



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**DISTRACCIÓN OSTEOGÉNICA APLICADA COMO
TRATAMIENTO DE LA HIPOPLASIA CONDILEA**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

SÁNCHEZ OBREGÓN LENIN FERNANDO

Director: C.D. OSCAR HERMOSILLO MORALES

MÉXICO D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Introducción..... | 1 |
| Generalidades..... | 2 |
| Ontogenia del Sistema Inmune..... | 3 |
| Propiedades del Sistema Inmune..... | 4 |
| Tipos de Inmunidad | |
| Inmunidad Innata..... | 6 |
| Inmunidad Específica..... | 7 |
| Respuesta Inmune Humoral | |
| Características Generales de las Inmunoglobulinas..... | 7 |
| Características Específicas de las Inmunoglobulinas..... | 9 |
| Respuesta Inmune Celular | |
| Células que Participan en la Respuesta Inmune..... | 14 |
| Otros Componentes del Sistema Inmunitario..... | 20 |
| Reacciones Adversas de la Respuesta Inmune..... | 20 |
| Reacciones de Hipersensibilidad..... | 21 |
| Clasificación de las Reacciones de Hipersensibilidad..... | 21 |
| Prototipo de los Mecanismos de Hipersensibilidad | |
| Hipersensibilidad tipo I..... | 24 |
| Hipersensibilidad tipo II..... | 27 |
| Hipersensibilidad tipo III..... | 31 |
| Hipersensibilidad tipo IV..... | 33 |

Alergias Alimentarias

Definición de Términos..... 36

Alimentos que producen Alergia..... 39

Mecanismos de la Reacción Alérgica..... 41

Fisiopatología de las Alergias Alimentarias

Fase de Sensibilización.....42

Reacción Inmediata.....42

Reacción Tardía.....42

Función del Sistema Inmune Mucoso.....43

Anafilaxia.....44

Manejo Terapéutico de las Reacciones

Alérgicas Alimentarias.....46

Conclusiones.....53

Referencias Bibliográficas..... 55

Éste trabajo representa un ciclo muy importante, uno de mis sueños que desde pequeña tuve, ahora que lo vivo le doy gracias a Dios por dejarme caer y ayudarme a levantar las veces que sean necesarias.

A mi Madre:

Por haberme dado la vida, por haber sido la mejor, porque ella fue elegida por Dios, para mí.

A mis queridos Hermanos:

Juan Manuel e Iliana, que han sido un ejemplo a seguir de fortaleza, amor, compromiso y respeto...gracias por ser mis segundos padres. Verenice y Deyanira por su amor y su apoyo.

A mis Amigos:

Domi, Rafael, Patricia, David, Karina, Gloria, Berenice, Israel, Ricardo y Marco Antonio quienes han demostrado ser verdaderos amigos en momentos difíciles.

A mi grandiosa UNAM:

Gracias cobijarme y permitirme engrandecer. Un especial agradecimiento a mis maestros que me ayudaron en mi formación profesional y me hicieron mejor ser humano.

Por supuesto a mi mamá Roma Cruz, mi ángel de la guarda y a mi querido hermano César C. Delgado Navarro. Donde quiera que estén, gracias.

Hijo Mío:

Anhelé con verdadera devoción durante mucho tiempo dedicarte el esfuerzo y el sudor traducido en éste nuestro éxito.

Gracias por tu comprensión, apoyo y madurez, pero sobre todo por tu infinito e incondicional amor.

Gracias por permitirme ser tu madre.

Te amo

“Convéncete de que tú mismo eres un milagro. Y cree que puedes hacer milagros; pensando, rezando, creyendo, trabajando, ayudando a la gente y sobre todo.....amando.”

A TODOS USTEDES MUCHAS GRACIAS.

Rodríguez Zamora Belén Carina

INTRODUCCIÓN

Hoy en día la humanidad presencia múltiples enfermedades, todas de interés no sólo para profesionales de las Ciencias de la Salud, sino para la sociedad en general, de las cuales no estamos informados en su totalidad.

Aunque abarcarlas todas sería un tanto difícil en este texto, existen enfermedades que las tenemos rodeándonos e incluso padecerlas y no lo sabemos, es por eso que hablar sobre Las Bases Inmunológicas en La Alergia Alimenticia es de suma importancia. Las enfermedades no son tratadas por sí solas; a lo largo de nuestra historia el conocimiento y la terapéutica ha evolucionado, pero con ella la complejidad de las enfermedades, es por eso que se desea aportar parte del contenido bibliográfico para las aplicaciones en el desarrollo de nuestra profesión.

Hablar de Alergias Alimentarias nos muestra una visión general de la relación tan estrecha que se tiene con nuestra profesión, por lo que el objetivo de este trabajo, es conocer, explicar y aplicar los mecanismos inmunológicos y su dinámica, así como aspectos importantes sobre dicha enfermedad.

Obtenidos los conocimientos podremos entonces saber identificar signos y síntomas, canalizar sus manifestaciones clínicas y con seguridad daremos un certero seguimiento de su diagnóstico y tratamiento, no olvidando nuestra participación como odontólogos y la capacidad de poder remitir a los especialistas.

Luego entonces, habremos cumplido nuestro papel contribuyendo un tratamiento integral de nuestros pacientes. Teniendo siempre en mente que son seres humanos que confían en el buen desempeño ético y profesional de nosotros en nuestro papel.

GENERALIDADES

El sistema inmune representa para el organismo un mecanismo de protección altamente complejo, encargado a través de la respuesta inmunitaria de la defensa o resistencia frente a infecciones, identificando invasores extraños, células transformadas y movilizándolo los leucocitos para combatirlos.

Para profundizar su conocimiento, surgió la Inmunología como una rama de la medicina que estudia los fenómenos y mecanismos que discriminan entre lo propio —es decir, los mecanismos, moléculas, células y tejidos del cuerpo y todo lo que pertenece a ellos— y lo ajeno, todo lo que procede de fuera del cuerpo, lo que le es extraño. En este último apartado se incluyen los microorganismos infecciosos (protozoos, hongos, bacterias, micoplasmas y virus), los parásitos, las toxinas y venenos de tamaño suficiente y composición apropiada, los tumores y las células neoplásicas, los trasplantes y las células o moléculas transfundidas de animales no idénticos genéticamente ⁽¹⁾.

El cuerpo debe protegerse continuamente de la invasión de muy diversos organismos vivos que pueden entrar a través de la piel, el intestino, el tracto respiratorio y otras múltiples vías. Ésta protección que puede ser específica o inespecífica, se consigue gracias a los siguientes mecanismos:

Protección de Superficie

Inflamación Aguda

Respuesta Inmunitaria

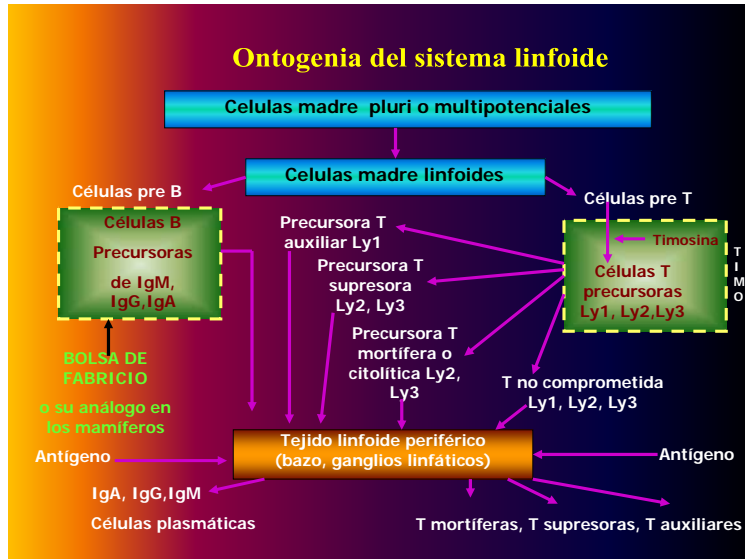
Los mecanismos inespecíficos de la protección de superficie se consiguen gracias a la queratina de la piel, moco de los tractos respiratorio y digestivo sin olvidar el medio ácido de la vagina.

La respuesta tisular organizada, también llamada inflamación aguda, es inespecífica y siempre sigue el mismo curso con independencia de cual sea el factor que la active. En contraste, la respuesta inmunitaria es muy específica y está dirigida hacia agentes químicos u organismos invasores o partículas extrañas⁽²⁾.

El sistema inmune realiza, como una de sus principales funciones, la distinción entre lo propio y lo no propio elaborando un sistema específico de reconocimiento inherente a los linfocitos T y B. Posee también sistemas inespecíficos, entre los que se encuentra el sistema de complemento y ciertas células como los fagocitos mononucleares y los leucocitos polimorfonucleares (PMN).

ONTOGENIA DEL SISTEMA LINFOIDE

El aparato inmunológico se forma a partir de células madre provenientes del saco vitelino que migran inicialmente al hígado fetal, para posteriormente dirigirse hacia la bolsa de Fabricio o su análogo en los mamíferos y al timo sitios en que continúa su proceso de maduración (Fig. 1)



Este sistema se encuentra conformado por dos tipos de órganos: centrales (timo y médula ósea) y periféricos (ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoide del tubo digestivo, del aparato respiratorio y de otros órganos). (Fig.2)

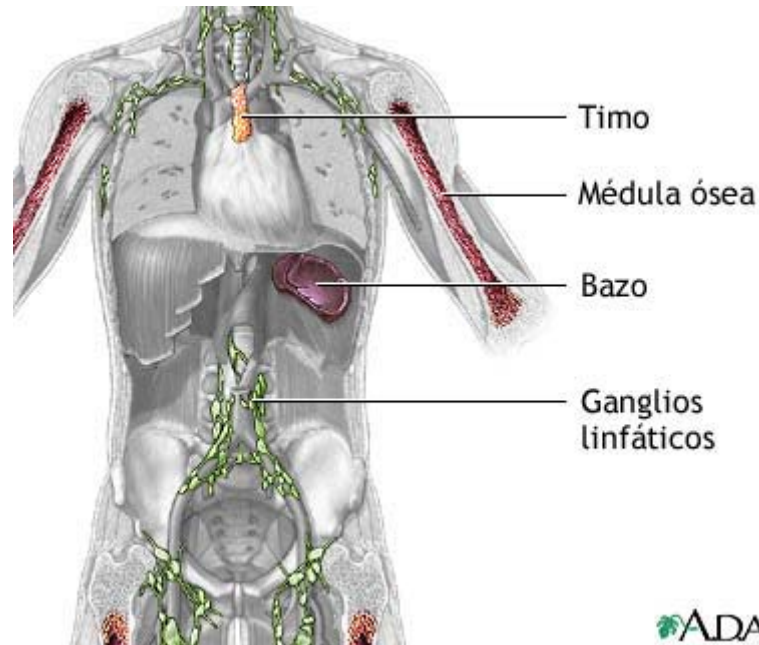


Fig. 2 Localización de los órganos linfoides⁽³⁾

El timo es el responsable de la maduración y mantenimiento de la población de linfocitos T, que se encuentran sobre todo en la circulación y en la región

paracortical de los ganglios linfáticos, mientras que la médula ósea es la responsable del mantenimiento de los linfocitos B que se encuentran en los folículos linfoides y en la zona medular de los ganglios linfáticos. ⁽⁴⁾

PROPIEDADES DEL SISTEMA INMUNE

- ✚ **Especificidad:** El sistema inmune responde a un antígeno a través de receptores específicos que existen sobre la superficie de los linfocitos y a las moléculas de las inmunoglobulinas.

- ✚ **Memoria:** La respuesta inmune a un antígeno determina un cambio en el sistema inmunológico; dicho sistema suele quedar “preparado” de forma tal, que una segunda exposición al mismo antígeno, da lugar a una respuesta más rápida, más eficaz y más potente, es decir, una respuesta anamnésica, siendo ésta, la base de la vacunación.

- ✚ **Movilidad:** Ésta característica se refiere meramente a que los elementos del sistema inmune pueden desplazarse por todo el organismo.

- ✚ **Replicabilidad:** Los linfocitos suelen replicarse cuando son activados, de hecho pueden hacerlo muchas veces, quizá de manera indefinida.

- ✚ **Cooperación:** No es una propiedad que sea exclusiva del sistema inmune, pero si resulta esencial para el mismo. Los elementos específicos celulares (linfocitos) y los humorales (anticuerpos), células y moléculas inespecíficas, no actúan de forma eficaz si lo hacen aisladamente ⁽⁵⁾.

El sistema inmune depende del reconocimiento de materiales exógenos extraños para el organismo; cualquier sustancia extraña se denomina antígeno (Ag). Dicho reconocimiento activa al sistema inmunitario con el objetivo de neutralizar o destruir el Ag, es aquí donde los linfocitos desempeñan un papel crucial, siendo la base de la especificidad inmunológica que reside en la

interacción con los Ag de una serie de receptores específicos de la superficie de los linfocitos derivados del timo y de la médula ósea.

TIPOS DE INMUNIDAD

INMUNIDAD INNATA:

Considerada como la primera línea de defensa, se refiere a los mecanismos de defensa que hay presentes incluso antes de la infección, que han evolucionado para reconocer específicamente microbios y proteger a los organismos multicelulares contra las infecciones. Los principales componentes de ésta inmunidad son las barreras epiteliales que bloquean la entrada de microbios ambientales, las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), las células citolíticas naturales (Natural Killer) y varias proteínas plasmáticas, incluyendo las proteínas del sistema de complemento.

La piel y las secreciones mucosas actúan como barreras y las enzimas proteolíticas presentes en los líquidos orgánicos destruyen a algunos organismos invasores. Además de esto, hay células con funciones inmunes innatas que responden rápidamente a los organismos invasores y los destruyen. Éstas células son básicamente de dos tipos: monocitos (especialmente macrófagos) y leucocitos polimorfonucleados. Ambas son capaces de ingerir microorganismos por fagocitosis y destruirlos. También sintetizan y segregan muchas sustancias, entre ellas citoquinas y enzimas, que protegen frente a las infecciones y estimulan el desarrollo de la respuesta inmunitaria.

Los leucocitos polimorfonucleados circulan con la sangre, pero se pueden dirigir rápidamente a los tejidos como respuesta a estímulos provocados por organismos y sustancias extrañas. Los monocitos circulantes también migran de

la sangre a los tejidos, mientras que los macrófagos suelen estar presentes en todos los tejidos del cuerpo ⁽¹⁾.

Por su parte, en la inmunidad innata el sistema de complemento se activa uniéndose a los microbios utilizando las vías alternativas y la lectina.

INMUNIDAD ADQUIRIDA:

También denominada inmunidad de adaptación o específica, se desarrolla, tras la exposición a microbios y es activada por la unión de anticuerpos utilizando la vía clásica. La capacidad de respuesta específica frente a lo ajeno se adquiere por interacción con los antígenos.

La inmunidad adquirida realiza su actividad por medio de dos mecanismos denominados respuesta inmune humoral y respuesta inmune celular, además de complementar a la respuesta inmunitaria innata, configurando así un sistema específico y muy eficaz ⁽¹⁾.

RESPUESTA INMUNE HUMORAL

Producida por los linfocitos B, está mediada por proteínas solubles llamadas inmunoglobulinas (Ig) o anticuerpos (Ac), conociéndose cinco moléculas diferentes denominadas IgG, IgM, IgA, IgD e IgE.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son unidades polipeptídicas formadas por cadenas de polipéptidos, unidas entre sí por varios enlaces y plegadas sobre ellas mismas. Poseen mitades hidrocarbonadas que no contribuyen de forma directa a la especificidad de los anticuerpos. Cada molécula de anticuerpo posee

una estructura básica simétrica, compuesta de dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas, todas ellas con regiones variables y regiones constantes, unidas por enlaces covalentes ⁽⁶⁾ (fig. 3)

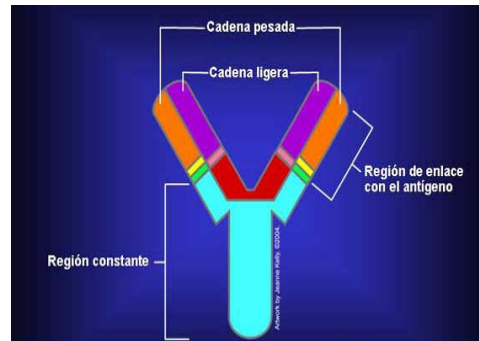


Figura3: Molécula de anticuerpo ensamblada (Nacional Cancer Institute). ⁽⁷⁾

Partes de la estructura de estas moléculas proteicas globulares relativamente grandes consisten en secuencias cortas situadas muy cerca de su superficie que interaccionan específicamente con el antígeno. Otras porciones actúan como intermediarias en funciones inmunológicas como la interacción de activación del sistema de complemento con macrófagos y otras células.

Las regiones variables están formadas por cadenas de composición diferente entre unos anticuerpos y otros.

El segmento comprendido entre los extremos de un par de cadenas pesadas y ligeras es el lugar e combinación con el antígeno (Fig. 3) y su forma específica está determinada por el plegamiento de las regiones variables de estas cadenas. Este extremo de la molécula es la porción Fab., que es la que le confiere su especificidad inmunológica. Como el Fab de cada anticuerpo tiene una forma específica, recibe el nombre de “idiotipo”.

Cada cadena (ligera y pesada) es una secuencia polipeptídica formada a partir de la transcripción de un determinado número de segmentos de genes para las

porciones constante y variable, a través de un complejo sistema de empalme de genes.

El extremo terminal de la cadena pesada de la molécula de Ig tiene una estructura constante en cada una de las clases y subclases de Ig y es el que confiere sus distintas funciones biológicas⁽⁶⁾. .

Los anticuerpos se enlazan específicamente con organismos y sustancias ajenos, ésto determina con frecuencia la inactivación de propiedades indeseables. Los complejos Ag/Ac se eliminan del cuerpo mediante diversos procesos y los microorganismos recubiertos de anticuerpos son particularmente sensibles a la fagocitosis por parte de los macrófagos y otras células. Después de interactuar con un antígeno, los anticuerpos activan una gama de mecanismos inmunobiológicos que protegen frente a las infecciones y otros efectos indeseables.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Inmunoglobulina G (IgG): Presente en forma predominante en el suero, es una importante molécula antibacteriana y antivírica además de ser un potente opsonizador y neutralizador de toxinas. Es la única molécula de Ig que atraviesa la barrera placentaria y proporciona inmunidad pasiva al recién nacido durante sus primeros 3 a 6 meses de vida. Es una de las dos clases de Ig que fijan el complemento a través de la vía clásica (Fig. 4).

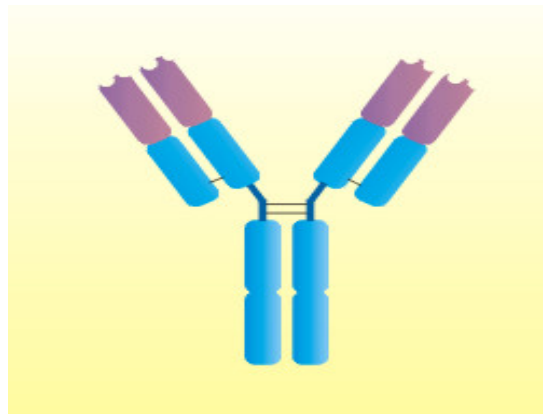


Fig.4 Representación Esquemática de una Ig G. ⁽⁸⁾

Inmunoglobulina A (IgA): Secretada en los fluidos gástricos, pulmonares, sudor y saliva, presenta características especiales y tiene asociación a las membranas mucosas. Existente en suero en forma de monómero (Fig. 5) constituyendo una parte fundamental del sistema secretor de inmunoglobulinas del aparato digestivo, vías respiratoria superior e inferior y el aparato genitourinario, siendo secretada localmente por las células plasmáticas de la lámina propia de la mucosa de estos aparatos.

En el aparato digestivo así como en otras superficies mucosas, se forman complejos de dos moléculas de IgA constituyendo un complejo polipeptídico especial que recibe el nombre de "pieza secretora". Éste complejo resiste la digestión de las enzimas proteolíticas. La IgA es particularmente eficaz para proporcionar protección antibacteriana a las superficies mucosas. Presenta capacidad especial para eliminar macromoléculas, posee propiedades fisicoquímicas que le permiten actuar de una manera más eficiente que cualquier otra Ig en ambiente mucoso.

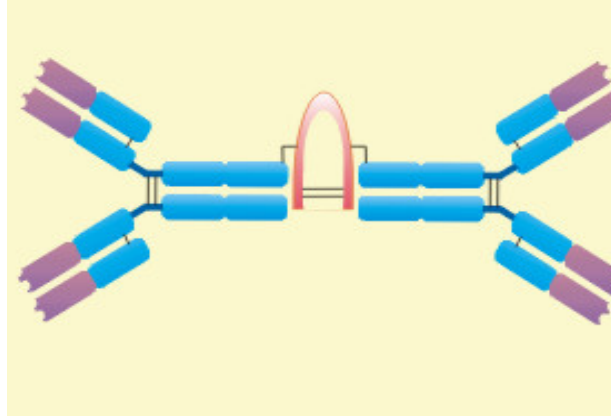


Fig. 5 Representación esquemática de la IgA ⁽⁸⁾

Inmunoglobulina M (IgM): Es un polímero de cinco unidades, en forma de molinete con los extremos Fc en el centro y enlazados por medio de cadenas J (Fig. 6). Es la primera Ig fabricada en la secuencia de desarrollo de las células B y es el anticuerpo más precoz secretado hacia el suero durante las respuestas primarias de anticuerpos ⁽⁶⁾ Tiene capacidad para la activación del complemento por la vía clásica.

