

TEMA 14. INFECCIONES CRÓNICAS DE IMPORTANCIA EN CLÍNICA HUMANA.

1. Evolución clínica tras la infección por un microorganismo. Susceptibilidad individual
 1. Eliminación sin sintomatología
 2. Infección sintomática con respuesta esterilizante (eliminación microorganismo)
 3. Infección que conduce a estado de portador crónico
 1. Salmonella
 2. Helicobacter Pylori
2. Estrategias empleadas por el microorganismo para evitar respuesta inmune y perdurar en un individuo o en la especie
 1. Variabilidad antigénica en el microorganismo
 1. Serotipos
 2. Antigen drift y antigen shift
 2. Selección de variantes durante la infección
 1. Cambio de gen expresado (parásitos)
 2. Pseudoespecies (virus) quasispecies
3. Los anticuerpos específicos como herramienta para el diagnóstico de infección aguda, crónica o pasada
 1. Hepatitis B
 2. Mononucleosis infecciosa
4. Infecciones crónicas
 1. Sin reactivaciones
 1. Hepatitis B y C
 2. Chagas
 2. Con reactivaciones
 1. Tuberculosis
 2. Herpes Virus
 3. Microorganismos oportunistas (en condiciones de inmunosupresión). Reactivaciones de infecciones latentes
 1. Citomegalovirus, varicela-zoster, Herpes (virus)
 2. Pneumocystis, (hongos)
 3. Cryptosporidium, toxoplasma (parásitos)
 4. Salmonella, micobacterias (bacterias)
5. Infecciones oportunistas
 1. De microorganismos en fase de latencia (reactivaciones)
 1. Toxoplasma
 2. Nuevas infecciones o reinfecciones
 1. Cryptosporidium (parásito)
6. Diagnóstico de enfermedades infecciosas crónicas o infecciones pasadas
 1. Serología. A veces anticuerpos heterófilos.
 2. Pruebas cutáneas. Mide existencia de linfocitos T memoria.
 3. Liberación de citocinas tras estimular linfocitos T presentes en sangre con antígenos microbianos in vitro.
 4. Presencia de anticuerpos de isotipo IgG no permite distinguir entre infección actual o pasada
 5. La presencia de IgM específica refleja infección reciente. En infecciones crónicas puede haber IgM específica durante un periodo muy largo de tiempo

<p>Consecuencias de la primoinfección por un microorganismo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección asintomática. No da clínica y el sistema inmune es capaz de eliminar el microorganismo • Clínica y curación (esterilizante). El sistema inmune elimina completamente el microorganismo a través de los mecanismos ya estudiados. Normalmente se generan células plasmáticas de vida media larga y linfocitos T y B memoria • Infecciones crónicas: El microorganismo no se elimina completamente, replicándose en el interior del microorganismo en menor o mayor cantidad. • Evolución de la enfermedad depende de susceptibilidad individual. Accidentalmente se inyectaron a 251 niños con la bacteria que induce Tuberculosis. Seis años después se determinó la evolución de estos niños: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2% padecían Tuberculosis clínica activa ○ 51% enfermaron pero se recobraron sin tratamiento (no existía en ese momento) ○ 31% murieron ○ 16% no enfermaron. 	<p>Fig. 5.1. Causas de la tuberculosis</p> <p>La enorme variabilidad y gravedad de COVID-19 pone de relieve este hecho siendo un tema de estudio conocer los factores de riesgo genéticos y características de respuesta inmune implicados en el COVID-grave</p> <p>En la susceptibilidad individual juegan un papel tanto factores genéticos como ambientales. Estas circunstancias constituyen factores de riesgo para desarrollar una infección con repercusión clínica tras la infección.</p>
<p>Fig. 5.2. Causas del cólera</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reinfecciones con el mismo microorganismo. <ul style="list-style-type: none"> ○ Existencia de microorganismos con diferente estructura en antígenos de superficie. Serotipos en bacterias (neumococo) o virus (papiloma virus) ○ Cambio de antígenos de superficie anuales (Virus de la gripe) ○ Cambios de antígenos de superficie durante infección por el microorganismo en UN MISMO INDIVIDUO (HIV y virus de la hepatitis C) ○ Pseudoespecies (Quasispecies) presentes simultáneamente. No todas igual capacidad de transmisión y por tanto de infectividad.. <p>COVID-19 han puesto de manifiesto la importancia de la duración limitada de la respuesta inmune en ciertas infecciones</p>

Características infecciones crónicas:

- Persistencia microorganismo **más de seis meses.** A veces muy **difícil** de demostrar presencia microorganismo incluso en el órgano en el que se está replicando (citomegalovirus, Helicobacter Pylori, micobacteria tuberculosa, etc)
- Se puede demostrar la presencia de **anticuerpos específicos que no son útiles para eliminar microorganismo** (HIV, VHC). Estos anticuerpos **no suelen ser capaces de diferenciar entre infección oculta/latente** (con dificultad para demostrar presencia microorganismo), **crónica** (se pone de manifiesto con facilidad microorganismo), **infección pasada o infección resuelta** mediante respuesta esterilizante (anti-HBsAg en VHB sí). La distinción entre enfermedad **oculta y crónica a veces no es fácil** o no hay costumbre de distinguir una de otra.
 - Infección oculta es una crónica en donde es muy difícil poner de relieve presencia de microorganismo (ocurre en algunas hepatitis B)
- Se puede detectar la **presencia de linfocitos T específicos** que no son útiles para lograr una respuesta inmune esterilizante (prueba de hipersensibilidad retardada en Tuberculosis).
- La función efectora de linfocitos T suele ser más importante que la de los anticuerpos específicos. La infección por Hepatitis B puede ser una excepción.
- No suele haber vacunas frente a estos microorganismos (de nuevo hepatitis B y papiloma virus son una excepción).
- Los mecanismos por los que el microorganismo sobrevive son muy variados (integración, reproducción constante, variación antigénica con aparición de cuasispecies, inhibición de la respuesta inmune).
- Los microorganismos que producen infecciones crónicas (y a veces ocultas) **pueden transmitirse del donante al receptor en el trasplante de órganos o a través de derivados sanguíneos.**

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

^ε*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.

