



## Unidad 1: Introducción

### Nociones sobre Inmunidad e Inmunocompromiso

#### INDICE

Introducción.....	página 1
Deficiencias en la inmunidad del huésped.....	página 2
-Inmunidad innata versus adaptativa.....	página 3
-Respuesta innata.....	página 4
-Respuesta adaptativa.....	página 7
Tipos de inmunocompromiso.....	página 10
Bibliografía.....	página 13

#### INTRODUCCION

En esta primera Unidad del curso, vamos a introducirnos en el tema de las infecciones en los huéspedes inmunocomprometidos. Hablaremos de la conformación del sistema inmune, de los tipos de inmunocompromiso, de las infecciones asociadas según el tipo de huésped y de los microorganismos predominantes.

Cuando hablamos de inmunocompromiso, nos referimos a aquella condición que se produce como consecuencia de alguna alteración en el sistema inmune, ya sea de origen primario o adquirido, provocada por algún agente microbiológico (HIV, CMV) o por acción de los tratamientos instaurados para diferentes patologías (quimioterapia, trasplante, esplenectomía).

Sabemos que el sistema inmunológico tiene diferentes componentes que, en su conjunto, conforman la respuesta inmune que se desencadena ante cualquier noxa.



Cualquier defecto en alguno de estos componentes resultará en cierto grado de inmunodepresión.

Un sistema de defensa intacto ofrece protección contra la mayoría de los microorganismos a través de una compleja interrelación entre las superficies de protección, las células y los factores solubles. Un estado nutricional óptimo y la función normal de los órganos, junto con los granulocitos, macrófagos, anticuerpos, complemento y demás componentes del sistema inmune celular y humoral, proporcionan protección contra los microorganismos potencialmente patógenos.

En los pacientes inmunocomprometidos, la infección es la causa principal de morbilidad y mortalidad. Entonces, comprender de manera completa las posibles causas de las complicaciones infecciosas y los factores predisponentes implicados, es imprescindible a la hora de ofrecer atención a estos pacientes.

Por eso, cuando atendemos a pacientes inmunocomprometidos, tenemos que ser muy concientes de todos los factores de riesgo potenciales para la infección, incluidos los relacionados con la enfermedad subyacente y su tratamiento, porque a pesar de que la susceptibilidad a la infección es mayor, el diagnóstico oportuno es difícil.

Comencemos entonces a revisar los diferentes componentes de la inmunidad y las consecuencias de su alteración o deficiencia.

## DEFICIENCIAS EN LA INMUNIDAD DEL HUESPED

La apreciación de los factores de riesgo es un ejercicio esencial, pero que puede resultar desconcertante, ya que sugiere que cada componente individual juega un papel independiente. Ciertos microorganismos infectan a los pacientes con defectos específicos, y estas asociaciones deben tenerse en cuenta al seleccionar el tratamiento. Es decir, teóricamente, una deficiencia específica aumenta la susceptibilidad del paciente a los mismos patógenos que son erradicados por ese mecanismo de defensa en particular.



Sin embargo, esto no siempre es predecible. A pesar de que es reconocible un patrón básico, sabemos que los tipos de complicaciones infecciosas y su gravedad son, a menudo, imprevisibles. Las deficiencias aisladas son infrecuentes y el mal funcionamiento de una parte del sistema suele afectar a los otros componentes. Además, las intervenciones terapéuticas y la enfermedad subyacente perturban varios mecanismos de defensa simultáneamente.

## Inmunidad innata versus adaptativa

Inmunidad "innata" se refiere a las respuestas inmunes que están presentes desde el nacimiento y no aprendidas, adaptadas, o permanentemente aumentadas como resultado de la exposición a microorganismos, en contraste con las respuestas de los linfocitos T y B en el sistema inmune adaptativo. La importancia de la inmunidad innata puede ser apreciada teniendo en cuenta que el tiempo de generación de la mayoría de las bacterias es de 20 a 30 minutos, mientras que el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa específica tarda días a semanas. El sistema inmune innato protege al huésped durante el tiempo entre la exposición microbiana y las respuestas adaptativas iniciales.