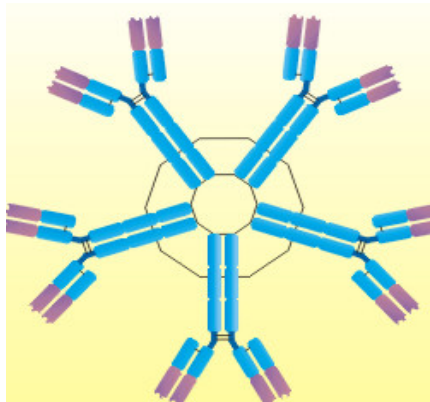


Fig. 6 Representación esquemática de una IgM ⁽⁸⁾

Inmunoglobulina D (IgD): Presente en las células B inmaduras y en el suero a bajas concentraciones. (Fig. 7)

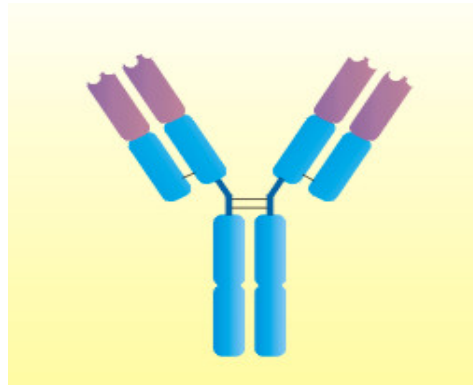


Fig. 7 Representación esquemática de una IgD⁽⁸⁾

Inmunoglobulina E (IgE): Denominadas también como anticuerpos sensibilizantes cutáneos, anafilácticos o reagínicos, tiene la capacidad unirse a receptores especiales de los mastocitos y los basófilos. Debido a su afinidad por estas células, es una Ig con actividades biológicas muy potentes como la anafilaxia y las reacciones alérgicas. Se encuentra en el suero y en los tejidos en cantidades muy pequeñas. (Fig. 8)

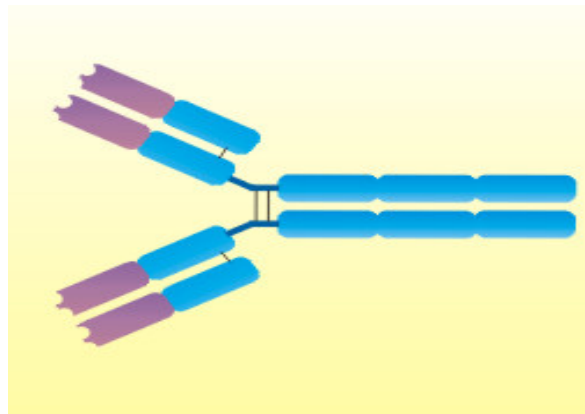


Fig. 8 Representación esquemática de una IgE⁽⁸⁾

RESPUESTA INMUNE CELULAR

La inmunidad de mediación celular se canaliza a través de los linfocitos T con la producción de células T específicas que interaccionan con los antígenos para mediar una serie de funciones inmunobiológicas. Un ejemplo de éste dispositivo es la producción de células citotóxicas que destruyen específicamente microorganismos o células indeseables. Una clase de linfocitos T, llamados linfocitos killers o células asesinas o supresoras, destruyen también células y microorganismos ajenos ⁽¹⁾.

CÉLULAS QUE PARTICIPAN EN LA RESPUESTA INMUNE

MACRÓFAGOS: Forman parte del Sistema Fagocítico Mononuclear y su función es la de eliminar las partículas extrañas al organismo. Éste sistema está integrado por los siguientes tipos de células:

FIJAS

- Células de Kupffer (hígado)
- Macrófagos alveolares de pulmón
- Células de la Microglia (sistema nervioso)
- Histiocitos
- Macrófagos fijos de bazo y ganglio linfático

LIBRES

- Monocitos de sangre periférica
- Macrófagos libres de bazo y ganglio linfático
- Macrófagos peritoneales

Los macrófagos son células que miden entre 15 y 20 nanómetros de diámetro, tienen núcleo ligeramente excéntrico y citoplasma abundante que presenta una gran cantidad de lisosomas conteniendo una amplia variedad de enzimas

hidrolíticas de todos tipos (proteasas,nucleasas, fosfatasas carbohidrasas, lipasas, etc.) (Fig.9).



Fig. 9: Imagen esquemática de un macrófago Nacional Cancer Institute ⁽⁷⁾

La función principal de estas células es la fagocitosis y digestión de partículas extrañas. En algunos casos, modifica el material fagocitado de tal manera que cuando lo pasa a un linfocito es capaz de inducir una respuesta inmune, es decir, este linfocito responde dividiéndose y formando anticuerpos o células sensibilizadas, iniciando así, una serie de acontecimientos.

LINFOCITOS: Estas células son de forma redonda con diámetros que van de 5 y 15 nanómetros, tienen un núcleo muy grande que ocupa casi toda la célula, con una cromatina muy densa. El citoplasma es muy escaso y contiene ribosomas, algunas mitocondrias y muy pocos lisosomas. Pueden ser de dos tipos linfocitos B responsables de la inmunidad de tipo humoral y linfocitos T responsables de la inmunidad celular.

Linfocitos B: Su característica funcional principal es que cuando reaccionan con un antígeno específico, se dividen en forma asimétrica en células plasmáticas y linfocitos de memoria. Esta división asimétrica da lugar a la producción de las células efectoras de la inmunidad y por otra parte, a la conservación de la “memoria inmunológica” para ese antígeno. (Fig. 10).

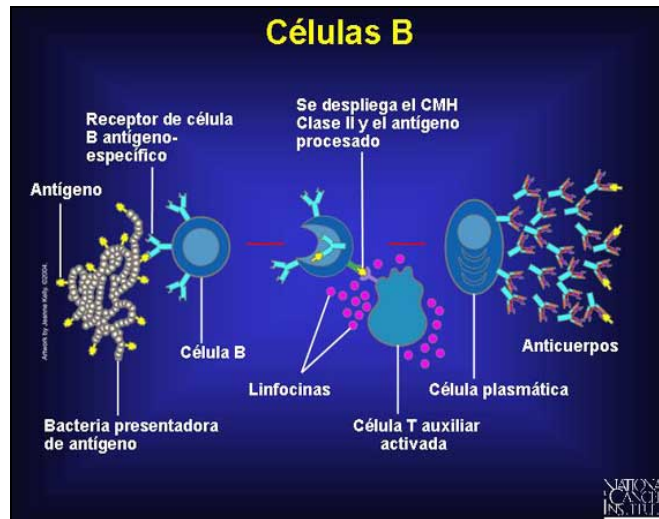


Fig. 10 Representación esquemática de la activación de los linfocitos B

Nacional Cancer Institute⁽⁷⁾

Células Plasmáticas: Son linfocitos que ya han sido expuestos una vez a un antígeno. Presentan en su membrana celular receptores capaces de reaccionar específicamente con el antígeno al que han sido expuestos.

Linfocitos T: Responsables de la respuesta inmune de mediación celular, se encuentran concentradas en órganos linfoides especializados, pero también circulan por la sangre periférica y emigran a los tejidos corporales. Son capaces de dirigir y reclutar otras células del sistema inmunitario, así como de atacar a las células enfermas directamente.

Los linfocitos T también dan lugar a células efectoras de inmunidad celular (linfocitos sensibilizados), cooperan con los linfocitos B aumentando la respuesta humoral a algunos antígenos. (fig. 11)

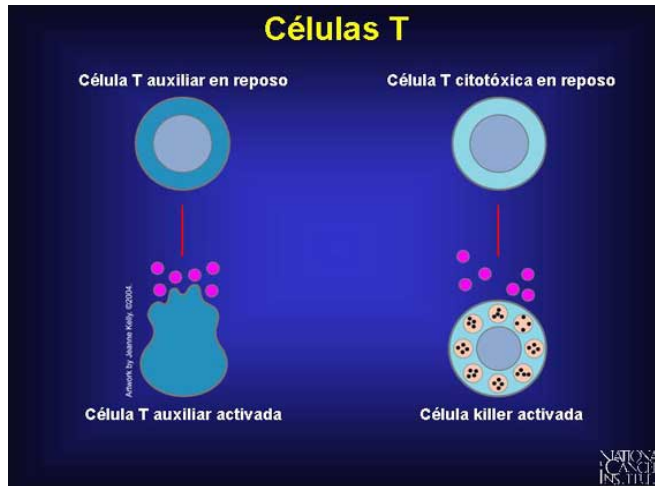


Fig. 11 Representación esquemática de la activación de los linfocitos T Nacional Cancer Institute ⁽⁷⁾

Cuando un linfocito T es expuesto a un antígeno, entra en actividad metabólica produciendo sustancias con diferentes actividades biológicas, denominadas linfocinas dando como resultado síntesis de proteínas.

Los linfocitos T Pueden desarrollar interacciones mutuas, promoviendo o inhibiendo funciones inmunológicas efectoras y reguladoras.

Células T Citotóxicas T4 (Tc): Reconocen a ciertos antígenos, como los productos víricos; son importantes en la destrucción de aloinjertos y en la eliminación de la fase celular de las infecciones víricas ⁽⁶⁾.

Células T de Hipersensibilidad Retardada (Thr): Son células efectoras responsables de la iniciación de las reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV a través de la secreción de linfocinas ⁽⁶⁾

Células T Colaboradoras (Tco): Fueron las primeras células reguladoras conocidas como “helper”. Presentan capacidad para ayudar a las células B en situaciones de colaboración típica T-B, sin demeritar su importante papel para el desarrollo total de las funciones efectoras de las células T, en la inducción de las células B para producir anticuerpos y en la activación de los sistemas de defensa de los macrófagos.

Células T Supresoras (Ts): Son capaces de inhibir la respuesta y lo por tanto modular la respuesta inmunitaria.

Células Natural Killer (NK): Forman el tercer gran grupo de linfocitos, se activan para transformarse en linfocitos citotóxicos, además de estar presentes en la sangre también se encuentran en el bazo. La principal función de éstas células es la de la eliminación de las células infectadas por virus y algunas células tumorales.

Basófilos: Células preponderantemente sanguíneas con núcleo en forma de lóbulos muchas veces no observable debido a los gránulos gruesos del citoplasma (fig.12)



Fig. 12 Imagen de un basófilo con tinción H&E. ⁽⁹⁾

Al igual que el mastocito posee gránulos (heparina e histamina) considerados como refuerzos en la liberación de mediadores ya que se activa por los mismos mecanismos de ésta célula. El basófilo tiene función en los estados alérgicos en la hipersensibilidad retardada. La liberación masiva del contenido de sus gránulos puede causar un shock anafiláctico que puede llegar hasta la muerte si no es controlado.

Eosinófilos: Son células que presentan un núcleo en forma de antejo con gránulos gruesos en el citoplasma cuyas sustancias contenidas en ellos tienen la capacidad de degradar aquéllo que incorporan. (Fig.13)

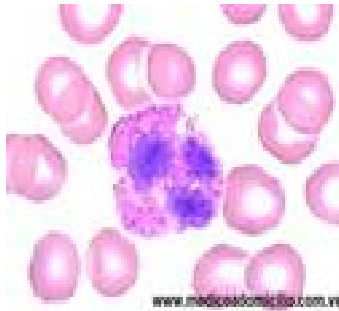


Fig13 Imagen. eosinófilo con tinción H&E. ⁽¹⁰⁾

Tienen un papel muy importante en las parasitosis donde con sus gránulos degradan las larvas para que puedan ser ingeridas por los neutrófilos y los macrófagos. Poseen actividad fagocítica, además modulan y regulan las reacciones alérgicas.

OTROS COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO

CÉLULAS PRESENTADORAS DE LOS ANTÍGENOS: En una visión generalizada, se considera que éstas células no son linfoides, carecen de selección clonal y derivan del sistema mononuclear fagocitario.

LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES (PMN) Y MASTOCITOS:

En gran parte de las reacciones inmunológicas, desencadenadas por antígenos, linfocitos y anticuerpos inmunológicamente específicos, intervienen también los PMN como factores de amplificación y eficiencia, la hipersensibilidad inmediata (tipo 1) está mediada por la activación de los basófilos y de los mastocitos, en la opsonización de las bacterias por las inmunoglobulinas como la inflamación producida por el depósito de complejo Ag-Ac requieren la presencia de los neutrófilos.

CÉLULAS FAGOCITARIAS: La activación inmunológica de las células T o la producción de IgM e IgG estimula la activación de las células fagocitarias de los sistemas PMN y mononuclear fagocitaria ⁽⁶⁾.

SISTEMA DE COMPLEMENTO: Formado por un grupo de proteínas plasmáticas circulantes que desempeñan un papel fundamental en la respuesta de defensa del huésped, debido a su capacidad para lisar eritrocitos y bacterias revestidos por anticuerpos, actuando como mediadores de la inflamación al atraer a las células fagocitarias y como opsoninas o sustancias que revisten a las partículas, haciendo más fácil su fagocitosis.

Éstas proteínas se activan en un orden determinado y se unen a la superficie de las bacterias o de otras dianas recubiertas con anticuerpos. Éstas dianas, así revestidas por los anticuerpos y por los componentes del complemento, suelen ser reconocidas como anormales por las células fagocitarias, gracias a la interacción de sus receptores especializados con los fragmentos específicos de proteínas del complemento depositados sobre las partículas llamadas a ser destruídas. El final de la secuencia de las interacciones de las proteínas del complemento supone la lisis de la partícula diana.

La mayoría de las proteínas del complemento circulan en forma de precursores inactivos (cimógenos) que son activados por las reacciones específicas de separación que dan lugar a su división en fragmentos pequeños y grandes. Los fragmentos mayores por lo general se unen a las partículas que han de ser fagocitadas o lisadas, mientras que los menores son liberados al líquido que rodea a la célula. (fig.14)

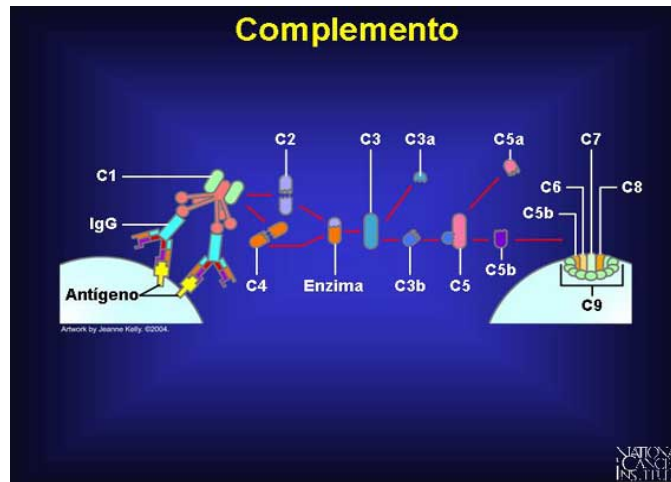


Fig. 14 Imagen esquemática del Sistema de Complemento. Nacional Cancer Institute⁽⁷⁾

Existen dos vías distintas de activación de complemento. La primera, llamada **vía clásica**, se inicia por la interacción de las dianas recubiertas de anticuerpos o antígenos con el C1, el primer componente de la cascada del complemento. Subsecuentemente a través de una serie de componentes de los cuales todos, excepto uno, siguen el orden numérico de los componentes de secuencia y a la lisis de la diana.

Algunas partículas no recubiertas de anticuerpos reaccionan directamente con los componentes del complemento, dando lugar a la opsonización y destrucción. Éste fenómeno se debe a la segunda vía de activación del complemento, llamada **vía alternativa**, de gran importancia en la lisis de las bacterias

expuestas a los líquidos orgánicos antes de que haya dado tiempo para que aparezca la respuesta de anticuerpos.

REACCIONES ADVERSAS DE LA RESPUESTA INMUNE

Los seres humanos nos encontramos en un ambiente lleno de sustancias capaces de producir respuestas inmunológicas. El contacto con el antígeno da lugar no solamente a la inducción de respuestas de inmunidad protectora sino también a reacciones que pueden perjudicar los tejidos. Los antígenos exógenos se dan en el polvo, pólenes, alimentos, fármacos, agentes microbianos, productos químicos y muchos productos sanguíneos utilizados en la práctica clínica. Tomando formas molestas y pequeñas hasta enfermedades que pueden ser potencialmente mortales.

FUNCION DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH)

Región genética, denominada complejo mayor de histocompatibilidad (MCH, Major Histocompatibility Complex), cuyos genes codifican ciertas moléculas de la superficie celular que resultan potentes antígenos en los trasplantes o lo que es lo mismo, despiertan una fuerte respuesta inmunológica en el receptor de un órgano trasplantado, siempre que sus Ag sean diferentes de los del donante. ⁽⁶⁾

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones antes mencionadas son denominadas reacciones de hipersensibilidad y la lesión tisular generada puede estar inducida por mecanismos inmunológicos humorales o celulares.

Las enfermedades causadas por hipersensibilidad pueden clasificarse sobre la base del mecanismo inmunológico que regula en la enfermedad. Es importante ésta clasificación para distinguir la manera en que la respuesta inmunitaria produce finalmente la lesión tisular, la enfermedad, y las alteraciones patológicas que vienen con ella.

CLASIFICACION DE LAS HIPERSENSIBILIDADES

(Gell y Coombs en 1963)⁽¹¹⁾

CLASE I: Lesiones dependientes de las reaginas:

- a) Anafilaxia
- b) Reacciones Tardías

CLASE II: Reacciones Citotóxicas:

- a) Dependientes de los anticuerpos, mediadas por el Complemento
- b) Dependientes de los anticuerpos, mediadas por células (CDAC)
- c) Mediadas por Linfocitos T (CTL)
- d) Células Citolíticas (NK; Natural Killer)

CLASE III: Reacciones mediadas por complejos Inmunes

CLASE IV: De Tipo Celular

CLASE V: Hipersensibilidad Estimuladora: Incluía por Roitt, es un tipo de hipersensibilidad mediada por anticuerpos que no se podría clasificar en ninguna de las anteriores. Se refiere a una sobreestimulación de célula secretora cuando ésta interacciona con anticuerpos dirigidos contra componentes de superficie.

PROTOTIPO LOS MECANISMOS DE HIPERSENSIBILIDAD

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA (TIPO I):

Es una reacción inmunológica que se desarrolla rápidamente frente a alérgenos solubles, mediante una respuesta de tipo IgE Fc-dependiente y que ocurre en minutos tras la combinación de un antígeno con un anticuerpo ligado a mastocitos en individuos previamente sensibilizados al antígeno.

Estos sucesos están regulados, en gran parte, por la inducción de células T colaboradoras que favorecen la síntesis de IgE y la acumulación de células inflamatorias, particularmente eosinófilos. Las características clínicas son el resultado de la liberación de mediadores del mastocito así como de la acumulación de un exudado inflamatorio rico en eosinófilos.

Los tipos de respuesta que se generan dependen de varios factores que incluyen tipo de antígeno, vía de entrada, dosis y también las características genéticas del individuo. ⁽¹²⁾

Puede ir desde una reacción local hasta un trastorno sistémico. La naturaleza de las reacciones locales va a depender de la puerta de entrada del alérgeno y puede tomar la forma de edemas cutáneos localizados (alergia cutánea, ronchas), secreción nasal y conjuntival (rinitis y conjuntivitis alérgica), fiebre del heno, asma bronquial o gastroenteritis alérgica (alergia a alimentos).

Muchas reacciones de hipersensibilidad local de tipo 1 tienen dos fases bien definidas:

1.- Respuesta Inmediata o Inicial: Caracterizada por vasodilatación, permeabilidad vascular y dependiendo de la localización, espasmo del músculo liso o secreciones glandulares, cambios que se hacen evidentes a los 5 a 30 minutos tras la exposición a un alérgeno y tienden a remitir en 60 minutos.

2.- Fase Tardía: Ésta fase se inicia entre 2 y 24 horas más tarde sin exposición adicional al antígeno y puede durar varios días. Ésta reacción de respuesta tardía se caracteriza por infiltración de tejidos con eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos y células T CD4, así como destrucción del tejido, en forma de daño de la célula epitelial de la mucosa.

El alérgeno o antígeno, se une a los anticuerpos IgE previamente unidos a los mastocitos. Los antígenos con valencia múltiple se unen a más de una molécula IgE estableciendo un enlace cruzado de anticuerpos IgE con los receptores IgE Fc subyacentes.

La creación de puentes entre las moléculas de IgE activa las vías de transducción de señales desde la porción citoplasmática de los receptores IgE Fc. Estas señales inician dos procesos paralelos e interdependientes:

Uno que origina la desgranulación del mastocito con descarga de mediadores preformados (primarios) que se almacenan en los gránulos y otro que implica la síntesis de novo y la liberación de mediadores secundarios. Estos mediadores son directamente responsables de los síntomas iniciales, a veces explosivos, de hipersensibilidad inmediata y también ponen en movimiento los acontecimientos que dan lugar a la respuesta de fase tardía.

Mediadores Primarios: Éstos mediadores se encuentran dentro de los gránulos de los mastocitos y se pueden dividir en tres categorías:

1.- Aminas Biogénicas: La histamina, produce una intensa contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y aumento de las secreciones por las glándulas nasales, bronquiales y gástricas.