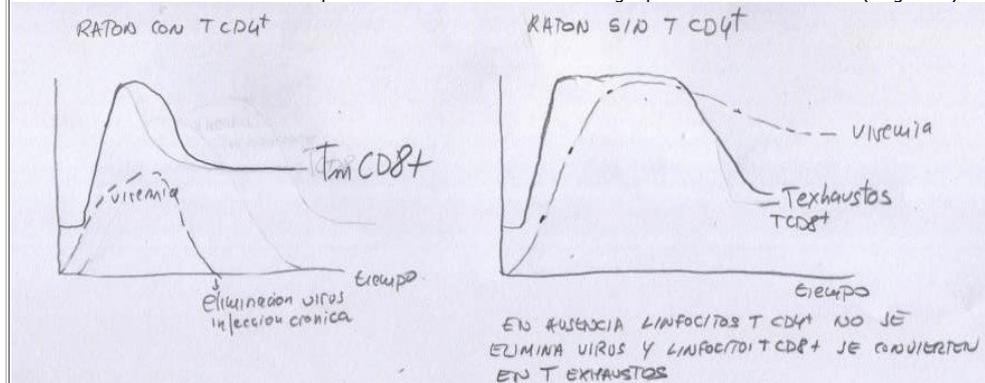
	Pacientes seropositivos para microorganismos que pueden producir infección crónica oculta	Pacientes seronegativos para microorganismos que pueden producir enfermedad crónica oculta
Posibilidad de tener infección crónica en algún tejido	Es posible que, aún en ausencia de sintomatología (infección oculta),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

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.

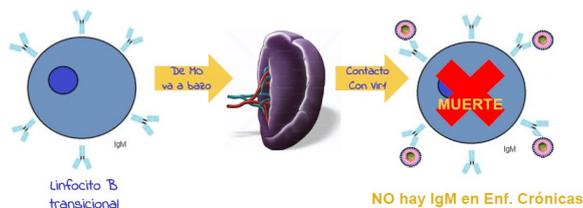
Infección crónica en presencia de continua replicación viral y detección de virus en suero. En infección por VIH prácticamente la totalidad de los sujetos infectados hacen infección crónica con posibilidad de identificar virus en sangre por detección de RNA viral (carga viral) de forma permanente.



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

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)

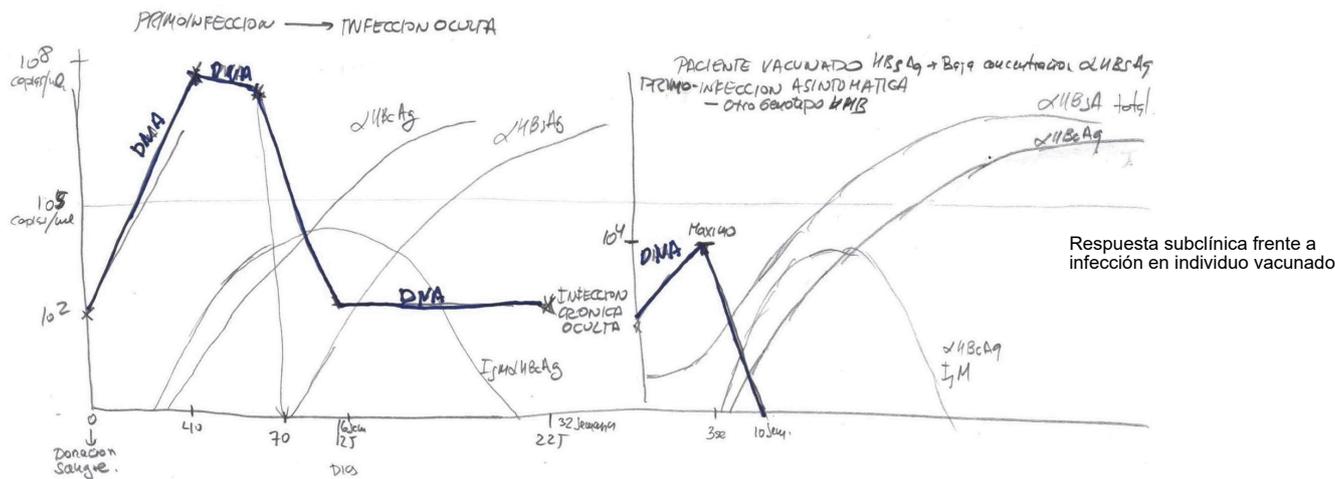
La mayoría de las **infecciones crónicas por VHB** se deben a la **transmisión vertical madre-hijo** tanto útero como en la infancia. En modelos animales se ha implicado en esta susceptibilidad a la inmadurez del sistema inmune, al efecto tolerogénico de HBsAg o a la disminución de la secreción de IL-21 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 con 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).

