Los M ϕ s del bazo tienen receptores, tanto para la fracción Fc de la IgG como para moléculas de C3b del complemento.

La destrucción por mecanismos autoinmunes puede ser lenta y dar lugar a anemias hemolíticas compensadas, difíciles de detectar clínicamente. Si el proceso se activa, la anemia se hace aparente y aparece un incremento de reticulocitos circulantes y de bilirrubina (hiperbilirubinemia indirecta).

Enfermedad hemolítica por Acs calientes. Se caracteriza por una corta vida de los glóbulos rojos, dada la acción de Acs que se producen contra Ags de la membrana que han sido alterados por algún proceso infeccioso o químico, o por la aparición de nuevos Ags sembrados en la membrana del eritrocito o descubiertos por algún efecto químico. Por cualquiera de estos tres mecanismos, las células rojas se hacen antigénicas. En otras condiciones, en las llamadas anemias hemolíticas idiopáticas, parece que el sistema inmune pierde la tolerancia natural contra los Ags propios.

El control de estas anemias puede hacerse con esteroides, esplenectomía, inmunosupresión, dazazol, entre los más usados.

Enfermedad hemolítica autoinmune por Acs al frío. Esta entidad se debe a la destrucción de glóbulos rojos por efecto del complemento, que se activa por Acs de la clase IgM dirigidos contra la membrana del eritrocito. La mayoría de las veces la IgM está dirigida contra Ags de los sistemas A, B o P.

Reacciones hemolíticas inmunes desencadenadas por fármacos. Muchos medicamentos pueden inducir reacciones hemolíticas por dos mecanismos diferentes. 1) El fármaco responsable cambia la estructura molecular de la membrana del glóbulo rojo, haciéndola antigénica. Después del uso prolongado de la misma, se producen auto-Acs que dan una anemia hemolítica moderada. Parece que este fármaco pone al descubierto

algunos Ags del sistema Rh, previamente ocultos. La levodopa, el ácido mefenámico, la metisergina y la clorpromazina pueden generar también este tipo de anemia hemolítica. 2) El fármaco responsable no tiene efecto inmunogénico directo, pero se asocia a una proteína presente en la membrana del eritrocito y forma un complejo antigénico contra el cual se producen Acs tipo IgG. La penicilina, cuando se utiliza en dosis altas o en pacientes con daño renal, es el medicamento más frecuentemente implicado en este mecanismo. La quinidina, quinina, sulfonamida, ácido aminosalicílico, fenacetina, aminopirina, clorpromazina, tolbutamida, isoniazida, indometacina, fenilbutazona, melfalán, rifampicina e insulina también pueden generar anemias hemolíticas.

Otras anemias hemolíticas

Hemoglobinuria paroxística al frío. Es un cuadro hemolítico que se presenta después de la exposición al frío, inducido por Acs conocidos como Donath-Landsteiner. Son de la clase IgG, reaccionan en frío y tienen la característica de activar el complemento. La entidad era común cuando la sífilis congénita era frecuente.

Hemoglobinuria paroxística nocturna. No se trata de una enfermedad autoinmune, pero se presta a confusión con la hemoglobinuria paroxística al frío. Se debe a un defecto de los glóbulos rojos, que los hace especialmente sensibles al complemento. No todos los eritrocitos tienen este defecto y el paciente presenta simultáneamente poblaciones de glóbulos rojos vulnerables en forma espontánea a la acción del complemento, y poblaciones con membrana normal. La activación del complemento no es mediada por Acs, ni desencadenada por el frío, ocurre solo durante la noche por posibles cambios en el pH sanguíneo inducidos durante el sueño.

Anemia perniciosa. Se debe a falta de absorción de vitamina B12. Se estudió al hablar de enfermedades del tracto digestivo (ver capítulo 44).

Anemia ferropénica por Acs contra receptores de la transferrina. Algunas anemias ferropéni-

cas se deben a la presencia de Acs contra el receptor de la transferrina que impiden la captación del hierro por los eritroblastos.

54-II-B GRANULOCITOPENIAS

Granulocitopenia periférica. Algunos fármacos obran como haptenos e inducen la producción de Acs contra los leucocitos, que producen granulocitopenia. En el LES hay leucopenia por Acs antileucocitarios.

Neutropenia autoinmune de neonatos. En los recién nacidos puede haber leucopenia por Acs maternos contra los Ags de origen paterno presentes en los glóbulos blancos del niño, y ausentes en los leucocitos maternos. Estos Acs traspasan la placenta y destruyen los granulocitos del niño.

Neutropenia postdiálisis. El celofán, membrana que fue utilizada en algunos sistemas de diálisis en pacientes con insuficiencia renal, activa el complemento por la vía alterna e inducen la lisis de los eritrocitos.

54-II-C LINFOPENIAS

Linfopenia periférica. En el LES algunos Acs contra los Ls producen linfólisis, con la consecuente linfopenia.

54-II-D TROMBOCITOPENIAS

Los Ags más importantes en las plaquetas son los de los sistemas ABH, Le, I y P y los HLA clase I (A, B, C). Además, tienen un sistema propio conocida como HPA. Contra todos ellos pueden generarse Acs por estímulo antigénico generado por transfusiones.

Púrpura postransfusional. Se presenta una semana después de una transfusión y se debe a la generación de Acs contra el Ag HPA-1. El cambio de plasma así como las gammaglobulinas aplicadas I.V. mejoran el cuadro.

Trombocitopenia neonatal. Se debe a un mecanismo similar al que ocurre con la destrucción de eritrocitos y granulocitos por Acs generados durante el embarazo contra Ags HPA-La. Pocas horas después del parto aparecen en el recién nacido púrpura y hemorragias.

Trombocitopenia autoinmune crónica. Ocurre por lo general en adultos y rara vez la recuperación es espontánea. Hay presencia de Acs, tanto IgG como IgM, y ocasionalmente IgA. Los Acs están dirigidos a los epitopes HPA-3 o HPA-1. El tratamiento se hace a base de esteroides, esplenectomía, inmunosupresores o gammaglobulina I.V. Es útil el empleo de rituximab, AcMc contra la molécula CD20 de los LsB que actúa disminuyendo la producción de los Acs responsables de la trombocitopenia autoinmune.

Púrpura trombocitopénica por medicamentos. La quinidina, quinina, leporina, aspirina, antiadherentes plaquetarios, como el clopidogrel y el sedormid son fármacos reconocidos por su capacidad de inducir trombocitopenia. Al adherirse a las plaquetas, inducen la producción de Acs contra el complejo fármaco-plaqueta.

54-III COAGULOPATÍAS

Anticuerpos contra factores de la coagulación. Estos Acs pueden bloquear la acción de uno de los factores o inducir su destrucción. El 5% de las hemofilias se debe, no a carencia del factor VIII, sino a producción de Acs contra este factor. En estos casos se presenta el agravante de que la aplicación del factor VIII estimula la producción de mayor cantidad de Acs y agrava la hemofilia. Para tratar los episodios hemorrágicos, hay que dar dosis masivas del factor o tratar de remover los Acs contra él por medio de plasmaféresis.

Durante el curso de la cirrosis hepática o del LES, es frecuente la producción de Acs contra otros factores del sistema de la coagulación.

54-IV SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Se debe a Acs contra fosfolípidos que interfieren con la coagulación *in vitro*, pero que *in vivo* pro-

ducen trombosis. Inicialmente se denominaron “anticoagulante lúpico”, por haberse detectado en pacientes con LES. No obstante, puede presentarse en pacientes sin LES (**ver 44-II**).

LECTURAS RECOMENDADAS

- ** **Jaime-Pérez JC y col.** Danazol as first-line therapy for aplastic anemia. *Ann Hematol.* Epub ahead of print) Jan 29, 2011.
- ** **Eapen M, Horowitz MM.** Alternative donor transplantation for aplastic anemia. *Hematology Amer Soc Hematol.* 2010: 43-6, 2010.
- *** **Li JB, Zheng CL and Han ZC.** Abnormal immunity and stem progenitor cells in acquired aplastic anemia. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology,* 75: 79-93, 2010.
- ** **Levine RS and Carroll M.** A Common Genetic Mechanism in Malignant Bone Marrow Diseases. *NEJM,* 360: 2355-7, 2009.
- *** **Harousseau JL and Moreau P.** Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *NEJM,* 360: 2645-54, 2009.
- *** **Campuzano G.** Utilidad del extendido de sangre periférica: los leucocitos. *Medicina y Laboratorio.* 14: 411-55, 2008. *(Excelente revisión con imágenes que ilustran las anomalías de los leucocitos.*
- ** **Kyle RA, et al.** Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *NEJM.* 354: 1413-15, 2006.
- ** **Ratanatharathorn V, et al.** Anti-CD20 Chimeric Monoclonal Antibody Treatment of Refractory Immune-Mediated Thrombocytopenia. *Ann Int Medicine.* 133: 275-79, 2000.

*Juan-Manuel Anaya C.
William Rojas M.*

55-I DEFENSA INMUNE DEL OJO

La estructura y los mecanismos de defensa del ojo evitan casi por completo el desarrollo de procesos inflamatorios locales que puedan interferir con una buena visión. Impiden la entrada de Acs extraños y propician que los que logren hacerlo, salgan rápidamente y en forma “silenciosa” para que ejerzan su función de activar los mecanismos inmunes fuera del ojo. El freno a una respuesta inmune local es tan eficiente que los trasplantes de diferentes tejidos dentro del ojo son bien tolerados.

Las lágrimas son ricas en lisozima y en Acs de la clase IgA que protegen contra las moléculas extrañas llegadas por el aire.

Características moleculares, anatómicas y funcionales hacen del ojo un órgano más inmunoespecializado que inmunoprivilegiado por poseer mecanismos que no solo evitan los procesos inflamatorios locales, sino que pueden inducir mecanismos sistémicos reguladores. Tiene una barrera que lo aísla de la circulación sanguínea, constituida por uniones estrechas entre las células endoteliales que cierran el paso a células, líquidos y moléculas y desde luego a microorganismos. Las células pigmentadas del iris y las de los cuerpos ciliares así como las de la retina tienen funciones inmunorreguladoras que previenen la activación de LsT proinflamatorios e inducen la activación de LsTreg y de LsTCD8 con funciones reguladoras. En la sección **12-VII del capítulo 12** sobre inmunidad órgano-específica se estudian las características estructurales e inmunes del ojo.

55-II PÉNFIGO BENIGNO DE LA MUCOSA CONJUNTIVAL

Los Acs que en el pénfigo benigno se producen contra la membrana basal del epitelio de la piel y de las mucosas pueden afectar la conjuntiva dando las bulas subepiteliales.

55-III UVEÍTIS

La uvea es el órgano vascular del ojo y está compuesto por el iris, cuerpo ciliar y coroides. Su inflamación, según donde se localice, da origen a uveítis, iridociclitis, corioiritis o retinocoroiditis. Su fisiopatología es compleja y en algunos casos se encuentran evidencias de depósitos de complejos inmunes, en otros hay infiltrados de LsT, y en algunos, manifestaciones de reacciones de inmunidad humoral mediada por Acs. Puede ser idiopática o estar asociada a enfermedades sistémicas.

Las espondiloartropatías y artritis reumatoide juvenil son las enfermedades inflamatorias que más frecuentemente se acompañan de uveítis.

55-IV ESCLERITIS

Es una afección inflamatoria crónica, destructiva, muy sintomática que parece iniciarse con un proceso de vasculitis que lleva a la infiltración de LsT, Mø y células plasmáticas y formación de granulomas. En ocasiones se acompaña de depósitos de fibrina. Se debe a complejos inmunes y reacción de inmunidad celular. Puede ser la manifestación

inicial de una vasculitis sistémica o de una artritis reumatoide.

55-V SÍNDROME DE SJÖGREN

Es una enfermedad de origen autoinmune, que compromete las glándulas exocrinas, principalmente las lacrimales y salivales, con un proceso que implica disminución en la producción y secreción de lágrimas y saliva lo que genera sequedad de los ojos y de la boca; puede inducir la formación de úlceras de la córnea por falta de la adecuada lubricación. Fue estudiado en detalle en el **capítulo 43**.

55-VI DEGENERACIÓN MACULAR

Recientemente se ha descubierto que el sistema inmune participa en el desarrollo de la degeneración macular, afección que afecta a más de 30 millones de personas en el mundo. Se sabe que cierto polimorfismo del factor H del sistema del complemento implica un mayor riesgo a desarrollar esta enfermedad. Afortunadamente se ha encontrado que el tratamiento con VEGFA (*vascular endothelial growth factor*) da buenos resultados evitando el progreso de la afección.

55-VII OFTALMÍA SIMPÁTICA

Una herida penetrante del ojo puede producir daño inducido por mecanismos inmunológicos en

el ojo contralateral no afectado por el accidente. Los traumas o infecciones que establezcan una solución de continuidad y permitan el contacto del aire atmosférico con la estructura interna del ojo modifican antigénicamente a esta, e inducen la producción de Ls activados contra ella. Semanas o meses más tarde, estos Ls van a iniciar una reacción citotóxica en el ojo sano, que puede llevar a la atrofia del mismo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Amador-Patarroyo MJ, Peñaranda AC, Bernal MT.** Autoimmune uveitis, chapter 37. Anaya J-M, Yehuda Shoenfeld, Rojas-Villaragaaya J-M, Levy RA, Cervera R. Universidad del Rosario, Crea, Bogotá, 2013.
- *** **Ambati J, Atkison JA and Gelfand BD.** Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol*, 13: 438- 51, 2013.
- ** **Wang Y, Wang VM, Chan CC.** The role of anti-inflammatory agents in age-related macular degeneration (AMD) treatment. *Eye* 25: 127-39, 2011.
- *** **Taylor AW, Kaplan HJ.** Ocular immune privilege in the year 2010: Ocular immune privilege and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 18: 488-92, 2010.
- ** **Masli S, Vega JL.** Ocular immune privilege sites. *Methods Mol Biol.* 677: 449-58, 2011.

*Juan-Manuel Anaya C
William Rojas M.*

Las enfermedades autoinmunes (EAIs) son trastornos crónicos que se desencadenan por la pérdida de tolerancia inmunológica a antígenos propios. Pueden afectar a un solo órgano o a varios de manera sistémica. Casi todas las EAIs afectan desproporcionadamente a las mujeres de mediana edad y se encuentran entre las principales causas de discapacidad en este grupo de pacientes (**ver capítulo 39**).

El mosaico de la autoinmunidad describe el origen multifactorial y la diversidad de expresión de estas enfermedades. El término implica que distintas combinaciones de los muchos factores que intervienen en la autoinmunidad pueden producir cuadros clínicos diferentes y únicos que representan el amplio espectro de las EAIs. El caleidoscopio de la autoinmunidad indica la posible variación en el espectro clínico de una EAI, o el hecho de que más de una EAI puedan coexistir en un mismo paciente (fenómeno conocido como poliautoinmunidad) o que varias EAI coexistan en una misma familia (fenómeno conocido como autoinmunidad familiar).

56-I DEL MOSAICO DE LA AUTOINMUNIDAD A LA TAUTOLOGÍA AUTOINMUNE

Las EAIs no comienzan en el momento de su aparición clínica, sino varios años antes de los primeros signos y síntomas. Este concepto implica la posibilidad de predecir las EAIs. A lo largo de los años, muchos factores de riesgo han demostrado estar asociados con EAIs. De estos, los mejor documentados son el sexo femenino, presentar antecedente familiar de EAIs y ser portadores de ciertos alelos del grupo de genes del sistema HLA. Además, los anticuerpos pueden también predecir

manifestaciones clínicas específicas, la severidad de la enfermedad y sus desenlaces. La identificación de estos marcadores y la evaluación de su valor predictivo podrían permitir la prevención secundaria con fármacos específicos y mediante tratamiento inmunológico. Además, la capacidad de predecir la gravedad de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas específicas permitirá la prevención terciaria de las complicaciones de la misma mediante ajustes relativamente simples de la terapia y el estilo de vida.

Las EAIs son parte de un grupo de trastornos que comparten un origen común. Hay tres niveles de evidencia que apoyan este paradigma. El primer nivel proviene de la evidencia clínica mencionada (es decir, el caleidoscopio de la autoinmunidad). El segundo son los mecanismos fisiopatológicos compartidos entre las EAIs, y el tercero corresponde a la evidencia genética que indica que alelos de susceptibilidad o protección para las EAIs pueden ser compartidos entre varias de ellas.

En este capítulo se desarrollará el nivel de evidencia clínica, lo que corresponde al mosaico de síndromes que se manifiestan en forma de coocurrencia de varias EAIs en un individuo, o de coocurrencia en los miembros de una familia. En este sentido, se han definido tres condiciones: los síndromes autoinmunes múltiples, la enfermedad familiar autoinmune y la autoinmunidad familiar.

56-II SÍNDROMES AUTOINMUNES MÚLTIPLES (SAMs)

La entidad fue descrita en 1988 como un síndrome que consiste en la presencia de tres o más EAIs en un paciente. La importancia de este concepto

radica en la probabilidad de tener tres EAI de forma simultánea en un paciente, lo que va más allá de las inferencias epidemiológicas o la probabilidad estadística. Mientras que la poliautoinmunidad implica la asociación de dos o más EAI en un individuo, los SAMs implican tres o más EAI en el mismo paciente y representan la expresión fenotípica múltiple asociada a un solo genotipo (figura 56-1). Entre los SAMs hemos incluido el síndrome poliglandular autoinmune tipo II (SPAII), también conocido universalmente como síndrome de Schmidt. Este autor describió dos pacientes que presentaron enfermedad de Addison y tiroiditis autoinmune, o de Hashimoto. Después, en 1964, Carpenter agregó la presencia de diabetes autoinmune. El diagnóstico de SPAII se hace por la presencia en un paciente de al menos dos de las tres condiciones descritas. Hay, sin embargo, otros tres tipos de SPA: el tipo I está dado por la presencia de candidiasis oral, hipoparatiroidismo y el daño en un individuo asociado a mutaciones en el gen AIRE, un trastorno que tiene herencia autosómica recesiva. El SPA de tipo III se define como la presencia de enfermedad autoinmune tiroidea y otra enfermedad autoinmune, sin insuficiencia paratiroidea, enfermedad de Addison o candidiasis oral. Finalmente, el SPA tipo IV ha sido descrito como la asociación de dos o más EAI órgano-específicas (ver capítulo 52). Hay, sin embargo, cierta controversia en torno a este tema. Es claro, no obstante, y a la luz del concepto de poliautoinmunidad, que los SPAs de los tipos II, III y IV son diferentes manifestaciones del mismo síndrome. Estos síndromes comparten más características entre sí, y los hemos considerado como parte de los SAMs cuando cumplen la definición de tres EAI, o como poliautoinmunidad cuando solo se observan dos EAI. Esto está apoyado por estudios que han encontrado asociación entre EAI órgano específicas como la diabetes mellitus y las enfermedades autoinmunes tiroideas, y con EAI sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren o la artritis reumatoide, entre otras, lo que hace más amplio el concepto y, al mismo tiempo, unifica la asociación de varias EAI (figura 56-1).

