



- Suelen ser microorganismos de crecimiento lento.
- No se conoce por qué ante la misma infección (Virus de la hepatitis C) unos hacen una infección crónica y otros no. En el caso de hepatitis B hacen infecciones crónicas los niños/as en donde la infección se ha adquirido al nacimiento (vertical) o durante un estado de inmunosupresión (durante tratamientos oncológicos)

**COEXISTENCIA CON MICROORGANISMO**

- **Portador sano con microorganismo en Orofaringe.** Existe en cavidad bucal bacterias que NO producen enfermedad en el portador pero que puede transmitir la enfermedad a otra persona, que sí puede desarrollar patología
- **Portador sano con Reactivaciones:**
  - **Virus. Son virus que tras la recuperación clínica el microorganismo NO se elimina** sino que se integra en el genoma, produciendo una infección latente en donde el virus no se replica. Sin embargo puede en ciertas circunstancias volver a activarse la transcripción a pareciendo recidivas. En estas recidivas las células plasmáticas de vida media larga y T memoria NO son capaces siempre de evitar un nuevo periodo de reactivación de la enfermedad en donde aparentemente el virus NO ha variado (herpes, Virus de Epstein-Barr, citomegalovirus).
  - **Bacterias.**
    - **Micobacteria tuberculosa** queda viva en granulomas pero confinada a ellos. Sin embargo si aumentan factores de riesgo ambientales (desnutrición) se produce reactivación con clínica y posibilidad de transmisión de la enfermedad (bacillos en esputo)
    - **Salmonella. Esta bacteria en algunos pacientes queda acantonada en vesícula biliar, lo que provoca una continua presencia en heces de salmonella, dando lugar a brotes epidémicos alimentarios. Portador crónico no tiene clínica de diarrea o fiebre, pero puede transmitir la enfermedad. Hasta 10% de los individuos con fiebre tifoidea que no recibieron tratamiento eliminan S. typhi en heces hasta por tres meses, y de 1 a 4% desarrolla estado de portador crónico asintomático, con diseminación de S. typhi en heces u orina durante más de un año. Harrison.**
  - **Parásitos. Enfermedad de Chagas.** Tras la infección aguda, los pacientes pasan por unas fases denominadas:
    - **The Indeterminate phase.** La parasitemia (existencia de parásitos en sangre) es baja o difícil de demostrar, pero los pacientes tienen Ac específicos..
    - **Fase crónica.** Se caracteriza por la aparición de sintomatología en el adulto consecuencia de cardiomegalia, mesoesófago o megacolon.
    - Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Chagas se debe a la muerte de células presentes en ciertos tejidos durante la fase infectiva como consecuencia de la respuesta inflamatoria que conduce a lesiones celulares y fibrosis. Los amastigotes INTRACELULARES destruye las neuronas intramurales del sistema nervioso autónomo en intestino y corazón, produciendo su dilatación (megaintestino y aneurismo cardiaco) (wikipedia).
    - La mayor parte de los pacientes no sabe que tiene infección oculta asintomática.

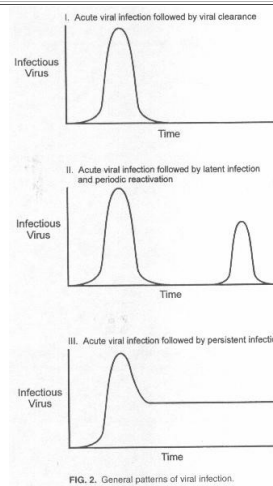


FIG. 2. General patterns of viral infection.

Diferente curso clínico de infecciones virales en humanos, en donde el virus es eliminado completamente, o queda como una infección latente que puede reactivarse o el virus siempre se replica.

En las infecciones latentes el virus queda acantonado en ciertos tejidos. En este ejemplo el herpes virus queda latente en células neuronales.

Demostración de infecciones latentes que se reactivan en condiciones de inmunodeficiencia, por ejemplo la secundaria a trasplante de órganos.

CUADRO 126-1 MICROORGANISMOS TRANSMITIDOS POR MEDIO DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS Y SITIO PRIMARIO DE REACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD<sup>a</sup>

Virus	Sangre	Pulmones	Corazón	Cerebro	Hígado/bazo	Piel
Citomegalovirus <sup>b</sup>	+	+	±	±	+	±
Virus de Epstein-Barr <sup>c</sup>	+	+	±	±	+	±
Virus del herpes simple		+		±	+	+
Herpesvirus humano tipo 6	+	+		+		+
Herpesvirus asociado con sarcoma de Kaposi	+	±			±	+
Virus de las hepatitis B y C					+	
Virus del Nilo occidental	+			+		

<sup>b</sup> La reactivación del citomegalovirus es propensa a ocurrir en el órgano trasplantado. Lo mismo puede ser cierto para el herpesvirus asociado con sarcoma de Kaposi.

<sup>c</sup> La reactivación del virus de Epstein-Barr por lo general se manifiesta como proliferación extraganglionar de células B transformadas y se manifiestan como enfermedad difusa o como lesión tumoral en un solo órgano.

**A veces es difícil saber si son reactivaciones o re-infecciones en individuo inmunodeprimido.**

CUADRO 126-1 MICROORGANISMOS TRANSMITIDOS POR MEDIO DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS Y SITIO PRIMARIO DE REACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD<sup>a</sup>

Hongos	Sangre	Pulmones	Corazón	Cerebro	Hígado/bazo	Piel
Candida albicans	+	+		+		+

Virus	Reactivación de enfermedad, Aumento de replicación del microorganismo, que produce patología
Virus del herpes simple tipo 1	Lesiones bucales, Lesiones esofágicas, Neumonía (sólo en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas), Hepatitis
Virus del herpes simple tipo 2	Lesiones anogenitales, Hepatitis
Virus de varicela-zoster	Zoster (con diseminación potencial)
<b>Citomegalovirus</b>	Asociación con rechazo de injerto, Fiebre, insuficiencia de médula ósea, Neumonitis, Enfermedades gastrointestinales
Virus de Epstein-Barr	Enfermedad linfoproliferativa de células B/linfoma, Leucoplasia oral pilosa (poco común)
Herpesvirus humano tipo 6	Fiebre, Retraso del injerto de monocitos/plaquetas, Encefalitis (controversial)
Herpesvirus humano tipo 7	Indefinido
Virus asociado con sarcoma de Kaposi	Sarcoma de Kaposi, Linfoma primario con derrame (poco común), Enfermedad de Castleman multicéntrica (poco común), Aplasia medular

El CMV causa neumonía intersticial, supresión medular, colitis y falla del injerto. El riesgo es mayor con un donador seropositivo para CMV y receptor seronegativo para este virus.

CUADRO 126-1 MICROORGANISMOS TRANSMITIDOS POR MEDIO DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS Y SITIO PRIMARIO DE REACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD<sup>a</sup>

Parásitos	Sangre	Pulmones	Corazón	Cerebro	Hígado/bazo	Piel
Toxoplasma gondii <sup>b</sup>		+	+	+		

	Sangre	Pulmones	Corazón	Cerebro	Hígado/bazo	Piel		Sangre	Pulmones	Corazón	Cerebro	Hígado/bazo	Piel
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	+			+	+	<i>Trypanosoma cruzi</i> <sup>β</sup>	+		+			
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+		+	±	+	Enf Chagas						
							<i>Plasmodium falciparum</i> <sup>β</sup>	+					

<sup>ε</sup>*T. gondii* por lo general causa enfermedad en el cerebro. En receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, puede ocurrir enfermedad pulmonar aguda.

La tecnología de trasplantes de órganos ha puesto de relieve la existencia de **infecciones ocultas**. Se llaman así a **infecciones crónicas** por una variedad de microorganismos recogidos en las tablas superiores que **NO tienen repercusión clínica** (asintomáticas). Al contrario de lo que ocurre en infecciones crónicas, en las infecciones ocultas **es difícil poder demostrar la presencia del microorganismo en el paciente**, pero hay Replicación del microorganismo en ciertos órganos. Si este órgano en donde el microorganismo se está replicando se trasplanta a un **receptor seronegativo** para ese microorganismo y en presencia de INMUNOSUPRESIÓN farmacológica, se produce una **reactivación de esa infección oculta (latente)** presente en el tejido trasplantado, que pueden provocar cuadros clínicos graves como Hepatitis, neumonía, insuficiencia médula ósea, etc en otros tejidos, tras paso a circulación linfática o sanguínea del microorganismo. Se considera que un paciente es **SEROPOSITIVO** cuando tiene anticuerpos específicos frente a ese microorganismo en sangre.

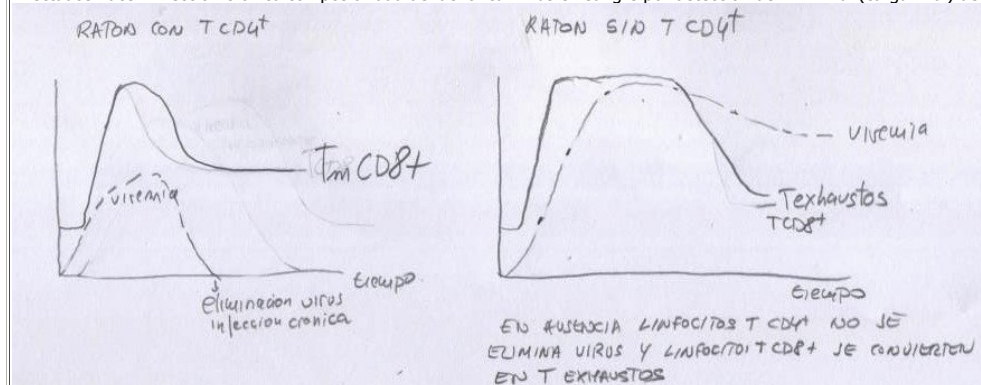
	Pacientes seropositivos para microorganismos que pueden producir infección crónica oculta	Pacientes seronegativos para microorganismos que pueden producir enfermedad crónica oculta
Posibilidad de tener infección crónica en algún tejido	Es posible que, aún en ausencia de sintomatología (infección oculta), haya una baja replicación del microorganismo en algun tejido	Es muy improbable que tengan replicación del microorganismo en algun tejido
Consecuencias en trasplante o transfusión como receptor de trasplante	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pueden recibir trasplantes de donantes seropositivos para ese microorganismo</li> <li>Pueden recibir trasplantes de donantes seronegativos para ese microorganismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pueden recibir tejidos de donantes seronegativos</li> <li>No deben recibir trasplantes de pacientes seropositivos</li> </ul>
Consecuencias en trasplante o transfusión como donante de órgano	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puede donar órganos a pacientes seropositivos, pero no seronegativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pueden donar tejidos a pacientes seropositivos y seronegativos</li> </ul>

**Presencia de anticuerpos específicos como mecanismo útil de detectar infecciones crónicas.** En muchos centros de trasplantes, la transmisión de las infecciones del donante que pueden permanecer **latentes o clínicamente inactivas impulsó el desarrollo de protocolos específicos para la detección sistemática de éstas**. Además de solicitar estudios serológicos dirigidos a **virus como los del grupo herpes** [virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipos 1 y 2 (HSV-1, HSV-2), virus de **varicela-zoster** (*varicella-zoster virus*, VZV), **citomegalovirus** (CMV), herpesvirus humano (*human herpesvirus*, HHV) tipo 6, virus de **Epstein-Barr** (*Epstein-Barr virus*, EBV) y sarcoma de Kaposi asociado con herpesvirus (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*, KSHV)] así como los virus de las **hepatitis B y C**, **virus de la deficiencia humana (VIH)**, virus linfotrópico humano de células T tipo I y **virus del Nilo occidental**, deben realizarse estudios de detección en donadores para **parásitos como *Toxoplasma gondii* y *Trypanosoma cruzi*** (este último sobre todo en Latinoamérica). (Harrison).