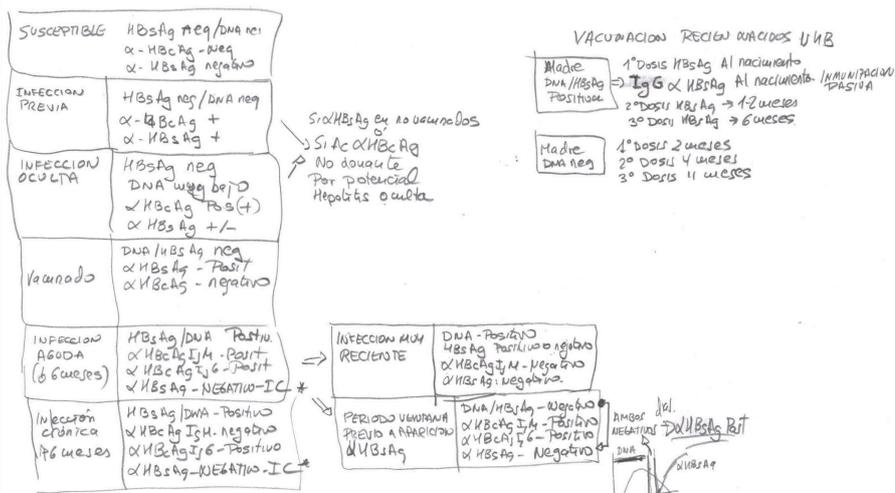
En estos pacientes hay momentos en donde hay HBsAg y anti-HBsAg de forma simultánea (entre día 50 y 105 en paciente 42 y entre días 100-165 en paciente 11). Lo más probable es que los anticuerpos anti-HBsAg detectados (respuesta policlonal) no se unan a la molécula HBsAg presente en el virus que le ha 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

(mediado por Fas y granzimas)

Hay **modelos de ratón** que han puesto de manifiesto esta secuencia de acontecimientos que no se sabe si también ocurren en humanos



Aunque el virus se transmita por relaciones sexuales no protegidas (mucosa) la concentración de IgG anti-HBcAg o anti-HBsAg es muy superior a la de IgA.

Se interpreta que ello es debido a que en los virus con viremia hay una elevada concentración de linfocitos B anti-virales en bazo, y esos linfocitos B se convierten en plasmáticas secretoras de IgG

Con la determinación de la concentración en sangre de HBsAg, anti-HBsAg y anti-HBcAg de isotipo IgM o IgM+IgG se puede establecer con bastante seguridad si un paciente ha tenido o no contacto con el virus, y en este último caso si ha eliminado el virus o tiene una infección aguda o crónica. Hay dos situaciones especiales (**periodos ventana**) **transitorios pero relevantes** ya comentados previamente

- **Incubación.** Inmediatamente después de una primoinfección, hay un periodo ventana en donde hay DNA viral (con o sin HBsAg en sangre) pero aún no se ha generado una respuesta inmune anti-HBcAg o anti-HBsAg
- Inmediatamente después de la desaparición de HBsAg en donde todavía no se detecta anti-HBsAg, y en donde el único anticuerpo o antígeno detectable es anti-HBcAg de isotipo IgM e IgG.

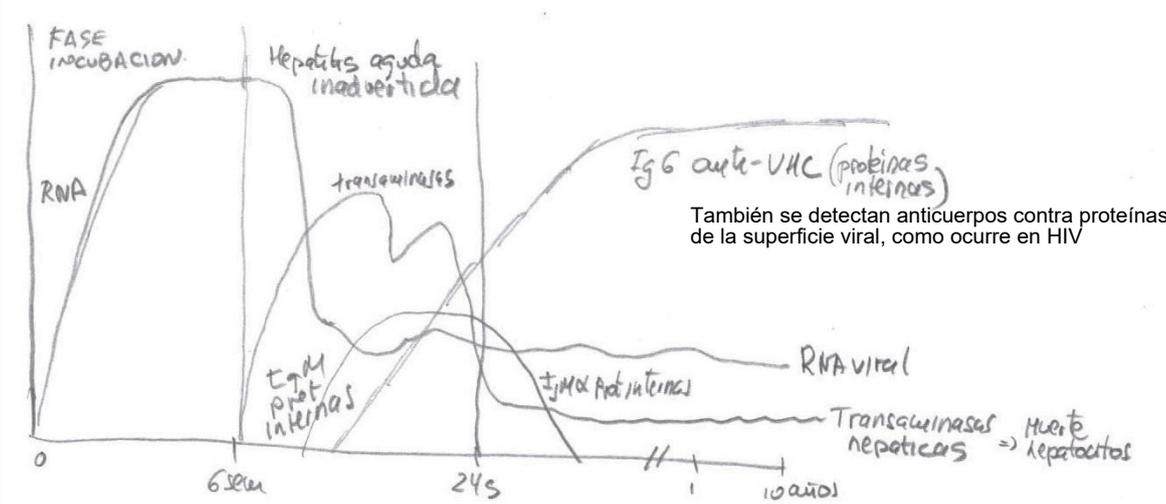
Recientemente se ha prestado atención a situaciones menos habituales como infección oculta (baja replicación viral **sin HBsAg detectable en sangre**) o detección aislada de anti-HBcAg o de HBsAg, cuya interpretación es múltiple. Los bebés nacidos de madres HBsAg+ deben recibir **inmunización pasiva (anticuerpos anti-HBsAg (HBIG))** y activa (Inmunización con HBsAg) para evitar que el bebé haga una infección crónica por el virus de hepatitis B tal y como ha sido previamente desarrollado. "Before discharge" significa antes de salir del hospital. Con la inmunización activa se pretende activar la producción de células plasmáticas de vida media larga secretoras de anticuerpos anti-HBsAg que protejan al niño de nuevas infecciones por el contacto íntimo con su madre. En este cuadro, la primera dosis de la vacuna frente a VHB se da antes de la salida del niño/a del hospital, lo que NO se hace en España.

