



370
2ej

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

INMUNOLOGIA BASICA

*Revisado y autorizado
Alfonso Guerrero*

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA

PRESENTAN:

ALMA DELIA RIVERA ARAGON

VERONICA AIDEE SERNA CAMACHO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F. 1988.



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 está 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.

INDICE

	PAGINA
<u>INTRODUCCION</u>	1
<u>CAPITULO I</u>	
ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA INMUNOLOGIA	2
<u>CAPITULO II</u>	
BIOLOGIA INMUNOLOGICA	8
Inmunidad no especifica	8
Inflamación y fagocitosis	10
Inmunidad especifica	14
a) Células B-inmunidad humoral	
b) Células T-inmunidad celular	
Inmunidad artificial	19
Inmunidad natural	19
<u>CAPITULO III</u>	
BASES QUIMICAS Y CELULARES DE LA RESPUESTA	
INFLAMATORIA ALERGICA	20
Mecanismos de liberación	22
Efectos primarios	24
a) Histamina	
b) Factor SRS-A veneno de cobra	
c) Factor ECF-A	
d) Factor Hageman	
e) Heparina	
Efectos secundarios	29
a) Prostaglandinas	
b) Serotonina	
c) Citinas	
d) Bradicina	
Entidades clínicas debidas a hipersensibilidad	35
Tipo I	35
a) Choque anafiláctico	
b) Broncoespasmo	
c) Angioedema	
d) Urticaria	
e) Rinitis	

Tipo II	39
Tipo III	40
Tipo IV	41
Hipersensibilidad a fármacos en odontología	41
<u>CAPITULO IV</u>	
<u>INNUNOGLOBULINAS</u>	43
Immunoglobulinas G	43
Immunoglobulina A	44
Immunoglobulina M	45
Immunoglobulina D	45
Immunoglobulina E	46
Actuación de las inmunoglobulinas en la respu esta inmuna primaria y secundaria	46
Immunoglobulinas y algunos de sus padecimientos	47
Alteraciones de las inmunoglobulinas	49
Función biológica de las inmunoglobulinas en el sistema inmunológico secretorio	50
a) Actividad antiviral	
b) Actividad antitoxina	
c) Actividad antibacteriana	
d) Inhibición de la absorción de antígeno no viable por la mucosa gastrointestinal	
e) Inmunidad local mediada por células en la superficie secretoria	
f) Tolerancia oral	
Complemento	55
Mecanismo de acción del sistema del complemento	59
Activación por vía clásica del complemento	61
Activación del complemento por vía alternativa	64
Reacciones de C5 a C9 y mecanismo de ataque a la membrana	67
Opsonificación	68
Funciones diversas del complemento	70
<u>CAPITULO V</u>	
<u>INTERLUCINAS E INTERFERON</u>	71
Interleucina-1	71

a)Regulación y liberación de la interleucina-1	
b)Actividad de la IL-1 y función de linfocitos T y B	
c)Actividad de IL-1 en las células no linfocíticas	
d)Identidad de IL-1 como pirogeno endógeno	
e)Células blanco y efectos de la IL-1	
Interleucina-2	76
Interferon	78
a)Acciones no inmunoregulatoras del interferon	
b)Efectos del interferon en las funciones de los macrófagos	
c)Respuestas de los linfocitos T	
d)Mecanismos para la modulación de respuestas de las células T por el interferón	
e)Inmunidad humoral	
f)Actividad asesina natural	
g)Efectos inmunoregulatoros del interferon	
<u>CONCLUSIONES</u>	86
<u>BIBLIOGRAFIAS</u>	87

INTRODUCCION

El objetivo principal de este tema, es que el odontólogo adquiriera conciencia del gran papel que juega la inmunología en la odontología, y la cantidad de veces que ellos se ven involucrados en procesos que tienen que ver mucho con la inmunología, sino es que son totalmente pertenecientes a esta rama.

Se mencionan algunas materias como biología, farmacología, fisiología, entre otras esperando que el lector con entusiasmo se sienta motivado a ampliar más su conocimiento.

Desde hace varios años se han tratado problemas inmunológicos los que son muy importantes en la medicina general. Sin embargo, no ha considerado la gran importancia que debe tener en la odontología, tanto sus acciones y complicaciones que nos puede ocasionar así como las ventajas que podemos obtener si sabemos su forma de actuar.