**INFECCIÓN PERSISTENTE:** INFECCIONES CRÓNICAS EN DONDE LA REPLICACIÓN DEL MICROORGANISMO ES CONSTANTE (INFECCIÓN PERSISTENTE) TRAS LA PARICIÓN DELA RESPUESTA INMUNE.

Durante la infección viral **AUTOLIMITADA** se genera una respuesta inmune innata y específica, con aparición de linfocitos T citotóxicos efectores y células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Sin embargo a veces esto no ocurre y hay infecciones crónicas por virus en algunos pacientes Sin embargo, en ciertas infecciones virales no se detectan anticuerpos específicos contra antígenos de superficie en infecciones virales hasta que no ha disminuido la cantidad de virus en el organismo. Antes están presentes pero no son detectables por estar en forma de inmunocomplejos. Por ejemplo en la infección por el virus de Hepatitis B no se detectan anticuerpos anti-HBsAg hasta que el virus no se elimina. Ello se debe a que **todos los anticuerpos anti-HBsAg están formando inmunocomplejos**. Ello hace que en un ELISA NO se puedan unir a la **capa de detección**, en donde la proteína HBsAg está unida a plástico.

**Infección crónica en presencia de continua replicación viral y detección de virus en suero.** En infección por VIH prácticamente la totalidad de los sujetos infectados hacen infección crónica con posibilidad de identificar virus en sangre por detección de RNA viral (carga viral) de forma permanente.

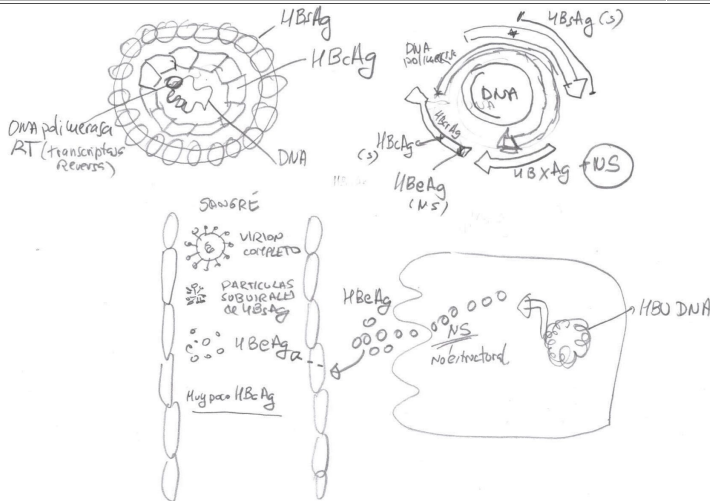


Alteraciones en el número o función de linfocitos T CD4+ tienen un efecto en la respuesta de linfocitos T CD8+ y en la evolución de la enfermedad. En este ejemplo, la inexistencia de linfocitos T CD4+ impide que disminuya la replicación viral, existiendo una viremia (virus en sangre) continua y la desaparición de una respuesta de linfocitos T CD8+ citotóxicos eficaz (**extenuación de la respuesta inmune**)

	Proteínas virales estructurales en superficie viral	Proteínas virales estructurales internas	Proteínas virales NO estructurales secretadas	Proteínas virales NO estructurales en citoplasma células infectadas
Definición	Proteína presentes en superficie del virión (partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa)	Proteína presentes en interior del virión (partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa)	Proteínas NO presentes en el virión y que se producen en célula infectada y se secreta (HBeAg en Hepatitis B)	Proteínas NO presentes en el virión y que se sintetizan durante infección célula diana, suelen estar presentes en citoplasma aunque también puede expresarse en membrana célula infectada en células infectadas en fase lítica o latente (excepto latencia 0)
Reconocimiento por Anticuerpos	Virión: Pueden neutralizarlo Célula infectada: ADCC si virus con envoltura	Sólo si llega proteína íntegra no formando parte del virión a órganos linfocitos secundarios. No efecto anti-viral	No tiene efecto antiviral, Estas proteínas NO son toxinas luego no hay que neutralizarlas	Sólo si se expresan en la membrana de células infectadas. ADCC, citotoxicidad medida por complemento o por receptores de complemento
Reconocimiento por linfocitos T CD8+ en células infectadas	Citotoxicidad de células que expresan complejos pMHC-I en los que forma parte péptidos esta proteína (vía exocítica)	Citotoxicidad de células que expresan complejos pMHC-I en los que forma parte péptidos esta proteína	Como se liberan, no suelen haber complejos pMHC-I en la membrana de células infectadas en donde el péptido proviene de esta proteína	Citotoxicidad de células que expresan complejos pMHC-I en los que forma parte péptidos esta proteína
Reconocimiento por linfocitos T CD4+ efectores en tejidos	Macrófagos que han fagocitado el virión o cuerpos apoptóticos de células infectadas	Macrófagos que han fagocitado el virión o cuerpos apoptóticos de células infectadas	Macrófagos que han fagocitado la proteína secretada	Macrófagos que han fagocitado cuerpos apoptóticos y hacen presentación indirecta

- **Infecciones crónicas.** No se puede eliminar el microorganismo que produce patología directa o indirecta. Es el caso de numerosas enfermedades parasitarias, virales.
  - Continua replicación viral
    - Hepatitis B
    - Hepatitis C
    - HIV
  - Continua replicación bacteriana
    - Salmonella (portadores crónicos)
    - Helicobacter Piloni

- Continua replicación parásitos
  - Chagas
- Reactivaciones sobre una infección latente
  - Herpes labial
  - Tuberculosis
- Reactivaciones por inmunosupresión (infecciones oportunistas)
  - Citomegalovirus
  - Pneumocystis
  - ¿Herpes?
  - Cryptosporidium (parásito)
  - Epstein Barr virus



El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus DNA **con envoltura** capaz de infectar células hepáticas (y tal vez otras células) y que necesita para su replicación una función transcriptasa reversa. Su forma de transmisión es por contacto con sangre (transmisión vertical (madre-hijo) u horizontal (transfusiones, compartir jeringuillas o cepillos de dientes)) o por relaciones sexuales no protegidas.

Proteína HBsAg se produce en exceso y se encuentra en sangre como proteína aislada o en **forma de virosomas (partículas subvirales)**, en donde se forman partículas de un tamaño menor que el del virus y en donde no hay ni HBcAg, ni polimerasa ni DNA viral, además de estar presente en superficie viral. Ello se debe a que la proteína de superficie se puede agregar y secretarse como **virosomas**, que no contienen ácidos nucleicos y por tanto es no infectivo. **Virosomas se emplea más en vacunas, se puede hablar de partículas similares a virus (virus like particle (VLP))**

El antígeno de superficie tiene diferente tamaño porque puede empezar la transcripción en diferente lugar, generándose proteínas HBsAg de diferente tamaño, dado que pueden o no contener los aminoácidos que de estar forman las proteína HBsAg-preS1 o HBsAg-preS2. No conozco con detalle las diferencias funcionales entre las tres proteínas HBsAg, aunque las tres son reconocidas por anti-HBsAg existentes en la capa de captura de los ELISA comerciales

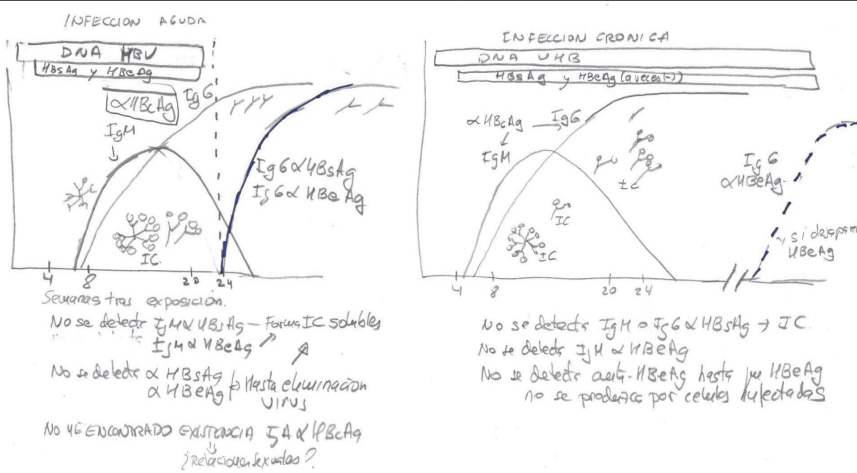
Se observa como HBeAg es una proteína codificada en el mismo RNA primario que HBcAg, pero con un inicio de la traducción previo con señales leader que le hacen traducirse en retículo endoplásmico. Ello hace que pueda secretarse al espacio extracelular durante la infección celular.

La proteína del core se transcribe en ribosomas citosólicos, mientras que el antígeno de superficie se sintetiza en ribosomas de retículo endoplásmico. Las proteínas del core forman un núcleo de interacción con DNA viral y por ello es necesario para el **ensamblaje de las partículas virales**, que luego interaccionan con HBsAg para salir de la célula infectada.

Tal y como os han comentado en Microbiología, a pesar de ser un virus DNA utiliza un enzima viral con **actividad transcriptasa reversa en su ciclo reproductor**. Aunque esta enzima es muy propensa a cometer errores, en este virus existen **numerosos mecanismos destinados a evitar estos errores**, por lo que **la aparición de mutaciones en su DNA es mucho menor que en otros virus que utilizan la transcriptasa reversa como HIV o virus de la hepatitis C**. Sin embargo las mutaciones existen y son 10 veces más numerosas que en otros virus DNA

El antígeno **HBeAg** no forma parte del virus (**no estructural**). Se traduce en ribosomas de retículo endoplásmico y se secreta como molécula aislada. Su función es desconocida, aunque se ha considerado que puede tener un efecto protector sobre la replicación viral al modular negativamente la respuesta inmune. Durante la primo infección, si hay replicación viral encontramos en SANGRE a partir de un cierto momento:

- 1.- **DNA viral.** Es el primer signo de replicación viral en sangre, **Aparece antes que el antígeno HBsAg**. Se detecta por PCR y por ello en muchas figuras no se representa.
- 2.- **HBsAg.** Esta proteína además de formar parte del virus se encuentra en virosomas. Esta agregación la hace muy inmunogénica y es una de las razones por las que esta vacuna es tan eficaz
- 3.- **HBeAg.** Esta proteína no forma parte del virus pero se secreta. Es un inicio de la transcripción alternativo del DNA que también transcribe HBcAg (ver más arriba)



