

Tema 4. INMUNOLOGÍA MÉDICA

RECUERDO DEL SISTEMA INMUNE

La inmunología estudia los mecanismos por los cuales los seres vivos se defienden de todo lo que le es extraño (microorganismo y sustancias tóxicas). Aunque también puede desempeñar un papel en la defensa antitumoral (actuando ante células tumorales).

Existen dos tipos de inmunidad:

- Inmunidad natural o no específica.
- Inmunidad adquirida o específica.

✓ Inmunidad natural

Constituida por: *barreras epiteliales, secreciones, macrófagos, natural killer, sistemas del complemento, interferones.*

✓ Inmunidad adquirida

Se pone en marcha cuando una sustancia extraña (antígeno) se pone en contacto con el sistema inmune dando lugar a la memoria inmunológica: hay una primera respuesta, menos intensa, y en sucesivos contactos se dan respuestas secundarias más potentes.

Existen dos grandes poblaciones de linfocitos, que son los encargados de la inmunidad específica:

- Linfocitos B. Encargados de la inmunidad humoral.
- Linfocitos T. Encargados de la inmunidad celular. Existen dos subpoblaciones:
 - Linfocitos T citotóxicos (CD 8).
 - Linfocitos T helper (CD 4+).

La inmunidad específica se basa en la *selección clonal*; el Ag selecciona aquellos linfocitos que son capaces de reconocerle de forma específica y esos son los que proliferan. Los linfocitos activados ponen en marcha distintos mecanismos para eliminar el antígeno:

- Los linfocitos B activados se transforman en la célula plasmática que sintetizan inmunoglobulinas (anticuerpos). La unión antígeno-anticuerpo favorece fenómenos destinados a la eliminación del antígeno por inflamación o fagocitosis.
- Los linfocitos T citotóxicos lisan las células tumorales e infectadas por virus.
- Los linfocitos T helper colaboran con los linfocitos B, con los linfocitos T citotóxicos y con las células fagocíticas.

INMUNOPATOLOGÍA

Es un sistema de defensa para el organismo, en ocasiones está implicado en la génesis de enfermedades. Puede ocurrir que **las reacciones inmunológicas tengan efectos indeseables para el organismo** (como cuando hay *fenómenos de hipersensibilidad o alergia, autoinmune/autoinmunidad o hay rechazo de trasplante*).

En segundo lugar puede ocurrir que **las reacciones inmunológicas sean insuficientes** y esto acontece a las llamadas *inmunodeficiencias*.

HIPERSENSIBILIDAD

Se emplea el término para designar una serie de reacciones inmunológicas que se caracterizan por que la respuesta es excesiva o bien porque se produce frente a antígenos que normalmente son bien tolerados. Estas reacciones se acompañan de efectos perjudiciales para el organismo.

Clásicamente se han descrito varios tipos de reacciones de inmunología según mecanismo de aparición: la más conocida *reacciones de hipersensibilidad tipo I o inmediata*. Estas son reacciones mediadas por **IgE**.

Alergia: hipersensibilidad inmediata.

Son reacciones de instauración rápida que se producen como consecuencia de la liberación de histamina y otras sustancias por dos tipos de células: los *mastocitos o células cebadas* y los *PMN basófilos*.

Etiopatogenia: las personas susceptibles cuando entran en contacto con el alérgeno (como ejemplo: pólenes, ácaros, fármacos, derivados de la epidermis animal, veneno de insectos, alimentos...) sintetizan IgE específicas para ese Ag que se dispone sobre la superficie de los mastocitos y basófilos (se dice que el sujeto está sensibilizado). Ante nuevos contactos el alérgeno se une a la IgE y esta unión provoca la degranulación de histamina y otros mediadores de la alergia hacia el espacio extracelular. Los efectos en el organismo:

- Contracción del tejido muscular liso.
- Secreción de glándulas mucosas.
- Aumento de permeabilidad de los vasos.

Mediante estos efectos pueden tener lugar *reacciones locales* como la rinitis alérgica (afectación de las fosas nasales) acompañada de conjuntivitis; asma bronquial alérgico (episodios de broncoespasmo); urticaria es un cuadro caracterizado por la aparición de habones pruriginosos y son evanescentes). También llamado angioedema (tumefacción de tejidos laxos: lengua, faringe, párpados...)

También se pueden dar *reacciones generales*. Un tipo que conocemos como anafilaxia o shock anafiláctico (es grave, puede provocar la muerte del paciente), apariciones: cutáneas, respiratorias (broncoespasmo, edema de laringe), digestivas (vómito), cardiovascular (shock o hipotensión).