Es importante diferenciar la poliautoinmunidad de los síndromes de superposición, tales como la enfermedad mixta del tejido conectivo, en los que pacientes presentan síntomas y signos de va-

rias EAI pero no cumplen los criterios para ninguna. Aquí es importante resaltar los tiempos de duración de la enfermedad y de seguimiento del paciente, pues en la mayoría de los síndromes de superposición, con el tiempo, el paciente desarrolla una (o varias) EAI. En aquellos pacientes que no desarrollan una franca EAI factores de protección genéticos o medioambientales influyen para que estas formas “frustas” de EAI permanezcan.

56-III ENFERMEDAD AUTOINMUNE FAMILIAR (EAIF)

Esta condición se define como la presencia de una enfermedad autoinmune específica en varios miembros de una familia nuclear. Tal es el caso de varios hermanos afectados de diabetes autoinmune, por ejemplo. La importancia de la definición de EAIF está en el hecho de que la presencia de la misma EAI en varias generaciones de una familia indica un fuerte componente genético común en comparación con otros síndromes, o un factor común de riesgo ambiental o una combinación de ambos, por lo que estas familias son más informativas en términos de epidemiología genética, debido a su homogeneidad en el fenotipo. Sin embargo, como se verá a continuación, hay una mayor evidencia de la agregación de diversas EAI, y no de la misma, en familiares de pacientes con una EAI.

56-IV AUTOINMUNIDAD FAMILIAR (AF)

Esta condición se define como la presencia de diversas EAI en varios miembros de una familia nuclear. A diferencia del anterior tipo de agrupación, en el que se observa la misma EAI, esta nueva definición utiliza el término “enfermedad autoinmune” como una característica que abarca los diversos trastornos, agrupándolos en un mismo fenotipo de “autoinmunidad”. Así pues, no es infrecuente encontrar familias en donde un miembro está afectado, por ejemplo, de artritis reumatoide, su hermana sufre de lupus eritematoso sistémico y su mamá, de enfermedad autoinmune tiroidea (figura 56-1). Esta condición de autoinmunidad familiar permitirá encontrar genes mayores de autoinmunidad y comprender mejor la segregación del rasgo autoinmune.

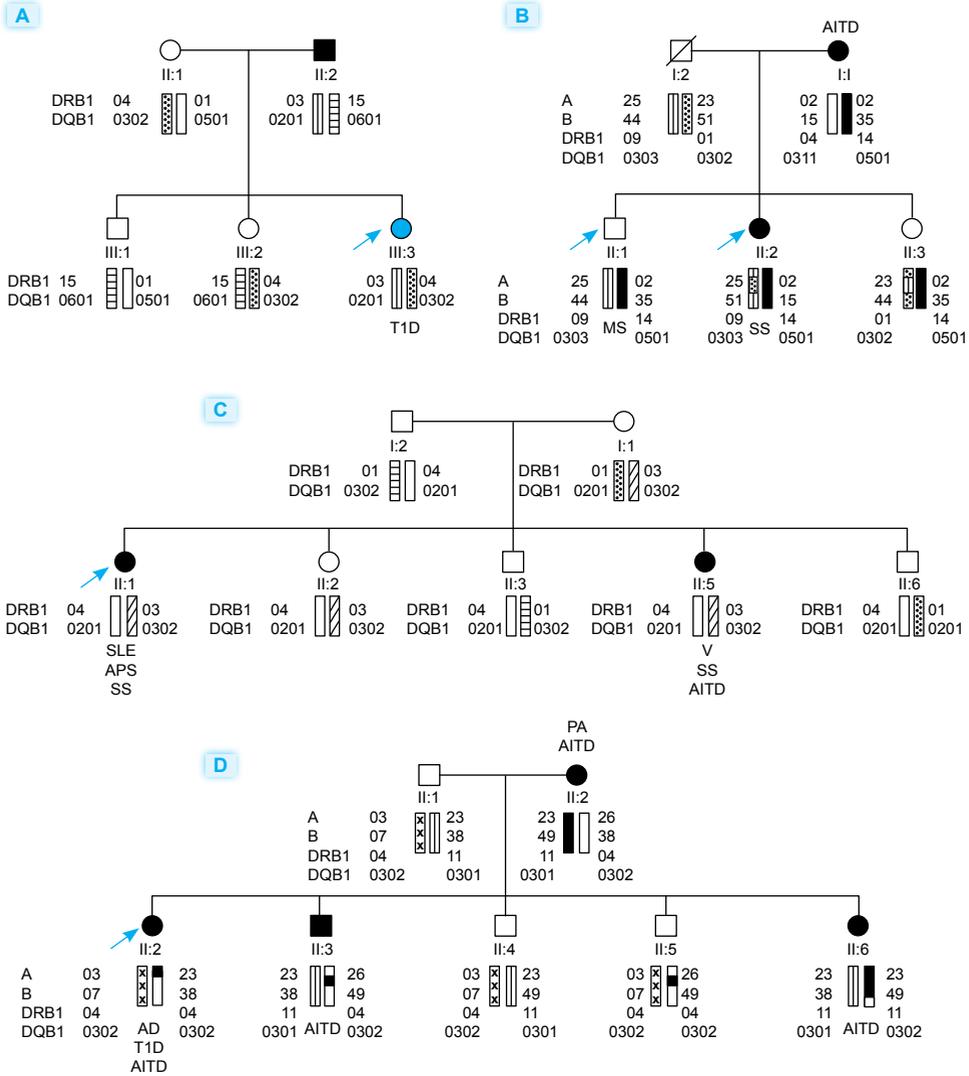


Figura 56-1. A. Enfermedad autoinmune familiar. En esta familia se observan un probando femenino y su padre afectados de diabetes autoinmune (T1D). Los datos de cada individuo corresponden a los alelos HLA respectivos. **B. Autoinmunidad familiar.** En esta familia se observan distintas enfermedades autoinmunes (EAI) en diversos miembros de la familia **C.** En esta familia se observan dos casos de síndrome autoinmune múltiple, representado por tres EAI en dos hermanas. **D.** Familia de una probando femenino con síndrome poliglandular autoinmune tipo II (SPAII), que se enmarca dentro de la poliautoinmunidad. Esta familia, atendida en nuestra consulta, presenta además autoinmunidad familiar (ver texto para detalles). Abreviaciones (del inglés): T1D, diabetes autoinmune; MS, esclerosis múltiple; AITD, enfermedad autoinmune tiroidea; SS, síndrome de Sjögren; SLE, lupus eritematoso sistémico; APS, síndrome antifosfolípido; V, vasculitis; PA, anemia perniciososa; AD, enfermedad de Addison (Tomado con autorización de: Anaya JM, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A. The multiple autoimmune syndromes. In: Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. Shoenfeld Y et al. (eds.), Humana Press, Totowa, NJ, 2008).

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **Anaya JM, Rojas- Villaraga A, Shoenfeld Y.** From the mosaic of autoimmunity to the autoimmune tautology. Chapter 14. Autoimmunity from Bench to Bedside, Anaya JM, Yehuda Shoenfeld, Rojas-Villarraga J-M, Levy RA, Cervera R. Universidad del Rosario, Crea, Bogotá, 2013.
- ** **Rojas-Villarraga A, Toro CE, Espinosa G, Rodríguez-Velosa Y, Duarte-Rey C, Mantilla RD, et al.** Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 9: 229-32, 2010.
- *** **Anaya JM.** The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther.* 12: 147, 2010.
- *** **Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ.** Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? *Am J Epidemiol.* 169: 749-55, 2009.
- ** **Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C.** Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nat Rev Genet.* 10: 43-55, 2009.
- ** **Cooper GS, Bynum ML, Somers EC.** Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun.* 33: 197-207, 2009.
- ** **Anaya JM, Gómez L, Castiblanco J.** Is there a common genetic basis for autoimmune diseases? *Clin Dev Immunol.* 13: 185-95, 2006.
- *** **Anaya JM, Corena R, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y.** The kaleidoscope of autoimmunity. Multiple autoimmune syndromes and familial autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol.* 3: 623-635, 2007.
- ** **Anaya JM, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A.** The Multiple Autoimmune Syndromes. In: *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases.* Shoenfeld Y et al. (eds.), Humana Press, Totowa, NJ. 65-69, 2008.

Modulación de la respuesta inmune

El esclarecimiento de muchos de los mecanismos del sistema inmune ha permitido diseñar estrategias para frenar o modificar las respuestas inmunes anormales, como alergias y enfermedades autoinmunes.

Igualmente ha hecho posible el desarrollo de las terapias de reparación o sustitución de células o moléculas alteradas o faltantes.

El desarrollo de vacunas es el mayor aporte a la salud pública. Gracias a ellas se han salvado millones de vidas y se ha mejorado la calidad de vida de los niños.

Capítulo 57
Inmunomodulación
Trasplantes

57

Capítulo 58
Inmunización

58

*William Rojas M.
Luz Elena Cano R.
Beatriz Aristizábal B.*

*Luis Miguel Gómez O.
Damaris Lopera H.*

57-I INTRODUCCIÓN

Hoy es posible implementar medidas de suplen-
cia o refuerzo de la respuesta inmune. Se puede
también reconstruir parcial o totalmente un sis-
tema inmune inadecuado, o frenarlo cuando está
actuando indebidamente. Igualmente hay biofár-
macos modificadores de las respuestas exageradas
como los anticuerpos monoclonales, AcsMCs, con
los cuales se pueden bloquear diferentes moléculas
o sus receptores.

57-II TERAPIAS DE SUPLENCIA

Gammaglobulina

La aplicación de Inmunoglobulina humana en la
inmunodeficiencia humoral primaria como tera-
pia de sustitución, da excelentes resultados. Adi-
cionalmente se han tenido buenos resultados con
su empleo en artritis reumatoide, lupus eritema-
toso sistémico, inmunotrombocitopenia, anemia
hemolítica inmune y neuropatía desmielinizante
crónica, entidades en las que actúa por mecanis-
mos no bien esclarecidos. Parece que lo hacen
uniéndose a diferentes receptores Fc γ que se ex-
presan normalmente en la mayoría de las células
del sistema inmune. O podrían actuar saturando
los receptores FcRN en las células endoteliales;
modulando la expresión de estos receptores en las
células plasmáticas; incrementando la población
de LsTreg; o bloqueando receptores de activación
de los LsT; o modulando la respuesta de las DCs.

Retinoides

Incrementan la maduración de los LsB y los es-
timula a producir Acs. Se han empleado con éxito

en el tratamiento de infecciones por candidas, lis-
terias y pseudomonas.

57-III TERAPIA DE REFUERZO

Adyuvantes

Para una inmunopotencialización no específica, se
acude al empleo del BCG, levamisol *Corynebacte-
rium parvum*, métodos que estimulan la reactivi-
dad celular y sirven en el tratamiento de algunas
enfermedades malignas.

Adyuvantes inorgánicos. Son sustancias em-
pleadas para incrementar la inmunogenicidad
de ciertos Ags que se usan en la preparación de
vacunas. El aluminio y los compuestos de calcio
sirven para la elaboración de los toxoides difté-
ricos y tetánicos. Actúan por que aseguran una len-
ta liberación del Ag, prolongando así el estímulo
inmunológico.

Adyuvantes vivos. El bacilo de Calmette y Gue-
rin, o BCG, se ha utilizado en varios centros en
forma rutinaria, en adición a la radioterapia o a la
quimioterapia, para el tratamiento de melanomas
y linfomas.

Adyuvantes químicos. El dinitroclorobenceno,
empleado en pruebas para evaluar la inmunidad
celular, sirve también para el tratamiento local
de cáncer de células epiteliales de la piel y de
melanoma.

El levamisol, es un antihelmíntico de amplio
espectro que incrementa la respuesta inmune. Su
efecto se ejerce en aquellas circunstancias en las
cuales hay una inmunodeficiencia moderada. En

algunos individuos susceptibles genéticamente hay tendencia a la producción de leucopenia o de agranulocitosis.

Empleo de citoquinas

Interferones. Actúan activando los Mø, incrementando la actividad de las NKs y aumentando la inmunogenicidad de las células tumorales al estimular en ellas la expresión de Ags específicos y de moléculas HLA, con lo cual las hace susceptible al ataque de las NKs.

IFN α sintético. Obtenido por ingeniería genética, es útil en el tratamiento de las infecciones por papilomavirus, incluyendo la papilomatosis laríngea recurrente, hepatitis B crónica activa, hepatitis C, condiloma acuminado, leucemias de células peludas y mielocítica crónica. Los resultados son menos alentadores en el tratamiento de algunos linfomas, sarcoma de Kaposi, micosis fungoide, mieloma múltiple y melanoma.

Interferón- β . Ha sido menos evaluado, pero estudios preliminares indican que tiene algún efecto útil para el tratamiento de esclerosis múltiple, melanoma, sarcoma y cáncer de seno y de riñón.

Interferón- γ . Gracias a su capacidad de activar a los Mø, se evalúa en el manejo de la lepra lepromatosa, en la cual un defecto funcional de los Mø juega un papel importante.

IL-2. Se emplea para activar, *in vitro*, LsT provenientes de un paciente con cáncer refractario a otros tratamientos, los cuales una vez activados y reinoculados al paciente, logran la reducción hasta en un 50% en el tamaño de tumores en pacientes que han sido sometidos a este tratamiento. Desafortunadamente su empleo se acompaña de frecuentes y fuertes reacciones tóxicas.

IL-4. Es un estimulador de la proliferación de los LsB porque incrementa en ello la expresión de moléculas HLA-II. Estimula la producción de IgG1 y de IgE. Se vislumbra que el empleo de antagonistas de esta citoquina podría ser de uti-

lidad en el manejo de alergias y del síndrome de hiperinmunoglobulinemia E.

IL-5. Incrementa la producción de inmunoglobulinas de las clases IgM e IgA por lo que son útiles en el tratamiento de inmunodeficiencias específicas de estas Igs.

GM-CSF, G-CSF, M-CSF. Existen varios productos comerciales de gran utilidad en el manejo de las agranulocitosis producidas por la quimioterapia en el tratamiento de tumores o por las irradiaciones previas a los trasplantes de médula.

57-IV RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA

A continuación se mencionan los procedimientos que permiten reparar o incrementar la respuesta inmune cuando existe un defecto congénito o adquirido que impida su adecuado funcionamiento.

57-IV-A TERAPIA GÉNICA

El reemplazo de un gen defectuoso o la introducción de uno faltante, constituye la más novedosa metodología para el tratamiento de inmunodeficiencias. Tiene, sobre el trasplante de médula o de timo, la gran ventaja de que, al menos en teoría, está disponible para todos los pacientes y no requiere de la búsqueda, muchas veces infructuosa, de una médula compatible.

Entre el 2000 y el 2002 se logró en varios hospitales europeos la reconstitución inmunológica en 5 niños, con una inmunodeficiencia severa mixta, SCID, mediante la introducción, por medio de un vector viral, del gene que codifica para la enzima ADA. Tres de estos niños desarrollaron, dos años más tarde, una leucemia, posiblemente porque el gene y el virus empleado, se ubicaron en la proximidad de un oncógeno y lo activaron.

En Enero del 2009, se informó del éxito logrado en 8 de 10 niños con SCID con un nuevo método de terapia génica gracias al empleo de células madres en lugar de un vector retroviral. Estos niños, después de 5 años de seguimiento, se encontraban bien.

Según la revista *The Economist* (2014) lo que hasta hace poco parecía ciencia ficción se ha convertido en un hecho real. Cita los avances mencionados en la revista *Lancet* para el tratamiento de afecciones visuales, coroidermia y amaurosis congénita debidas a mutaciones en los genes *REPI* y *RPEG5* respectivamente que han sido reemplazados exitosamente usando como vector virus no patógenos para el humano. Además informa de la corrección genética del síndrome de Wiskott-Aldrich y de alteraciones responsables del desarrollo de varios tipos de cáncer.

57-V INMUNOSUPRESORES

Se emplean en el manejo de las enfermedades alérgicas y en los procesos autoinmunes en las que la respuesta inmune es anormal o exagerada. Por otra parte, los avances técnicos en el trasplante de órganos hacen necesario disminuir la respuesta inmune para lograr que el órgano o tejido trasplantado sea tolerado por el sistema inmune del hospedero o receptor.

57-V-A ANTINFLAMATORIOS

Esteroides

Los glucocorticoides son antiinflamatorios porque ejercen una acción inmunoreguladora de diferentes mecanismos. Se unen a receptores intracitoplasmáticos, presentes en casi todas las células del organismo, unión que activa diferentes líneas de señalización que llevan al núcleo de las células mensajes que permiten la activación o freno de diferentes genes (figura 57-1).

Freno a la producción de citoquinas. Por la inhibición a la transcripción de genes de las interleuquinas IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-16, IFN α , IFN γ , y de factores estimuladores de la formación de colonias tanto de granulocitos como de monocitos.