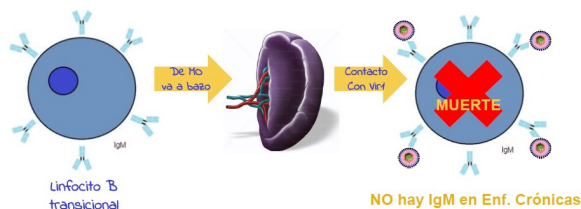
No se detecta IgM anti-HBsAg en infección aguda porque HBsAg está en exceso y se une a regiones variables de anti-HBsAg impidiendo su detección en un ELISA indirecto

Sorprende que durante la primo infección de un adulto no se detectan anticuerpos hasta 6 semanas de realizada la transmisión. Hay diferentes teorías que intentan justificar este hecho, desde a que el virus induce una inactivación temporal de linfocitos B a que tarda tiempo en ser transportado a zonas B de bazo o a que altera maduración de dendríticas o que tiene un efecto sobre la maduración T. Es un tema de intensa investigación

La alta concentración de HBsAg y HBeAg en el suero de los pacientes tras la primo infección (tras la fase de incubación) hace que a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de las infecciones virales y bacterianas, **SÓLO se detectan anticuerpos policlonales anti-HBsAg a partir del momento que deja de poder detectarse HBsAg en suero** (y la infección ha sido eliminada). Una interpretación de este hecho es que se forman inmunocomplejos HBsAg-anti-HBsAg en sangre no detectables por ELISA no habiendo ni anti-HBsAg libre. Ello no ocurre con anti-HBcAg, ya que este antígeno **no** se encuentra en cantidades apreciables en sangre durante la replicación viral (ya que no se secreta) y no está accesible en el exterior del virus, y por tanto los anticuerpos anti-HBcAg se encuentran libres en el suero, y pueden ser detectadas en un ELISA en donde se pegue a plástico HBsAg (capa de captura). Los anticuerpos anti-HBcAg no tienen capacidad neutralizante y no son útiles en la eliminación del virus



P7.01 - ENFERMEDAD CRÓNICA



cuando los antígenos virales llegan a médula ósea, o como antígenos B transicionales cuando están en bazo (como hay viremia es fácil que esto ocurra)

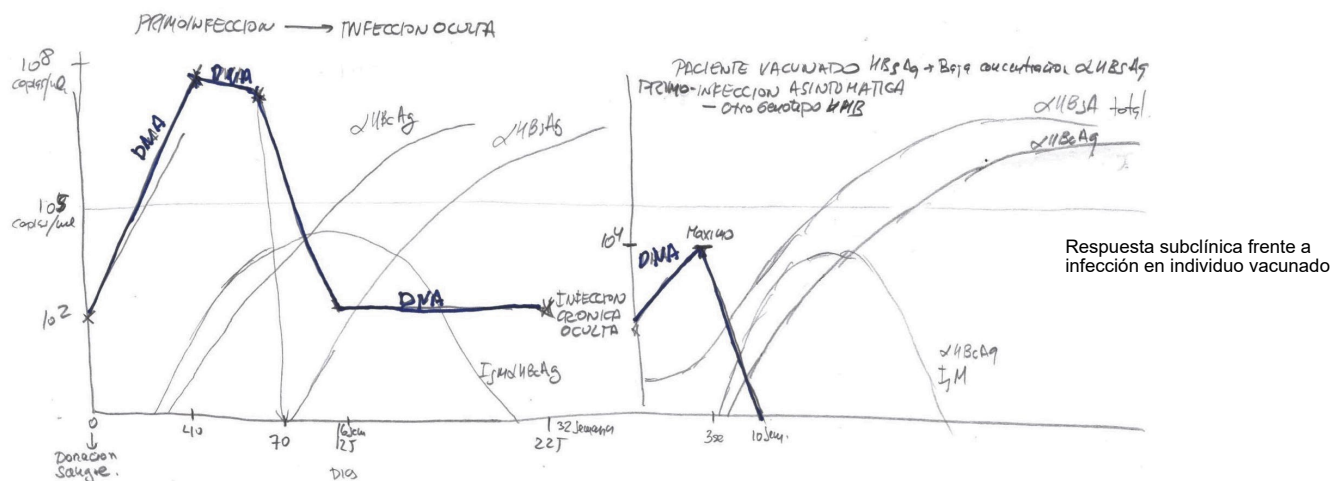
La mayoría de las **infecciones crónicas por VHB** se deben a la **transmisión vertical madre-hijo** tanto útero como en la infancia. En modelos animales se ha implicado en esta susceptibilidad a la inmadurez del sistema inmune, al efecto tolerogénico de HBsAg o a la disminución de la secreción de IL-21 por células Tfh. En los casos de infección neonatal se desarrolla una **fase de inmunotolerancia** en donde hay una enorme replicación viral sin destrucción de células hepáticas, ya que el **virus VHB no es citopático**.

Excepcionalmente, en **transmisión horizontal (contacto son sangre o semen)** se puede producir un **fallo hepático fulminante** con una enorme destrucción de hepatocitos debido a una masiva respuesta inmune anti-viral que destruye la mayoría de las células infectadas por el virus. Ello hace que la concentración de HBsAg y de DNA viral disminuya bruscamente durante el desarrollo de fallo renal y que incluso la concentración de HBsAg sea indetectable en el momento de entrar el paciente en coma.

Tal y como se ha comentado previamente, los pacientes que hacen una infección crónica pasan por un periodo de **inmunotolerancia** con altas concentraciones de virus en sangre (**carga viral**), por lo que no hay destrucción de células infectadas y la concentración de transaminasas (ALT en la figura que reflejan la destrucción de hepatocitos infectados por células del sistema inmune) es normal. En un determinado momento se produce una **intensificación de la respuesta anti-VHB que se traduce en destrucción de hepatocitos (aumento de ALT disminución de la carga viral (HBV DNA), de la concentración de HBsAg en suero y en ocasiones la pérdida de HBeAg y la aparición de anti-HBeAg. A estos pacientes se les denomina portadores crónicos**, que no tienen una destrucción hepática significativa (ALT normal) pero que pueden transmitir la enfermedad y evolucionar a la curación o a la intensificación de la clínica con desarrollo de fibrosis (cirrosis) o hepatocarcinoma.

Los pacientes portadores pueden experimentar periodos de reactivación de la respuesta inmune antiviral con picos de altas concentraciones de ALT. No se conoce bien si estas reactivaciones se deben a la aparición de variantes virales contra las que se desarrolla una nueva respuesta antiviral con destrucción de células infectadas o simplemente se debe a ruptura de un estado de equilibrio entre la replicación viral y la respuesta inmune anti-viral.

Habitualmente durante estas reactivaciones no suele detectarse IgM anti-HBcAg, aunque a veces sí ocurre, tal vez por la aparición de una nueva variante viral que puede ser reconocida por linfocitos B que no reconocen la variante previa y por ello han podido madurar en el estadio de linfocito T transicional y no han muerto por apoptosis.



**INFECCIÓN OCULTA POR VHB.** Esta es una imagen real de una primo-infección de un paciente al que al ir a donar sangre se le descubrió la presencia de DNA viral, con una inapreciable concentración de anti-HBcAg y de HBsAg (infección muy temprana) y que después de padecer una hepatitis NO elimina completamente el virus y hace una infección oculta. La línea punteada significa valores negativos (sin significación o por debajo del nivel de detección del ensayo). Se aprecian varios hechos relevantes:

- 1.- El día entre el día 70 y el 125 de la infección se produce la **seroconversión** con la detección en suero de anticuerpos anti-HBsAg y la desaparición de HBsAg libre (día 120).
- 2.- La aparición de anti-HBcAg de isotipo IgM (día 70) antecede a la disminución la carga viral, que es evidente a día 125 (baja concentración de DNA vial y desaparición de HBsAg)
- 3.- En ocasiones se sigue detectando pequeñas cantidades de DNA viral en sangre menos de 100 copias) **en ausencia de HBsAg e incluso en presencia de anti-HBsAg**. Esta situación puede durar años y se denomina **INFECCIÓN OCULTA POR EL VIRUS DE HEPATITIS B**. Está siendo investigado las consecuencias que tiene para el paciente esta baja replicación viral. La idea actual es que sólo tiene importancia en caso de que se realice un **trasplante de hígado** en donde el donante sea un paciente con una infección oculta, ya que puede transmitir la enfermedad. No parece que sea capaz de transmitir la enfermedad en el caso de que sea donante de una transfusión, pero para **evitar esta posibilidad la sangre de donantes con anticuerpos anti-HBcAg no se transfunde a otros pacientes.**

**Respuesta a infección en individuos vacunados..** Respuesta de dos enfermos recientemente infectados y previamente vacunados frente a la infección por VHB. Se observa como la carga viral es mucho menor al del enfermo no vacunado en la fila superior (10.000 copias frente a 100 millones en pacientes no vacunados). De nuevo se pone de manifiesto como la detección de IgM anti-HBcAg se relaciona con el control de la viremia (día 105 en paciente 42 y día 165 en paciente 11).

En estos pacientes hay momentos en donde hay HBsAg y anti-HBsAg de forma simultánea (entre día 50 y 105 en paciente 42 y entre días 100-165 en paciente 11). Lo más probable es que los anticuerpos anti-HBsAg detectados (respuesta policlonal) no se unan a la molécula HBsAg presente en el virus que le ha infectado. El que el ciclo vital del virus juegue un papel la transcriptasa reversa hace que existan diferencias en la secuencia de los virus que están creciendo en un individuo. A diferencia de lo que ocurre en otros virus con transcriptasa reversa, existen varios mecanismos que hacen que la secuencia se conserve, aunque la tasa de mutaciones es 10 veces superior a la de otros virus DNA

**Respuesta a infección en individuos vacunados.** En este caso el paciente 003 realiza una típica respuesta memoria, con un incremento rápido de la concentración de anticuerpos anti-HBsAg. También se aprecia la hay producción de IgM anti-HBcAg que de nuevo coincide con una respuesta inmune eficaz (desaparición del DNA viral). Nunca llega a detectarse la presencia de HBsAg en el suero del paciente, probablemente debido a la baja replicación viral y a su unión a anti-HBsAg Y FORMACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS. Sólo se descubre DNA viral en donantes con una baja concentración de anticuerpos anti-HBsAg. Hay un límite de concentración de anticuerpos que no protege completamente de re-infecciones que a veces son subclínicas

	Incubación	Hepatitis aguda Fase I	Hepatitis aguda Fase II	Hepatitis crónica	Cirrosis
Células que probablemente intervengan en inflamación local. No se tiene en cuenta anticuerpos.	Replicación viral hígado ¿Llegada a ganglio? ¿Tolerancia?	Actuación de linfocitos T CD8+ efectores. Secreción IFN-gamma y lisis de células infectadas	Producción de quimiocinas y citoquinas en respuesta a secreción de IFN-gamma por linfocitos T CD8+. Reclutamiento neutrófilos, células NK, linfocitos T efectores	Coexistencia de virus y de respeta anti-viral. Hay una menor inflamación tal vez por la generación de linfocitos Treg que intentan evitar una destrucción masiva de hepatocitos al no lograrse eliminar el virus. Probable papel de TGF-beta	Ciclos de inflamación, destrucción regeneración conducen a fibrosis (cirrosis) y a desarrollo de tumores en donde intervendrán factores virales e inflamatorios



### Producción de cuasiespecies

En esta gráfica se representa el fenómeno de aparición de cuasiespecies durante la infección viral persistente y en donde se producen variantes que escapan de la respuesta inmune, tanto de anticuerpos neutralizantes como de linfocitos T CD8+ (no mostrada).