Se utiliza el término **atopia** para denominar una predisposición a sufrir reacciones alérgicas. Puede ser de carácter familiar.

AUTOINMUNIDAD

Una característica importante del sistema inmune es la *tolerancia inmunológica*.

Autoinmunidad cuando el sistema inmune actúa contra Ag propios, es decir, se pierde la tolerancia inmunológica.

Los mecanismos que ponen en marcha fenómenos de autoinmunidad pueden ser variados, se piensa que en muchos casos que el origen puede ser una infección. En teoría existen dos mecanismos por lo que una infección puede dar lugar a ellos:

- Unión del Ag del germen a los Ag del tejido.
- Puede existir una reactividad cruzada de Ag del germen y Ag propios, es decir, determinados Ag pueden ser similares bioquímicamente a un Ag del huésped.

Las enfermedades autoinmunes pueden afectar a una sola estructura u órgano (miastemia gravis, diabetes tipo I...) o pueden provocar enfermedad diseminada (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico)

También existe predisposición familiar a padecer enfermedades autoinmunes.

RECHAZO DE TRASPLANTES

Cuando se transplanta un órgano de un individuo, a otro el sistema inmune del receptor reconoce como extraños los Ag del donante y lo rechaza y se desencadenan reacciones, por lo que el organismo no es viable.

Los Ag responsables del rechazo son los Ag del sistema ABO y los del complejo mayor de inmunohistocompatibilidad (MHC)

Para evitar los rechazos, dos tipos de medios:

- Buena selección de donantes; que tengan el grupo sanguíneo del sistema ABO igual y los Ag del MHC sean lo más parecido posible a los del receptor.
- Frenar la respuesta inmunológica del receptor administrando inmunosupresores.

INMUNODEFICIENCIAS

Incluye una serie de síndromes y enfermedades, en las que se produce un fallo cualitativo o cuantitativo del sistema inmunitario.

Existen dos tipos:

- Primarios. Alteraciones intrínsecas del sistema inmune (es defectuoso).
- Secundarios. Son los más frecuentes. En los cuales el sistema inmune previamente era normal pero sufre las consecuencias de factores nocivos ambientales (como la nutrición, fármacos inmunosupresores) o determinadas infecciones (como el SIDA).

El principal dato analítico del SIDA es la disminución de linfocitos T CD 4+ (los helper) porque el virus ataca predominantemente a estos.

Las principales consecuencias:

- Predisposición a padecer infecciones (*neumonía por *Pneumocystis carinii**) excepcionales u oportunista.
- Aumento de la aparición de neoplasias (*sarcoma de kaposi* muy frecuente en pacientes con SIDA).

Tema 5. PRINCIPIOS GENERALES DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- Enfermedad producida por “gérmenes” (microorganismos).
- Capacidad de reproducción, que es la base de su transmisibilidad.
- Capacidad de daño del organismo.
- Transmisibilidad/contagio:
 - Respiratorio (gripe, tuberculosis).
 - Fecal – oral (diarrea, hepatitis A).
 - Contagio de piel, mucosas, contacto sexual (gonorrea).
 - Sangre y hemoderivados (sida, hepatitis B – C).
 - Animales/vectores (paludismo, leishmaniasis)
- Primera causa de muerte precoz (evitable) en el mundo.
- > 13.000.000 muertes anuales.
- 50 % muertes en países subdesarrollados (que en muchos casos serían evitables).

ENFERMEDADES INFECCIOSAS ¿UN PROBLEMA SUPERADO EN PAÍSES DESARROLLADOS?

- Erradicación: viruela
- Antibióticos: resistencia en muchos casos los gérmenes pueden hacerse resistentes frente a los antibióticos (*Staphylococcus aureus* es resistente a la penicilina, por ejemplo).
- “Nuevas infecciones”. SIDA.
- Nuevos descubrimientos: se han observado relación de las úlceras con el *Helicobacter pylori*, por lo que ahora se administran antibióticos para tratar las úlceras (antes era impensable) y la mayor parte se resuelven. También se ha visto observado que el cáncer de cuello de útero estar producido por el virus del papiloma).
- Viajes internacionales.
- Bioterrorismo.

Hay que hacer la distinción de que bacteria no es sinónimo de enfermedad, algunas de ellas actúan en simbiosis con nuestro organismo:

- Flora microbiana normal:
 - Defensa frente a patógenos.
 - Metabolismo
 - Tropismo tisular. Por regla general cualquier líquido corporal debe ser estéril, al igual que la localización del germen que debe de ser específica y no ocupar otras localizaciones
 - Flora residente/transitoria.
- Factores ambientales: dieta, condiciones sanitarias, contaminación del aire y hábitos higiénicos.
- Flora normal/flora patógena.

