



Modulo Inmunología

Curso Especialista Medicina Interna SMIBA

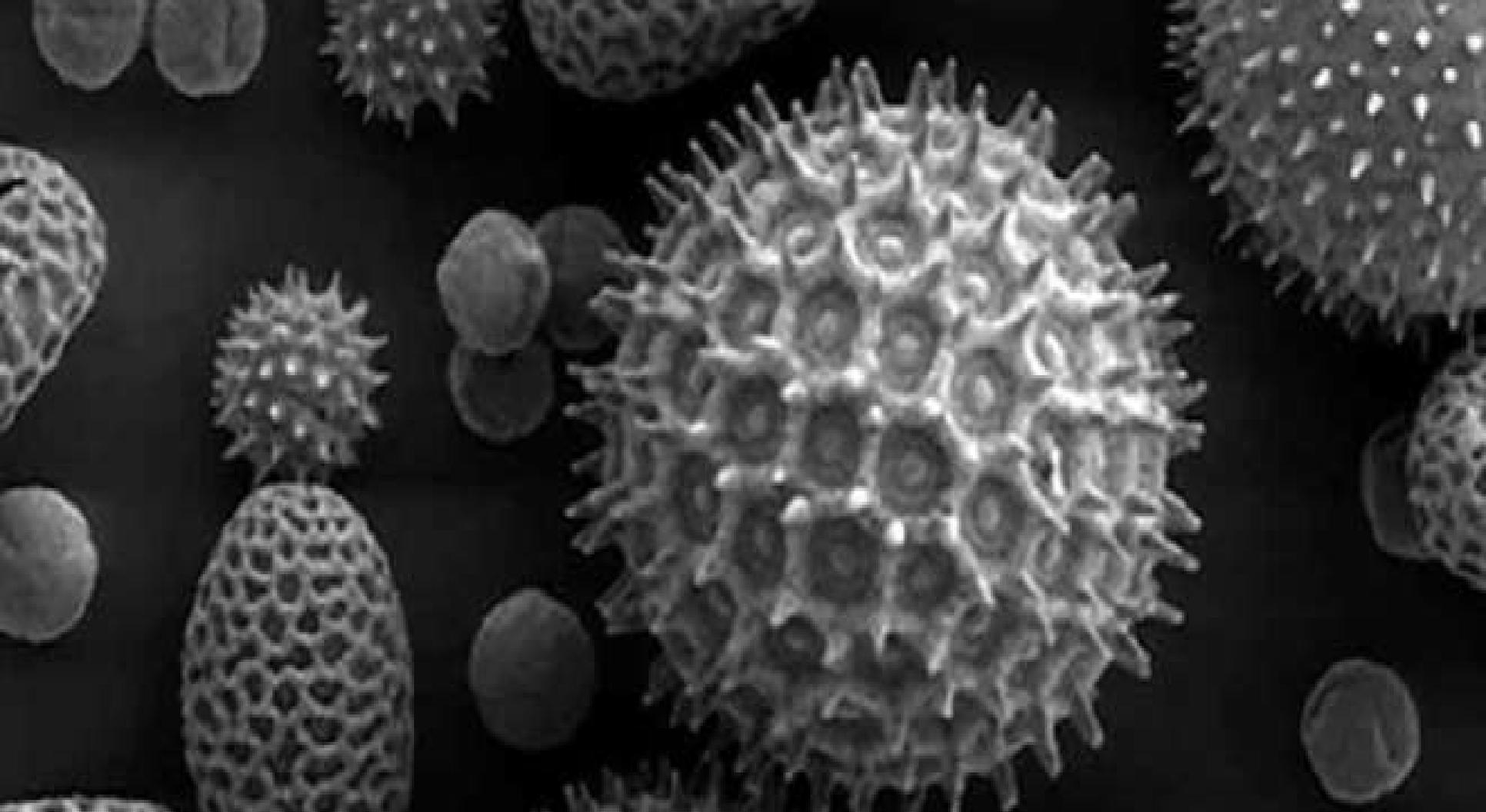
Prof. Dra. Viviana Falasco FACP

Prof. Titular Medicina Interna Universidad Favaloro

Prof. Adjunta Medicina Interna Universidad de Buenos Aires

Especialista Medicina Interna y Reumatología

Jefe Servicio Clínica Medica HIGA Pedro Fiorito



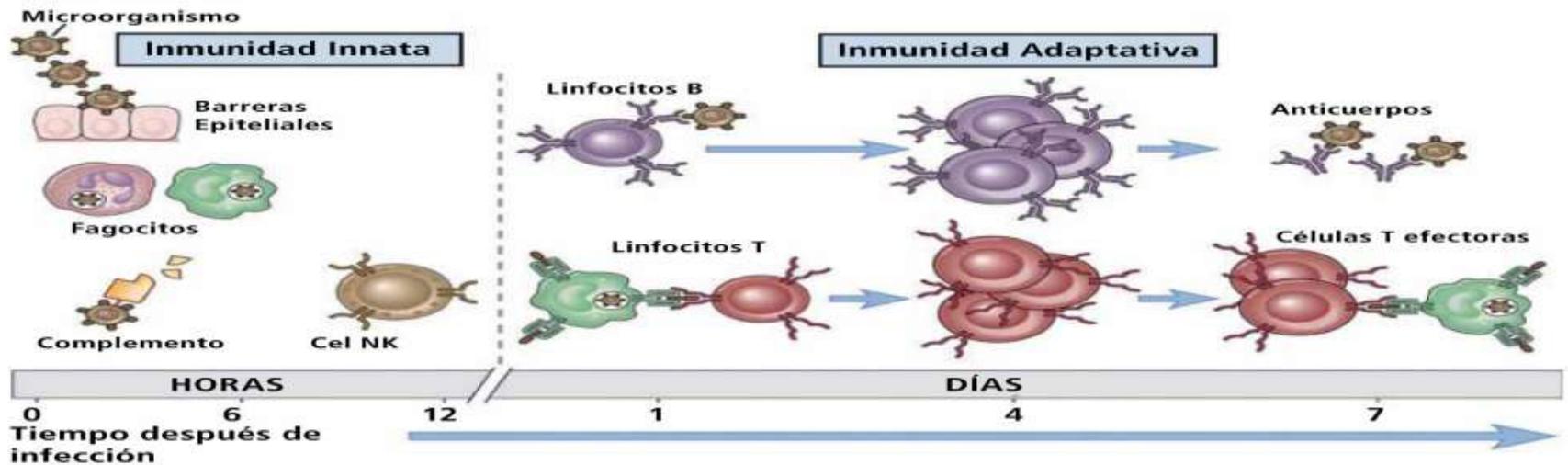
➤ **Citoquinas**

➤ **Terapias Biológicas**

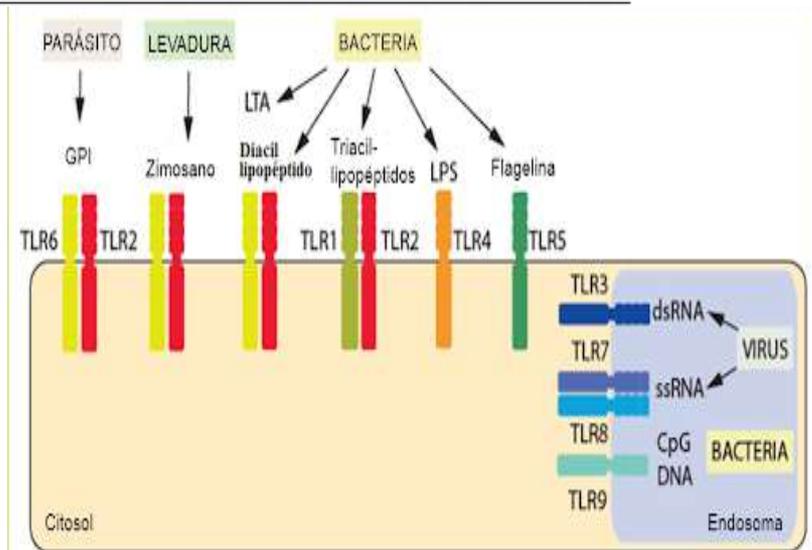
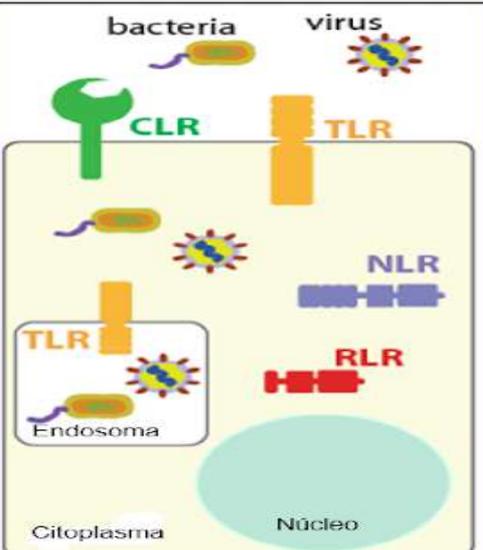
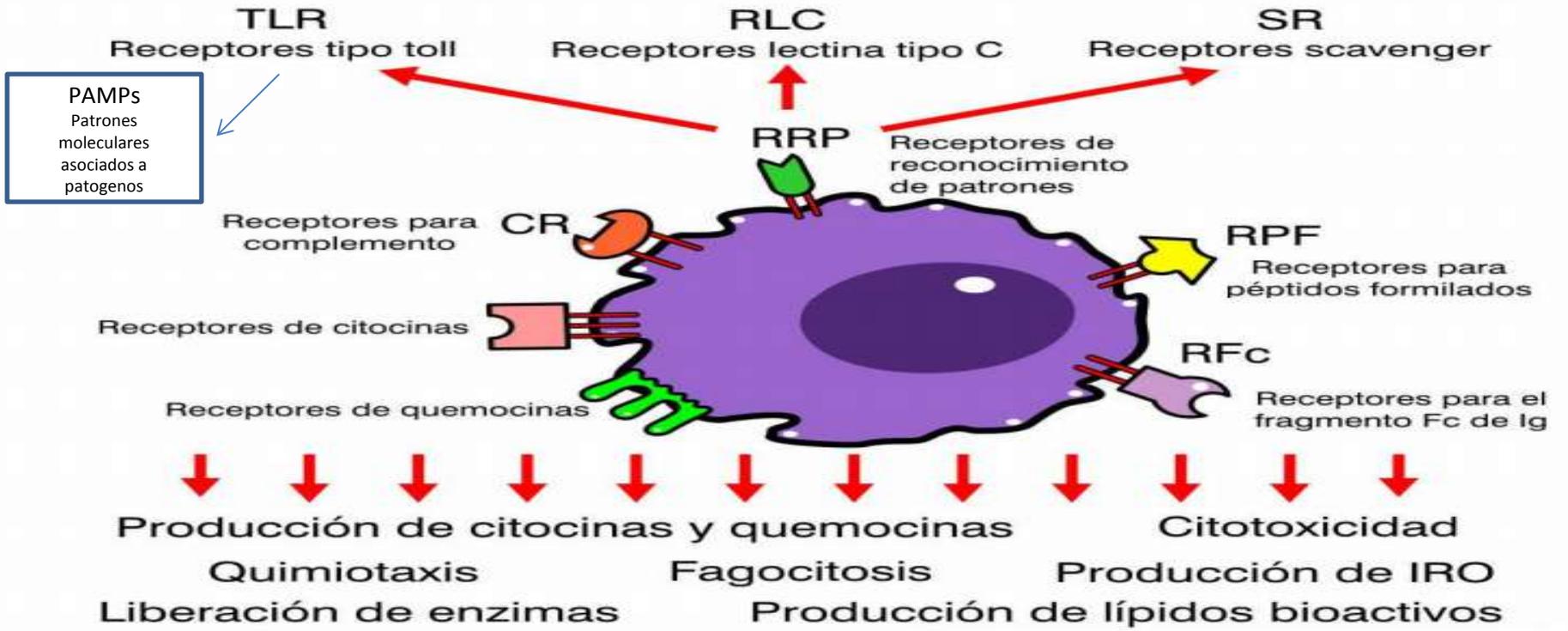
➤ **Inmunodeficiencias primarias y secundarias**

Respuesta Inmune

Barreras físicas	Respuesta inmune innata		Respuesta inmune adaptativa	
<ul style="list-style-type: none"> Primera línea de defensa Respuesta inespecífica 	<ul style="list-style-type: none"> Segunda línea de defensa Respuesta inespecífica, moderada Sin memoria Respuesta inmediata 		<ul style="list-style-type: none"> Tercera línea de defensa Respuesta específica (antígeno específico) Periodo de latencia desde la exposición hasta la respuesta Memoria inmunitaria tras la exposición 	
	Humoral	Celular	Humoral	Celular
	Receptor de Reconocimiento de patrones Sistema de complemento Enzimas citoquinas	Fagocitos Cel NK	Anticuerpos Citoquinas	Linfocitos B Linfocitos T

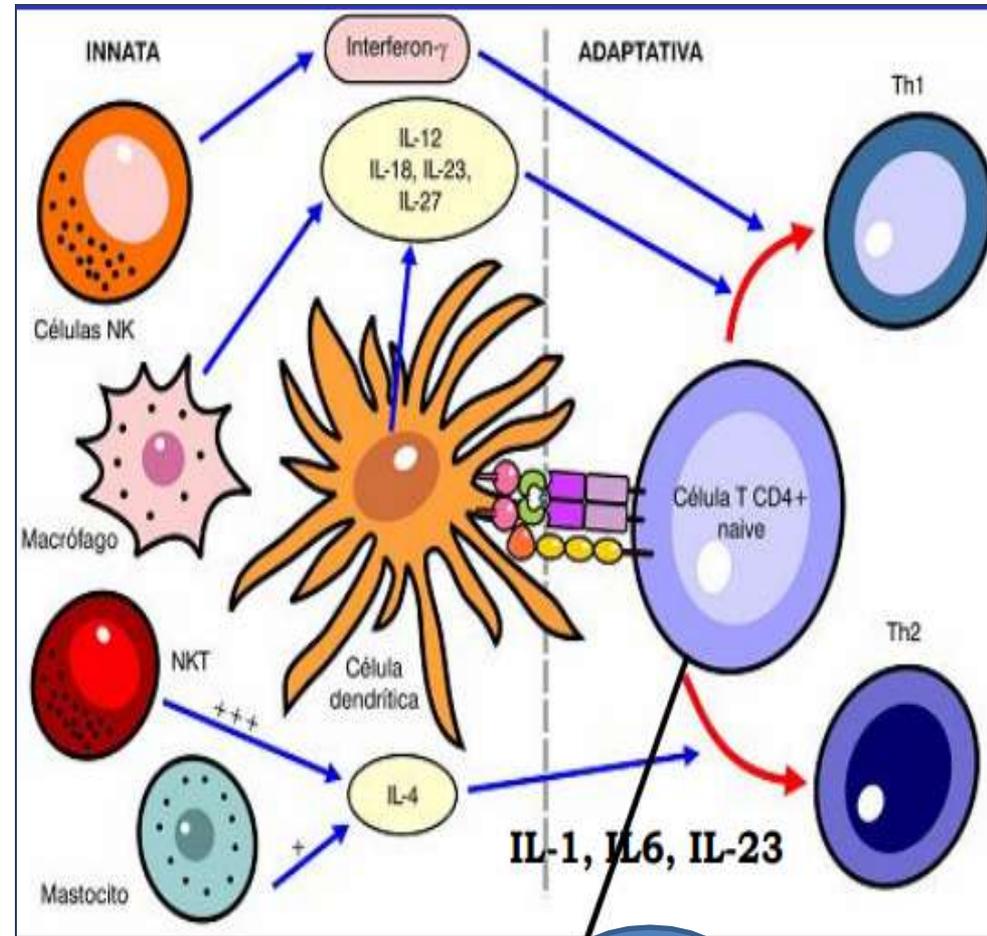


ACTIVACIÓN DE CÉLULAS DE LA INMUNIDAD INNATA



Células dendríticas orientan el curso de la inmunidad adaptativa

- Intervienen en ambos tipos de inmunidad como presentadoras de antígeno
- Componen 0,2 al 0,8 % de las células mono nucleares de sangre periférica
- Expresan TLR , con los cuales reconocen a DNA y RNA virales.
- Capacidad de producir Interferon tipo I.
- Se ubican en sangre periférica, órganos linfoides
- Papel relevante en etapas tempranas de infecciones virales



Th 17

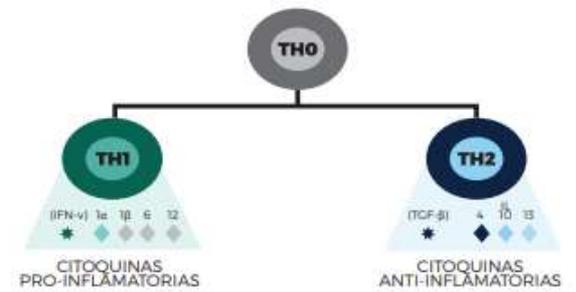


Citoquinas

Que son y para que sirven?



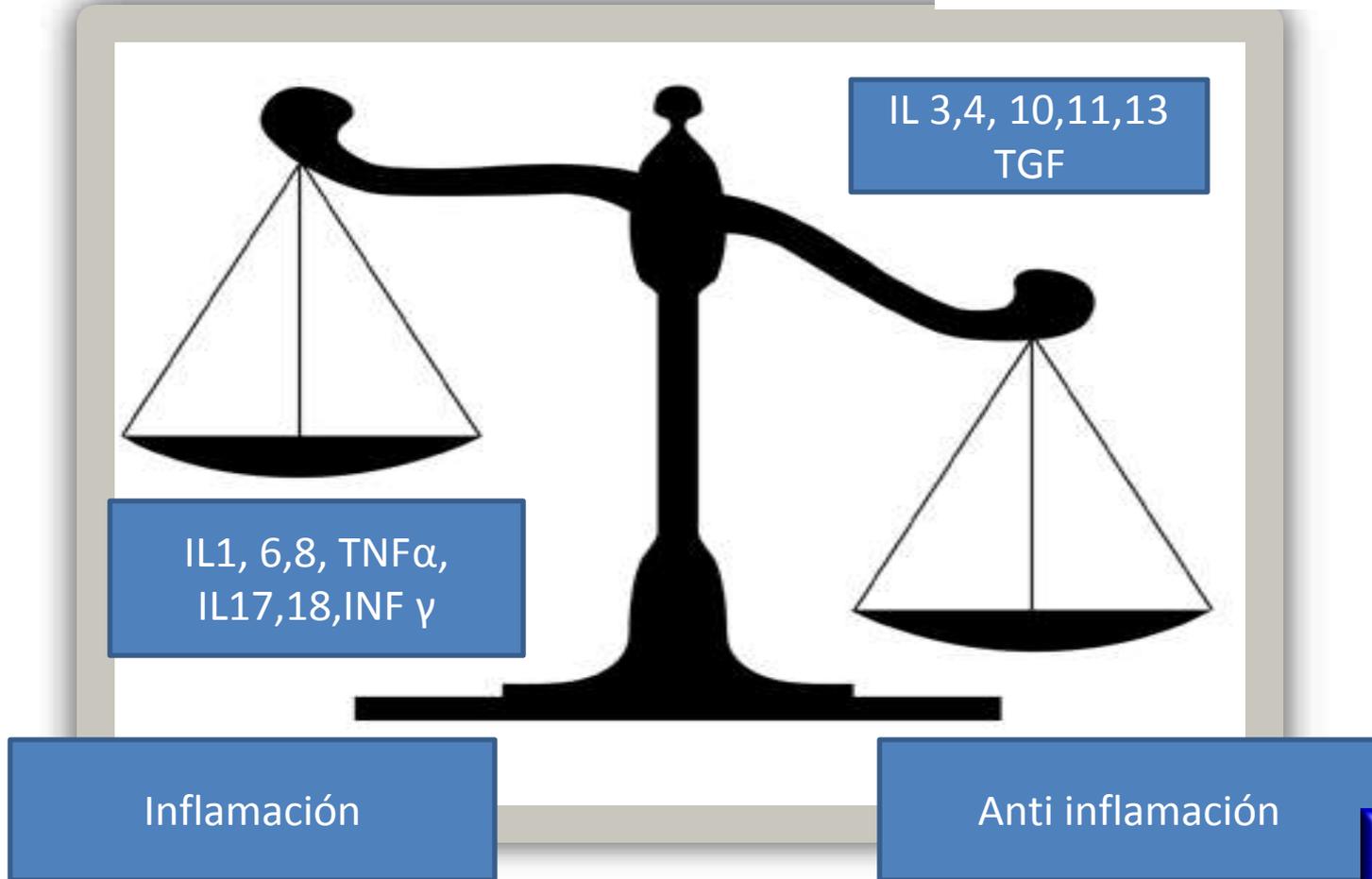
Citoquinas



DAÑO PULMONAR

Fig 6. Inmunoestimulación y daño pulmonar en COVID-19

Fig. 5. Citoquinas de Linfocitos T-helper



Citoquinas



- Proteínas solubles de bajo PM, potentes , actúan a bajas concentraciones y en forma transitoria.
- Producidas fundamentalmente por Linfocitos T , macrófagos .
- Esenciales para la comunicación entre células del sistema inmune innato y adaptativo
- Regulan la respuesta inmune:
 - Inducen o inhiben la producción de otras citoquinas, a sus receptores y a los mecanismos de transducción de señales en células blanco .
 - Inducen proliferación , diferenciación celular, y hematopoyesis
 - Activan fagocitosis
 - Inducción de la respuesta inflamatoria aguda y crónica

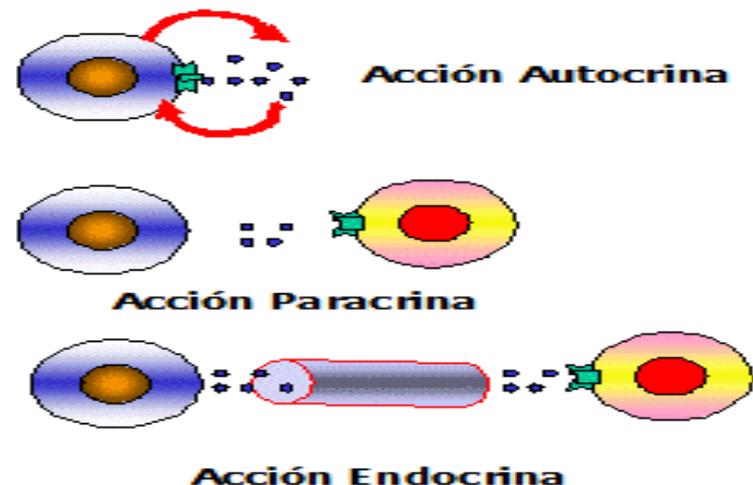
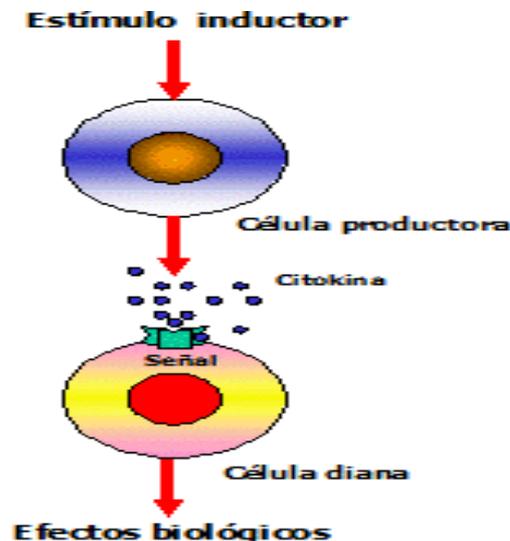
- Pueden ser: Interleuquinas (mas de 30), Interferones, factores de crecimiento, TNF β , adipoquinas etc

Propiedades



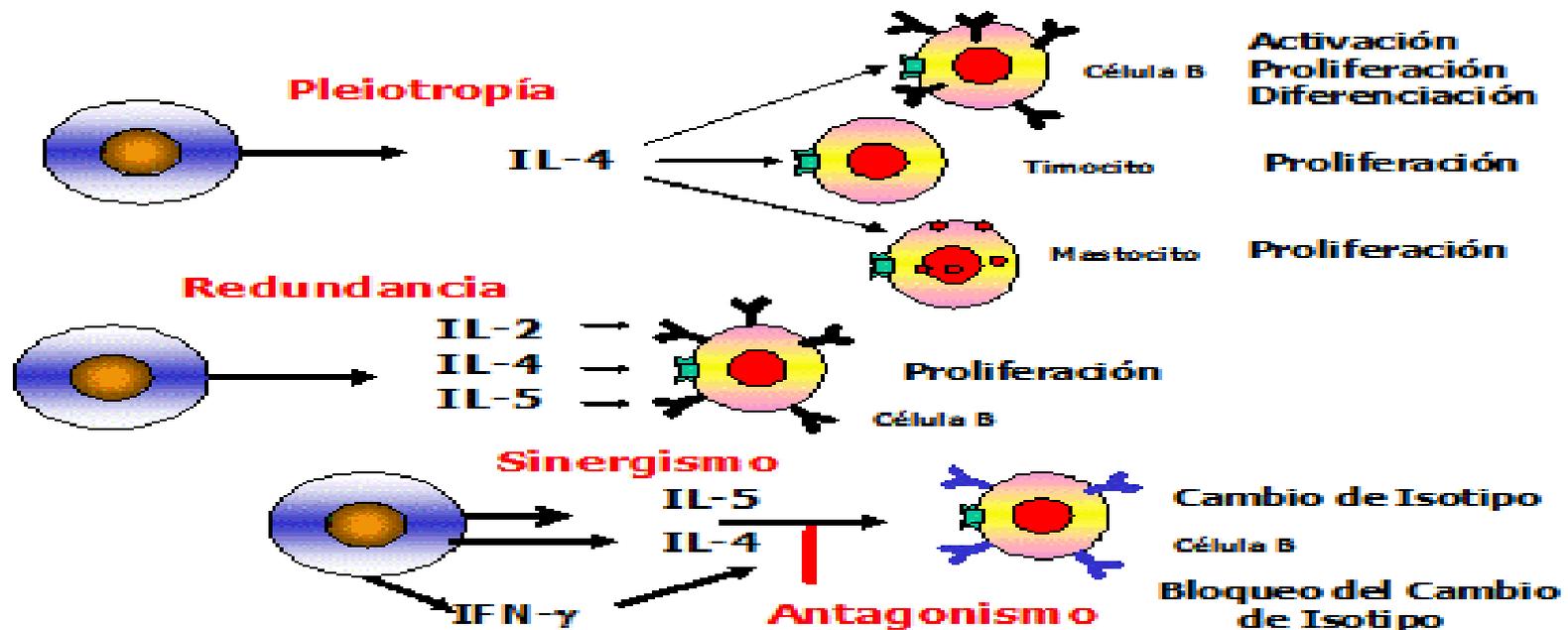
Según su actividad

- **Autocrina:** actúan sobre la misma célula productora
- **Paracrina:** actúan sobre células vecinas
- **Endócrina:** cuando son producidas en grandes cantidades y pasan a la circulación.
- Se unen a receptores específicos de la membrana de las células donde van a ejercer su función: reordenamiento en la membrana celular y activación de 2 mensajeros .
- Poseen afinidad elevada por el receptor

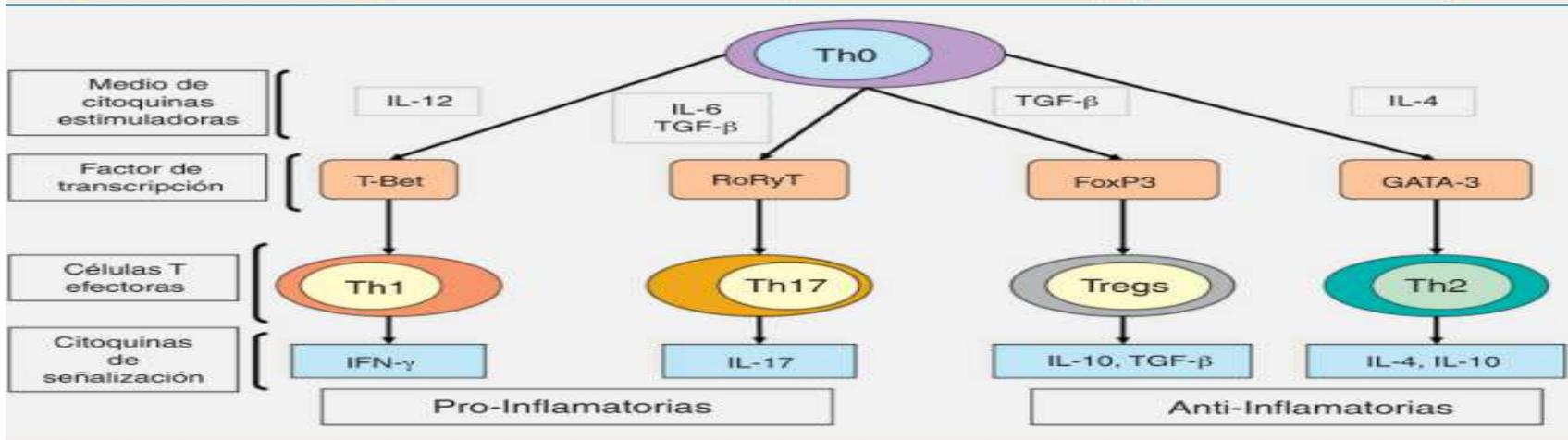
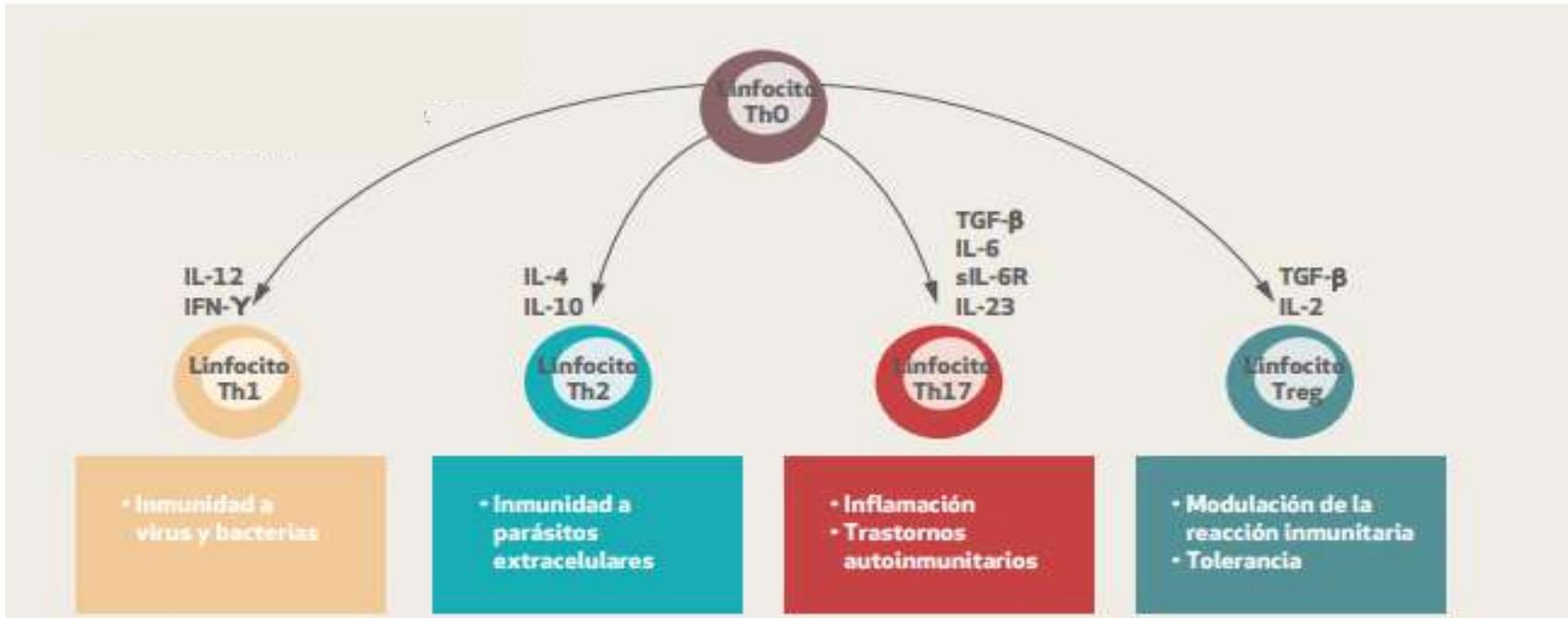