Los esteroides actúan sobre casi todas las células del sistema inmune, veamos como en los:

Mos, evitan su maduración, frenan la liberación de las citoquinas proinflamatorias, IL-1, IL-6,

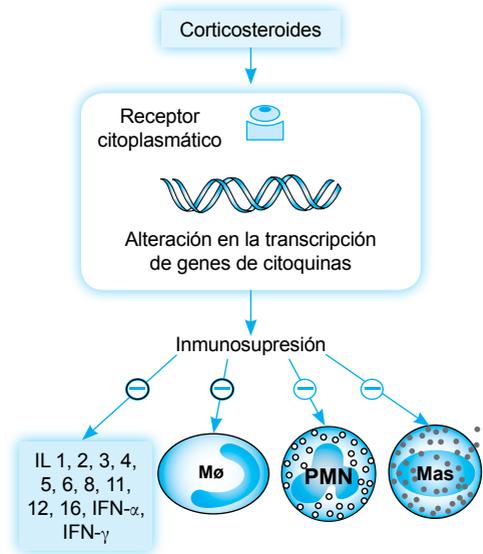


Figura 57-1. Algunas de las acciones inmunosupresoras de los esteroides.

TNF, y disminuyen la producción de prostaglandinas.

PMNs, inhiben su adherencia a los endotelios y su paso a los sitios de inflamación.

Eos, impiden su acumulación en los tejidos afectados por un alérgeno o parásito.

Mas, frena la producción de eicosanoides.

Células endoteliales, inhibe la permeabilidad vascular y la expresión de moléculas HLA-II y de adherencia.

Fibroblastos, frena la producción de colágeno, IL-1 y de TNF.

LsT, disminuye la producción de IL-2, IL-3, IL-4 e IL-6 e IFN γ .

LsB, en contraste con los LsT, son muy resistentes a los esteroides. Solo con dosis elevadas y suministradas por períodos prolongadas se obtiene

un incrementan en el catabolismo de las Igs y un freno parcial en su síntesis.

Desafortunadamente el efecto negativo de los cortioesteroides sobre los fagocitos y LsT se suele acompañar de un incremento en la frecuencia de procesos infecciosos. Además producen un incremento en el catabolismo óseo y alteraciones metabólicas de glúcidos y lípidos lo que limita su empleo prolongado.

Inhibidores de la producción de derivados del ácido araquidónico

La **aspirina** es un inhibidor de la fosfolipasa A2 que reduce la producción de leucotrienos y prostaglandinas.

El **ácido 5-8-11-14- eicosatetraenoico** es un análogo del ácido araquidónico que impide la formación de eicosanoides. Otros fármacos como fenidona, benoxaprofeno y teproxalín también inhiben la producción de eicosanoides.

Los **Coxibs** son inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 por lo que son buenos antiinflamatorios. No irritan el estómago como sí lo hacen los corticoesteroides y la aspirina.

El **ácido nordihidroguayaretico, equerretín, silicristín y nafazatrom** son fármacos que simultáneamente inhiben la producción de leucotrienos y la degranulación de los mastocitos.

La **sulfasalazina**, se empleada en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del intestino porque inhibe la lipoxigenasa en el tracto digestivo (figura 57-2).

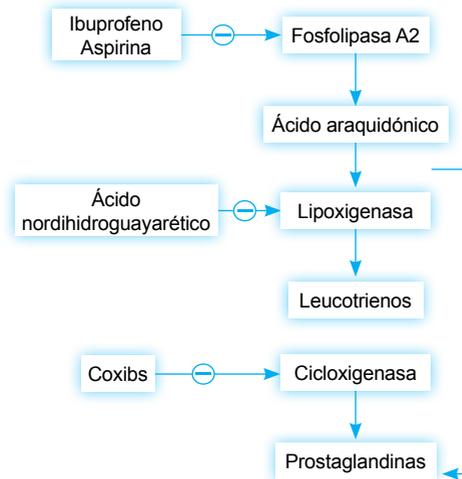


Figura 57-2. Inhibidores de derivados del ácido araquidónico.

57-V-B CITOTÓXICOS

Actúan destruyendo linfocitos que estén en proceso de división. Desafortunadamente producen anemia, leucopenia, trombocitopenia, daño del epitelio intestinal, alopecia y pueden afectar al feto si se emplean durante el embarazo. Veamos los principales.

Ciclofosfamida. Se usa en el tratamiento de algunos linfomas, tumores sólidos, granulomatosis de Wegener y lupus eritematoso sistémico. Actúa bloqueando la división celular a nivel de la fase G2 por interferencia en la síntesis del ADN. Frena la acción de los LsT CD8 y de las NKs.

Azatioprina, (imurán). Es un análogo de la purina, que puede sustituirla en la síntesis del ADN, dando origen a la formación de una cadena anormal de ADN. Se emplea para controlar la respuesta inmune en los trasplantes.

57-V-C INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS

Ciclosporina A. Es un magnífico inmunosupresor que ha revolucionado el trasplante de riñón,



Gertrude Elion

George Hitchings

Sus trabajos facilitaron el desarrollo de inmunosupresores como la 6-mercaptopurina y la azatioprina, por lo cual merecieron el premio Nobel en 1988.

hígado y corazón. Actúa inhibiendo la producción de la IL-2 e IFN γ por lo que deprime los mecanismos inmunológicos que dependen de la proliferación de los LsT. Es útil en el control de la diabetes insulino-dependiente incipiente y de la neuritis óptica.

Tacrolímús, FK-506. Disminuye la expresión de receptores para la IL-2 en los LsT CD8.

Inhibidores de JAK3. Las Janus kinasas están asociadas a la cadena γ del receptor de varias citoquinas, por lo que actúan evitando la señalización mediada por IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, e IL-21.

Inhibidores de quimioquinas o de sus receptores. AcsMcs bloqueadores de ellas o de ellos, frenan los procesos inflamatorios crónicos porque impiden el flujo de células al lugar afectado.

57-V-D INHIBIDORES DE LA EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE ADHERENCIA

La **3-deazoadenosina** frena la producción y expresión de ICAM-1.

El **dimetilfumarato** inhibe la producción de ICAM-1 y VCAM-1, además es antiproliferativo de los queratinocitos por lo cual se emplea en el control de la psoriasis.

El **tiomalato de oro** inhibe la producción de ICAM-1 y de VCAM-1 generada por el estímulo del TNF- γ y de la IL-1.

57-V-E CONTROL DEL NÚMERO O DE LA ACTIVIDAD DE LOS LINFOCITOS

Es posible controlar el número total de linfocitos, su diferenciación en subpoblaciones, inhibir su funcionamiento o interfieren con su circulación.

Suero antilinfocítico. La inyección de linfocitos humanos en caballos induce en estos animales la producción de Acs antilinfocíticos, que son útiles en el manejo de la respuesta inmune frente a los trasplantes de riñón, y de corazón.

Rapamicina o sirolímús. Es un macrólido que produce inmunosupresión porque se une a una molécula conocida como TOR y la inhibe para impedir que los LsT entren a la fase G1 de la replicación.

CTLA-4-Ig. En condiciones normales la activación de los LsT se acompaña de la expresión en su membrana de molécula que tiene la función de impedir que la activación se prolongue más allá de lo necesario. Comercialmente se dispone ya de la proteína recombinante **abatacept**, que bloquea la vía de los coreceptores B7-CD28 por lo cual produce anergia inmunológica. Se emplea en el manejo de varias afecciones autoinmunes.

Inductores de células supresoras. La **azaspirona** (SKF 105685), incrementa el número de LsTreg y es especialmente útil en proteger los trasplantes cardíacos.

La **deoxispergualina** frena la maduración de los LsTctx, inhibe el NF κ B y disminuye la expresión de HLA-I en diferentes células.

La **fenilhidantoína** que es un anticonvulsivante útil en el manejo de la epilepsia, estimula a los LsTreg, dando hipogammaglobulinemia moderada en el 70% de los pacientes que la reciben por más de un año.

Butirofilinas. Moléculas relacionadas con la B7 coestimuladora que frena la activación de los LsT y su interacción con células epiteliales. Se están evaluando en la regulación de procesos inflamatorios.

Antibióticos. Muchos antibióticos son bactericidas o bacteriostáticos, porque inhiben la síntesis de ácido nucleico. Es lógico, por lo tanto, que estos fármacos puedan tener, bajo determinadas circunstancias, efecto inmunosupresor. La actinomicina, la mitomicina C y el cloranfenicol, además de prevenir la formación de algunos factores a nivel de los lisosomas, tienen un papel inhibitorio de algunas de las manifestaciones de enfermedades autoinmunes.

Otras moléculas de origen microbiano. Se han descubierto un sinnúmero de productos bacterianos que frenan alguno de los mecanismos de la respuesta inmune y que están en estudio para

posibles aplicaciones clínicas. Por ejemplo, la **complestatina** desactiva el factor C5 del sistema del complemento y la **esterastina** detiene la inmunidad celular.

Niridazol. Es un medicamento que ha sido empleado en los últimos 10 años para el tratamiento de la esquistosomiasis porque deprime la inmunidad celular. Se investiga su empleo para prevenir el rechazo de injertos.

Talidomida. Inhibe el TNF y suprime la angiogénesis. Se emplea en el tratamiento de mieloma múltiple, eritema nodosum leprosum y síndrome de Beçhet.

57-V-F OTROS MÉTODOS DE CONTROL DE LA RESPUESTA INMUNE

Aféresis. Es una técnica para retirar de la sangre o del plasma, una población celular determinada, o un factor que esté presente en exceso. La plasmaféresis, retiro de plasma, sirve para tratar la hiperviscosidad sanguínea que acompaña a la macroglobulinemia. También se emplea para retirar anticuerpos indeseables en afecciones como el síndrome de Goodpasture, moléculas de crioglobulina en el púrpura trombocitopénico, anticuerpos antireceptores de acetilcolina en miastenia gravis y anticuerpos antimielina en Guillain-Barré. Con la linfóferesis, se remueven linfocitos que estén anormalmente activados. La leucoféresis sirve para remover granulocitos de sangre normal para emplearlos en pacientes con agranulocitosis.

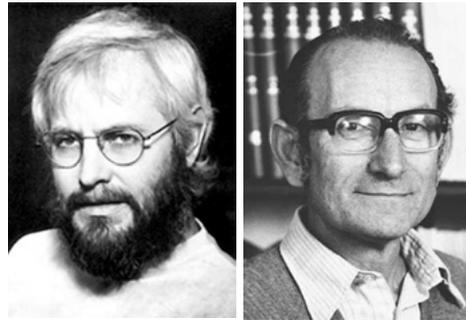
Esplenectomía. En ciertas anemias hemolíticas autoinmunes y en las trombocitopenias inducidas por mecanismos inmunológicos, la resección del bazo puede dar una mejoría clínica importante. Es necesario tener muy en cuenta que la esplenectomía induce susceptibilidad a infecciones microbianas por neumococos y meningococos.

57-VI ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS

Constituye un área de la biofarmacología en gran expansión. Los primeros AcsMcs se produjeron en

hibridomas de ratón. Su empleo se vió limitado porque los Acs producidos eran proteínas extrañas al humano que generaban respuestas inmunológicas que los antagonizaban rápidamente, haciendo que su efecto fuera transitorio.

Hoy se producen AcsMcs quiméricos, humanizados, en los cuales las cadenas pesadas son de origen humano y únicamente las livianas son de ratón, siendo por lo tanto mejor tolerados y menos antigénicas (figuras 57-3 y 57-4).



Georges Kohler. Compartió el Nobel en 1984 con César Milstein por el desarrollo de hibridomas para la producción de Acs monoclonales.

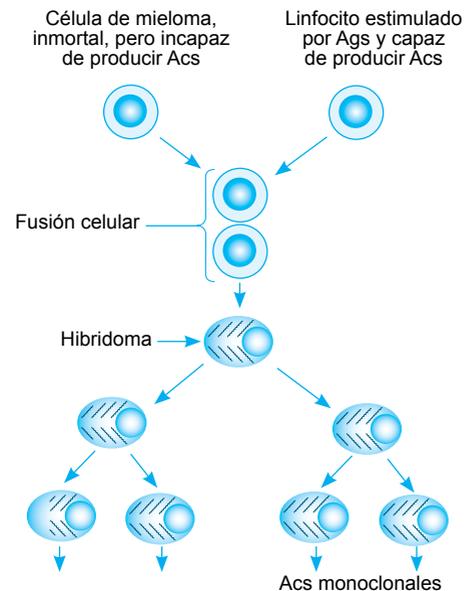


Figura 57-3. Hibridoma productor de un Acs monoclonal.

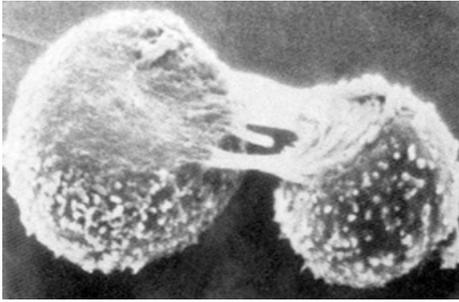


Figura 57-4. Producción de un hibridoma. Esta magnífica fotografía al microscopio electrónico de barrido, muestra el proceso de fusión entre una célula de mieloma izquierda y un LsB capaz de producir Acs contra determinado Ags. De esta fusión resulta una célula que, al multiplicarse, genera un hibridoma con la capacidad de producir grandes cantidades de Acs contra determinado Ag.

La FDA de los Estados Unidos ha autorizado el uso clínico de un número creciente de AcSMcs diferentes. Los más empleados son:

Adalimumab. AcMc humanizado que bloquea el receptor del TNF.

Alemtuzumab. IgG1 humanizada contra el CD52 que depleta los niveles de LsT. Se emplea en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

Beracizumab. AcMc humanizado antiangiogénico, útil en control de cáncer de recto y colon.

Canakinumab. AcMc totalmente humanizado, dirigido a la IL-1 β y útil en la artritis juvenil sistémica idiopática.

Cetuximab. Bloquea el receptor para el factor de crecimiento epidermoide y sirve para controlar las metástasis de los tumores colorectales.

Daclizumab, IgG1 humanizado contra el CD25 (IL-2R), se emplea en la profilaxis de rechazo agudo de trasplante de riñón.

Efalizumab, IgG1 humanizado contra el CD11a, es útil en el tratamiento de la psoriasis.

Etanercept. Es un receptor soluble del TNF que tiene aplicaciones similares al infliximab.

Gentuzumab. IgG4 humanizado dirigido contra el CD33 y útil en el manejo de leucemia mieloide aguda.

Infliximab. IgG1 quimérica contra el TNF, que se emplea en tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis, colitis ulcerativa y espondilitis anquilosante.

Montelukast. Antagonista del receptor de varios leucotrienos, útil en el manejo de asma y rinitis.

Natalizumab. IgG4 humanizado que frena la migración de leucocitos porque bloquea el VLA-4 y dificulta el paso de células inflamatorias al tejido nervioso. Se emplea en la esclerosis múltiple.

OKT3. Bloquea el CD3. Se emplea para prevenir el rechazo agudo de trasplante de riñón.

Omalizumab, IgG1 humanizada contra la IgE. Se emplea en asma persistente.

Palizumab. IgG1 humanizado, útil en la profilaxis de infecciones por virus respiratorio sincitial en niños que por tener trastornos inmunológicos estén en alto riesgo.

Rituximab. Es una IgG1 quimérico contra el CD20, molécula que induce la muerte de LsB. Es útil en el tratamiento de linfomas no Hodgking, lupus eritematoso y artritis reumatoide.

Sunitinib. Es un inhibidor de varias quinasas de tirosina, útil en el manejo de problemas autoinmunes renales. Es el primer AcMc de uso oral.

Tacilizumab. Bloquea el receptor de la IL-6 y es útil en el manejo de la artritis reumatoide, artritis juvenil sistémica idiopática y posiblemente del mieloma múltiple.

Trastuzumab. AcMc humanizado contra el receptor 2 del factor de crecimiento epitelmoide

(HER), útil en tumores que sobreexpresa el HER2 como cáncer de mama y de esófago.

AcMcs para reforzar antibióticos. AcMc contra las toxinas de *Clostridium difficile* sirve para inmunoterapia pasiva que substituye o refuerza el tratamiento con antibióticos.

Otros fármacos inmunodepresores

Mizoribina. Es un inhibidor de la síntesis de nucleótidos,

Micofenolato de mofetil y brequinar sódico. Integran un nuevo grupo de inmunosupresores que solos, o asociados a la ciclosporina, enriquecen el arsenal inmunodepresor. Son útiles en el tratamiento de la nefritis lúpica. Interfieren en el metabolismo de la purina como lo hace la aziatropina, mecanismo por el cual frenan la proliferación, tanto de LsT como de LsB.

Inmunosupresión selectiva

Lo ideal en la inmunosupresión es poder lograr que evite selectivamente la respuesta inmune contra uno o varios antígenos determinados, respetando la reactividad de los linfocitos contra los demás Ags. Un ejemplo de una inmunosupresión selectiva o específica es la que se logra en el control de la eritroblastosis fetal. **Ver Cap. 53.**

57-VII TRASPLANTES DE ÓRGANOS Y TEJIDOS

El trasplante de órganos y tejidos se ha convertido en una medida terapéutica de gran importancia para solucionar problemas inmunológicos e insuficiencia funcional crónica de distintos órganos. Gracias a ellos se logra prolongarle y mejorar la calidad de vida a muchos pacientes. En la **figura 57-5** se presenta la frecuencia con la cual se acude a trasplante de órganos. Los trasplantes pueden tener diferente origen.

Autotrasplante que es aquel en el cual el órgano o tejido trasplantado proviene del mismo individuo.

Isotrasplante es el efectuado entre individuos de una misma especie, genéticamente idénticos.