POSTULADOS DE KOCH (origen de la TBC)

- El microorganismo debe encontrarse en todos los casos de la enfermedad.
- Debe aislarse y obtenerse en cultivo puro a partir de las lesiones.
- Debe reproducir la enfermedad cuando se inocula, a partir de un cultivo puro, un animal de experimentación susceptible.
- Debe aislarse el mismo microorganismo en cultivo puro, a partir de las lesiones producidas en la piel.

ESPECTRO CLÍNICO

- Gripe, neumonía, gastroenteritis.
- TBC.
- SIDA.
- Úlcera péptica.
- Tumores (Burkitt, cervical uterino).
- Enfermedad de las vacas locas.
- ¿Arterioesclerosis?

MECANISMO DE DEFENSA

- Barreras naturales.
 - Piel (los únicos capaces de atravesar la piel intacta son el papilomavirus y *Schistosoma mansoni*).
 - Mucosas: respiratoria, digestiva, urinaria, genitales.
 - Movimiento. Tos, peristáltismo.
 - Secreciones: lisozima, ácido, secreciones digestivas.
- Respuestas inmunológicas inespecíficas del huésped.
- Inflamación (... itis) e infección (signos de Celso)
No son sinónimos pero la inflamación es característica de muchas infecciones.
 - Tumor (edema).
 - Calor.
 - Rubor.
 - Función lesa.

RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS INESPECÍFICAS

- Reacción de fase aguda.
 - Fiebre.
 - Leucocitosis
- Moléculas inflamatorias (citocinas): interleucinas, factor de necrosis tumoral, interferón.
El sufijo -cina significa movimiento. Citocinas: células en movimiento.
- La respuesta inflamatoria local:
 - Vasodilatación.
 - Aumento de permeabilidad vascular.

- Atracción de leucocitos.
- Extravasación de leucocitos.
- Fagocitosis (neutrófilos, macrófagos).

Respuesta inmune

- Leucocitos circulares.
 - Polimorfonucleares: infecciones agudas, bacterianas.
 - Linfocitos y monocitos: infecciones crónicas, infecciones virales.
- Células fagocitarias tisulares.
- Complemento (activación: lisis bacteriana, quimiotaxis, opsonización)

quimiotaxis es la llamada de más células
opsonización la célula esta "rebozada"

RESPUESTA INMUNE ESPECIFICA

- Humoral.
 - Patógenos extracelulares.
 - Inmuno-globulinas IgM, IgG, IgA

Las IgM son las primeras en sintetizarse por lo que van a ser detectadas en infecciones agudas; donde va a haber gran cantidad de IgM y poca de IgG. Pero en infecciones crónicas detectan las IgG por que éstas se van sintetizando mientras que la producción de IgM va en descenso.

 - Anticuerpos específicos (linfocitos B).
- Celular.
 - Patógenos intracelulares.
 - Linfocitos T.
- Interacciones.

CLASIFICACIÓN

- Topografía.
- Patocronia (tiempo).
 - Agudas (días/semanas).
 - Crónicas (meses).
- Etiología (germen)
 - Parásitos (tenia).
 - Protozoos (toxoplasma).
 - Hongos (candidiasis).
 - Bacterias (meningococo, neumococos)
 - Virus (hepatitis, sarampión, SIDA)
 - Priones (Creutzfeldt – Jabon) *enfermedad transmisible por proteínas.*

FIEBRE

- Oscilación fisiológica (día, ciclo menstrual).
- Regulación: hipotálamo
- T > 38° C (lugar de la toma).

- Fiebre no infecciosa.
- Causa: pirógenos (endotoxinas bacterianas, citocina, prostaglandinas)
- Tratamiento? *No se sabe para que sirve la fiebre, posible utilidad defensiva.* Aplicación del tratamiento:
 - En crisis epilépticas febriles (niños).
 - Para la reducción del metabolismo.
 - Para el confort del paciente (bienestar).

SEPSIS

- Bacteriemia: microorganismo en la sangre (cultivo).
- Sepsis: signos de inflamación sistémica.
 - Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$).
 - Taquipnea (>24 resp/min).
 - Taquicardia (>90 lat/min).
 - Leucocitosis (>12.000), leucopenia (<4.000), $>10\%$ cayados.
- Shock séptico.
 - Sepsis + hipotensión + daño de órganos.
- Fracaso multiorganico

Tema 6. PRINCIPIOS GENERALES DE LAS ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

CONCEPTOS

Neoplasias: tejido de crecimiento continuo, autónomo, independiente de los intereses del huésped, con capacidad para infiltrar otros órganos.