Aquí conferimos una especial importancia a los mecanismos inflamatorios e infecciosos, ya que odontológicamente hablando con los problemas que más frecuentemente se presentan en la práctica, sin olvidarnos de los procesos que se presentan con menos frecuencia como choques anafilácticos, urticarias, etc.

CAPITULO I

ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA INMUNOLOGIA

*Inmunología deriva del latín *Inmunis*, esto es exento de cargos. Sin embargo, con este término se ha denotado, la resistencia posible al ataque por un agente infeccioso.*

La inmunología es una rama de la Biología, que estudia la naturaleza y el funcionamiento de un sistema fisiológico, el inmunitario, que desempeña un papel especial en la protección del organismo animal contra los agentes exteriores.

En un sentido figurado el sistema inmunitario descansa sobre dos piedras principales; las moléculas, (Inmunoglobulinas) y las células, (Linfocitos, que produce la médula ósea y maduran en órganos especializados).

Al lado de los pilares del sistema inmunitario, en las reacciones inmunológicas intervienen otras especies celulares y moleculares que cumplen funciones muy importantes en procesos de inmunidad. Citamos, entre otros, a los macrófagos y polimorfonucleares, a los que corresponde la fagocitosis y, en lo que respecta a componentes moleculares, el complemento, indispensable para lisar las células extrañas, identificadas por los anticuerpos.

Los diferentes elementos moleculares y celulares, interacción de manera compleja para mantener la integridad del organismo.

En la antigüedad ya se tenía un conocimiento elemental de la inmunidad. Por ejemplo: se observó que personas que lograban sobrevivir en epidemias eran las únicas capaces de acercarse a un enfermo sin contraer la enfermedad, y esto se debía a que habían quedado inmunes contra algún agente infeccioso. En etapas posteriores en China se hicieron intentos por proteger contra la viruela mediante la inoculación, empleando líquido vesicular de personas que habían padecido formas leves de viruela o haciendo el contacto con individuos enfermos; no obstante el riesgo de desencadenar una infección generalizada, quizá mortal se debía tener muy en cuenta. Este mismo procedimiento, fue dado a conocer en Europa en el año de 1721 por Lady Mary Wortley Montagu.

En el año de 1748 esto fue substituido por la vacunación, (término que reemplazó a la variolización) dada por Eduardo Jenner, quien comprobó que en las epidemias de viruela, el padecimiento no atacaba a personas como vaqueros.

que estaban en contacto con los bovinos y habían contraído la enfermedad.

Posteriormente ambas teorías tuvieron aceptación general y se estableció que los factores humorales se originaban en las células linfoides.

Durante este periodo el término antígeno, fue introducido para designar -- cualquier sustancia (entonces principalmente microbios y células) capaz de inducir una reacción contra si mismas y, el término de anticuerpo para designar el factor presente en el suero que poseía esta actividad. Al principio se emplearon diversos nombres especiales para indicar la actividad observada de cada anticuerpo, tales como aglutininas, precipitinas, sensibilizadores y opsoninas. La primera observación de la aglutinación ya ha sido descrita. La reacción de las precipitinas fué descrita en 1897 por Kraus con sobrenadantes de cultivos microbianos y del suero de animales, en 1899 por Tschistovitch con antígenos proteicos del suero y por Bordet con antígenos de la leche y suero de animales inyectados con estos líquidos.

En el año de 1895 Denys y Leclef, observaron la fijación de anticuerpos -- presentes en suero antistreptococcico por los estreptococos y Los Haveren bas teriotropinas. Newfeld y Kimpas demostraron algo semejante in vitro en 1903. -- Wright y Douglas después del estudio de la observación de Metchnikoff, de que la fagocitosis sobre los microbios era facilitada por el suero de algún animal inmunizado, emplearon células para demostrar que el suero inmunizante contenía un factor activo que ellos denominaron opsonina. Propusieron el termino opsonización para la actividad de este fenómeno.

Esto sirvió de enlace entre dos teorías existentes; Humoral y Celular.

En el año de 1896 Ehrlich formuló una teoría, para explicar la aparición de los anticuerpos en la circulación, la cual se llamó teoría de las cadenas -- laterales.