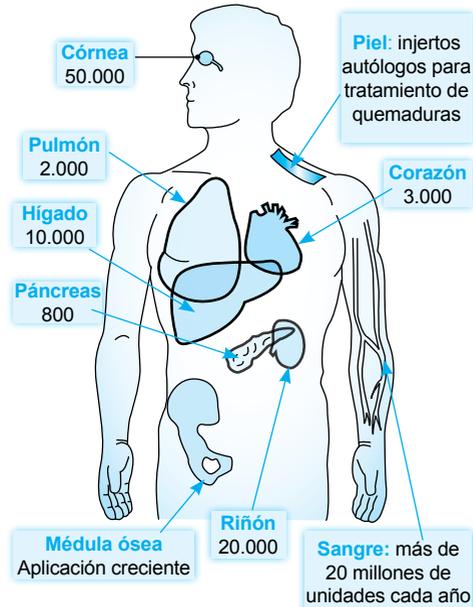


Figura 57-5. Número aproximado de trasplantes efectuados cada año en el mundo.

La posibilidad de éxito de un trasplante entre gemelos monocigóticos es prácticamente del 100%.

Alotrasplante es el efectuado entre individuos de una misma especie pero genéticamente diferentes, como el riñón donado por un pariente. Los alotrasplantes tendrán éxito, es decir, no serán rechazados, si hay una buena afinidad antigénica entre el órgano trasplantado y el organismo receptor.

Heterotrasplante llamado también **xenotrasplante** es el que se hace entre especies diferentes, como el trasplante de válvulas cardíacas de cerdo, a humanos (**figura. 57-6**).

Sangre. La transfusión de sangre continúa siendo el trasplante más común. Solo requieren compatibilidad en ABO y Rh. Ha salva muchas vidas, pero tiene el peligro de la transmisión de enfermedades virales, como hepatitis y VIH, bacterianas y parasitarias como malaria, Chagas, babesiosis, filariasis, etc. Cada vez se usa más en cirugías electivas, tomar sangre del paciente antes del proceso quirúrgico, guardarla en un banco para emplearla

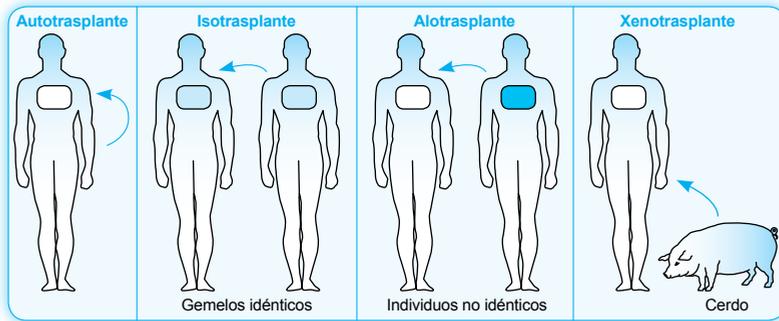


Figura 57-6. Tipos de trasplante.

durante la operación. En esta forma se evita la transmisión de diferentes enfermedades infecciosas como sida, hepatitis y malaria.

Córnea. La córnea es poco antigénica y, por lo general, es aceptada por el receptor, lo que ha permitido la restauración de la visión a millares de pacientes. Cuando la cornea se pierde por quemadura se puede acudir a injerto de células del **limbo corneal** reproducidas *in vitro*.

Cartílago. Su trasplante suele ser muy bien tolerado porque la sialomucina parece cubrir los determinantes antigénicos e impedir la inducción de respuesta inmunológica de rechazo.

Riñón. Actualmente se practican en el mundo más de 20.000 trasplantes cada año.

Corazón. El uso de la ciclosporina, ha incrementado la supervivencia a 1 y 5 años hasta 85% y 75% respectivamente.

Hígado. Se utiliza en estados terminales de cirrosis de tipo biliar activa crónica, criptogénica o autoinmune. Haciendo uso de la gran capacidad de regeneración de este órgano se está empleando la modalidad de acudir a donante vivo, obteniendo quirúrgicamente medio hígado y transfiriéndolo al receptor.

Pulmón. El trasplante unilateral de pulmón con miras a controlar algunos problemas de fibrosis

pulmonar empieza a tener éxito. Se han logrado supervivencias de más de 5 años. Hay un número creciente de pacientes vivos después de más de 5 años de trasplantes corazón-pulmón.

Páncreas e islotes. La supervivencia de trasplantes de páncreas apenas sí llegaba a un 20% al final del primer año. Este porcentaje ha mejorado sustancialmente cuando se hace trasplante simultáneo de páncreas y riñón. Se trabaja en la producción *in vitro* de islotes que puedan luego ser trasplantados al paciente diabético.

Intestino. Su empleo se ha ido incrementando. En el 2008 se practicaron en USA 185, con una sobrevida a un año de más del 90%.

Trasplante de materia fecal. Las diarreas que se presentan ocasionalmente durante tratamientos con antibióticos de amplio espectro y que son producidas por *Clostridium difficile*, son de difícil tratamiento, y si bien, el 65% responden a tratamiento con vancomicina, un 25% son resistentes o recaen, y en estos casos el “trasplante de fecales” de personas sanas, suele dar magníficos resultados, porque salvan a la mayor parte de vidas de estos pacientes.

Timo. Se emplea el cultivo de tejido tímico-alogénico para el tratamiento de casos de síndrome de DiGeorge.

Timo fetal. Este tipo de trasplante se ha empleado con éxito en el tratamiento del síndrome de

Di George y en la candidiasis mucocutánea crónica. El tejido tímico se obtiene de fetos de 10 a 13 semanas de gestación. Este tipo de trasplante ha permitido la reconstitución total de la inmunidad mediada por LsT. El tejido fetal puede ser trasplantado directamente dentro de una masa muscular o en el interior de la cavidad peritoneal.

La implantación intraperitoneal en cámaras de miliporo ha dado resultados positivos, lo que implica que los factores humorales producidos por el timo pueden, en determinadas circunstancias, ser suficientes para lograr la reconstitución de la inmunidad celular. Este tipo de observación ha llevado al empleo de timosina u otros factores tímicos obtenidos de timos de bovinos, con resultados aceptables. Por otra parte, estudios recientes han demostrado que la implantación de tejido tímico epitelial, privado de linfocitos, puede igualmente generar la inmunorreconstitución deseada con la producción de timopoyetina y demás hormonas tímicas. Con este procedimiento se evita la eventual reacción de trasplante contra hospederio por los linfocitos que podrían ir en un timo embrionario.

Trasplante de células madres de médula (HSC), (*hematopoietic stem-cell*), es en la actualidad el tratamiento curativo de varias afecciones hematológicas malignas. Este puede ser autólogo o alogénico. En ambos casos es necesario incrementar la salida de células HSC de la médula a la sangre para poder obtener un número adecuado de ellas, que son CD34+, lo que se logra con la administración de G-CSF y GM-CSF.

Hay una afección conocida como **mobilopatía**, en la cual no hay la respuesta del incremento en la salida de las HSCs a la periferia lo que ocasiona morbilidad, mortalidad e incremento en costos del tratamiento. Recientemente se ha iniciado la evaluación de **plerixafor**, (AMD3100), que actúa inhibiendo el receptor 4 para quimioquinas, CXCR4 y el ligando 12, CXCL12 y facilitando la salida de las HSCs.

Las células madres para trasplantes se pueden obtener de embriones, cordón umbilical, médula ósea, sangre periférica y aun de piel como se ha logrado recientemente.

Médula ósea. El trasplante de médula ósea se emplea en el tratamiento de anemias aplásticas

producidas por irradiación accidental, algunas leucemias, tumores malignos, e inmunodeficiencia severa mixta congénita. Recordemos que en esta última entidad hay compromisos tanto de la inmunidad humoral como de la celular y en consecuencia, los niños que la sufren son susceptibles a todo tipo de infección. Hecho el diagnóstico, el niño debe ser aislado por completo del medio ambiente, para evitar la contaminación con virus, hongos, bacterias o parásitos, hasta tanto se pueda localizar una médula compatible. Si este trasplante tiene éxito, permitirá la colonización de todos los órganos linfoides con LsB y LsT, capaces de responder a estímulos antigénicos. El vestigio de timo en los pacientes con inmunodeficiencia severa mixta, que reciben trasplante compatible de médula, es colonizado por los linfocitos del trasplante. Si la médula ósea que se emplea en el trasplante no es compatible, se origina una severa reacción de trasplante contra hospederio, reacción que puede ser mortal y que veremos más adelante.

57-VII-A RECHAZO DE TRASPLANTES

No obstante los importantes logros en el trasplante de órganos, hay problemas como el **rechazo hipereagudo** que es inmediato, se inicia minutos después de que se ha trasplantado el órgano. Ocorre en receptores previamente sensibilizados contra los antígenos del órgano trasplantado y que tienen, por lo tanto, en su sangre anticuerpos circulantes contra esos Ag. La reacción Ag-Ac se inicia a nivel de los vasos del órgano trasplantado con la aparición de trombos que obstruyen el vaso y que se acompaña de un infiltrado polimorfonuclear intenso. La trombosis lleva a la necrosis difusa del órgano. Este rechazo es, por lo tanto, de tipo humoral.

El **rechazo agudo** es el que se presenta semanas o pocos meses después del trasplante. Se debe generalmente a grados de disimilitud en la histocompatibilidad entre donante y receptor. La respuesta de rechazo es tanto de inmunidad celular como humoral, pero suele predominar la inmunidad celular. El empleo de AcMc contra el CD3 (OKT-3) da magníficos resultados en el manejo de este problema.

El **rechazo crónico** continúa siendo un problema y por cada año, después del trasplante de

rión se pierden de 3 a 5% de los órganos trasplantados. Histopatológicamente se presenta con fibrosis de la íntima de los vasos y disminución de su luz, duplicación de la membrana basal del glomérulo, atrofia tubular y fibrosis intersticial. En esta nefropatía participan factores humorales y celulares.

Con el empleo de los inmunosupresores se ha logrado una disminución en la frecuencia del rechazo. No obstante el 50% de los trasplantes se pierden por rechazo crónico con la participación de Th1 y Th17.

Participación de los LsB en el rechazo de trasplantes. Los LsB pueden producir anticuerpos contra antígenos del injerto que al activar el complemento, inducen daño tisular. También pueden actuar como células presentadoras de Ags que activan LsTctx y producen citoquinas proinflamatorias. Son por lo tanto, coadyuvantes del rechazo crónico de trasplantes.

Reacción de trasplante contra hospedero

Los linfocitos presentes en el órgano trasplantado reconocen como extraños a los antígenos presentes en las células del hospedero e inician una respuesta inmune contra ellos. En la mayoría de los casos la reacción del hospedero contra el trasplante sobrepasa la respuesta iniciada por los linfocitos del órgano trasplantado contra él. No obstante, si la inmunosupresión es severa, o el receptor tiene una inmunodeficiencia, los linfocitos que llegan en el órgano trasplantado tendrán mayor capacidad que los del hospedero e iniciarán un proceso paulatino de deterioro del organismo receptor. Se presenta esplenomegalia, hiperplasia de los ganglios linfáticos, anemia hemolítica, hipogammaglobulinemia, disminución de los niveles del complemento, exantema, inflamación de la mucosa intestinal, pérdida de peso y finalmente, muerte.

Complicaciones

Infecciones. El individuo que recibe un trasplante puede recibir igualmente microorganismos que estén dentro del órgano o tejidos que se trasplanta. Por otra parte la inmunosupresión requerida pre-

dispone a la adquisición de microorganismos del medio ambiente.

Antes de retirar un órgano, si el donante está vivo, se debe buscar virus de hepatitis B o C, VIH así como hacer una prueba de tuberculina y pruebas serológicas para histoplasma, paracoccidiodomicosis, coccidioides y tripanosomiasis para evitar el contagio con alguna de estas infecciones. Los virus citomegálico, Epstein-Barr y de polio- ma son los más importantes y producen, dada la inmunosupresión del receptor, una gran gama de afecciones que pueden ocasionar la pérdida del trasplante. El Epstein-Bar puede inducir además la aparición de un linfoma.

Aparición de tumores. La inmunosupresión necesaria en los trasplantes de órganos disminuye la vigilancia inmunológica y acarrea una mayor incidencia de cáncer en los pacientes trasplantados especialmente los de origen linfoide.

LECTURAS RECOMENDADAS

- *** **The Economist.** Science and technology- Gene therapy, February 8th, 2014.
- ** **Córdoba JP, Larrate C, Rondón MA.** Plasmaféresis terapéuticos. Acta Médica Colombiana, 39: 29-34, 2014.
- *** **Oakley TH and Cidkowski JA.** The biology of the glucocorticoid receptor: New signalling mechanisms in health and disease. J Allergy Clin Immunol, 132: 1033-44, 2013.
- ** **Kelly CP.** Fecal Microbiota Transplantation- An old Therapy Comes of Age. NEJM. 368: 474-5, 2013.
- *** **Schwab I and Nimmerjahn F.** Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system. Nat Rev Immunol. 13: 176-89, 2013.
- *** **Sandhaus RA.** Gene Therapy Meets Stem Cells. NEJM, 366: 567-9, 2012.
- *** **Mauri C and Bosma A.** Immune Regulatory Function of B Cells. Annu. Rev. Immunol. 30: 221-44, 2012.
- *** **Teicher BA and Doroshow JH.** The promise of Antibody-Drug Conjugates. Editorial. NEJM, 367: 1847-8, 2012.

- *** **Duarte M.** Trasplante autólogo de médula ósea. Acta Médica Colombiana, 37: 165-71, 2012.
- *** **Motabi IH, Dipersio H.** Th advances in stem cell mobilization. Blood Rev 26: 267-78, 2012.
- *** **Carroll WM.** Oral Therapy for Multiple Sclerosis. (Editorial sobre el control de la salida de linfocitos de los ganglios linfáticos, su circulación y su ingreso al SNC). NEJM. 62: 456-9, 2010.
- *** **Nieto JF, Ramírez JD, Alvarez CM y García LF.** Papel del linfocito B en el rechazo crónico del trasplante. Medicina & Laboratorio 16: 41-64, 2010.
- ** **Fishbein TM.** Intestinal Transplantation. NEJM, 361: 998-1008, 2009.
- ** **Markert ML, Devlin BH, McCarthy EA.** Thymus Trasplantation. Clin Immunol 135: 236-46, 2010.
- *** **Parker SCJ, et al.** Local DNA Topography Correlates with Functional Noncoding Regions of the Human Genome. Science, 324: 389-92, 2009.
- *** **Kohn DB and Candotti F.** Gene Therapy Fulfilling Its Promise. NEJM, 360: 518-21, 2009.
- *** **Charo IF and Ransohoff RM.** The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. (Artículo de revisión sobre mecanismos de enfermedades) NEJM 354: 610-21, 2006.

William Rojas M.

Una vacuna, la de la viruela, fue tan efectiva, que perdió su razón de ser y ya no se usa. Gracias a ella se erradicó una enfermedad que infectaba al 50% de la población y mataba al 20% de los infectados. Según la Organización Mundial de la Salud, la viruela desapareció como enfermedad infecciosa en el año de 1978. Cualquier reconocimiento a Edward Jenner por su descubrimiento es poco.

La esperanza de vida en los países desarrolladas que era de 35 años en 1750 paso a ser de 45 años en 1840, 55 en 1900, 65 en 1950 y es hoy de 80 años gracias en gran parte al uso de vacunas.

La vacunación de las mujeres embarazadas contra tétano e influenza protegen al recién nacido de estas afecciones, antes de que ellos reciban las primeras vacunas.

En 2014 la OPS declaró que Colombia es el primer país en América Latina de estar libre de virus autóctono de sarampión y rubeola gracias a un adecuado programa de vacunación.

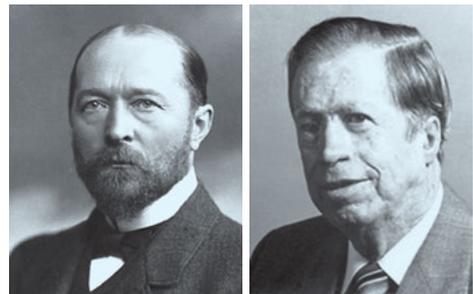
Las vacunas salvan cada año 3 millones de vidas, pero aun mueren cada año 8 millones de niños que podrían salvarse con el uso universal de las vacunas existentes. Si la vacuna contra la difteria se hubiera generalizado desde el año de su desarrollo, 1950, se habrían salvado más de 70 millones de vidas. Igual ocurre con el empleo de la vacuna contra la tosferina 20 a 25 millones de niños no sufrirían esta terrible enfermedad cada año.

Es inconcebible que aún existan sectas que por razones religiosas o “culturales” prohíban la vacunación de sus hijos.

do millones de vidas y están logrando la erradicación de varias enfermedades.

No obstante, las infecciones son aún la causa principal de mortalidad en el mundo. Sida, tuberculosis y malaria causan, cada una de ellas, más de un millón de muertes al año. La erradicación de la viruela es uno de los triunfos más grandes de la humanidad. Recordemos que durante los siglos XVII y XVIII la enfermedad mataba en Europa 400.000 personas al año, y en México dos años después de la llegada de los conquistadores españoles habían muerto, por esta enfermedad, tres y medio millones de indígenas.

Hace 20 años, la poliomielitis producía muchas muertes y dejaba a miles de niños con serias limitaciones funcionales. La OMS acordó un plan para erradicar la enfermedad para el 2000, pero 11 años más tarde la enfermedad continúa presentándose en África y Asia si bien está hoy erradicada en las Américas y en Europa y se espera que pronto lo esté en todo el mundo. En la [figura 58-1](#) se muestra el impacto protector de algunas vacunas.



Emil A. Behring, primer ganador del Premio Nobel en 1901, inició la inmunización pasiva contra la difteria. Bruce Merrifield, Premio Nobel de Química en 1984, inició la síntesis química de péptidos con lo que abrió la puerta al desarrollo de vacunas sintéticas.