Propiedades

- **PLEIOTROPIA:** una citoquina tiene múltiples funciones al actuar en diferentes células
- **REDUNDANCIA:** distintas citoquinas actúan sobre una misma célula y producen el mismo efecto
- **SINERGISMO :** 2 o mas citoquinas producen un efecto que se potencia mutuamente
- **ANTAGONISMO:** Inhibición o bloqueo mutuo de sus efectos



Función de las Citoquinas en la diferenciación de linfocitos

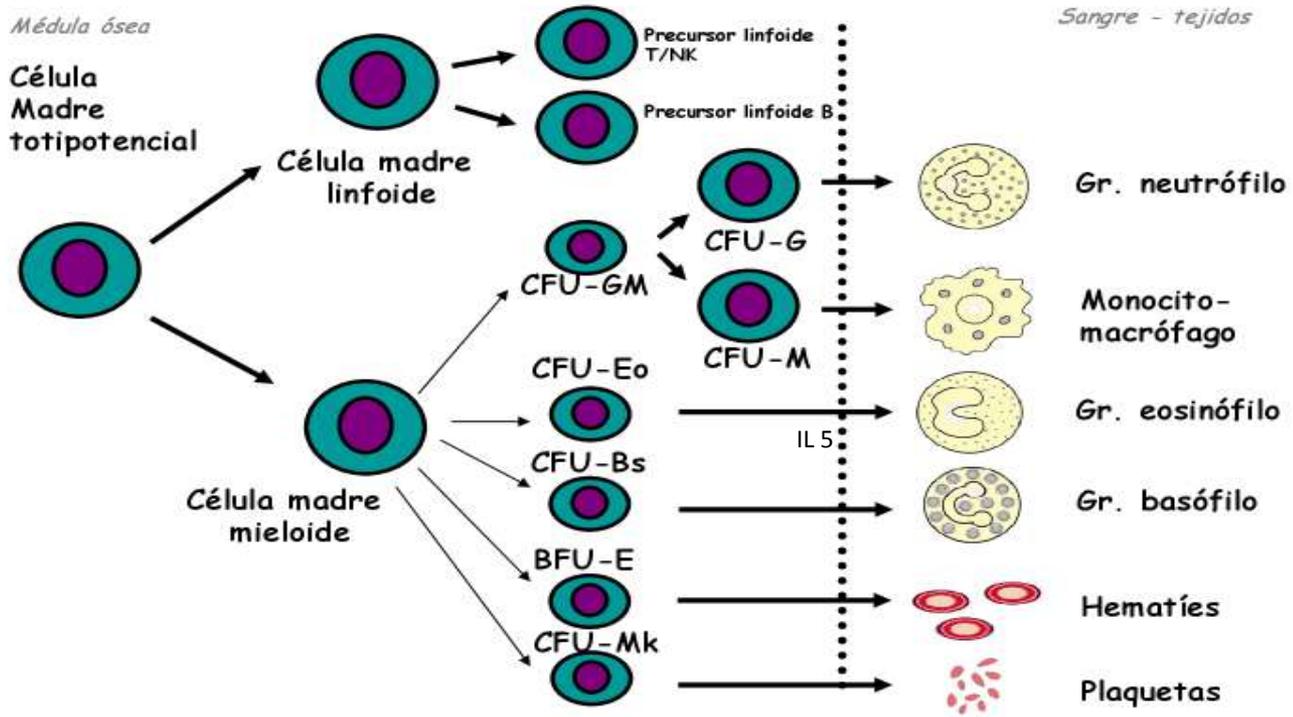


Citoquinas en la proliferación celular

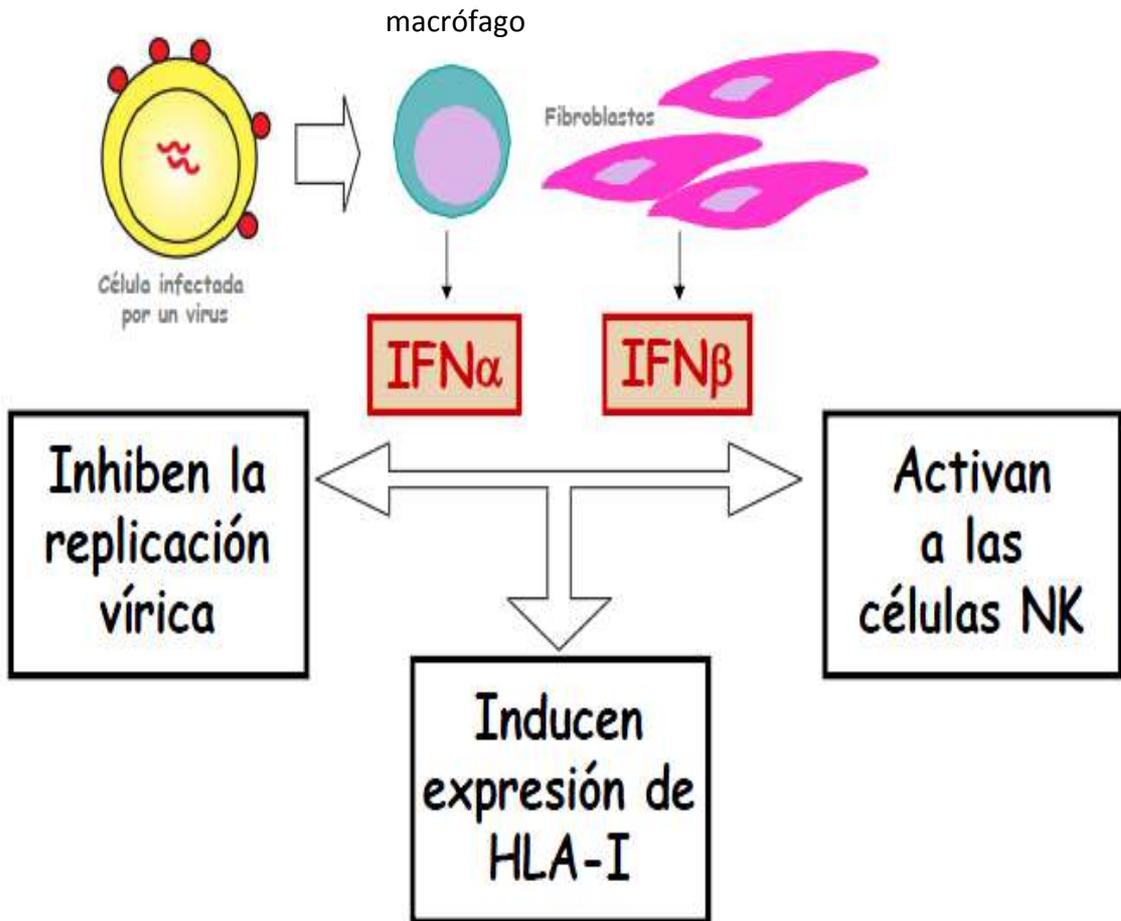


Factores de crecimiento hematopoyético

Principales citoquinas:
Factores estimulantes de colonias (CSF)



Citoquinas de la respuesta inmune innata



Interferones tipo 1 (IFN-I) en humanos		
Nombre	Receptor del IFN-I	Secretados por
IFN-alfa	(IFN-A-R)	Célula dendrítica y Monocito
IFN-beta	(IFN-A-R)	Fibroblastos
IFN-epsilon		
IFN-kapa		
IFN-omega		
Interferones tipo 2 (IFN-II) en humanos		
Interferones tipo 3 (IFN III)		
IFN-gama	IFN-G-R	Linfocitos T colaboradores 1

Producción de Interferones:

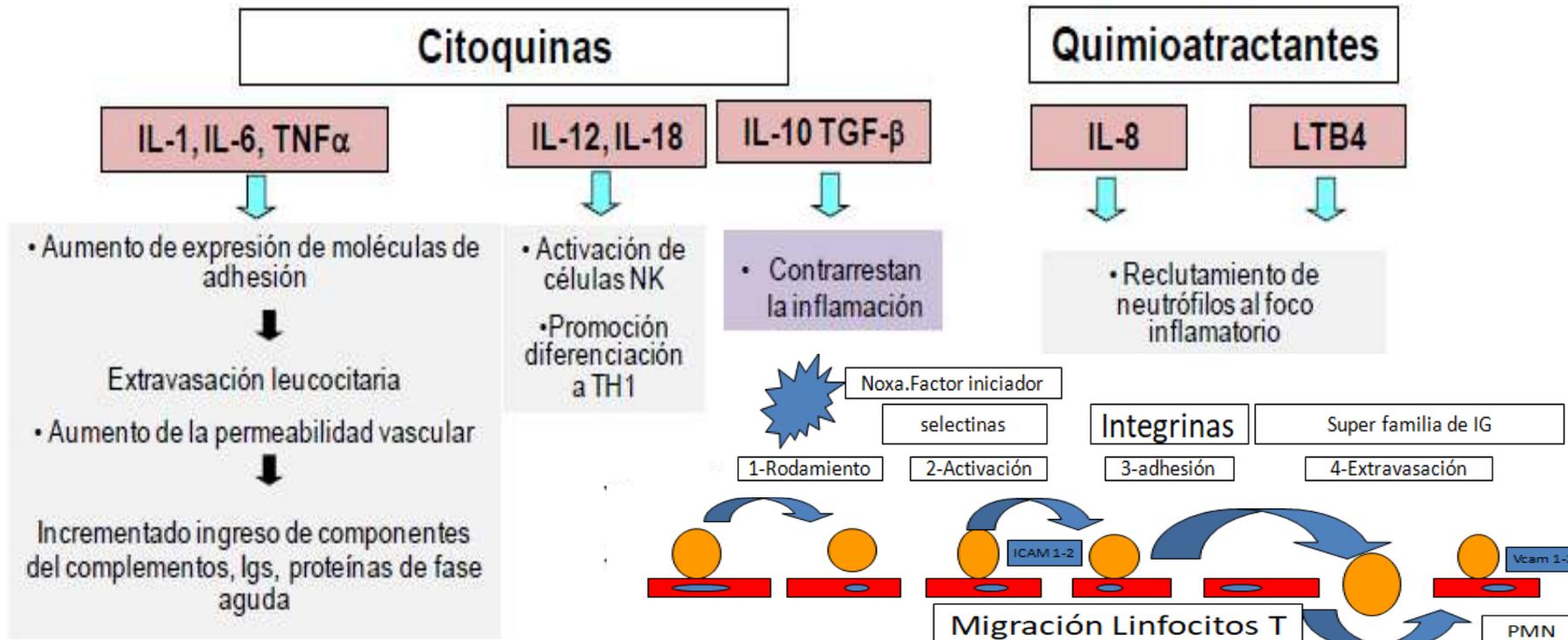
- IFN α : NK, macrófagos
- IFN β : Fibroblastos, macrófagos
- IFN γ : Linf T, NK, macrófagos

INTERFERONES:
 Antiviral,
 Inmunomodulador
 Antiproliferativo.
 Actividad antitumoral

Citoquinas respuesta inmune innata



Efectos locales



Citoquinas de la respuesta inmune innata



Efectos Sistémicos

Citoquinas

IL-1, IL-6, TNF α

IL-12, IL-18

Factores de crecimiento
G-CSF, M-CSF,
GM-CSF, FGF,
VEGF

Respuesta de fase aguda

Activación de células NK

Inducción de la diferenciación de células T CD4 al fenotipo T_H1

Estimulan la producción de diversos linajes celulares

HIGADO

MEDULA OSEA

HIPOTALAMO

Síntesis de Proteínas de Fase Aguda

Movilización de neutrófilos

Aumento de la temperatura corporal

TNF α

IL1, IL6, IL12

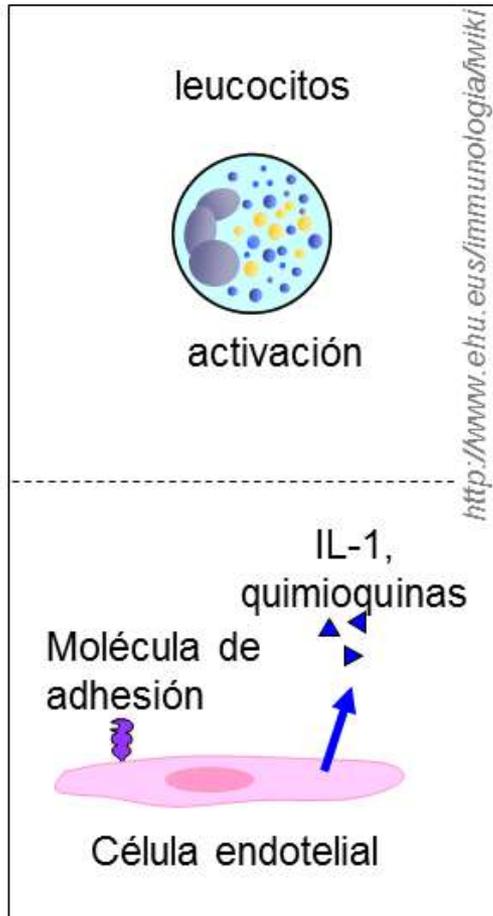
- Efectos locales
- \oplus vasodilatación
 - \uparrow permeabilidad vascular
 - Activa el endotelio vascular

- Efectos sistémicos
- Hipotálamo \rightarrow FIEBRE
 - Hepatocito: \oplus síntesis RFA
 - Activación células NK
 - Activación linfocitos T y B

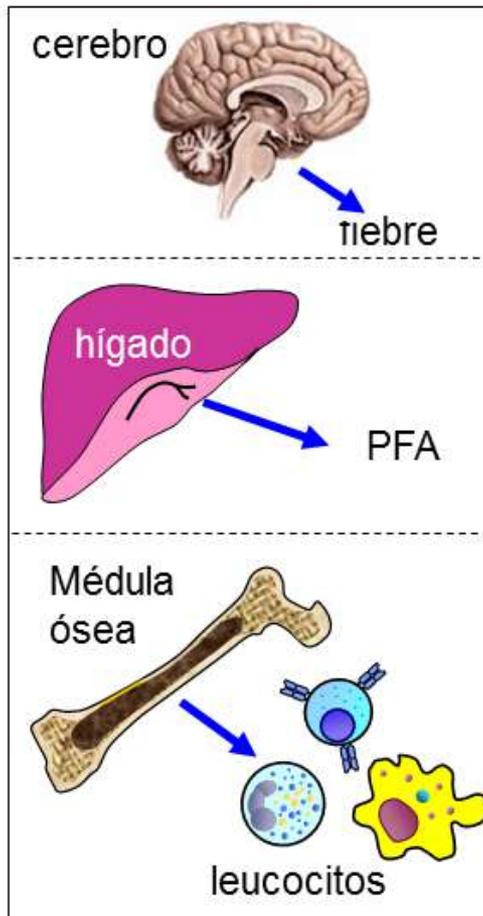
Efectos sistémicos (dosis altas)

Acciones de TNF α

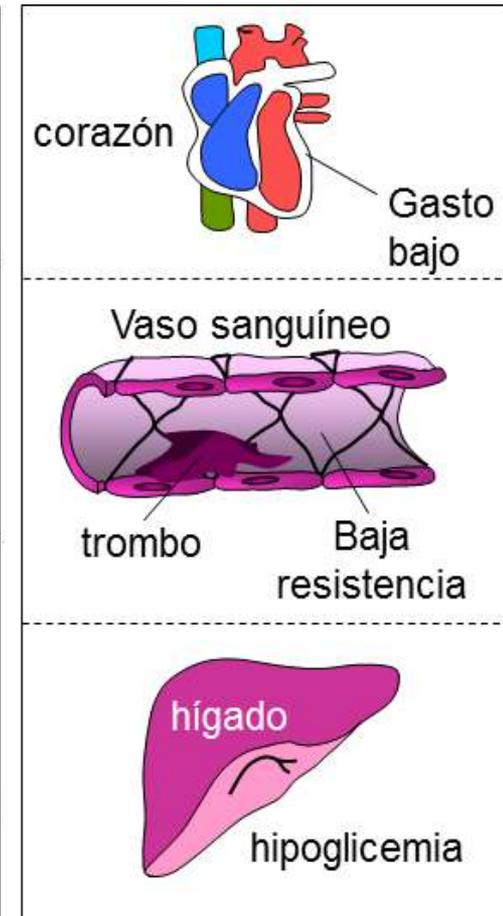
Cantidad
Baja



Cantidad
moderada



Concentraciones
altas

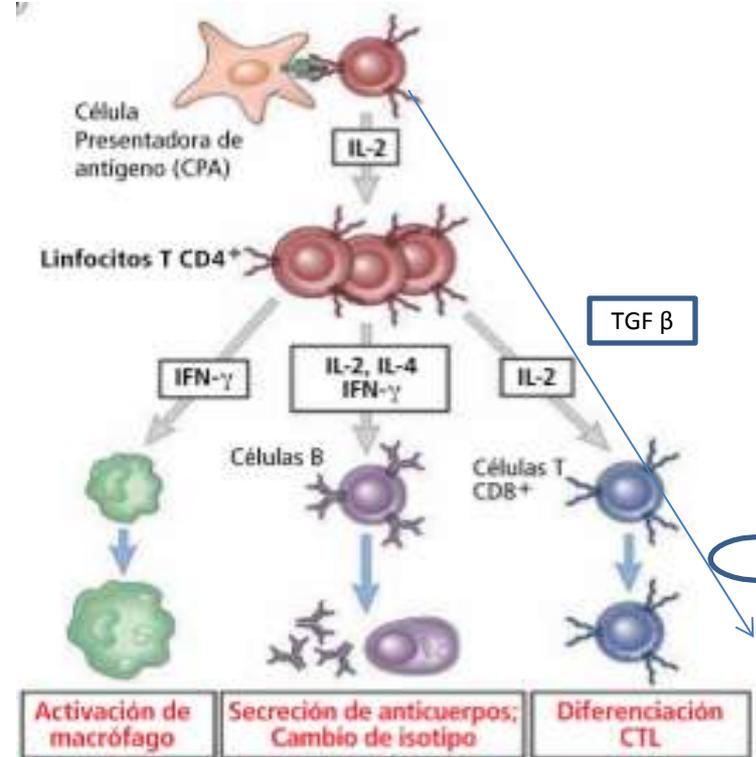


Citoquinas respuesta inmune adaptativa



LINFOCITO T

Citoquina	Acción	Fuente
Interleuquina 2 (IL-2)	Estimulación del crecimiento del Linfocito T	LTCD4+ y LTCD8+
Interleuquina 4 (IL-4)	Cambio de isotipo del LB a IgE	LTCD4+, mastocitos
Interleuquina 5 (IL-5)	Activación de eosinófilos	LTCD4+, mastocitos
Interferon γ (IFN- γ)	Activación de macrófagos	LTCD4+, LTCD8+, células NK
Factor beta transformante del crecimiento (TGF- β)	Inhibición de la activación del Linfocito T	LTCD4+; otros grupos celulares

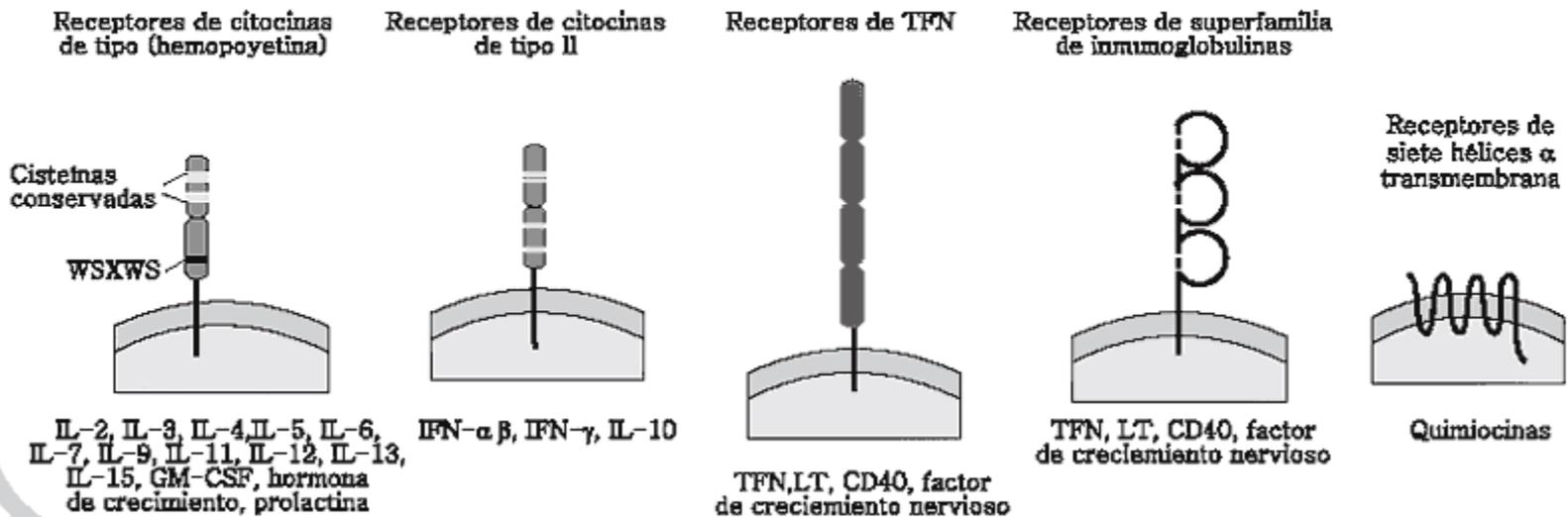


Receptores de las citoquinas y mecanismos de transducción de señales

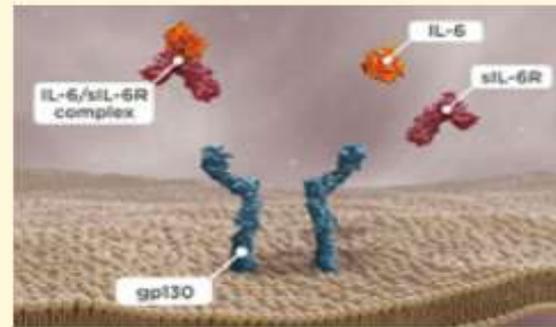
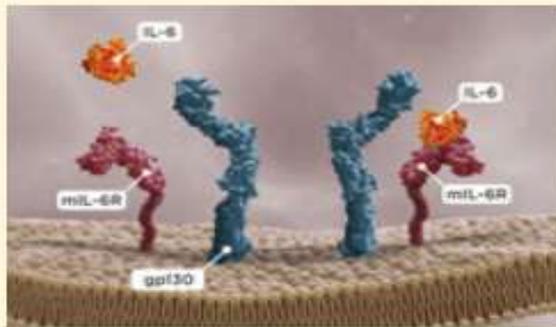


- 1-Receptores de Citoquinas tipo I.
2. Receptores de Citoquinas tipo II.
3. Superfamilia de las inmunoglobulinas.
4. Receptores del TNF.
5. Receptores de 7 hélices alfa transmembrana.

Familia de receptores de citoquinas



La **IL-6** transmite su cascada de señalización intracelular a través de dos mecanismos diferenciados: la **vía clásica** o en *cis* y la **vía en trans**



En la señalización clásica o en *cis*²

- La IL-6 se une al mIL-6R
- A continuación el complejo mIL-6R se une a la glucoproteína 130 (gp130)

Hepatocitos
células hematopoyética (monocitos
macrófagos, linfocitos T, Linf B activados y
PMN)

En la señalización en *trans*

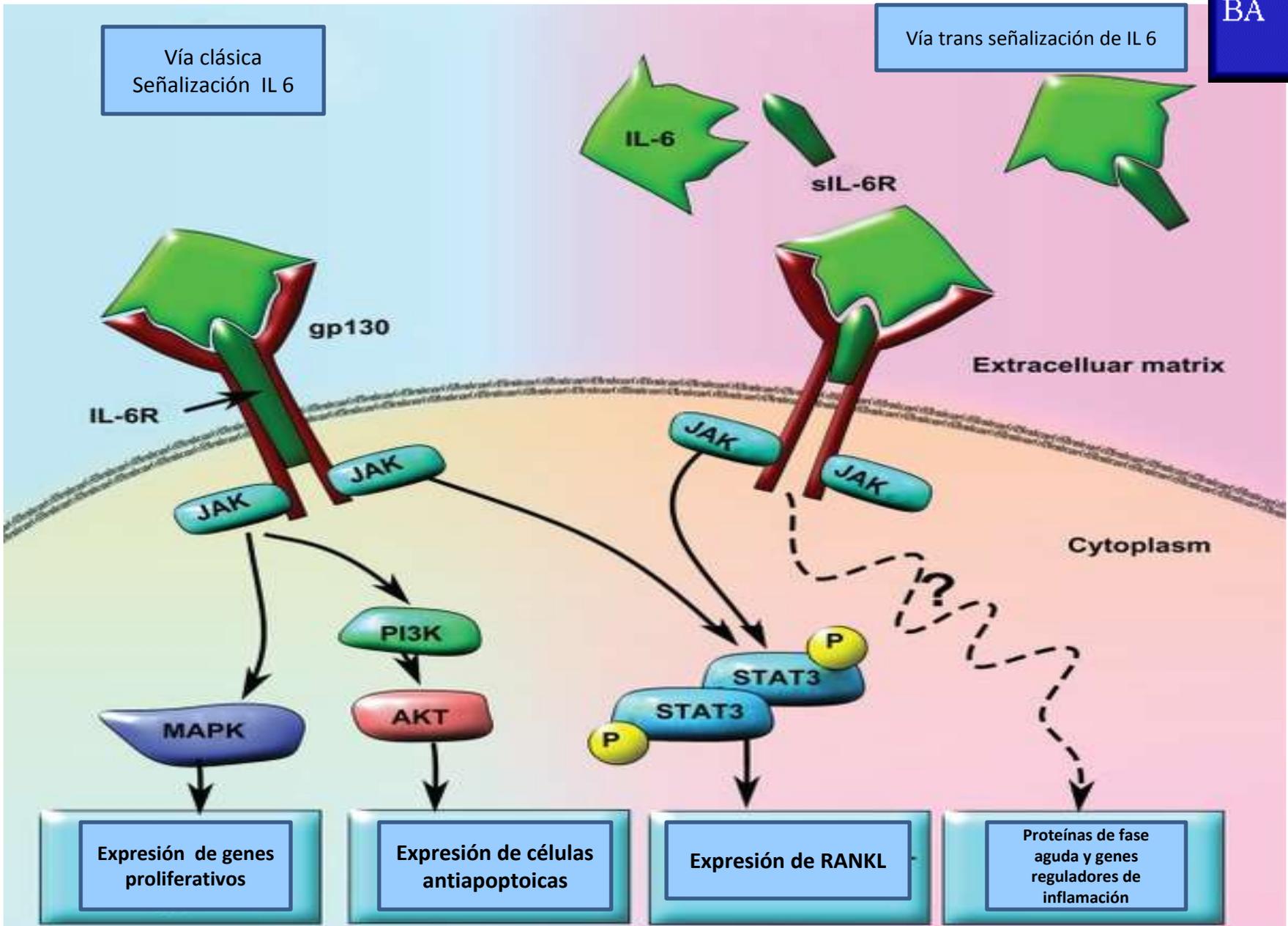
- La IL-6 se une a su receptor soluble (IL-6 soluble receptor, sIL-6R)²
 - El sIL-6R está presente en el suero y líquido sinovial³
 - Al unirse a la IL-6, el sIL-6R puede interactuar y transmitir señales a cualquier tipo de célula que exprese la gp130^{1,2,4}
- A continuación, el complejo sIL-6R se une a la gp130^{2,4}

- La **IL-6** puede transmitir señales a partir de **receptores unidos a la membrana**, mIL-6R (vía de señalización clásica o en *cis*).
- La IL-6 también puede transmitir señales a partir de las **formas solubles de sus receptores**, sIL-6R (señalización en *trans*).
- Estos 2 mecanismos de señalización diferenciados permiten que la IL-6 interactúe con células que expresan o que no expresan el mIL-6R.
- En ambos casos, tras la unión de la IL-6 al receptor, éste se une a la proteína gp130 formando complejos que activan diversas vías de señalización: la JAK/STAT y la MAPK.

IL 6 Señales

Vía clásica
Señalización IL 6

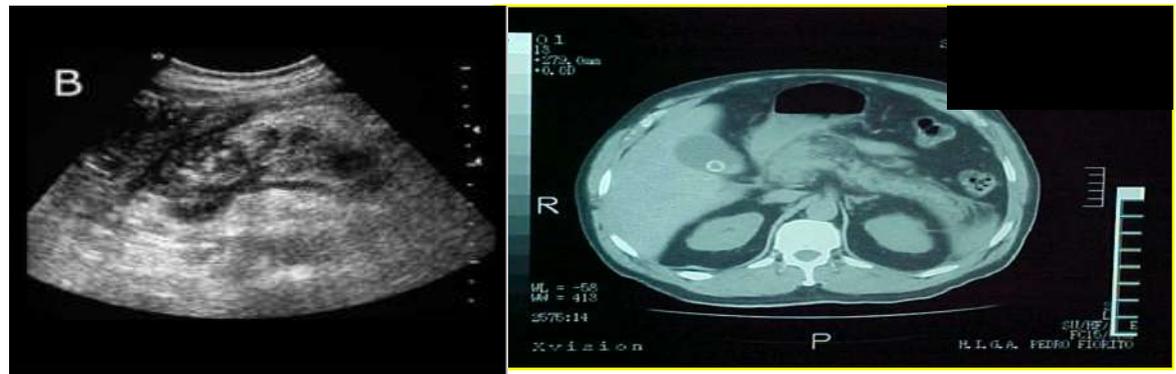
Vía trans señalización de IL 6



Caso clínico



- Paciente mujer de 53 años de edad, consulta por dolor en hemiabdomen superior , irradiado a ambos hipocondrios ,severo, asociado a vómitos de contenido alimentario ,Examen físico: TA 120/90 mmHg, FC 102 x', FR 30 x', T 37º C. IMC = 30. Dolor a la palpación superficial en hemiabdomen superior, defensa de pared muscular. Murphy positivo. Laboratorio: Amilasa : 2400 UI, GB :13000 mm3
- Ecografía -Tac: Litiasis vesicular, páncreas con extensas áreas de necrosis, comprometido en su totalidad, con líquido peripancreático
- A las 36 horas siguientes de ingresar, desarrolla fiebre de 38,7 ° C, TA 90 /50 mmHg, creatinina de 2, 34 mg /dl y PAFI 290 .GB 23000 mm3
- Score Marshall 4



Caso clínico

¿Cual de las siguientes afirmaciones considera que es la correcta en cuanto al caso clínico?