El virus que emerge de una célula infectada puede ser diferente que el que la infectó. Cada individuo tiene múltiples virus en su organismo, aunque como algunas mutaciones son perjudiciales no se seleccionan, existiendo una cuasiespecie mayoritaria, que es la más adaptada (fitness)

### Problemática: CUASIESPECIES

-Es inútil conseguir una vacuna para una cuasiespecie en concreto: puede que la que infecte sea otra  
-Si es otra cuasiespecie los linfocitos no la identifican

Como se aprecia cada día hay virus con nuevas mutaciones. No queda reflejado cuantos virus salen de cada célula. En principio todos los virus que sales de una célula infectada son iguales entre sí

### Poder neutralizante de Ac

		Tiempo				
		A	B	C	D	E
Oleadas de anticuerpos	A	-	±	+	+	+
	B	-	-	±	+	+
	C	-	-	-	±	+
	D	-	-	-	-	±
	E	-	-	-	-	-

El sistema inmune siempre va retrasado, no pudiendo neutralizar las nuevas cuasiespecies emergentes

### 11B. Existencia de cuasiespecies.

Curiosamente en este tipo de infección crónica, a diferencia de lo que ocurre en Hepatitis B, sí se pueden detectar anticuerpos contra proteínas de la superficie del virus aunque haya viremia, pero lo que detectamos son anticuerpos que ya no se unen a las cuasiespecies presentes en el paciente, son "recuerdos", anticuerpos que colaboraron en la eliminación de una cuasiespecie previa y que NO dan reeacción cruzada con la cuasiespecie nueva predominante (fitness)

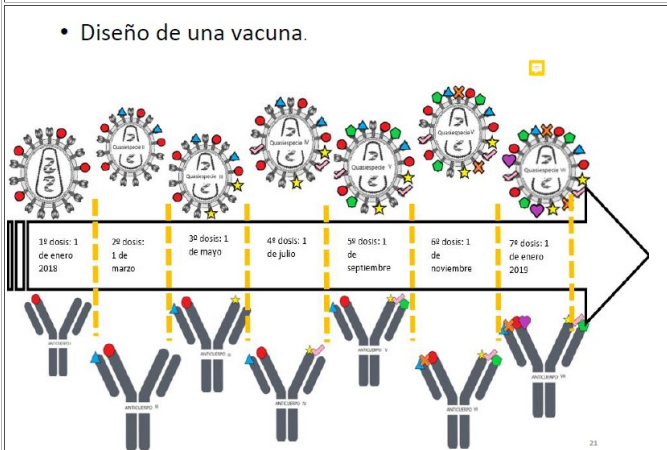
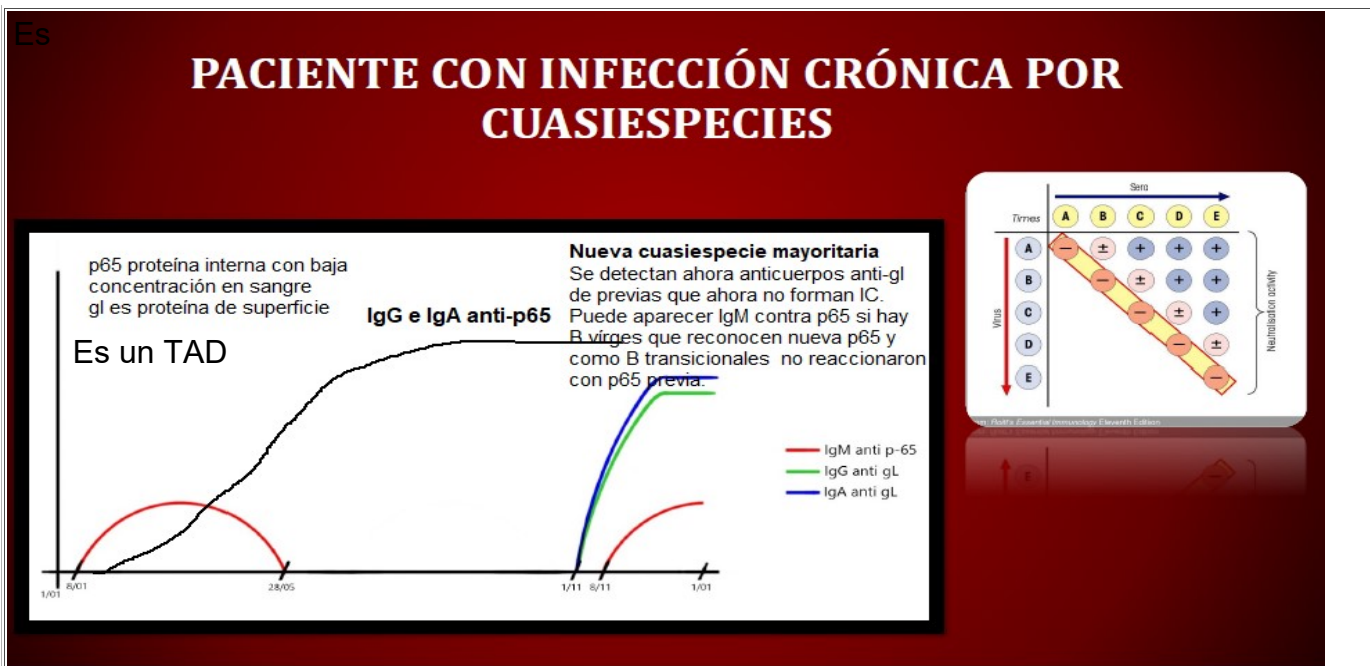
En este ejemplo, hay una cuasiespecie mayoritaria (C4) que es suficientemente diferente de las previas para que anticuerpos contra la proteína de superficie de cuasiespecies ya desaparecidas puedan detectarse en el ELISA (no forman inmunocomplejos)

✓ Proteínas Superficie dirigida contra cuasiespecies  
No presjatos en suero e inótiles → Dx más ótiles ⇒ Forman IC y no se detectan.

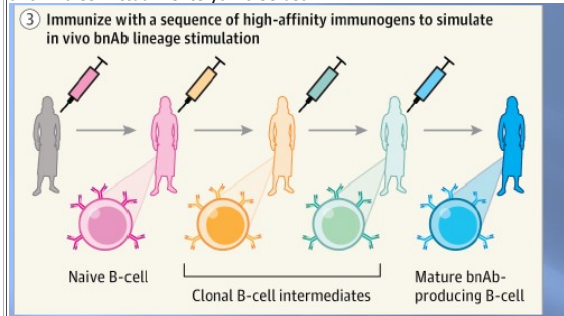
✓ puede detectarse IgG a Prot. internas virus no presjadas en suero

Se considera que tanto los anticuerpos como los linfocitos T CD4+ y T CD8+ efectores son capaces de lograr la eliminación del virus . La persistencia del virus (infección crónica) se debe probablemente a la aparición de mutaciones de escape en epitopos de reconocimiento T CD8+. Un segundo factor que puede intervenir en la persistencia es la ineficaz cooperación por parte de linfocitos T CD4, que como ya hemos visto dificulta la generación de linfocitos T CD8+ efectores y memoria.. El papel del sistema inmune innato en el control de la infección y su efecto en la susceptibilidad a hacer infecciones crónicas no se conoce con precisión.. En el caso del VHC se ha demostrado un polimorfismo que afecta la susceptibilidad a hacer infecciones crónicas en los genes de IFN, por lo que no se aprecia una disminución de la carga viral en una primoinfección hasta que no se producen linfocitos T CD8+ antivirales que producen IFN-gamma en hígado.





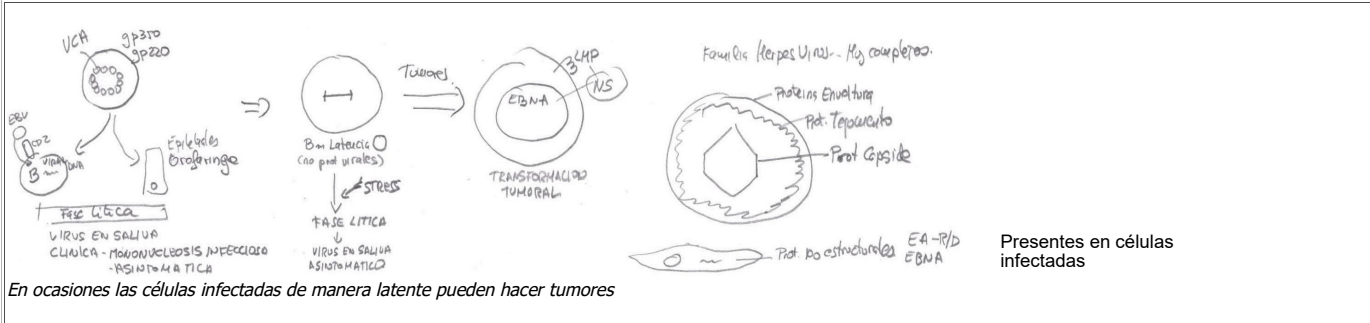
Aunque no existe una vacuna, en principio podría actuar bien produciendo anticuerpos neutralizantes (que den reacción cruzada con las cuasiespecies generadas) o bien produciendo linfocitos T memoria que se conviertan rápidamente en efectoras y maten a células infectadas o secreten interferón, que tiene un importante efecto antiviral. De hecho, el tratamiento de la hepatitis C crónica se hacía con IFN y fármacos anti-virales. Actualmente ya no se usa IFN-I.



Los anticuerpos contra las nuevas cuasiespecies se producen por mutaciones en los previos. Con el tiempo se pueden conseguir anticuerpos de alta reactividad cruzada con muchas mutaciones (se ha comprobado en la infección por VIH) capaz de neutralizar muchos virus circulantes excepto el del propio paciente. Los anticuerpos neutralizantes de alta reactividad cruzada están hipermutados

	Detección en sangre de Anticuerpos frente a proteínas estructurales de la superficie del virus o presentes en sangre en grandes cantidades (p.e. HBeAg)	Detección de Anticuerpos dirigidos frente a proteínas NO estructurales o NO presentes la superficie de virus o NO presentes en grandes concentraciones en sangre
<b>VIRUS QUE NO PRODUCEN VIREMIA</b>	FÁCIL	FÁCIL
<b>VIRUS QUE PRODUCEN VIREMIA</b>	DIFÍCIL (Forman inmunocomplejos)	FÁCIL
<b>VIRUS CON VIREMIA CON CUASIESPECIES</b>	SÍ se detectan pero a cuasiespecies que ya NO están presentes en el paciente porque fueron eliminados. Por ello NO forman inmunocomplejos y sí hay anticuerpos porque los producen células plasmáticas de vida media larga	FÁCIL
<b>VIRUS QUE PRODUCEN VIREMIA PERO YA HA SIDO ELIMINADO EL VIRUS O ESTÁ EN MUY BAJA CANTIDAD</b>	POSIBLE	FÁCIL

**INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EBSTEIN-BARR. MONONUCLEOSIS INFECCIOSA.** Aparición de continuas reactivaciones por lo que pacientes infectados crónicamente pasan a ser infectivos periódicamente.