58-I GENERALIDADES

El mayor logro médico en la historia de la humanidad ha sido el desarrollo de vacunas que han salva-

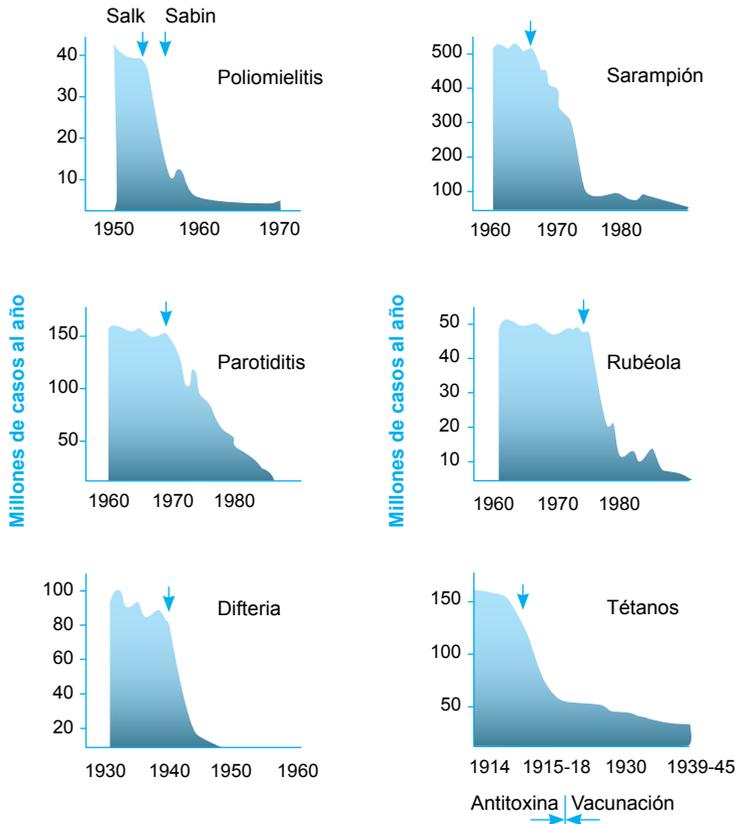


Figura 58-1. Impacto de algunas vacunas. Se puede observar la disminución en la incidencia de seis enfermedades desde la introducción de las vacunas contra ellas (en millones de casos al año).

El desarrollo de vacunas permite “entrenar la tropa” de Ls para que estén preparados a atacar rápida y efectivamente a determinado patógeno y generar células de memoria que permiten que muchas de ellas protegen por años o aun de por vida.

58-II CLASES DE VACUNAS

Las vacunas tradicionales se fabrican con base en microorganismos muertos o atenuados cuya patogenicidad está disminuida pero que conservan su antigenicidad. Se ha iniciado el empleo de partes antigénicas de microorganismos que pueden ser sintetizadas químicamente. El ADN recombinante es la base para otras vacunas como las de la

hepatitis B y la enfermedad de Lyme. En la preparación de otras se emplean toxinas desactivadas químicamente, conocidas como toxoides. Si los polisacáridos de gérmenes como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* se conjugan a una proteína, se logran vacunas que inducen la activación de LsT CD4 lo que permiten la generación de anticuerpos muy protectores de la clase IgG.

Hay creciente esperanza en el desarrollo de vacunas sintéticas que evitarían complicaciones que aún se presentan con las actualmente en uso.

La eficacia de las vacunas no es uniforme. La de la poliomielitis es del 100%, la del sarampión 99%, la de la parotiditis y la rubéola es del 97% y la contra la hepatitis B es del 85%.

58-III COMPLICACIONES DEBIDAS A LAS VACUNAS

Reacciones alérgicas

En la preparación de algunas vacunas se emplean células o tejidos animales que contienen proteínas diferentes a las del humano. Si la persona que recibe la vacuna está previamente sensibilizada a una de estas proteínas, puede desarrollar reacciones alérgicas importantes. Se calcula la incidencia de reacciones anafilácticas o alérgicas en un caso por 10 millones de personas vacunadas.

Complicaciones neurológicas

Por cada 3,2 millones de dosis de DTP (difteria, tétanos, pertussis), se presenta un caso de daño cerebral atribuible a los antígenos del *H. pertussis* empleados en la vacuna.

Por cada millón de dosis de la vacuna MMR (*measles-mumps-rubella*) sarampión, parotiditis, rubéola, se presenta un caso de complicación neurológica.

Por cada millón de dosis de la vacuna oral contra la poliomielitis, se presenta un caso de poliomielitis parálisis.

La vacunación contra rabia, viruela o sarampión se complica en ocasiones con encefalitis. Afortunadamente, la incidencia de esta complicación es baja. Las inmunodeficiencias, especialmente las celulares, representan un serio riesgo para la vacunación activa con microorganismos vivos.

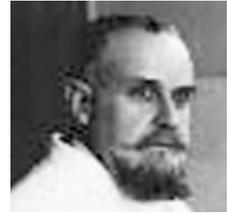
58-IV VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

Actualmente se dispone de vacunas contra 23 de los 70 microorganismos que producen infecciones importantes en humanos y están en evaluación ocho más. Las principales en uso actual contra las siguientes enfermedades son:

Ántrax. Debe aplicarse a personas que por su oficio están en contacto con animales o con sus pieles.

Cólera. El efecto protector se ha incrementado hasta por cinco años, con las nuevas vacunas disponibles.

Difteria. Para fabricar la vacuna, se emplea el toxoide. Protege hasta por 10 años. Esta vacuna está salvando un millón cuatrocientas mil vidas al año. Se dispone de sueros hiperinmunes útiles para proteger a las personas expuestas.



G. Ramón. Participó en el desarrollo de una vacuna efectiva contra la difteria.

Enfermedad de Lyme. Útil para proteger cazadores y personas que acampen en zonas endémicas.

Fiebre amarilla. La vacuna, desarrollada en 1937 por M. Theiler, se basa en un virus atenuado y ha resultado ser muy efectiva. Confiere una protección del 99%. Activa a las DCs mediante diferentes TLRs. Según la OMS, en un boletín del 2014, una sola dosis confiere protección por la vida y no es necesaria la revacunación cada 10 años como se aconsejaba antes. En personas de edad avanzada puede ocasionar complicaciones importantes.



Max Theiler. Desarrolló la vacuna contra la fiebre amarilla (Nobel 1951).

Fiebre tifoidea. Protege únicamente al 70% de las personas que la reciben. Se recomienda para quienes han de viajar a zonas donde las condiciones sanitarias son deficientes. Su efecto protector es de corta duración. Recientemente se han desarrollado dos vacunas nuevas a base del polisacárido Vi que proporcionan mayor protección que las anteriores.

Haemophilus influenzae. La forma acapsular de este germen hace parte de la flora normal del árbol respiratorio superior y por lo general no es patógena. La forma encapsulada es muy patógena y es la causa principal de meningitis en niños menores de cinco años, afección que tiene una tasa de mortalidad del 10% al 20%, y en más del 35% de los ca-

Los sordos dejan secuelas neurológicas de sordera, trastornos del lenguaje, retardo mental, ataques convulsivos, etc. En 1989 se inició el empleo de una vacuna que asocia una proteína inmunogénica a un polisacárido de la bacteria con lo cual se logra activar de a los LsT y proteger a niños menores de 2 años.

Hepatitis B. Es una vacuna muy efectiva

Hepatitis A. En 1992 fue aprobada en EE.UU. una vacuna contra este tipo de hepatitis, que logra proteger a más del 95% de los vacunados.

Influenza. La influenza continúa siendo una enfermedad importante, sobre todo en personas de mayores de 65 años o en las que sufren enfermedades cardiopulmonares. Las mutaciones periódicas del virus hacen que las vacunas tengan utilidad por pocos años, y deban ser periódicamente reemplazadas por aquellas preparadas con los virus resultantes de las mutaciones más recientes.

El virus H1N1 causó hace pocos años gran alarma porque, a pesar de ser de origen porcino, mutó y empezó a pasar de persona a persona, lo que hizo temer una epidemia de muy grandes proporciones que afortunadamente no ocurrió.

Meningococo. *Neisseria meningitidis* es una de las causas más comunes de meningitis en niños con una tasa de mortalidad del 10%; en el 15% de los que sobreviven deja daño neurológico permanente a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado. El meningococo se encuentra presente en la orofaringe del 40% de los individuos. Algunas cepas ocasionan grave patología en humanos porque invaden SNC. Las cepas patogénicas poseen una cápsula de polisacáridos que evaden la acción del complemento. La defensa contra este germen está principalmente a cargo del el complemento, componente del sistema inmune innato.

Recientemente se ha desarrollado una vacuna con conjugados proteico-polisacáridos que activa a los LsT y la hace útil desde los seis meses de edad del niño. Las vacunas anteriores solo eran efectivas después de los dos años.

Neumococo. La vacuna conjugada contra neumococo ha sido aprobada por la FDA y puede em-

plearse desde los dos meses; ha demostrado que, además de evitar la neumonía, previene la aparición de un buen número de casos de otitis media.

Papilomavirus. La vacuna contra este virus ha sido aprobada por la FDA, previene contra cáncer del cérvix.

Peste. Protege únicamente por seis meses y se recomienda solo para personas que programan viajar a una zona endémica.

Parotiditis. En 1967 se inició el empleo de una vacuna contra la parotiditis a base de virus atenuado y 10 años más tarde se adoptó la vacuna MMR (measles-mumps rubeola). Para 2005 la incidencia de parotiditis en USA había caído en 99%. No obstante en el 2006 y nuevamente en 2009 se presentaron epidemias en niños adecuadamente vacunados que se explica por la alta concentración de niños durante muchas horas al día en lugares estrechos, con lo que se superaría el poder protector de la vacunación. Hoy se recomienda el empleo de dos dosis.

Esta enfermedad es la causa más común de meningitis viral y de esterilidad en el hombre. Se emplea la vacuna con gérmenes vivos atenuados. La globulina hiperinmune específica parece conferir alguna protección, siempre y cuando se aplique rápidamente después de un contacto.

Poliomielitis. La principal epidemia de polio ocurrió en 1988 año, que solo en USA fue responsable de varios miles de muertes y de diferentes grados de parálisis muscular con secuelas permanentes en 350.000 niños. Gracias a la campaña para erradicar la enfermedad, el número de casos había disminuido en un 95% para el 2010. Se aspira lograr pronto la erradicación de esta enfermedad. Se cree que al lograrlo con el uso de la vacuna oral, será necesario emplear por varios años, la vacuna parenteral, hasta tanto se extingan las sepas de los diferentes



A. Sabin. Desarrolló la vacuna de virus vivo atenuada contra la poliomiélitis.

serotipos de los virus atenuados empleados en las vacunas orales que pueden ocasionar, en niños con grados discretos de inmunodeficiencias, una forma de polio paralítica.

Se dispone de dos tipos de vacunas: la desarrollada por J. Salk en 1954 con base en virus muerto (IPV) y la vacuna viva atenuada lograda por A. Sabin en 1957, o vacuna oral (OPV). Esta última es la más empleada por su fácil administración por vía oral, porque da una protección más prolongada y porque se propaga espontáneamente de persona a persona ampliando la cobertura protectora.

Rabia. Debe emplearse como preventiva en las personas que por su oficio puedan estar en mayor riesgo, como veterinarios o personas que trabajan en laboratorios donde se utilizan perros para experimentación. Debe emplearse como curativa en las personas que han sido mordidas por un animal comprobado o sospechoso de estar enfermo de rabia. Para mayor información en casos de duda, sugerimos consultar www.cdc.gov/nip/publications/acip-list.htm.

Rotavirus. Estos virus son la principal causa de diarrea en niños de los países subdesarrollados. Hay vacunas a base de virus vivos atenuados, que aun cuando solo evitan la enfermedad en un 50% de los casos, previenen en la mayoría de los vacunados el desarrollo de formas graves con lo cual se salvan muchas vidas.

Rubéola. Se debe aplicar a todas las mujeres antes de la pubertad para evitar malformaciones congénitas en sus futuros embarazos.



J. Salk. Desarrolló la vacuna de virus muerto contra la poliomielitis.



L. Pasteur. Desarrolló la vacuna antirrábica.

Sarampión. La vacuna fue desarrollada por John F. Enders y C. Peebles. No se requiere revacunación. El empleo de esta vacuna salva 2,5 millones de vidas cada año. La inmunización pasiva está indicada en niños que han tenido contacto con una persona enferma y que no han sido vacunados.



J. F. Enders. Junto con T. C. Peebles desarrolló la vacuna contra el sarampión (Nobel 1954).

Tétanos. Es muy eficaz, pero debe repetirse cada 10 años o antes si hay una herida sospechosa de estar contaminada. La inmunización pasiva se hace con sueros hiperinmunes de origen humano, y está indicada en las siguientes condiciones: a) personas no vacunadas que tengan una herida contaminada; b) presencia de heridas posiblemente contaminadas con el microorganismo en personas previamente vacunadas. La vacunación de las mujeres embarazadas contra tetanus protege al recién nacido de esta afección, antes de que ellos reciban las primeras vacunas.

Tosferina o pertussis. Es muy efectiva y protege durante muchos años, siempre y cuando se aplique el esquema completo de vacunación de tres dosis. Se considera que el 85% de los niños no vacunados acaban por sufrir la enfermedad. Con esta vacuna se están evitando 500.000 muertes al año.

Hace algunos años, tanto en el Japón como en Inglaterra, se produjeron algunas muertes como consecuencia de esta vacunación, lo que provocó



Pearl Kendrick



Grace Eldering

Pearl Kendrick junto con **Pearl Grace Eldering**, desarrolló la primera vacuna exitosa contra la tosferina.

por presión de la comunidad, su exclusión en esos países, de los programas de vacunación. Esto acarrió la ocurrencia de epidemias que causaron en el Japón 118 muertes y en Inglaterra 114. Al demostrarse con cuidadosos estudios epidemiológicos que la morbilidad y la mortalidad por la epidemia superaban los riesgos de la vacunación se reinició ésta.

Se calcula que la complicación neurológica se presenta con una frecuencia de un caso por cada 3,2 millones de dosis aplicadas. La inmunización pasiva está recomendada para niños no vacunados que han tenido contacto reciente con enfermos. Puede ser de alguna utilidad en el tratamiento de la enfermedad.

Tuberculosis. El empleo del BCG induce en niños alguna protección contra las formas diseminadas de tuberculosis y evita el desarrollo de meningitis.

Varicela zóster. Se aconseja para personas mayores de 60 años.

Viruela. La vacuna que eliminó la enfermedad se eliminó a sí misma.

Virus del papiloma. Existe una vacuna contra este virus que evita el cáncer de cérvix. Se desconoce por cuánto tiempo protege.

58-V VACUNAS CONTRA EL CÁNCER

Se ha iniciado la era de vacunación contra el cáncer. Ya mencionamos la vacunación contra el virus del papiloma humano que protege contra cáncer de cérvix. La contra hepatitis B protege contra cáncer del hígado. Se trabaja en vacunas contra tumores malignos de estómago, colon y próstata.

58-VI VACUNAS EXPERIMENTALES

En la preparación de algunas vacunas se puede emplear la estrategia del “caballo de Troya”, con el empleo de un virus no patógeno para el humano,

pero que sirva de portador de un gen del patógeno que codifique para un péptido inmunogénico.

Un avance importante en el desarrollo de las vacunas contra meningococo ha sido la “vacunología reversa” que ha sido posible gracias a la identificación del genoma de la bacteria, lo que ha permitido identificar hasta 570 proteínas diferentes. Se han logrado evaluar en ratones 350 de ellas para el desarrollo de vacunas con muy buenos resultados. En humanos hay un ensayo en fase III con unas de estas proteínas. Se especula que con este sistema se pueda llegar a erradicar las bacterias que dan solo respuesta de LsB.

Se evalúa, en fase II, una vacuna basada en los Ags Ag85A y AERAS-402 del bacilo de la tuberculosis incorporados a un adenovirus como vector. **Ver 21-X.**

Experimentalmente el Dr. ME Patarroyo ha logrado excelentes resultados en monos con el empleo de una vacuna sintética contra *P. falciparum*.

Las vacunas contra *S. aureus*, basadas en polisacáridos han fracasado hasta ahora.

58-VII INMUNOGLOBULINAS HIPERINMUNES

Cuando la vacunación activa está contraindicada, o cuando a pesar de ella el individuo desarrolla una enfermedad infecciosa, la aplicación de un suero hiperinmune, obtenido de pacientes convalecientes o activamente inmunizados, puede ser una medida salvadora.

Antiserosos específicos de origen animal

Los más utilizados en la actualidad son el antitetánico y el antigangrenoso.

Se obtienen en animales por la inyección repetida del Ag específico. Con su empleo se logran niveles de protección muy importantes. Si se utiliza más de una vez, la segunda aplicación puede producir un choque anafiláctico o enfermedad del suero porque el individuo se sensibiliza durante la primera administración a las proteínas de origen animal.

Hay disponibles en diferentes países sueros específicos contra **arácnidos, escorpiones y serpientes.**

58-VIII VACUNACIÓN DEL NIÑO

En la [tabla 58-1](#) aparece el esquema recomendado por el Ministerio de la Protección Social de Colombia.

58-IX VACUNACIÓN DE ADULTOS Y VIAJEROS

Cada año viajan en avión de un país a otro casi dos millones de personas y el 10% de ellos lo hacen a países en donde las condiciones higiénicas son deficientes, por lo que se recomienda tener una adecuada inmunización contra sarampión, parotiditis, rubéola, tétanos, difteria, tosferina, varicela, fiebre amarilla, hepatitis A y *Haemophilus influenzae*. Si una persona planea viajar a África o Asia, debe estar igualmente inmunizada contra poliomielitis.

Las personas que tenían 10 años o más de edad cuando aparecieron algunas vacunas, no están inmunizadas contra varias enfermedades y deben por lo tanto ser vacunadas.

En los países del Tercer Mundo algunas vacunas llegaron con cinco a 10 años de retraso y entonces el número de adultos posiblemente no vacunados es mayor. Recordemos que la vacuna del sarampión apareció en 1963, la de la parotiditis en 1967 y la de la rubéola en 1969. Las si-

guientes recomendaciones son tomadas de "Guide for Adult Immunization" publicada en 1985 por el *American College of Physicians*.

Tétanos y difteria. Debe emplearse una dosis de refuerzo cada 10 años.

Sarampión. Si no hay constancia de vacunación o de enfermedad confirmada, debe aplicarse la vacuna. Las personas vacunadas antes de 1970 con vacuna a base de virus inactivo, deben revacunarse con vacuna de virus vivo.