- 1) Desarrollo una falla múltiple de órgano por sepsis secundaria a necrosis infectada
- 2) Desarrollo una falla múltiple de órganos por liberación de citoquinas
- 3) Desarrollo una falla múltiple de órgano por sepsis secundaria a un absceso pancreático

Caso clínico

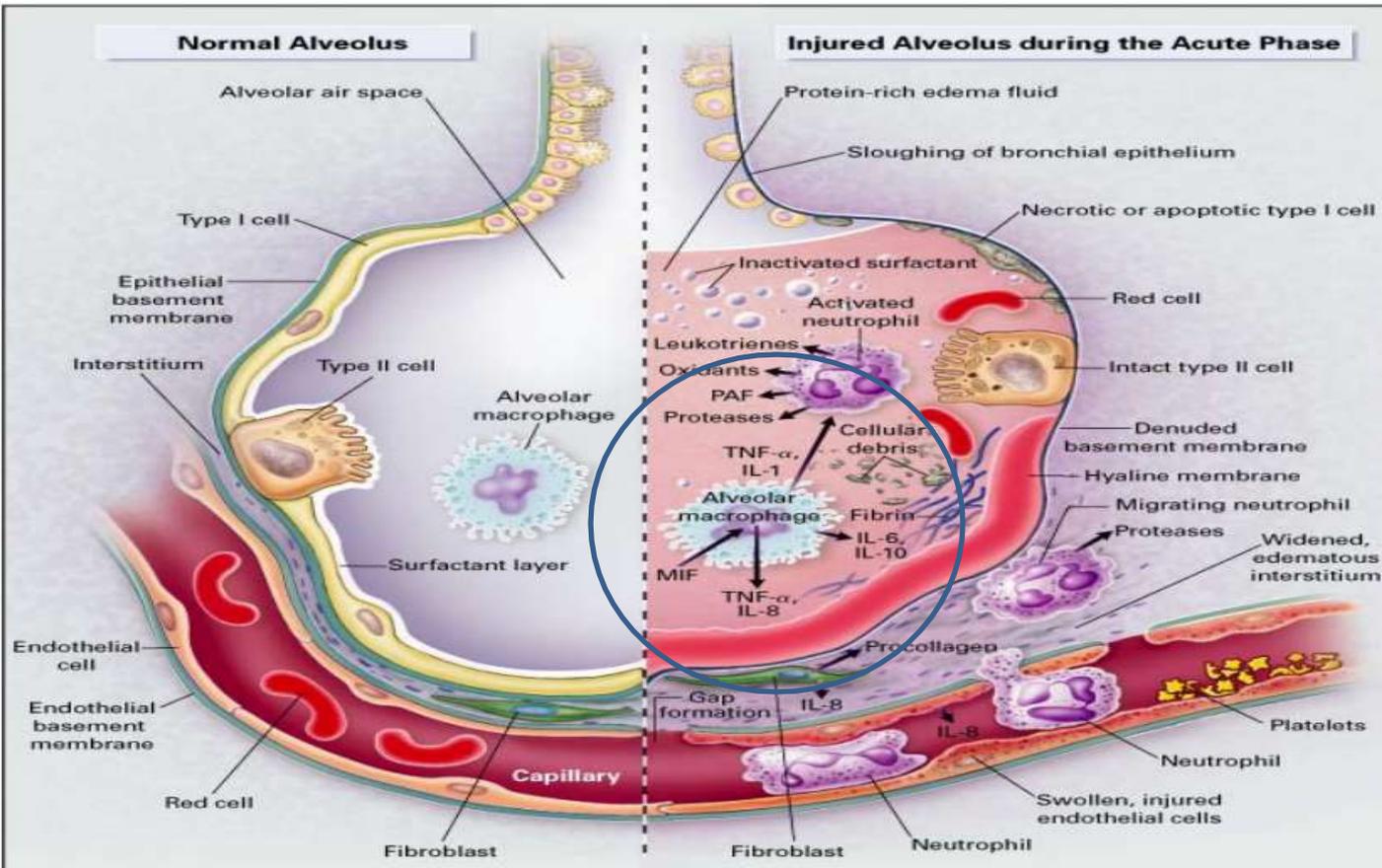
¿Cual de las siguientes afirmaciones considera que es la correcta en cuanto al caso clínico?

- 1) Desarrollo una falla múltiple de órgano por sepsis secundaria a necrosis infectada
- **2) Desarrollo una falla múltiple de órganos por liberación de citoquinas**
- 3) Desarrollo una falla múltiple de órgano por sepsis secundaria a un absceso pancreático

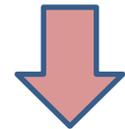
Evolución Pancreatitis

- 1 semana
Liberación de IL(SIRS)
Fallo órganos

- 2- 4 semana
Complicaciones locales
Absceso-Necrosis infectada
seudoquiste



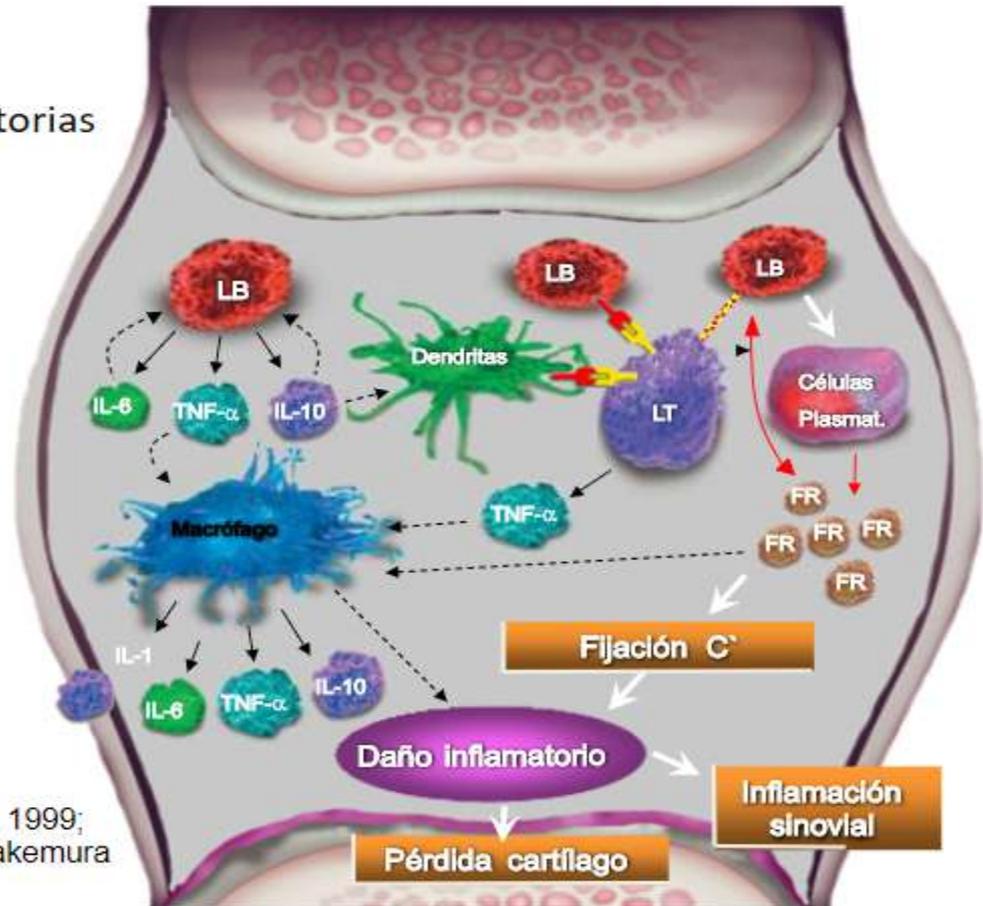
Interleucina (IL) 6 y TNF α se consideran los marcadores tempranos más fiables para la predicción de la gravedad de la pancreatitis aguda



PCR

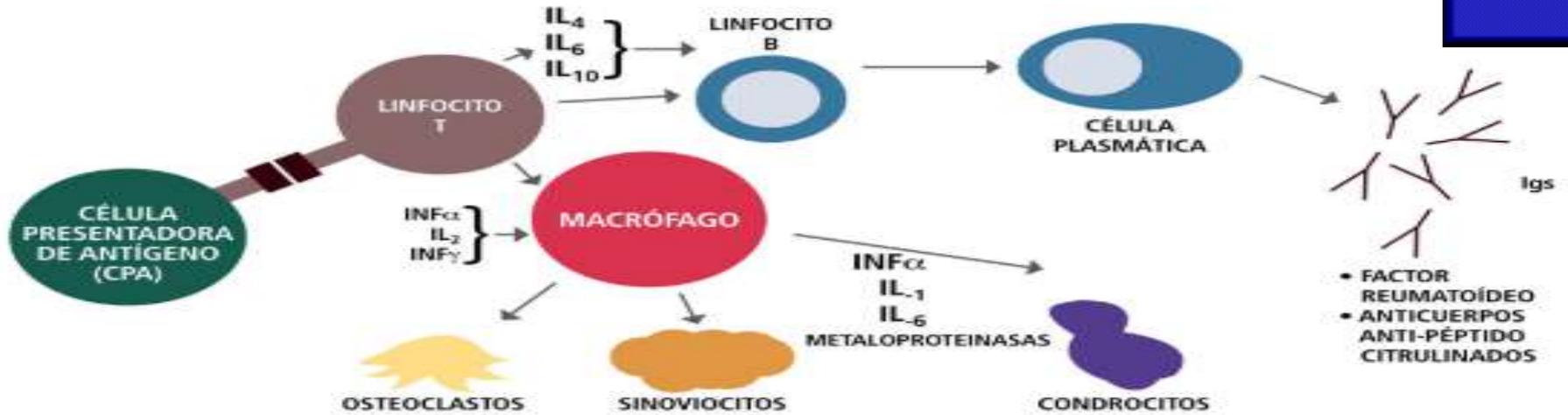
Citoquinas de la respuesta inmune específica.

- Secreción CQ proinflamatorias
→
- Presentación antígeno
→
- Activación LT
→
- Producción Auto Abs y auto perpetuación
→



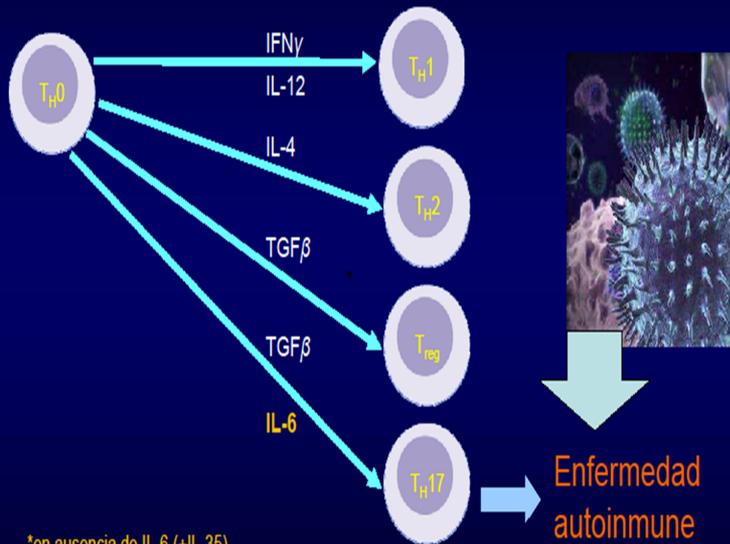
(Dörner & Burmester 2003; Edwards et al, 1999; Gause & Berek 2001; Shaw et al, 2003; Takemura et al, 2001; Zhang & Bridges 1986)

Juegan un rol en la fisiopatogenia
Posibles dianas diagnosticas y terapéuticas

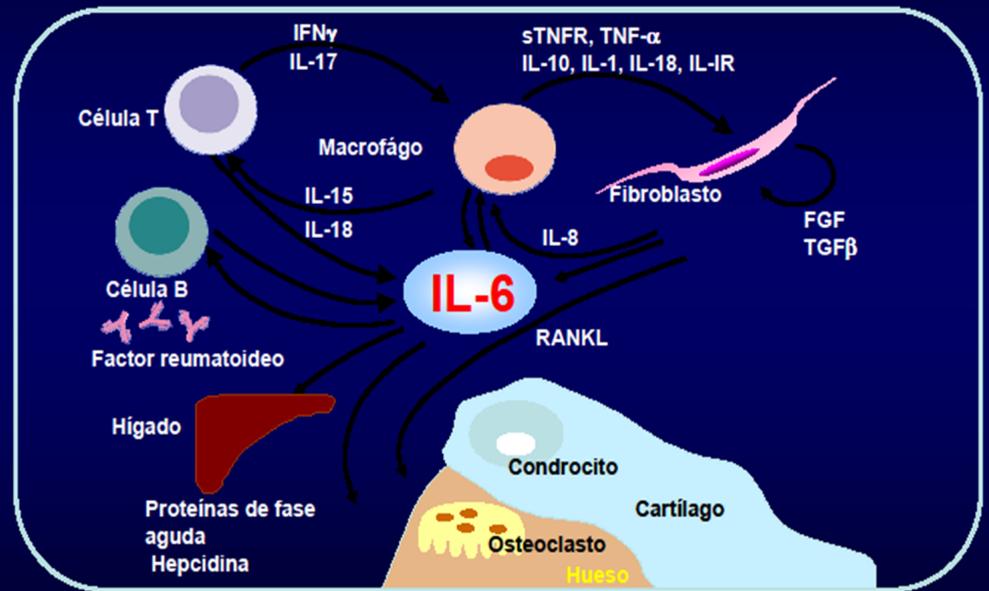


Revista Médica Clínica Las Condes 2012;23:458-63

Acciones de IL 6



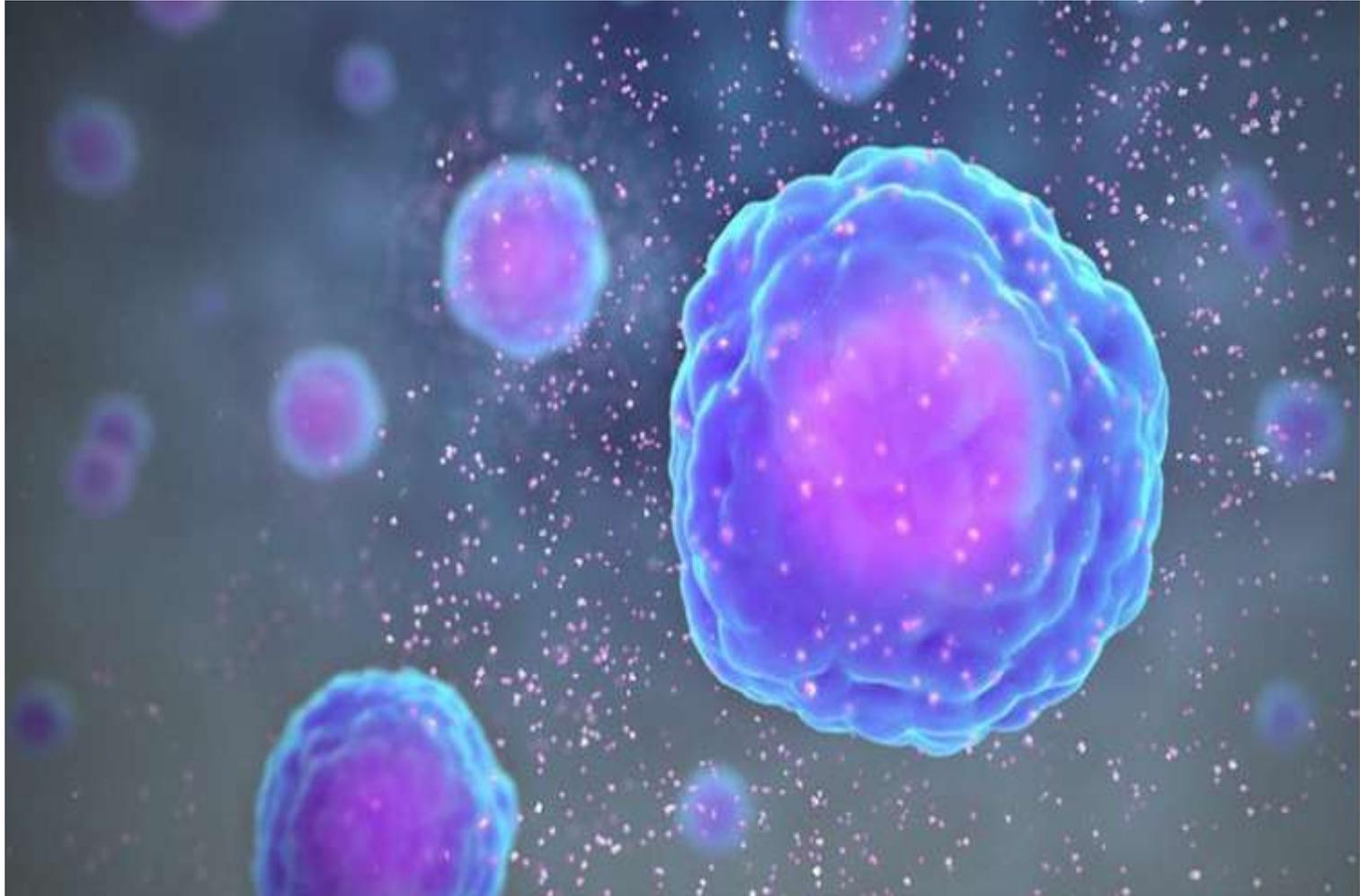
*en ausencia de IL-6 (+IL-35)
Y con Foxp3 conduce a Treg
(drew et al)



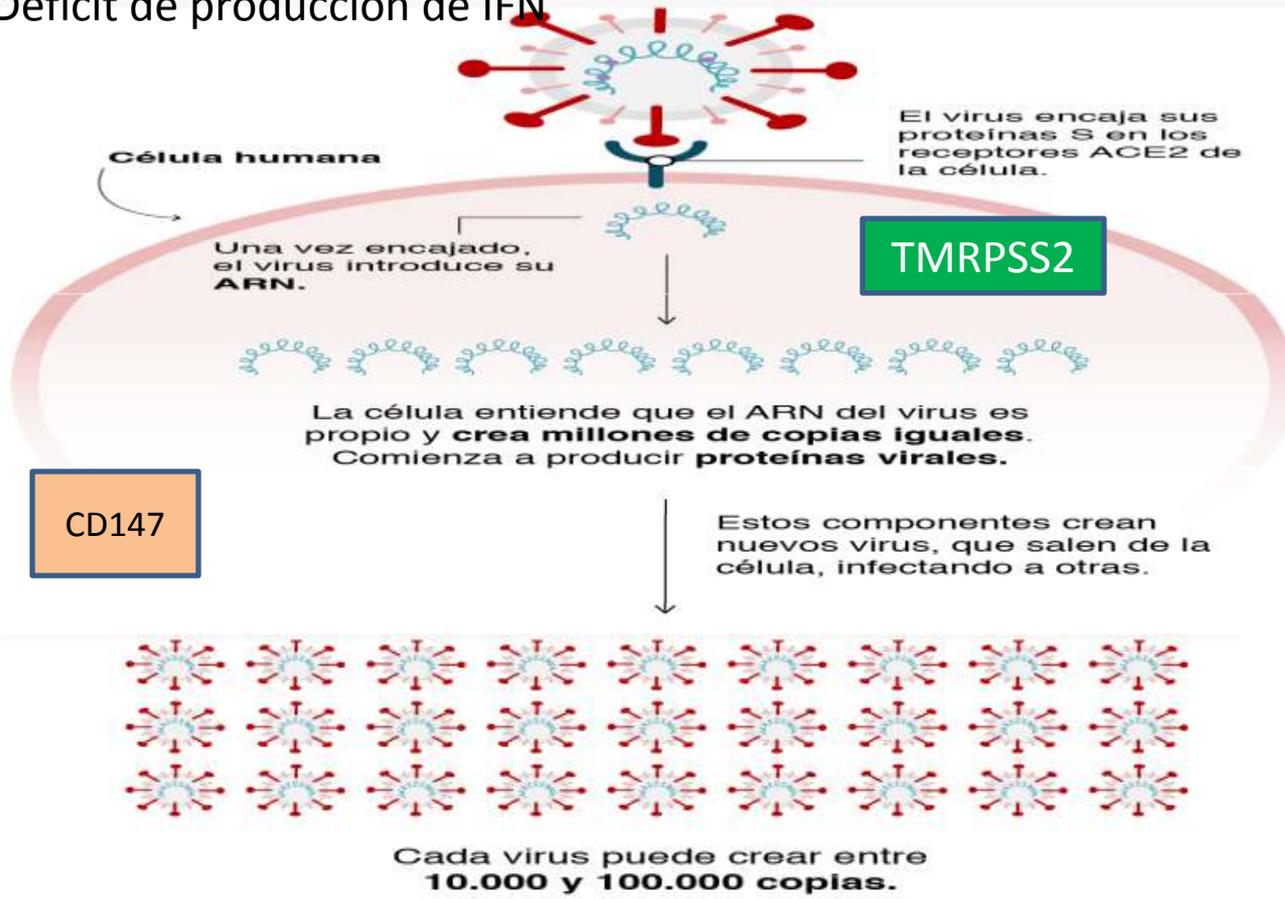
1. Mangan PR, et al. *Nature* 2006; 441:231-235;
2. Bettelli E, et al. *Nature* 2006; 441:235-238.

Firestein GS. *Nature* 2003; 423:356-361;
2. Smolen JS, et al. *Lancet* 2007; June 13 (Epub ahead of print); 3. Smolen JS and Steiner G. *Nat Rev Drug Disc* 2003; 2:473-488

- Citoquinas y covid 19

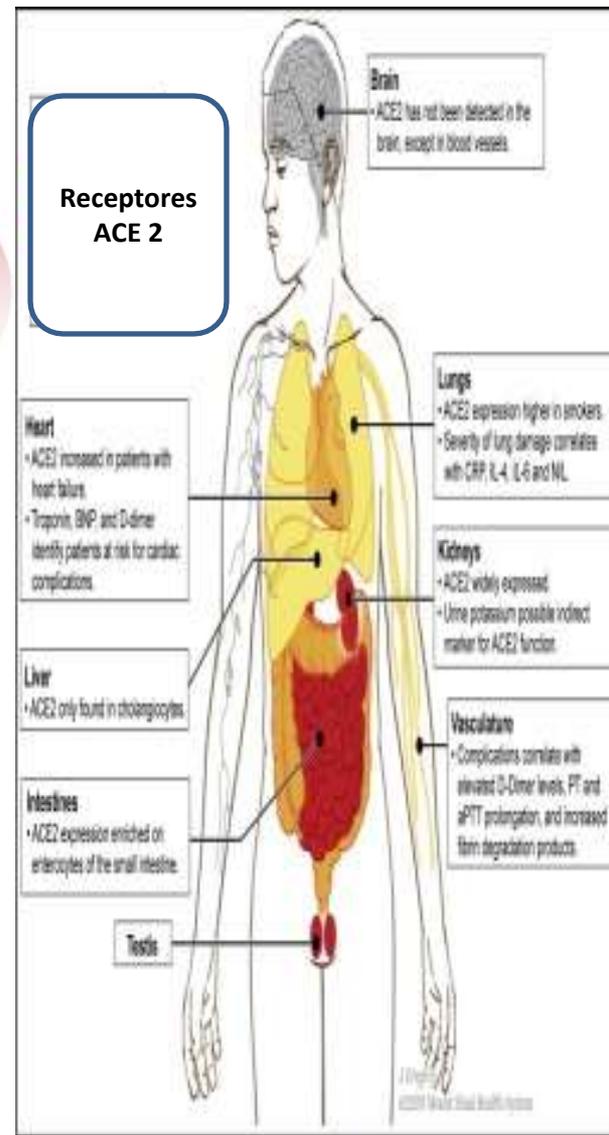
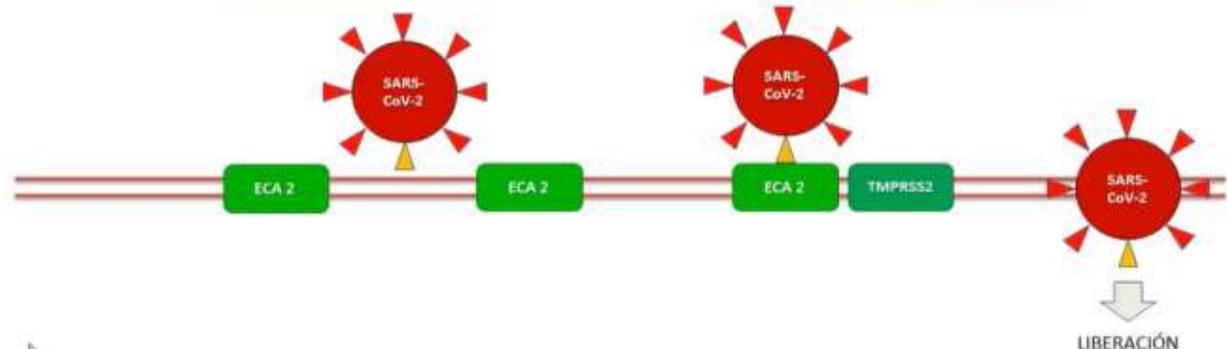


Déficit de producción de IFN

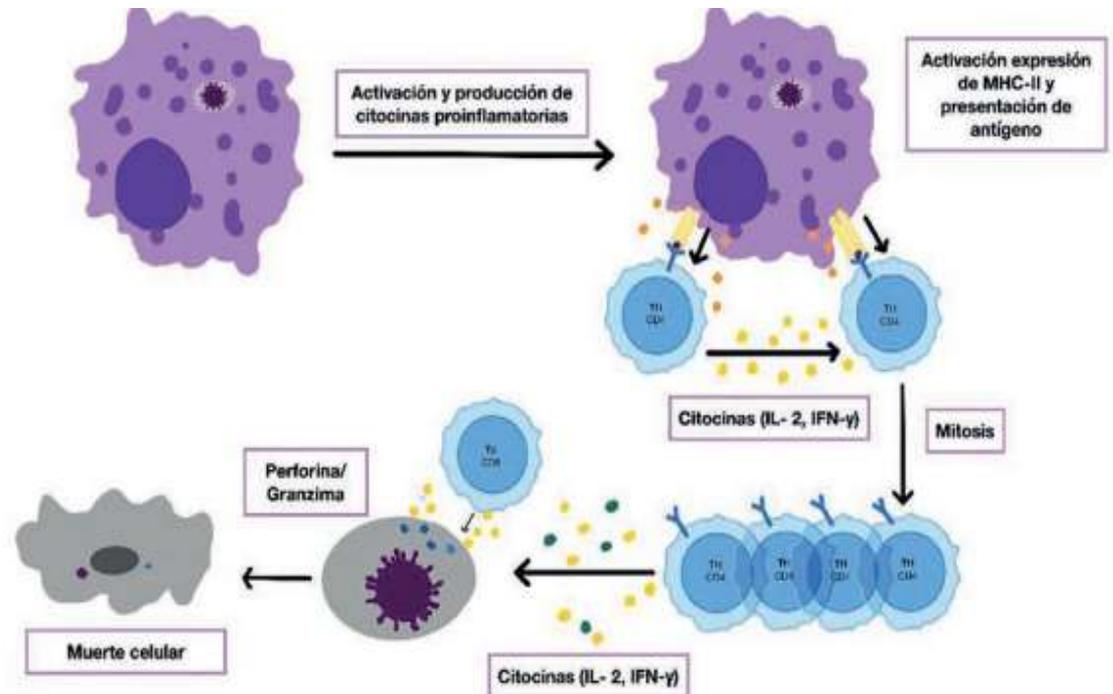
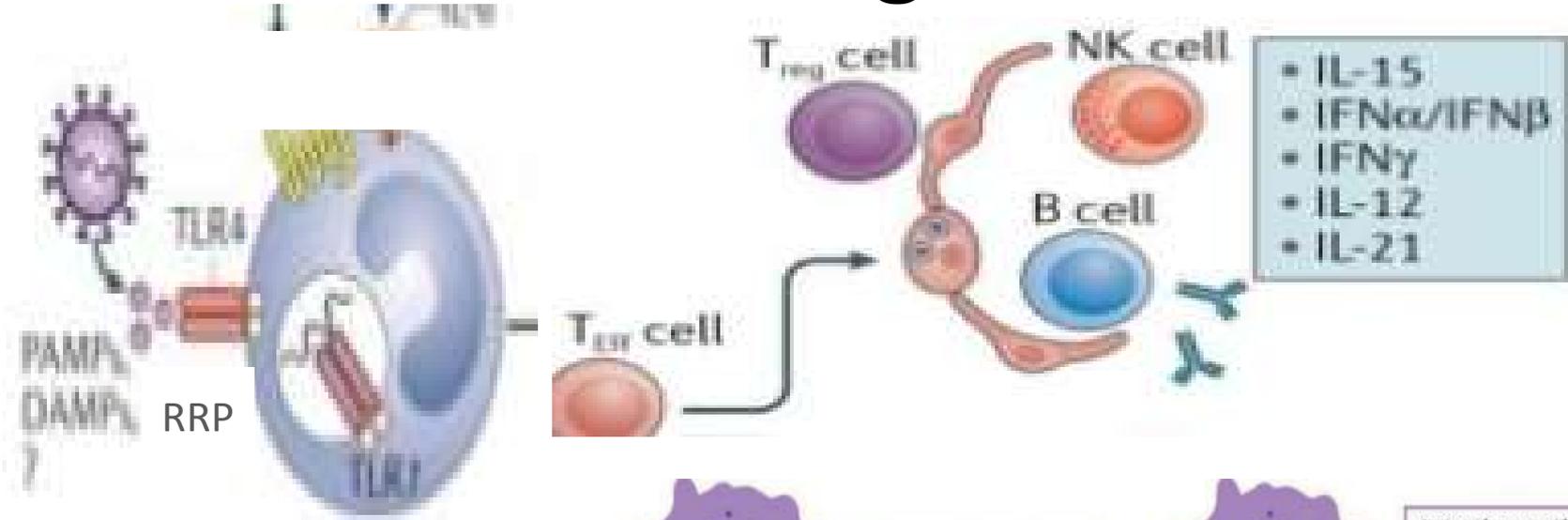


VIA TMPRSS2 INDEPENDIENTE

VIA TMPRSS2 DEPENDIENTE



Mutaciones genéticas



- Mutaciones en el gen TLR 7
- Mutaciones en la perforina

Andrés Mariano Alonso and Luis Diambra. SARS-CoV-2 Codon Usage Bias Downregulates Host Expressed Genes With Similar Codon Usage. *Front. Cell Dev. Biol.*, 20 August 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00831>

Para multiplicarse, los virus utilizan la maquinaria de la célula que invaden: ARN de transferencia o tRNAs, moléculas que sirven para fabricar las proteínas necesarias tanto para el invasor como para el huésped. El SARS-CoV2 utiliza tRNAs que se corresponden con ciertos AA.