En Murcia. <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=226966&idsec=85>
 Pediarix es una vacuna combinada frente a difteria, toxoide tetánico, toserina, hepatitis B y polio inactivada. COMVAX® [Haemophilus b Conjugate (Meningococcal Protein Conjugate) and Hepatitis B (Recombinant) Vaccine] is a sterile bivalent vaccine made of the antigenic components used in producing PedvaxHIB® [Haemophilus b Conjugate Vaccine (Meningococcal Protein Conjugate)] and RECOMBIVAX HB® [Hepatitis B Vaccine (Recombinant)]. Profilaxis en exposición accidental a VHB

INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Las infecciones crónicas por VHC se deben a transmisión horizontal entre personas inmunocompetentes. Como ha sido desarrollado en Microbiología es un virus RNA que utiliza la transcriptasa reversa en su ciclo vital. La mayor parte de los pacientes infectados por VHC hacen una infección crónica, mientras que una minoría de estos pacientes logran eliminar el virus completamente tras la primoinfección

El desarrollo de una complicaciones graves como cirrosis o hepatocarcinoma tarda décadas en aparecer. Hay algunos pacientes con infecciones persistentes que nunca desarrollan patología y permanecen asintomáticos.



En infección por hepatitis C hay virus en sangre y anticuerpos específicos, que no previenen el desarrollo de infección persistente. La primoinfección no suele dar sintomatología y pasa inasistida. Durante la infección persistente se producen episodios de destrucción de hepatocitos infectados con aumento de transaminasas en sangre.

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 entere 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.

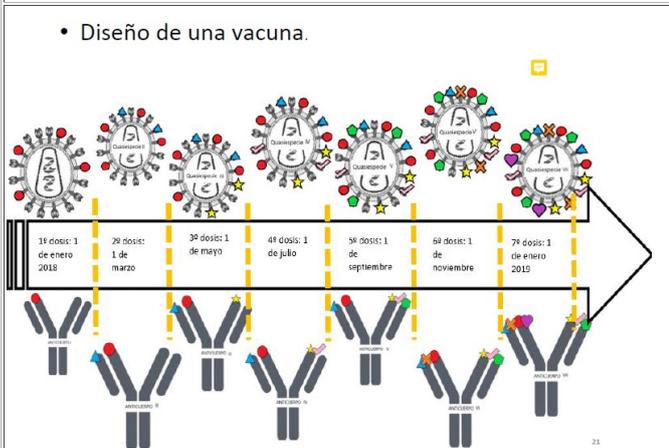
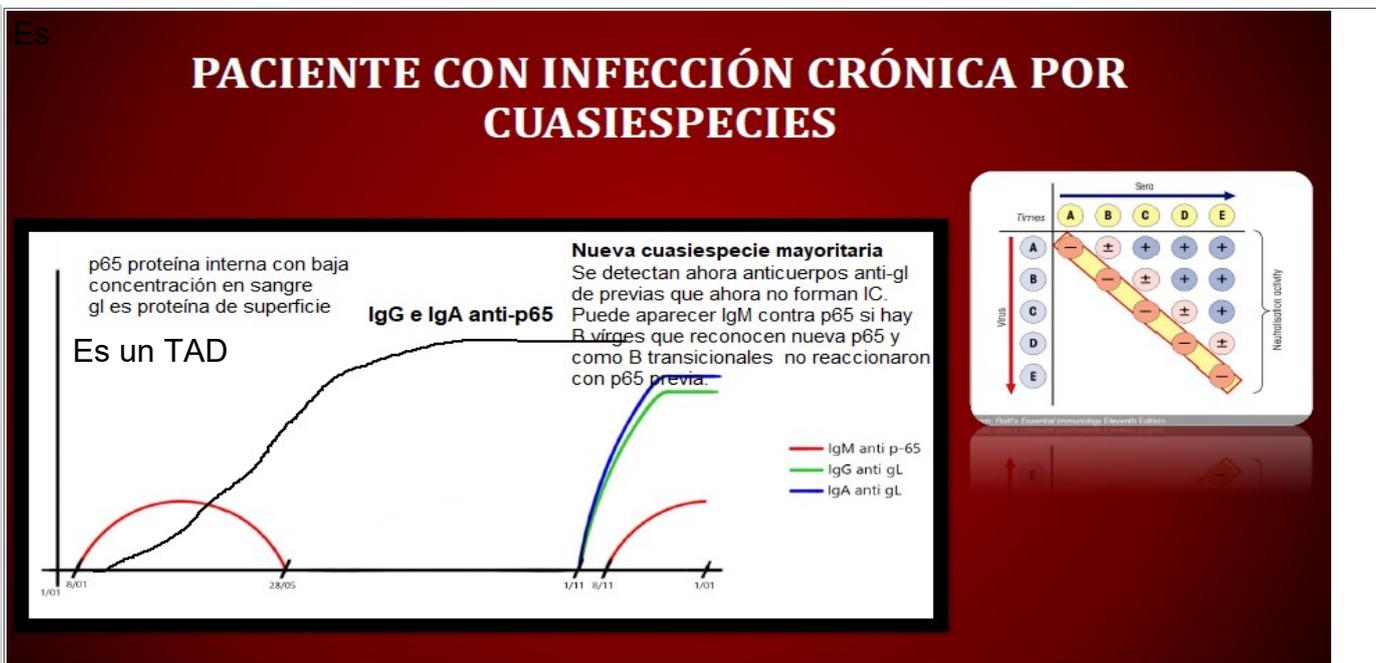
Curiosamente en este tipo de infección crónica, a diferencia de lo que ocurre en Hepatitis B, sí se pueden detectar anticuerpos contra proteínas de la superficie del virus aunque haya viremia, pero lo que detectamos son anticuerpos que ya no se unen a las cuasiespecies presentes en el paciente, son "recuerdos", 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)