Parotiditis y rubéola. Los adultos de más de 50 años no fueron vacunados (las vacunas aparecieron entre 1960 y 1970) y deben recibir vacunación completa.

Rubéola. Toda mujer en edad reproductiva, debe estar vacunada. No debe aplicarse vacuna durante el embarazo o en los tres meses anteriores.

Influenza. No se aconseja la vacunación universal, pero sí a mayores de 65 años y a grupos de riesgo por sufrir enfermedades crónicas de tipo cardiovascular o por trabajar en hospitales y casas para ancianos.

Tabla 58-1. Edades adecuadas para las diferentes vacunaciones. Se presentan las aceptadas generalmente. No obstante, debe tenerse en cuenta que algunos países han hecho modificaciones al esquema. En Colombia, la vacuna contra el sarampión se aplica desde los 9 meses.

Edad recomendada	Vacuna	Comentarios
Al nacer	BCG - HB	
2 meses	DTP - OPV-1- <i>Neumococos, Haemophilus</i>	Puede ser administrada más temprano en áreas de alta endemividad.
4 meses	DTP-2, OPV-2 de OPV	Intervalo de 6 semanas a 2 meses entre dosis.
6 meses	DTP-3, HbOC	Una dosis adicional de OPV en este momento es opcional para uso en áreas con alto riesgo de exposición al polio.
15 meses	MMR, DTP 4	Completar las series primarias de DTP y OPV.
4-6 años	DTP-5, OPV-4	Preferiblemente al, o antes de, entrar el colegio.
11 años	MMR	
14-16 años	Td	Repetir cada 10 años durante el resto de la vida.

Neumococo. Debe aplicarse a los mayores de 65 años, a los grupos de riesgo especial y a las personas que vayan a ser esplenectomizadas.

Hepatitis B. Debe aplicarse a los trabajadores de la salud que tienen contacto frecuente con sangre, a homosexuales y a toda persona que accidentalmente se puncione con agujas usadas en pacientes sospechosos de tener o haber sufrido la enfermedad.

LECTURAS RECOMENDADAS

*** **Pape JW and Rouzier V.** Embracing Oral Cholera Vaccine. The Shifting Response to Cholera, *NEJM*. 370: 2067-9, 2014.

*** **Who.** Yellow Fever, Fact Sheet N° 100, 2014.

*** **Swab I and Nimmerjahn F.** Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*, 13: 176-89, 2013.

** **Barskey AE, et al.** Mumps Outbreak in Orthodox Jewish Communities in the United States. *NEJM*, 367: 1704-13, 2012.

** **Klein NP, et al.** Waning Protection after Fifth Dose of Acellular Pertussis Vaccine in Children. *NEJM*, 367: 1012-9, 2012.

*** **Patarroyo ME, Bernudez A and Patarroyo MA.** Structural and immunological principles leading to chemically-synthesized multiantigenic, multistage, minimal subunit based vaccine development. *Chemical Reviews*. 111 (5): 3459-3507, 2011.

*** **Articles on vaccines,** *Current Opinion in Immunology*, vol. 23, 377 a 413, 2011.

*** **Aylward B and Yamada T.** The Polio Endgame. *NEJM*, 364: 2273-5, 2011.

*** **Rappuoli R, Mandl CM, Black S and De Gregorio E.** Vaccines for the twenty-first century society. *Nat Rev Immunol* 11: 865-72. 2011.

** **Santosham M.** Rotavirus Vaccine- A Powerful Tool to Combat Deaths from Diarrhea. *NEJM*. 362: 358-9, 2010.

*** **Tan LKK, Carlone GM and Borrow R.** Advances in the Development of Vaccines Against Neisseria Meningitidis. *NEJM*. 362: 1511-20, 2010.

** **Enserink M.** No vaccines in the time of Cholera. *Science* 329: 1462-3, 2010.

*** **Silverman RD.** Litigation, Regulation, and Education- Protecting the Public's Health through Childhood Immunization. *NEJM*, 360, 2500-1, 2009.

ÍNDICE ANALÍTICO

- Aborto, 218
- Abatecept, 561
- Acaros, 417
- Acetilación de las histonas, 257
- Ácido araquidónico, 98
- Activación de Ls
 - LsT, **150-2**
 - LsB, 163
- Addison, enf. de, 507
- Adhesinas, 285
- Adipocitoquinas, 238
- Adresinas, 35, 140
- Adyuvantes, 110
- Aféresis, 562
- Agammaglobulinemia, 366, 373
- Agarosa, prueba de la, 262
- Aglutinación, 267
- AIRE, 467
- AINES, 105
- Alergenos, **416-8**
- Alemtuzumab, 563
- Alergia, **413-62**
 - ácaros, 417
 - alergenos, **416-8**
 - alimentos, **459-62**
 - artrópodos, 417
 - asma bronquial, **432-42**
 - choque anafiláctico, **423-31**
 - diagnóstico de, 421,
 - genética, epigenética, 415
 - IgE, 418
 - infecciones y, 418
 - mecanismos básicos, **419-20**
 - plantas, 416
 - sensibilización, 419
 - tratamiento, 421
- Alergenos, 113
- Alimentos y resp. Inmne, 191
- Alimentación leche materna, 216
- Aloantígenos, 112
- Alotipos, de los Igs, 173
- Ambiente e infec., 279
- Amibiasis, 316
- Amiloide, 27, 97
- Anafilaxis, **423-31**
- Anafilotoxinas, 99
- Anemias, aplástica, 145, 543
 - hemolíticas, 543
 - perniciosa, 522
- Anergia, 239
- Angioedema heredit., 383
- Angiogénesis, 349, 354
- Antibióticos, efectos nocivos, 280
- Anticoagulante lúpico, 498
- Anticoncepción inmunológica, 219
- Anticuerpos, 9, **168-92**
 - atífosfolipídicos, 218
 - barreras al paso de, 167
 - clases de, 172
 - fluorescentes, 269
 - subclases, 173
- Anticuerpos monoclonales, 560
- Anticuerpos naturales, 27, 177
- Anticuerpos terapéuticos, **560**
- Antifosfolipídico, síndrome, 497
- Antihistamínicos, 10, 429, 441
- Anticoncepción, 219
- Antígenos, 9
 - procesamiento de los, **109-29**
- Antígenos de los leucocitos,
 - composición química, 111
 - de histocompatibilidad, 8, **120-5**
 - de los eritrocitos, 113
 - de los leucocitos, 114
 - heterófilos, 113
 - menores, 114
 - ocultos, 112
 - proteínas, 111
 - presentación de, 115
 - superantígenos, 114
 - timo-independientes, 114
 - tumorales, 113
- Antroponosis, 278
- Antiinflamatorios, 105, 558
 - aspirina, 559
 - coxibs, 560
 - esteroides, 559
- Antiseros específicos, 574
- APECED, sind., 384
- April, 233, 279
- Árbol respiratorio, enfermedades del, **517-20**
- Artritis reumatoide, **475-82**

Arteritis, células gigantes, 532
 Arterioesclerosis, 531
 Artritis reactivas, 483
 Apoptosis, 11, **244-50**
 Apoptosoma, 248
 Asma bronquial alérgica, **432-42**
 Asociaciones en el genoma, GWA, 13
 Aspergilosis, 328
 Asplenia, 381
 Astrocitos, 204
 Atopía, 451
 Autoanticuerpos,
 daño por, 470
 Autoantígenos, 112
 Autofagia, 250
 Autoinflamación, 105
 Autoinmunidad, **463-74**
 clasificación, 473
 enfermedades, 463
 genética y, 465
 etiología, 365
 evaluación de, 271
 mecanismos de daño tisular, 470-3
 Azatioprina, 560

Bacterias, defensa contra, **285-93**
 BAFF, 233
 Barreras físicas, **19-22**
 Barreras hematoencefálicas, 199, f.12-14
 Basófilos, **90-1**
 Bazo, **139-40**
 BCG, 300
 BCR, 164
 Beta 2 microglobulina, 122
 Beta-agonistas, 441
 Biochips, 13
 Biopelículas, 286
 Blastomycosis, 329
 Bloqueo cardíaco congénito, 530
 Boyden, cámara de, 262
 Broncodilatadores en asma, 441
 Bursa de Fabricius, 144
 Burkitt linfoma de, 359

Cadena invariante, 124
 Cadenas livianas, 169
 Cadenas pesadas, 170
 Caderinas, 35
 Calreticulina, 158

Canales linfáticos, 145, f.9-13
 Cáncer, resp. inmune, 347-55
 genes y, 347
 inflamación y, 349
 inmunoterapia de, 353
 mecanismos tumorales de evasión, 351
 metástasis, 349
 microorganismos y, 348
 vigilancia inmunol, 347
 Candidiasis, **334-9**
 Carbohidratos, 112
 Caries dentales, 521
 Cariotipo, 272
 Caspasas, 246
 Catepsina, G, 56
 Catelicidina, 28, 57
 Caveolas, 10
 CD1, moléculas **126**
 CDs, 8
 de linfocitos, 148
 de macrófagos T.4-1
 de células asesinas naturales T.5-2,
 de células dendríticas, 117
 Células asesinas naturales, **59-63**
 en embarazo, 212
 Células ayudadoras innatas, 64
 Células del sistema inmune, innato, 5, f.2-4
 Células ciliadas, 21
 Células caliciformes, 192
 Células dendríticas, DCs, **115-18**
 Células de Kupffer, 46, 195
 Células de Langerhans, 46, 182
 Células de Paneth, 192
 Células endoteliales, 7
 Células epiteliales, 7
 Células inductoras del tejido linfoide, 65
 Células iNKT, 63
 Células linfoides de la
 inmunidad innata, **59-68**, T.5-1,
 Células M, 141
 Células nodrizas, 133
 Célula plasmática, 165
 Células presentadoras de Ags, **115-20**
 Células sinoviales, 46, 476
 Centros germinales, **164-5**, f.11-6
 Chagas, enfermedad, 314
 Choque anafiláctico, **423-8**
 Choque séptico, **340-2**
 Cilios, 21

- Ciclofosfamida, 560
- Ciclosporina, 560
- Circadian, ritmo, 243
- Circulación de los leucocitos, **30-8**
 - De los Infocitos, 144
- Cirrosis
 - biliar primaria, 528
- Citocromo C, 248
- Citometría de flujo, 14, 265, f.18-2
- Citoquinas, 9, **221-36**, f.14-A
 - proinflamatorias, 86, T.7-1
 - producidas por MøS, f.4-6
- Citotoxicidad mediada por anticuerpos, **370-1**
- Clases de anticuerpos, 172
- Clases de inmunógenos
- CLIP, 124
- Clusterín, 80
- Coagulación, sistema de, 82, 100
- Coagulopatías, 546
- Coccidiodomicosis, 329
- Colitis ulcerativa, 525
- Comensalismo, 279
- Comorbilidad en AR, 481
- Complejos inmunes, 472
- Complejo mayor de histocompatibilidad, **120-9**, f. 8-9
- Complemento, sistema del, **69-83**
 - vías de activación, 71, f.6-7
 - deficiencias, 382
- Control resp. inmune, **240-3**
- Coombs, prueba de, 267
- Coriocarcinoma, 219
- Corpúsculos de Hassal, 135
- Coxibs, 560
- Criptococosis, 330
- Crohn, enfermedad, 524
- Cromoglicato de sodio, 441
- Cromosoma Filadelfia, 348

- Daño inmunológico, mecanismos, **470-4**
- DCs en embarazo, 213
- Decidua, 212
- Dectinas, 24
- Defensa contra infecciones, **275-83**
 - bacterianas, 285-92
 - parasitarias, 310-8
 - por hongos, 325-8
 - virales, 302-9
- Defensinas, 27, 56

- Deficiencia ovárica, 219
- Deficiencia complemento, 382
- Deficiencia de vitaminas, 407
- Deficiencias de Acs, **373-5**
- Deficiencias del complemento, 382
- Degranulación de los Mas, 89
- Deleción clonal, 238
- Dermatitis atópica, **451-8**
- Dermatofitosis, 328
- Desequilibrio de ligamiento, 122
- Desmogleínas, 182
- Desmosomas, 8, f.12-2 (p. 184)
- Desnutrición, inmunodeficiencias, 405
- Determinante antigénico, 111
- Diabetes Tipo I, **508-9**
 - Tipo II, **510**
- Diapedesis, 36
- Di George, syndrome, 366
- Displasia inmunogénica, 371
- Disqueratosis congénita, 372

- Eclampsia, 218
- Ébola, 283
- Eicosanoides, **98-9**, f.9-10
- Elafina, 186
- Electroforesis, 264, f.18-3, f. 18-4
- Eledoisina, 101
- ELISA, prueba de, 264
- Embarazo, inmunología del, **212-6**
- ENCODE, 13
- Encefalitis, 403
- Endocitosis, 10
- Endocrinas, enferms. **406-11**
- Endotelio vascular, 30
- Enfermedad autoinflamatoria, 106
- Enfermedad granulomatosa crónica, 378
- Enferm. injerto-contra hospedero 567
- Enfermedad
 - autoinmune familiar 551
 - celíaca, 525
- Enfermedad de
 - Addison, 407
 - de Chagas, 314
 - de Crohn, 424
 - de Gaucher, 357
 - de Graves, 506
 - de Hodgkin, 361
 - de Kawasaki, 532
 - de Niemann-Pick, 357

- de Letterer-Siweis, 356
- de Takayasu, 531
- Enfermedades alérgicas, **423-62**
- Enfermedades autoinmunes
 - cardiovasculares, **530-4**
 - árbol respiratorio, **517-20**
 - endocrinas, **506-11**
 - hematológicas, **543-7**
 - hígado, **527-9**
 - musculares, **540-2**
 - oftalmológicas, **548-9**
 - piel, **512-16**
 - renales, **535-9**
 - sistema nervioso, **500-4**
 - tracto digestivo, **421-9**
- Enferm. pulmonar obst. crón. 519
- Enfermedades emergentes 283, f. 19-4
 - nuevas, 283
 - prolif. sistémica inmune, **356-61**
- Enteropatía por gluten, 525
- Enterocitos, 192
- Eosinofilia, 357
- Eosinófilos, **91-93**, f.7-6
- Epigenética, **256-60**
- Epitelio intestinal, 191-3
- Epítotope, 111
- EPOC, 519
- Epstein-Barr, virus, 359
- Eritroblastosis fetal, 544
- Eritrocitos, 7
 - antígenos de los, 113
- Escleritis, 548
- Esclerosis múltiple, **501-3**
- Esclerosis sistémica, 497
- Esclerodermia, 497
- Esplenectomía, 145
- Espondilitis anquilosante, 482
- Esquistosomiasis, 315
- Evaluación del estado inmunol., **262-72**
- Expansión clonal, 152

- Factor activador de plaquetas, 94
 - de crecimiento del endotelio 104
 - de la epidermis 104
 - de nervios, 102
 - de necrosis tumoral, 232
- Factor H, 79
- Factor reumatoide, RF, 479

- Fagocitosis, **39-58**, f.4-12
 - Mecanismos microbicidas, 54-6
- Familia de las Igs, 180
- Fenómeno de Arthus, 473
- Fibras C 101
- Fibrinógeno, 97
- Fibrocyto, 95
- Fibroblasto, 95, f.7-8
- Fibrosis, 104
 - pulmonar, 517
- Fiebre, 102
- Fiebre reumática, 530
- Flora microbiana
 - normal, papel de, 189
 - intestinal, 423
- Folículos linfoides, 138
- FOXP3*, gen, 467
- Fluorescentes, Acs, 269

- GALT, 142
- Galectinas, 26, 104
- Gammaglobulina humana, 574
- Gamopatía monoclonal, 357
- Ganglios linfáticos, **137-9**
- Gastroint. enfermedades, **521-8**
- Genes, 11, 254, f. 17-1
- Genes supresores y cáncer, 348
- Genética y epigenética, **252-61**
- Genética, control respuesta inmune, **252-8**
- Genoma, 255
 - mecanismos de alteración del, 256
 - SNP, 256
- Glándula tiroidea, 506
- Glándula suprarrenal, 507
- Glomerulonefritis, 535-7
- Gluten, enteropatía por, 525
- Goodpasture, sínd, 517, 537
- Gonadas, enfer. autoim. 508
- Gota, 383
- Granuloma, 103, 519
- Granulocitosis, 356
- Granulocitopenias, 546
- Granulomatosis
 - de Wegener, 532
- Graves, enfermedad de, 506-7
- Grupos sanguíneos, 544
- Guillain - Barré, síndrome, 504

- Halógenos, 56
- Halotane, hepatitis por, 529
- Haptenos, 110
- Hashimoto, tiroiditis de, 507
- Hassal, corpúsculos de, 113
- Helmintos, defensa contra, 316
- Hematológicas, enfermedades, **543-7**
- Heparina, 89-90
- Hepatitis 527-8
- Hibridomas, 562
- Hígado, inmunología del, **193-5**, f.12-9
 - enfermedades, 527-9
- Higiene y alergias, 418
- Hiper IgE, 366
- Hipogammaglobulinemia, 366
- Histamina, 96
- Histiocitos, 356
- Histonas, 257
- Histoplasmosis, 331
- HIV, VIH, virus, **385-404**
- HLA, moléculas, 120-8, T.8-3, f. 8-13 y 8-14
- Hodgkin, enferm, 362
- Hongos, defensa contra, **325-33**, f. 25-1