2.- Enzimas: Contenidas en la matriz de los gránulos e incluyen proteasas neutras (quimasa, triptasa) y varias hidrolasas ácidas. Las enzimas producen daño tisular y dan lugar a la producción de cininas y componentes activados del complemento (C3a) que actúan sobre sus proteínas precursoras.

3.- Proteoglucanos: Éstos incluyen la heparina, un anticoagulante y el condroitín sulfato. Los proteoglucanos sirven para empaquetar y almacenar los otros mediadores en los gránulos.

Mediadores Secundarios: Incluyen los siguientes compuestos:

1.- Leucotrienos: Los leucotrienos C4 y D4 son los agentes vasoactivos y espasmogénicos más potentes conocidos. En una base molecular, son varias miles de veces más activos que la histamina en el aumento de la permeabilidad vascular y en la producción de contracción del músculo liso bronquial. El leucotrieno B4 es muy quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y monocitos.

2.- Prostaglandina D2: Es el mediador más abundante derivado de la vía de la Ciclooxygenasa en los mastocitos. Produce broncoespasmo intenso así como un aumento de la secreción mucosa.

3.- Factor Activador de Plaquetas (PAF). Producido por algunas poblaciones de mastocitos, causa agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoespasmo, hiperpermeabilidad vascular y vasodilatación. Importantes actividades pro inflamatorias, es quimiotáctico para neutrófilos y eosinófilos. A concentraciones elevadas, activa células inflamatorias nuevamente reclutadas, haciendo que se agreguen y desgranulen. Por su habilidad para reclutar y

activar las células inflamatorias, se considera importante en la iniciación de la respuesta de fase tardía.

4.- Citocinas: Los mastocitos son fuentes de muchas de éstas sustancias que desempeñan un papel importante en las reacciones de fase tardía de la hipersensibilidad inmediata por su capacidad para reclutar y activar células inflamatorias. Las citocinas incluyen TNF, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 y GM-CSF. El TNF y las quimiocinas derivadas de los mastocitos son mediadores importantes en la respuesta inflamatoria.

HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS (TIPO II):

Está mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en las superficies celulares o en la matriz extracelular donde genera neoantígenos reconocidos por IgG. Dichos anticuerpos activan al sistema de complemento y reacciones mediadas por fagocitos (fagocitosis, citólisis celular mediada por anticuerpos).

Los determinantes antigénicos pueden ser intrínsecos de la membrana celular o de la matriz, o pueden adoptar la forma de antígeno exógeno, tal como un metabolito de un fármaco que es adsorbido sobre la superficie celular o de la matriz.

La reacción de hipersensibilidad es el resultado de la unión de anticuerpos a los antígenos normales o alterados de la superficie de la célula.

Existen tres mecanismos diferentes dependientes de anticuerpos implicados en este tipo de reacciones:

1.- Opsonización y Fagocitosis Mediada por el Complemento y Receptor Fc: La eliminación de células frente a las que se han dirigido los

anticuerpos se debe, en gran medida, a que las células están revestidas (opsonizadas) por moléculas que las hacen atractivas para los fagocitos. Cuando los anticuerpos se depositan en las superficies de las células pueden activar el sistema de complemento (si los anticuerpos son de la clase IgM o IgG), generando subproductos, principalmente C3b y C4b, que se depositan sobre la superficie de las células y son reconocidos por los fagocitos que expresan receptores para éstas proteínas. El resultado neto es la fagocitosis de las células opsonizadas y su destrucción.

La activación del complemento sobre las células también conduce a la formación de complejos de ataque a la membrana, que rompen la integridad de la membrana “perforando agujeros” a través de la bicapa lipídica, produciendo así, la lisis osmótica de las células.

2.- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA): Ésta forma de lesión celular mediada por anticuerpos no implica la fijación del complemento pero en su lugar requiere la cooperación de leucocitos.

La CCDA puede estar mediada por monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células NK. Aunque la mayoría de las veces los anticuerpos IgG están implicados en la CCDA, en ciertos casos (citotoxicidad mediada por eosinófilos contra parásitos) se utilizan anticuerpos IgE.

Clínicamente la destrucción celular mediada por anticuerpos y fagocitosis ocurre en las siguientes situaciones:

a) Reacciones Transfusionales, en las cuales las células de un donante incompatible reaccionan y quedan opsonizadas por anticuerpos preformados en el huésped.

b) Eritroblastosis Fetal, donde existe una diferencia antigénica entre la madre y el feto. Los anticuerpos de la clase IgG de la madre cruzan la placenta produciendo destrucción de los hematíes fetales.

c) Anemia Hemolítica, Agranulocitosis y Trompocitopenia Autoinmunitarias, en las cuales los individuos producen anticuerpos frente a sus propias células sanguíneas que entonces, se destruyen.

d.- Ciertas Reacciones a Agentes Químicos, donde se producen anticuerpos que reaccionan contra el agente químico, al unirse a la superficie de eritrocitos u otras células.

3.- Inflamación mediada por Complemento y Receptor Fc: Cuando los anticuerpos se depositan en los tejidos extracelulares, tales como membranas basales y matriz, la lesión resultante se debe a la inflamación y no a la fagocitosis o lisis de las células.

Los anticuerpos depositados activan el complemento, generan subproductos tales como C5a y en menor grado C4a y C3a, que reclutan neutrófilos y monocitos. Las mismas células también unen a los anticuerpos depositados mediante sus receptores para Fc. Los leucocitos se activan, producen liberación de sustancias lesivas, tales como enzimas y formas intermedias de oxígeno reactivo, y el resultado es el daño de los tejidos.

Actualmente se cree que la inflamación en las enfermedades mediadas por anticuerpos (y las mediadas por inmunocomplejos) se debe tanto a las reacciones dependientes de complemento como a las dependientes del receptor Fc.

4.- inflamación mediada por anticuerpos: es el mecanismo responsable de la lesión tisular en algunas formas de Glomerulonefritis, el rechazo vascular en injertos de órganos y otras enfermedades.

5.- Disfunción Celular mediada por Anticuerpos: Los anticuerpos dirigidos contra los receptores de superficie celular dificultan o alteran la función sin producir lesión celular ni inflamación.

6.- Citotoxicidad mediada por los Linfocitos T. Ésta forma de citolisis mediada por células, son los efectores linfocitos derivados. Son activadas y adquieren citotoxicidad mediante la exposición a determinantes antigénicos, como los antígenos víricos y los asociados a tumores, que se expresan sobre las membranas de las células diana cuando se asocian a antígenos codificados por el complejo mayor de histocompatibilidad.

La actividad citolítica de las células T citotóxicas es altamente específica y, en caso de células diana infectadas por virus, la célula efectora debe “reconocer” de forma simultánea tanto a los determinantes antigénicos derivados de la infección por el virus como a los antígenos mayores de histocompatibilidad de clase 1 de la membrana de la célula diana.

Un simple contacto con la célula efectora basta para que se inicie la lesión de la membrana en la célula diana y existen datos a favor, de que una sólo célula efectora puede “reciclarse” para infligir una lesión citolítica sobre múltiples células diana.

Células Natural Killer (Citolíticas Naturales): La actividad citolítica de ésta población celular es especial, puesto que no precisa la sensibilización previa con antígenos de la célula diana. El origen parece corresponder a la médula ósea. Carecen de inmunoglobulinas de membrana asociadas. Poseen receptores para la porción Fc de la IgG. Su actividad recuerda a la lisis mediada

por las células T; ésta actividad es independiente del complemento y tiene lugar en tres pasos: unión, lesión de la membrana y lisis. Éstas células pueden unirse a las células diana sensibles a ellas y su actividad citolítica no se halla limitada por el MHC ni afecta exclusivamente a las células dianas de la misma especie.

HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS (TIPO III):

Los complejos antígeno-anticuerpo con anticuerpos de isotipo IgG producen lesión tisular fundamentalmente induciendo inflamación en los sitios en que se depositan. La reacción tóxica se inicia cuando el antígeno se combina con el anticuerpo dentro de la circulación (inmunocomplejos circulantes) y éstos se depositan, en las paredes de los vasos, o los complejos se forman en las zonas extravasculares donde el antígeno puede haberse depositado previamente.

Los complejos inmunes se forman por interacción de una o más moléculas de anticuerpo con una o más moléculas de antígeno. Activando al complemento y la Fagocitosis.

En unas reacciones, los anticuerpos se difunden a través de los vasos e interactúan con los antígenos y los tejidos. En otras, los antígenos y anticuerpos circulantes reaccionan en el interior del árbol vascular y los complejos así formados se depositan en tejidos como el riñón, el plexo coroideo, las articulaciones, la piel o el pulmón.

Los más pequeños no llegan a precipitar y son inofensivos, los muy grandes son rápidamente eliminados por las células del sistema reticuloendotelial y tampoco dan lugar a la inflamación, luego entonces, sólo los complejos de tamaño medio inducen lesión tisular.

Las reacciones mediadas por IgE o las anafilotoxinas producidas a partir de las proteínas del complemento inducen la liberación de factores vasoactivos, como la histamina de los mastocitos y basófilos. Éstos mediadores modifican la permeabilidad vascular de forma tal, que los complejos puedan abandonar la circulación y depositarse en los tejidos.

La porción Fc del componente inmunoglobulina del complejo es esencial para que se produzca la inflamación. La interacción de éste fragmento con los receptores Fc de las células de la fagocitosis produce la activación de éstas, que de ese modo secretan los componentes de los gránulos, como las proteasas.

La porción Fc del complejo inmune también puede activar la vía clásica del sistema de complemento que lleva a la producción de anafilotoxinas y factores quimiotácticos. Por tanto, la formación de lesión por inmunocomplejos inmunes dependería tanto del sistema de complemento como de las células de la fagocitosis.

El modelo prototipo de lesión tisular mediada por complejos inmunes es la reacción de Arthus, que comienza por la inyección de un antígeno de liberación retardada en un sujeto cuyo suero existen anticuerpos circulantes frente a ese mismo antígeno. La formación de complejos antígeno-anticuerpo tiene lugar en la pared de los vasos sanguíneos. Tras la activación del sistema complemento, se producen un flujo de neutrófilos hacia la zona y lesión de las paredes vasculares, con edema y extravasación de hematíes y proteínas plasmáticas. La reacción alcanza su máximo al cabo de 6 a 12 horas y cede a lo largo de varios días.

Otras lesiones mediadas por complejos inmunes serían la enfermedad del suero, el lupus eritematoso diseminado, la glomerulonefritis agudas y crónicas, artritis reumatoide, ciertas formas de vasculitis y de enfermedad intersticial pulmonar, y la lesión hística asociada a numerosas enfermedades infecciosas.

HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR CELULAS (TIPO IV):

El tipo de hipersensibilidad es iniciada por los linfocitos T activados por antígenos (sensibilizados) tanto ante los antígenos solubles como los antígenos asociados a células. Incluye las reacciones de hipersensibilidad retardada mediada por células T CD4+ y la citotoxicidad celular directa mediada por células T CD8+.

Es el patrón principal de la respuesta inmunológica no sólo ante una variedad de agentes microbianos intracelulares, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, sino también contra muchos virus, hongos, protozoos y parásitos.

La denominada dermatitis de contacto ante agentes químicos y el rechazo de injertos son otros ejemplos de reacciones mediadas por células.

Existen dos formas de hipersensibilidad mediadas por células T:

1.- Hipersensibilidad Retardada: El ejemplo clásico de este tipo de hipersensibilidad es la reacción a la tuberculina, producida por la inyección intracutánea de tuberculina, un componente proteína-liposacárido del bacilo tuberculoso.

Morfológicamente, la hipersensibilidad retardada se caracteriza por la acumulación de células mononucleares alrededor de las pequeñas venas y vénulas, produciendo un “manguito” perivascular. Existe aumento de la permeabilidad microvascular asociada, producida por mecanismos similares a los de otras formas de inflamación.

Las proteínas plasmáticas escapan, dando lugar a edema de la dermis y depósito de fibrina en el intersticio. Parece que éste último es la causa fundamental de la induración, que es característica de las lesiones cutáneas de

hipersensibilidad retardada. En las lesiones completamente desarrolladas, muestran una marcada hipertrofia endotelial y, en algunos casos, hiperplasia.

Las citocinas más importantes en ésta reacción y sus acciones son las siguientes:

La IL-12: Producida por los macrófagos y las células dendríticas, es crítica para la inducción de la hipersensibilidad retardada. En el encuentro inicial con un microbio, los macrófagos y las células dendríticas que presentan antígenos microbianos secretan IL-12, que conduce a la liberación de las células CD4+ colaboradoras vírgenes a células TH1.

El IFN- γ : Tiene muchos efectos y es el mediador clave de la hipersensibilidad retardada. Es un poderoso activador de los macrófagos.

La IL-2: Produce proliferación autócrina y parácrina de las células T, que se acumulan en los sitios de hipersensibilidad retardada.

El TNF y la linfotoxina: son las dos citocinas que ejercen efectos importantes sobre las células endoteliales:

- 1.- Aumento de la secreción de prostaciclina que, a su vez, favorece el aumento del flujo sanguíneo por la producción de vasodilatación local.
- 2.- Expresión aumentada de selectinas P y E, moléculas de adhesión que favorecen la unión de los linfocitos y monocitos en tránsito.
- 3.- Inducción y secreción de quimiocinas tales como IL-8. En conjunto, todos éstos cambios en el endotelio facilitan la extravasación de linfocitos y monocitos al lugar de la reacción de hipersensibilidad retardada.

La hipersensibilidad mediada por células T, es un mecanismo importante de defensa contra una diversidad de patógenos intracelulares, incluyendo micobacterias, hongos y ciertos parásitos y, además, está implicada en el rechazo de trasplantes y en la inmunidad tumoral. Además de su papel protector beneficioso, la hipersensibilidad retardada también puede ser causa de enfermedad.

2.- Citotoxicidad mediada por Células T: En ésta variante de hipersensibilidad las células T CD8+ destruyen a las células diana portadoras del antígeno. Las células efectoras se denominan linfocitos T citotóxicos (CTL). La destrucción tisular por los CTL puede ser un componente importante de muchas enfermedades mediadas por células T. los CTL dirigidos contra antígenos de histocompatibilidad de la superficie celular desempeñan un papel importante en el rechazo de injertos. También desempeñan un papel en la resistencia a las infecciones víricas. En la célula infectada por virus, los péptidos víricos se asocian con moléculas de clase I dentro de la célula, y ambos se transportan a la superficie celular en forma de un complejo que es reconocido por el TCR de los linfocitos T CD8+ citotóxicos.

La lisis de las células infectadas da lugar, a su debido tiempo, a la eliminación de la infección. Se cree que muchos antígenos asociados a tumores pueden ser presentados similarmente en la superficie celular y, por lo tanto, los CTL también estarían implicados en la inmunidad tumoral. Las perforinas y las granzimas son mediadores preformados contenidos en los gránulos de tipo lisosómico de los CTL. Como indica éste nombre, la perforina puede perforar las membranas plasmáticas de las células diana que están bajo ataque de los linfocitos CD8+, los gránulos de los CTL contienen proteasas denominadas granzimas, que se liberan en las células diana a través de los poros inducidos por la perforina. Una vez dentro de la célula, las granzimas activan las caspasas, que inducen apoptosis de las células diana. Además, los poros de perforina permiten que entre el agua en las células, produciendo así una lisis osmótica.

ALERGIAS ALIMENTARIAS

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.

Alergia: **Respuesta** inmune exagerada a antígenos extraños inofensivos (alérgenos) en individuos sensibilizados. ⁽¹³⁾

Atopía: Es un término introducido por Coca y Cooke en 1925 para definir una serie de enfermedades “extrañas” no infecciosas o inocuas y que producen reacción excesiva.

El término **reacción adversa a los alimentos** es la expresión general que se debería usar cuando se tiene una de éstas reacciones no identificadas apropiadamente.

La reacción adversa se divide en dos categorías:

- **Intolerancia al alimento:** es una reacción adversa producida por intoxicación, por intolerancia metabólica, aversión psicológica a algún alimento o por reacciones farmacológicas. Puede tener síntomas similares a los de una alergia (entre ellos náuseas, diarrea y dolor abdominal), sin embargo el sistema inmunológico no interviene en las reacciones que se producen de la misma manera. Ésta se da cuando el cuerpo no puede digerir correctamente un alimento o uno de sus componentes, mientras que las personas que tienen realmente alergias alimentarias necesitan generalmente eliminar el alimento causante de su dieta, las personas que sufren una intolerancia pueden consumir pequeñas cantidades del alimento o del componente alimenticio⁽¹⁴⁾.

- **Hipersensibilidad al alimento:** se da cuando el sistema inmune reacciona a una sustancia (alimento) que por lo general es inocua, debido a que se identificó erróneamente como dañina. En las personas que están en riesgo de desarrollar una alergia a los alimentos intervienen factores diversos como: herencia, exposición a un alimento, permeabilidad GI, cantidad de alérgeno ingerido y factores ambiente ⁽¹⁵⁾.

El estrés, la polución medio ambiental, la introducción precoz de alimentos sólidos a los bebés (especialmente de los alimentos ya preparados), la manipulación genética de las plantas (pues pueden establecer reacciones no conocidas en el cuerpo humano); así como el abuso de los lácteos, las bebidas envasadas y los alimentos precocidos o con mucha manipulación industrial ⁽¹⁶⁾.

La alergia también puede ser definida como una alteración del estado de reactividad específica, con una gama de efectos fisiológicos indeseables mediados por distintos mecanismos inmunológicos ⁽⁶⁾.

En algunas personas, el sistema inmune identifica erróneamente una sustancia no tóxica como un invasor, y las células blancas sobreactúan y hacen más daño al cuerpo que el invasor. Entonces, la respuesta alérgica en sí misma llega a ser una enfermedad.

Las reacciones alérgicas se caracterizan porque con el primer contacto con el alérgeno no se produce ningún tipo de reacción, ya que éstos son catabolizados o aclarados rápidamente, pero si se producen células de memoria específicas para ese alérgeno, de tal forma que tras una doble exposición producirá entonces la llamada Reacción Alérgica con sintomatología clínica.

En el caso de alimentos ésta es producida por alérgenos contenidos en ellos, que pueden provocar en el paciente manifestaciones diversas en la piel y en las mucosas, en el llamado Síndrome Oral Alérgico⁽¹⁷⁾.

Está mediado por IgE y clínicamente se manifiesta por una diversidad de signos y síntomas que pueden incluir dolor abdominal, urticaria, angioedema, hasta anafilaxia generalizada y cuando se limitan al tracto gastrointestinal (GI) se manifiestan con náuseas y vómito.

Éstas reacciones, pueden verse influenciadas por factores como la edad del paciente, alimentos ingeridos de forma cualitativa y cuantitativa, antecedentes heredo familiares y patológicos.

Las reacciones a alimentos mediadas por complejos antígeno-anticuerpo y por mecanismos de hipersensibilidad retardada aun no se conocen bien, excepto en la enteropatía inducida por gluten y la gastroenteropatía severa inducida por leche y soja en niños y lactantes⁽¹⁸⁾.

En el momento que el alimento entra en contacto con la mucosa bucal, existen posibilidades de que aparezca edema y prurito en los labios, en la propia mucosa, en carrillos, paladar, faringe, siendo las zonas principales para la exposición de los antígenos alimentarios la orofaringe y el tracto GI.

Cuando el alimento agresor llega al estómago y al intestino puede ocasionar náuseas y vómitos, dolor abdominal de tipo cólico, seguida de una distensión abdominal, flatulencias y diarreas. En algunos casos se presenta melena, absorción deficiente, enteropatía con pérdida de proteínas, obstrucción de la función intestinal, disminución de los movimientos peristálticos e incluso gastroenteritis eosinofílica.

ALIMENTOS QUE PRODUCEN ALERGIA

Los alimentos que producen alergia pueden ser de origen animal y vegetales, siendo más frecuentes a la edad en que se manifiestan:

- Antes del año de edad: leche de vaca y huevo
- De 1 a 2 años: el pescado
- Mayores de 2 años: frutas, legumbres, soja, cereales, frutos secos, entre otros.

La incidencia máxima de alergia alimentaria se da entre el primero y el segundo año de vida es a la leche y huevo, son en un 85% un fenómeno pasajero, siendo tolerados a partir de los 3 años de edad, perdiendo sensibilidad clínica a otros alimentos como lo son: el pescado, legumbres y frutos secos de una forma menos frecuente y variable.

Leche de vaca: La alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) suele aparecer en la primera infancia, tan pronto se sustituye o se complementa la lactancia materna con leches comerciales (fórmulas adaptadas), basadas en proteínas de leche de éste ganado. Un primer biberón sensibiliza al niño, y a partir de la segunda toma aparecen síntomas: vómitos, diarreas, dermatitis atópica, urticaria, anafilaxia en casos graves. En general, la APLV es transitoria, y la tolerancia suele aparecer con la edad. No hay que confundir la APLV con la intolerancia a la lactosa, un trastorno distinto de la infancia, caracterizado sobre todo por diarrea crónica.

Huevo.: A menudo asociada a la alergia a leche de vaca. El huevo de gallina tiene al menos 5 componentes principales que pueden causar alergia, la mayoría en la clara, y además puede estar presente como alérgeno oculto en productos de bollería, pastelería y alimentos procesados. En casos más raros, la alergia al huevo se asocia a alergia a la carne de pollo y las plumas. Algunas

vacunas se fabrican en embriones de pollo, pudiendo causar reacciones alérgicas a ciertos pacientes alérgicos al pollo.