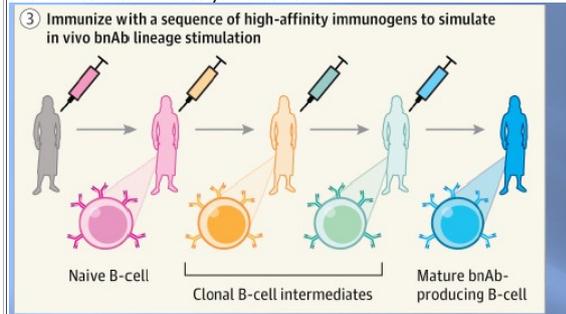
✓ Proteínas Superficie
Dirigida contra cuasiespecies
No presjatos en suero e
Inótiles → Dx
Más ótiles → Forman IC y
no se detectan.

puede detectarse
IgG a Prot internas virus
no se detectan en sangre

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.



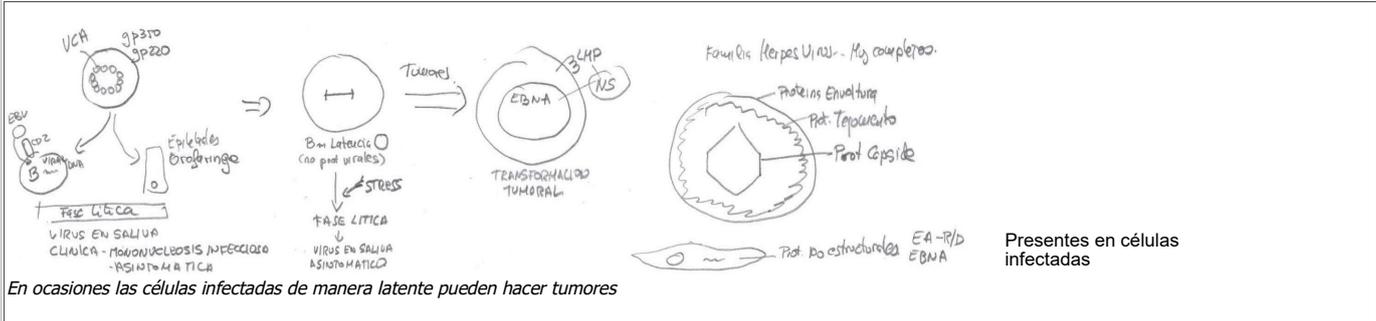
Aunque no existe una vacuna, en principio podría actuar bien produciendo anticuerpos neutralizantes (que den reacción cruzada con las cuasiespecies generadas) o bien produciendo linfocitos T memoria que se conviertan rápidamente en efectoras y maten a células infectadas o secreten interferón, que tiene 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
VIRUS QUE NO PRODUCEN VIREMIA	FÁCIL	FÁCIL
VIRUS QUE PRODUCEN VIREMIA	DIFÍCIL (Forman inmunocomplejos)	FÁCIL
VIRUS CON VIREMIA CON CUASIESPECIES	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
VIRUS QUE PRODUCEN VIREMIA PERO YA HA SIDO ELIMINADO EL VIRUS O ESTÁ EN MUY BAJA CANTIDAD	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.

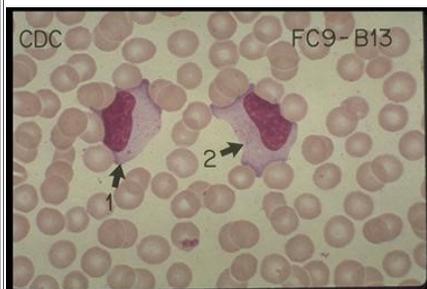


Infección por el Virus de Epstein Barr. Mononucleosis infecciosa. Las infecciones por el EBV (Virus de Epstein Barr) tienen una distribución mundial. Son más frecuentes al principio de la infancia y presentan un segundo pico de frecuencia al final de la adolescencia. **En la edad adulta, más de 90% de 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.