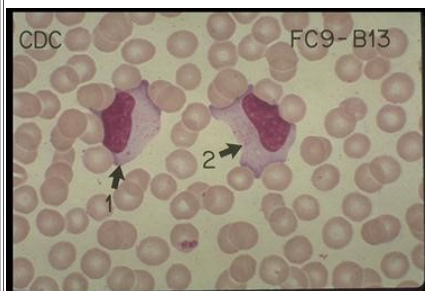


**Infección por el Virus de Epstein Barr. Mononucleosis infecciosa.** Las infecciones por el EBV (Virus de Epstein Barr) tienen una distribución mundial. Son más frecuentes al principio de la infancia y presentan un segundo pico de frecuencia al final de la adolescencia. **En la edad adulta, más de 90% de los individuos han sido infectados por el virus y han desarrollado anticuerpos contra él. Más de 90% de los individuos seropositivos asintomáticos (infección oculta) eliminan el virus en las secreciones bucofaríngeas.** El EBV se transmite por la saliva. El virus infecta al epitelio de la bucofaringe y de las glándulas salivales y **linfocitos B.** En la **Mononucleosis infecciosa**, la proliferación y la expansión de las células B infectadas por el EBV junto con las células T reactivas inducen una **tumefacción del tejido linfático.** Durante la fase aguda de la mononucleosis infecciosa, aproximadamente una de cada 100 células B de la sangre periférica está infectada, mientras que después de la recuperación de la enfermedad está infectada de una a 50 de cada millón. Durante la MI existe una **inversión del índice de células T CD4+ /CD8+.** El porcentaje de linfocitos T CD4+ disminuye, mientras que se producen **extensas expansiones clonales de linfocitos T CD8+; durante la infección aguda. Hasta 40% de los linfocitos T CD8+ son específicos frente a antígenos del EBV.** En el control de la infección por el EBV es más importante la inmunidad celular que la humoral.

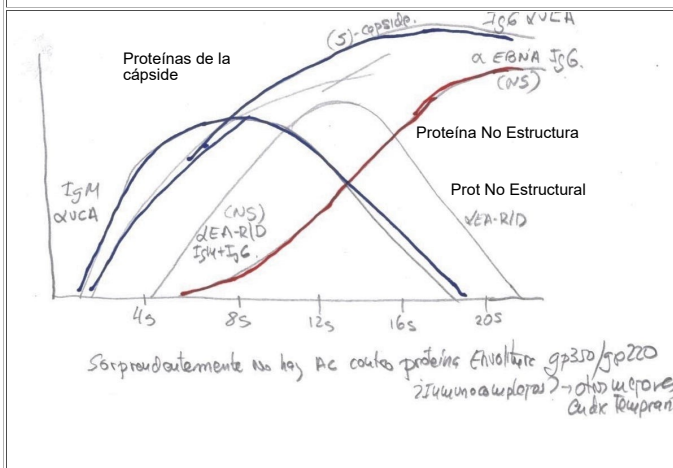
- Esta inversión del cociente CD4/CD8 (mayor concentración de linfocitos CD8+ que CD4+ en sangre) se puede encontrar en la fase de infección aguda de otros virus, y por ello es un dato de laboratorio que ayuda al diagnóstico de infección viral.
  - Esta inversión del cociente CD4/CD8 en sangre no tiene lugar en infecciones bacterianas

**NO HAY VACUNA**

En los niños y en los adultos, para establecer el diagnóstico de la MI se utiliza la prueba de **anticuerpos heterófilos** (cuadro 174-2). El título de anticuerpos heterófilos se define como la mayor dilución de suero que aglutina eritrocitos de carnero, caballo o vaca. En la prueba para este anticuerpo, el suero humano se adsorbe con riñón de cobaya para evitar anticuerpos que pueden aglutinar estos eritrocitos pero que no están producidos tras infección por EBV.



Más de un 10% de los linfocitos presentes ensangre durante un cuadro de mononucleosis infecciosa son atípicos (presentes también en otras infecciones virales como citomegalovirus). **No son linfocitos B infectados sino que son linfocitos T citotóxicos anti-virales**



	Ac anti-hemaglutininas heterófilos	αVCA IgM	IgG	anti-EA	anti-EBNA
Mononucleosis infecciosa	+	+	++	+	-
Convalecencia pos-sintomática	±	-	+	±	+
Infección antigua	-	-	+	-	+

ANTICUERPOS ANTI-EBNA PERMANECEN UPVUMLM  
 ANTICUERPO ANTI-EA/R/D DESAPARECEN UPVUMLM  
 ¿tiempo proteicas en organismo?

Los títulos de anticuerpos IgM e IgG frente a los antígenos de cápside vírica (viric capsid antigen, **VCA**) en el momento del inicio de la enfermedad están elevados en el suero en más de 90% de los pacientes con Mononucleosis infecciosa. El anticuerpo **IgM frente a VCA** es útil para establecer el diagnóstico de la Mononucleosis infecciosa aguda porque está presente en títulos altos **sólo durante los dos o tres primeros meses de la enfermedad**; en cambio, el anticuerpo **IgG frente a VCA** se utiliza mucho para diagnosticar Mononucleosis infecciosa, pero también para valorar la exposición al EBV en el pasado, ya que persiste toda la vida (donante de transplante).

- **Anticuerpos anti-EBNA (antígeno nuclear del virus de Epstein Barr).** La seroconversión a la positividad de **EBNA** también es útil para diagnosticar la infección aguda por EBV. Los anticuerpos contra EBNA son detectados en un **periodo relativamente tardío** (tres a seis semanas después de comenzar los síntomas) en casi todos los pacientes con infección aguda por el virus y **persisten toda la vida.** Dichos anticuerpos quizá no aparezcan en individuos inmunodeficientes y en quienes tienen la infección activa crónica por virus de Epstein-Barr.
- **Anticuerpos contra antígenos tempranos.** Los anticuerpos contra antígenos tempranos (early antigens, EA) aparecen con un patrón difuso en el núcleo y citoplasma de células infectadas (anticuerpo EA-D) o se limita al citoplasma (anticuerpo EA-R). Los anticuerpos en cuestión se detectan tres a cuatro semanas después de comenzar los síntomas en individuos con IM. Alrededor de 70% de personas con IM tienen anticuerpos EA-D en la evolución de su enfermedad; la presencia de dichos anticuerpos es frecuente, en particular en individuos con enfermedad relativamente intensa. **En general, los anticuerpos persisten sólo tres a seis meses.**
- **En contra de lo relatado en clase, no todos los anticuerpos aparecen en el mismo momento de la primoinfección ni permanecen el mismo tiempo. Ello se relaciona con el momento de llegada a ganglio y persistencia en el tiempo de esa llegada. En principio los antígenos tempranos no llegan a ganglio hasta el mes de la infección y no estarán presentes más de dos semanas, por lo que no se activan linfocitos B memoria anti-antígenos tempranos.**

CUADRO 174-2 CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES VINCULADAS A EBV

Proceso	Resultado de la prueba <sup>a</sup>					
	Heterófilo	Anti-VCA		Anti-EA		Anti-EBNA
		IgM	IgG	EA-D	EA-R	
Mononucleosis infecciosa aguda (periodo sintomático)	+	+	++	+	-	-
Convalecencia de MI (post-sintomatología)	±	-	+	-	±	+
Infección antigua	-	-	+	-	-	+
Reactivación con inmunodeficiencia	-	-	++	+	+	±
Linfoma de Burkitt	-	-	+++	±	++	+
Carcinoma nasofaríngeo	-	-	+++	++	±	+

<sup>a</sup>VCA, antígeno de cápside vital; EA, antígeno temprano; anticuerpo EA-D, anticuerpo frente al antígeno precoz, patrón difuso en el núcleo y el citoplasma de las células infectadas; anticuerpo EA-R, anticuerpo frente al antígeno precoz, restringido al citoplasma; EBNA, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr.

Fuente: Harrison (adaptado de Okano, 1988.)

Es curioso que no se generan anticuerpos contra las proteínas de superficie del virus gp350/gp220. Probablemente porque la respuesta inmune está dirigida frente a células infectadas o proteínas virales durante infección. Es difícil de explicar que no se determinen los anticuerpos con capacidad neutralizante. También paso algo parecido en citomegalovirus.

	Receptor seronegativo EBV	Receptor seropositivo EBV
Donante órgano sólido seropositivo en presencia de inmunosupresión	Virus de EBV se reactiva, infecta las <b>células B del receptor</b> y como hay inmunosupresión pueden sufrir transformación tumoral. Las células B que hay en el paciente son del receptor que se infectan por reactivación los pocos linfocitos B con infección latente y que se reactivan	Sin problemas. Tiene linfocitos T anti-EBV

Donante MO seropositivo	Se <b>transforman células B del donante</b> , dado que se ha inmunosuprimido al receptor. Tras el trasplante todas las células B son del donante	Se <b>transforman células B del donante</b> , dado que se ha inmunosuprimido al receptor y eliminado T anti-EBV. Tras el trasplante todas las células B son del donante
-------------------------	--	---

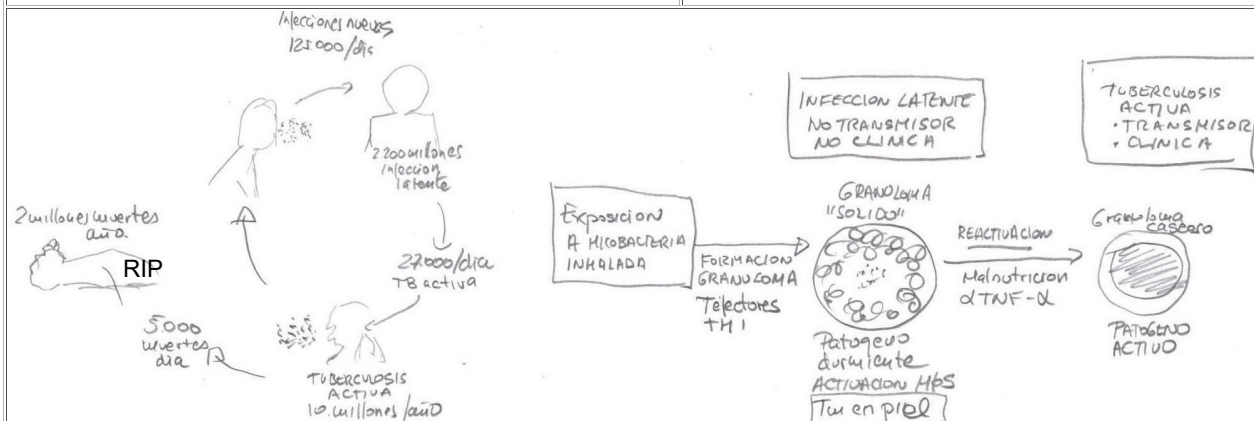
Tienen mayor riesgo los receptores seronegativos que reciben órgano de donante seropositivo para VEB. En este caso el problema no radica simplemente en el desarrollo de una infección por EBV, sino en el desarrollo de un tumor de linfocitos B infectados por EBV en un paciente inmunosuprimido para que no rechace el órgano trasplantado