Pescados: La alergia a pescados es muy frecuente tanto en niños como adultos. Es más frecuente con pescados blancos (gallo, lenguado, merluza). Los alérgicos a pescado suelen presentar también síntomas al inhalar humos de freír o cocer pescados. A su vez, los pescados son una causa frecuente de reacciones tóxicas e infecciosas, y pueden contener parásitos como el *Anisakis simplex*, que también pueden causar alergia.

Mariscos: La alergia a crustáceos (sobre todo) y moluscos es una de las alergias alimentarias más frecuentes. Gambas, langostinos, cangrejos, nécoras, cigalas, centollos y langostas, sobre todo, pueden producir reacciones graves. Los alérgicos a mariscos suelen presentar también síntomas al inhalar sus humos de cocción.

Frutos secos: Pueden producir alergia grave. En España el más frecuente es la almendra; en el norte de Europa, la avellana; y en Estados Unidos, el cacahuete. Los alérgicos a cacahuete pueden ser alérgicos también a otras leguminosas como la soja o el guisante. Los alérgicos a castañas pueden también ser alérgicos al látex o goma natural. La alergia a frutos secos suele asociarse en nuestro con alergia a frutas rosáceas.

Frutas: Las que más alergia producen son el melocotón y frutas relacionadas (rosáceas), incluyendo a albaricoques, cerezas, ciruelas y nectarinas, así como la manzana. El kiwi es también causa frecuente de alergia. El plátano y las fresas pueden producir alergia, pero también síntomas similares que no son alergia. Los alérgicos a kiwi, plátano o piña pueden también ser alérgicos al látex.

Legumbres: En niños son la 5ª causa de alergia alimentaria. Las lentejas y los

garbanzos son las más frecuentes. A menudo la alergia a legumbres se mantiene en la edad adulta.

Otros: Carnes, hortalizas, y otros múltiples alimentos o condimentos (como el ajo o la mostaza) son causa de alergia en muchas personas.

Aditivos: En la dieta normal actual se ingiere un gran número de sustancias no nutritivas, añadidas a los alimentos como antioxidantes, potenciadores del sabor, colorantes, conservadores. La mayoría se consideran inocuas para la salud, aunque algunas de ellas pueden ser causas de síntomas de intolerancia en ciertas personas, como los sulfitos, el glutamato monosódico o los benzoatos⁽¹⁹⁾.

La capacidad alergénica de algunos de ellos desaparece cuando se cocinan o se procesan, al desnaturalizar las proteínas. Las técnicas de procesamiento más modernas, pueden ayudar a reducir la alergenicidad de algunas proteínas alimenticias. También se pueden eliminar los alérgenos de los aceites mediante el refinado. Algunos de los problemas sin resolver en cuanto a alergias alimentarias están relacionados con la presencia en pequeñas cantidades de un determinado alérgeno en alimentos procesados o en platos consumidos fuera de casa⁽¹⁵⁾.

MECANISMO DE LA REACCIÓN ALÉRGICA

La alergia alimentaria es una respuesta del sistema inmunológico que erróneamente considera a un determinado alimento como nocivo y desarrolla anticuerpos específicos contra él. Cada vez que el individuo ingiere ese alimento «proscrito» el sistema inmunológico libera cantidades masivas de sustancias químicas, incluyendo histamina, que desencadenan un seguido de reacciones inflamatorias y síntomas alérgicos, afectando al aparato respiratorio, al tracto gastrointestinal, la piel o el sistema cardiovascular⁽²⁰⁾.

FISIOPATOLOGIA DE LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS

Fase de Sensibilización: Inicia con la primera exposición con el alérgeno, el cual es captado por las células presentadoras de Ag, comúnmente las células de Langerhans, que lo transportan a los ganglios linfáticos siendo presentados a los Linfocitos Th2 por medio de las moléculas del MHC clase II. Esta clase de linfocitos activa la proliferación y diferenciación de los linfocitos B específicos y con la ayuda de las citocinas IL4 e IL13 estimula su cambio a células productoras de IgE para su posterior unión a la superficie de los mastocitos (Fig. 15).

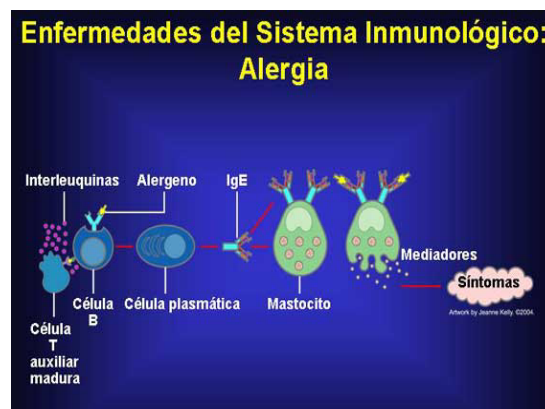


Fig.15 Representación esquemática de una alergia. Nacional Cancer Institute ⁽⁷⁾

Reacción Inmediata: En ésta fase hay secreción de sustancias vasoactivas preformadas y almacenadas dentro de los gránulos en los mastocitos, tales como la histamina y la triptasa. También están presentes mediadores derivados de la membrana como los leucotrienos, prostaglandinas y el factor activador de plaquetas teniendo como resultado aumento de la permeabilidad vascular, aumento del flujo sanguíneo local y contracción del músculo liso, reacciones que pretenden expulsar al patógeno causando aumento de secreción de moco hasta provocar una tos.

Reacción Tardía: Se produce por la síntesis de otros mediadores como leucotrienos, quimiocinas y citocinas IL4, IL5, IL9, IL13, TNFalfa que alargan la reacción inflamatoria y reclutan a eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos en la zona de lesión.

Cuando el alimento es ingerido, es tratado en forma consecutiva por ácidos y pepsinas gástricas, por secreciones pancreáticas y peptidasas intestinales. Sin embargo quedan moléculas intactas capaces de actuar como antígeno a través del epitelio GI, interactuar con el sistema inmune y entrar a la circulación,

Las proteínas y péptidos antigenicos que atraviesan las placas de Peyer o las células endoteliales de la mucosa GI suscitan una respuesta inmune que conduce a la secreción activa de anticuerpos específicos (principalmente IgA) en el intestino, que forman complejos con sus respectivos Ag, lo que limita la subsiguiente absorción de los antígenos⁽²¹⁾.

La desgranulación mastocitaria de la mucosa GI produce vómito y diarrea. Cuando el antígeno es absorbido a través de la mucosa, pasa a la sangre pudiendo desencadenar la desgranulación de los mastocitos del tejido conectivo submucoso dando lugar a manifestaciones clínicas de urticaria.

La mayoría de los individuos con atopía tienen una predisposición genética a producir grandes cantidades de IgE frente una variedad de alérgenos desarrollando una o varias enfermedades alérgicas. ⁽¹³⁾

FUNCION DEL SISTEMA INMUNE EN MUCOSAS.

Se encuentra formado por los órganos linfáticos que se encuentran en las diversas superficies mucosas mostrando ciertas diferencias de otras partes del sistema inmunológico que le permiten realizar su función con gran efectividad.

Características:

- Tendencia de las células que se originan en los folículos mucosos (Placas de Peyer) a migrar al tejido linfático extendido en el epitelio GI, pulmones, sistema reproductor y en las glándulas mamarias.
- Tiene relación con los linfocitos B de los folículos linfoides, que tienden a diferenciarse en IgA.
- Tendencia a reacciones inmunes dominadas por linfocitos T supresores, que en último caso convierten al sistema inmune mucoso en tolerante a los antígenos mucosos ⁽²¹⁾.

ANAFILAXIA

Portier y Richet dieron el término “Anafilaxia” para describir la reacción fatal provocada por la introducción de mínimas cantidades de un antígeno ⁽⁶⁾.

Es el síndrome desencadenado en un sujeto hipersensible por una exposición al antígeno sensibilizador. El sistema de Respuestas Anafilácticas oscila entre las localizadas y las sistémicas. Una anafilaxia sistémica puede causar un Shock y la muerte ⁽⁶⁾, mientras que las reacciones anafilactoides denotan respuestas no

mediadas por IgE como las que producen los agentes químicos capaces de originar desgranulación mastocitaria.

Ocurre por la abundante producción y liberación de los mediadores químicos de la anafilaxia, en forma sistémica con manifestaciones vasculares, cardiacas, renales, pulmonares, digestivas y neurológicas que en gran número de veces puede llegar a ser mortal.

La anafilaxia como resultado de alergias alimenticias ocurre aproximadamente pasada una hora de la ingestión, presentando el primer episodio de forma inesperada o ser presagiado por síntomas menores como pueden ser dolor abdominal o urticaria. Cuando hay afectación sistémica provoca alteración en diferentes órganos dando como resultado: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, cianosis, dolor torácico, urticaria, angioedema, hipotensión arterial y shock.

En su conjunto, y dependiendo del órgano de choque y de la magnitud de la respuesta, los signos clínicos de la anafilaxia pueden ser muy variados e incluyen: taquicardia, salpullido, edema, eritema, prurito, hiperactividad de membranas mucosas con aumento en la secreción mucoide (rinitis, conjuntivitis), tos, estornudos, problemas respiratorios, a veces con síntomas de asfixia, fiebre en ocasiones, incontinencia urinaria, y algunas otras alteraciones sistémicas⁽¹⁷⁾.

Anafilaxia mediada por IgE

Está relacionada con las reacciones no deseadas provocadas por muchos fármacos, productos químicos, picaduras de insectos, alimentos, conservadores en los alimentos y factores ambientales.

El agente causal puede ser un antígeno o bien un hapteno. Las fuentes más comunes de antígenos son la insulina, la quimopapaina, el veneno de himenópteros, los alimentos y el plasma seminal.

El ingerir antígenos alimenticios proporciona una enorme carga antigénica potencial, capaz de provocar una respuesta anafiláctica en personas sensibles.

Determinados alimentos como: las nueces, los cacahuates, el pescado, el huevo y las semillas, son los que presentan mayor índice de producción de reacciones. Otro tipo de alimentos predisponentes en menor frecuencia son la leche, los mariscos, el chocolate, bebidas de cola, gramíneas, frutas y vegetales.

MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS ALIMENTARIAS

El concepto actual de tratamiento de las manifestaciones alérgicas es demostración patente de la dinámica cambiante, evolutiva de las ciencias médicas. En un enfermo alérgico se deben tomar en cuenta los aspectos somático y psíquico, dando a cada uno de ellos su valor en cada persona, dirigiendo la terapéutica hacia la curación y profilaxis⁽⁵⁾.

El diagnóstico de la alergia alimentaria se inicia con una historia clínica donde se incluirá una relación detallada de las reacciones a alimentos sospechosos, teniendo en cuenta la existencia de otras enfermedades atópicas.

Los alimentos sospechosos se identifican principalmente por su ingestión en una proximidad temporal a la reacción y es más probable que se identifiquen si se consumen infrecuentemente⁽²¹⁾.

Realizando pruebas nos ayudan a la confirmación o exclusión de un diagnóstico clínico de alergia alimentaria.

Pruebas no específicas: El recuento de eosinófilos, determinación del pH, búsqueda de sustancias reductoras, sangre, moco y parásitos en heces.

Pruebas específicas: Prueba para detectar Ac IgE contra alimentos.

Pruebas cutáneas: En donde se aplica una gota de antígeno sobre la piel para ver la reacción. Éste tipo de pruebas las realizará el médico especializado, generalmente ésta prueba se aplica en el antebrazo presentando la ventaja de poder aplicar un torniquete debido al riesgo de anafilaxis.

Las pruebas cutáneas con extractos alimentarios suelen realizarse por puntura o escarificación. Si el receptor tiene Ac IgE a un Ag alimentario.

Prueba radioalergosorbente (RAST): Se mezcla la sangre del paciente con el alérgeno y se utiliza un antígeno marcado radioactivamente. Se emplea para demostrar la presencia de Ac séricos IgE contra Ag específicos. Presenta elevado costo y sólo se utiliza para un número limitado de alimentos como desventajas.

Ensayo Inmunsorbente ligado a enzima (ELISA): Es lo mismo que el RAST pero sin el alérgeno marcado.

Reto alimentario de doble ciego controlado con placebo: Ésta es la prueba de oro en la detección de alergias. En ésta prueba, se coloca el alérgeno bajo sospecha en una cápsula o se esconde en un alimento y se da de comer al paciente en condiciones clínicas estrictas, es decir, el paciente no sabe lo que está ingiriendo. Éstas pruebas permiten que los médicos especializados en alergias e intolerancias alimentarias identifiquen la mayoría de los alimentos y componentes alimenticios que causan efectos adversos.

Durante la provocación, el paciente deberá seguir una dieta limitada, a base de alimentos que se sepa no producen síntomas. La cantidad de alimento suministrado como dosis varía de 1 a 10 mg pero si no hay alguna respuesta, la provocación deberá repetirse con dosis crecientes, es decir, con aumentos del doble a 10 veces ^(15,21).

Dieta de eliminación: Una vez detectando el alimento que produce la reacción alérgica deberá excluirse de la dieta. El paciente deberá continuar su dieta normal durante 10 a 14 días, registrando cada alimento ingerido, cantidad, presentación y características, teniendo en cuenta los alimentos sospechosos.

Los valores relativos para evitar los alimentos alergénicos durante el embarazo y la lactancia son inciertos, pero existe una razón fundamental para estas prácticas, si el padre, la madre o ambos son atópicos, ya que los Ag alimentarios pueden atravesar la placenta y se secretan en la leche materna. De igual manera, hay una sólida razón para evitar la exposición de una mucosa gástrica inflamada o inmadura a tales alimentos ⁽²¹⁾.

Medicamentos: No hay medicamentos inocuos. Es el arte del médico para sopesar los posibles efectos deletéreos contra sus efectos benéficos, lo que hace que sean un arma extraordinaria al servicio de la humanidad ⁽⁵⁾.

No obstante, a pesar de su reconocida eficacia en las manifestaciones alérgicas e incluso en los casos de restricción del alérgeno, éstas terapias no tratan la causa de la alergia. No influyen en la evolución natural de la enfermedad, es decir, no la curan. Su efecto sólo dura mientras se toman los medicamentos, pero no da resultado a largo plazo.

MEDICAMENTOS MÁS UTILIZADOS

Antihistamínicos: Éstos fármacos contrarrestan los efectos de la histamina que se libera durante la reacción alérgica. Se pueden utilizar en distintas manifestaciones de alergia.

Corticoides: Todo contacto entre un organismo sensibilizado y un alérgeno provoca un proceso inflamatorio. Los corticoides son actualmente los antiinflamatorios más potentes que existen. Se prescriben bajo diferentes formas: como tratamiento de corta duración (menos de una semana) por vía oral o por inhalación durante períodos prolongados (asma). Se utilizan mucho en alergia: asma, rinitis, urticaria, eczema, etc.

Son las drogas antiinflamatorias más efectivas para el tratamiento del asma y los mecanismos de acción aceptados son: estabilización de la membrana celular, disminución de la producción de mediadores químicos, aumento de la respuesta de los beta receptores del músculo liso de la vía aérea. Pueden ser administrados por vía parenteral, oral o inhalatoria.

Los corticoides tópicos inhalatorios son en la actualidad los fármacos antiinflamatorios más potentes y efectivos para el tratamiento del asma crónica.

Actúan fundamentalmente en la respuesta tardía y a largo plazo disminuyen la hiperreactividad bronquial. Administrados en forma continua reducen la respuesta de bronco obstrucción inmediata ante la presencia de factores desencadenantes.

Al igual que el CGDS no poseen efecto broncodilatador. Deben ser indicados en pacientes con asma grave y en aquéllos con asma moderada que no lograron controlar los síntomas en forma satisfactoria con el CGDS. El tratamiento debe ser por tiempos prolongados y dosis adecuadas.

Los corticoides tópicos más usados en la actualidad en nuestro medio son la

beclometasona (dipropionato) y la budesonida. La flunisolida y la fluticasona son corticoides inhalatorios de reciente aparición en nuestro país. Los efectos sistémicos son escasos. Si bien todavía no se ha establecido la relevancia clínica de los efectos colaterales de alta dosis a largo plazo, estudios recientes sugieren algunos efectos sistémicos, como la reducción en la velocidad de crecimiento.

La candidiasis orofaríngea, la disfonía y ocasionalmente la tos por irritación de la vía aérea superior pueden ser prevenidos mediante el uso de los espaciadores y el hábito de enjuagar la boca luego de la inhalación. Ésta modalidad de administración permite también disminuir la biodisponibilidad sistémica y por ende el riesgo de efectos colaterales sistémicos. La vía de administración puede ser por nebulización, aerosol y polvo para inhalar, disponiéndose de diversas concentraciones por dosis. Habitualmente una dosis diaria de 400 microgramos es suficiente para controlar la enfermedad, pero ésta ha de regularse en función de la gravedad del cuadro clínico. Es poco frecuente en el ámbito de la pediatría la necesidad de recurrir a altas dosis diarias de esteroides inhalados. Excepcionalmente, en pacientes con asma grave en los cuales el cuadro clínico no pudo ser controlado aun con dosis altas de corticoides inhalatorios, asociados eventualmente con broncodilatadores y estrictas medidas educativas y de control ambiental, se podrá indicar un tratamiento crónico con corticoides orales preferentemente en dosis en días alternos. Éste ha de continuarse únicamente si se demuestra que reduce sustancialmente los síntomas crónicos, la frecuencia de la crisis y se consigue mejoría de las pruebas funcionales.

En caso de crisis y ante la falta de respuesta a los broncodilatadores, el tratamiento precoz con corticoides orales previene la progresión del episodio agudo y disminuye la necesidad de concurrir a servicios de emergencias y aún de las internaciones.

En caso de infecciones virales agregadas, tales como varicela u otras, el

tratamiento con corticoides tópicos no se suspende pero el uso de los corticoides sistémicos debe ser evaluado cuidadosamente.

Cromoglicato disódico: También denominado "antidesgranulador", inhibe la desgranulación de los mastocitos durante la reacción alérgica. Se utiliza para prevenir la liberación de los mediadores de la inflamación, como la histamina.

Las alergias pueden ser causa de obstrucciones de vías aéreas. Ésta vía permite administrar concentraciones adecuadas de fármacos evitando generalmente los efectos colaterales. La desventaja que éste método presenta es la necesidad de un entrenamiento para coordinar la correcta administración del mismo. Los niños pequeños tienen dificultades para usar correctamente un aerosol en forma directa y es conveniente recurrir a un espaciador para la administración del fármaco. El uso de cámaras espaciadoras permite una descarga de la droga del aerosol, con lo cual las partículas quedan en suspensión, otorgando un tiempo suficiente para que el paciente pueda inhalarlas. Eliminan la velocidad inicial rápida de la partícula, reduciendo las propiedades irritativas del aerosol, la tendencia a toser y el depósito de la droga en la boca y la orofaringe.

Los inhaladores de polvo seco requieren un esfuerzo inspiratorio mayor y la técnica de inhalación es diferente a la de los aerosoles. Si bien generalmente son más fáciles de usar, su empleo se limita para los niños mayores de 5 años de edad. Los nebulizadores son útiles para los niños menores de cinco años y especialmente en el tratamiento del asma aguda severa, en donde la dificultad respiratoria puede impedir una adecuada inhalación a partir de un aerosol o polvo seco.

El Cromoglicato disódico (CGDS) es una droga antiinflamatoria no esteroidea de acción tópica, que inhibe parcialmente la liberación de mediadores. Administrado profilácticamente previene la obstrucción bronquial inducida por alérgenos en

forma inmediata y tardía, la secundaria al ejercicio, al aire frío y seco y al dióxido de sulfuro. No tiene acción broncodilatadora. Administrado en forma regular y diaria brinda un control efectivo de los síntomas persistentes, especialmente en el tratamiento del asma moderada. Puede también ser indicado exclusivamente previo al ejercicio o ante la exposición a desencadenantes alérgicos conocidos.

No se ha observado toxicidad en el uso de ésta droga y los efectos colaterales son mínimos, registrándose ocasionalmente tos y sibilancias ⁽²⁶⁾.

Por tratarse de una medicación segura el CGDS es el tratamiento preventivo inicial por excelencia. Para determinar su eficacia, debe ser administrado por un lapso mínimo de 3 meses. La vía de administración es inhalatoria, y la dosis inicial mínima es de una cápsula de polvo para inhalar, 2 disparos de aerosol o una ampolla en nebulización tres o cuatro veces al día ⁽²⁶⁾.

Ketotifeno: Es una droga con propiedades antialérgicas y antihistamínicas. No tiene efecto broncodilatador y su acción sobre la hiperreactividad bronquial es discutida y no previene el asma inducida por el ejercicio.

En niños de primera infancia con asma leve y sintomatología en progresivo aumento podría ser considerado como una alternativa de medicación preventiva inicial. Luego de tres meses de tratamiento deberá revalorarse su empleo en función de la respuesta conseguida. No se ha observado toxicidad con ésta droga y ocasionalmente puede presentar aumento del apetito y somnolencia como efectos colaterales. La vía de administración es oral a razón de 0,5 -1 mg cada 12 horas ⁽²⁶⁾.