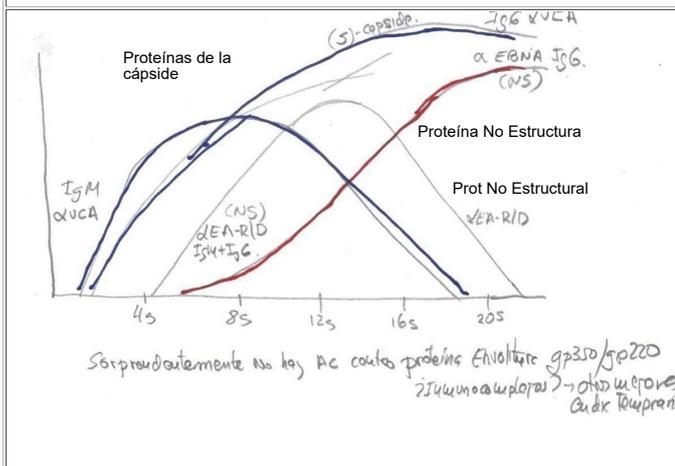
- Esta inversión del cociente CD4/CD8 (mayor concentración de linfocitos CD8+ que CD4+ en sangre) se puede encontrar en la fase de infección aguda de otros virus, y por ello es un dato de laboratorio que ayuda al diagnóstico de infección viral.
 - Esta inversión del cociente CD4/CD8 en sangre no tiene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

^aVCA, 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 gp350/220. 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 células B del receptor 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 transforman células B del donante , dado que se ha inmunosuprimido al receptor. Tras el trasplante todas las células B son del donante	Se transforman células B del donante , dado que se ha inmunosuprimido al receptor y eliminado T anti-EBV. Tras el trasplante todas las células B son del donante
-------------------------	--	---

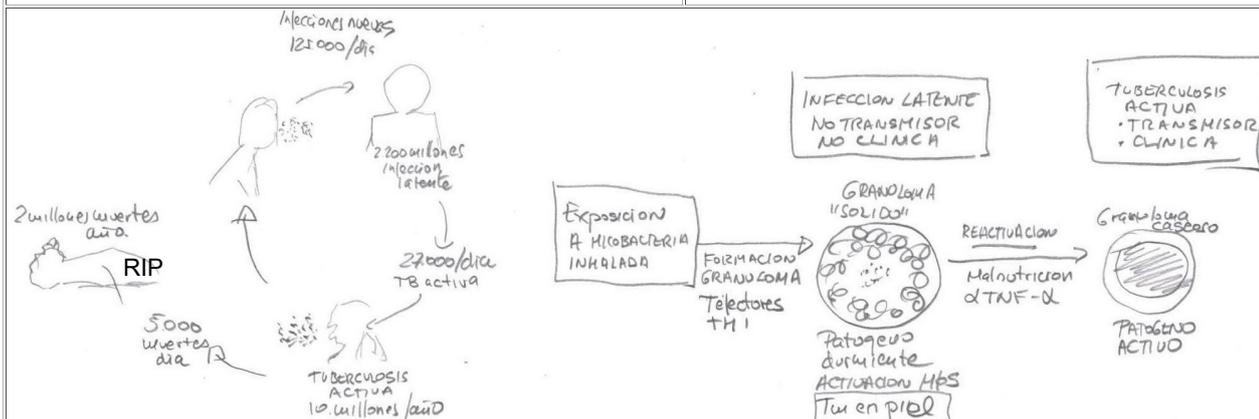
Tienen mayor riesgo los receptores seronegativos que reciben órgano de donante seropositivo para VEB. En este caso el problema no radica simplemente en el desarrollo de una infección por EBV, sino en el desarrollo de un tumor de linfocitos B infectados por EBV en un paciente inmunosuprimido para que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



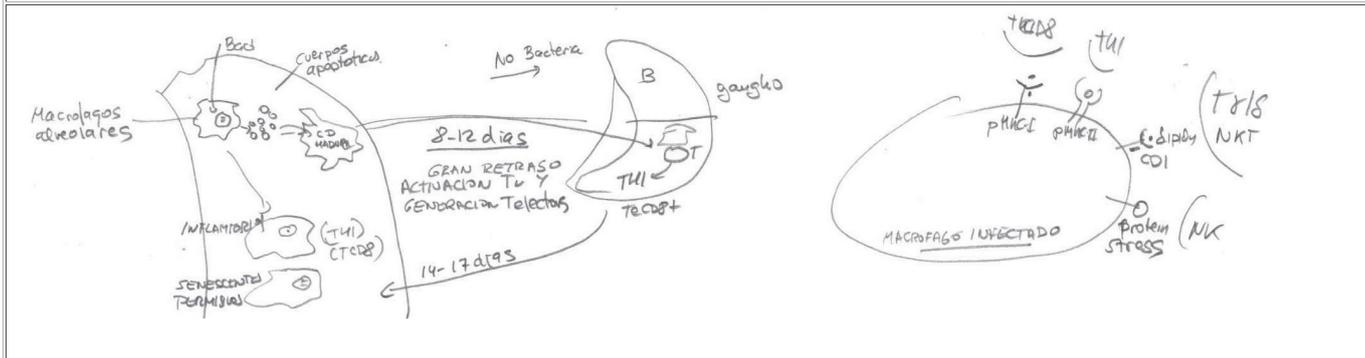
Las infecciones crónicas no son sólo por virus. También hay infecciones crónicas por bacterias. El mejor ejemplo es tuberculosis en donde en un porcentaje variable de los pacientes infectados hacen infecciones crónicas en donde la bacteria permanece viable en granulomas pero el paciente no tiene clínica 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.