**TUBERCULOSIS. TUBERCULOSIS LATENTE Y ACTIVA**

El Bacilo Tuberculoso es una micobacteria que crece en vesículas de macrófagos, siendo muy resistente a la capacidad micocida de macrófagos, aún activados por linfocitos TH1. Los anticuerpos no juegan un papel relevante en el control de la infección dado que los macrófagos fagocitan muy rápidamente este microorganismo y no suele llegar íntegro a ganglio linfático. Se generan linfocitos T CD8+ anti-micobacteria que parece jugar un papel relevante en la destrucción de macrófagos senescentes en donde proteínas bacterianas se encuentran en citoplasma

**CURSO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN.**

- Accidentalmente se inyectaron a 251 niños con la bacteria que induce Tuberculosis. Seis años después se determino la evolución de estos niños:
  - 2% padecían Tuberculosis
  - 51% enfermaron pero se recobraron sin tratamiento (no existía en ese momento)
  - 31% murieron
  - 16% no enfermaron
- **Infección latente, no por integración en el genoma, sino por persistencia del microorganismo en tejidos. dentro de granulomas durante años.**



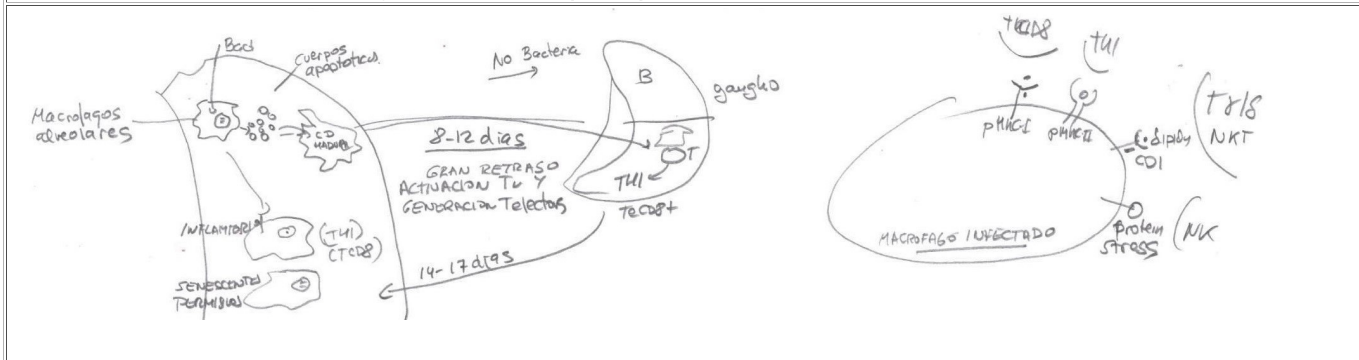
Las infecciones crónicas no son sólo por virus. También hay infecciones crónicas por bacterias. El mejor ejemplo es tuberculosis en donde en un porcentaje variable de los pacientes infectados hacen infecciones crónicas en donde la bacteria permanece viable en granulomas pero el paciente no tiene clínica ni puede infectar otras personas. 1/3 de población mundial está infectada crónicamente por bacilo tuberculoso (**Infección latente**), pero sólo un pequeño porcentaje tiene clínica y es infectiva. Aunque se produzca la curación hay bacilos viables que permanecen en estado latente dentro de los macrófagos o del material necrótico durante muchos años. Estas lesiones "curadas" del parénquima pulmonar y de los ganglios hiliares pueden calcificarse más adelante (Harrison)

En esta gráfica se muestra el proceso de reactivación en donde se produce la diseminación de un microorganismo, que hasta ese momento estaba contenido en granulomas.

La destrucción del microorganismo se hace en el interior de células infectadas, jugando un papel esencial la secreción de IFN-gamma por distintos linfocitos T efectores. Como se aprecia **los linfocitos T CD8+ juegan un papel muy relevante en el control de la infección** como ya ha sido señalado en capítulos anteriores.

- Posibles situaciones:
  - Sin contacto con micobacteria tuberculosa
  - Contacto y eliminación completa de la bacteria (resolución-eliminación estéril)
  - La **tuberculosis pulmonar primaria** es la que aparece consecutivamente a la infección inicial por el bacilo tuberculoso.
  - **Infección Tuberculosis latente:** Contacto y mantenimiento de micobacteria en granulomas (infección sin repercusión clínica). La prueba cutánea con tuberculina-PPD (TST) se utiliza ampliamente para la detección de infección latente por *M. tuberculosis* (*latent tuberculosis infection, LTBI*). La prueba es de **utilidad limitada** en el diagnóstico de tuberculosis activa por su baja sensibilidad y especificidad y por su incapacidad para diferenciar entre infección activa y latente.
  - **Tuberculosis activa.** Replicación de micobacteria no controlada por sistema inmune:
    - Clínica y transmisibilidad por esputo
    - **Tuberculosis secundaria** (posprimaria, de reactivación, o de tipo adulto, la forma posprimaria se debe a la reactivación endógena de una infección tuberculosa latente, ¿Episodios de inmunodeficiencia (alimentación, fármacos inmunosupresores)?). El tratamiento con anti-TNF-alfa puede reactivar infecciones latentes. Por ello es necesario hacer un Mantoux antes de comenzar el tratamiento y si es positivo, realizar tratamiento con antibióticos que impidan la replicación de la micobacteria (Isoniazida)
    - Puede también ocurrir por **reinfecciones** al estar en contacto con otro enfermo

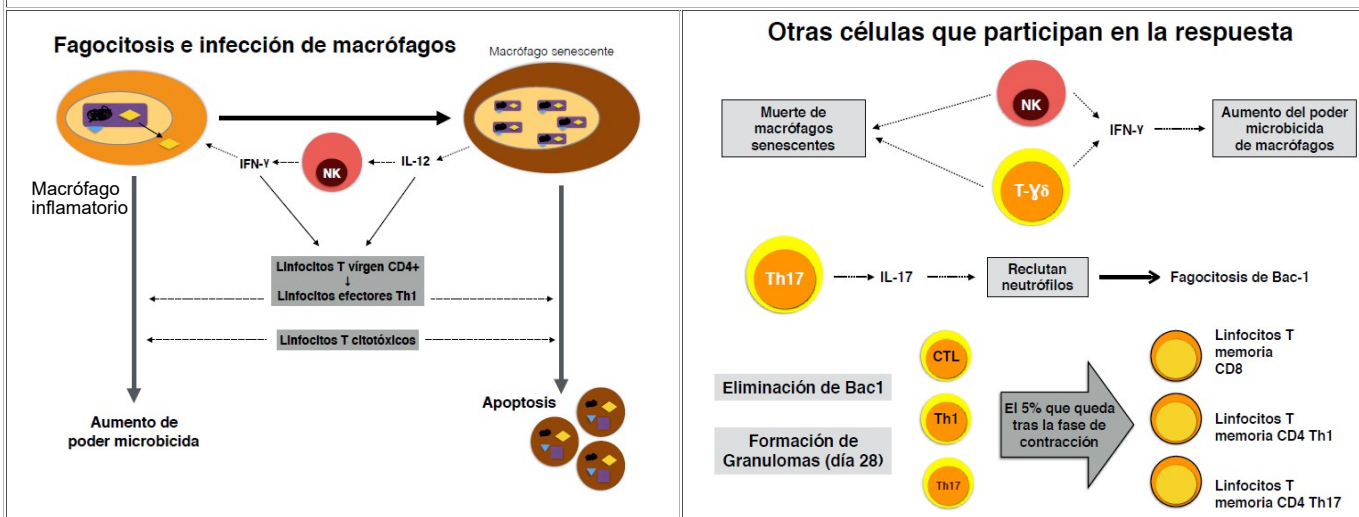
**Transmisión de la enfermedad por pacientes infectados por micobacteria tuberculosa.** Se ha demostrado claramente que los pacientes tuberculosos cuyos esputos contienen bacterias visibles con el microscopio son los que más influyen en la propagación de la infección. Estos pacientes suelen padecer una tuberculosis pulmonar cavitaria, o una tuberculosis de las vías respiratorias (tuberculosis endobronquial o laríngea) y eliminan esputos que contienen nada menos que  $10^5$  a  $10^7$  bacterias/ml. **Los pacientes tuberculosos con frotis del esputo negativo y cultivo positivo son menos contagiosos, y los enfermos con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con cultivos negativos carecen prácticamente de contagiosidad.** El riesgo de enfermar después de infectarse depende ante todo de factores endógenos, como la predisposición natural a la enfermedad y la eficacia funcional de la inmunidad celular (cell-mediated immunity, CMI). La enfermedad clínica que aparece poco después de la infección se clasifica como tuberculosis primaria y es común en niños de hasta cuatro años de edad y en individuos con inmunodepresión. **La tuberculosis primaria puede ser grave y diseminada, pero en términos generales no se asocia con alta contagiosidad.** Cuando la infección se adquiere en etapas avanzadas de la vida, es mayor la probabilidad de que el sistema inmunitario maduro contenga la infección, al menos en forma temporal. La mayoría de los individuos infectados que finalmente desarrollará tuberculosis lo hacen el primero o segundo año después de adquirir la infección. Sin embargo, el bacilo inactivo puede persistir por años antes de reactivarse y producir tuberculosis secundaria (o posprimaria) que, a causa de la formación frecuente de cavidades, es más infecciosa que la enfermedad primaria. **En términos generales, se calcula que hasta 10% de las personas infectadas finalmente desarrollarán tuberculosis activa en algún momento de su vida (Harrison).**



La infección por micobacteria tuberculosa tiene **características que la hacen única**:

- La bacteria es rápidamente fagocitada por macrófagos, no llegando libre a ganglio linfático, por lo que no suele haber producción de anticuerpos hasta que no se produce una diseminación masiva de la bacteria
- Las células dendríticas tardan 8-12 días en llegar a ganglio linfático por lo que no llegando linfocitos TH1 efectoras hasta 14-17 días después, lo que facilita la generación de macrófagos senescentes
- Los **macrófagos infectados se vuelven en ocasiones senescentes**, no pudiendo eliminar el microorganismo ni cuando recibe cooperación de linfocitos TH1.
  - Estos macrófagos mueren por apoptosis pudiendo generar cuerpos apoptóticos y con ello permitir la presentación cruzada de antígeno y la generación de linfocitos T CD8+ efectores
  - Los macrófagos senescentes son susceptibles de ser destruidos por linfocitos T CD8+, células NK y linfocitos TH1 ya que contienen proteínas bacterianas en vesículas y citoplasma.

La destrucción de macrófagos senescentes induce la liberación de las bacterias que crecen en su interior que pueden ser fagocitadas por macrófagos o neutrófilos que sí pueden eliminarlas tras la cooperación de linfocitos T.



Los linfocitos T CD8+ son capaces de tener diferentes efectos sobre células infectadas que contengan proteínas bacterianas en citoplasma.

- Si son macrófagos inmunocompetentes resistentes a la lisis, mejora su capacidad microbicida secretando IFN-gamma e incluso puede favorecer la destrucción intracelular de bacterias por un proceso despertado por la introducción de granulina a citoplasma (molécula presente en vesículas en donde está perforinas y granzimas).
- Si son macrófagos senescentes son capaces de destruirlos por diferentes mecanismos. Interacción Fas:FasL o por liberación linfotóxicas

Los linfocitos Th1 efectoras no sólo son capaces de aumentar el poder microbicida de macrófagos inmunocompetentes, sino que también son capaces de destruir macrófagos senescentes mediante la secreción de Linfotóxicas o la interacción Fas:FasL.