Los mecanismos por los cuales los sistemas inmunitarios innato y adaptativo funcionan, son fundamentalmente diferentes pero para que el proceso se desarrolle con normalidad existe una interacción necesaria entre ambos sistemas.

- El sistema inmune innato reconoce microorganismos a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRS), que son receptores específicos para los componentes moleculares de los microorganismos que no son producidos por el huésped. Algunas respuestas inmunes innatas aumentan temporalmente como resultado de la exposición a los microbios, pero los componentes del sistema inmune innato no cambian de forma permanente durante la vida de un individuo.
- En contraste, las respuestas inmunológicas adaptativas son continuamente refinadas y ajustadas durante la vida del huésped. Cada linfocito T y B adquiere un receptor estructuralmente único durante el desarrollo, dando un vasto repertorio de receptores únicos. A partir de esto, las células expuestas a antígenos microbianos u



otros se expanden como un clon de células dirigidas a su antígeno específico. A medida que el clon se expande, la afinidad de la unión y la especificidad por su antígeno particular aumenta. Así, se seleccionan los receptores más útiles y van mejorando en el huésped con el tiempo.

## Respuesta innata

Los componentes del sistema inmune innato incluyen:

- Barreras físicas (piel, superficies epiteliales y de membranas mucosas, mucosas en sí).
- Enzimas en las células epiteliales y fagocíticas (por ejemplo, lisozima).
- Proteínas del suero relacionados con la inflamación (por ejemplo complemento, proteína C-reactiva [PCR], lectinas).
- Péptidos antimicrobianos (defensinas, catelicidinas, y muchos más) en las superficies de las células y dentro de los gránulos de los fagocitos.
- Receptores celulares que detectan microorganismos y señalan una respuesta defensiva (por ejemplo, los receptores tipo toll [TLRs]).
- Células que liberan citoquinas y mediadores inflamatorios (macrófagos, mastocitos, células natural killers [NK]).
- Fagocitos (neutrófilos, monocitos, macrófagos).

## Barreras mucosas

La piel, el tracto respiratorio (incluyendo la cavidad nasal), los oídos, las conjuntivas, el aparato digestivo y el tracto genitourinario están en contacto con el medio ambiente y proporcionan una primera línea de defensa contra la invasión microbiana. Estas superficies suelen estar colonizadas con una variedad de microorganismos, incluyendo diferentes bacterias y levaduras, que tienen una íntima asociación con un nicho ecológico particular, y que ayudan a mantener la función y la integridad de esta primera línea de defensa.

- Piel

Los accesos vasculares y los catéteres proporcionan un medio de fácil ingreso para los microorganismos a través de la capa córnea hacia la circulación. Cuando la piel se rompe, la liberación de fibronectina puede ayudar a la colonización con



*Staphylococcus aureus*, mientras que otros cambios facilitan la colonización por bacilos Gram negativos como *Acinetobacter baumannii* y bacterias entéricas. La piel erosionada puede llevar a la infección local, lo que genera un reservorio que promueve la propagación hacia los sitios de entrada de los catéteres intravenosos. Cuando el equilibrio entre las defensas del huésped y la flora comensal alrededor de los folículos del pelo se pierde, estos se pueden inflamar y necrosar formando un foco potencial de infección. La infección clínica, por lo tanto, es el resultado de soluciones de continuidad en la piel, pérdida de la inmunidad local y alteraciones en la flora residente.

#### - Mucosa digestiva

La mucositis es la manifestación clínica de la lesión de la barrera mucosa y se caracteriza por síntomas funcionales, como dolor y disfagia, y cambios anatómicos tales como edema, eritema, ulceración, formación de pseudomembranas y alteraciones en la consistencia del moco con cambios en la producción de la saliva. La mucositis resulta en significativa morbilidad y disminuye marcadamente la calidad de vida durante varias semanas después de la quimioterapia citotóxica y la radioterapia. La combinación de quimioterapia y regímenes de acondicionamiento para el TCH a menudo inducen a un perjuicio grave de la mucosa. Los regímenes que contienen Melfalán, Etopósido, Metotrexato, Citarabina e Idarubicina inducen mucositis, que puede ser muy grave cuando se combinan con Antraciclinas, irradiación corporal total y Ciclofosfamida.