Metástasis: tejido tumoral extendido a otros órganos diferentes del lugar de desarrollo, al que coloniza, infiltra y con el que compite.

Cáncer: tumor maligno. Término impreciso y resentido de carga emocional que oculta más de lo que transmite.

TIPOS DE NEOPLASIAS

	BENIGNOS	MALIGNOS
Velocidad de crecimiento	lento	rápido
Invasividad	no	sí
Agresividad al huésped	mínima	significativa
Cambios histológicos	escasos	importantes

INCIDENCIA

- Representa la 2ª causa de mortalidad en países desarrollados.

Hombre:

Pulmón.
Colon.
Próstata.

Mujer:

Mama.
Colon.
Pulmón.

- En una gran proporción son tumores evitables: asociados al estilo de vida.

ETIOPATOGENIA

Todos los tumores se denomina típicamente con el sufijo *oma*.

- Origen monoconal de los tumores: una célula se transforma e inicia un proceso de indiferenciación y multiplicación indefinida que da lugar a un tejido tumoral cuyas células derivan todas de la célula inicial.
- Lesión fundamental en el DNA a través de las alteraciones en los genes celulares: mantenida en el tiempo (y progresiva)
- Dos tipos básicos de genes implicados:
 - Proto – oncogenes.
 - Antioncogenes (genes supresores).

ALTERACIONES CELULARES

- Crecimiento indefinido.
- Infiltración de órganos vecinos.

- Diseminación a distancia.
- Alteración funcional.

CARCINÓGENOS

Definición: agentes capaces de inducir alteraciones en el DNA celular.

A) *físicas*: radiaciones ionizantes.

B) *Químicos*: tabaco, hormonas, alcohol, aminas aromáticas, hasta miles.

C) *Biológicas*: virus, infecciones parasitarias crónicas.

Existen tres virus:

- *HIV produce linfomas y sarcoma de kaposi.*
- *Epstein – Barr produce linfomas y tumores de nasofaringe.*
- *Papilomavirus produce cáncer de cervix (se produce por transmisión sexual).*

DESARROLLO DE LOS TUMORES

1 Crecimiento local

= Crecimiento indefinido en el seno del órgano.

= infiltración de órganos vecinos.

= alteración funcional.

= marcadores de invasividad: rotura de la membrana celular.

Desarrollo a distancia

- Vía linfática.
 - Vía hemorrágica.
 - vía cavidades: LCR, pleura, peritoneo.
- = reemplazamiento de tejido en órgano diana.
= alteración funcional.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fases

Inicial (inducción y promoción).

Subclínica.

Clínica.

Terminal.

Cada fase presenta más larga duración que la siguiente

SÍNTOMAS Y SIGNOS LOCALES

- **Masas** (neoformación): inspección, palpación, estudios de imagen.
- **Dolor** por múltiples mecanismos.
- **Hemorragia.**
- **Insuficiencia funcional:** órgano primario o metástasis.
- **Conflicto de espacio:** tumor de Sistema Nervioso Central.

En la calota no hay distensibilidad de estructuras por lo que se produce el síndrome de hipertensión intracraneal.

- **Obstrucción:** biliar, bronquial, intestinal, etc.

SÍNTOMAS Y SIGNOS A DISTANCIA

- **Síndrome constitucional:** astenia, anorexia, pérdida de peso → caquexia tumoral.
- **Síndromes para neoplásico:** causados por productos generados del tumor (*como hormonas o reacciones inmunológicas*).
 - Endocrinos
 - Neurológica
 - Cutáneos

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL ECOG

0. Actividad normal.
1. Sintomático, pero ambulatorio.
2. En cama < 50 % del tiempo (< 8 h/día).
3. En cama > 50 % del tiempo (> 8 h/día).
4. Postrado en cama 100% del tiempo.
5. Fallecido.

TRATAMIENTO

1. **Cirugía:** constituye el tratamiento básico de intención curativo.
2. **Radioterapia:** habitualmente “complementario” a otros (con excepciones).
3. **Quimioterapia**
 - Curativa: Cáncer de testículo, linfomas, sarcomas y leucemia.
 - Paliativa.
 - Adyuvante: en situaciones de presunta enfermedad microscópica (*se administra después de un tratamiento quirúrgico radical para tratar la enfermedad microscópica que pueda quedar en el cáncer de mama*)
4. **Hormonoterapia:** Cáncer de próstata, endometrio y mama.
5. Moduladores de **Respuesta Biológica.**
 - Anticuerpos monoclonales.
 - Terapia génica.

6. Terapia de soporte o paliativa: tratamiento de

- Dolor.
- Caquexia.
- Infecciones.
- Problemas psicológicos.