Otras células tales como Tgamma,delta, T CD8+ o NKT también pueden secretar interleucinas importantes en activación de macrófagos inmunocompetentes infectados.

Hay otras células que pueden destruir macrófagos senescentes, tales como células NK (probablemente por expresión de moléculas de estrés) o linfocitos T gamma,delta o NKT al reconocer lípidos bacterianos en CD1 o moléculas que contienen fosforo (fosfolingandos) por mecanismos no bien conocidos.

Los anticuerpos no parecen jugar un papel relevante y se suele considerar que no se producen anticuerpos hasta que no se produce una tuberculosis activa con reactivación y salida de bacteria de granulomas y llegada a ganglio linfático.

	Anticuerpos	Linfocitos T CD4+ TH1 y Th17	Linfocitos T CD8+	Linfocitos T gamma,delta	Células NK	Neutrófilos
Bacteria extracelular	Sin efecto. Pueden incluso favorecer infección macrófagos como vimos en Dengue					Parecen poder matar eficientemente la micobacteria si la logran fagocitar.
Macrófagos infectados no senescentes (inflamatorios)		Reclutan neutrófilos y aumentan poder microbicida de macrófagos	Aumentan poder microbicida macrófagos. Granulina parece inducir destrucción bacterias fagocitadas	Aumentan poder microbicida macrófagos.	Producen IFN-gamma en respuesta a TH17	
Macrófagos infectados senescentes		Linfocitos TH1 matan por Fas:FasL y secreción linfotóxicas	Matan células infectadas por LT y Fas:FasL	Parecen matar estas células tras reconocimiento de ligandos no bien identificado	Pueden matar estas células senescentes.	

Además del papel de linfocitos TH1 en la activación del macrófago, Los macrófagos seniles-senescentes infectados de manera persistente con esta bacteria se convierten en una fábrica de virus. Estas células mueren y pueden servir para realizar **presentación cruzada en células dendríticas** y **activar linfocitos T CD8 vírgenes anti-bacterianos**, Además estas células senescentes son **diana de células T CD8+ citotóxicas** ya que hay proteínas bacterianas en su citoplasma. Las células citotóxicas matan estas células infectadas, permitiendo que macrófagos jóvenes las fagociten y en presencia de colaboración TH1 las destruyan. Propósito de vacuna.  
**Nuevas vacunas**

Además del papel de linfocitos TH1 en la activación del macrófago, Los macrófagos seniles-senescentes infectados de manera persistente con esta bacteria se convierten en una fábrica de virus. Estas células mueren y pueden servir para realizar **presentación cruzada en células dendríticas** y **activar linfocitos T CD8 vírgenes anti-bacterianos**, Además estas células senescentes son **diana de células T CD8+ citotóxicas** ya que hay proteínas bacterianas en su citoplasma. Las células citotóxicas matan estas células infectadas, permitiendo que macrófagos jóvenes las fagociten y en presencia de colaboración TH1 las destruyan.

Propósito de vacuna  
**Nuevas vacunas**

Es algo sorprendente, pero hay células que son susceptibles a señales de lisis y otras resistentes, y además depende de la infección.

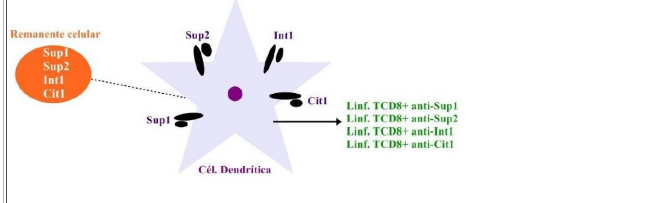
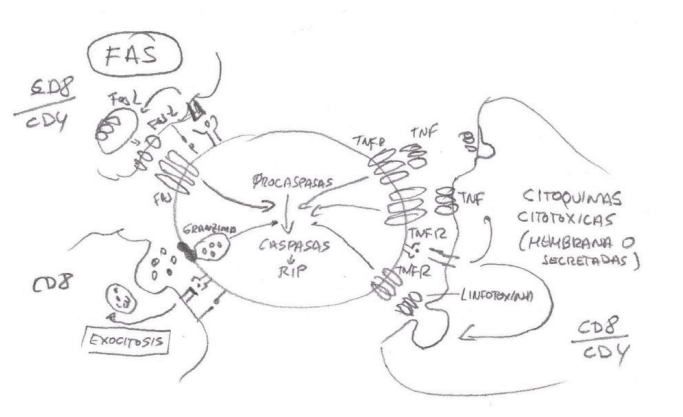
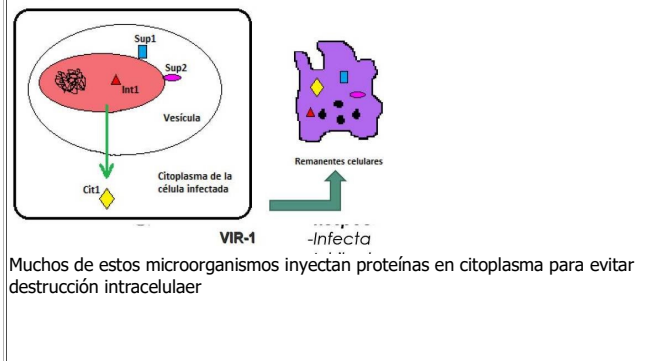
Células infectadas por virus: lisis por CTL. Granzimas y Fas

Células infectadas por bacterias: TH1 y CTL. Receptor de Linfotóxicas y R-TNF y Fas

Macrófagos infectados jóvenes: Resistentes a lisis por TH1 y CTL

Macrófagos senescentes: Sensibles muerte por sinapsis efectora con TH1 y CTL, y quizás gamma,delta.

### Características de



**HLA**

	HLA-A	HLA-B	HLA-DR	HLA-DQ
-A31,32	Sup1	B39,B40		
-B39,40	Sup2	A31,A32		DQ3,DQ6
-DR8,9	Int1	B40		
-DQ3,6	Cit1	A31,A32		DQ3

**Tabla 4**

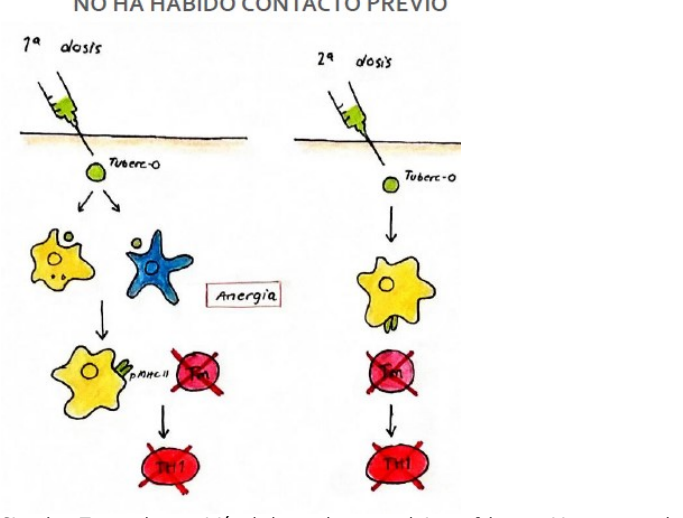
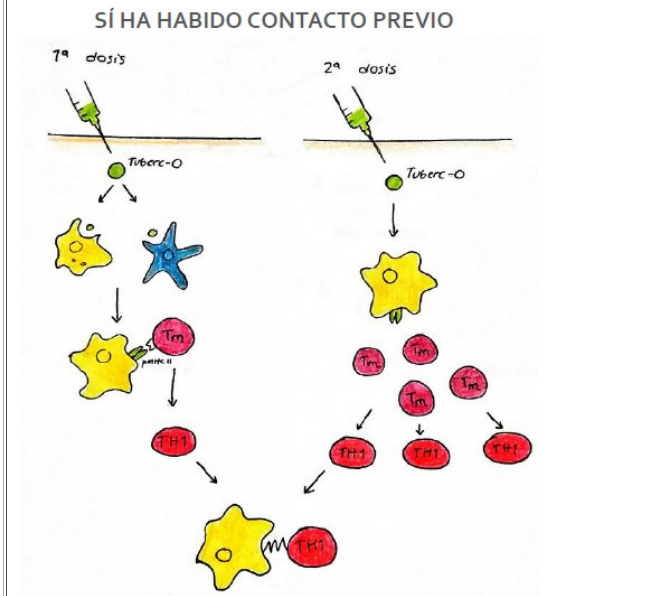
	ALELOS HLA-A	ALELOS HLA-B
Sup1 serotipo 1	Ninguno	Todos
Sup2	Todos menos A3	Ninguno
Int1	Ninguno	Todos menos B27
Cit1	Todos menos A29	Ninguno

Generan cuerpos apoptóticos capaces de incluir todas las proteínas bacterianas. Por ello tras la presentación cruzada se pueden generar linfocitos T CD8+ frente a todas las proteínas bacterianas

Problema extraído de un TAD

Si la bacteria infecta células epiteliales podemos encontrar diferentes células infectadas:

- 1.- Células epiteliales. Los linfocitos T citotóxicos útiles son los anti-cit1 que reconocen complejos pMHC-I en donde el péptido proviene de proteínas bacterianas presentes en citoplasma.
- 2.- Macrófagos infectados. Podrán ser destruidos por linfocitos T CD8+ anti cit1. También por linfocitos T CD4+ anti-Sup1, Sup2 o Int1 que secreten linfotóxicos o TNF. Los **macrófagos inflamatorios son muy resistentes** a esta lisis, mientras que los **macrófagos senescentes son muy sensibles** a lisis inducida por T CD4+ T CD8+



A veces es necesaria una segunda prueba si hay muy pocos linfocitos Tm provenientes de TH1 efectores que lograron confinar la micobacterias a granulomas

Si no hay Tm con la repetición de la prueba no se obtienen falsos positivos ya que el antígeno de micobacteria inyectado no contiene PAMPs

Infección por tuberculosis NO genera una respuesta eficiente de anticuerpos. Por ello el estudio de si ha habido o no contacto se hace analizando la presencia de células T memoria. En esta gráfica se observa como la inyección de proteínas de la bacteria son captadas por células dendríticas y presentadas a linfocitos T memoria específicos que a las cuatro horas son capaces de secretar ILs y quimiocinas que inducen reclutamiento de células en zona de inyección. *Animación Flash*. En 1891, Robert Koch descubrió que los **componentes de M. tuberculosis en un medio de cultivo concentrado era capaz de desencadenar una reacción cutánea cuando se inyectaba por vía subcutánea a pacientes con tuberculosis**. En 1932, Seibert y Munday purificaron este producto por precipitación con sulfato de amonio para producir una fracción de proteínas activas conocida como derivado proteínico purificado de tuberculina (purified protein derivative, PPD). (Harrison)

No se produce la activación de linfocitos T vírgenes dado que las proteínas que se inyectan en piel NO tiene PAMPs. En ocasiones, la prueba cutánea puede inducir una proliferación local de linfocitos T memoria, que induce una sin embargo sí lo hace y por ello los pacientes en los que se la hace una prueba cutánea quedan sensibilizados, ya que generan células T memoria anti-tuberculina que daría una prueba cutánea positiva si se realiza una segunda vez SIN que el individuo haya estado en contacto con la micobacteria tuberculosa.