La cavidad oral también proporciona otras puertas de entrada. Un ejemplo de esto es la mucositis que afecta especialmente las zonas no queratínicas de los labios, mucosa bucal, lengua y techo de la boca. Estas superficies pueden inflamarse, como efecto de la quimioterapia, y así limitar la ingesta de comida y bebida, con el riesgo de malnutrición y catabolismo. Sumado a esto, los cambios en la mucosa progresan a su pico de intensidad coincidiendo con el nadir de la aplasia medular lo que hace más susceptible al huésped a los microorganismos que pudieran ingresar al torrente sanguíneo por esta vía.

El tracto gastrointestinal ha sido implicado como el principal origen de las infecciones causadas por los bacilos entéricos Gram-negativos, incluyendo *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* y especies de *Enterobacter*. Recientemente, se ha reconocido el papel de la enterocolitis neutropénica o tiflitis, una forma grave de daño de la mucosa del intestino inducida por la terapia citotóxica, como puerta de



entrada para distintas bacterias productoras de toxinas, incluyendo *S. aureus*, *P. aeruginosa*, diversas especies de *Clostridium* e, incluso, *Bacillus cereus*. Esto ilustra el delicado equilibrio existente entre el huésped y la microflora residente, y de qué manera puede verse alterado en el contexto de la lesión de la barrera mucosa y la exposición prolongada a los antibióticos.

La colonización de las mucosas por especies de *Cándida* parece ser un requisito previo para la infección local de la mucosa y la enfermedad invasiva posterior. Las lesiones de la mucosa, incluida la enterocolitis neutropénica, son factores de riesgo independientes para la candidiasis invasiva en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica.

## Neutrófilos

Prácticamente, todos los fármacos citotóxicos utilizados en el tratamiento de las enfermedades malignas tienen un efecto nocivo sobre la proliferación de las células progenitoras hematopoyéticas. Por lo tanto, después del agotamiento de la reserva del pool medular, se inicia la neutropenia (NP) o disminución en el recuento de granulocitos. Del mismo modo, la radioterapia puede provocar granulocitopenia importante, dependiendo de la dosis total administrada y de la zona del cuerpo irradiada.

Por lo tanto, la NP (es decir, un recuento de granulocitos  $<500/\text{mm}^3$ ) es una consecuencia inevitable del tratamiento de los tumores malignos, y puede persistir durante tres o cuatro semanas, o incluso más. La NP, ya esté relacionada con el tratamiento o no, es probablemente el principal factor de riesgo para la infección. La fiebre se desarrolla en casi todos los casos de NP profunda, mientras que sólo la quinta parte de los episodios febriles en pacientes con cáncer, se producen cuando los recuentos de granulocitos son normales. Además, el riesgo de infección y la mortalidad relacionada aumentan proporcionalmente con el tiempo de NP crítica.

Los fármacos antineoplásicos y la irradiación pueden interferir con los neutrófilos y su función, lo que resulta en la disminución de la quimiotaxis y de la capacidad fagocítica. Los glucocorticoides parecen incrementar la granulocitopoyesis y la movilización de la reserva marginal de la médula, pero estos supuestos efectos positivos sobre los neutrófilos se compensan con numerosos inconvenientes. Estos medicamentos frenan la acumulación de neutrófilos en el sitio de la inflamación



mediante la reducción de su capacidad de adherencia y de su actividad quimiotáctica. También, reducen la fagocitosis y la muerte intracelular de los microorganismos.

Ahora veremos los diferentes componentes de la inmunidad celular y humoral, y cómo pueden verse afectados tanto por algunas patologías como por los tratamientos instaurados.