- ICAMs, 35
- Idiotipos, de los Igs, 174
- Idiotipo-antiidiotipo, 242
- IDO, 214
- IgA, 178
- IgD, 179
- IgG, 177
- IgE, 179
- IgM, 177
- IFNs, 41-7, 60-3, 154, 233-4, 296-7
- Ignorancia inmunológica, 238
- Infección latente en TB, 280
- Infecciones, defensa contra,
 - por bacterias, 285-93
 - por hongos, 325-31
 - por parásitos, 310-17
 - por virus, 302-9
- Infertilidad e inmunidad, 217
- Inflamación, **84-106**
 - evaluación de la, 263
 - mediadores primarios, 95-7
 - secundarios, 97-8
- Inflamasomas, 85, 87, f.7-3
- Ingeniería genética, 256, 558
- Inmunidad, clases de, 4
 - Inmunidad celular, **147-59**
 - de la piel, 182-5
 - del árbol respiratorio, 185-9
 - del hígado, 193-5
 - del hueso, 209
 - del tracto gastrointes. 189-93
 - tracto genitourinario, 195-7
 - del ojo, 206-9
 - del riñón, 198
 - del sistema nervioso, 198-206
 - Inmunidad humoral, **160-81**
 - Inmunidad innata, 3, 15
 - Inmunidad órgano específica, **182-211**
 - Inmunoblot, 271, f.18-2
 - Inmunizaciones, **569-76**
 - Inmunodeficiencias primarias, **363-84**
 - asociadas a síndromes, 369-72
 - combinadas, 367-9
 - de anticuerpos, 373-75
 - síndromes por disregulación, 375-7
 - deficiencias en fagocitos, 377-9
 - defectos en la inmun. innata, 379-81
 - síndromes autoinflamatorios, 381
 - deficiencias del complemento, 382-3
 - Inmunodeficiencias adquiridas,
 - por HIV, **385-404**
 - por malnutrición, 405
 - por enfermedades, 411
 - por trauma y dolor, 411
 - Inmunodeficiencias secundarias, **405-12**
 - deficiencias de vitaminas, 407
 - de oligoelementos, 407
 - proteico-calórica, 406
- Inmunodiagnóstico,
 - de cáncer, 353
 - del embarazo, 217
- Inmunodifusión radial, 266
- Inmunoelectroforesis, 266
- Inmunofármacos, 562
- Inmunofluorescencia, 269, f.18-10
- Inmunógenos, 9, 109
 - proteínas, 111
 - lípidos, 111
 - carbohidratos, 112
 - procesamiento de los, 115-20
 - reconocimiento de los, 115
- Inmunoglobulinas, **171-80**
 - clases de, 172-80
 - control genético, 174-5

- estructura, 169-71
- funciones, 176
- idiotipos, 174
- isotipos, 174
- subclases, 173
- superfamilia de las, 182
- terapia con, 574
- Inmunología de la reproducción, **212-20**
- Inmunopatología del embarazo, 216-19
 - aborto, 218
 - coriocarcinoma, 219
 - eclampsia, 219
 - infertilidad, 21
- Inmunopotencialización, 557
- Inmunosupresión, **559-62**
 - antiinflamatorios, 559
 - azatioprina, 560
 - ciclofosfamida, 560
 - citotóxicos, 560
 - esplenectomía, 562
 - esteroides, 559
 - inmurán, 560
 - suero antilinfocítico, 561
- Inmunosupresión materna, 214
- Inmunoterapia contra cáncer, 353-4
- Integrinas, 35
- Interfaz materno-fetal, 212
- Interacción neuro-inmuno
 - endocrina, 206, fgs. 12-14, 12-16, 12-17
- Interferones, 233-4, 558
- Interleuquinas, 28, 154, 221-31, 161, 173, 185, 204, 311
 - IL-1, 28, 36, 224
 - IL-2, 6, 28, 154, 157, 224
 - IL-3, 6, 28, 225, 558
 - IL-4, 6, 47, 64, 86, 92, 154, 225, 558
 - IL-5, 45, 154, 225, 558
 - IL-6, 41, 45, 85, 95, 102, 154, 157, 225
 - IL-7, 6, 225
 - IL-8, 36, 45, 49, 85, 86, 95, 226
 - IL-9, 6, 64, 154, 226
 - IL-10, 154, 226
 - IL-11, 6, 89, 95, 221
 - IL-12, 6, 41, 45, 60, 63, 154, 227
 - IL-13, 60, 64, 92, 154, 227
 - IL-14, 227
 - IL-15, 6, 28, 45, 63, 228
 - IL-16, 228
 - IL-17, 28, 49, 86, 154, 228
 - IL-18, 28, 45, 63, 86, 87, 228
 - IL-19, 229
 - IL-20, 64, 229
 - IL-21, 64, 156, 229
 - IL-22, 49, 63, 154, 229
 - IL-23, 28
 - IL-24, 229
 - IL-25, 60, 92, 154, 230
 - IL-26, 230
 - IL-27, 230
 - IL-28, 230
 - IL-29, 230
 - IL-30, 230
 - IL-31, 230
 - IL-32, 231
 - IL-33, 60, 64, 86, 96, 231
 - IL-34, 231
 - IL-35, 154, 231
 - IL-36 a IL-38, 231
- IPEX, 508
- ITAM, 149, 165
- ITIM, 165
- JAMs, 35
- Kaposi, sarcoma de, 398
- Kininas (quininas), 99
- Knockout, animales, 12
- Kupffer, células de, 195
- Lactoferrina, 28, 56
- Langerhans, células de, 19, 182
- Langerina, 24
- Latente, infección en TB, 299
- Leche materna, 216, f.13-3
- Lectinas, 24, 73, 97
- Leishmaniasis, 314
- Lepra, **291-2**
- Leucemias, **358-60**
- Leucocitos
 - circulación de, 30-8
- Leucotrienos, 98-9
- Linfá, 145
- Linfocitos, 3, 95, 143-5, f.9-10
 - asesinos naturales, 59-63
 - BZM, 66
 - circulación de los, 144
 - citotóxicos, 154

- estructura de, 142-3
- intraepiteliales, 142
- ontogenia, 130
- subpoblaciones, de LsT, 134, 153-7, f.10-8
- ubicación, 144
- Linfos B, 160-83**
 - BCR, 160-2, f.11-3
 - activación de, 163
 - como presentadores de Ags, 119-20
 - CDs de los, T.11-1
 - de memoria, 167
 - ingreso a los ganglios, 163
 - como presentadores de Ags, 167
 - selección clonal, 161, f.11-2
- Linfocitos B-1, 66, 141
 - B-2, 160-83
- Linfocitos $\gamma\delta$, 65
 - iNKT, 63
- Linfocitos T, **147-59**, f.10-1
 - activación de, fs. 10-4 y 10-5
 - ayudadores, 153
 - características, 147
 - circulación de, 144-5
 - citoquinas que producen, 154, f. 10-8
 - citotóxicos, 158, f.10-1
 - expansión clonal, 15
 - selección positiva, 134, fs.9-4 y 9-5
 - negativa, 134
 - subpoblaciones, 153, f.10-8
- Linfocitos inductores de
 - tejido linfoide, 66
- Linfocitosis, 356
- Linfomas de Burkitt, 359
- Linfotoxina, 233
- Lípidos como inmunógenos, 111
- Lipoxinas, 99
- Lipoxygenasa, 98
- Líquido cefalorraquídeo, 203
- Lisozima, 28
- Lisosomas, 53-4
- Lupus eritematoso sistémico, **485-93**
 - neonatal, 411
 - inducido por medicams., 492
- Macrófagos, 39, fs. 4-2 y 12-6
 - alveolares, 46
 - citoquinas producidas por, 45
 - e inflamación, 97
 - en embarazo, 213
 - subpoblaciones, 45
- Macroglobulinemia de,
 - Waldenstrom, 357
- Mácula, degeneración de, 549
- Malaria, defensa contra, **318-24**
- MALT, 142
- Mastocitosis, 357, 415
- Mastocitos, **88-90**, f.7-4
- Matriz extracelular, 7,
- Mecanismos de daño inmunológico, **470-4**
- Mediadores inflamación, 95-101
- Médula ósea, **130-2**
- Melanocitos, 183
- Membrana basal, 7
- Memoria inmunológica, 158, 242-3
- Metaloпротеinasas, 100
- Metástasis, mecanismos de, 349-51
- Metilación de la citosina, 257
- Miastenia gravis, 540
- Microarreglos, 13, 272
- Microbiota intestinal, 189-91, f.12-8
- Microglía, 46, 203
- Micosis cutáneas, 327, 334
- Micropartículas, 94
 - en artritis reumatoide, 478
- Microscop. de dos fotones, 14
 - intravital, 14
- Mieloma múltiple, 360-1
- Mielopatías autoinmunes, 543
- Mimetismo molecular, 469
- Miocarditis, 530
- Miopatías, 540
- Mitocondrias, 246
- Modulación de la resp. inmune, **555-76**
- Moléculas de adherencia, 9, 33-6
- Moléculas destructoras de microorganismos, 54-60
- Molécula p53, 347
- Moléculas que reconocen lo extraño, 22
- Monocitos, 39
 - subpoblaciones, 40
- Monocitosis, 37, 39, 356
- Mucosas, 21-22
 - genitourinaria, 22
 - respiratoria, 21
 - gastrointestinal, 20
- Muerte celular, **244-51**
 - agotamiento de telómeros, 250
 - apoptosis, 244
 - necroptosis, 244

necrosis, 244
netosis 251
por autofagia, 250
Muerte celular programada, 244
Músculos, enfermedades, 540

Nanotúbulos, de los PMN, 8, 51
Necroptosis, 244
Nefropatías por IgA, 537
Nervios periféricos, 201
Netosis, 51, 251
Neuropéptidos, 101
Neuroquinina, 101
Neurotensina, 57
Neurotrofina, 203
Neutropenias congénitas, 377-9
Niridazole, 563
Nodosoma, 193
Nucleosoma, 253

Oftalmía simpática, 549
Ojos, defensa inmune de, 206
enfermedades, **548**
Oligodendrocitos, 304
Oligoelementos, deficiencias de, 407
Oncogenes, 347
Ontogenia de linfocitos, 142-5
Oponinas, 52
Órganos del sistema inmune, **130-46**, f.9-1
primarios, 130-5
bursa, de Fabricius, 132
médula ósea, 130-2
timo, 132-6, fs. 9-3 y 9-5
secundarios,
anillo de Waldeyer, 141, f.9-9
bazo, 139-40
GALT-BALT, 141
MALT, 142
ganglios linfáticos, 137-8
placas de Peyer, 140
terciarios, 142
Órgano circunventricular, 203
Osteoclastos, 209
Osteoinmunología, 209
Osteopontina, 209
Ouchterlony, método de, 266
Óxido nítrico, 54
Oxígeno, radicales del, 55-6

PAMs, 8, 22
p53, 347
Paludismo, defensa contra, **318-24**
Páncreas, enferms. del, 408-10
Paneth, células, 190
Panarteritis nodosa, 532
Paracoccidiodomicosis, 331
Paraparesia espástica, 408
Parásitos, defensa contra, 310-17
Patogenicidad, 278
Pénfigos, 512
Pentraxinas, 26, 104
Peptidos antimicrobianos, 281
Perforinas, 157
Pericarditis, 530
Periodontitis juvenil, 378
Picadura de insectos, 424
Piel, 19-20
y respuesta inmune, 182-85
Pieza secretora, IgA, 178
Pinocitosis, 10
Pirógenos, 102
Piroptosis, 251
Placas bacterianas, 286
Placas de Peyer, 140
Placenta, 212
Plaquetas, 93-5
Plasmodium falciparum, 318-19
Plasmodium vivax, 320
Pleiotropia, 225
Polimorfonucleares, 47-51, f.4-10
Pneumocistosis, 332
Poliautoinmunidad, 550-3
Polimialgia reumática, 484
Polimiositis, 541
Porinas, 61, 245
Priones, 309
Presentación de Ags, **109-12**
cruzada, 123
Procesamiento de inmunógenos, 116
Proliferaciones benignas de
células sist. inmune, 356
Proliferaciones malignas, 358
Properdín, 74
Prostaglandinas, 98
Proteína C, 100
Proteína C reactiva, 26, 97
Proteína catiónica de los eosinófilos, 91

- Proteína ligadora
 - de lipopolisacáridos, 112
 - de manosa, 124
- Proteínas de choque térmico, 101
- Proteínas de la fase aguda, 97
- Proteoglicanos, 97
- Proteómica, 14
- Proteosoma, 123
- PRRs, 8, 22
- Pruebas inmunoenzimáticas, 268
- Prueba de Coombs, 267
 - de la agarosa, 262
- Psoriasis, 513
- Púrpura de Henoch-Schoenlein, 533

- Queratinocitos, 182
- Quimioinmufluorescencia, 263
- Quimiotaxis, 31-3
- Quimioquinas, 9, 31-3, 97, f.3-2
- Quitinasa, 29

- Radicales del nitrógeno, 54
 - del oxígeno, 55-7
- Radioinmunoensayo, 268
- Rapamicina, 562
- Ratones knock-out, 12
 - knock-in, 12
- Reacciones antígeno-anticuerpo, 175-6
- Rebuck, ventana de, 262
- Receptor B, 161
- Receptor T, 147
- Receptores para factores del complemento, 77
 - de residuos microbianos, 22
 - para NOD, 24
 - para PAMPs, 8
 - tipo Toll, 22
- Rechazo de trasplantes, 567
- Reconstit. inmunológica, 558
 - terapia génica, 558
 - trasplantes, 564
- Reconocimiento de lo extraño, 22-7
- Red idiotipo anti-idiotipo, 242
- Regulación respuesta inmune, 237-42
- Regulación del complemento, 78-80
- Reproducción, inmunología de la, **212-20**
- Respuesta inmune, 3
 - inata, 15
 - regulación de la, 240-2
- Rspuesta inmune contra infecciones, 277
 - por bacterianas, 285
 - por hongos, 325
 - por parásitos, 310
 - por virus, 302
- Rh factor, 544
- Rickettsias, 292
- Rinitis alérgica, 432
- Riñón
 - inmunología del, 198
 - enfermedades del 535-9

- Saco amniótico, 213
- Saponinas, 111
- Sarcoidosis, 519
- Sarcoma Kaposi, 397
- Selección
 - clonal, 161, f.11-2
- Selectinas, 33-5
- Semaforinas, 27
- Senescencia del sistema inmune, 249
- Señalización, f.1-9
- Sepsis, 102, 340-2
 - complemento y, 81
- Serotonina, 97
- Sida, 398
- Sinapsis inmunológica, 150
- Síndrome antifosfolípídico, 398
- Síndrome
 - autoinflamatorio, 106
 - Chediak-Higashi, 375
 - de Felty, 481
 - de Down, 372
 - Di George, 366, 371
 - Goodpasture, 517
 - Guillain-Barré, 404
 - hemolítico urémico, 538
 - Henoch-Shoenleim, 533
 - nefrótico, 538
 - Omern, 372
 - Sjögren, 394-6, 549
 - Steven-Johnson, 415
 - Wiskott Aldrich, 370, 374
- Síndrome de hiper IgE, 366, 369
 - de hiper IgM, 368
- Síndrome febril, 102
- Síndromes autoinmunes, múltiples, 550
- Síndromes linfoproliferativos, 376
- Síndrome nefrótico, 538

Sinergismo, 225
 Singletes de oxígeno, 55
 Sirtuinas, 257
 Sistema receptores CD1, 126
 Sistema moléculas CD, 8
 Sistema de la coagulación, 9, 82, 100
 Sistema de las kininas, 9, 99
 Sistema complemento, 9, 27, **69-83**, 99
 deficiencias del, 382
 evaluación del, 263
 vías de activación, 69-75
 Sistema endocrino, 506-11
 Sistema nervioso, 198-206
 Sistema parasimpático, f.12-15
 Simpático, f.12-15
 Sistema Rh, 544
 Sjögren, síndrome, 494-6
 Subpoblaciones de LsT, 134-5, 153-7
 Suero antilinfocítico, 562
 Superantígenos, 114
 Superfamilia de las inmunoglobulinas, 180
 Surfactantes, 25
 Sustancia P, 57,101

Tacrolimus, 562
 Takayasu enfermedad, 531
 Talidomida, 563
 TCR, 147-9
 Telómeros, 250
 Terapia génica, 12, 557
 Testículo, 199
 Timo, 132-6
 Timoma, 540
 Tiroides, enf. aut. de la, 406-8
 Tiroiditis de Hashimoto, 407
 TLRs, 22, f.2-5, 333
 TNF, 41,45,47, 60, **61**, 85-6, 154, **232**, 289, 297, 322
 Tolerancia, 237-9
 Toll, receptores, 22
 Toxoides, 113
 Toxoplasmosis, 316
 Tracto digestivo, 189-91, 521-29
 Tracto genitourinario, 195-7

Tracto respiratorio, 185-7, 517-20
 Tanscistosis, 171
 Transgénicos, 12
 Trasplantes, 564
 Trasplante, rechazo, 567
 Trauma, 342-3
 Tripanosomiasis, 314
 Trombocidinas, 95
 Trombocitopenias, 546
 Trombocidinas, 95
 Tuberculosis, **294-301**
 Tufsina, 57
 Tumores, resp. inmune, 347-55

Uniones celulares, 8
 Urticaria, 444-50
 Uveítis, 548

Vacunas, **569-76**
 complicaciones de las, 571
 clases de , 570
 del niño, 575
 inmunización del adulto, 575
 para enfermedades específicas, 571

Vasculitis, 531-3
 Vigilancia inmunológica, 347
 VIH, **385-404**
 Virulencia, 278, 285
 Virus, resp. inmune contra, 302-9
 Vitiligo, 515

Wagener, granulomatosis, 532
 Waldeger, anillo de, 185
 Waldenström macroglobulinemia, 357
 Wester Blot, 271
 Wiskott Aldrich, síndrome, 370

Xenoantígenos, 112

Zigomicosis, 328
 Zoonosis, 278

ÍNDICE DE PREMIOS NOBEL

SE INCLUYEN LOS MENCIONADOS EN EL TEXTO.
APARECE EL NOMBRE, LA PÁGINA EN LA CUAL FUE INCLUIDO Y
ENTRE PARÉNTESIS EL AÑO EN EL CUAL LE FUE OTORGADO EL GALARDÓN