El consideraba un acrecentamiento de algún mecanismo anormal y curioso, -- que algunas células son capaces de formar anticuerpos, poseían sobre la superficie de sus membranas cadenas laterales específicas que eran receptores para los antígenos. El propuso que la fijación del antígeno a las cadenas laterales provocaba: nueva síntesis de esas cadenas laterales, las cuales eran liberadas al suero como anticuerpos. El expresó la especificidad de la reacción de los -- antígenos y anticuerpos con una llave (antígeno) en una cerradura (anticuerpo) y pensó que esta reacción era de naturaleza química. Pero su teoría no fué -- aceptada, en la actualidad ha sido tomada con modificaciones y adiciones por

diversos autores y su hipótesis sobre la existencia de receptores específicos en las células incompetentes ha sido reivindicada en su totalidad.

Basándose en sus observaciones, Jenner ideó inocular extracto de pústulas, vacunar a individuos sanos y conferirles así inmunidad permanente contra la viruela. Este experimento demostró que los virus de la viruela y la vacuna se comportan virtualmente de la misma manera cuando actúan como antígenos, es decir, como sustancias capaces de inducir un estado de inmunidad específica en el organismo al que se inyectan. Por el contrario, su acción patógena es muy diferente: el virus de la vacuna es causa de una enfermedad benigna localizada, en tanto que la viruela es una afección sumamente grave. Hay una discrepancia entre las propiedades patógenas y antigenicas, lo que equivale a decir que los virus de la viruela y la vacuna poseen antigenicidad cruzada. Esta condición natural no se presenta en todos los agentes infecciosos, y la base en la preparación de las vacunas consiste precisamente en modificar las propiedades patógenas del virus o la bacteria, conservando las antigenicas.

Luis Pasteur dió el desarrollo ulterior de las inmunizaciones preventivas y dió la palabra de vacuna en honor a Jenner.

Las investigaciones de Pasteur describieron en la teoría de los gérmenes para las enfermedades, y le permitieron desarrollar técnicas para el cultivo in vitro de microorganismos. Se obtuvo así material que pudo emplearse como vacuna: microbios vivos, matados por el calor, y atenuados (vivos, pero con menor virulencia). Durante sus investigaciones Pasteur descubrió que los cultivos atenuados de microorganismos de cólera aviario, inoculados en gallinas urnas, no producían enfermedad. Sorprendentemente, estas gallinas se volvían resistentes a la infección ulterior con el microorganismo animal, y su inmunidad era duradera. Este método de cultivos vivos para inmunización activa sigue siendo nuestra terapéutica de elección para la profilaxia de muchas enfermedades infecciosas.

Más tarde Roberto Koch al estudiar la etiología bacteriana de las enfermedades infecciosas descubrió el bacilo de la tuberculosis al intentar crear una vacuna contra la misma. Koch observó el fenómeno conocido como hipersensibilidad tardía o inmunidad debida a células.

Algún tiempo después Roux y Yersin después del aislamiento del bacilo de la difteria demostraron, que este microorganismo producía una exotoxina soluble muy potente. La cual fue utilizada por Behring y Kitasato para inocular --

animales que produjeron en suero una sustancia neutralizante de la toxina, llamada antitoxina. Esta capacidad neutralizante pudo ser transferida a animales no inoculados mediante el suero, método que se llamó inmunización pasiva.

En el año de 1893 identifica un factor bactericida en los sueros normales llamando Alexina.

En 1894 Pfeiffer e Issaeff Bordet demostraron, que los vibriones vivos de cólera inyectados en la cavidad abdominal de cobayos previamente inmunizados con germen muertos, son destruidos rápidamente mediante la lisis por la activación del complemento que era una sustancia presente en el suero distinta de los anticuerpos.

La observación de Durham y Von Gruber en el sentido de que el suero podía aglutinar las bacterias, fue el fundamento de las pruebas encaminadas a diagnosticar enfermedades infecciosas por reacciones específicas de aglutinación - la prueba creada por Widal para el diagnóstico de fiebre tifoidea.

En esta época existían dos puntos de vista divergentes a partir de los cuales se seguía desarrollando la inmunología:

1.-El humoral; que se ocupaba del estudio de los productos químicos (anticuerpos) producidos por las células.

2.-El celular; más preocupado de los efectos biológicos de las células completas que intervienen en las respuestas del huésped frente a sustancias extrañas, teoría dada por Metchnikoff.

En el punto de vista humoral se observó, un efecto directo de un suero inmune sobre los microbios durante estudios sobre los bacilos de antrax.

El punto de vista celular, incluye la teoría de Metchnikoff la cual supone que las células de limpieza del organismo como son los fagocitos, identificaban inicialmente las sustancias extrañas y constituían también el sistema de defensa primario.