Agonistas beta 2: Son drogas broncodilatadoras que relajan el músculo liso de la vía aérea, aumentan la depuración mucociliar y disminuyen la permeabilidad vascular. Al ser selectivos sobre los receptores beta 2 tienen acción

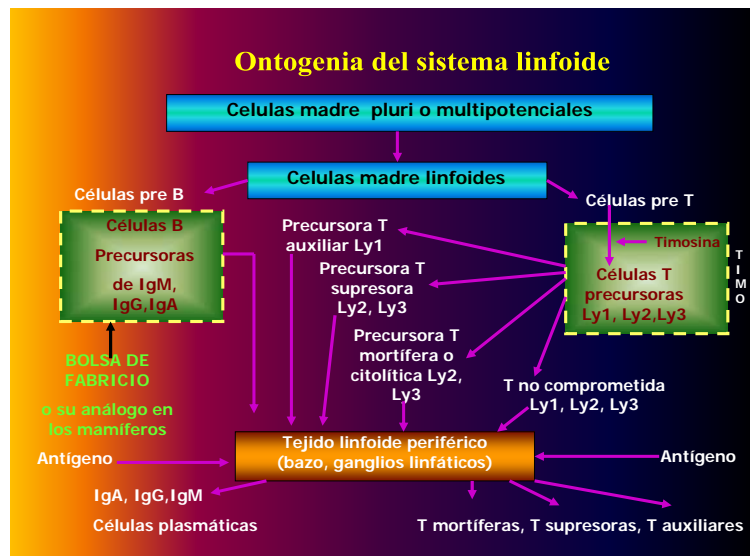
broncodilatadora, minimizando los efectos cardíacos si se los compara con la adrenalina o la epinefrina.

Son drogas de acción rápida y de gran ayuda en caso de obstrucción bronquial aguda. Tienen efecto broncoprotector en el asma por ejercicio. Actúan exclusivamente en la respuesta inmediata ante la exposición a alérgenos pero no disminuyen la hiperreactividad bronquial ⁽²⁶⁾.

Antileucotrienos: Los leucotrienos, al igual que la histamina, son sustancias que participan en la inflamación que se produce durante la reacción alérgica (son mediadores proalérgicos). Como su nombre indica, contrarrestan los efectos producidos por éstos mediadores.

ONTOGENIA DEL SISTEMA LINFOIDE

El aparato inmunológico se forma a partir de células madre provenientes del saco vitelino que migran inicialmente al hígado fetal, para posteriormente dirigirse hacia la bolsa de Fabricio o su análogo en los mamíferos y al timo sitios en que continúa su proceso de maduración (Fig. 1)



Este sistema se encuentra conformado por dos tipos de órganos: centrales (timo y médula ósea) y periféricos (ganglios linfáticos, bazo y tejido linfóide del tubo digestivo, del aparato respiratorio y de otros órganos). (Fig.2)

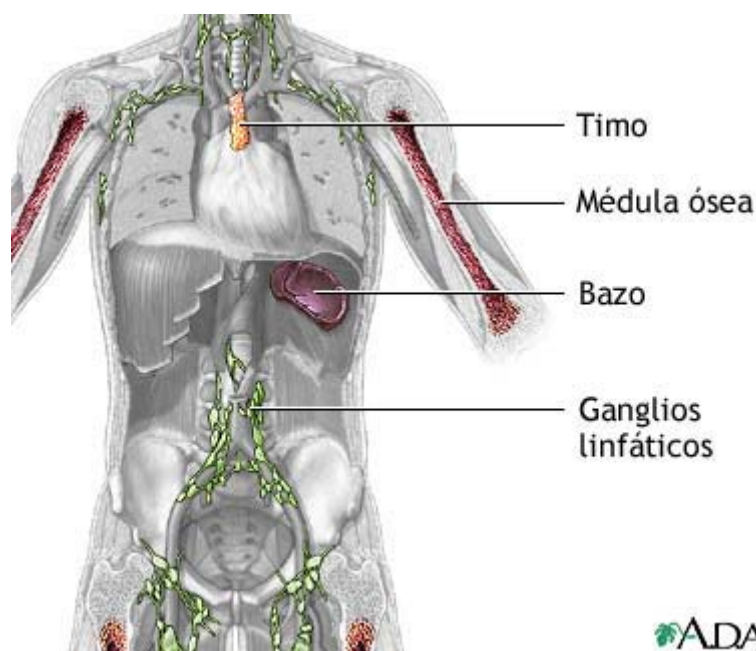


Fig. 2 Localización de los órganos
linfoides⁽³⁾

El timo es el responsable de la maduración y mantenimiento de la población de linfocitos T, que se encuentran sobre todo en la circulación y en la región paracortical de los ganglios linfáticos, mientras que la médula ósea es la responsable del mantenimiento de los linfocitos B que se encuentran en los folículos linfoides y en la zona medular de los ganglios linfáticos. ⁽⁴⁾

PROPIEDADES DEL SISTEMA INMUNE

- ✚ **Especificidad:** El sistema inmune responde a un antígeno a través de receptores específicos que existen sobre la superficie de los linfocitos y a las moléculas de las inmunoglobulinas.
- ✚ **Memoria:** La respuesta inmune a un antígeno determina un cambio en el sistema inmunológico; dicho sistema suele quedar “preparado” de forma tal, que una segunda exposición al mismo antígeno, da lugar a una respuesta más rápida, más eficaz y más potente, es decir, una respuesta anamnésica, siendo ésta, la base de la vacunación.
- ✚ **Movilidad:** Ésta característica se refiere meramente a que los elementos del sistema inmune pueden desplazarse por todo el organismo.
- ✚ **Replicabilidad:** Los linfocitos suelen replicarse cuando son activados, de hecho pueden hacerlo muchas veces, quizá de manera indefinida.
- ✚ **Cooperación:** No es una propiedad que sea exclusiva del sistema inmune, pero si resulta esencial para el mismo. Los elementos específicos celulares (linfocitos) y los humorales (anticuerpos), células y moléculas inespecíficas, no actúan de forma eficaz si lo hacen aisladamente ⁽⁵⁾.

El sistema inmune depende del reconocimiento de materiales exógenos extraños para el organismo; cualquier sustancia extraña se denomina antígeno (Ag). Dicho reconocimiento activa al sistema inmunitario con el objetivo de neutralizar o destruir el Ag, es aquí donde los linfocitos desempeñan un papel crucial, siendo la base de la especificidad inmunológica que reside en la interacción con los Ag de una serie de receptores específicos de la superficie de los linfocitos derivados del timo y de la médula ósea.

TIPOS DE INMUNIDAD

✚ INMUNIDAD INNATA:

Considerada como la primera línea de defensa, se refiere a los mecanismos de defensa que hay presentes incluso antes de la infección, que han evolucionado para reconocer específicamente microbios y proteger a los organismos multicelulares contra las infecciones. Los principales componentes de ésta inmunidad son las barreras epiteliales que bloquean la entrada de microbios ambientales, las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), las células citolíticas naturales (Natural Killer) y varias proteínas plasmáticas, incluyendo las proteínas del sistema de complemento.

La piel y las secreciones mucosas actúan como barreras y las enzimas proteolíticas presentes en los líquidos orgánicos destruyen a algunos organismos invasores. Además de esto, hay células con funciones inmunes innatas que responden rápidamente a los organismos invasores y los destruyen. Éstas células son básicamente de dos tipos: monocitos (especialmente macrófagos) y leucocitos polimorfonucleados. Ambas son capaces de ingerir microorganismos por fagocitosis y destruirlos. También sintetizan y segregan muchas sustancias, entre ellas citoquinas y enzimas, que protegen frente a las infecciones y estimulan el desarrollo de la respuesta inmunitaria.

Los leucocitos polimorfonucleados circulan con la sangre, pero se pueden dirigir rápidamente a los tejidos como respuesta a estímulos provocados por organismos y sustancias extrañas. Los monocitos circulantes también migran de la sangre a los tejidos, mientras que los macrófagos suelen estar presentes en todos los tejidos del cuerpo⁽¹⁾.

Por su parte, en la inmunidad innata el sistema de complemento se activa uniéndose a los microbios utilizando las vías alternativas y la lectina.

INMUNIDAD ADQUIRIDA:

También denominada inmunidad de adaptación o específica, se desarrolla, tras la exposición a microbios y es activada por la unión de anticuerpos utilizando la vía clásica. La capacidad de respuesta específica frente a lo ajeno se adquiere por interacción con los antígenos.

La inmunidad adquirida realiza su actividad por medio de dos mecanismos denominados respuesta inmune humoral y respuesta inmune celular, además de complementar a la respuesta inmunitaria innata, configurando así un sistema específico y muy eficaz ⁽¹⁾.

RESPUESTA INMUNE HUMORAL

Producida por los linfocitos B, está mediada por proteínas solubles llamadas inmunoglobulinas (Ig) o anticuerpos (Ac), conociéndose cinco moléculas diferentes denominadas IgG, IgM, IgA, IgD e IgE.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son unidades polipeptídicas formadas por cadenas de polipéptidos, unidas entre sí por varios enlaces y plegadas sobre ellas mismas. Poseen mitades hidrofóbicas que no contribuyen de forma directa a la especificidad de los anticuerpos. Cada molécula de anticuerpo posee una estructura básica simétrica, compuesta de dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas, todas ellas con regiones variables y regiones constantes, unidas por enlaces covalentes⁽⁶⁾ (fig. 3)

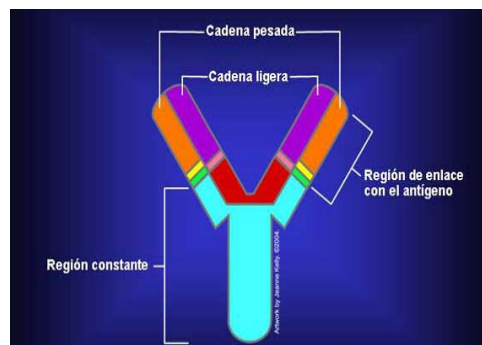


Figura3: Molécula de anticuerpo ensamblada (Nacional Cancer Institute).⁽⁷⁾

Partes de la estructura de estas moléculas proteicas globulares relativamente grandes consisten en secuencias cortas situadas muy cerca de su superficie que interaccionan específicamente con el antígeno. Otras porciones actúan como intermediarias en funciones inmunológicas como la interacción de activación del sistema de complemento con macrófagos y otras células.

Las regiones variables están formadas por cadenas de composición diferente entre unos anticuerpos y otros.

El segmento comprendido entre los extremos de un par de cadenas pesadas y ligeras es el lugar de combinación con el antígeno (Fig. 3) y su forma específica está determinada por el plegamiento de las regiones variables de estas cadenas. Este extremo de la molécula es la porción Fab., que es la que le confiere su especificidad inmunológica. Como el Fab de cada anticuerpo tiene una forma específica, recibe el nombre de "idiotipo".

Cada cadena (ligera y pesada) es una secuencia polipeptídica formada a partir de la transcripción de un determinado número de segmentos de genes para las porciones constante y variable, a través de un complejo sistema de empalme de genes.

El extremo terminal de la cadena pesada de la molécula de Ig tiene una estructura constante en cada una de las clases y subclases de Ig y es el que confiere sus distintas funciones biológicas⁽⁶⁾.

Los anticuerpos se enlazan específicamente con organismos y sustancias ajenos, esto determina con frecuencia la inactivación de propiedades indeseables. Los complejos Ag/Ac se eliminan del cuerpo mediante diversos procesos y los microorganismos recubiertos de anticuerpos son particularmente sensibles a la fagocitosis por parte de los macrófagos y otras células. Después de interactuar con un antígeno, los anticuerpos activan una gama de mecanismos inmunobiológicos que protegen frente a las infecciones y otros efectos indeseables.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Inmunoglobulina G (IgG): Presente en forma predominante en el suero, es una importante molécula antibacteriana y antivírica además de ser un potente opsonizador y neutralizador de toxinas. Es la única molécula de Ig que atraviesa la barrera placentaria y proporciona inmunidad pasiva al recién

nacido durante sus primeros 3 a 6 meses de vida. Es una de las dos clases de Ig que fijan el complemento a través de la vía clásica (Fig. 4).

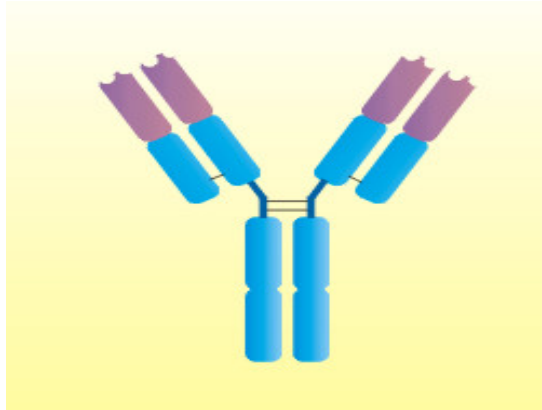


Fig.4 Representación Esquemática de una Ig G. ⁽⁸⁾

Inmunoglobulina A (IgA): Secretada en los fluidos gástricos, pulmonares, sudor y saliva, presenta características especiales y tiene asociación a las membranas mucosas. Existente en suero en forma de monómero (Fig. 5) constituyendo una parte fundamental del sistema secretor de inmunoglobulinas del aparato digestivo, vías respiratoria superior e inferior y el aparato genitourinario, siendo secretada localmente por las células plasmáticas de la lámina propia de la mucosa de estos aparatos.

En el aparato digestivo así como en otras superficies mucosas, se forman complejos de dos moléculas de IgA constituyendo un complejo polipeptídico especial que recibe el nombre de “pieza secretora”. Éste complejo resiste la digestión de las enzimas proteolíticas. La IgA es particularmente eficaz para proporcionar protección antibacteriana a las superficies mucosas. Presenta capacidad especial para eliminar macromoléculas, posee propiedades fisicoquímicas que le permiten actuar de una manera más eficiente que cualquier otra Ig en ambiente mucoso.

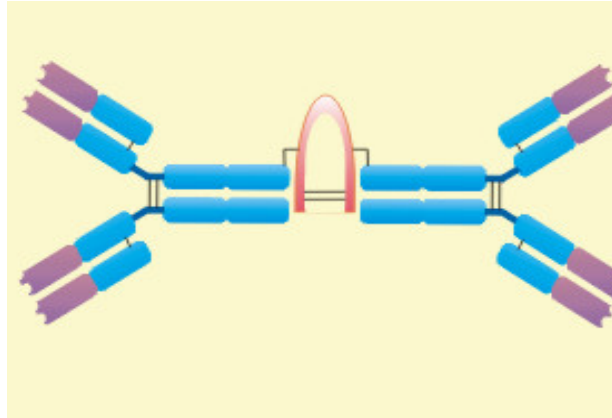


Fig. 5 Representación esquemática de la IgA ⁽⁸⁾

Inmunoglobulina M (IgM): Es un polímero de cinco unidades, en forma de molinete con los extremos Fc en el centro y enlazados por medio de cadenas J (Fig. 6). Es la primera Ig fabricada en la secuencia de desarrollo de las células B y es el anticuerpo más precoz secretado hacia el suero durante las respuestas primarias de anticuerpos ⁽⁶⁾ Tiene capacidad para la activación del complemento por la vía clásica.

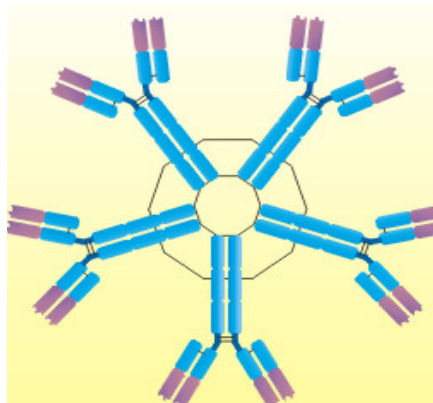


Fig. 6 Representación esquemática de una IgM ⁽⁸⁾

Inmunoglobulina D (IgD): Presente en las células B inmaduras y en el suero a bajas concentraciones. (Fig. 7)

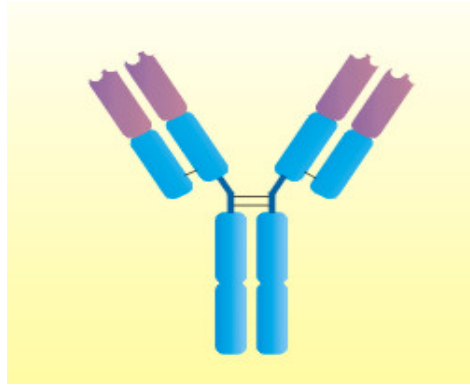


Fig. 7 Representación esquemática de una IgD⁽⁸⁾

Inmunoglobulina E (IgE): Denominadas también como anticuerpos sensibilizantes cutáneos, anafilácticos o reagínicos, tiene la capacidad unirse a receptores especiales de los mastocitos y los basófilos. Debido a su afinidad por estas células, es una Ig con actividades biológicas muy potentes como la anafilaxia y las reacciones alérgicas. Se encuentra en el suero y en los tejidos en cantidades muy pequeñas. (Fig. 8)

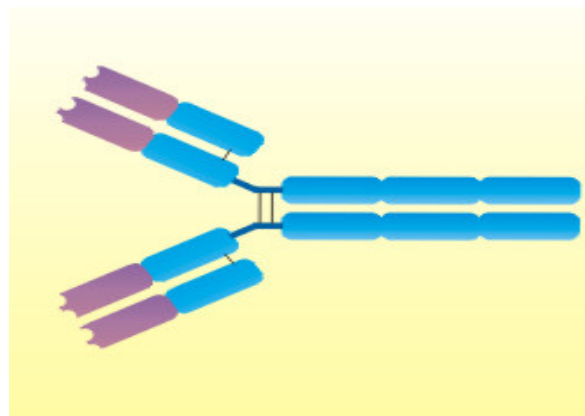


Fig. 8 Representación esquemática de una IgE⁽⁸⁾

RESPUESTA INMUNE CELULAR

La inmunidad de mediación celular se canaliza a través de los linfocitos T con la producción de células T específicas que interactúan con los antígenos para mediar una serie de funciones inmunobiológicas. Un ejemplo de éste dispositivo es la producción de células citotóxicas que destruyen específicamente microorganismos o células indeseables. Una clase de linfocitos T, llamados linfocitos killers o células asesinas o supresoras, destruyen también células y microorganismos ajenos⁽¹⁾.

CÉLULAS QUE PARTICIPAN EN LA RESPUESTA INMUNE

MACRÓFAGOS: Forman parte del Sistema Fagocítico Mononuclear y su función es la de eliminar las partículas extrañas al organismo. Éste sistema está integrado por los siguientes tipos de células:

FIJAS

- Células de Kupffer (hígado)
- Macrófagos alveolares de pulmón
- Células de la Microglia (sistema nervioso)
- Histiocitos
- Macrófagos fijos de bazo y ganglio linfático

LIBRES

- Monocitos de sangre periférica
- Macrófagos libres de bazo y ganglio linfático
- Macrófagos peritoneales

Los macrófagos son células que miden entre 15 y 20 nanómetros de diámetro, tienen núcleo ligeramente excéntrico y citoplasma abundante que presenta una gran cantidad de lisosomas conteniendo una amplia variedad de enzimas hidrolíticas de todos tipos (proteasas, nucleasas, fosfatasas, carbohidrasas, lipasas, etc.) (Fig.9).



Fig. 9: Imagen esquemática de un macrófago
Nacional Cancer Institute ⁽⁷⁾

La función principal de estas células es la fagocitosis y digestión de partículas extrañas. En algunos casos, modifica el material fagocitado de tal manera que cuando lo pasa a un linfocito es capaz de inducir una respuesta inmune, es decir, este linfocito responde dividiéndose y formando anticuerpos o células sensibilizadas, iniciando así, una serie de acontecimientos.

LINFOCITOS: Estas células son de forma redonda con diámetros que van de 5 y 15 nanómetros, tienen un núcleo muy grande que ocupa casi toda la célula, con una cromatina muy densa. El citoplasma es muy escaso y contiene ribosomas, algunas mitocondrias y muy pocos lisosomas. Pueden ser de dos tipos linfocitos B responsables de la inmunidad de tipo humoral y linfocitos T responsables de la inmunidad celular.

Linfocitos B: Su característica funcional principal es que cuando reaccionan con un antígeno específico, se dividen en forma asimétrica en células plasmáticas y linfocitos de memoria. Esta división asimétrica da lugar a la producción de las células efectoras de la inmunidad y por otra parte, a la conservación de la “memoria inmunológica” para ese antígeno. (Fig. 10).

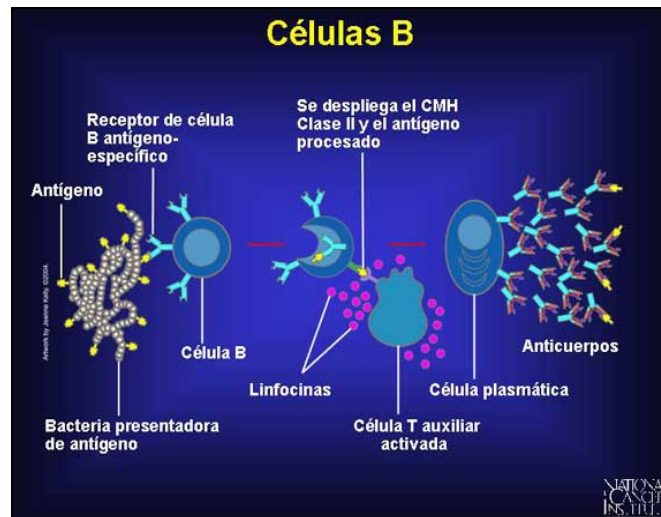


Fig. 10 Representación esquemática de la activación de los linfocitos B
 Nacional Cancer Institute ⁽⁷⁾

Células Plasmáticas: Son linfocitos que ya han sido expuestos una vez a un antígeno. Presentan en su membrana celular receptores capaces de reaccionar específicamente con el antígeno al que han sido expuestos.