- Behring E. Emil Adolf**, 1, 58, (1901)
Benacerraf Baruj, 120, (1980)
Bergström Sune, 98, (1982)
Beutler Bruce, 22, (2011)
Bordet Jules, 69, (1929)
Bovet Daniel, 415, (1957)
Burnet Macfarlane, 237, (1960)
- Crick Francis**, 252, (1962)
- Edelman Gerald**, 160, (1929)
Ehrlich Paul, 160, (1908)
Elion Gertrude, 561, (1988)
Evans Martin, 12, (2007)
- Dausset Jean Niels**, 120, (1980)
- Hausen Herald**, 308, (2008)
Hitchings George, 561, (1988)
Hoffman Jules, 22, (2011)
- Jerne Niels**, 237, (1984)
- Kohler Georges**, 563, (1984)
Katz Bernard, 540, (1970)
Köhler Gerges, 563, (1984)
Koch Robert, 1, 294, (1905)
- Laveran Alphonse**, 318, (1907)
- Méchnikov Elie**, 1, 39, (1908)
Medawar Peter, 237, (1960)
Merrifield Bruce, 581, (1984)
Milstein César, 563, (1984)
- Porter Rodney**, 69, 160, (1972)
Prusiner Stanley, 309, (1997)
- Richet Charles**, 1, 415, (1913)
Ross Ronald, 318, (1902)
Rothnan James, 12, (2013)
- Samuelsson Bengt**, 98, (1982)
Schekman Rondy, 12, (2013)
Smithies Oliver, 12, (2013)
Snell George, 120, (1980)
Steiman Rolph, 22, 115, (2011)
Südhof Thomas, 12, (2013)
- Theiler Max**, 571, (1951)
Tonegawa Susumu, 160, (1987)
- Zur Hausen Harald**, 308, (2008)
- Yalow Rosalyn**, 265, (1977)

LISTA DE OTROS PREMIOS NOBEL QUE NO FUERON MENCIONADOS EN EL TEXTO Y QUE CONTRIBUYERON AL DESARROLLO DE LA INMUNOLOGÍA

APARECE PRIMERO EL AÑO EN QUE SE OTORGÓ EL NOBEL, LUEGO EL NOMBRE
Y FINALMENTE UNA MENCIÓN DEL TEMA QUE LE MERECIÓ EL PREMIO

- 1930 **Karl Landesteiner**, por la identificación de los grupos sanguíneos
- 1948 **Arne Tiselius**, químico, por el desarrollo de la electroforesis de proteínas
- 1954 **Thomas Weller**, por sus estudios que hicieron posible el cultivo del virus de la poliomielitis
- 1954 **Franklin Enders**, por sus trabajos sobre el cultivo del virus de la poliomielitis
- 1966 **Peyton Rous**, por la identificación de un virus oncogénico
- 1972 **Geral Edelman**, por el esclarecimiento de la estructura química de las inmunoglobulinas
- 1975 **David Baltimore**, por sus estudios sobre la interacción de los virus con el material genético
- 1980 **Paul Berg**, químico, por sus estudios sobre ácidos nucleicos
- 1982 **John Vane**, por sus estudios sobre las prostaglandinas
- 1989 **Michael Bishop**, por sus estudios sobre oncógenos
- 1989 **Harold Verms**, por sus estudios sobre oncogenes
- 1990 **Joseph Murray**, por sus trabajos sobre el trasplante de órganos y tejidos
- 1990 **Donnall Thomas**, por sus trabajos sobre el trasplante de órganos y tejidos
- 1993 **Banks Mullis**, químico, por el descubrimiento de la reacción en cadena de la polimerasa
- 1993 **Richard Roberts**, por el descubrimiento de genes fraccionados
- 1993 **Philip Sharp**, por el descubrimiento de genes fraccionados
- 1996 **Peter Doherty**, por sus estudios sobre la especificidad de la inmunidad celular adquirida
- 1996 **Rolf Zinkernagel**, por sus estudios sobre la especificidad de la inmunidad celular
- 2001 **Sydney Brenner**, por sus estudios sobre apoptosis
- 2001 **Robert Horritz**, por sus trabajos sobre apoptosis
- 2001 **John E. Sulston**, por sus trabajos sobre apoptosis
- 2008 **Luc Montagnier**, por el descubrimiento del virus del sida
- 2008 **Francoise Barré-Sinoussi**, por sus trabajos sobre el virus del sida
- 2009 **Elizabeth H. Blackburn**, por el descubrimiento que los telómeros protegen a los cromosomas
- 2009 **Carol W. Greider**, por el descubrimiento que los telómeros protegen a los cromosomas
- 2009 **Jack W. Szostak**, por el descubrimiento que los telómeros protegen a los cromosomas
- 2011 **Jules Alphonse Hoffmann**, por sus trabajos sobre los receptores tipo Toll
- 2011 **Bruce Alan Beutler**, por sus descubrimientos sobre la activación de la inmunidad innata

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD

OPS Argentina	(54-11) 431 31578	OPS Honduras	(504) 221 6091
OPS Bolivia	(591-2) 241 2303/ (591-2) 339 2177	OPS Nicaragua	(505) 289 4200
OPS Colombia	(54) 314 41 41	OPS México	(5255) 509 908 60
OPS Costa Rica	(506) 258 5810/257 5930	OPS Panamá	(507) 262 00 30
OPS Chile	(56-2) 264 9300	OPS Paraguay	(595-21) 450 495
OPS Ecuador	(593-2) 2460 330/2460 332	OPS Perú	(51-1) 421 30 30
OPS El Salvador	(503) 298 3491	OPS República Dominicana	(1-809) 562 15 19
OPS Guatemala	(011-502) 332 2032	OPS Uruguay	(598-2) 707 35 90
		OPS Venezuela	(58-211) 206 50 54

En los puntos de venta en las Facultades de Medicina a través del programa **PALTEX** de la Organización Panamericana de la Salud, OPS. Visite: www.paho.org/spanish/pahef/paltex/paltex-home.htm

DISTRIBUIDORES EN COLOMBIA

BARRANQUILLA

- Librería Nacional Ltda.(5) 368 89 88.
- Librería Panamericana. (5) 373 99 77

BOGOTÁ

- Editorial Educativa. (1) 338 31 10.
- Librería Médica Celsus. (1) 214 40 20.
- Librería Nacional Ltda. (1) 213 98 42.
- Hipertextos Librería de La U. (1) 481 05 05 /<http://www.libriadelau.com>
- Todo libros, José Abelardo Salazar (1) 341 33 74.
- Expolibros, Domingo Carrero (1) 283 75 20.
- Domingo Carrero (1) 283 75 20.
- Todo libros/ José Abelardo Salazar. (1) 341 33 74.
- Librería Panamericana. Villa Mayor 734 00 00/ Chapinero 348 38 00 - 249 02 40/ Centro 3417420 - 2437261/ Chicó 691 80 83 - 655 51 95/ Salitre 429 70 21 - 429 05 65/ Calle 100 621 90 08 - 621 90 25/ Unicentro 620 47 36 - 213 01 50/ Bogotá 643 21 09/ Bulevar 226 63 66 - 65 99 - 652 40 15/ Metrópolis 311 80 88 - 631 02 15/ Plaza Américas 417 61 33 - 61 44/ Av. Chile 313 19 41 - 217 51 98 - 217 52 18/ Restrepo 20 90 146 - 220 62 20/ Kennedy 450 01 96 - 273 22 35 - 451 97 66/ Hayuelos 354 60 00/ Cedritos 6264007 - 258 99 56/ Centro Internacional 286 04 09 - 380 58 60 - 284 17 14/ Centro 336 00 10 - 336 52 50 - 336 54 75/ Autop. Norte 670 01 61 - 670 01 81 - 674 06 05/ Galerías 210 47 81 - 347 91 42/ Chía 861 99 82 - 861 94 58/ Plaza Imperial 693 34 40/ Navarra 256 06 10 - 691 35 40/ Titan Plaza 736 50 05

BUCARAMANGA

- Librería Médica Universitas. (7) 645 1216

CALI

- Librería Nacional Ltda. (2) 884 1765
- Alomia Arcesio Libros Medicos (2) 402 2983

CARTAGENA

- Librería Médica ABC Ltda. (5) 664 61 51.
- Librería Nacional Ltda. (5) 664 14 48.
- Iván Pérez Martínez. 666 46 55/312 684 59 15.
- Librería Panamericana. (5) 672 07 06

CÚCUTA

- Librería Panamericana. (7) 575 57 80 / 575 61 81 / 61 87 / 61 79 / 61 82

IBAGUÉ - TOLIMA

- Librería Panamericana. (8) 266 51 55

MANIZALES

- Librería Panamericana. (6) 884 02 00 - 884 80 80

MEDELLÍN

- Librería Académica. (4) 511 50 17.
- Librería Nacional Ltda. (4) 232 39 00.
- Universidad del CES. (4) 444 05 55 Ext. 1116.
- Librería Argos. 511 48 38.
- Fundación Universitaria San Martín. 288 00 53 Ext. 217.
- Universidad Pontificia Bolivariana. 493 63 00 Ext. 831.
- Librería Médica Celsus. 311 60 15 - 311 59 06.
- Librería Panamericana. 448 09 99

MONTERÍA

- Mario Duque Gómez. 316 450 73 41

NEIVA

- Librería Panamericana. (8) 866 22 00

POPAYÁN

- Librería Universal de Popayán. (2) 824 09 10

EJE CAFETERO

- Juan Pablo Ospina. 304 545 84 36.

PEREIRA

- Ediciones Perlas del Otún. (6) 334 86 37 - 333 50 26
- Librería Panamericana. 325 81 00

SANTA MARTA

- José Rodríguez Barón. 311 2388087

VALLEDUPAR

- Librería Panamericana. (5) 585 60 60

VILLAVICENCIO

- Librería Panamericana. (8) 668 48 88 - 667 99 81 - 98 64

DISTRIBUIDORES EN OTROS PAÍSES

BOLIVIA

Ediciones Medicas Wiñay Yachay
Calle Pasieur 274 esquina Aniceto Arce
Tel: (591) 44664057
winay-yachay@hotmail.com

CHILE

Librería Ciencias Médicas
Av. Independencia 1027, de la Comuna
Independencia. Tel.: (56-2) 7377226 - 7351355
www.libreriacienciasmedicas.cl/lcmventas@np.cl/alejandroherreraibarra@yahoo.com

COSTA RICA

EDISA
SN. José - Costa Rica Moravia, del Colegio Lincoln 100 Este.
Tel.: 506 235 89 55/
edisacr@racsa.com.cr

ECUADOR

Limerín
Alejo Lascano 1510, entre Tulcán y Los Ríos
Guayaquil - Quito.
Tels.: (593-4) 269 07 74 - 269 07 72
www.limerin.com/limerin@cablemodem.com.ec/ventas@limerin.com

Librería Papiros Codices

Av. 6 de Dic. No. N31-110 Y Whymp, Quito.
Tel. (593-2) 323820
papiros@punto.net.ec

Ediciones Médicas Ecuatorianas S.A.

Kennedy Norte mz 801 solar 24.
Tels. (593-4) 2680862 - (593-4) 2680615- Guayaquil.

EL SALVADOR

Pumédica S.A de C.V.
BLV María Cristina PJE Mario Romero Alvergue.
Tel. (503) 2221-2526
pumedicas@navegante.com.sv/pumedicas@gmail.com

GUATEMALA

Corporación Educativa.
Av. Elena 7-17, Zona 1.
Tels.: (502) 2232 - 7850/2230 - 3455
corporacioneducativa@hotmail.com

Asistencia Médica Bibliográfica.

3ª Calle 3-71, Zona 1 2^{do} Nivel.
Telefax: 2232 - 3081
asistencia_medica@hotmail.com

HONDURAS

Universo S. de R. L. de C. V.
Tel.: 504 231 18 61 Tegucigalpa
Calle La Salud (mega Larach) hacia el semáforo el prado frente al Ihnfa
Librería Universo Edificio No. 1124
libreriauniversoho@yahoo.es

MÉXICO

DINSA - Intersistemas.
Av. Constituyente No. 357 Col.
Daniel Garza C.P.: 11830
Tel.: (0155) 5276 28 08. Fax: (0155) 5276 30 02
hector.ruiz@dinsamex.com

Librería Leo.

Calle Doctor Pasteur 115 P.1
Doct Dist Federal 06720
Tel (55) 5578 19 30
beatriz@librerialeao.com.mx

PARAGUAY

Ediciones Técnicas Paraguayas SRL.
Blas Garay 106 E / Ind Nacional CC. 1476
(59521) 390396 / 496

PERÚ

Fundación del Libro Universitario - LIBUN.
Av. Petit Thouars 4799 - Miraflores Lima - Perú.
Tel.: (51-1) 446 50 48
www.libun.edu.pe/servcliente@libun.edu.pe

Librería Científica del Perú.

Aviación 3152 Of. 203 San Borja - Lima 41 Perú.
Tels: 224 - 8691 9847 - 5191 - Telefax: 226 - 1164
http://www.lcdelperu.com/lcdelperu@yahoo.com/Av.

REPÚBLICA DOMINICANA

International Books.
Av. 27 de Febrero Esquina Abraham Lincoln.
Tel.: (809) 3811043
interbooks@codetel.net.co/www.inter-books.com

VENEZUELA

Disinlimed C.A.
Av. Los Ilustres - Edif. Doña Rosa (frente a la Facultad de Ciencias de la UCV). R.B. Loc. 1 y 2 Apdo. Postal 47237
Los Chaguaramos - Caracas 1041 D.F. Venezuela.
Tels: (58212) 6932357 - 6617249 (Master 6931003).
Fax. (58212) 6931147 (0426) 6280111
caracasmed@yahoo.es

I. Fundamentos de medicina

Cardiología
 Dermatología
 Endocrinología
 Manual de electrocardiografía
 Manual para examen físico del normal
 Manual de terapéutica
 Medicina psicosomática y psiquiatría de enlace
 Nefrología
 Neumología
 Neurología
 Psiquiatría
 Radiología e imágenes diagnósticas
 Reumatología
 Terapia dermatológica
 Toxicología clínica
 Urgencias en la atención prehospitalaria

II. Fundamentos de pediatría

Tomo I. Generalidades y neonatología
 Tomo II. Genética, inmunología, alergología, reumatología, hematología, cardiología y oncología
 Tomo III. Infectología y neumología
 Tomo IV. Gastroenterología, endocrinología, nefrología, dermatología
 Tomo V. Urgencias, neurología, oftalmología, otorrinolaringología, ortopedia.

III. Fundamentos de salud pública

Tomo I. Salud pública
 Tomo II. Administración de servicios de salud
 Tomo III. Epidemiología básica y principios de investigación

IV. Fundamentos de cirugía

Cirugía plástica
 Oftalmología
 Urología

V. Fundamentos de odontología

Odontología pediátrica
 Ortodoncia: teoría y clínica
 Temprano no, a tiempo

VI. Fundamentos básicos de medicina

Biología molecular: principios y aplicaciones
 Microbiología de las infecciones humanas

VII. Fundamentos de enfermería

Cuidado del paciente en estado crítico
 Infecciones asociadas al cuidado en la práctica clínica: prevención y control

VIII. Fundamentos medicina veterinaria

Terapéutica veterinaria

IX. Aspectos claves

Cirugía general
 Electrocardiografía
 Familia
 Neonatología
 Obstetricia
 Pediatría hospitalaria
 Psiquiatría infantil
 Tercer molar
 Toxicología básica veterinaria
 Urgencias odontológicas

X. Otros títulos

Actividad física y salud cardiovascular
 Atlas de parasitología
 Cómo escribir y corregir un texto en las ciencias biomédicas
 Cómo ser un buen estudiante de medicina
 El paciente urgente
 Ética médica
 Fundamentos de epidemiología
 Historia de la medicina
 Inmunología de Rojas
 Inmunología - compendio de la 15ª edición de Inmunología de Rojas
 Introducción al pensamiento científico en microbiología
 Manual para el examen físico del normal y métodos de exploración
 Obstetricia y ginecología
 Parasitosis humanas



SIGLAS Y ABREVIATURAS

Su significado aparece en español o en inglés según hayan sido adoptadas por el uso

Ac	anticuerpo	DC	dendritic cell
AcMc	anticuerpo monoclonal	DD	death domain
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	DNA	deoxyribonucleic acid
ADA	adenosine deaminase	DN	double negative
ADAM	familia de metaloproteinasas	DP	double positive
ADN	ácido desoxirribonucleico	EGF	endothelial grow factor
AIRE	autoimmune regulator	ELISA	enzyme-linked immunoabsorbent assay
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	Eos	eosinophil
Ag	antigen - antígeno	EPOC	Enf. pulmonar obst. crónica
ALL	acute lymphocytic leukemia	Fab	fragment antigen binding
AMAI	apical membrane antigen 1	FC	fragment crystallisable
AML	acute myelogenous leukemia	FcR	fc receptor
ANA	antinuclear antibody	FDA	Food and Drug Administration, USA.
APC	antigen presenting cell	FDC	follicular dendritic cell
APRIL	A proliferation acting ligand	Foxp3	forkhead box P3
APS	anti-phospholipid syndrome	GALT	gut-associated lymphoid tissue
BCR	B cell receptor	GC	germinal centre
BAFF	B cell activating factor	G-CSF	granulocyte colonial stimulating factor
BALT	bronquial associated lymphoid tissue	GM-CSF	granulocyte-macrophage colonial stimulating factor
CAM	cell adhesion molecule	GWA	genome wide association
CD	cluster differentiation	HAART	highly active antiretroviral therapy
CDR	complementary-determining region	HSP	heat shock protein
CFU	colony forming unit	HIF	hypoxia-inducible factor
CIF	colonial inhibitor factor	ICAM	intercellular adhesion molecule
CLIP	class II-associated invariant-chain peptide	IDO	indolamine deoxigenase
CLL	chronic lymphocytic leukaemia	IFN	interferon
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	Ig	immunoglobulin
CR	complement receptor	IL	interleukin
CRP	C-reactive protein	iNKT	invariant natural killer T cells
CSF	colony stimulation factor	ITAM	immunoreceptor tyrosine-based activation motive
CTL	cytotoxic T lymphocyte		
CTLA-4	cytotoxic-lymphocyte antigen-4		
DAF	decay acceleration factor		
DAMP	damage-associated molecular pattern		