3 Grupos de genes afectados por SARS-CoV2:

Vinculados al sistema inmune

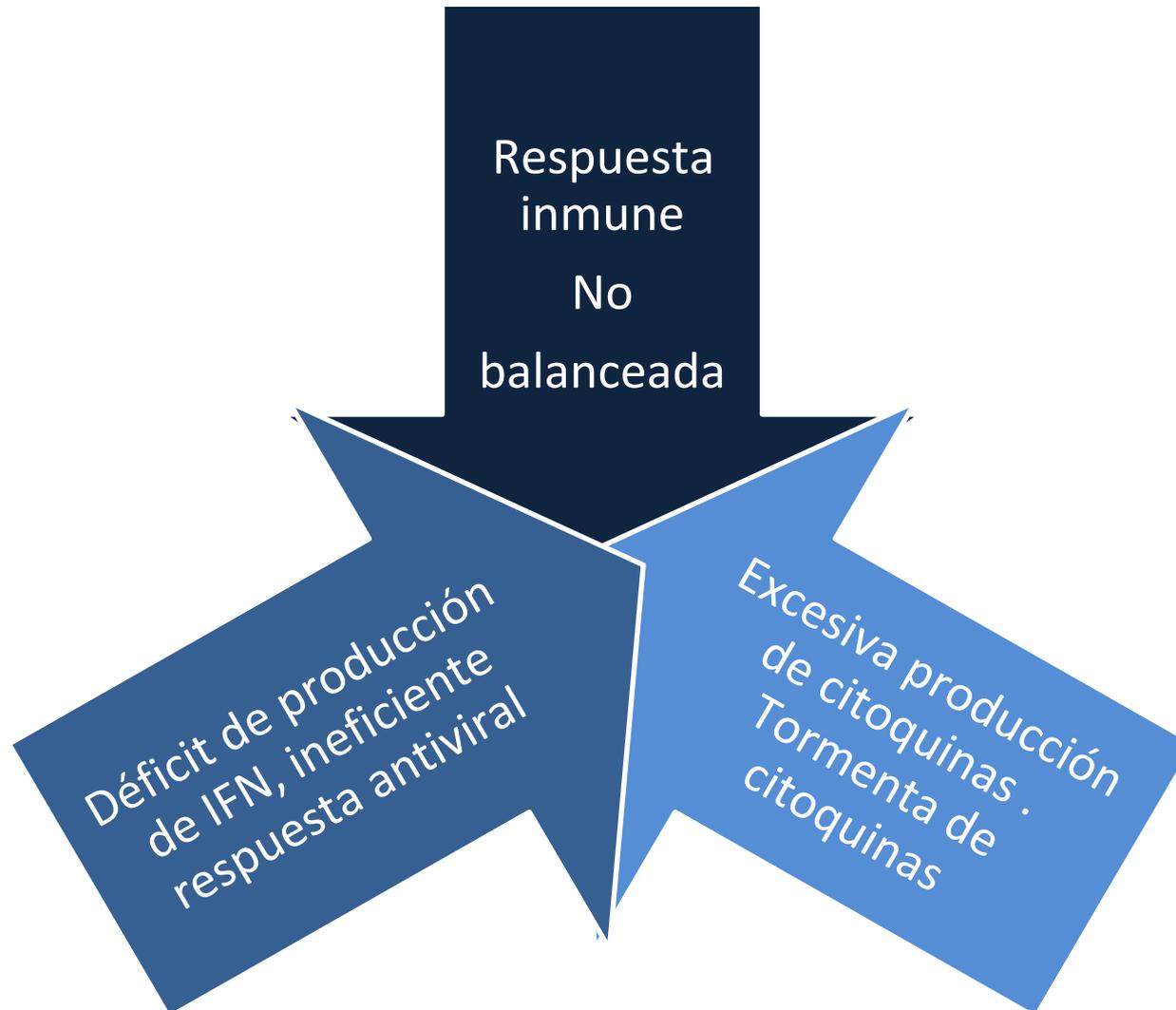
El virus les *roba* dos proteínas llamadas HSP90 y beta2-microglobulina, alterando la función de las células inmunes innatas evadiendo las defensas naturales del cuerpo

Alteración de genes que expresan alfa-2 macroglobulina:

- a- disminuye los procesos inflamatorios del organismo (déficit explicaría la tormenta de citoquinas)
- b -inhibidora de proteasas: enzimas que el virus necesita para funcionar y proteasas internas, que regulan la coagulación .

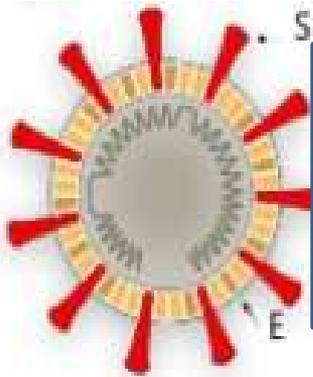
Aquellos que codifican para una proteína llamada MGP, expresado en grandes cantidades en los pulmones, arterias y venas.

Inmunidad y Covid



Inmunopatología

Respuesta normal



Infección
Replicación
liberación de
citoquinas

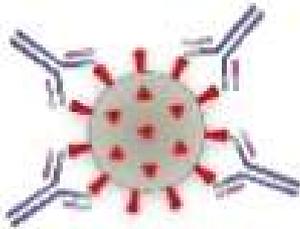
Fagocitos
Linfocitos T,
NK

Depuración
de células
inmunes

Fagocitosis
Opsonización
Ac
neutralizantes

RRP-DAMPS -TLR
Interferones
I y III

IL1, IL6,
TNF, INF γ



Contagio

Sistema inmune conservado

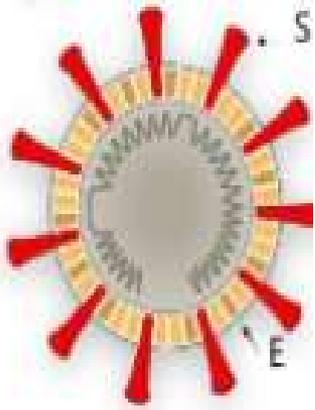
Respuesta
inflamatoria
conservada

Recuperación/
memoria



Inmunopatología

Comorbilidades: DBT, Obesidad
HTA, Cardiopatía, EPOC, Inmunodeficiencias



Respuesta antiviral anormal

Interferones
(retraso):
Tipo I (α , β)
Tipo III (λ)
↓ Linfocitos NK,
↓ Linfocitos Tc

Células
(alteraciones):
↑↑ M ϕ M1
↓↓ Treg
↑ IL-6 TNF- α ,
IL-1 β , CCL2...

Inflamación sostenida/ linfopenia

Daño endotelial

Daño alveolar

Daño de órganos

Recuperación

Baja inmunidad

Exceso de respuesta de citoquinas

INFLAMACION SOSTENIDA

Tormenta de citoquinas

Contagio

Disfunción Inmune

Muerte



Linfopenia y Covid 19

- A mayor gravedad mayor linfopenia
- A mayor liberación de citoquinas ➡ necrosis de órganos linfoides

Apoptosis

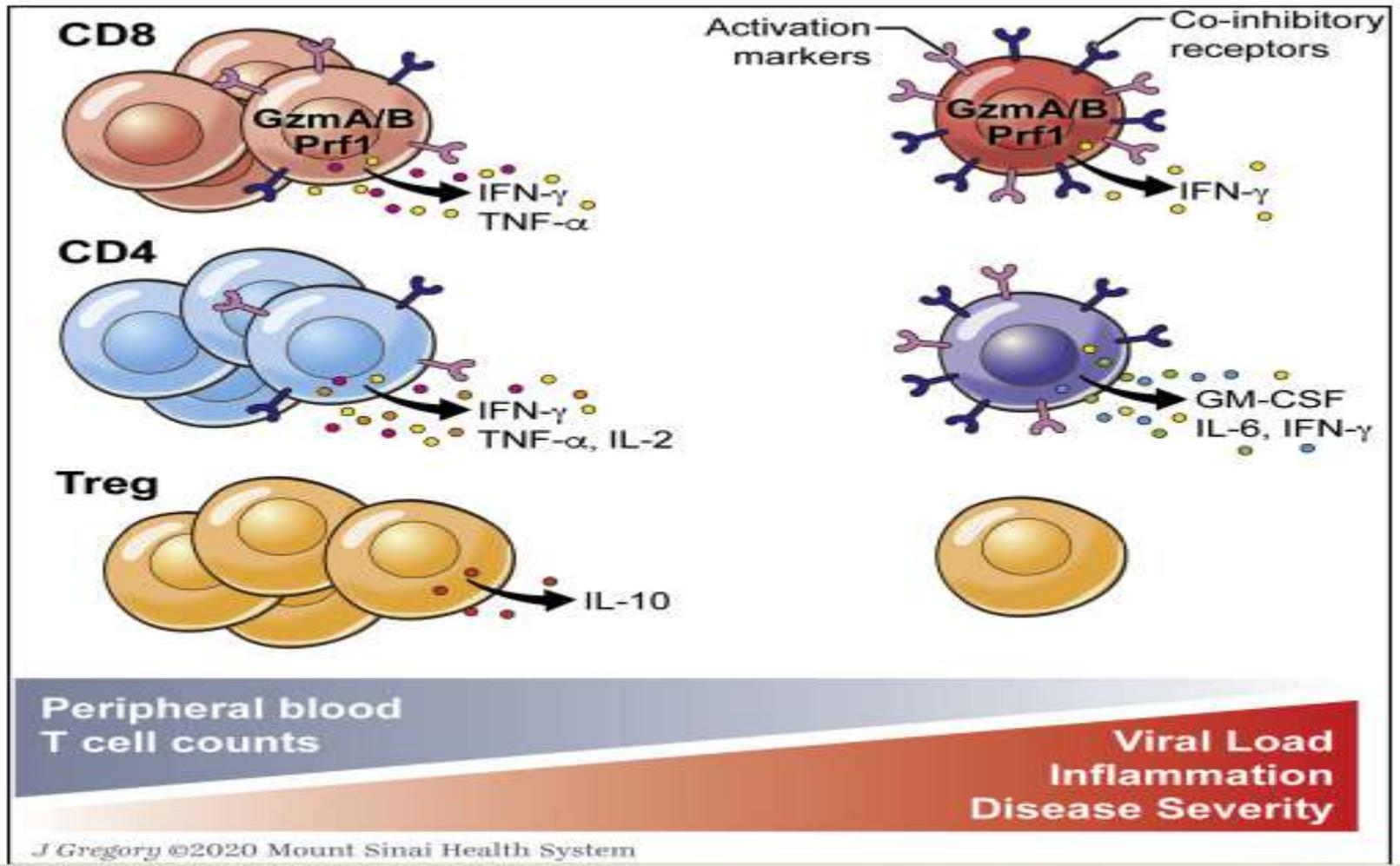
Producción
disminuida

Síndrome de
activación
macrofagica

Síndrome
hemofagocitico



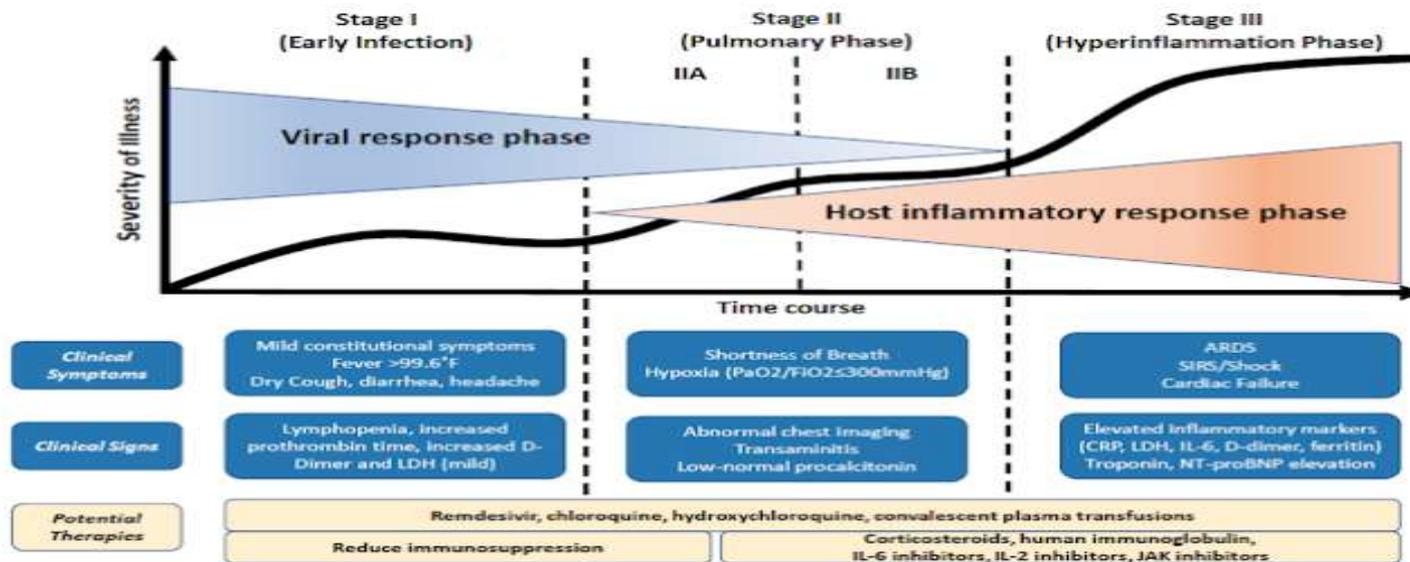
Células inmunes según fases evolutivas Covid



Fases de la infección por COVID 19



Imagen 2. Tomada de webinar SEPAR del 7 de Abril de 2020 <https://www.separ.es/nod>

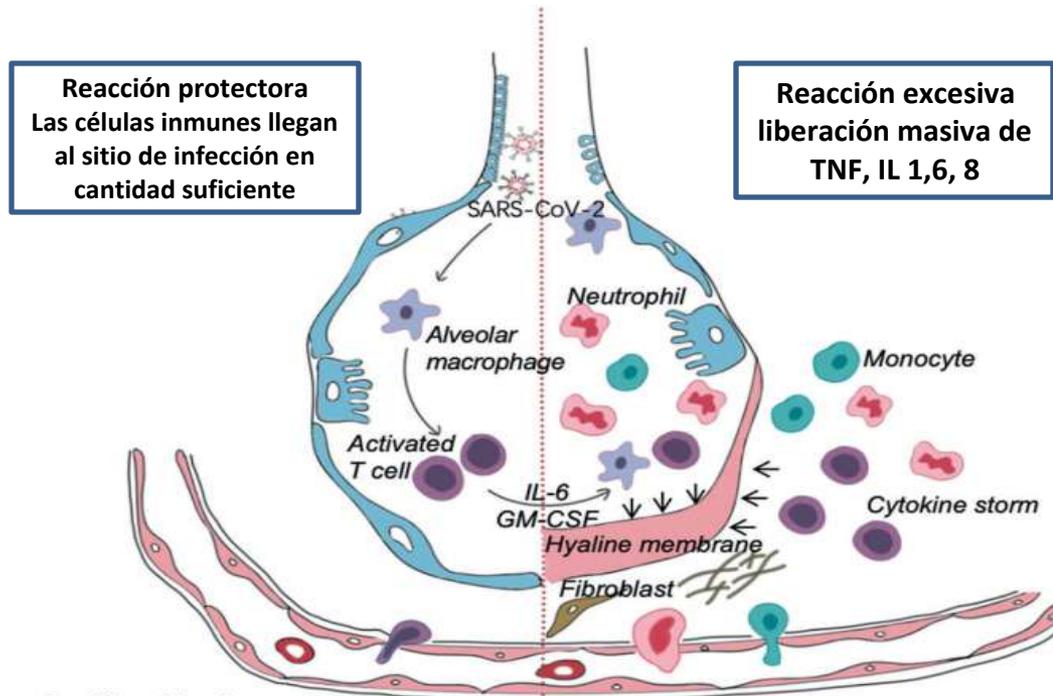


La cloroquina y la hidroxicloroquina, conocidos antimaláricos y antiartrémicos, ya se venía

Tormenta de citoquinas

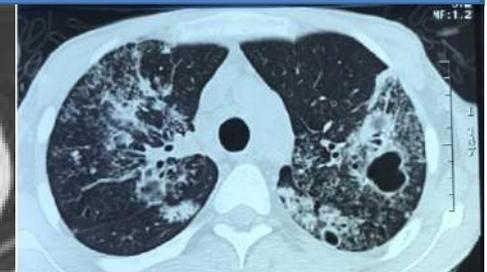
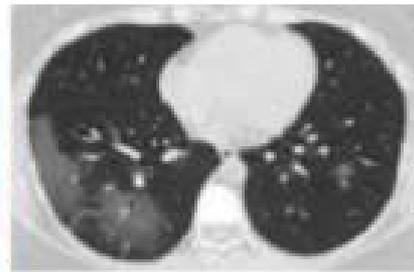
- Respuesta inmune hiperactiva caracterizada por la liberación de interferones, interleucinas, TNF, quimiocinas y varios otros mediadores.
- Estos mediadores son parte de una respuesta inmune innata bien conservada necesaria para la eliminación eficiente de agentes infecciosos.
- *Tormenta de citoquinas* implica que los niveles de citocinas liberadas son perjudiciales para las células huésped.

Sobrecarga del Sistema Inmune COVID



Estadio leve

Estadio severo
Reacción hiperinflamatoria



Tormenta de citoquinas

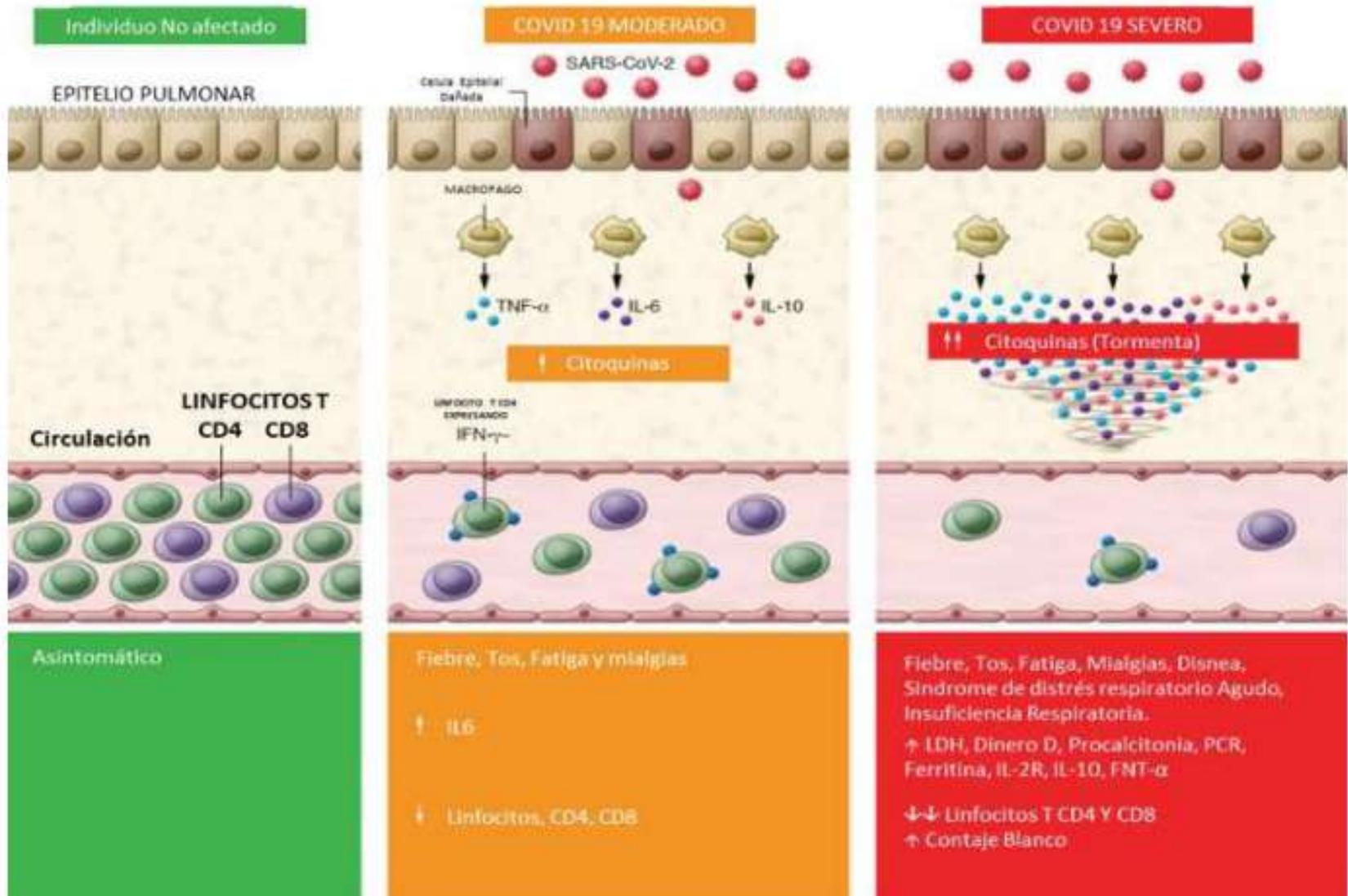


Fig.7. Tormenta de citoquinas / linfoopenia de células T y su asociación con severidad del COVID-19.

Tormenta de citoquinas en SARS-COV2 o síndrome hemofagocítico

- La **linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH)** es un síndrome hiperinflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. En adultos, la SHLH se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales y ocurre en 3,7 – 4,3 % de los casos de sepsis.

Manifestaciones cardinales

- Fiebre constante
- Citopenias
- Hiperferritinemia
- Afección pulmonar con SDRA 50%

Perfil de citoquinas

- Aumento de IL 2, IL7
- Factor estimulante de granulocitos
- Proteína inducible por INF γ
- TNF
- Proteína quimiatrayente de monocitos

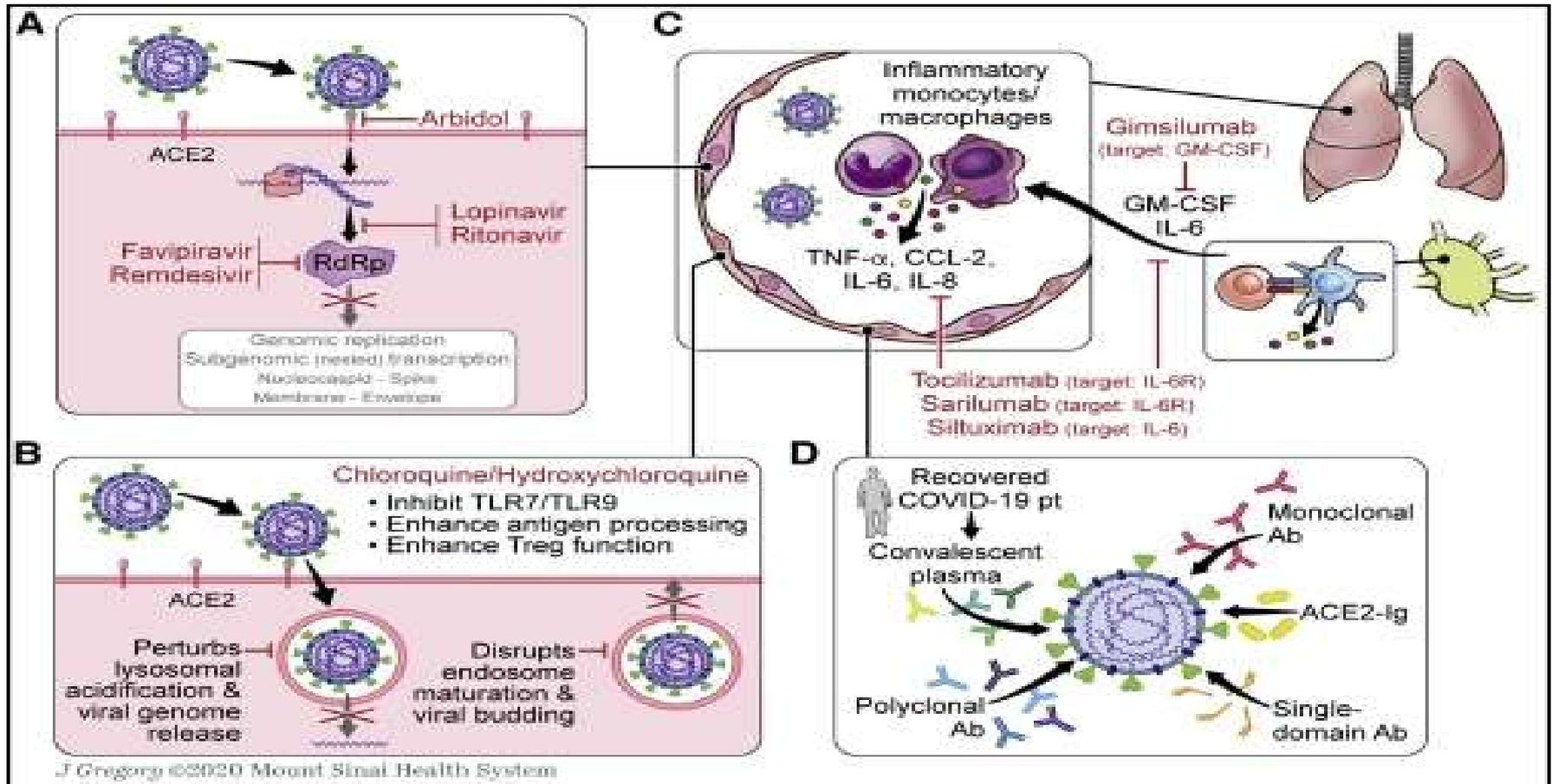


El **Hscore** genera una probabilidad de la presencia de HLH secundario.
 Los puntajes HS superiores a 169 son 93% sensibles y 86% específicos

Variable	Puntaje
Temperatura	
<38,4 °C	0
38,4 a 39,4 °C	33
>39,4 °C	49
Organomegalia	
Ninguna	0
Hepato O esplenomegalia	24
Hepato Y esplenomegalia	38
Número de citopenias (1)	
Un linaje	0
Dos linajes	24
Tres linajes	34
Triglicéridos	
< 132,75 mg	0
132,75 a 354 mg	44
> 354 mg	64
Fibrinógeno	
> 2,5 g/l	0
≤ 2,5 g/l	30
Ferritina	
< 2000 ng/ml	0
2000-6000 ng/l	35
> 6000 ng/l	60
Aspartato aminotransferasa	
< 30 UI/l	0
≥ 30 UI/l	19
Hemofagocitosis en aspiración medular	
NO	0
SÍ	35
Inmunosupresión conocida (2)	
NO	0
SÍ	18

	SHS	Covid 19
Fiebre	si	si
Esplenomegalia/hepat	si	?
Anemia	si	si
Trombocitopenia	si	si
Linfopenia	si	si
Hipertrigliceridemia	si	?
Hipofibrinogenemia	si	si
Fagocitosis	si	?
Hiperferritenemia	si	si
Elevación de transaminasa	si	si

Target





Terapias Biológicas

En referencia a las Terapias Biológicas Usted considera que



- 1-Raramente indica estas drogas porque solo pueden estar en manos del especialista
- 2-Nunca indica estas drogas porque no se halla familiarizado con ninguna de ellas
- 3-Considera que el medico internista maneja alguna de ellas con cierta asiduidad



En referencia a las Terapias Biológicas
Usted considera que



- 1-Raramente indica estas drogas porque solo pueden estar en manos del especialista
- 2-Nunca indica estas drogas porque no se halla familiarizado con ninguna de ellas
- **3-Considera que el medico internista maneja alguna de ellas con cierta asiduidad**





Terapias Biológicas

- Elaboradas con **materiales vivos como microorganismos, órganos, tejidos, células o fluidos (sangre y plasma) de origen humano o animal**.
- Pueden estar elaboradas con diseños celulares biotecnológicos
- Son moléculas muy grandes y complejas, de estructura muy lábil
- Están dirigidos a sitios cada vez más específicos del proceso que se intenta modular

- Ej: vacuna, eritropoyetina, Factor estimulante de colonias, insulina, ac monoclonales, plasma de convaleciente

Fármacos Biotecnológicos



Se producen a través de procesos biológicos y estructuralmente pueden mimetizar a compuestos propios del organismo humano

- Oligonucleótidos
- Proteínas expresadas y producidas mediante ingeniería genética y tecnología de ADN recombinante
- Anticuerpo poli o monoclonal producido por técnica de hibridoma
- Vectores de transferencia génica
- Fragmentos de anticuerpos

Clasificación



➤ Proteínas o citoquinas recombinantes

- Interleuquina
- Interferones
- Factores estimulantes de colonias
- Vacunas

➤ Anticuerpos monoclonales , policlonales

➤ Proteínas de fusión

Interleuquinas



Interleucina-2 (factor de crecimiento de linfocitos T) :Producida naturalmente por los linfocitos T activados

- Aumenta la proliferación de los linfocitos T citotóxicos y de los NK (mejor reacción inmunitaria contra el cáncer)
- Facilita también la producción de anticuerpos por los linfocitos B para atacar a células cancerosas

INTERLEUCINA-2 RECOMBINANTE HUMANA (ALDESLEUKINA)

Cáncer metastático de riñón

Melanoma metastático.

Interferones



- Proteínas producidas por el sistema inmune como respuesta a agentes externos
- Impiden la replicación de células infectadas
- Activan a linfocitos NK

- INDICACIONES:
 - Hepatitis B y C (Interferón α)
 - Esclerosis Múltiple (Interferón β)
 - Adyuvancia en quimio y radioterapia
 - Leucemia ,melanoma, Kaposi, hipernefroma ,hepatocarcinoma

Factores Estimulantes de Colonias



- Estimulan a la célula madre de MO
- Prevención de infecciones, anemia y sangrado en tratamientos antitumorales agresivos

Los mas utilizados:

- G-CSF(Filgrastrin)Neupogen+GM-CSF(Sagramostim): leucocitos
- Eritropoyetina (Eipoten): GR
- Interleukina 11(Oprelvekin): PLAQUETAS

Inmunoterapias

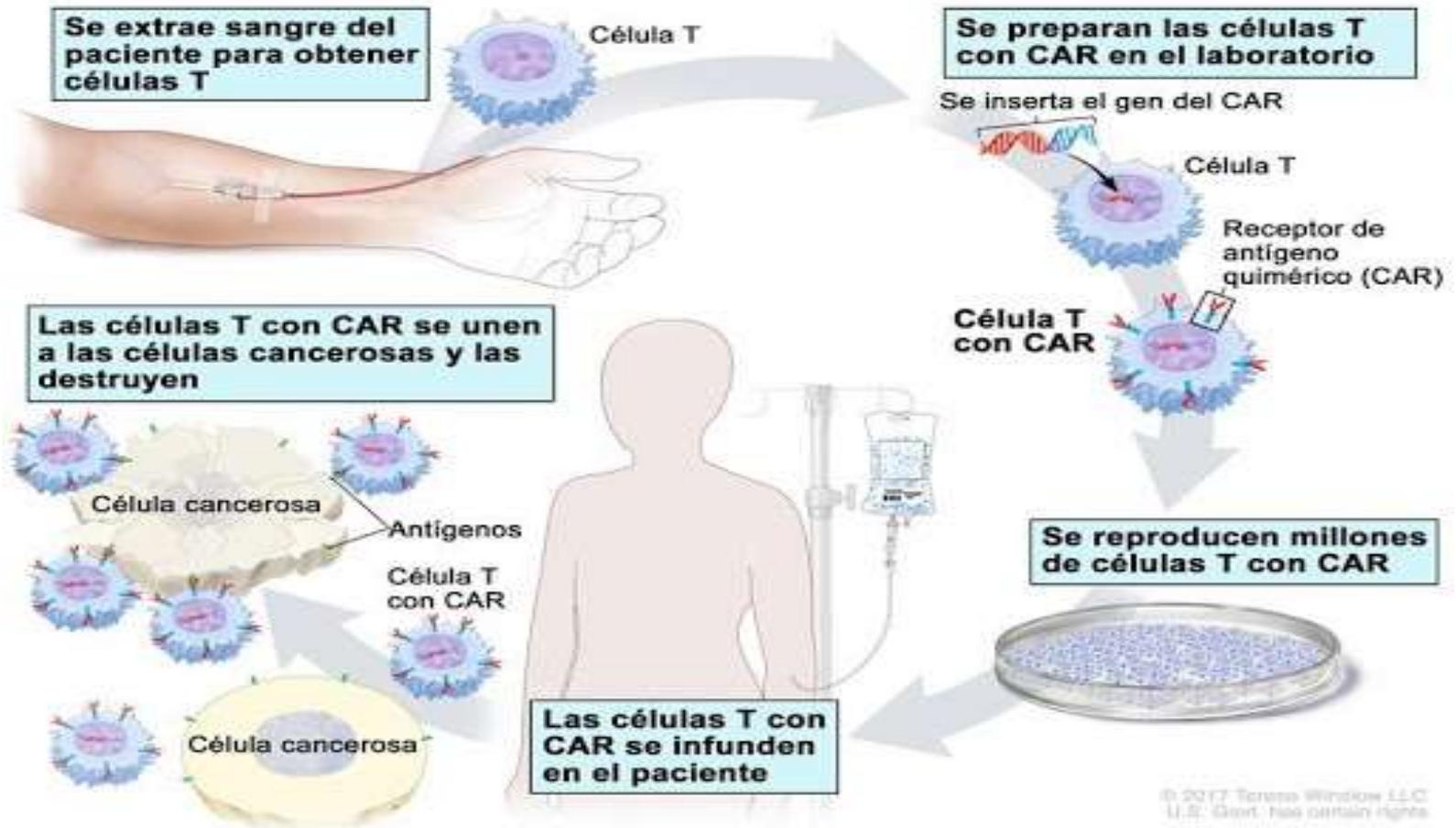
Tipos de Inmunoterapia:

- Inmunoterapia adoptiva: con linfocitos T
- Inmunoterapia pasiva: INMUNOGLOBULINAS
- Inmunoterapia activa: Vacunas específicas



Inmunoterapia adoptiva

Terapia de células T con CAR



Inmunoterapias pasivas

Plasma de convaleciente

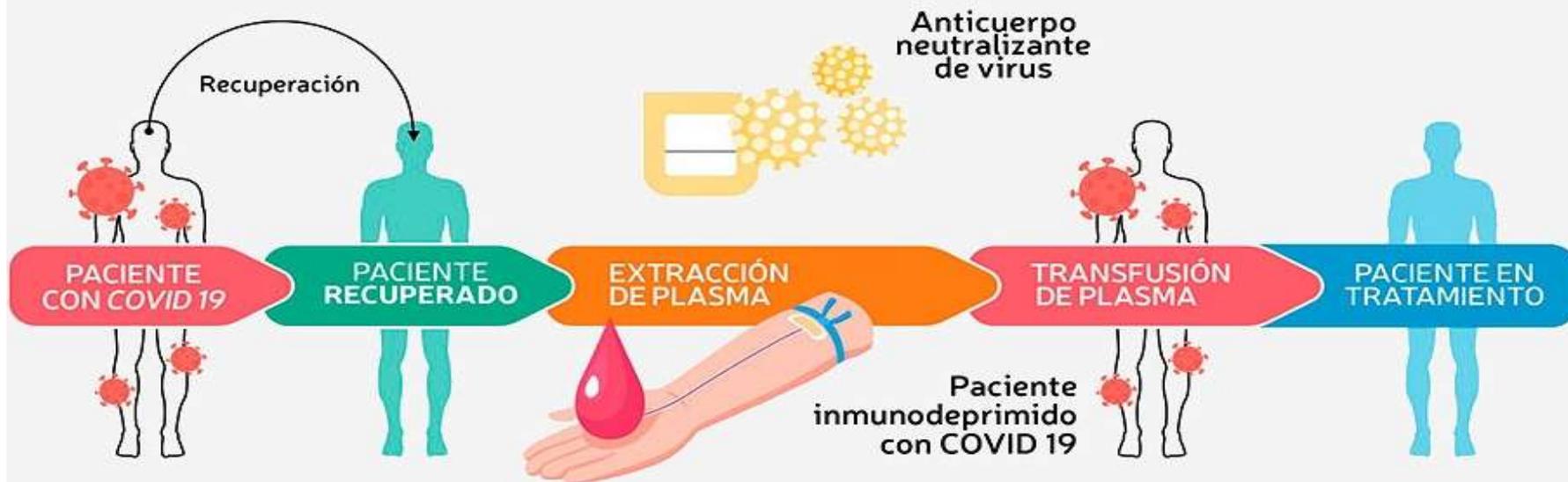


Figura esquemática del uso de plasma convaleciente en pacientes en tratamiento con COVID-19

- Obtención de suero de pacientes que hayan sorteado una enfermedad por aféresis
- Ac neutralizantes (protección)
- Ac no neutralizantes (ayudarían a la recuperación)
- Reduce carga viral

Indicaciones administración

<p>Grupo 1 COVID-19 confirmado severo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea con frecuencia respiratoria $\geq 30/\text{min}$ • Saturación $< 93\%$ • Relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ PAFI < 300 infiltrados pulmonares $> 50\%$ dentro de las 24 a 48 horas • Deterioro de la conciencia 	<p>Grupo 1A: sin ventilación mecánica (VM), con aporte de oxígeno por cánula, máscara, cánulas de alto flujo o ventilación no invasiva (VNI) o necesidad de pronó vigil</p> <p>Grupo 1B: en VM por menos de 48 hs</p> <p>Grupo 1C: en VM por más de 48 hs</p>
<p>Grupo 2 COVID-19 confirmado moderado y alto riesgo de progresión</p>	<p>Síntomas leves-moderados sin soporte de oxígeno</p> <p>MÁS</p> <p>Infiltrados pulmonares o disnea</p> <p>MÁS</p> <p>Alto riesgo de evolución desfavorable, definido por cualquiera de los siguientes:</p>	<p>Uno o más de las siguientes comorbilidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Hipertensión arterial • Enfermedad cardiovascular • Obesidad • Enfermedad pulmonar crónica • Inmunodeficiencia primaria o secundaria • Antecedentes de cáncer/quimioterapia • Insuficiencia renal crónica • Enfermedad hepática crónica <p>Uno o más de los siguientes marcadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de Dímero-D • Elevación de troponina • Ferritina mayor a 1000 ng/mL • LDH aumentada al doble del basal • Linfopenia <p>Edad > 65 años</p>

²⁴ 13. Berlin DA, Gulick RM, Martínez F. Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 15]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMcp2009575. doi:10.1056/NEJMcp2009575

²⁵ Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMcp2009249. doi:10.1056/NEJMcp2009249

[Advanced Search](#)

[Comment on this paper](#)

Convalescent plasma as potential therapy for severe COVID-19 pneumonia.