Linfocitos T: Responsables de la respuesta inmune de mediación celular, se encuentran concentradas en órganos linfoides especializados, pero también circulan por la sangre periférica y emigran a los tejidos corporales. Son capaces de dirigir y reclutar otras células del sistema inmunitario, así como de atacar a las células enfermas directamente.

Los linfocitos T también dan lugar a células efectoras de inmunidad celular (linfocitos sensibilizados), cooperan con los linfocitos B aumentando la respuesta humoral a algunos antígenos. (fig. 11)

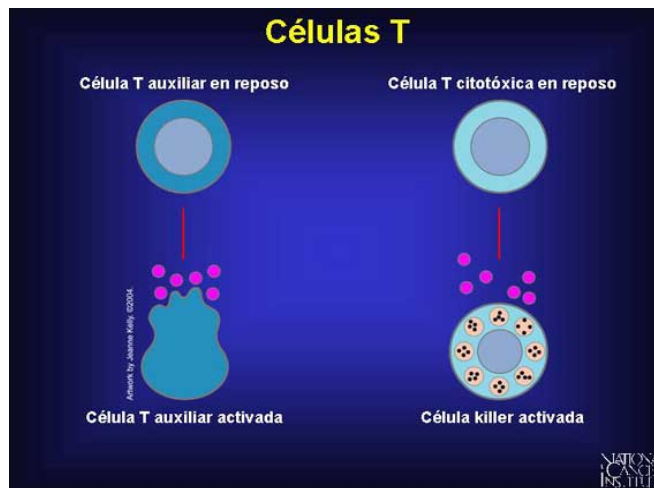


Fig. 11 Representación esquemática de la activación de los linfocitos T Nacional Cancer Institute ⁽⁷⁾

Cuando un linfocito T es expuesto a un antígeno, entra en actividad metabólica produciendo sustancias con diferentes actividades biológicas, denominadas linfocinas dando como resultado síntesis de proteínas.

Los linfocitos T Pueden desarrollar interacciones mutuas, promoviendo o inhibiendo funciones inmunológicas efectoras y reguladoras.

Células T Citotóxicas T4 (Tc): Reconocen a ciertos antígenos, como los productos víricos; son importantes en la destrucción de aloinjertos y en la eliminación de la fase celular de las infecciones víricas ⁽⁶⁾.

Células T de Hipersensibilidad Retardada (Thr): Son células efectoras responsables de la iniciación de las reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV a través de la secreción de linfocinas ⁽⁶⁾

Células T Colaboradoras (Tco): Fueron las primeras células reguladoras conocidas como “helper”. Presentan capacidad para ayudar a las células B en situaciones de colaboración típica T-B, sin demeritar su importante

papel para el desarrollo total de las funciones efectoras de las células T, en la inducción de las células B para producir anticuerpos y en la activación de los sistemas de defensa de los macrófagos.

Células T Supresoras (Ts): Son capaces de inhibir la respuesta y lo por tanto modular la respuesta inmunitaria.

Células Natural Killer (NK): Forman el tercer gran grupo de linfocitos, se activan para transformarse en linfocitos citotóxicos, además de estar presentes en la sangre también se encuentran en el bazo. La principal función de éstas células es la de la eliminación de las células infectadas por virus y algunas células tumorales.

Basófilos: Células preponderantemente sanguíneas con núcleo en forma de lóbulos muchas veces no observable debido a los gránulos gruesos del citoplasma (fig.12)



Fig. 12 Imagen de un basófilo con tinción H&E. ⁽⁹⁾

Al igual que el mastocito posee gránulos (heparina e histamina) considerados como refuerzos en la liberación de mediadores ya que se activa por los mismos mecanismos de ésta célula. El basófilo tiene función en los estados alérgicos en la hipersensibilidad retardada. La liberación masiva del contenido de sus

gránulos puede causar un shock anafiláctico que puede llegar hasta la muerte si no es controlado.

Eosinófilos: Son células que presentan un núcleo en forma de antejo con gránulos gruesos en el citoplasma cuyas sustancias contenidas en ellos tienen la capacidad de degradar aquéllo que incorporan. (Fig.13)

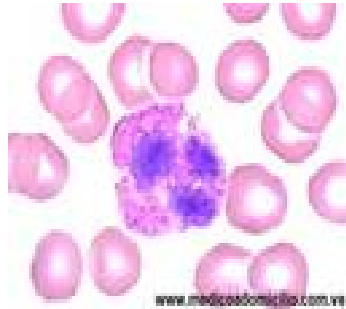


Fig13 Imagen. eosinófilo con tinción H&E. ⁽¹⁰⁾

Tienen un papel muy importante en las parasitosis donde con sus gránulos degradan las larvas para que puedan ser ingeridas por los neutrófilos y los macrófagos. Poseen actividad fagocítica, además modulan y regulan las reacciones alérgicas.

OTROS COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO

CÉLULAS PRESENTADORAS DE LOS ANTÍGENOS: En una visión generalizada, se considera que éstas células no son linfoides, carecen de selección clonal y derivan del sistema mononuclear fagocitario.

LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES (PMN) Y

MASTOCITOS: En gran parte de las reacciones inmunológicas, desencadenadas por antígenos, linfocitos y anticuerpos inmunológicamente específicos, intervienen también los PMN como factores de amplificación y eficiencia, la hipersensibilidad inmediata (tipo 1) está mediada por la activación

de los basófilos y de los mastocitos, en la opsonización de las bacterias por las inmunoglobulinas como la inflamación producida por el depósito de complejo Ag-Ac requieren la presencia de los neutrófilos.

CÉLULAS FAGOCITARIAS: La activación inmunológica de las células T o la producción de IgM e IgG estimula la activación de las células fagocitarias de los sistemas PMN y mononuclear fagocitaria ⁽⁶⁾.

SISTEMA DE COMPLEMENTO: Formado por un grupo de proteínas plasmáticas circulantes que desempeñan un papel fundamental en la respuesta de defensa del huésped, debido a su capacidad para lisar eritrocitos y bacterias revestidos por anticuerpos, actuando como mediadores de la inflamación al atraer a las células fagocitarias y como opsoninas o sustancias que revisten a las partículas, haciendo más fácil su fagocitosis.

Éstas proteínas se activan en un orden determinado y se unen a la superficie de las bacterias o de otras dianas recubiertas con anticuerpos. Éstas dianas, así revestidas por los anticuerpos y por los componentes del complemento, suelen ser reconocidas como anormales por las células fagocitarias, gracias a la interacción de sus receptores especializados con los fragmentos específicos de proteínas del complemento depositados sobre las partículas llamadas a ser destruídas. El final de la secuencia de las interacciones de las proteínas del complemento supone la lisis de la partícula diana.

La mayoría de las proteínas del complemento circulan en forma de precursores inactivos (cimógenos) que son activados por las reacciones específicas de separación que dan lugar a su división en fragmentos pequeños y grandes. Los fragmentos mayores por lo general se unen a las partículas que han de ser fagocitadas o lisadas, mientras que los menores son liberados al líquido que rodea a la célula. (fig.14)

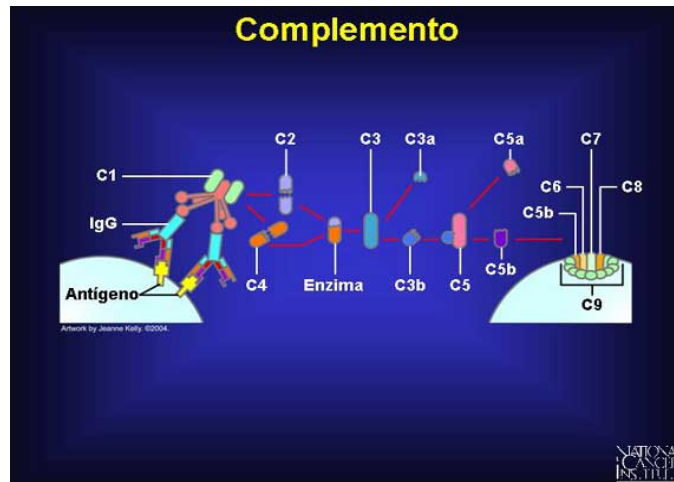


Fig. 14 Imagen esquemática del Sistema de Complemento. Nacional Cancer Institute⁽⁷⁾

Existen dos vías distintas de activación de complemento. La primera, llamada **vía clásica**, se inicia por la interacción de las dianas recubiertas de anticuerpos o antígenos con el C1, el primer componente de la cascada del complemento. subsecuentemente a través de una serie de componentes de los cuales todos, excepto uno, siguen el orden numérico de los componentes de secuencia y a la lisis de la diana.

Algunas partículas no recubiertas de anticuerpos reaccionan directamente con los componentes del complemento, dando lugar a la opsonización y destrucción. Éste fenómeno se debe a la segunda vía de activación del complemento, llamada **vía alternativa**, de gran importancia en la lisis de las bacterias expuestas a los líquidos orgánicos antes de que haya dado tiempo para que aparezca la respuesta de anticuerpos.

REACCIONES ADVERSAS DE LA RESPUESTA INMUNE

Los seres humanos nos encontramos en un ambiente lleno de sustancias capaces de producir respuestas inmunológicas. El contacto con el antígeno da lugar no solamente a la inducción de respuestas de inmunidad protectora sino también a reacciones que pueden perjudicar los tejidos. Los antígenos exógenos se dan en el polvo, pólenes, alimentos, fármacos, agentes microbianos, productos químicos y muchos productos sanguíneos utilizados en la práctica clínica. Tomando formas molestas y pequeñas hasta enfermedades que pueden ser potencialmente mortales.

FUNCION DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH)

Región genética, denominada complejo mayor de histocompatibilidad (MCH, Major Histocompatibility Complex), cuyos genes codifican ciertas moléculas de la superficie celular que resultan potentes antígenos en los trasplantes o lo que es lo mismo, despiertan una fuerte respuesta inmunológica en el receptor de un órgano trasplantado, siempre que sus Ag sean diferentes de los del donante. ⁽⁶⁾

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones antes mencionadas son denominadas reacciones de hipersensibilidad y la lesión tisular generada puede estar inducida por mecanismos inmunológicos humorales o celulares.

Las enfermedades causadas por hipersensibilidad pueden clasificarse sobre la base del mecanismo inmunológico que regula en la enfermedad. Es importante ésta clasificación para distinguir la manera en que la respuesta inmunitaria produce finalmente la lesión tisular, la enfermedad, y las alteraciones patológicas que vienen con ella.

CLASIFICACION DE LAS HIPERSENSIBILIDADES

(Gell y Coombs en 1963)⁽¹¹⁾

CLASE I: Lesiones dependientes de las reagentes:

- a) Anafilaxia
- b) Reacciones Tardías

CLASE II: Reacciones Citotóxicas:

- a) Dependientes de los anticuerpos, mediadas por el Complemento
- b) Dependientes de los anticuerpos, mediadas por células (CDAC)
- c) Mediadas por Linfocitos T (CTL)
- d) Células Citolíticas (NK; Natural Killer)

CLASE III: Reacciones mediadas por complejos Inmunes

CLASE IV: De Tipo Celular

CLASE V: Hipersensibilidad Estimuladora: Incluida por Roitt, es un tipo de hipersensibilidad mediada por anticuerpos que no se podría clasificar en ninguna de las anteriores. Se refiere a una sobreestimulación de célula secretora cuando ésta interacciona con anticuerpos dirigidos contra componentes de superficie.

PROTOTIPO LOS MECANISMOS DE HIPERSENSIBILIDAD

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA (TIPO I):

Es una reacción inmunológica que se desarrolla rápidamente frente a alérgenos solubles, mediante una respuesta de tipo IgE Fc-dependiente y que ocurre en minutos tras la combinación de un antígeno con un anticuerpo ligado a mastocitos en individuos previamente sensibilizados al antígeno.

Estos sucesos están regulados, en gran parte, por la inducción de células T colaboradoras que favorecen la síntesis de IgE y la acumulación de células inflamatorias, particularmente eosinófilos. Las características clínicas son el resultado de la liberación de mediadores del mastocito así como de la acumulación de un exudado inflamatorio rico en eosinófilos.

Los tipos de respuesta que se generan dependen de varios factores que incluyen tipo de antígeno, vía de entrada, dosis y también las características genéticas del individuo. ⁽¹²⁾

Puede ir desde una reacción local hasta un trastorno sistémico. La naturaleza de las reacciones locales va a depender de la puerta de entrada del alérgeno y puede tomar la forma de edemas cutáneos localizados (alergia cutánea, ronchas), secreción nasal y conjuntival (rinitis y conjuntivitis alérgica), fiebre del heno, asma bronquial o gastroenteritis alérgica (alergia a alimentos).

Muchas reacciones de hipersensibilidad local de tipo 1 tienen dos fases bien definidas:

1.- Respuesta Inmediata o Inicial: Caracterizada por vasodilatación, permeabilidad vascular y dependiendo de la localización, espasmo del músculo liso o secreciones glandulares, cambios que se hacen evidentes a los 5 a 30 minutos tras la exposición a un alérgeno y tienden a remitir en 60 minutos.

2.- Fase Tardía: Ésta fase se inicia entre 2 y 24 horas más tarde sin exposición adicional al antígeno y puede durar varios días. Ésta reacción de respuesta tardía se caracteriza por infiltración de tejidos con eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos y células T CD4, así como destrucción del tejido, en forma de daño de la célula epitelial de la mucosa.

El alérgeno o antígeno, se une a los anticuerpos IgE previamente unidos a los mastocitos. Los antígenos con valencia múltiple se unen a más de una molécula IgE estableciendo un enlace cruzado de anticuerpos IgE con los receptores IgE Fc subyacentes.

La creación de puentes entre las moléculas de IgE activa las vías de transducción de señales desde la porción citoplasmática de los receptores IgE Fc. Estas señales inician dos procesos paralelos e interdependientes:

Uno que origina la desgranulación del mastocito con descarga de mediadores preformados (primarios) que se almacenan en los gránulos y otro que implica la síntesis de novo y la liberación de mediadores secundarios. Estos mediadores son directamente responsables de los síntomas iniciales, a veces explosivos, de hipersensibilidad inmediata y también ponen en movimiento los acontecimientos que dan lugar a la respuesta de fase tardía.

Mediadores Primarios: Éstos mediadores se encuentran dentro de los gránulos de los mastocitos y se pueden dividir en tres categorías:

1.- Aminas Biogénicas: La histamina, produce una intensa contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y aumento de las secreciones por las glándulas nasales, bronquiales y gástricas.

2.- Enzimas: Contenidas en la matriz de los gránulos e incluyen proteasas neutras (quimasa, tripsina) y varias hidrolasas ácidas. Las enzimas producen daño tisular y dan lugar a la producción de cininas y componentes activados del complemento (C3a) que actúan sobre sus proteínas precursoras.

3.- Proteoglicanos: Éstos incluyen la heparina, un anticoagulante y el condroitín sulfato. Los proteoglicanos sirven para empaquetar y almacenar los otros mediadores en los gránulos.

Mediadores Secundarios: Incluyen los siguientes compuestos:

1.- Leucotrienos: Los leucotrienos C4 y D4 son los agentes vasoactivos y espasmogénicos más potentes conocidos. En una base molecular, son varias miles de veces más activos que la histamina en el aumento de la permeabilidad vascular y en la producción de contracción del músculo liso bronquial. El leucotrieno B4 es muy quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y monocitos.

2.- Prostaglandina D2: Es el mediador más abundante derivado de la vía de la Ciclooxygenasa en los mastocitos. Produce broncoespasmo intenso así como un aumento de la secreción mucosa.

3.- Factor Activador de Plaquetas (PAF). Producido por algunas poblaciones de mastocitos, causa agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoespasmo, hiperpermeabilidad vascular y vasodilatación. Importantes actividades pro inflamatorias, es quimiotáctico para neutrófilos y eosinófilos. A concentraciones elevadas, activa células inflamatorias nuevamente reclutadas, haciendo que se agreguen y desgranulen. Por su habilidad para reclutar y activar las células inflamatorias, se considera importante en la iniciación de la respuesta de fase tardía.

4.- Citocinas: Los mastocitos son fuentes de muchas de éstas sustancias que desempeñan un papel importante en las reacciones de fase tardía de la hipersensibilidad inmediata por su capacidad para reclutar y activar células inflamatorias. Las citocinas incluyen TNF, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 y GM-CSF. El TNF y las quimiocinas derivadas de los mastocitos son mediadores importantes en la respuesta inflamatoria.

HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS (TIPO II):

Está mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en las superficies celulares o en la matriz extracelular donde genera neoantígenos reconocidos por IgG. Dichos anticuerpos activan al sistema de complemento y reacciones mediadas por fagocitos (fagocitosis, citolisis celular mediada por anticuerpos).

Los determinantes antigénicos pueden ser intrínsecos de la membrana celular o de la matriz, o pueden adoptar la forma de antígeno exógeno, tal como un metabolito de un fármaco que es adsorbido sobre la superficie celular o de la matriz.

La reacción de hipersensibilidad es el resultado de la unión de anticuerpos a los antígenos normales o alterados de la superficie de la célula.

Existen tres mecanismos diferentes dependientes de anticuerpos implicados en este tipo de reacciones:

1.- Oponización y Fagocitosis Mediada por el Complemento y

Receptor Fc: La eliminación de células frente a las que se han dirigido los anticuerpos se debe, en gran medida, a que las células están revestidas (opsonizadas) por moléculas que las hacen atractivas para los fagocitos. Cuando los anticuerpos se depositan en las superficies de las células pueden activar el sistema de complemento (si los anticuerpos son de la clase IgM o IgG), generando subproductos, principalmente C3b y C4b, que se depositan sobre la superficie de las células y son reconocidos por los fagocitos que expresan receptores para éstas proteínas. El resultado neto es la fagocitosis de las células opsonizadas y su destrucción.

La activación del complemento sobre las células también conduce a la formación de complejos de ataque a la membrana, que rompen la integridad de la membrana “perforando agujeros” a través de la bicapa lipídica, produciendo así, la lisis osmótica de las células.

2.- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA):

Ésta forma de lesión celular mediada por anticuerpos no implica la fijación del complemento pero en su lugar requiere la cooperación de leucocitos.

La CCDA puede estar mediada por monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células NK. Aunque la mayoría de las veces los anticuerpos IgG están implicados en la CCDA, en ciertos casos (citotoxicidad mediada por eosinófilos contra parásitos) se utilizan anticuerpos IgE.

Clínicamente la destrucción celular mediada por anticuerpos y fagocitosis ocurre en las siguientes situaciones:

a) Reacciones Transfusionales, en las cuales las células de un donante incompatible reaccionan y quedan opsonizadas por anticuerpos preformados en el huésped.

b) Eritroblastosis Fetal, donde existe una diferencia antigénica entre la madre y el feto. Los anticuerpos de la clase IgG de la madre cruzan la placenta produciendo destrucción de los hematíes fetales.

c) Anemia Hemolítica, Agranulocitosis y Trombocitopenia Autoinmunitarias, en las cuales los individuos producen anticuerpos frente a sus propias células sanguíneas que entonces, se destruyen.

d.- Ciertas Reacciones a Agentes Químicos, donde se producen anticuerpos que reaccionan contra el agente químico, al unirse a la superficie de eritrocitos u otras células.

3.- Inflamación mediada por Complemento y Receptor Fc:

Cuando los anticuerpos se depositan en los tejidos extracelulares, tales como membranas basales y matriz, la lesión resultante se debe a la inflamación y no a la fagocitosis o lisis de las células.

Los anticuerpos depositados activan el complemento, generan subproductos tales como C5a y en menor grado C4a y C3a, que reclutan neutrófilos y monocitos. Las mismas células también unen a los anticuerpos depositados mediante sus receptores para Fc. Los leucocitos se activan, producen liberación de sustancias lesivas, tales como enzimas y formas intermedias de oxígeno reactivo, y el resultado es el daño de los tejidos.

Actualmente se cree que la inflamación en las enfermedades mediadas por anticuerpos (y las mediadas por inmunocomplejos) se debe tanto a las reacciones dependientes de complemento como a las dependientes del receptor Fc.

4.- inflamación mediada por anticuerpos: es el mecanismo responsable de la lesión tisular en algunas formas de Glomerulonefritis, el rechazo vascular en injertos de órganos y otras enfermedades.

5.- Disfunción Celular mediada por Anticuerpos: Los anticuerpos dirigidos contra los receptores de superficie celular dificultan o alteran la función sin producir lesión celular ni inflamación.

6.- Citotoxicidad mediada por los Linfocitos T. Ésta forma de citolisis mediada por células, son los efectores linfocitos derivados. Son activadas y adquieren citotoxicidad mediante la exposición a determinantes antigénicos, como los antígenos víricos y los asociados a tumores, que se expresan sobre las membranas de las células diana cuando se asocian a antígenos codificados por el complejo mayor de histocompatibilidad.