**Son comunes las reacciones negativas falsas en individuos con inmunodepresión y en aquellos con tuberculosis grave. Las reacciones positivas falsas pueden ser causadas por infecciones con micobacterias no tuberculosas y por la vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).** (Harrison)

- Esta es la razón por la que no se vacuna en España con BCG, resaltando la importancia de la prueba de tuberculina en el diagnóstico de tuberculosis. La vacuna BCG hace que la prueba de la tuberculina sea positiva en pacientes vacunados, perdiendo su importancia diagnóstica.

	Primoinfección resuelta (esterilizante)	Tuberculosis latente	Tuberculosis activa	
Linfocitos T memoria	SÍ	SÍ	A veces no (todos los Tm se convierten en efctores tras el contacto con el antígeno en ganglios o tejidos en macrófagos o células dendríticas)	
Prueba cutánea DTH	Positiva	Positiva	Positiva, pero a veces negativa por conversión Tm en Tefectora., y no está en piel.	
	Contacto con micobacteria y eliminación infección	Tuberculosis Latente	Tuberculosis activa por reactivación	No expuestos
Linfocitos T memoria en tejidos (Prueba cutánea positiva)	<b>SÍ</b>	<b>SÍ.</b> Se interpreta que la contención es tan eficaz que linfocitos T efectores se convierten en memoria si no forman parte de granulomas	<b>A veces no.</b> Ello hace que sean comunes las reacciones negativas falsas en individuos con inmunodepresión y en aquellos con tuberculosis grave.	<b>NO</b>

**Tuberculin skin Test (TST)**

**DIAGNÓSTICO EN INFECCIÓN LATENTE**

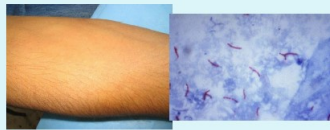
- Prueba de Mantoux para la tuberculosis: Esperar 2 días

- Prueba positiva:

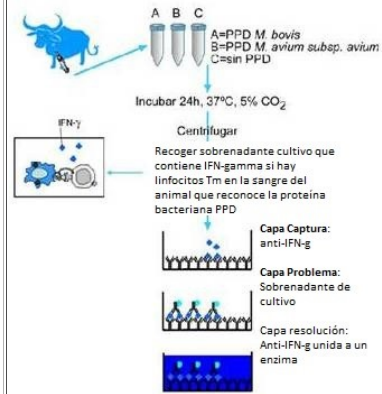
Implica contacto, no infección



- Prueba negativa:



Puede dar negativo teniendo bacilos en esputo.

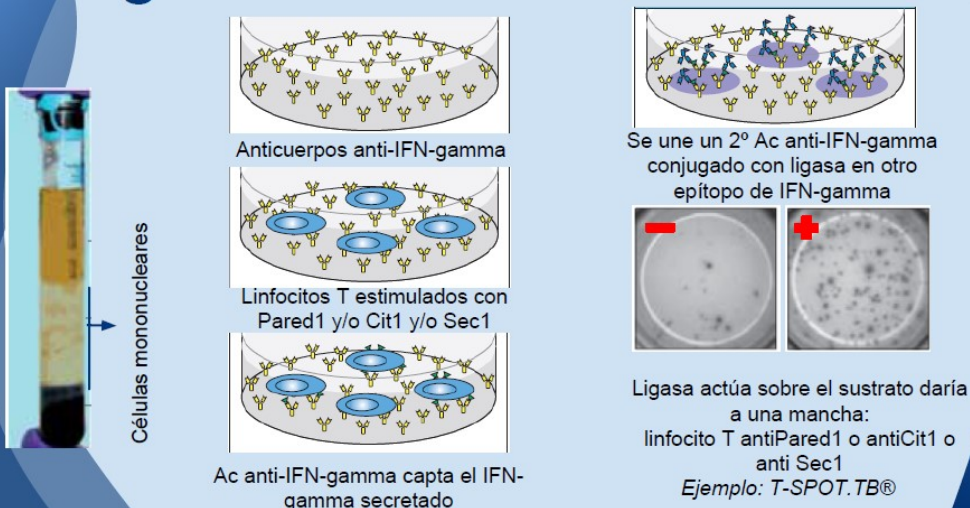


Se han desarrollado un ensayo in vitro utilizado en medicina o veterinaria para determinar el contacto con una determinada micobacteria. Se extrae sangre de un paciente o un animal, se aíslan linfocitos T por un sistema que también contiene células presentadoras de antígeno, se cultivan en pocillos y se les añade extractos de diferentes micobacterias. Si hay linfocitos Tm, se convertirán en efectoras y secretarán IFN-gamma. Se puede hacer un ELISA para detectar ese IFN-gamma secretado. A este ensayo se le denomina IGRA (Interferon Gamma Release Assay). *Los análisis con liberación de IFN-gamma (IFN-gamma release assays, IGRA) son más específicos de la reacción cutánea con tuberculina porque producen menos reactividad cruzada por la vacunación con BCG y la sensibilización por micobacterias no tuberculosas.* (HARRISON)

**Otras pruebas diagnósticas in vitro:**

**Análisis con liberación de IFN-gamma (IGRA).** - En fechas recientes se encuentran disponibles en el comercio dos análisis in vitro que miden la liberación de IFN-gamma por las células T en respuesta a la estimulación con antígenos específicos para tuberculosis, ESAT-6 y CFP-10. QuantiFERON-TB Gold® (Cellestis Ltd., Carnegie, Australia) es una prueba de inmunoabsorbente ligado a enzima (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) que **se realiza en sangre entera** para la medición de IFN-gamma; T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido) es un análisis de inmunotransferencia enzimático (ELISpot). *Los análisis con liberación de IFN-gamma (IFN-gamma release assays, IGRA) son más específicos de la reacción cutánea con tuberculina porque producen menos reactividad cruzada por la vacunación con BCG y la sensibilización por micobacterias no tuberculosas.* (HARRISON)

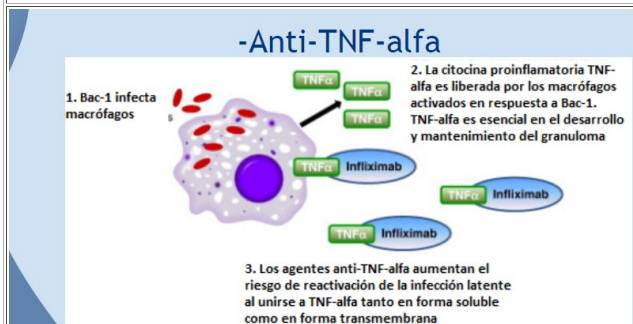
**Diagnóstico. ELISPOT**



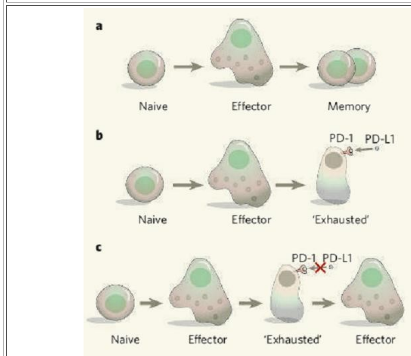
CUADRO 158-4 DIÁMETRO DE REACCIÓN A LA TUBERCULINA QUE REQUIERE TRATAMIENTO DE INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE.

Grupo de riesgo	Diámetro (en mm) de la reacción a la tuberculina
Infección por VIH o tratamiento con inmunosupresores (Anti-TNF)	5
Contacto muy estrecho con tuberculosos	5ª
Trastornos médicos de alto riesgo <sup>b</sup>	10

Los contactos tuberculino-negativos, en particular los niños, deben recibir fármacos en profilaxis dos a tres meses después de concluida la fase de contacto, tras lo cual se repite la prueba con TST. Los niños cuyos resultados siguen siendo negativos podrán interrumpir las medidas profilácticas. Los contactos infectados por VIH deben recibir un ciclo completo de tratamiento, sean cuales sean los resultados de la prueba cutánea de tuberculina.  
 Incluye diabetes mellitus, algunas enfermedades de la sangre y el sistema reticuloendotelial, consumo de drogas inyectables (con seronegatividad de VIH), nefropatía terminal y situaciones clínicas que implican rápida reducción de peso.



La frecuencia de tuberculosis latente hace que a los pacientes que se tratan con inmunosupresores o con anticuerpos anti-inflamatorios deba realizarse un Mantoux. Si es positivo deben ser tratados con antibióticos anti-bacterianos antes de realizar el tratamiento inmunosupresor



Algunos pacientes infectados por un microorganismo (por ejemplo virus de la hepatitis B) no pueden eliminar el microorganismo y hacen infecciones crónicas. Se ha sugerido que **estos pacientes expresan en la membrana de los linfocitos T citotóxicos antivirales la molécula co-inhibidora PD-1**, que tras contactar con su ligando (presente en diversas células del organismo) inhiben la función citotóxica de estas células efectoras.

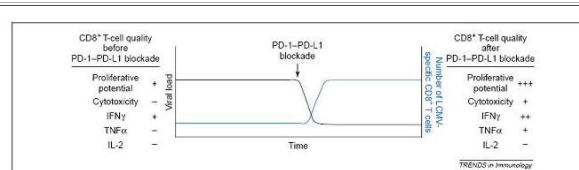


Figure 1. Blocking PD-1/PD-L1 interaction during chronic infection increases virus-specific CD8<sup>+</sup> T-cell numbers and function, and results in reduced viral load. When anti-PD-1 or PD-L1 blocking antibodies were administered to mice chronically infected with LCMV, virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells proliferated and exhibited an increased ability to produce IFN $\gamma$  and TNF $\alpha$  and kill infected cells. This resulted in reduced levels of virus in spleen, lung, liver, kidney and testis.

La importancia de PD1 vienen recogida en esta gráfica en donde se realiza un experimento en un modelo de ratón de infección crónica por un virus denominado LCMV.

Si se impide la interacción entre PD1 y PD-L1 (receptor-ligando) con anticuerpos anti-PD1 o anti-PD-L1 con anticuerpos bloqueantes mejora la respuesta antiviral:

- Disminuye la carga viral
- Aumenta el número de linfocitos T CD8+ anti-LCMV
- Aumenta la calidad de la respuesta, dado que los linfocitos T CD8+ anti-LCMV proliferan mejor, tienen mayor capacidad citotóxica y secretan mayores cantidades de TNF e IFN-gamma.

Los propios linfocitos T efectoras sufren una regulación negativa al expresar unas moléculas de función inhibitoria, que dificulta la función efectora. Un ejemplo de ello es CTLA-4, que se expresa en linfocitos T efectoras y que si contactan con su ligando (CD80/CD86) inhiben la función efectora. Esta figura también refleja un hecho que comentaremos en la siguiente clase cuando hablemos de la sinapsis efectora, y es que hay moléculas co-inhibidoras que sirven para controlar la respuesta inmune no sea excesiva. En esta gráfica se ve un diagrama más sencillo de participación de múltiples moléculas y de las citocinas secretadas por células dendríticas o linfocitos T durante sinapsis. Como veremos algunas de estas moléculas son dianas terapéuticas para intentar estimular respuestas inmune frente a infecciones crónicas o tumores, en donde la respuesta inmune es ineficaz.