[View ORCID](#)

Profile Ricardo Valentini, Juan Dupont, Jose Fernandez, Jorge Solimano, Fernando Palizas, Dardo Riveros, Pablo Saul, Laura Dupont, Juan Medina, Viviana Falasco, Florencia Fornillo, Julia Laviano, Daniela Maymo, Daniel Gotta, Alfredo Martinez, Pablo Bonvehí

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.01.20184390>

✉ Terapia Intensiva, Sanatorio Güemes
† Servicio de Clínica Médica, Hospital Pedro Fiorito
£ Servicio de Infectología, Policlínico de Unión Obrera Metalúrgica
Ø Terapia Intensiva, Sanatorio Itoiz
▷ Instituto Universitario, CEMIC
γ Departamento de Análisis Clínicos, CEMIC
F Sección Infectología, CEMIC

MEDICINA - Volumen 80 - 2020

ARTÍCULO ORIGINAL

MEDICINA (Buenos Aires) 2020; 80

TERAPIA CON PLASMA DE CONVALESCIENTES EN PACIENTES COVID-19 EN LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

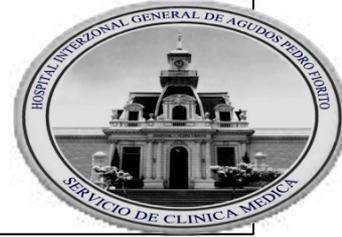
SOLEDAD E. GONZÁLEZ¹, LORENA REGAIRAZ², NOELIA S. FERRANDO³,
VERONICA V. GONZÁLEZ MARTÍNEZ⁴, MARTÍN R. SALAZAR⁵, ELISA ESTENSSORO⁶

¹Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, ²Servicio de Inmunología, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, ³Instituto de Hemoterapia, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, ⁴Dirección de Investigación y Cooperación Técnica, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, ⁵Servicio de Docencia e Investigación, Hospital Interzonal de Agudos San Martín, La Plata, ⁶Terapia Intensiva, Hospital Interzonal de Agudos San Martín, La Plata, Argentina

Agradecimientos: A Alejandra Debonis, Agustina Lagraba, Ariel Sola, Alejandra Toledo, Miriam Gardalda, Jorgelin Aberer, Silvana Gabriela Turano, Carlos Antonio Cuchetti Agustina Martins, Luciana Spizzirri, Gustavo Mariño, Andre Lopardi, Cecilia Avatte, Viviana Falasco, Martin Fabian Ruiz Ana Laura Gonzalez, Gabriela Rodriguez, Horacio Rubén Ló

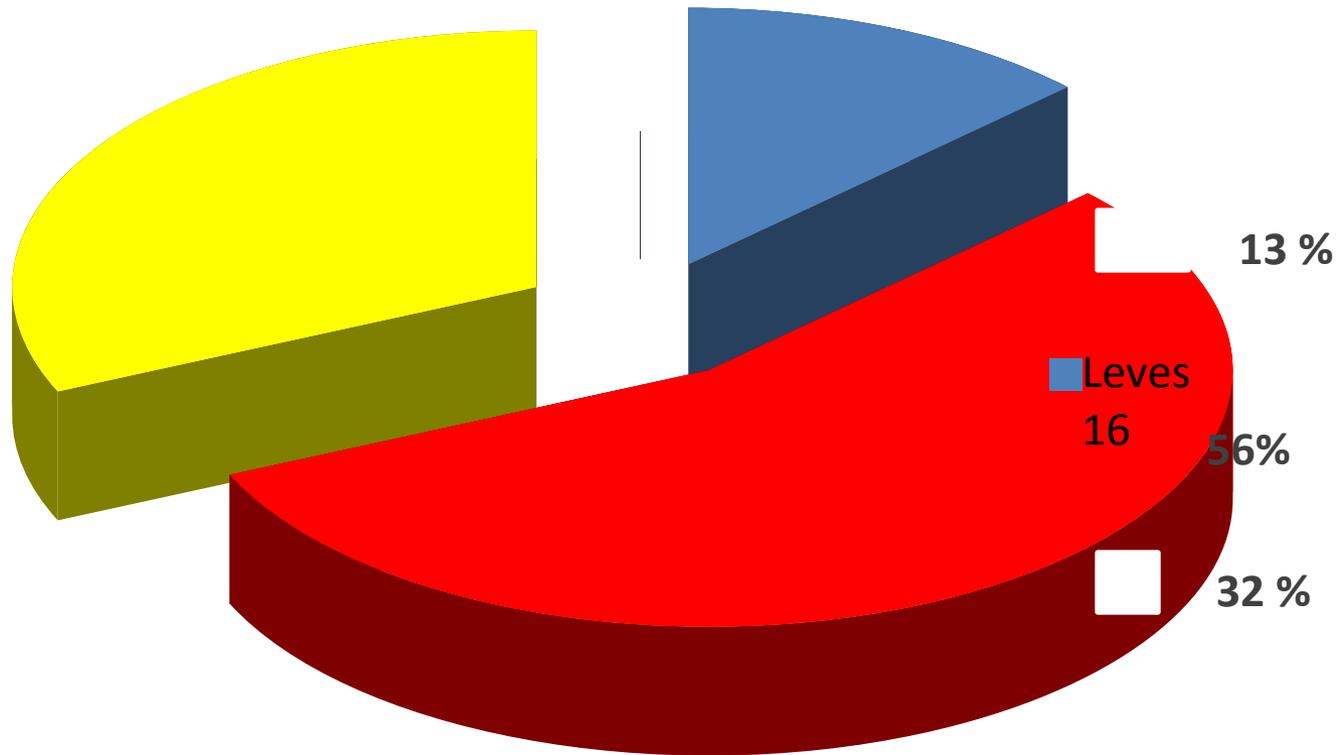
pez Alegre, Pablo Schon, Mariana Casalins, Gustavo Cañete, Soledad Vallejo, Karina Sarmiento, Christian Martinez Kovach, Fabiana Ferrero, Liliana Disalvo, Ana Varea, Ignacio Mendez, Lucrecia Fotia, Marcela Padua, Patricia Carreras, Vanesa Fernandez, Isabel Ballesteros, Adriana Hilda Romani, Daniela Federico, Diego Ortale, Viviana Jalife, Josefina Viaño, Marina Jaime, Federico Gorini, Sandra González, Analia Vairo, Marina Alvarez, Pablo Marocco y Diego Saez. Sin su apoyo no habría sido posible la realización de este estudio.

Casos Covid Clínica Medica HIGA Pedro Fiorito



313 pacientes

Al 31 de agosto 2020

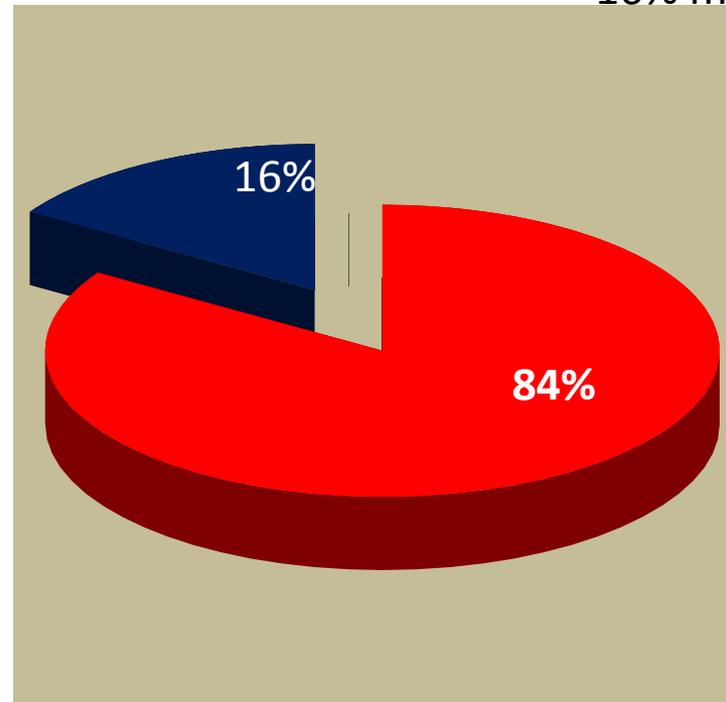


Plasma de convalecientes



Evolucion
91 pacientes

84% alta
16% mortalidad



Inmunoterapia pasiva

Suero hiperinmune

SMI
BA

SALUD

Suero equino hiperinmune: el avance argentino contra el COVID-19 que se estudiará en humanos

La Anmat aprobó ayer el ensayo de Fase 2/3 que evaluará la seguridad y eficacia del que podría ser el primer medicamento argentino para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2

Este suero anti-COVID-19 es el primer potencial medicamento innovador para el tratamiento de la infección por el nuevo coronavirus totalmente desarrollado en Argentina. En ensayos in vitro demostró la capacidad de neutralizar el virus, **con una potencia alrededor de 50 veces mayor que el promedio del plasma de convalecientes.** Este desarrollo y los resultados de estas pruebas fueron publicados en la revista especializada Medicina.

Antígeno extraído por ingeniería genética de la proteína RDB del virus SARS- CoV 2 que tiene la capacidad de generar muchos Ac cuando se lo inyecta a caballos ,los cuales son extraídos e inyectados en las personas enfermas



Inmunoterapia Activa

Vacuna Covid 19

SMI
BA

- [Laboratorio Sinopharm \(China\)](#) vacuna inactivada a virus completo fase 2. **Los resultados mostraron que la vacuna indujo eficazmente anticuerpos neutralizantes en los voluntarios** y demostró una buena inmunogenicidad.
- [Universidad de Oxford y AstraZeneca](#) **utiliza adenovectores recombinantes de chimpancé** que portan la información genética para producir proteínas del nuevo coronavirus dentro del cuerpo humano
- [Pfizer](#) Hospital Militar Central. **estrategia basada en ARN mensajero**, molécula que almacena información y que tiene la capacidad dentro de una célula también de ser 'el molde de la producción de las proteínas del virus

Vacunas contra el cáncer

Tratamiento complementario en fase de remisión o en tumores avanzados difícilmente tratables.

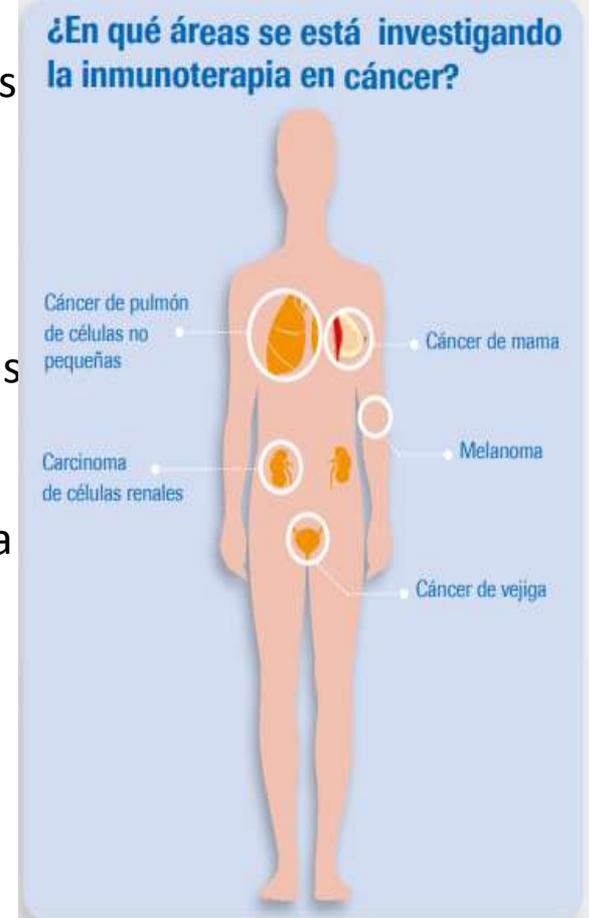
Modifican la respuesta biológica al estimular al sistema inmunitario

Hay dos tipos:

1- **Vacunas preventivas(o profilácticas):** Vacuna Papiloma virus humano, vacuna Hepatitis B

2-**Vacunas de tratamiento (o terapéuticas) :** refuerzan la respuesta inmunitaria natural, estimulan a los linfocitos B o a los linfocitos T citotóxicos .

Contienen antígenos asociados al cáncer, proteínas de la superficie o del interior de las células cancerosas



En abril de 2010, la FDA aprobó la primera vacuna de tratamiento de cáncer: Sipuleucel-T (Provenge®), para cáncer metastático de próstata. Estimula una respuesta inmunitaria a la fosfatasa ácida prostática (PAP)

Terapias Anticitoquinas

- Estas moléculas pueden actuar:
 - A) Como antagonista de los receptores solubles
 - B) Como antagonistas de receptores de membrana
 - C) Como anticuerpos monoclonales de citoquinas o sus receptores



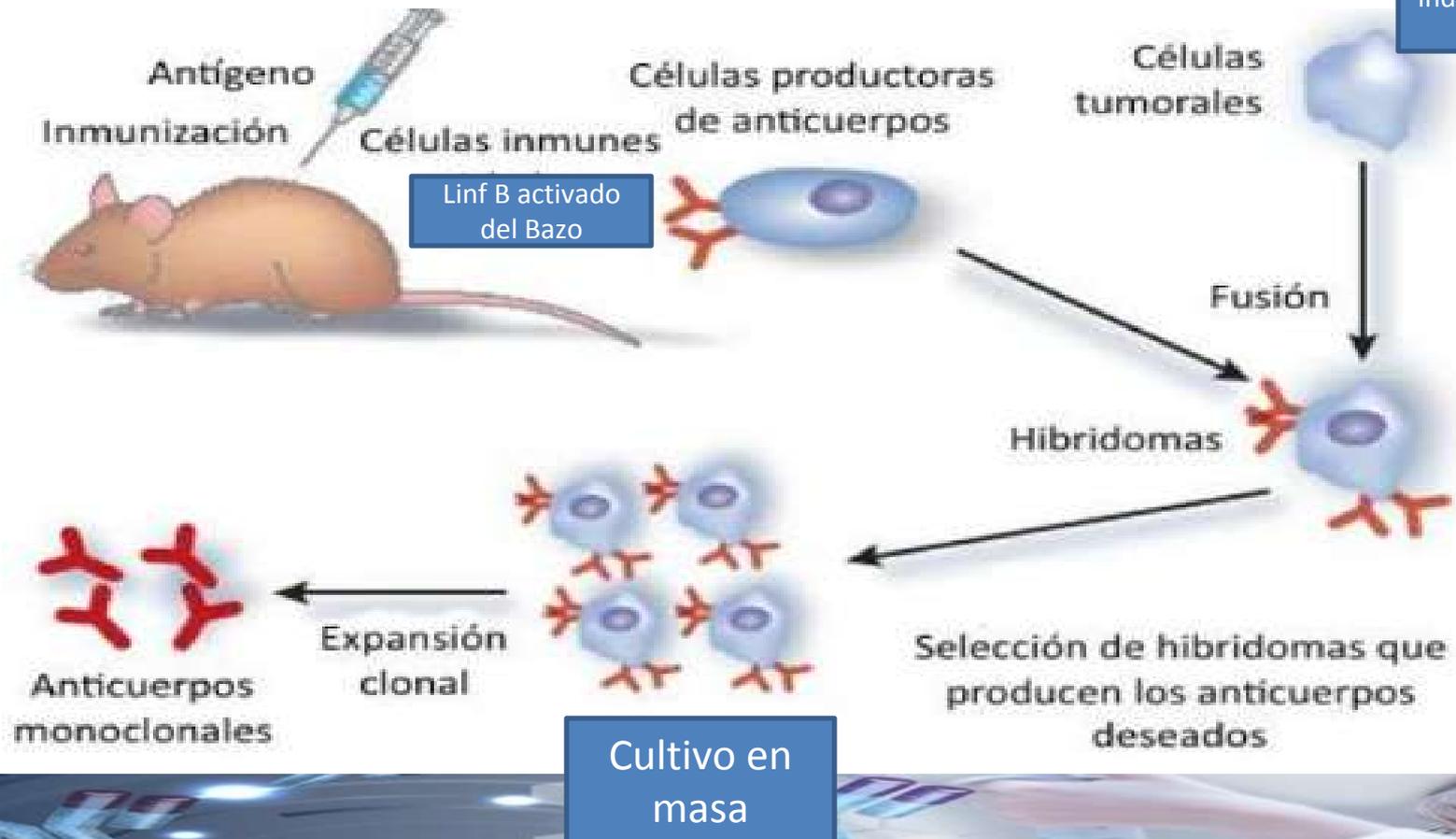


Cesar Milstein

AC MONOCLONALES

SMI
BA

Cel de Mieloma
vive
indefinidamente



Anticuerpos monoclonales

Que son?

- Anticuerpo homogéneo
- Producido en el laboratorio a partir de un **clon** (generalmente un hibridoma) de linfocito B descendiente de **una sola y única célula madre**
- Altamente específicos
- Dirigido contra un **único** determinante antigénico (epitope)

Como se producen?

- Hibridoma
- DNA recombinante

Para que se usan?

Diagnostico, investigación, terapéutica



Anticuerpos monoclonales

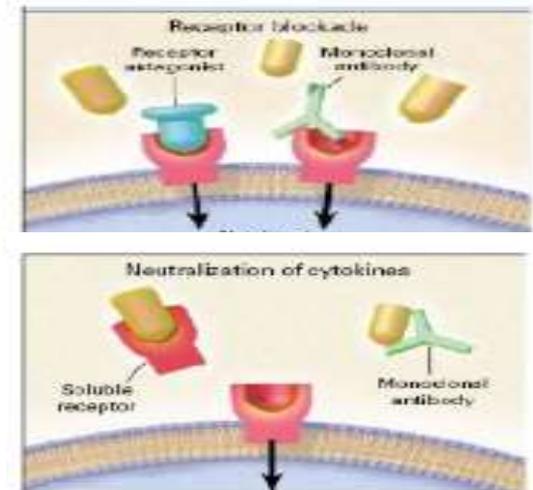
Sitio de acción:

- Blanco fijo: Superficie celular: CD20
Intracelular: inhibidor de proteosoma
- Blanco móvil: TNF α , receptor soluble de IL 6

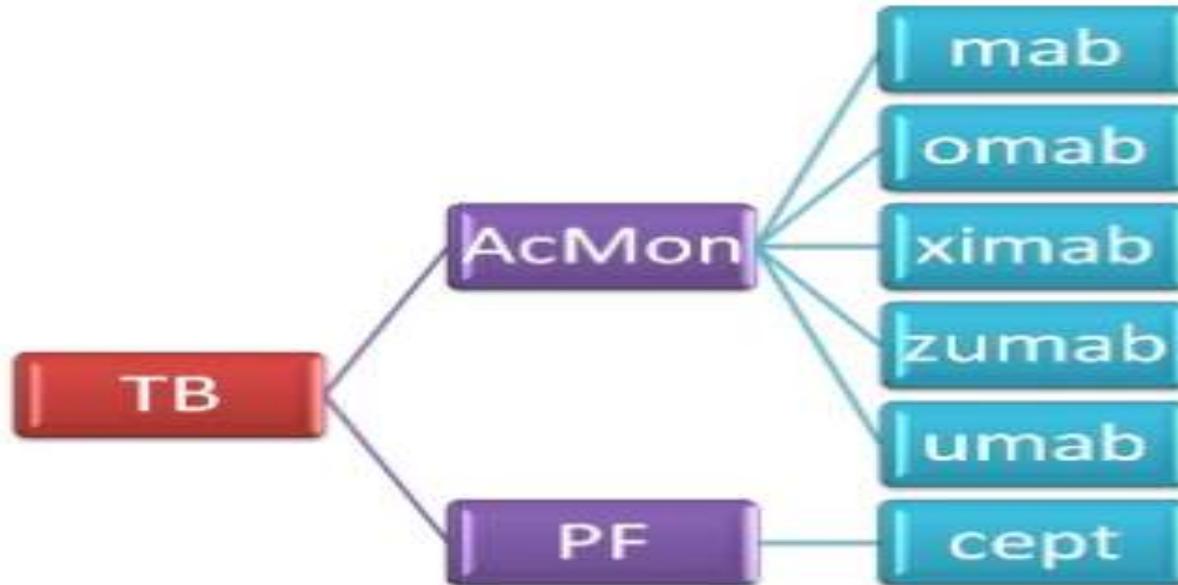
Mecanismo de acción:

Interfiere sistemas de transducción

- Bloqueo de receptores
- Bloqueo de ligando
- Interactúa con sistema inmune:
incrementa expresión de receptores FC y de antígenos asociados a tumores
- Transportador de agentes citotóxicos

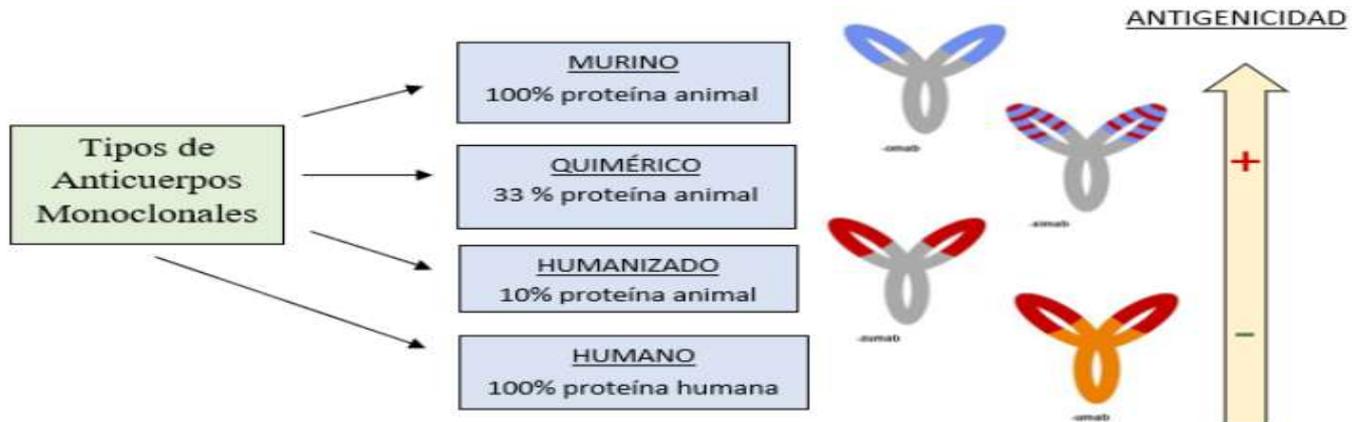


Nomenclatura de terapias Biológicas

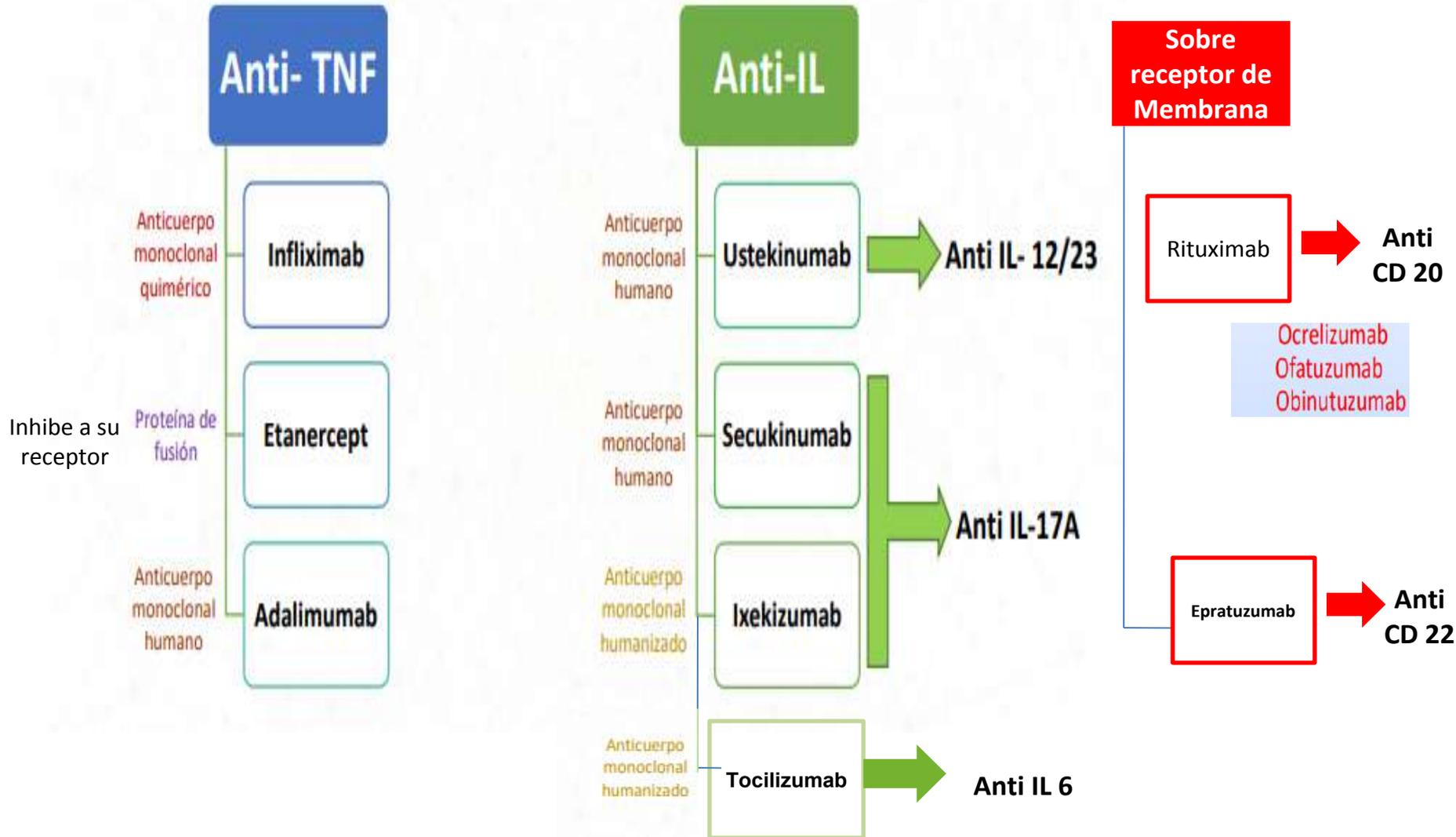


Nomenclatura	Descripción
a. Cept	Fusión entre el receptor y la porción FC de Ig G1 humana, secuestra el ligando circulante.