La actividad citolítica de las células T citotóxicas es altamente específica y, en caso de células diana infectadas por virus, la célula efectora debe “reconocer” de forma simultánea tanto a los determinantes antigénicos derivados de la infección por el virus como a los antígenos mayores de histocompatibilidad de clase 1 de la membrana de la célula diana.

Un simple contacto con la célula efectora basta para que se inicie la lesión de la membrana en la célula diana y existen datos a favor, de que una sólo célula efectora puede “reciclarse” para infligir una lesión citolítica sobre múltiples células diana.

Células Natural Killer (Citolíticas Naturales): La actividad citolítica de ésta población celular es especial, puesto que no precisa la sensibilización previa con antígenos de la célula diana. El origen parece corresponder a la médula ósea. Carecen de inmunoglobulinas de membrana asociadas. Poseen receptores para la porción Fc de la IgG. Su actividad recuerda a la lisis mediada por las células T; ésta actividad es independiente del complemento y tiene lugar en tres pasos: unión, lesión de la membrana y lisis. Éstas células pueden unirse a las células diana sensibles a ellas y su actividad citolítica no se halla limitada por el MHC ni afecta exclusivamente a las células dianas de la misma especie.

HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS (TIPO III):

Los complejos antígeno-anticuerpo con anticuerpos de isotipo IgG producen lesión tisular fundamentalmente induciendo inflamación en los sitios en que se depositan. La reacción tóxica se inicia cuando el antígeno se combina con el anticuerpo dentro de la circulación (inmunocomplejos circulantes) y éstos se depositan, en las paredes de los vasos, o los complejos se forman en las zonas extravasculares donde el antígeno puede haberse depositado previamente.

Los complejos inmunes se forman por interacción de una o más moléculas de anticuerpo con una o más moléculas de antígeno. Activando al complemento y la Fagocitosis.

En unas reacciones, los anticuerpos se difunden a través de los vasos e interactúan con los antígenos y los tejidos. En otras, los antígenos y anticuerpos circulantes reaccionan en el interior del árbol vascular y los

complejos así formados se depositan en tejidos como el riñón, el plexo coroideo, las articulaciones, la piel o el pulmón.

Los más pequeños no llegan a precipitar y son inofensivos, los muy grandes son rápidamente eliminados por las células del sistema reticuloendotelial y tampoco dan lugar a la inflamación, luego entonces, sólo los complejos de tamaño medio inducen lesión tisular.

Las reacciones mediadas por IgE o las anafilotoxinas producidas a partir de las proteínas del complemento inducen la liberación de factores vasoactivos, como la histamina de los mastocitos y basófilos. Éstos mediadores modifican la permeabilidad vascular de forma tal, que los complejos puedan abandonar la circulación y depositarse en los tejidos.

La porción Fc del componente inmunoglobulina del complejo es esencial para que se produzca la inflamación. La interacción de éste fragmento con los receptores Fc de las células de la fagocitosis produce la activación de éstas, que de ese modo secretan los componentes de los gránulos, como las proteasas.

La porción Fc del complejo inmune también puede activar la vía clásica del sistema de complemento que lleva a la producción de anafilotoxinas y factores quimiotácticos. Por tanto, la formación de lesión por inmunocomplejos inmunes dependería tanto del sistema de complemento como de las células de la fagocitosis.

El modelo prototipo de lesión tisular mediada por complejos inmunes es la reacción de Arthus, que comienza por la inyección de un antígeno de liberación retardada en un sujeto cuyo suero existen anticuerpos circulantes frente a ese mismo antígeno. La formación de complejos antígeno-anticuerpo tiene lugar en la pared de los vasos sanguíneos. Tras la activación del sistema complemento, se producen un flujo de neutrófilos hacia la zona y lesión de las paredes vasculares, con edema y extravasación de hematíes y proteínas plasmáticas. La reacción alcanza su máximo al cabo de 6 a 12 horas y cede a lo largo de varios días.

Otras lesiones mediadas por complejos inmunes serían la enfermedad del suero, el lupus eritematoso diseminado, la glomerulonefritis agudas y crónicas, artritis reumatoide, ciertas formas de vasculitis y de enfermedad intersticial pulmonar, y la lesión hística asociada a numerosas enfermedades infecciosas.

HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR CELULAS (TIPO IV):

El tipo de hipersensibilidad es iniciada por los linfocitos T activados por antígenos (sensibilizados) tanto ante los antígenos solubles como los antígenos asociados a células. Incluye las reacciones de hipersensibilidad retardada mediada por células T CD4+ y la citotoxicidad celular directa mediada por células T CD8+.

Es el patrón principal de la respuesta inmunológica no sólo ante una variedad de agentes microbianos intracelulares, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, sino también contra muchos virus, hongos, protozoos y parásitos.

La denominada dermatitis de contacto ante agentes químicos y el rechazo de injertos son otros ejemplos de reacciones mediadas por células.

Existen dos formas de hipersensibilidad mediadas por células T:

1.- Hipersensibilidad Retardada: El ejemplo clásico de este tipo de hipersensibilidad es la reacción a la tuberculina, producida por la inyección intracutánea de tuberculina, un componente proteína-liposacárido del bacilo tuberculoso.

Morfológicamente, la hipersensibilidad retardada se caracteriza por la acumulación de células mononucleares alrededor de las pequeñas venas y vénulas, produciendo un “manguito” perivascular. Existe aumento de la permeabilidad microvascular asociada, producida por mecanismos similares a los de otras formas de inflamación.

Las proteínas plasmáticas escapan, dando lugar a edema de la dermis y depósito de fibrina en el intersticio. Parece que ésto último es la causa fundamental de la induración, que es característica de las lesiones cutáneas de hipersensibilidad retardada. En las lesiones completamente desarrolladas, muestran una marcada hipertrofia endotelial y, en algunos casos, hiperplasia.

Las citocinas más importantes en ésta reacción y sus acciones son las siguientes:

La IL-12: Producida por los macrófagos y las células dendríticas, es crítica para la inducción de la hipersensibilidad retardada. En el encuentro inicial con un microbio, los macrófagos y las células dendríticas que presentan antígenos microbianos secretan IL-12, que conduce a la liberación de las células CD4+ colaboradoras vírgenes a células TH1.

El IFN- γ : Tiene muchos efectos y es el mediador clave de la hipersensibilidad retardada. Es un poderoso activador de los macrófagos.

La IL-2: Produce proliferación autócrina y parácrina de las células T, que se acumulan en los sitios de hipersensibilidad retardada.

El TNF y la linfotoxina: son las dos citocinas que ejercen efectos importantes sobre las células endoteliales:

1.- Aumento de la secreción de prostaciclina que, a su vez, favorece el aumento del flujo sanguíneo por la producción de vasodilatación local.

2.- Expresión aumentada de selectinas P y E, moléculas de adhesión que favorecen la unión de los linfocitos y monocitos en tránsito.

3.- Inducción y secreción de quimiocinas tales como IL-8. En conjunto, todos éstos cambios en el endotelio facilitan la extravasación de linfocitos y monocitos al lugar de la reacción de hipersensibilidad retardada.

La hipersensibilidad mediada por células T, es un mecanismo importante de defensa contra una diversidad de patógenos intracelulares, incluyendo micobacterias, hongos y ciertos parásitos y, además, está implicada en el rechazo de trasplantes y en la inmunidad tumoral. Además de su papel protector beneficioso, la hipersensibilidad retardada también puede ser causa de enfermedad.

2.- Citotoxicidad mediada por Células T: En ésta variante de hipersensibilidad las células T CD8+ destruyen a las células diana portadoras del antígeno. Las células efectoras se denominan linfocitos T citotóxicos (CTL). La destrucción tisular por los CTL puede ser un componente importante de muchas enfermedades mediadas por células T. los CTL dirigidos contra antígenos de histocompatibilidad de la superficie celular desempeñan un papel importante en el rechazo de injertos. También desempeñan un papel en la resistencia a las infecciones víricas. En la célula infectada por virus, los péptidos víricos se asocian con moléculas de clase I dentro de la célula, y ambos se transportan a la superficie celular en forma de un complejo que es reconocido por el TCR de los linfocitos T CD8+ citotóxicos.

La lisis de las células infectadas da lugar, a su debido tiempo, a la eliminación de la infección. Se cree que muchos antígenos asociados a tumores pueden ser presentados similarmente en la superficie celular y, por lo tanto, los CTL también estarían implicados en la inmunidad tumoral. Las perforinas y las granzimas son mediadores preformados contenidos en los gránulos de tipo lisosómico de los CTL. Como indica éste nombre, la perforina puede perforar las membranas plasmáticas de las células diana que están bajo ataque de los linfocitos CD8+, los gránulos de los CTL contienen proteasas denominadas granzimas, que se liberan en las células diana a través de los poros inducidos por la perforina. Una vez dentro de la célula, las granzimas activan las caspasas, que inducen apoptosis de las células diana. Además, los poros de perforina permiten que entre el agua en las células, produciendo así una lisis osmótica.

ALERGIAS ALIMENTARIAS

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.

Alergia: Respuesta inmune exagerada a antígenos extraños inofensivos (alérgenos) en individuos sensibilizados.⁽¹³⁾

Atopía: Es un término introducido por Coca y Cooke en 1925 para definir una serie de enfermedades “extrañas” no infecciosas o inocuas y que producen reacción excesiva.

El término **reacción adversa a los alimentos** es la expresión general que se debería usar cuando se tiene una de éstas reacciones no identificadas apropiadamente.

La reacción adversa se divide en dos categorías:

- **Intolerancia al alimento:** es una reacción adversa producida por intoxicación, por intolerancia metabólica, aversión psicológica a algún alimento o por reacciones farmacológicas. Puede tener síntomas similares a los de una alergia (entre ellos náuseas, diarrea y dolor abdominal), sin embargo el sistema inmunológico no interviene en las reacciones que se producen de la misma manera. Ésta se da cuando el cuerpo no puede digerir correctamente un alimento o uno de sus componentes, mientras que las personas que tienen realmente alergias alimentarias necesitan generalmente eliminar el alimento causante de su dieta, las personas que sufren una intolerancia pueden consumir pequeñas cantidades del alimento o del componente alimenticio⁽¹⁴⁾.
- **Hipersensibilidad al alimento:** se da cuando el sistema inmune reacciona a una sustancia (alimento) que por lo general es inocua, debido a que se identificó erróneamente como dañina. En las personas que están en riesgo de desarrollar una alergia a los alimentos

intervienen factores diversos como: herencia, exposición a un alimento, permeabilidad GI, cantidad de alérgeno ingerido y factores ambiente ⁽¹⁵⁾.

El estrés, la polución medio ambiental, la introducción precoz de alimentos sólidos a los bebés (especialmente de los alimentos ya preparados), la manipulación genética de las plantas (pues pueden establecer reacciones no conocidas en el cuerpo humano); así como el abuso de los lácteos, las bebidas envasadas y los alimentos precocidos o con mucha manipulación industrial ⁽¹⁶⁾.

La alergia también puede ser definida como una alteración del estado de reactividad específica, con una gama de efectos fisiológicos indeseables mediados por distintos mecanismos inmunológicos ⁽⁶⁾.

En algunas personas, el sistema inmune identifica erróneamente una sustancia no tóxica como un invasor, y las células blancas sobreactúan y hacen más daño al cuerpo que el invasor. Entonces, la respuesta alérgica en sí misma llega a ser una enfermedad.

Las reacciones alérgicas se caracterizan porque con el primer contacto con el alérgeno no se produce ningún tipo de reacción, ya que éstos son catabolizados o aclarados rápidamente, pero si se producen células de memoria específicas para ese alérgeno, de tal forma que tras una doble exposición producirá entonces la llamada Reacción Alérgica con sintomatología clínica.

En el caso de alimentos ésta es producida por alérgenos contenidos en ellos, que pueden provocar en el paciente manifestaciones diversas en la piel y en las mucosas, en el llamado Síndrome Oral Alérgico ⁽¹⁷⁾.

Está mediado por IgE y clínicamente se manifiesta por una diversidad de signos y síntomas que pueden incluir dolor abdominal, urticaria, angioedema, hasta anafilaxia generalizada y cuando se limitan al tracto gastrointestinal (GI) se manifiestan con náuseas y vómito.

Éstas reacciones, pueden verse influenciadas por factores como la edad del paciente, alimentos ingeridos de forma cualitativa y cuantitativa, antecedentes heredo familiares y patológicos.

Las reacciones a alimentos mediadas por complejos antígeno-anticuerpo y por mecanismos de hipersensibilidad retardada aun no se conocen bien, excepto en la enteropatía inducida por gluten y la gastroenteropatía severa inducida por leche y soja en niños y lactantes ⁽¹⁸⁾.

En el momento que el alimento entra en contacto con la mucosa bucal, existen posibilidades de que aparezca edema y prurito en los labios, en la propia mucosa, en carrillos, paladar, faringe, siendo las zonas principales para la exposición de los antígenos alimentarios la orofaringe y el tracto GI.

Cuando el alimento agresor llega al estómago y al intestino puede ocasionar náuseas y vómitos, dolor abdominal de tipo cólico, seguida de una distensión abdominal, flatulencias y diarreas. En algunos casos se presenta melena, absorción deficiente, enteropatía con pérdida de proteínas, obstrucción de la función intestinal, disminución de los movimientos peristálticos e incluso gastroenteritis eosinofílica.

ALIMENTOS QUE PRODUCEN ALERGIA

Los alimentos que producen alergia pueden ser de origen animal y vegetales, siendo más frecuentes a la edad en que se manifiestan:

- Antes del año de edad: leche de vaca y huevo
- De 1 a 2 años: el pescado
- Mayores de 2 años: frutas, legumbres, soja, cereales, frutos secos, entre otros.

La incidencia máxima de alergia alimentaria se da entre el primero y el segundo año de vida es a la leche y huevo, son en un 85% un fenómeno pasajero,

siendo tolerados a partir de los 3 años de edad, perdiendo sensibilidad clínica a otros alimentos como lo son: el pescado, legumbres y frutos secos de una forma menos frecuente y variable.

Leche de vaca: La alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) suele aparecer en la primera infancia, tan pronto se sustituye o se complementa la lactancia materna con leches comerciales (fórmulas adaptadas), basadas en proteínas de leche de éste ganado. Un primer biberón sensibiliza al niño, y a partir de la segunda toma aparecen síntomas: vómitos, diarreas, dermatitis atópica, urticaria, anafilaxia en casos graves. En general, la APLV es transitoria, y la tolerancia suele aparecer con la edad. No hay que confundir la APLV con la intolerancia a la lactosa, un trastorno distinto de la infancia, caracterizado sobre todo por diarrea crónica.

Huevo.: A menudo asociada a la alergia a leche de vaca. El huevo de gallina tiene al menos 5 componentes principales que pueden causar alergia, la mayoría en la clara, y además puede estar presente como alérgeno oculto en productos de bollería, pastelería y alimentos procesados. En casos más raros, la alergia al huevo se asocia a alergia a la carne de pollo y las plumas. Algunas vacunas se fabrican en embriones de pollo, pudiendo causar reacciones alérgicas a ciertos pacientes alérgicos al pollo.

Pescados: La alergia a pescados es muy frecuente tanto en niños como adultos. Es más frecuente con pescados blancos (gallo, lenguado, merluza). Los alérgicos a pescado suelen presentar también síntomas al inhalar humos de freír o cocer pescados. A su vez, los pescados son una causa frecuente de reacciones tóxicas e infecciosas, y pueden contener parásitos como el *Anisakis simplex*, que también pueden causar alergia.

Mariscos: La alergia a crustáceos (sobre todo) y moluscos es una de las alergias alimentarias más frecuentes. Gambas, langostinos, cangrejos, nécoras, cigalas, centollos y langostas, sobre todo, pueden producir reacciones graves. Los alérgicos a mariscos suelen presentar también síntomas al inhalar sus humos de cocción.

Frutos secos: Pueden producir alergia grave. En España el más frecuente es la almendra; en el norte de Europa, la avellana; y en Estados Unidos, el cacahuete. Los alérgicos a cacahuete pueden ser alérgicos también a otras leguminosas como la soja o el guisante. Los alérgicos a castañas pueden también ser alérgicos al látex o goma natural. La alergia a frutos secos suele asociarse en nuestro con alergia a frutas rosáceas.

Frutas: Las que más alergia producen son el melocotón y frutas relacionadas (rosáceas), incluyendo a albaricoques, cerezas, ciruelas y nectarinas, así como la manzana. El kiwi es también causa frecuente de alergia. El plátano y las fresas pueden producir alergia, pero también síntomas similares que no son alergia. Los alérgicos a kiwi, plátano o piña pueden también ser alérgicos al látex.

Legumbres: En niños son la 5ª causa de alergia alimentaria. Las lentejas y los garbanzos son las más frecuentes. A menudo la alergia a legumbres se mantiene en la edad adulta.

Otros: Carnes, hortalizas, y otros múltiples alimentos o condimentos (como el ajo o la mostaza) son causa de alergia en muchas personas.

Aditivos: En la dieta normal actual se ingiere un gran número de sustancias no nutritivas, añadidas a los alimentos como antioxidantes, potenciadores del sabor, colorantes, conservadores. La mayoría se consideran inocuas para la salud, aunque algunas de ellas pueden ser causas de síntomas de intolerancia en ciertas personas, como los sulfitos, el glutamato monosódico o los benzoatos⁽¹⁹⁾.

La capacidad alérgica de algunos de ellos desaparece cuando se cocinan o se procesan, al desnaturalizar las proteínas. Las técnicas de procesamiento más modernas, pueden ayudar a reducir la alergenidad de algunas proteínas alimenticias. También se pueden eliminar los alérgenos de los aceites mediante el refinado. Algunos de los problemas sin resolver en cuanto a alergias

alimentarias están relacionados con la presencia en pequeñas cantidades de un determinado alérgeno en alimentos procesados o en platos consumidos fuera de casa⁽¹⁵⁾.

MECANISMO DE LA REACCIÓN ALÉRGICA

La alergia alimentaria es una respuesta del sistema inmunológico que erróneamente considera a un determinado alimento como nocivo y desarrolla anticuerpos específicos contra él. Cada vez que el individuo ingiere ese alimento «proscrito» el sistema inmunológico libera cantidades masivas de sustancias químicas, incluyendo histamina, que desencadenan un seguido de reacciones inflamatorias y síntomas alérgicos, afectando al aparato respiratorio, al tracto gastrointestinal, la piel o el sistema cardiovascular⁽²⁰⁾.

FISIOPATOLOGIA DE LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS

Fase de Sensibilización: Inicia con la primera exposición con el alérgeno, el cual es captado por las células presentadoras de Ag, comúnmente las células de Langerhans, que lo transportan a los ganglios linfáticos siendo presentados a los Linfocitos Th2 por medio de las moléculas del MHC clase II. Esta clase de linfocitos activa la proliferación y diferenciación de los linfocitos B específicos y con la ayuda de las citocinas IL4 e IL13 estimula su cambio a células productoras de IgE para su posterior unión a la superficie de los mastocitos (Fig. 15).

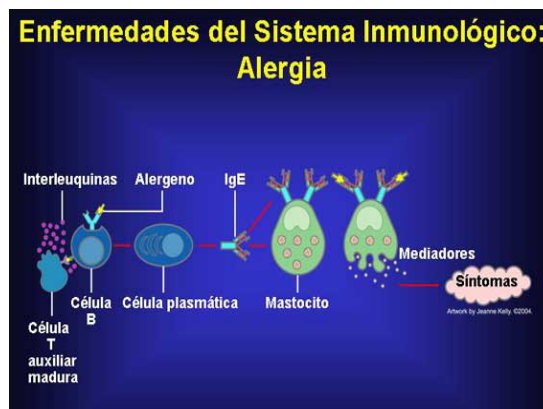


Fig.15 Representación esquemática de una alergia. Nacional Cancer Institute ⁽⁷⁾

Reacción Inmediata: En ésta fase hay secreción de sustancias vasoactivas preformadas y almacenadas dentro de los gránulos en los mastocitos, tales como la histamina y la triptasa. También están presentes mediadores derivados de la membrana como los leucotrienos, prostaglandinas y el factor activador de plaquetas teniendo como resultado aumento de la permeabilidad vascular, aumento del flujo sanguíneo local y contracción del músculo liso, reacciones que pretenden expulsar al patógeno causando aumento de secreción de moco hasta provocar una tos.

Reacción Tardía: Se produce por la síntesis de otros mediadores como leucotrienos, quimiocinas y citocinas IL4, IL5, IL9, IL13, TNFalfa que alargan la

reacción inflamatoria y reclutan a eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos en la zona de lesión.

Cuando el alimento es ingerido, es tratado en forma consecutiva por ácidos y pepsinas gástricas, por secreciones pancreáticas y peptidasas intestinales. Sin embargo quedan moléculas intactas capaces de actuar como antígeno a través del epitelio GI, interactuar con el sistema inmune y entrar a la circulación,

Las proteínas y péptidos antigenicos que atraviesan las placas de Peyer o las células endoteliales de la mucosa GI suscitan una respuesta inmune que conduce a la secreción activa de anticuerpos específicos (principalmente IgA) en el intestino, que forman complejos con sus respectivos Ag, lo que limita la subsiguiente absorción de los antígenos⁽²¹⁾.

La desgranulación mastocitaria de la mucosa GI produce vómito y diarrea. Cuando el antígeno es absorbido a través de la mucosa, pasa a la sangre pudiendo desencadenar la desgranulación de los mastocitos del tejido conectivo submucoso dando lugar a manifestaciones clínicas de urticaria.