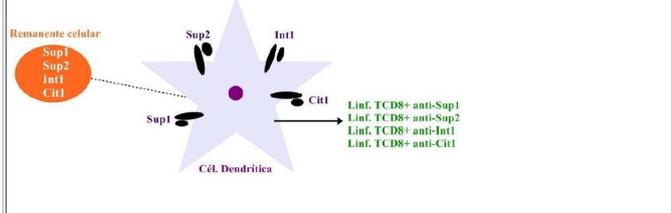
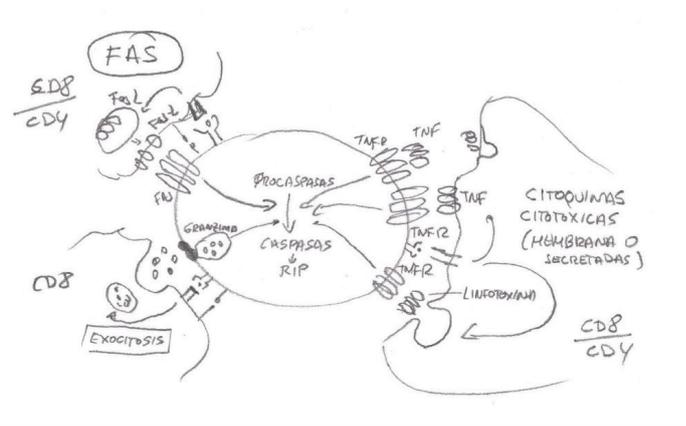
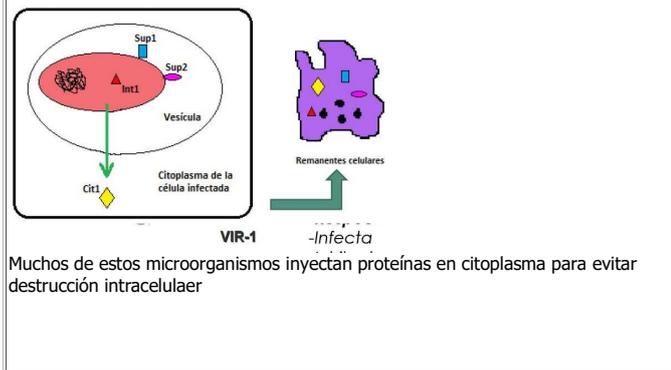
La destrucción del microorganismo se hace en el interior de células infectadas, jugando un papel esencial la secreción de IFN-gamma por distintos linfocitos T efectores. Como se aprecia **los linfocitos T CD8+ juegan un papel muy relevante en el control de la infección** como ya ha sido señalado en capítulos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



Características de



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

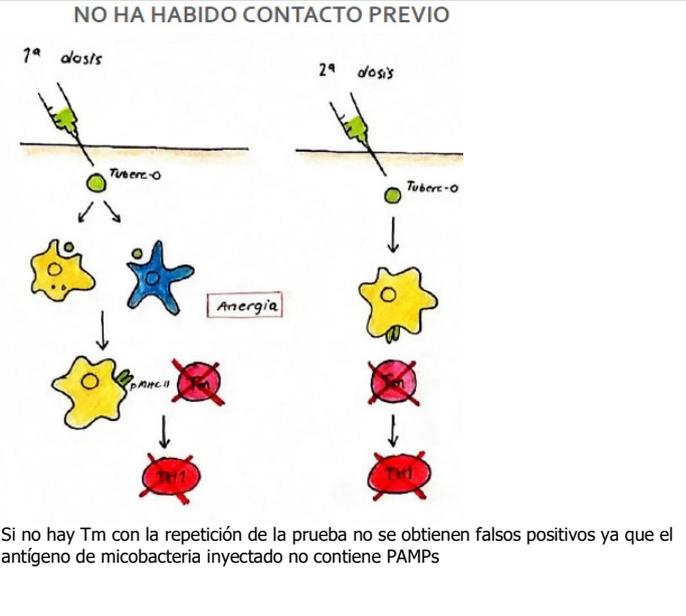
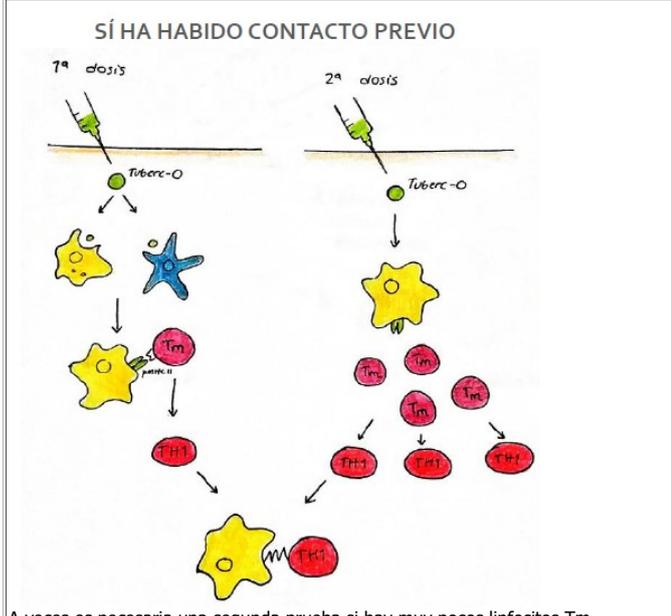
Generan cuerpos apoptóticos capaces de incluir todas las proteínas bacterianas. Por ello tras la presentación cruzada se pueden generar linfocitos T CD8+ frente a todas las proteínas bacterianas