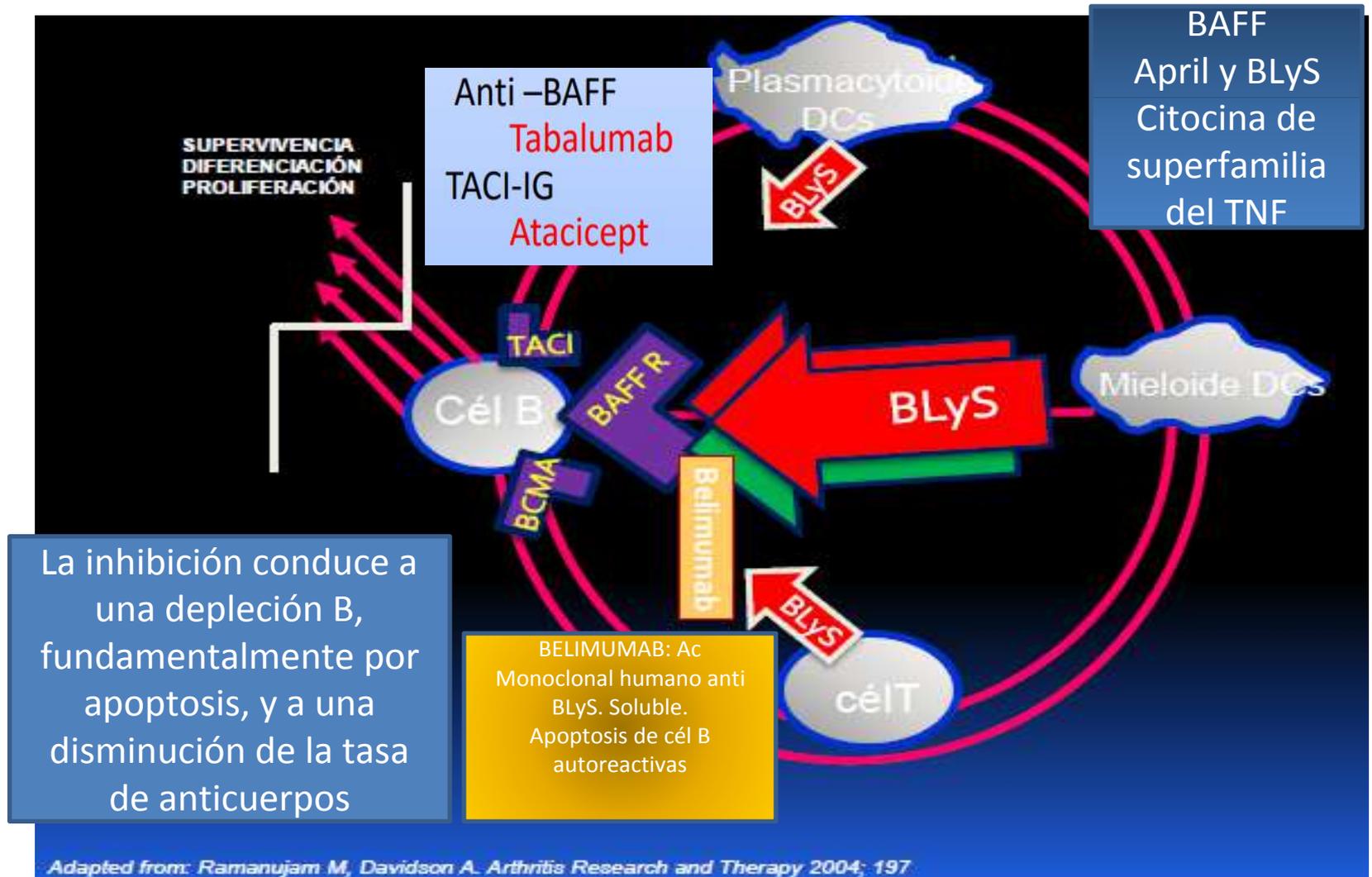
Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales



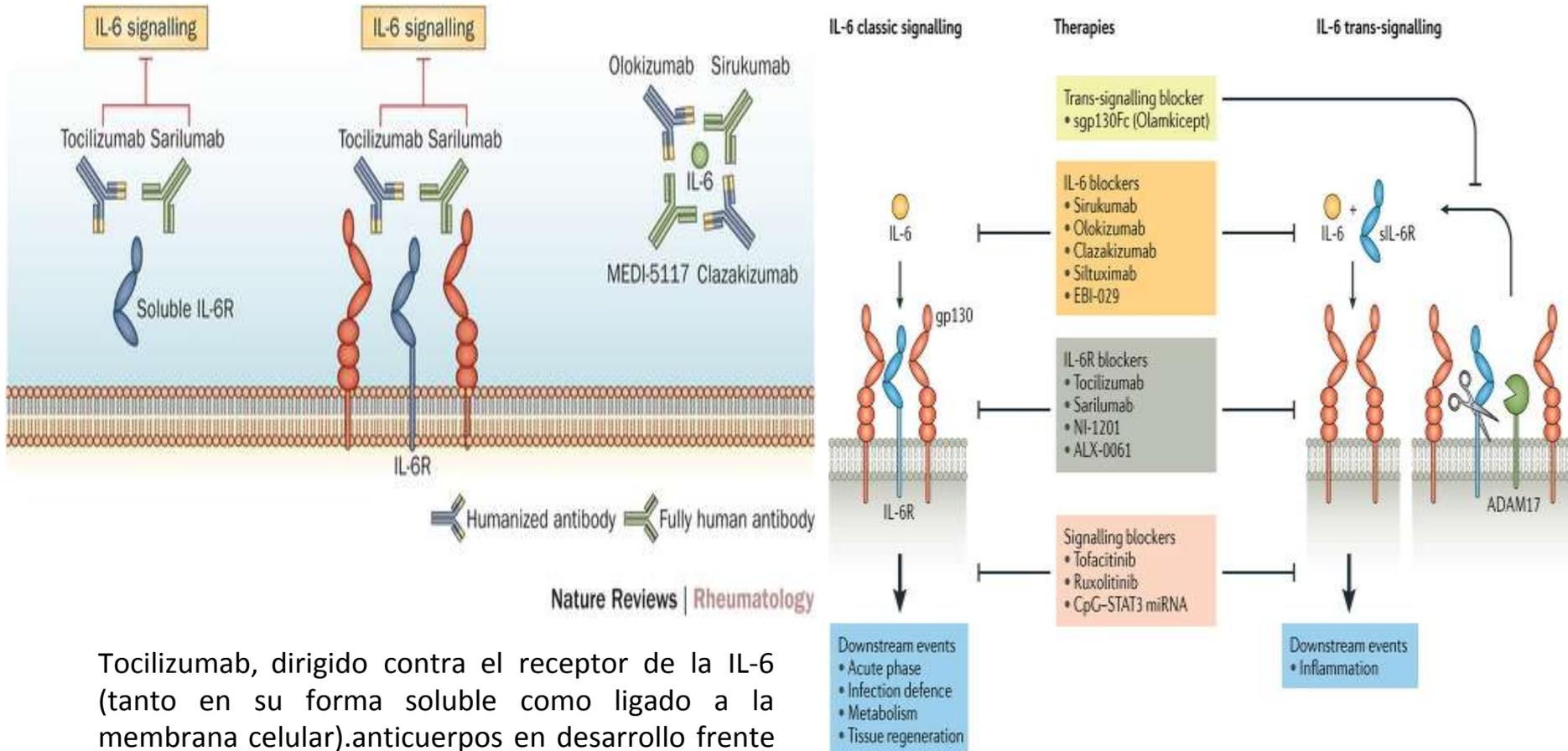
Tipos de Biológicos



Factores de diferenciación y supervivencia del Linfocito B



Terapias anti- IL 6



Tocilizumab, dirigido contra el receptor de la IL-6 (tanto en su forma soluble como ligado a la membrana celular). anticuerpos en desarrollo frente al receptor de la IL-6 como sarilumab, Directamente contra la citoquina : sirukumab, olokizumab y clazakizumab.

- INDICACIONES DE BIOLOGICOS



Utilidad de Biológicos

Ac monoclonales



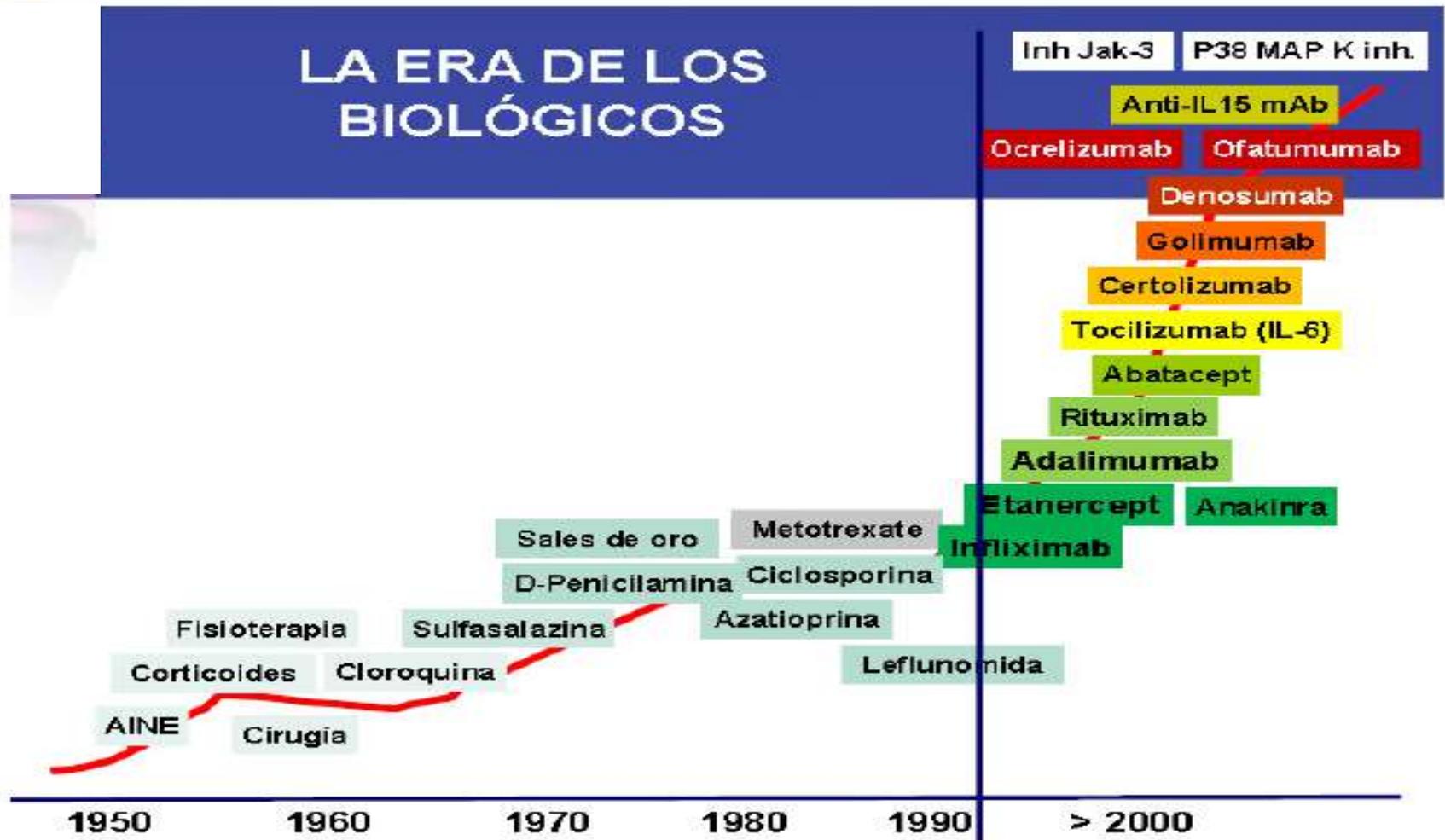
INMUNOTERAPIA
ANTITUMORAL
ESPECIFICA

TRATAMIENTO
ESPECIFICO
ENF. AUTOINMUNE

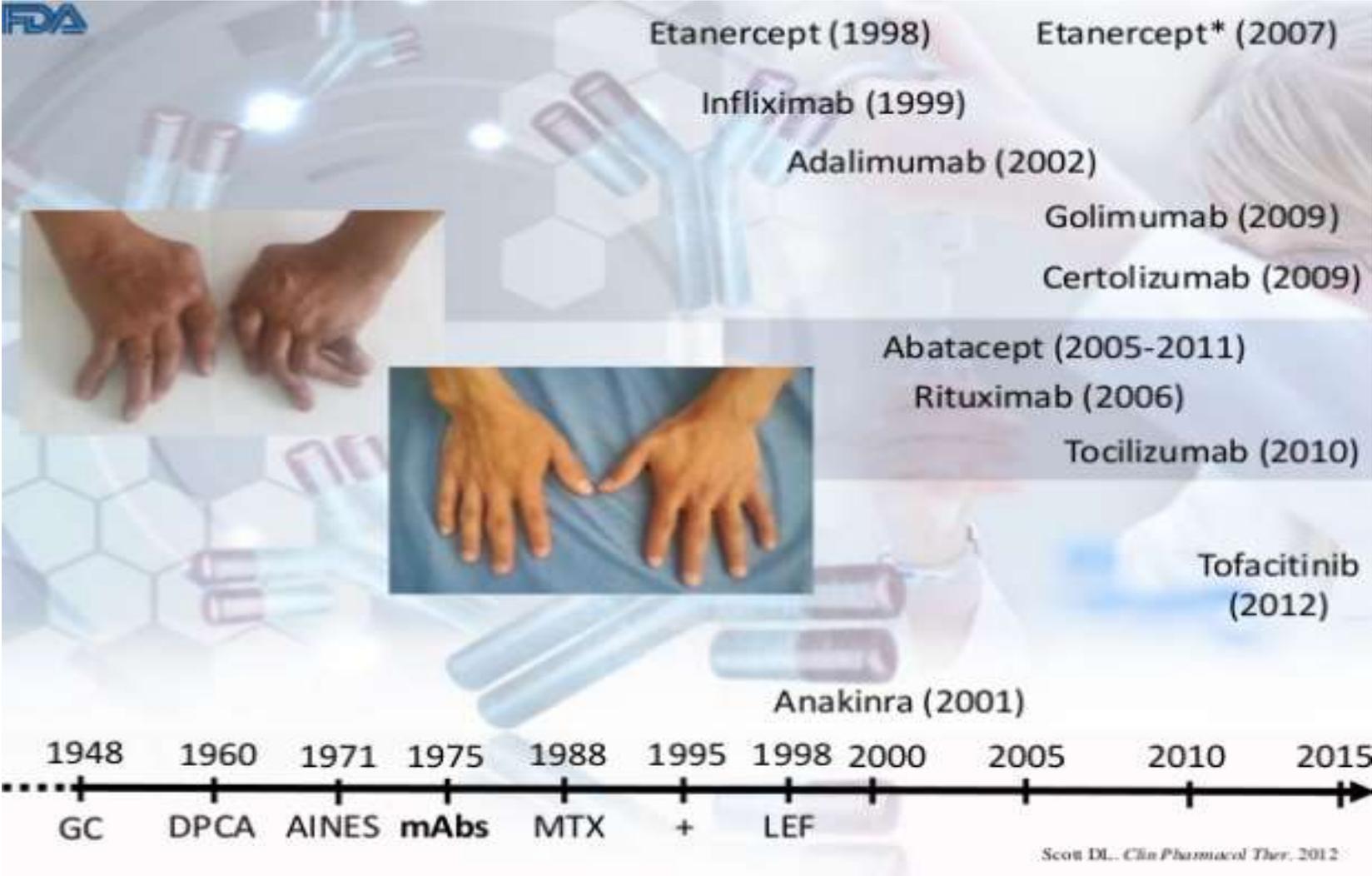
RECHAZO DE INJERTO
TRASPLANTADOS

LINFOMA NO HODKING
LLC

LA ERA DE LOS BIOLÓGICOS



La era de los Biológicos



Biológicos aprobados en Reumatología

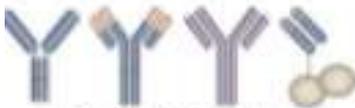
- CRITERIOS EXCLUSION**
- Infecciones
 - Embarazo y Lactancia
 - TBC
 - Esclerosis Múltiple
 - ICC III-IV
 - Patología oncológica

AR

SpA

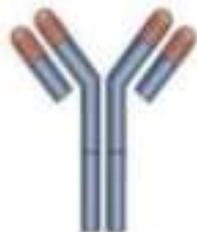
1 anti-TNF

Etanercept
Infliximab
Adalimumab
Golimumab
Certolizumab
pegol



2 anti-IL6

Tocilizumab



Arteritis de cel gigantes

3 Co-estimulación

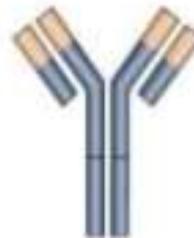
Abatacept



LES

4 anti-CD20

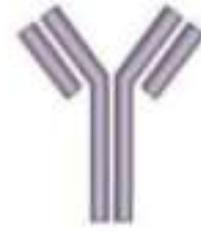
Rituximab



Vasculitis

5 anti-Blys

Belimumab



Biosimilar de Infliximab

Adaptado de: van Vollenhoven RF. *Nat Rev Rheumatol*. 2011

Enfermedades Autoinmunes

DIGESTIVO

- ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EC Y CU)

OFTALMOLOGÍA

- UVEITIS AUTOINMUNE

DERMATOLOGÍA

- PSORIÁSIS
- PÉNFIGO
- DERMATITIS ATÓPICA Y URTICARIA CRÓNICA
- LES

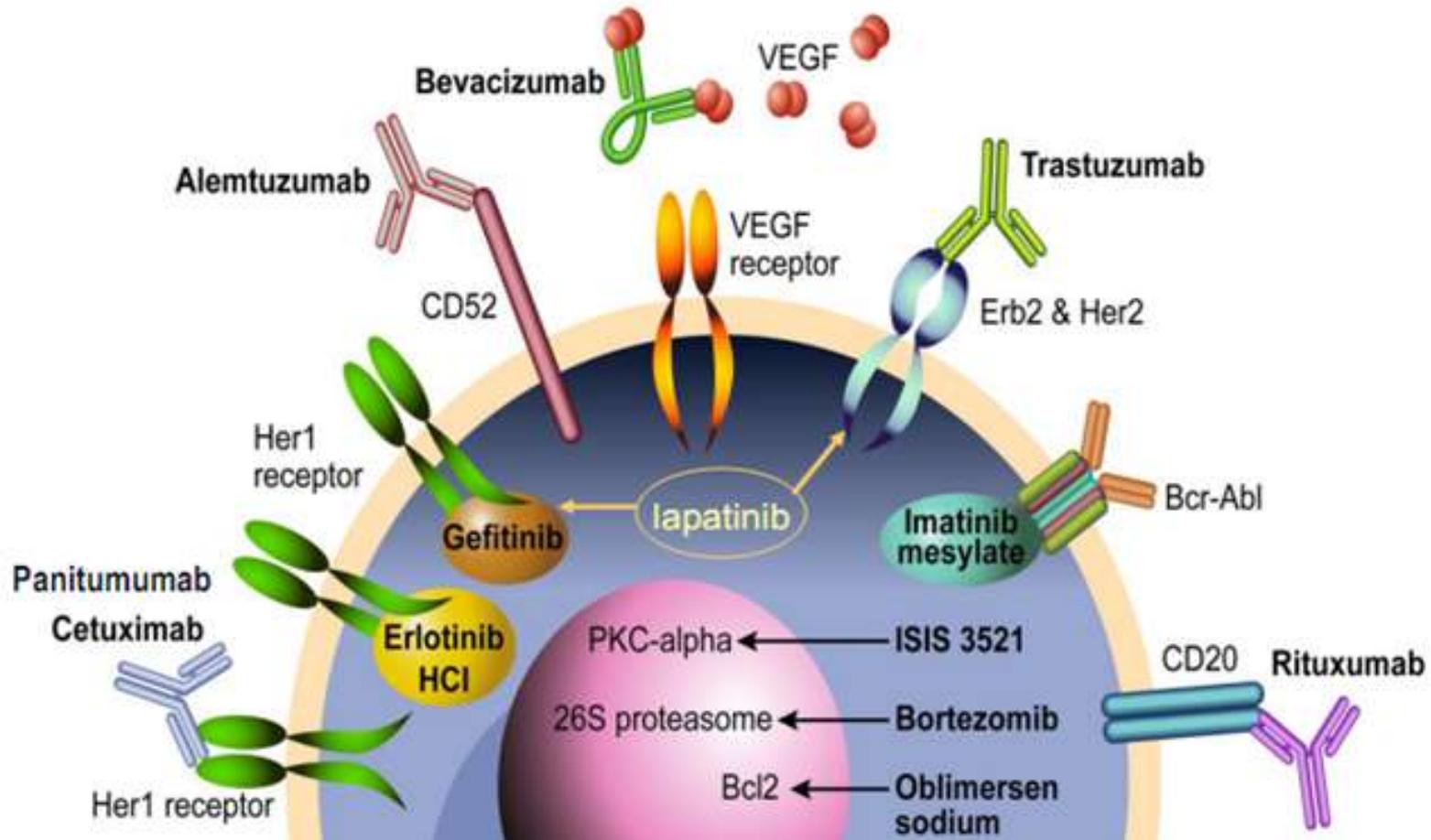
NEFROLOGÍA

- GLOMERULONEFRÍTIS AUTOINMUNES

OTRAS

- ASMA
- ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Tratamientos blanco-específicos en oncología



Aplicaciones en Oncología



RITUXIMAB (MABTHERA): anticuerpo monoclonal anti-CD20

- LINFOMA NO HODGKIN FOLICULAR

TRASTUZUMAB: anticuerpo monoclonal anti-HER2

- CÁNCER DE MAMA

ERLOTINIB: inhibidor tirosin-quinasa

- CÁNCER MICROCÍTICO DE PULMÓN

CETUXIMAB: anticuerpo monoclonal anti-HER1/EGFR

- CÁNCER COLORRECTAL

SUNITIB: inhibidor tirosin-quinasa

- CÁNCER CÉLULAS CLARAS RENALES

BORTEZOMIB: inhibidor reversible proteosoma 26S

- MIELOMA MÚLTIPLE

Daratunumab

Terapias Ac monoclonales



Anticuerpo monoclonal	Antígeno	Mecanismo de acción	Indicaciones
Abciximab	Glicoproteína GpIIb/IIIa	Inhibe la agregación plaquetaria	Antitrombótico en intervenciones coronarias y angioplásticas
Adalimumab	TNF-alfa	Inhibe el efecto proinflamatorio de TNF-alfa	Enfermedad de Crohn, Artritis reumatoide, Espondilitis anquilopoyética, Psoriasis
Alemtuzumab	CD52	ADCC (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), CDC	Leucemia linfocítica crónica B Vasculitis ANCA ,EM
Basiliximab	CD25	Inhibe la activación de linfocitos T mediada por CD25	Prevención del rechazo agudo en trasplante de riñón
Bevacizumab	VEGF-A	Inhibe el efecto proangiogénico del VEGF-A	Cáncer colorrectal
Cetuximab	EGFR	Bloquea la unión de EGF a su receptor en las células tumorales y su proliferación ADCC, CDC	Cáncer colorrectal
Daclizumab	CD25	Inhibe la activación de linfocitos T mediada por CD25	Prevención del rechazo agudo en trasplante de riñón
Denosumab	RANKL	Inhibición de los osteoclastos	Osteoporosis en mujeres posmenopausicas con alto riesgo de fracturas
Eculizumab		Bloquea el sistema del complemento, uniéndose a C5	Hemoglobinuria paroxística nocturna, Síndrome hemolítico urémico Miastenia gravis.

Edrecolomab	EpCAM, ADCC, CDC	Inhíbe receptores de factores de crecimiento	Cáncer colorrectal
Efalizumab	CD11a	Inhíbe la adhesión de linfocitos T al endotelio y su activación	Psoriasis, Retirado del mercado
Pirferidone⁵	CTGB	Inhíbe los niveles del factor de crecimiento de tejido conectivo	Fibrosis pulmonar
Gemtuzumab	CD33	Efecto citotóxico por daño al ADN y apoptosis	Leucemia mieloide aguda
Ibritumomab	CD20	Radioterapia, ADCC, CDC, apoptosis	Linfoma no Hodgkin
Idarucizumab	Dabigatrán	Revierde en minutos la anticoagulación producida por dabigatrán	Detiene hemorragias
Infliximab	TNF-alfa	Inhíbe el efecto proinflamatorio de TNF-alfa	Enfermedad de Crohn, Artritis reumatoide, Espondilitis anquilopoyética, Psoriasis
Ipilimumab	CTLA4	Inhíbe control de actividad de linfocito T	Melanoma metastásico
Muromonab	CD3	Inmunosupresor; anergia y apoptosis de linfocitos T tras su activación	Tratamiento del rechazo agudo en trasplante
Ofatumumab	CD20	Produce apoptosis	Leucemia linfática crónica, Linfoma no Hodgkin folicular, artritis reumatoide y esclerosis múltiple
Omalizumab	IgE	Disminuye los niveles de IgE en circulación, bloquea la unión a sus receptores	Asma de origen alérgico
Palivizumab	VSR proteína F	Inmunoterapia pasiva	Profilaxis enfermedad virus sincitial respiratorio en niños
Ranibizumab	VEGF	Inhíbe el efecto proangiogénico del VEGF	Degeneración macular asociada a la edad de tipo exudativo
Rituximab	CD20, ADCC, CDC	Produce apoptosis	Linfoma no Hodgkin, Leucemia linfática crónica AR, LES
Tositumomab	CD20	Radioterapia, ADCC, CDC, muerte dependiente de lisosomas y adhesión homotípica, no apoptótica ni autofágica	Linfoma no Hodgkin
Trastuzumab	ErbB2/neu	Inhíbe la proliferación de células tumorales mediada por ErbB2 y ADCC	Cáncer de mama metastásico
Ublituximab	CD20	Produce apoptosis	Linfoma no Hodgkin, Leucemia linfática crónica

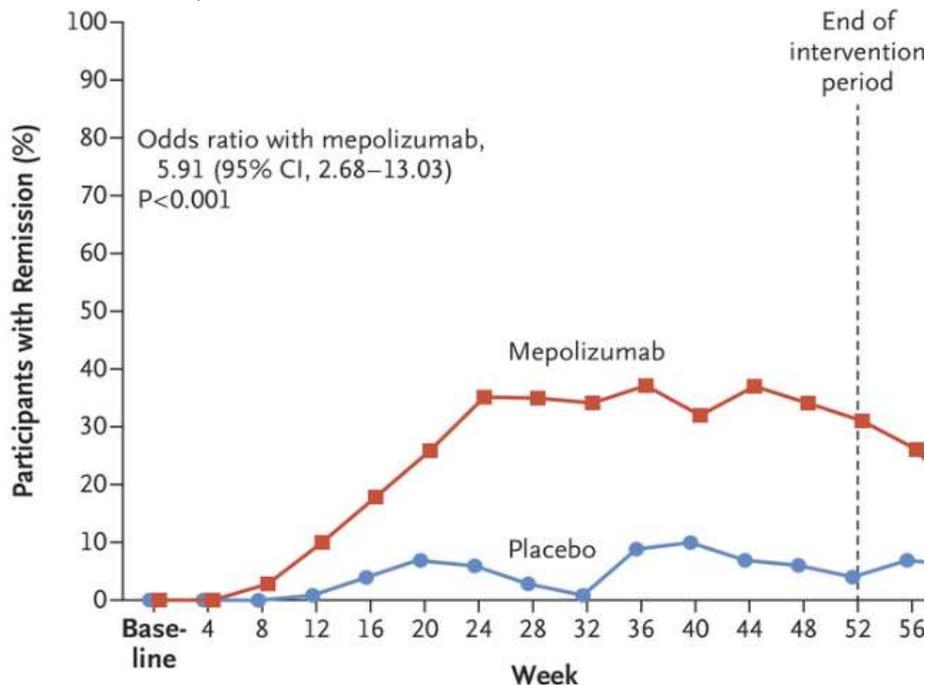


ARTÍCULO ORIGINAL

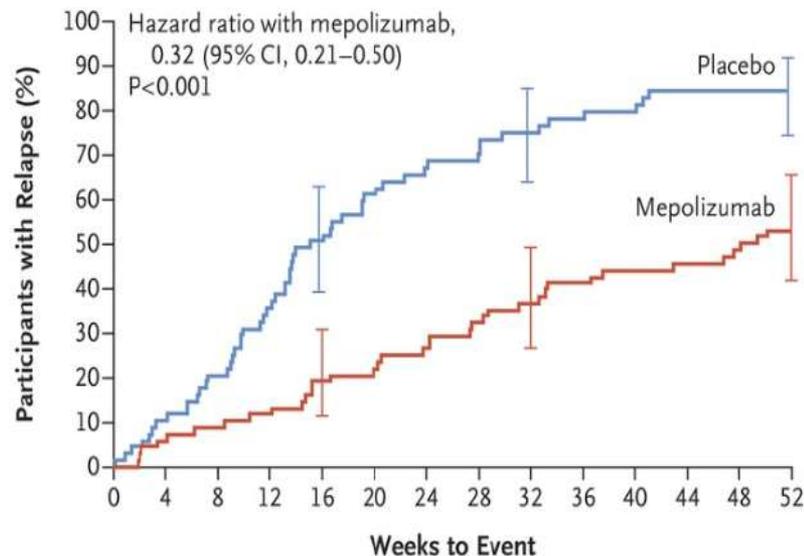
Mepolizumab o Placebo para la granulomatosis eosinofílica con poliangitis

Michael E. Wechsler, MD, Praveen Akuthota, MD, David Jayne, F.Med.Sci., Paneez Khoury, MD, MHS, Amy Klion, MD, Carol A. Langford, MD, MHS, Peter A. Merkel, MD, MPH, Frank Moosig, MD, Ulrich Specks, MD, Maria C. Cid, MD, Raashid Luqmani, DM, Judith Brown, Ph.D., et al., para el equipo de estudio EGPA Mepolizumab *

A Remission 300 mg. de mepolizumab(Nucala) o placebo, administrados por vía subcutánea cada 4 semanas

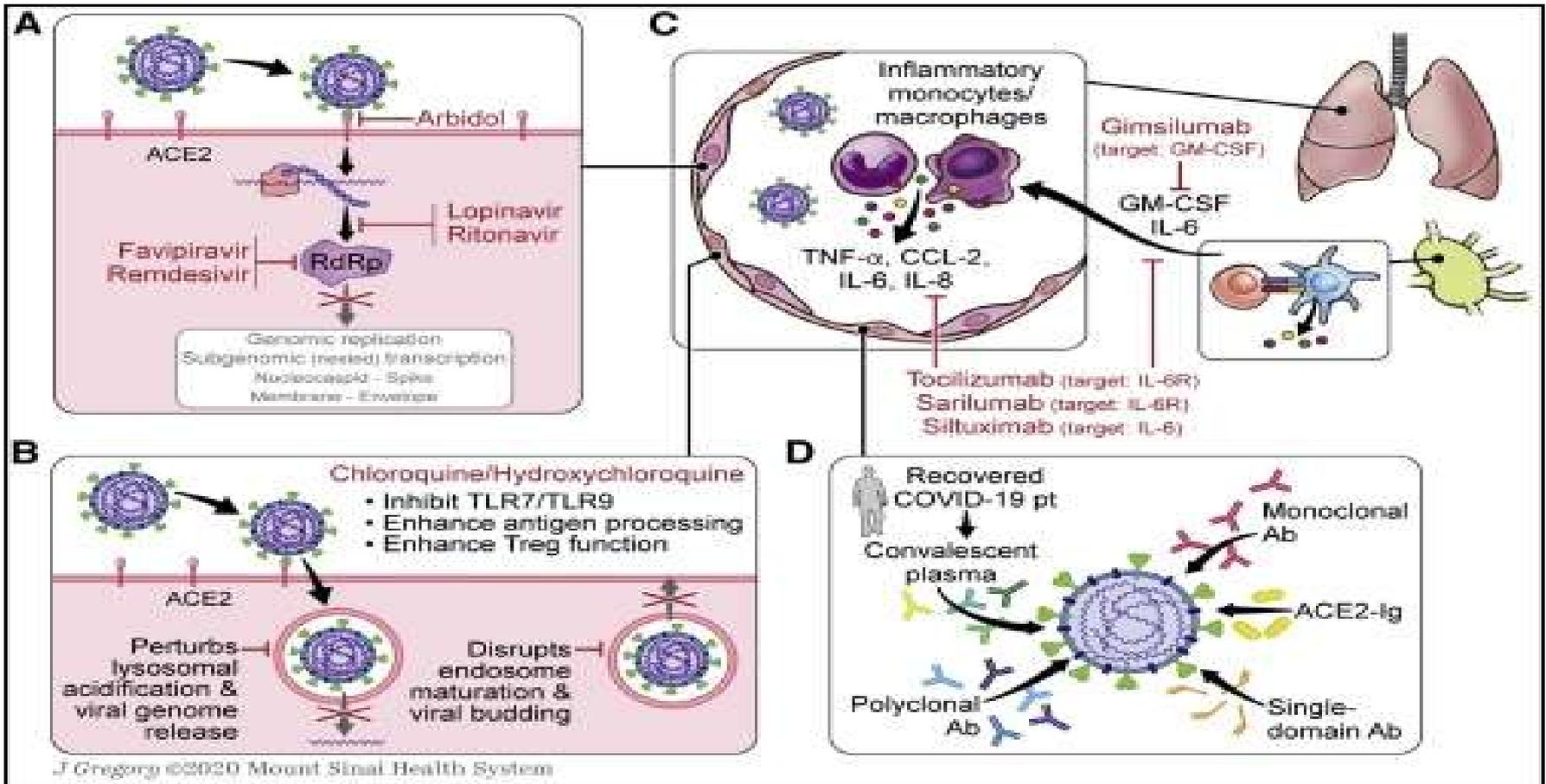


B Relapse



No. at Risk

Placebo	68	33	16	9
Mepolizumab	68	55	43	25



Monoclonales y covid



2. FÁRMACOS EMPLEADOS Y EN ESTUDIO

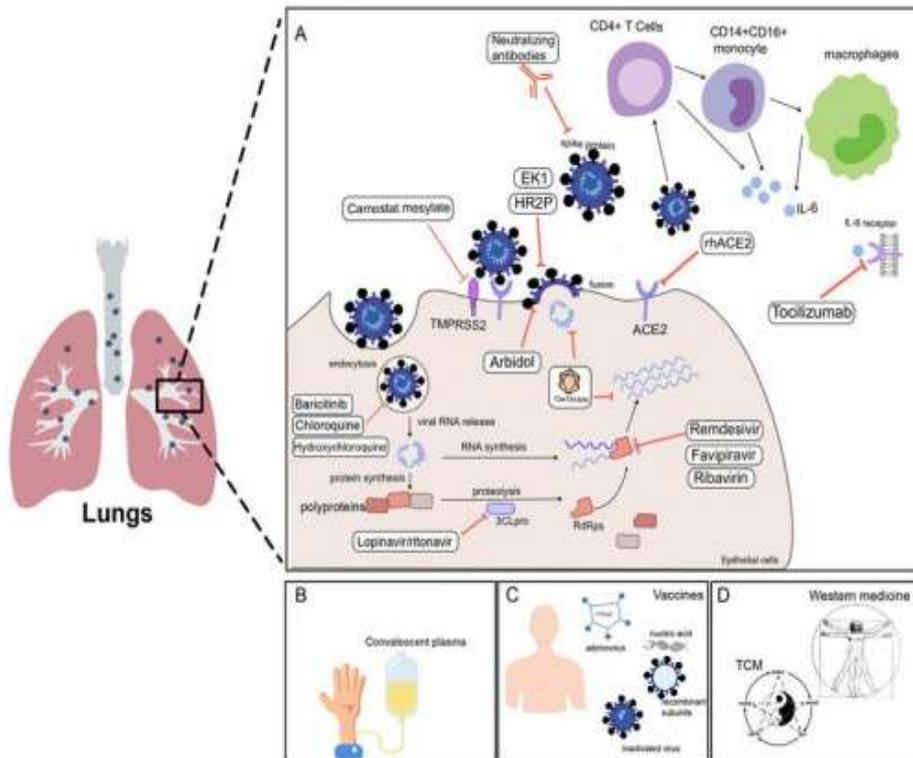


Imagen 3. Tomada de Updated approaches against SARS-CoV-2. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Mar 2020, AAC.00483-20; DOI: 10.1128/AAC.00483

Los tratamientos empleados hasta el momento se dirigen contra distintas dianas. A grandes rasgos, podemos decir que:

Los **antivirales** actúan a nivel de la replicación viral: impidiendo su unión al receptor ACE2 celular y , dentro de la célula, impidiendo l utilización de su maquinaria para sintetizar nuevas proteínas y RNA virales.