La mayoría de los individuos con atopía tienen una predisposición genética a producir grandes cantidades de IgE frente una variedad de alérgenos desarrollando una o varias enfermedades alérgicas.⁽¹³⁾

FUNCION DEL SISTEMA INMUNE EN MUCOSAS.

Se encuentra formado por los órganos linfáticos que se encuentran en las diversas superficies mucosas mostrando ciertas diferencias de otras partes del sistema inmunológico que le permiten realizar su función con gran efectividad.

Características:

- Tendencia de las células que se originan en los folículos mucosos (Placas de Peyer) a migrar al tejido linfático extendido en el epitelio GI, pulmones, sistema reproductor y en las glándulas mamarias.
- Tiene relación con los linfocitos B de los folículos linfoides, que tienden a diferenciarse en IgA.
- Tendencia a reacciones inmunes dominadas por linfocitos T supresores, que en último caso convierten al sistema inmune mucoso en tolerante a los antígenos mucosos ⁽²¹⁾.

ANAFILAXIA

Portier y Richet dieron el termino “Anafilaxia” para describir la reacción fatal provocada por la introducción de mínimas cantidades de un antígeno ⁽⁶⁾.

Es el síndrome desencadenado en un sujeto hipersensible por una exposición al antígeno sensibilizador. El sistema de Respuestas Anafilácticas oscila entre las localizadas y las sistémicas. Una anafilaxia sistémica puede causar un Shock y la muerte ⁽⁶⁾, mientras que las reacciones anafilactoides denotan respuestas no mediadas por IgE como las que producen los agentes químicos capaces de originar desgranulación mastocitaria.

Ocurre por la abundante producción y liberación de los mediadores químicos de la anafilaxia, en forma sistémica con manifestaciones vasculares, cardíacas, renales, pulmonares, digestivas y neurológicas que en gran número de veces puede llegar a ser mortal.

La anafilaxia como resultado de alergias alimenticias ocurre aproximadamente pasada una hora de la ingestión, presentando el primer episodio de forma inesperada o ser presagiado por síntomas menores como pueden ser dolor abdominal o urticaria. Cuando hay afectación sistémica provoca alteración en diferentes órganos dando como resultado: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, cianosis, dolor torácico, urticaria, angioedema, hipotensión arterial y shock.

En su conjunto, y dependiendo del órgano de choque y de la magnitud de la respuesta, los signos clínicos de la anafilaxia pueden ser muy variados e incluyen: taquicardia, salpullido, edema, eritema, prurito, hiperactividad de membranas mucosas con aumento en la secreción mucoide (rinitis, conjuntivitis), tos, estornudos, problemas respiratorios, a veces con síntomas de asfixia, fiebre en ocasiones, incontinencia urinaria, y algunas otras alteraciones sistémicas ⁽¹⁷⁾.

Anafilaxia mediada por IgE

Está relacionada con las reacciones no deseadas provocadas por muchos fármacos, productos químicos, picaduras de insectos, alimentos, conservadores en los alimentos y factores ambientales.

El agente causal puede ser un antígeno o bien un hapteno. Las fuentes más comunes de antígenos son la insulina, la quimopapaina, el veneno de himenópteros, los alimentos y el plasma seminal.

El ingerir antígenos alimenticios proporciona una enorme carga antigénica potencial, capaz de provocar una respuesta anafiláctica en personas sensibles.

Determinados alimentos como: las nueces, los cacahuates, el pescado, el huevo y las semillas, son los que presentan mayor índice de producción de reacciones. Otro tipo de alimentos predisponentes en menor frecuencia son la leche, los mariscos, el chocolate, bebidas de cola, gramíneas, frutas y vegetales.

MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS ALIMENTARIAS

El concepto actual de tratamiento de las manifestaciones alérgicas es demostración patente de la dinámica cambiante, evolutiva de las ciencias médicas. En un enfermo alérgico se deben tomar en cuenta los aspectos somático y psíquico, dando a cada uno de ellos su valor en cada persona, dirigiendo la terapéutica hacia la curación y profilaxis ⁽⁵⁾.

El diagnóstico de la alergia alimentaria se inicia con una historia clínica donde se incluirá una relación detallada de las reacciones a alimentos sospechosos, teniendo en cuenta la existencia de otras enfermedades atópicas.

Los alimentos sospechosos se identifican principalmente por su ingestión en una proximidad temporal a la reacción y es más probable que se identifiquen si se consumen infrecuentemente ⁽²¹⁾.

Realizando pruebas nos ayudan a la confirmación o exclusión de un diagnóstico clínico de alergia alimentaria.

Pruebas no específicas: El recuento de eosinófilos, determinación del pH, búsqueda de sustancias reductoras, sangre, moco y parásitos en heces.

Pruebas específicas: Prueba para detectar Ac IgE contra alimentos.

Pruebas cutáneas: En donde se aplica una gota de antígeno sobre la piel para ver la reacción. Éste tipo de pruebas las realizará el médico especializado, generalmente ésta prueba se aplica en el antebrazo presentando la ventaja de poder aplicar un torniquete debido al riesgo de anafilaxis.

Las pruebas cutáneas con extractos alimentarios suelen realizarse por puntura o escarificación. Si el receptor tiene Ac IgE a un Ag alimentario.

Prueba radioalergosorbente (RAST): Se mezcla la sangre del paciente con el alérgeno y se utiliza un antígeno marcado radioactivamente. Se emplea para demostrar la presencia de Ac séricos IgE contra Ag específicos. Presenta elevado costo y sólo se utiliza para un número limitado de alimentos como desventajas.

Ensayo Inmunosorbente ligado a enzima (ELISA): Es lo mismo que el RAST pero sin el alérgeno marcado.

Reto alimentario de doble ciego controlado con placebo: Ésta es la prueba de oro en la detección de alergias. En ésta prueba, se coloca el alérgeno bajo sospecha en una cápsula o se esconde en un alimento y se da de comer al paciente en condiciones clínicas estrictas, es decir, el paciente no sabe lo que está ingiriendo. Éstas pruebas permiten que los médicos especializados en alergias e intolerancias alimentarias identifiquen la mayoría de los alimentos y componentes alimenticios que causan efectos adversos.

Durante la provocación, el paciente deberá seguir una dieta limitada, a base de alimentos que se sepa no producen síntomas. La cantidad de alimento suministrado como dosis varía de 1 a 10 mg pero si no hay alguna respuesta, la provocación deberá repetirse con dosis crecientes, es decir, con aumentos del doble a 10 veces^(15,21).

Dieta de eliminación: Una vez detectando el alimento que produce la reacción alérgica deberá excluirse de la dieta. El paciente deberá continuar su dieta normal durante 10 a 14 días, registrando cada alimento ingerido, cantidad, presentación y características, teniendo en cuenta los alimentos sospechosos.

Los valores relativos para evitar los alimentos alergénicos durante el embarazo y la lactancia son inciertos, pero existe una razón fundamental para estas prácticas, si el padre, la madre o ambos son atópicos, ya que los Ag alimentarios pueden atravesar la placenta y se secretan en la leche materna. De igual manera, hay una sólida razón para evitar la exposición de una mucosa gástrica inflamada o inmadura a tales alimentos⁽²¹⁾.

Medicamentos: No hay medicamentos inocuos. Es el arte del médico para sopesar los posibles efectos deletéreos contra sus efectos benéficos, lo que hace que sean un arma extraordinaria al servicio de la humanidad⁽⁵⁾.

No obstante, a pesar de su reconocida eficacia en las manifestaciones alérgicas e incluso en los casos de restricción del alérgeno, éstas terapias no tratan la causa de la alergia. No influyen en la evolución natural de la enfermedad, es decir, no la curan. Su efecto sólo dura mientras se toman los medicamentos, pero no da resultado a largo plazo.

MEDICAMENTOS MÁS UTILIZADOS

Antihistamínicos: Éstos fármacos contrarrestan los efectos de la histamina que se libera durante la reacción alérgica. Se pueden utilizar en distintas manifestaciones de alergia.

Corticoides: Todo contacto entre un organismo sensibilizado y un alérgeno provoca un proceso inflamatorio. Los corticoides son actualmente los antiinflamatorios más potentes que existen. Se prescriben bajo diferentes formas: como tratamiento de corta duración (menos de una semana) por vía oral o por inhalación durante períodos prolongados (asma). Se utilizan mucho en alergia: asma, rinitis, urticaria, eczema, etc.

Son las drogas antiinflamatorias más efectivas para el tratamiento del asma y los mecanismos de acción aceptados son: estabilización de la membrana celular, disminución de la producción de mediadores químicos, aumento de la respuesta de los beta receptores del músculo liso de la vía aérea. Pueden ser administrados por vía parenteral, oral o inhalatoria.

Los corticoides tópicos inhalatorios son en la actualidad los fármacos antiinflamatorios más potentes y efectivos para el tratamiento del asma crónica.

Actúan fundamentalmente en la respuesta tardía y a largo plazo disminuyen la hiperreactividad bronquial. Administrados en forma continua reducen la respuesta de bronco obstrucción inmediata ante la presencia de factores desencadenantes.

Al igual que el CGDS no poseen efecto broncodilatador. Deben ser indicados en pacientes con asma grave y en aquéllos con asma moderada que no lograron controlar los síntomas en forma satisfactoria con el CGDS. El tratamiento debe ser por tiempos prolongados y dosis adecuadas.

Los corticoides tópicos más usados en la actualidad en nuestro medio son la beclometasona (dipropionato) y la budesonida. La flunisolida y la fluticasona son corticoides inhalatorios de reciente aparición en nuestro país. Los efectos sistémicos son escasos. Si bien todavía no se ha establecido la relevancia clínica de los efectos colaterales de alta dosis a largo plazo, estudios recientes sugieren algunos efectos sistémicos, como la reducción en la velocidad de crecimiento.

La candidiasis orofaríngea, la disfonía y ocasionalmente la tos por irritación de la vía aérea superior pueden ser prevenidos mediante el uso de los espaciadores y el hábito de enjuagar la boca luego de la inhalación. Ésta modalidad de administración permite también disminuir la biodisponibilidad sistémica y por ende el riesgo de efectos colaterales sistémicos. La vía de administración puede ser por nebulización, aerosol y polvo para inhalar, disponiéndose de diversas concentraciones por dosis. Habitualmente una dosis diaria de 400 microgramos es suficiente para controlar la enfermedad, pero ésta ha de regularse en función de la gravedad del cuadro clínico. Es poco frecuente en el ámbito de la pediatría la necesidad de recurrir a altas dosis diarias de esteroides inhalados. Excepcionalmente, en pacientes con asma grave en los cuales el cuadro clínico no pudo ser controlado aun con dosis altas de corticoides inhalatorios, asociados eventualmente con broncodilatadores y estrictas medidas educativas y de control ambiental, se podrá indicar un tratamiento crónico con corticoides orales preferentemente en dosis en días alternos. Éste ha de continuarse

únicamente si se demuestra que reduce sustancialmente los síntomas crónicos, la frecuencia de la crisis y se consigue mejoría de las pruebas funcionales.

En caso de crisis y ante la falta de respuesta a los broncodilatadores, el tratamiento precoz con corticoides orales previene la progresión del episodio agudo y disminuye la necesidad de concurrir a servicios de emergencias y aún de las internaciones.

En caso de infecciones virales agregadas, tales como varicela u otras, el tratamiento con corticoides tópicos no se suspende pero el uso de los corticoides sistémicos debe ser evaluado cuidadosamente.

Cromoglicato disódico: También denominado "antidesgranulador", inhibe la desgranulación de los mastocitos durante la reacción alérgica. Se utiliza para prevenir la liberación de los mediadores de la inflamación, como la histamina.

Las alergias pueden ser causa de obstrucciones de vías aéreas. Ésta vía permite administrar concentraciones adecuadas de fármacos evitando generalmente los efectos colaterales. La desventaja que éste método presenta es la necesidad de un entrenamiento para coordinar la correcta administración del mismo. Los niños pequeños tienen dificultades para usar correctamente un aerosol en forma directa y es conveniente recurrir a un espaciador para la administración del fármaco. El uso de cámaras espaciadoras permite una descarga de la droga del aerosol, con lo cual las partículas quedan en suspensión, otorgando un tiempo suficiente para que el paciente pueda inhalarlas. Eliminan la velocidad inicial rápida de la partícula, reduciendo las propiedades irritativas del aerosol, la tendencia a toser y el depósito de la droga en la boca y la orofaringe.

Los inhaladores de polvo seco requieren un esfuerzo inspiratorio mayor y la técnica de inhalación es diferente a la de los aerosoles. Si bien generalmente son más fáciles de usar, su empleo se limita para los niños mayores de 5 años de edad. Los nebulizadores son útiles para los niños menores de cinco años y

especialmente en el tratamiento del asma aguda severa, en donde la dificultad respiratoria puede impedir una adecuada inhalación a partir de un aerosol o polvo seco.

El Cromoglicato disódico (CGDS) es una droga antiinflamatoria no esteroidea de acción tópica, que inhibe parcialmente la liberación de mediadores. Administrado profilácticamente previene la obstrucción bronquial inducida por alérgenos en forma inmediata y tardía, la secundaria al ejercicio, al aire frío y seco y al dióxido de sulfuro. No tiene acción broncodilatadora. Administrado en forma regular y diaria brinda un control efectivo de los síntomas persistentes, especialmente en el tratamiento del asma moderada. Puede también ser indicado exclusivamente previo al ejercicio o ante la exposición a desencadenantes alérgicos conocidos. No se ha observado toxicidad en el uso de ésta droga y los efectos colaterales son mínimos, registrándose ocasionalmente tos y sibilancias ⁽²⁶⁾.

Por tratarse de una medicación segura el CGDS es el tratamiento preventivo inicial por excelencia. Para determinar su eficacia, debe ser administrado por un lapso mínimo de 3 meses. La vía de administración es inhalatoria, y la dosis inicial mínima es de una cápsula de polvo para inhalar, 2 disparos de aerosol o una ampolla en nebulización tres o cuatro veces al día ⁽²⁶⁾.

Ketotifeno: Es una droga con propiedades antialérgicas y antihistamínicas. No tiene efecto broncodilatador y su acción sobre la hiperreactividad bronquial es discutida y no previene el asma inducida por el ejercicio.

En niños de primera infancia con asma leve y sintomatología en progresivo aumento podría ser considerado como una alternativa de medicación preventiva inicial. Luego de tres meses de tratamiento deberá revalorarse su empleo en función de la respuesta conseguida. No se ha observado toxicidad con ésta droga y ocasionalmente puede presentar aumento del apetito y somnolencia como efectos colaterales. La vía de administración es oral a razón de 0,5 -1 mg cada 12 horas ⁽²⁶⁾.

Agonistas beta 2: Son drogas broncodilatadoras que relajan el músculo liso de la vía aérea, aumentan la depuración mucociliar y disminuyen la permeabilidad vascular. Al ser selectivos sobre los receptores beta 2 tienen acción broncodilatadora, minimizando los efectos cardíacos si se los compara con la adrenalina o la epinefrina.

Son drogas de acción rápida y de gran ayuda en caso de obstrucción bronquial aguda. Tienen efecto broncoprotector en el asma por ejercicio. Actúan exclusivamente en la respuesta inmediata ante la exposición a alérgenos pero no disminuyen la hiperreactividad bronquial ⁽²⁶⁾.

Antileucotrienos: Los leucotrienos, al igual que la histamina, son sustancias que participan en la inflamación que se produce durante la reacción alérgica (son mediadores proalérgicos). Como su nombre indica, contrarrestan los efectos producidos por éstos mediadores.

CONCLUSIONES.

La investigación ha demostrado que la nutrición juega un papel crucial en la prevención de enfermedades crónicas, ya que muchas de ellas están relacionadas con la dieta.

La alergia es una de las causas más comunes de morbilidad, especialmente en niños. La prevalencia de alergia ha aumentado en los últimos 20 años en la mayoría de los países. Las manifestaciones alérgicas más frecuentes son: hipersensibilidad alimentaria, molestias gastrointestinales, eczema atópico, asma y fiebre de heno.

Existen diversos factores que aumentan el riesgo de padecer alergia, por ejemplo: la predisposición hereditaria, la exposición a los “alérgenos” alimentarios y medioambientales como los son: el polvo y tabaco en edades tempranas.

Aunque los valores relativos de evitar los alimentos muy alergénicos durante el embarazo y la lactancia sean inciertos, hay una razón fundamental convincente para éstas prácticas, particularmente en familias donde el padre, la madre o ambos son atópicos.

Se sabe que los antígenos alimentarios pueden atravesar la placenta y que se secretan en la leche materna. De igual manera, hay una sólida razón para evitar la exposición de una mucosa gástrica inflamada o inmadura a tales alimentos.

Para diagnosticar una alergia alimentaria es preciso, en primer lugar, excluir otras causas que puedan ser responsables de los signos y síntomas observados.

Identificar los alimentos potencialmente responsables de provocar dichos síntomas, mediante la elaboración de la historia clínica y las pruebas cutáneas por escarificación o puntura con extractos de alimentos. Mientras que las provocaciones orales a doble ciego y ciego único deberán realizarse por médicos especialistas en lugares adecuados para mantener el control por si llegase a ocurrir algún tipo de reacción si es que el diagnóstico es incierto.

El tratamiento básico de la alergia alimentaria es el evitar el alimento causal, el médico valorará si el paciente requiere de algún otro tipo de manejo, como el farmacológico.

Los antihistamínicos e incluso los esteroides pueden ser usados en una terapia corta. Los pacientes que tengan reacciones anafilácticas alimentarias deberán llevar siempre con ellos adrenalina para administrársela.

El odontólogo puede contribuir ya sea a la identificación temprana o al tratamiento en las manifestaciones bucales propias de las alergias alimentarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Biblioteca de Consulta Microsoft Encarta 2005, Microsoft Corporation 1993-2004. Introducción. Definición de Inmunología.
2. STEVENS, Alan. Histología Humana 2da edición, Capítulo 8. Sistema Inmunitario. Edit. Harcourt Brace.
- 3.<http://search.prodigy.msn.com/images/results.aspx?q=inmunidad+innata&estado=0&FORM=MSNH&clave=inmunidad+innata>
4. RUY, Pérez Tamayo, Introducción a la Patología. Instituto Nacional de la Nutrición, 1976, Pág. 129.
5. CORTÉS, DR. José Luis. Alergia e Inmunología en la Clínica, publicado por Clínica de Alergias S.A. México, DF. 1979.
6. LOCKEY, F. Richard, Dr. Samuel C. Bukantz. Enfermedades Alérgicas a Inmunológicas. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la OMS. Washington, D.C. 20037, E.U.A.
- 7.<http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/español/inmunologico/slide28>
- 8.<http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/2bachillerato/inmune/ima>
- 9.<http://search.prodigy.msn.com/images/results.aspx?q=basofilo&form=QBIRLO>

10. <http://search.prodigy.msn.com/images/results.aspx?q=eosinofilo&estado=0&FORM=MSNH&clave=eosinofilo>

11. COOMBS, R.R.A., y Gell, P. G. H.: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. En Gell, P. G. H., Coombs, R. R. A., y Lachman, P. J. (eds.): Clinical Aspects of Immunology, 3rd ed. London, Blackwell, 1975, p. 761.

12. WEIR-STEWART, Inmunología, 3ra. Edición, Editorial El Manual Moderno, México, DF-Santa fe de Bogota.

13. REGUEIRO, GONZALEZ J. R., Inmunología Biología y Patología del Sistema Inmune, 3ra. Edición, Editorial Panamericana. Capitulo 19 Excesos de la inmunidad: las alergias y otras hipersensibilidades.

14. <http://www.enbuenasmanos.com/articulos/muestra.asp?art=213>

15. <http://www.fitness.com.mx/alimenta186.htm>

16. <http://www.prowinner.com.mx/noticias/verarticulo.php?IdArtuculos=46>

17. ROJAS-ESPINOSA, Inmunología (de memoria), 3ra. Edición, Editorial Médica Panamericana. Capítulo 10 Hipersensibilidad

18. SAAVEDRA-Delgado A.M. Metcalfe D.D.: Interactions between food antigens and the immune system in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. Ann, Allergy 1985; 55:694-702

19. <http://www.elikalte.org/castellano/alergia.php>

20. <http://www.enbuenasmanos.com/articulos/muestra.asp?=633>

21. Compendio de Enfermedades Alérgicas e Inmunológicas, Por la Academia Americana De Alergia e Inmunología, 1989, edición y

Editorial por la Organización Panamericana de la Salud. Edición original Primer on Allergic and Immunologic Diseases, publicada en JAMA. El Journal of the American Medical Association, 1987.

22. ASCENSIÓN, Marcos, Marcela González-Gross, Julia Warnberg, Rocío Álvarez; Actualización en Nutrición, Inmunidad e Infección, Capítulo. 8: Los alimentos funcionales y su relación en el sistema inmune.

23. CHANDRA, RK: Food allergy and atopic disease-Over-view. Clin Rev Allergy Immunol, 1995; 13:293-334.

24. ZEIGER, R. S. Heller S., Mellon M. er al.: Effectiveness of dietary manipulation in the prevention of food allergy in infants. J. Allergy Clin. Immunol. 1986; 78:224-238.

25. THOMPSON, K. Chandra RK. The management and prevention of food prophylaxis. Nutr Res, 2002; 22:000.

26.<http://search.aol.com/aolcom/search?invocationType=topsearchbox.webhome&query=cromoglicato+disodico>