## Respuesta adaptativa

Las células T regulan la actividad de las células B, células T y otras células que participan en la respuesta inmune. Ellas proporcionan ayuda para la producción de anticuerpos por las células B, y también son los efectores de la inmunidad mediada por células específica de antígeno (IC). La IC es importante en la eliminación de células infectadas con patógenos que se replican de forma intracelular (por ejemplo, virus, micobacterias, y algunas bacterias).

## Inmunidad celular

La respuesta T es iniciada por las células presentadoras de antígeno (APCs), principalmente las células dendríticas. La activación de las células T se cree que ocurre a través del contacto del complejo receptor célula T- CD3 con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Las células T son fundamentales en la regulación tanto de mecanismos efectores humorales (anticuerpos) como celulares. Las respuestas de anticuerpos a la gran mayoría de los antígenos proteicos y de glicoproteína requieren ayuda de las células T. Las células T reguladoras también controlan la citotoxicidad celular específica.

Este sistema perfeccionado puede ser fácilmente desregulado por defectos congénitos o por defectos adquiridos como consecuencia de una enfermedad o de su tratamiento (por ejemplo: la terapia citotóxica a largo plazo, la irradiación amplia y los fármacos inmunosupresores como los corticosteroides, Azatioprina, Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus), y suprimir así la inmunidad celular. Algunos anticuerpos monoclonales, como Rituximab y Alemtuzumab, pueden ejercer efectos profundos y prolongados sobre la inmunidad celular.



Los análogos de purina, como la Fludarabina y la Cladribina, son particularmente perjudiciales para la inmunidad celular. Del mismo modo, los linfomas malignos, en particular la enfermedad de Hodgkin, se asocian con deterioro de la inmunidad celular. El TMO alogénico provoca una disfunción de larga duración de células T y B, sobre todo en asociación con la enfermedad injerto contra huésped y su tratamiento.

## Inmunidad humoral

La respuesta inmune humoral denota respuesta inmunológica mediada por anticuerpos.

Los anticuerpos son producidos cuando las células B se encuentran con el antígeno y responden por medio de la activación, proliferación y diferenciación. Los antígenos pueden ser categorizados como de tipo 1 (mitógenos), tipo 2 (antígenos que estimulan las células B específicas y generan la producción de anticuerpos específicos) y antígenos dependientes de células T (antígenos dependientes del timo o antígenos que requieren una amplia interacción entre células B y T para generar anticuerpos).

Las células B requieren señales de las células T para activarse y comenzar a diferenciarse en células de memoria (interacción T-B). Si no se recibe la señal de activación, la célula B puede responder con anergia a ese antígeno.

Los centros germinales son las áreas dentro de los ganglios linfáticos y el bazo en las que se produce la maduración de las células B y los eventos celulares responsables de la memoria inmunológica.

Dentro de los centros germinales, las células B se desarrollan en células plasmáticas capaces de producir anticuerpos de alta afinidad, así como en células B de memoria dedicadas a la vigilancia. Una vez que el antígeno entra en el organismo e interactúa con el sistema inmune, hay un período de latencia inicial durante el cual las células B se activan y luego proliferan y se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos.

La respuesta inmune primaria tiene un retardo relativamente largo (por lo general entre 4 y 10 días), y resulta en la producción de mayoría de inmunoglobulina M (IgM). La respuesta inmune secundaria tiene un período de retardo más corto y resulta en la producción de mayores cantidades de anticuerpos IgG (o, a veces IgA



o IgE), con mayor afinidad de antígeno en comparación con los generados en la respuesta inmune primaria.

La producción de inmunoglobulinas se reduce en los trastornos linfoproliferativos, como la leucemia linfocítica crónica y el mieloma múltiple, mientras que la inmunidad humoral generalmente está bien conservada en pacientes con leucemia aguda.

## Bazo

El bazo es el órgano principal para la eliminación de los microorganismos que no son opsonizados, tales como las bacterias encapsuladas. Veamos de qué manera: por un lado, los macrófagos, que ocupan posiciones estratégicas dentro del órgano, son capaces de eliminarlos. Por el otro, la respuesta primaria de inmunoglobulinas también se lleva a cabo en el bazo. Los anticuerpos específicos producidos en el bazo son necesarios para la fagocitosis eficiente de bacterias encapsuladas.