Los **anticuerpos monoclonales** actúan a nivel extracelular, impidiendo la entrada del virus en el interior de las mismas (impidiendo su unión a ACE2).

Los **inhibidores de la respuesta inflamatoria** actúan neutralizando los efectos desencadenados por el coronavirus sobre el sistema inmune vía la cascada de citoquinas, llegando incluso a una situación de hiperinflamación conocida como tormenta de citoquinas (o síndrome de liberación de citoquinas), responsable en última instancia del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SARS en inglés).

El **plasma** de pacientes convalecientes actúa tanto directamente sobre el virus neutralizándolo por inmunidad inmediata como indirectamente impidiendo su unión a los receptores ACE2, al igual que las **vacunas** (Tabla 4), que además generarían una respuesta inmunológica duradera.



Efectos secundarios

- Reacciones en lugar de inyección: eritema, prurito, dolor
- Reacciones por infusiones:
 - Agudas: mejoran disminuyendo la velocidad de infusión
 - Retardadas: enfermedad del suero, rash , artralgias, fatiga, fiebre (premeditación)
- Infecciones: graves y oportunistas
- Enfermedades linfoproliferativas: linfomas?
- Enfermedades desmielinizantes: exacerbación o aumento incidencia de EM, neuritis óptica
- Alteraciones hematológicas
- Insuficiencia Cardíaca :incremento de descompensaciones , aumento de mortalidad
- Formación de anticuerpos y autoinmunidad: Cuadros similares al lupus

Precauciones a seguir en los pacientes en tratamiento con terapia biológica

- Consideraciones sobre la Vacunación
- Vigilancia de la aparición de infecciones, citopenia grave y cáncer.
- Exclusión de la existencia de tuberculosis activa o latente
- Test de embarazo
- Evaluar focos odontológicos
- Contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva moderada o grave(anti TNF) Consulta cardiológica
- Vigilancia de aparición de enfermedad desmielinizante.
- Solicitar ANA, DNA Inmunoglobulinas .Descartar LES
- Solicitar Serologías VHB, VHC y HIV

• **VIH:** la terapia biológica se permite en pacientes con **CD4 >200 mm3**
+ **CV <60000** copias y sin infecciones concomitantes



Caso Clínico

- Paciente femenina de 45 años , con artritis reumatoide tratada con MTX a 20 mg/ semanales y mala evolución. El reumatólogo decide iniciar una terapia biológica con Adalimumab 40 mg SC cada 14 días en las próximas 2 semanas. Tiene programado un viaje a Brasil . Usted es el medico de cabecera y la paciente le pregunta si es aconsejable vacunarse y si es así que vacunas debe aplicarse :
- 1) Indica vacuna antigripal, antineumocócica y que no viaje a Brasil
- 2) Indica vacuna antigripal , antineumocócica, triple viral
- 3) Indica vacuna antigripal, antineumocócica , fiebre amarilla
- 4) Le dice que NO debe vacunarse con este tipo de terapias

Caso Clínico

Paciente femenina de 45 años , con artritis reumatoide tratada con MTX a 20 mg/ semanales y mala evolución. El reumatólogo decide iniciar una terapia biológica con Adalimumab 40 mg SC cada 14 días en las próximas 2 semanas. Tiene programado un viaje a Brasil . Usted es el medico de cabecera y la paciente le pregunta si es aconsejable vacunarse y si es así que vacunas debe aplicarse :

- **1) Indica vacuna antigripal, antineumocócica y que no viaje a Brasil**
- 2) Indica vacuna antigripal , antineumocócica, triple viral
- 3) Indica vacuna antigripal, antineumocócica , fiebre amarilla
- 4) Le dice que NO debe vacunarse con este tipo de terapias

Recomendación de Vacunas

Vacuna	Pauta de vacunación	Recomendación
Difteria y tétanos	3 dosis: 0, 1, 12 m. Recuerdo cada 10 años	Todos los adultos
Gripe	Anual	Recomendada
Neumococo	23-valente cada 3-5 años 13-valente: dosis única	Recomendada
Hepatitis B	Meses 0, 1 y 6	Recomendada
VPH	Meses 0, 1 y 6	Mujeres <25 años
Meningococo C	Cada 3, 5 años	Hipoesplenismo o inmunodepresión
Haemophilus influenza B	Una dosis	Hipoesplenismo, inmunodepresión o comorbilidad

VACUNAS NO RECOMENDADAS (MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS)

Vacuna	Recomendaciones
Varicela y Herpes Zóster	Permitida por algunas sociedades previamente al tratamiento inmunosupresor
Triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis)	Permitida en pacientes VIH en riesgo y con buen nivel de linfocitos CD4
Polio oral	Contraindicada, en casos especiales se podría usar la vacuna parenteral
Fiebre tifoidea oral	Para viajes a zonas de riesgo se podría usar la vacuna de polisacáridos parenteral
Fiebre amarilla	Obligatoria par viajar a ciertos países de África y América del sur. Contraindicada durante el tratamiento biológico

Riesgos de Infección

Plan de vacunas

Riesgos de infección / mantenimiento del riesgo

- Regla general: 3-4 semanas antes y 3 meses después del tto. inmunosupresor no vacunas vivas.
- Efecto inmunosupresor de los corticoides para vacunas vivas = 1 mes Rahier JF Rheumatology 2010
- Vacunas vivas en tto biológicos
 - 5-6 semividas del fármaco (\pm 3 meses)
 - Adalimumab 10-20 días
 - Ustekinumab 21 días
 - Certolizumab 14 días

Protocolos de vacunación Sociedades

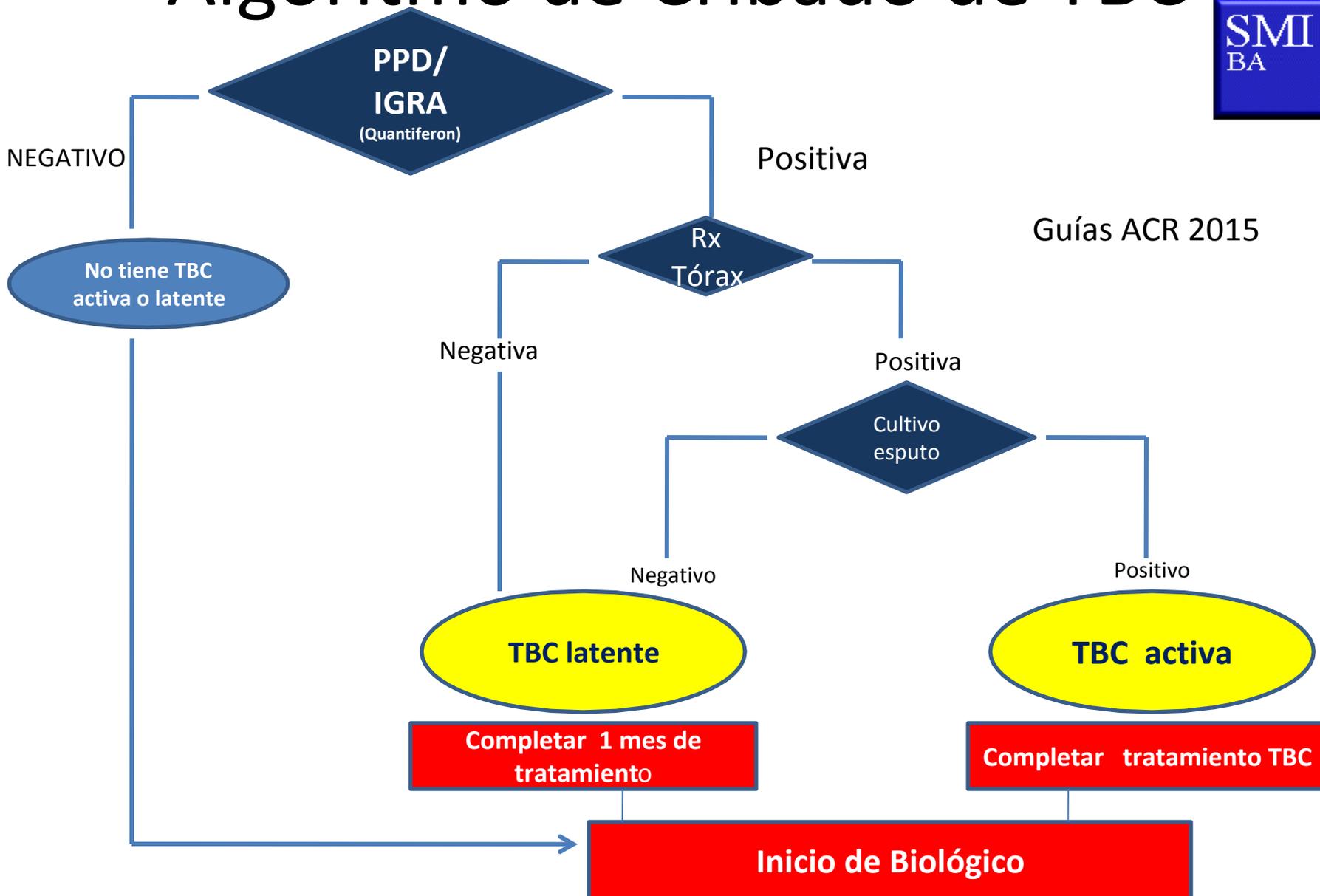
- Previo a tto. biológico:
 - Actualización calendario vacunal
 - Obligatorias: gripe y neumococo
 - Recomendable: hepatitis B. VPH si indicación. Varicela
- Durante tto. biológico:
 - Gripe anual
 - Repetir neumococo a los 5 años si indicación
 - No vacunas gérmenes vivos

Antes

de iniciar el tratamiento con terapias Biológicas

- Excluir TB activa o contacto reciente con pacientes con TB
- Investigar la posibilidad de infección tuberculosis latente
- Instruir del riesgo de la exposición a pacientes con TB activa
 - Historia clínica (antecedentes de TB, contactos recientes con pacientes con TB)
 - Rx Tórax
 - Prueba cutánea de la tuberculina o IGRA (QuantiFERON)

Algoritmo de Cribado de TBC



LA EMA aprueba certolizumab pegol para embarazadas y lactantes

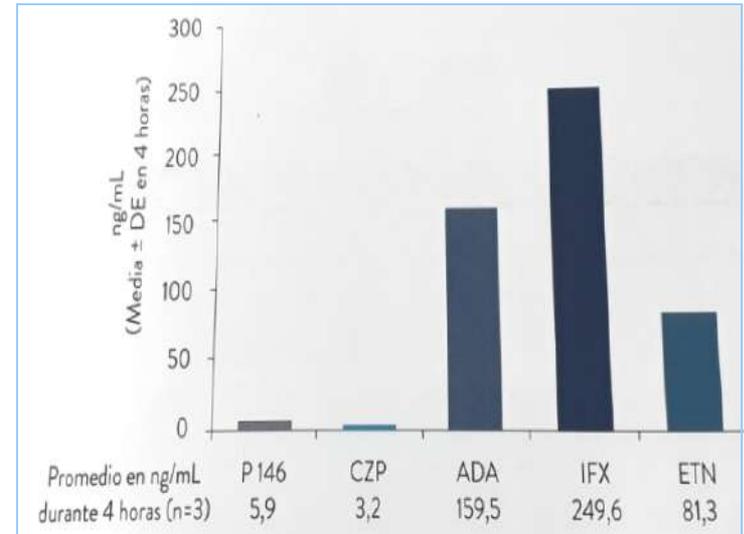


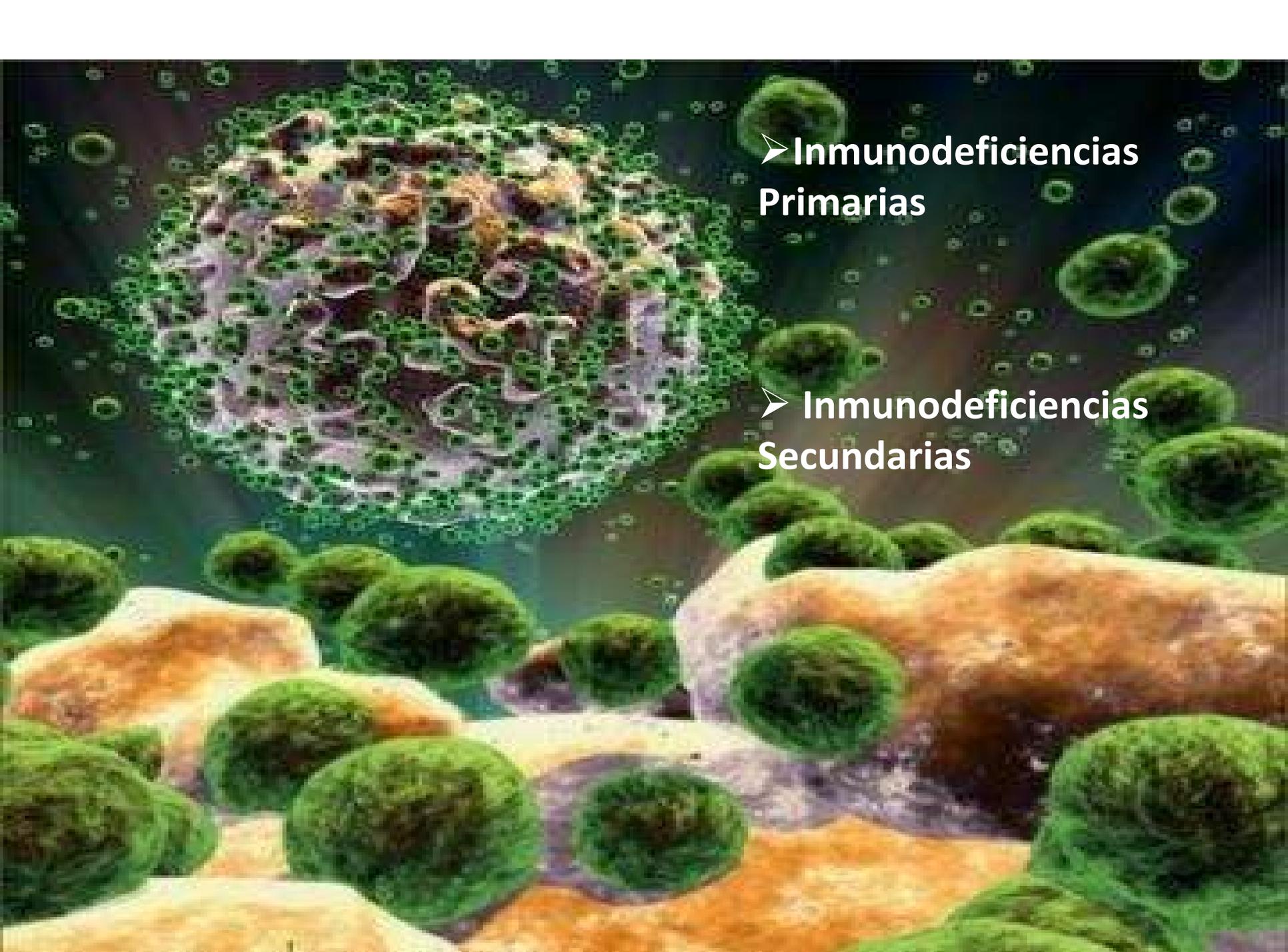
■ Es el primer biológico para mujeres con artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica



Estudio CRIB: El CZP carece de la fracción Fc de la IgG. Esta está constituido por la fracción Fab unido a polietilenglicol. En modelos in vitro, el pasaje transplacentario es nulo. Los agentes biológicos ingresan a circulación fetal por endocitosis y su transporte es mediado por receptor neonatal Fc (FcRn)

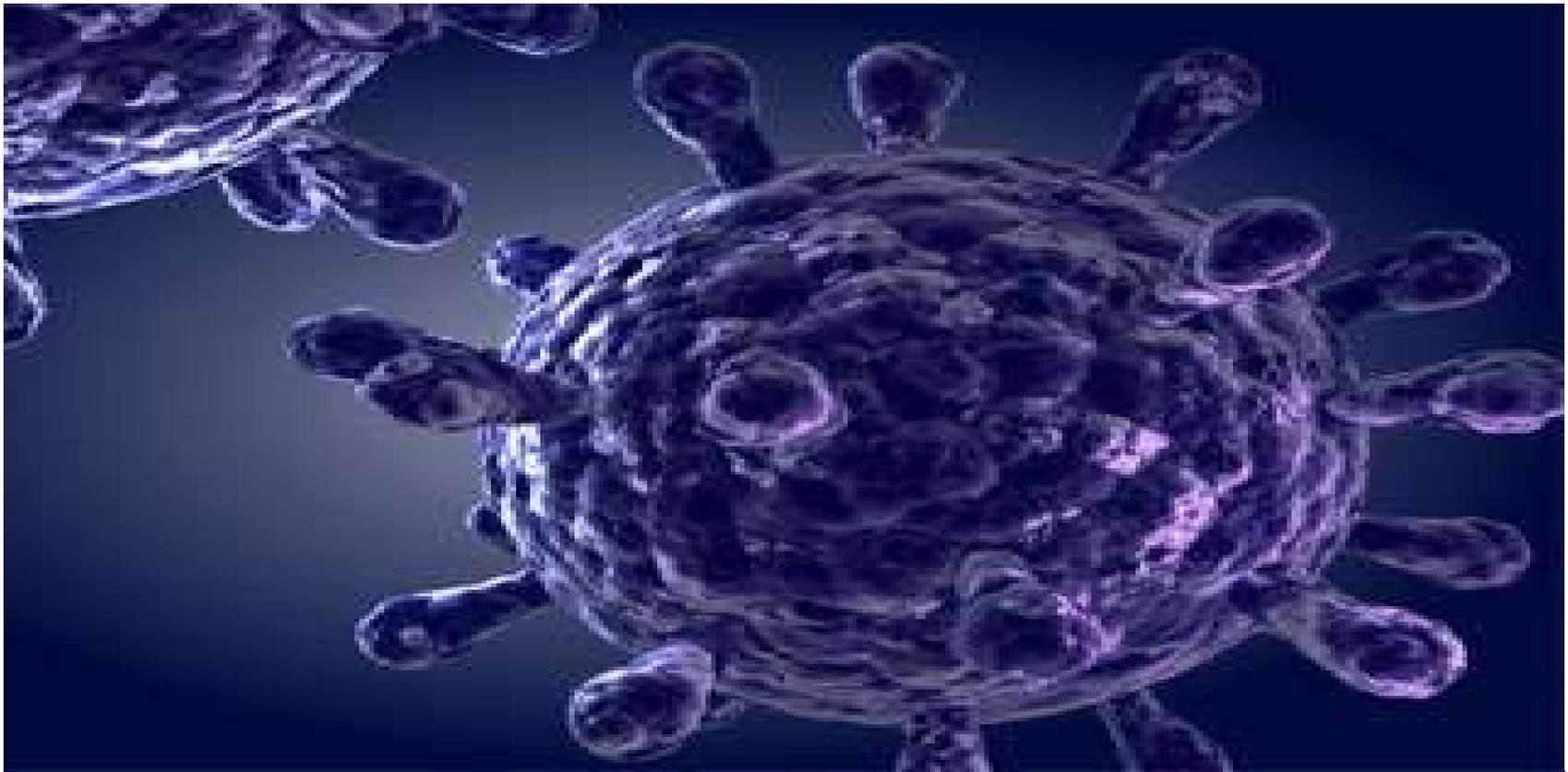
DE: desviación estándar; CZP: certolizumab pegol; ADA: adalimumab; IFX: infliximab; ETN: etanercept. Basado en Baker T, et al. EULAR 2013. Poster FRI0162.



A microscopic image showing a large, spherical cluster of cells with a textured, purple and green surface. The background is dark with many smaller, green, spherical cells. In the foreground, there are larger, irregularly shaped cells in shades of orange and yellow, some with green spherical structures attached to them.

➤ **Inmunodeficiencias
Primarias**

➤ **Inmunodeficiencias
Secundarias**



Inmunodeficiencias:

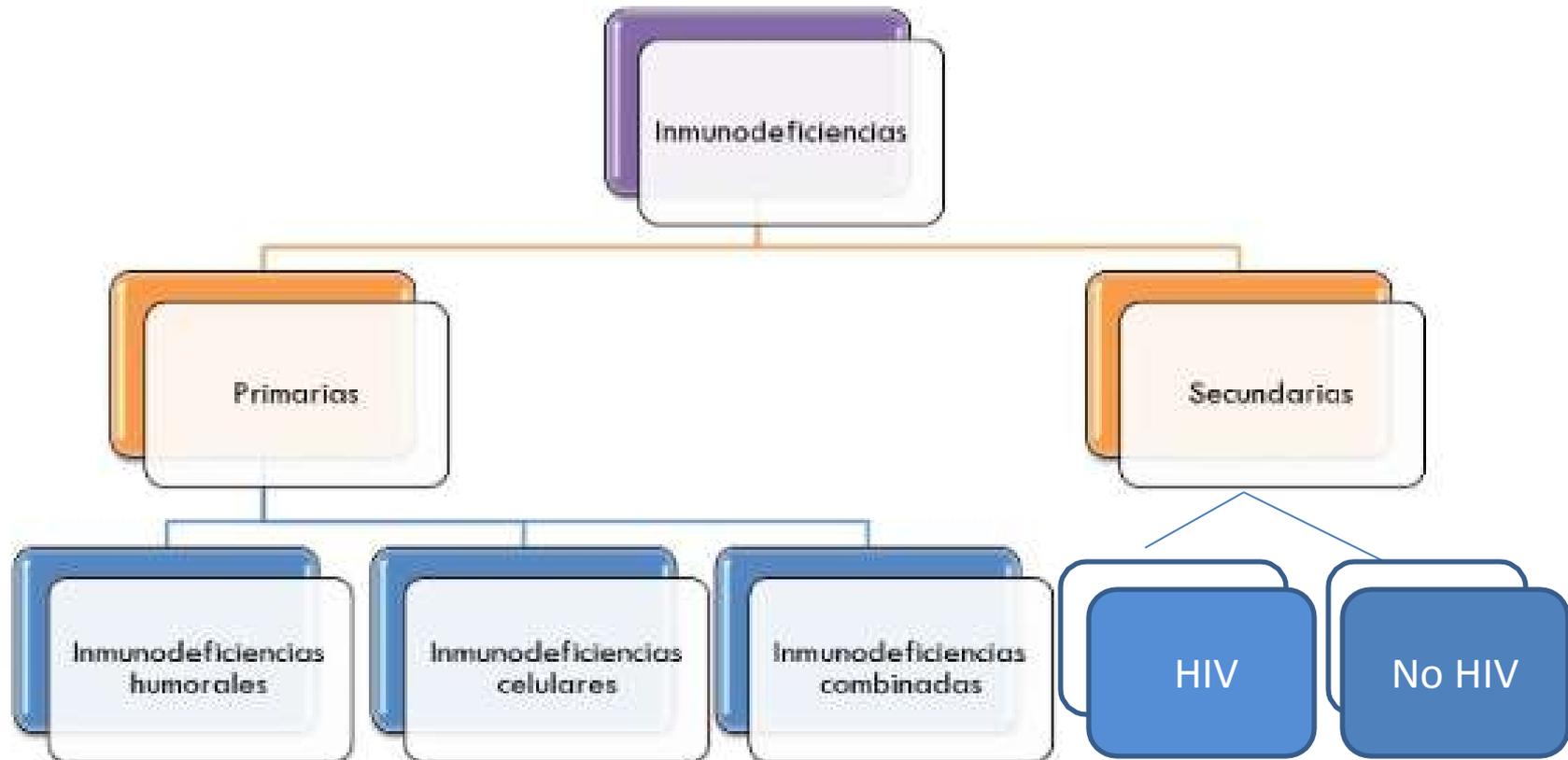
Grupo de enfermedades heterogéneas generadas por una

Deficiencia cuantitativa y /o funcional

de la respuesta inmune (innata y/o adaptativa)

Se clasifican en dos grupos:

- **Primarias**
- **Secundarias**



ID Secundarias

Se presentan como consecuencia de otra enfermedad: infección, desnutrición, cáncer, enfermedades autoinmunes, metabólica o el uso de terapia inmunosupresora

Mecanismo:

Perdida o ↓ de Ig o C' (Síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, grandes quemados, sepsis)

Neutropenias

Alteraciones del linfocito T en tumores

CAUSAS DE INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA

Deficiencias nutritivas

Alteraciones metabólicas

Uso de inmunosupresores

Infecciones

Tumores/enfermedad hematológica

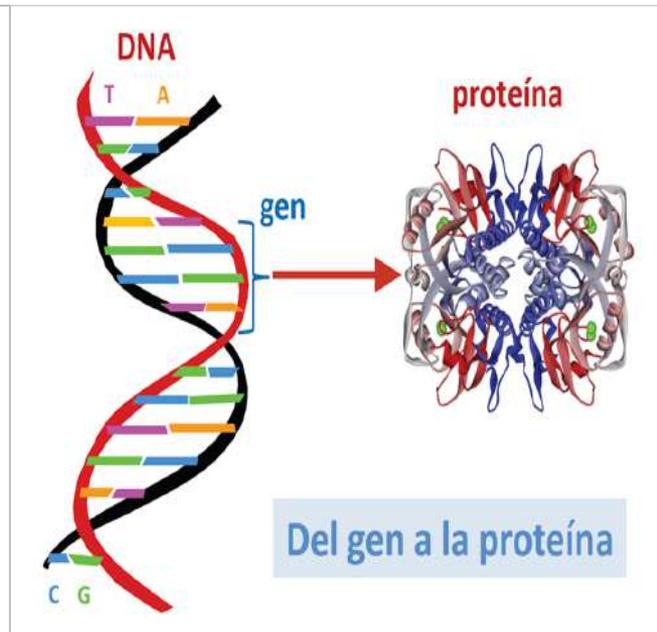
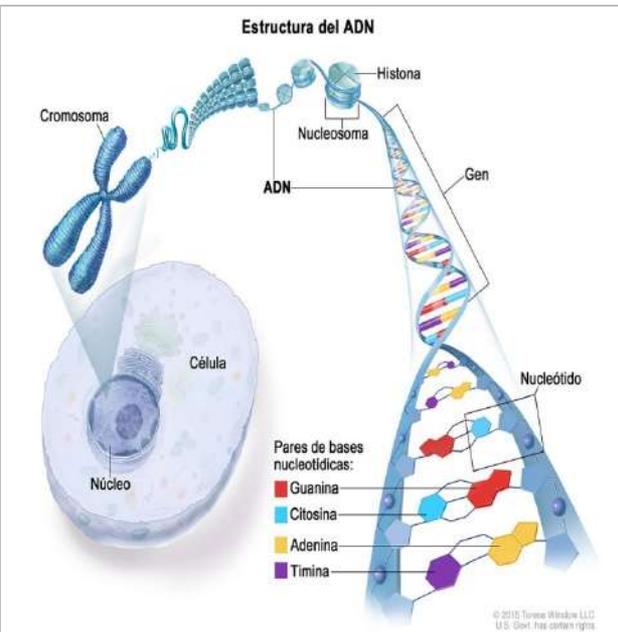
Quirúrgicas y traumáticas

Enfermedades autoinmunes

INMUNODEFICIENCIAS Primarias

ENFERMEDADES QUE RESULTAN DE DEFECTOS PRIMARIOS DEL SISTEMA INMUNE

- ✓ Más de 360 **entidades** bien definidas, monogénicas
- ✓ Unos **350 genes** involucrados
- ✓ La gran mayoría enfermedades **hereditarias**



FORMA DE TRANSMISIÓN

Transmitido genéticamente

Ligado a X

Autosómico recesivo

Autosómico dominante

Esporádico

ID Primarias

Existe un defecto intrínseco en uno o más componentes del sistema inmune.