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

Problema extraído de un TAD

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

- 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.
- 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+



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)	SÍ	SÍ. Se interpreta que la contención es tan eficaz que linfocitos T efectores se convierten en memoria si no forman parte de granulomas	A veces no. Ello hace que sean comunes las reacciones negativas falsas en individuos con inmunodepresión y en aquellos con tuberculosis grave.	NO

Tuberculin skin Test (TST)

DIAGNÓSTICO EN INFECCIÓN LATENTE

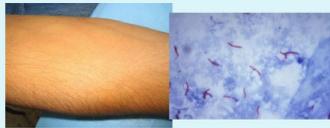
- Prueba de Mantoux para la tuberculosis: Esperar 2 días

- Prueba positiva:

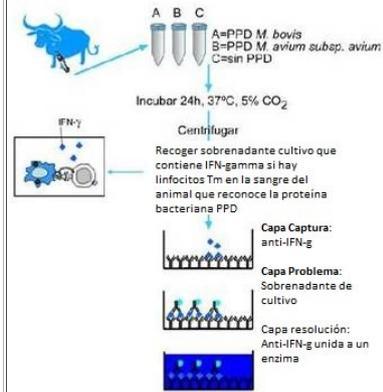
Implica contacto, no infección



- Prueba negativa:



Puede dar negativo teniendo bacilos en esputo.

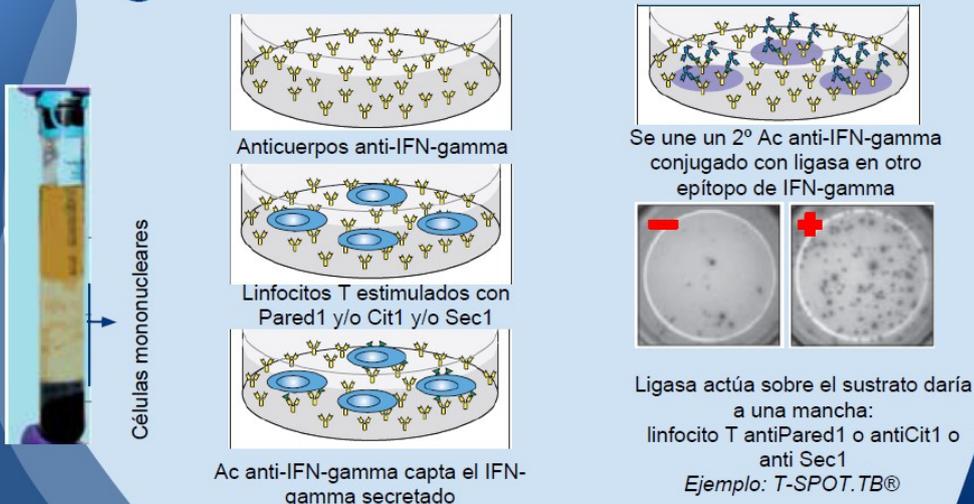


Se han desarrollado un ensayo in vitro utilizado en medicina o veterinaria para determinar el contacto con una determinada micobacteria. Se extrae sangre de un paciente o un animal, se aíslan linfocitos T por un sistema que también contiene células presentadoras de antígeno, se cultivan en pocillos y 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)

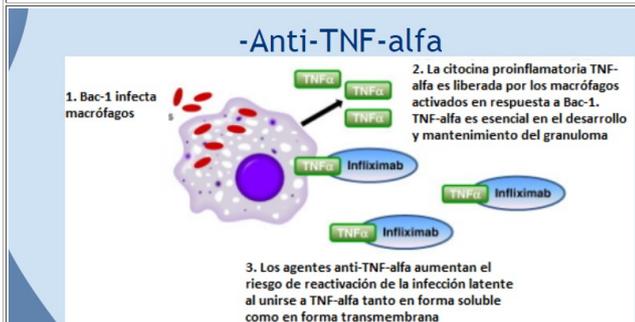
Diagnóstico. ELISPOT



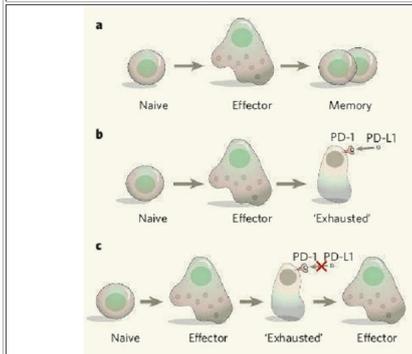
CUADRO 158-4 DIÁMETRO DE REACCIÓN A LA TUBERCULINA QUE REQUIERE TRATAMIENTO DE INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE.

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 ^b	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.

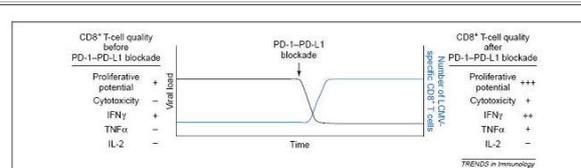


Figure 1. Blocking PD-1/PD-L1 interaction during chronic infection increases virus-specific CD8⁺ T-cell numbers and function, and results in reduced viral load. When anti-PD-1 or PD-L1 blocking antibodies were administered to mice chronically infected with LCMV, virus-specific CD8⁺ T cells proliferated and exhibited an increased ability to produce IFN γ and TNF α 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.