Es por todo esto que la esplenectomía puede resultar en una reducción del nivel de properdina (factor del complemento), lo que genera una opsonización subóptima y bajos niveles circulantes de IgM. La falta de anticuerpos opsonizantes en suero contra el común de bacterias encapsuladas deteriora la actividad de todas las células fagocíticas, como los granulocitos, monocitos y macrófagos. Como consecuencia, las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son, a menudo, más graves en pacientes esplenectomizados, así como en aquellos que tienen asplenia funcional.

A modo de resumen, en el cuadro a continuación podrán observar los componentes de cada tipo de inmunidad y la actividad de cada uno de los mecanismos de respuesta.



	<b>Inmunidad Innata</b>	<b>Inmunidad Adaptativa</b>
Receptores	Genoma	Codificados gen
Distribución	Específico célula	Clonal
Reconocimiento	Estructura molecular	Estructura molecular
Tiempo de acción	Activación mediada por efectores (rápida)	Activación retardada
Respuesta	-Citoquinas, quimoquinas (moléc.coestimuladoras) -Proteínas de fase aguda	- Expansión clónica - Citoquinas - Inmunidad humoral y celular

## TIPOS DE INMUNOCOMPROMISO

Ahora veremos una clasificación de los trastornos de la inmunidad en leves/moderados y severos. Esto tendrá implicancia tanto en el tipo de complicaciones infecciosas que pueden padecer los pacientes como en los cuidados que debemos tener en cuenta a la hora de indicar profilaxis e inmunizaciones. Esto lo veremos en detalle en los próximos módulos.



## Inmunodepresión leve/moderada

Infección por VIH con CD4 entre 200 y 500

Insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

Diabetes

Deficiencia del complemento

Asplenia

## Inmunodepresión severa

Infección por VIH con CD4 <200

Leucemia o linfoma activo

Enfermedad maligna diseminada

Anemia aplásica

Enfermedad de injerto contra huésped

Inmunodeficiencia congénita

Radioterapia reciente

Trasplante de órgano sólido

Trasplante de médula ósea

Pacientes en tratamiento con cualquiera de estos medicamentos:

- alta dosis de corticoides ( $\geq 20$  mg por día de prednisona o equivalente cuando se administra por  $\geq 2$  semanas)
- agentes alquilantes (como ciclofosfamida)
- antimetabolitos (6-mercaptopurina, azatioprina)
- drogas inmunosupresoras para trasplante
- agentes quimioterápicos para el cáncer (excluyendo tamoxifeno y bajas dosis semanales de metotrexato)
- inhibidores de TNF (etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab)
- Otros agentes biológicos (rituximab, abatacept, alemtuzumab, basiliximab, daclizumab, etc)



Para terminar, en el cuadro que se presenta a continuación se muestran los diferentes tipos de inmunidad afectados según las patologías oncohematológicas más frecuentes. Como podrán observar no existen los trastornos puros de la inmunidad sino que la mayoría de las patologías son ejemplos de trastornos de inmunidad mixtos.

	<b>Neutropenia</b>	<b>Alteración BCM</b>	<b>Alteración IC</b>	<b>Alteración IH</b>
<b>LMA</b>	+++	+++	+	-
<b>LLA</b>	++	+++	+++	-
<b>LLC</b>	++	+	++	+++
<b>LCV</b>	++	+	+++	++
<b>Linfoma*</b>	++	+++	+++	+
<b>Mieloma</b>	++	+++	+	+++



## BIBLIOGRAFIA

- Bowden, Ljungman y Paya. Transplant infections. 2ª edición, 2003.
- Glauzer y Pizzo. Managment of infections in immunocompromised patients. 2000.
- Mandell, Douglas and Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8ª edición, 2015. Capítulos 4, 5, 6
- Rubin y Young. Clinical approach to infections in compromised host. 4ª Edición, 2002. Capítulo 2.
- Roderick Nairn, Matthew Helbert. Immunology for Medical Students. Segunda edición. 2007. Capítulos 1 y 2.