Las **Inmunodeficiencias Primarias** se clasifican de acuerdo con la **respuesta inmune afectada**

RESPUESTA INMUNE AFECTADA
Deficiencia humoral déficit LB
Deficiencia Celular
Deficiencia combinada
Deficiencia fagocítica
Deficiencia de complemento

El signo clínico característico en los enfermos con inmunodeficiencia
Son las **infecciones**



Agente infeccioso	Localización de la infección	Defecto inmunológico
Bacterias encapsuladas y enterovirus	Diarreas y trastornos de vías respiratorias	Deficiencia humoral
Agentes oportunistas, hongos, virus y Pneumocystis	Infecciones de vías respiratorias	Deficiencia celular
Neisseria	Infecciones de vías respiratorias y SNC	Deficiencia de complemento
Staphylococcus y Pseudomonas	Infecciones de la piel	Defectos fagocíticos

CANDIDIASIS ESOFAGICA

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN ADULTO (IDP)

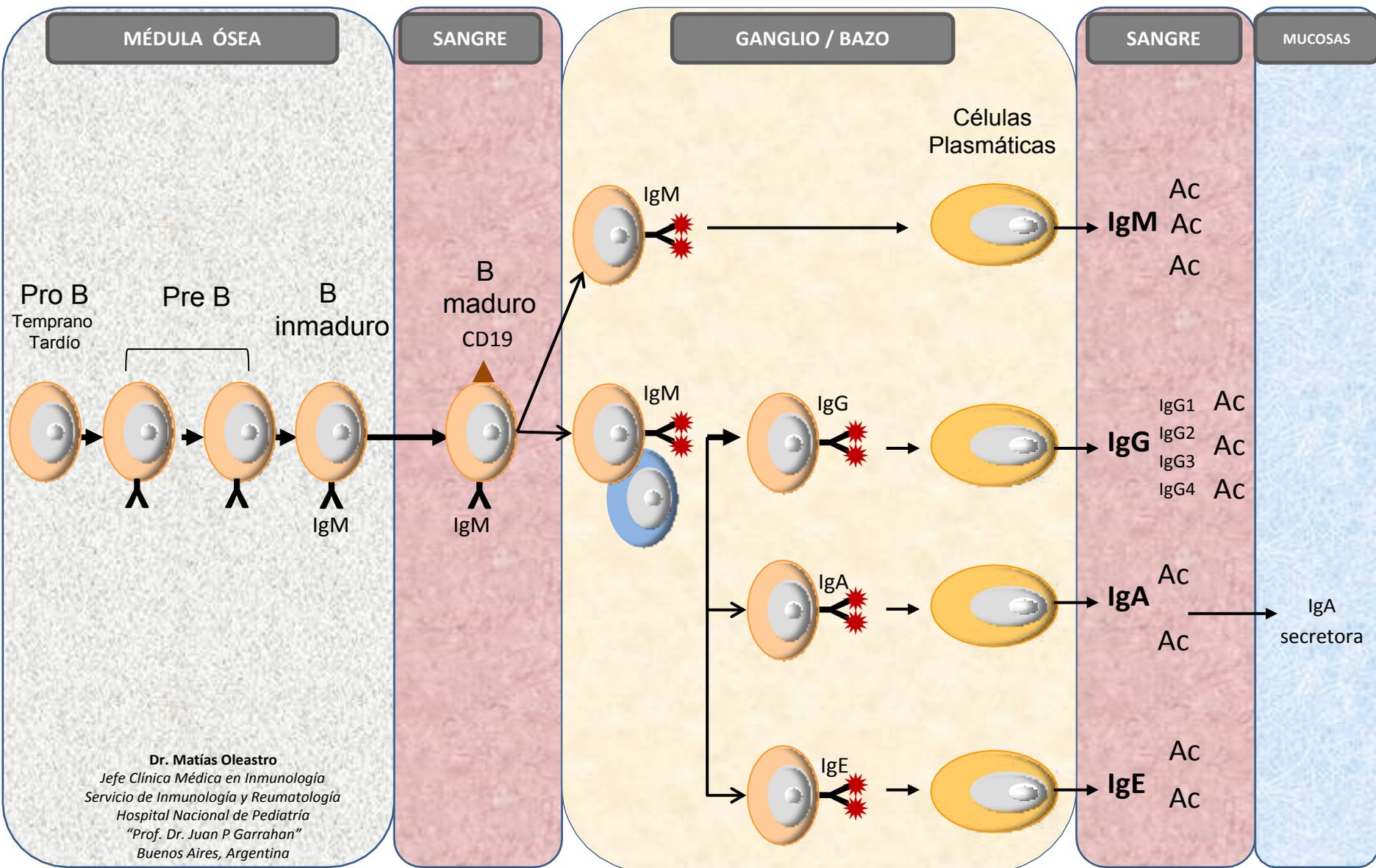
Porque pensar en ellas:

- Son entidades más de niños pero un grupo se da en adultos jóvenes, adolescentes
- Por el avance en el diagnóstico y tratamiento, pacientes con IDP pueden llegar a vida adulta

- 1- Defecto de diferenciación del Linf B y producción de Ac: Deficiencia de Ig A, G
- 2- Deficiencia de Complemento de vía clásica o alterna (infecciones por Neisseria)
- 3- Defectos monogénicos de IL 12, IFN gamma en infecciones por micobacterias
- 4- Polimorfismos genéticos en inmunidad innata

Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos

Inmunidad mediada por Linfocitos B



Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos

Entidades

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

Varón o mujer en la 2 a 4 década

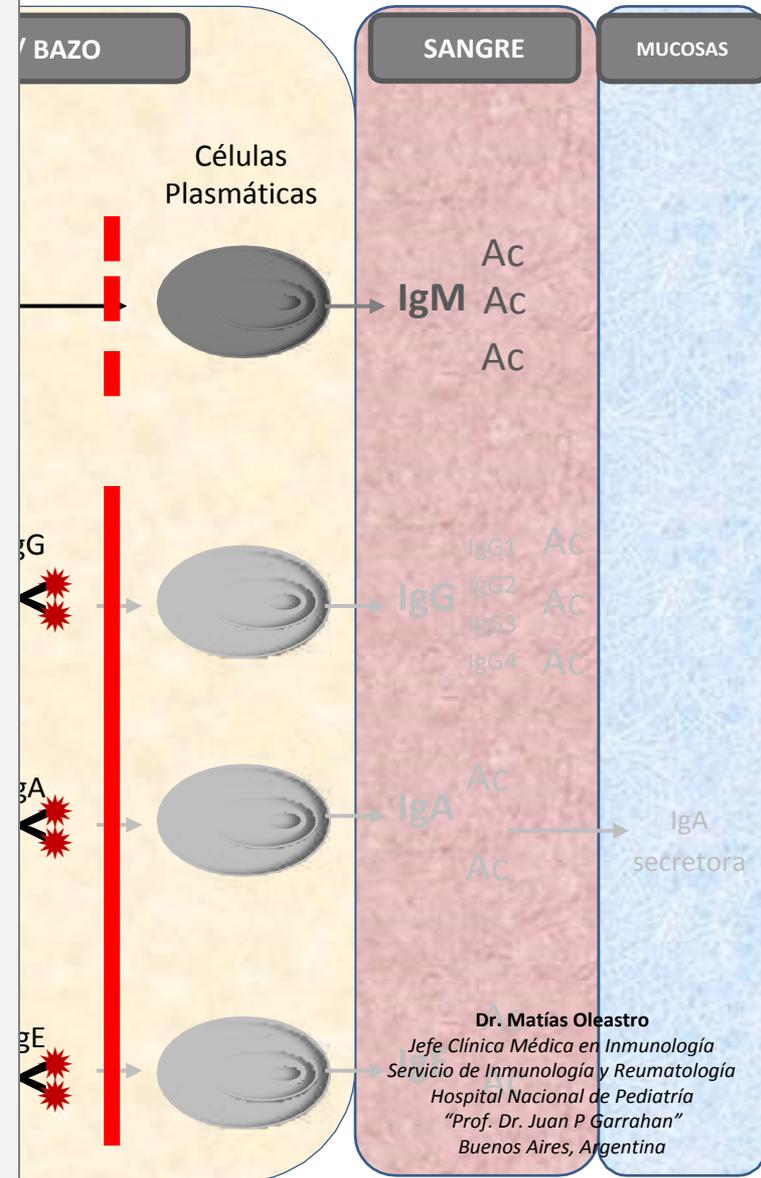
Otitis, sinusitis, bronquitis, neumonías a repetición

± Autoinmunidad, inflamación, linfoproliferación

- IgG: Menor a 2 DS para la edad
- IgA: Marcado descenso o ausencia
- IgM: Valores variables (N o descendidos)
- N° Linfocitos B (CD19) mayores del 2 %
- Ausencia de anticuerpos
- Disminución linfocitos M memoria (CD27+)

Exclusión de otras posibles causas de hipoy

- ✓ Sin defecto molecular identificado
- ✓ Con defecto molecular: Enfermdad tipo IDCV



Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos

Manifestaciones clínicas

Infecciones De la vía aérea

Conjuntivitis
OMA
Sinusitis
Bronquitis
Neumonía

St pneumoniae
H influenzae
Moraxella catarrhalis
St aureus
Mycoplasma pneumoniae



Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos

Manifestaciones clínicas

Infecciones De la vía aérea

Conjuntivitis
OMA
Sinusitis
Bronquitis
Neumonía

St pneumoniae

H influenzae

Moraxella catarralis

St aureus

Mycoplasma pneumoniae

Otras infecciones

Bacteriemias
Meningoencefalitis
Sepsis

St pneumoniae

H influenzae

St aureus

Giardiasis

INFLAMACIÓN

Artritis / ARJ
Enf. Infl Intestinal
Enf Infl Pulmonar

AUTOINMUNIDAD

Citopenias hemáticas
Enfermedad Celíaca
Vitiligo – Alopecia totalis

LINFOPROLIFERACIÓN

Leucemias
Linfomas
Carcinomas

Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos

Deficiencia de IG A

MÉDULA ÓSEA

SANGRE

GANGLIO / BAZO

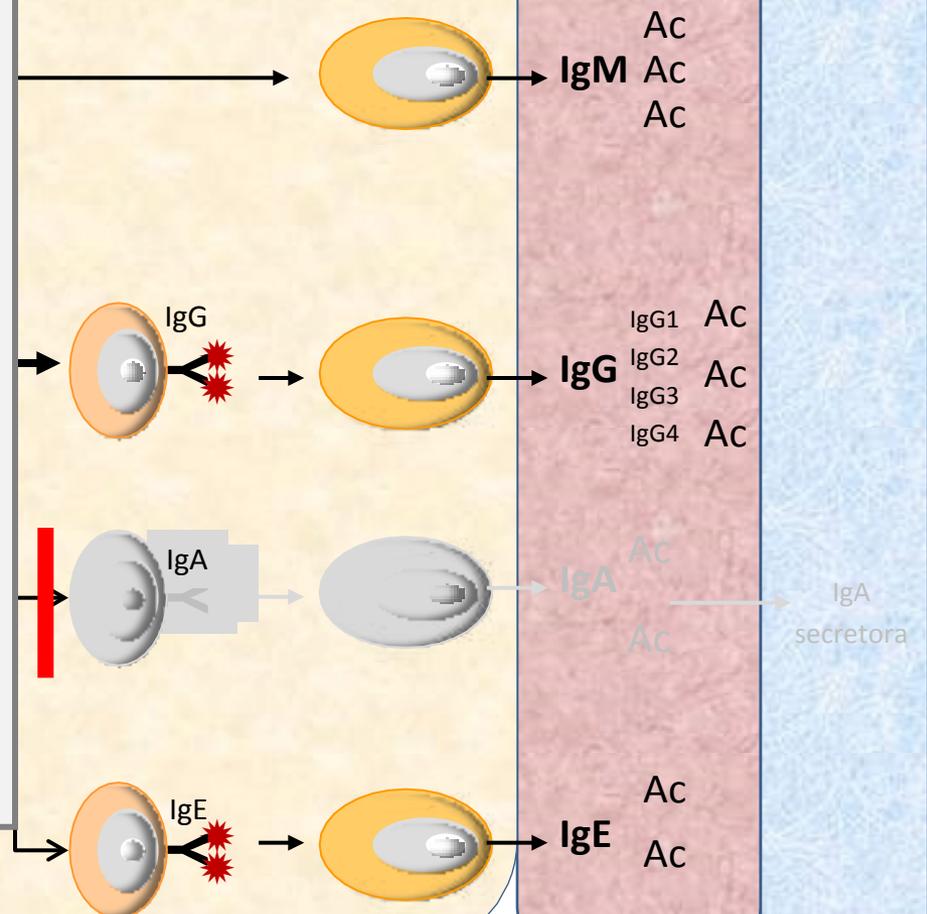
SANGRE

MUCOSAS

DEFICIENCIA EN IgA

- **IgA sérica menor a 7 mg/dl**
- IgG e IgM normales o elevadas
- Asintomáticos
- Otitis, sinusitis, bronquitis, neumonías
- Alergia
- Fenómenos autoinmunes (Enfermedad celíaca)
- ± Deficiencia en subclases IgG
- ± Deficiencia de Ac anti polisacáridos
- Defecto molecular ???
- Formas secundarias (Ej. antiepilépticos)

Células Plasmáticas



INMUNODEFICIENCIAS ESPECIFICAS



Inmunodeficiencia de células B	Agente infeccioso	Manifestaciones clínicas
Inmunodeficiencia común variable (hipogamaglobulinemia con un grado variable de disfunción de LT)	<i>G. lamblia</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>pneumococcus</i> y <i>staphylococcus</i> e infecciones oportunistas	Infecciones sinusales y pulmonares, algunos desarrollan enfermedad autoinmune. Adenomegalia y esplenomegalia.
Deficiencia selectiva de IgA	<i>Giardia lamblia</i>	Infección, alergia (asma y alergia alimentaria), enf. Gastrointestinal o autoinmune, otitis crónica, sinusitis, neumonías

Inmunodeficiencia común variable



- Se diagnostica entre la 3 y 4 década de vida

Cuando sospecharla

- Mayor susceptibilidad a infecciones
- Infecciones recidivantes mas de vía aérea superior e inferior (2 o mas, 4 por año)
- Diarreas crónicas
- Mayor susceptibilidad a enfermedades autoinmunes y granulomatosa
- Aumento de la patología oncológica

Cunningham-Rundles C. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:421-429

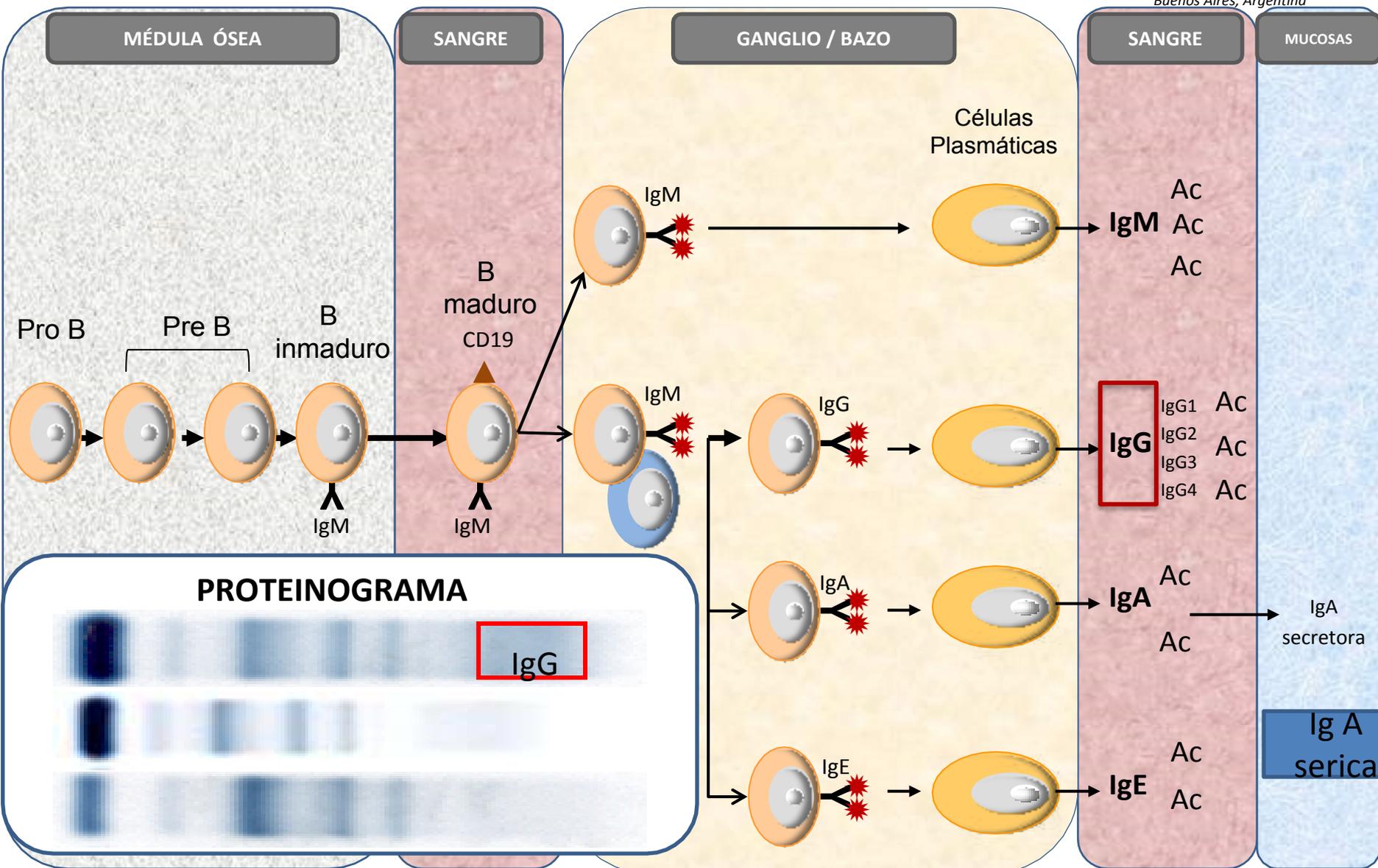
COMO ESTUDIARLO

ENFOQUE DIAGNOSTICO

Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos

Abordaje diagnóstico

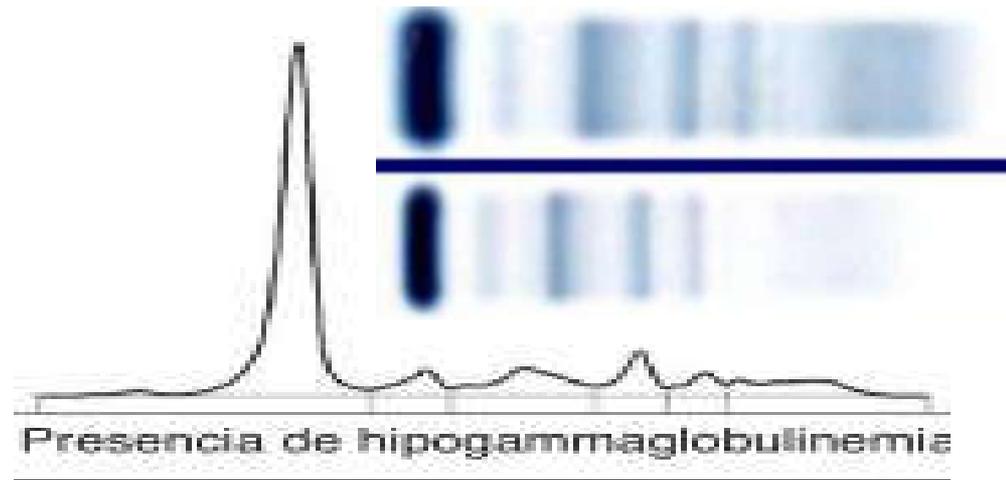
Dr. Matías Oleastro
Jefe Clínica Médica en Inmunología
Servicio de Inmunología y Reumatología
Hospital Nacional de Pediatría
"Prof. Dr. Juan P Garrahan"
Buenos Aires, Argentina

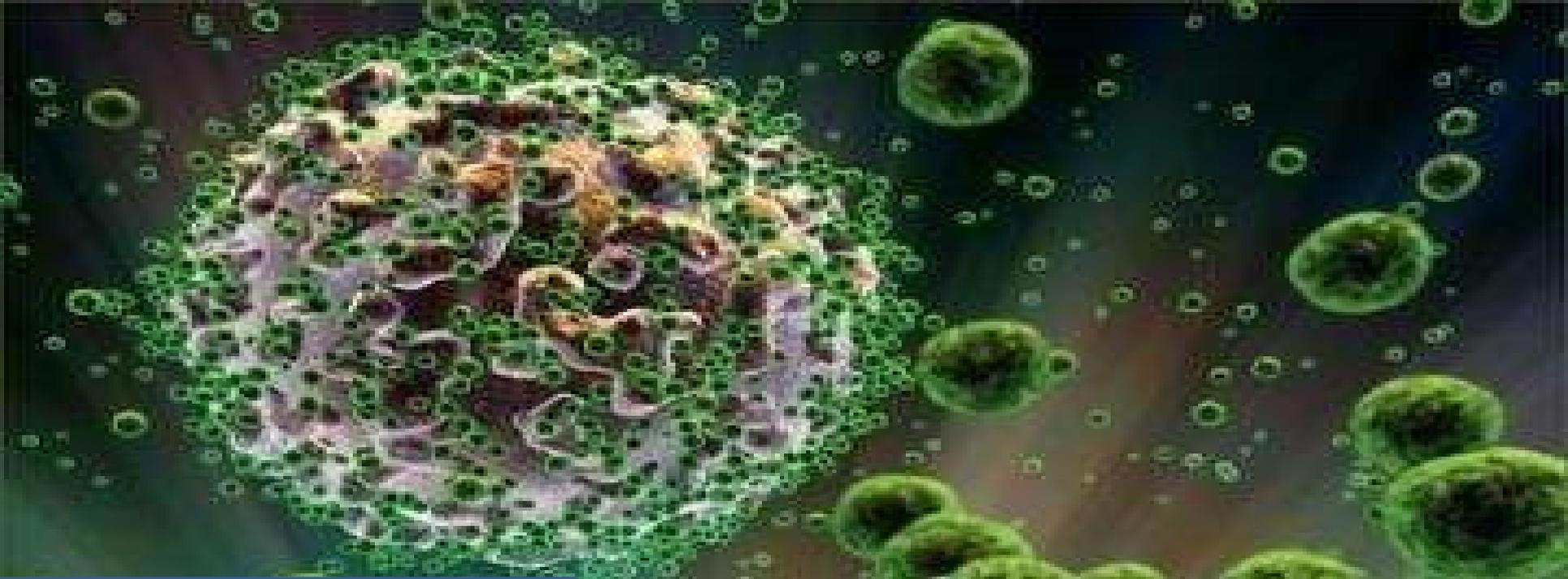


Pruebas inmunológicas para el diagnóstico de inmunodeficiencia :



- Hemograma completo
- Proteingrama electroforético
- Dosaje de Ig G, A, M, E y subtipos de Ig G
- Evaluación del complemento
- Respuesta de anticuerpos a la inmunización con vacunas
 - Difteria ,tétanos Ag T dependiente
 - Antineumococica Ag T independiente
 - Hepatitis B , A, Sarampión
- Recuento de Linfocitos B y receptores (CD19 ,CD20)
- Búsqueda de Ac preexistente





TRATAMIENTO

Gamaglobulinas EV o SC

AUTOINMUNIDAD

Estado del sistema inmune adaptativo caracterizado por

- Respuesta a antígenos propios
- Fracaso de mecanismos de tolerancia

Principales Mecanismos de tolerancia



Tolerancia inmunológica

La incapacidad de producir una respuesta específica frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno

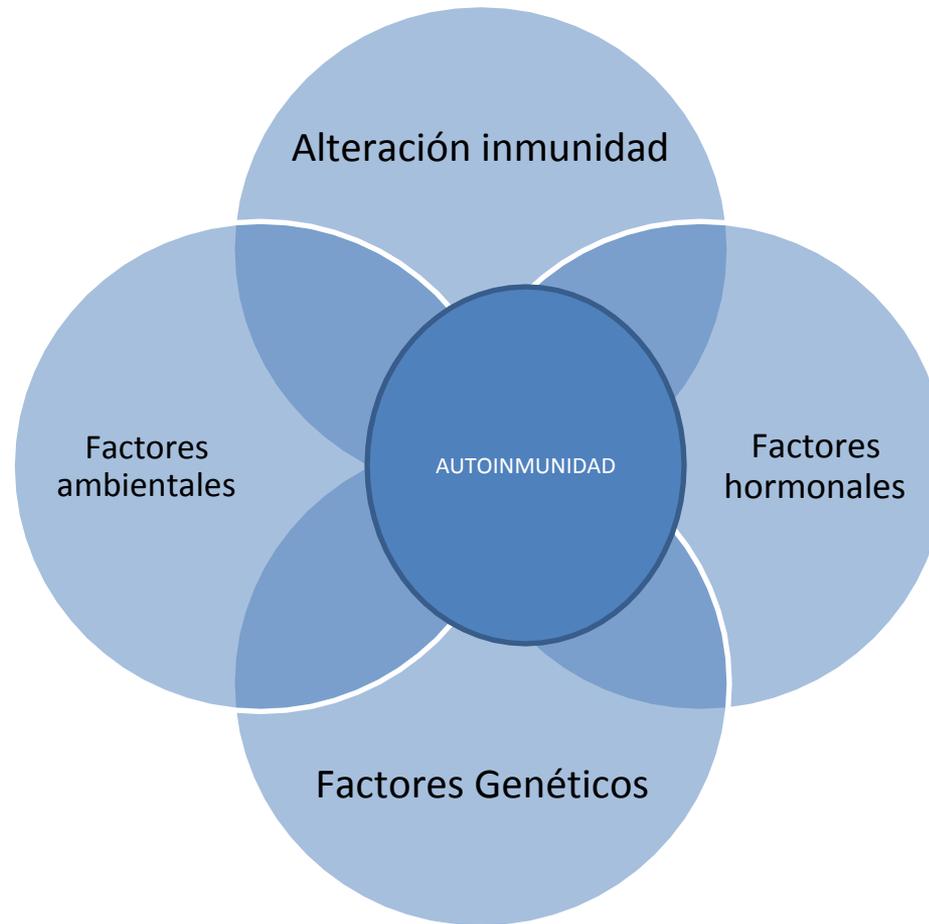
- Deleción clonal (muerte celular apoptotica)
- Anergia clonal (inactivación funcional sin muerte celular)

Tolerancia Central: Médula ósea y Timo

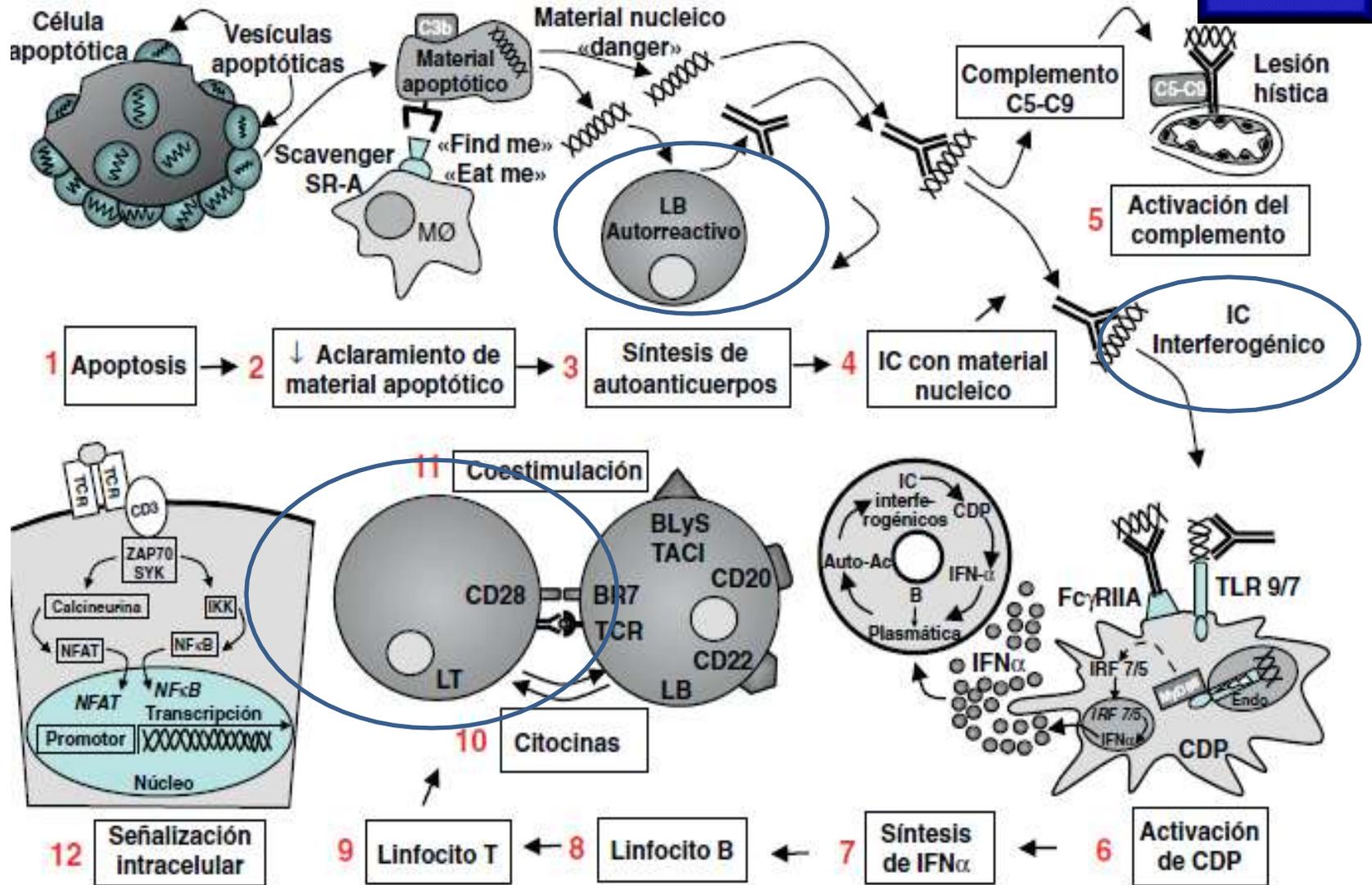
- Supresión de la actividad linfocítica
- Supresión de las funciones de linfocitos reguladores
- Escisión del receptor célula B

Tolerancia Periférica: Ganglios, Bazo y MALT

Enfermedades autoinmunes



RESPUESTA INMUNE ANORMAL



Enfermedades autoinmunes

SMI
BA

Órgano específicas

Sistema Endocrinológico

Tiroiditis de Hashimoto
Enf de Graves
Enf. De Addison
Diabetes Mellitus

Piel

Pénfigo vulgar
Penfigoide

Sistema Hemopoyetico

Anemia perniciosa
Anemia hemolítica autoinmune
Purpura trombocitopenica
autoinmune

Sistema neuromuscular

Miastenia Gravis
Esclerosis Múltiple



No órgano específica

Artritis Reumatoide
Dermatomiositis
Esclerodermia
Lupus Eritematoso
Sistémico
Síndrome de
Sjögren



Conclusiones

- Las citoquinas son proteínas de bajo PM necesarias para la comunicación intercelular y modificadoras de la respuesta inmune
- Las terapias biológicas son las drogas de este milenio para múltiples enfermedades. Elaboradas con materiales vivos como microorganismos, órganos, tejidos, células o fluidos (sangre y plasma) de origen humano o animal. El internista debe estar familiarizadas con ellas
- En manifestaciones recurrentes de infección en vía área superior e inferior y manifestaciones gastrointestinales (diarreas crónicas), pensar en una inmunodeficiencia



“El crecimiento inagotable de conocimiento científico y el avance incesante en los últimos años de nuevos recursos tecnológicos de utilidad sorprendente en la esfera diagnóstica como terapéutica de las enfermedades que si bien han facilitado en gran medida la labor profesional , como ironía paradójica han hecho cada día mas difícil su ejercicio y por ende mas riesgoso. ‘ cual es entonces el rumbo que debéis seguir, no se conoce otro que la Educación Medica Continua.”

Prof. Dr. Miguel Falasco

Carta abierta a un medico recién egresado



SMI
BA

Muchas gracias por su
atención