En 1882 Elie Metchnikoff estudió el papel de las células móviles, de la larva transparente de una estrella de mar en la protección contra algún intruso de tipo extraño.

El introdujo una espina de rosas en el interior de estas larvas, y observó que algunas horas después la espina estaba rodeada por varias células móviles. Este experimento puede considerarse el punto de partida de la inmunología celular. Metchnikoff demostró que de hecho los leucocitos habían engullido a

Los microorganismos.

En el año de 1883 Metchnikoff observó que *Daphnia*, un metazoario diminuto y transparente podía ser destruido por las esporas del hongo *monospora bisuspi data*, y que en algunos individuos estas esporas están atacadas por las células sanguíneas y podían ser destruidas en el interior de estas células, protegiendo en esta forma al animal contra los invasores.

En 1884 extendió dichas observaciones a los leucocitos de los conejos y del hombre, empleando diversas bacterias. Observó que la ingestión de los microorganismos por los leucocitos, a lo cual, él denominó fagocitosis incrementaba en forma notoria en los animales que estaban recuperándose de alguna infección, ó después de la vacunación con una preparación de estos microorganismos. Por lo tanto, concluyó en que la fagocitosis era el principal mecanismo de defensa de los organismos. Posteriormente, demostró la existencia de dos tipos de leucocitos circulantes, los polimorfonucleares y los macrófagos así, como la de ciertos leucocitos fijos capaces de fagocitar y propuso el término general de fagocitos para todas estas células.

Alí patólogos como Virchow (1871) aceptaron que la inflamación era debido a cambios en las células de tejido conjuntivo inducidos por diversos agentes, - en particular por depósitos anormales de productos metabólicos, y daba por resultado un proceso de digestión enzimática debido a la ingestión del agente no vivo por los fagocitos móviles.

Bering y Kitasato como ya se mencionó anteriormente demostraron la actividad antitóxica y neutralizante de sueros de animales inmunizados con toxina diftérica o tetánica, lo cual se consideró como la primera prueba de la inmunidad humoral. En 1894 Calmette observó la misma actividad neutralizante con el antisuero para veneno de serpiente.

Un importante mecanismo humoral de defensa descrito por Pfeiffer e Isaëff (1894) ha llegado a ser el fenómeno de Pfeiffer. Los vibriones de cólera inyectado en el peritoneo de cobayos previamente inmunizados pierden su movilidad, - se aglutinan, ya no se tiñen y son también fagocitados posteriormente por los leucocitos, pero también en ausencia de células con lisados. Con la teoría de Metchnikoff y la teoría la cual se provocó un gran conflicto y entre los años de (1870 - 1905) Jules Bordet joven belga, que estudió las reacciones de aglutinación en el laboratorio de Metchnikoff, en el Instituto de Pasteur, se interesó en el fenómeno de Pfeiffer y en 1896 demostró que tanto la bacteriolisis como la lisis de los eritrocitos requerían de dos factores, uno al que denominó-

el desensibilizador que era termolabil y específico; el otro que llamó alexina que era termolabil e inespecífico. El factor alexina designado por Bordet ¹ después llamado citasa por Metchnikoff y complemento por Ehrlich. Bordet pensaba que su alexina poseía la actividad enzimática y que constaba de diversos componentes ; lo cual más tarde se comprobó.

CAPITULO II

BIOLOGIA INMUNOLOGICA

La inmunología es el estudio, de los procesos por los cuales, el cuerpo -- que se encuentra circundado por contaminantes del medio ambiente, es capaz de mantener la homeostasia y la salud en su medio interno que se constituye de -- los diversos órganos que conforman el cuerpo humano. Este equilibrio se lleva a cabo por dos procesos principalmente que son:

a) Inmunidad no específica

b) Inmunidad específica

INMUNIDAD NO ESPECIFICA:

Este tipo de inmunidad incluye en general las reacciones de protección de el organismo después de alguna invasión. Estas reacciones incluyen:

a) Genética y especies susceptibles

b) Barreras físicas y mecánicas

c) Factores bioquímicos

d) Factores celulares

Ver fig. I.1

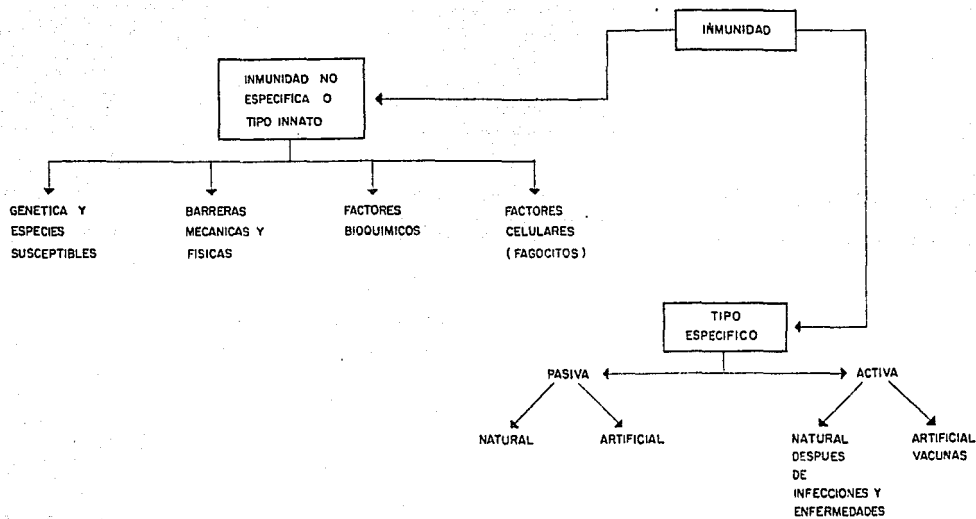
En la genética y especies susceptibles la patogenicidad de el agente extraño no juega un papel importante, al igual que las mutaciones genéticas y espontáneas ya que pueden variar el efecto de virulencia de un organismo no patógeno, al llegar un patógeno importante a esta comunidad.

Las barreras físicas y mecánicas, como la piel y las membranas mucosas son también importantes en la protección, ya que existen varios agentes nocivos -- del medio que pueden atravesar estas barreras, como los oxuros y provocar diversos problemas.

Entre los factores químicos, tenemos una actividad bioquímica antimicrobial en la sangre, tejidos, fluidos, secreciones intestinales, sudor y lágrimas -- incluyendo el interferón, ácidos hidrolíticos, lisozimas, polipeptidos básicos y el sistema de properidina en el complemento.

Entre los factores celulares tenemos a los fagocitos, el polimerformular y macrófagos mononucleares, juegan una parte importante, en la inmunidad no específica del cuerpo de vertebrados.

Si algún microorganismo o sustancia extraña logra penetrar en el organismo puede actuar de diversas maneras dependiendo de su peso molecular, el cual



LIBRO: Bowry T. R.; IMMUNOLOGY SIMPLIFIED :
Oxford University Press; 1970

Fig. I.I

si es bajo puede ser eliminado por el organismo por una respuesta inespecífica que es la inflamación, en la que se da un fenómeno conocido como fagocitosis.

INFLAMACION Y FAGOCITOSIS.

La inflamación es un complejo proceso patológico que ocurre en seres multi celulares que tienen vasos sanguíneos (vegetales, hongos). Su complejidad se debe a que en él ocurren alteraciones degenerativas, cambios vasculares e infiltrativos, y fenómenos de regeneración y cicatrización. El proceso inflamatorio se desencadena siguiendo siempre el mismo patrón general, aun cuando puede ser inducido por los agentes más diversos.

Antiguamente se hablaba de la inflamación "fisiológica" para referirse a fenómenos normales como cambios vasculares cualitativamente similares a los que ocurren en las inflamaciones genuinas sin embargo, los conocimientos más recientes permiten una mejor comprensión del proceso inflamatorio y lo definen como patológico.

Se dice que la inflamación es una reacción de defensa y las causas pueden ser:

- a) Físicas.-Calor y Frío
- b) Químicas.-Ácidos y Alcalis
- c) Biológicos.-Hongos y Virus

Sin importar el motivo, o causa que lo produce siempre da una misma reacción por lo que es inespecífica.

Algunas sustancias que intervienen ante cualquier agente agresor, reaccionan liberando histamina que es una amina vasoactiva y deriva del ácido Histidina por descarboxilación y se produce en los mastocitos o células cebadas. Otras células y sustancias que se liberan son los basófilos y la serotonina 5HT que se denomina como enteramina. También se libera la bradicinina que es un polipéptido que deriva de las globulinas alfa₂ y en su cadena contiene cuatro péptidos y su mecanismo de liberación es el siguiente:

Las calicreínas plasmáticas son proteasas que actúan sobre una proteína -- circulante del plasma, que es el bradikinógeno que libera al polipéptido bradicinina el cual es la principal causa de dolor.

Otras sustancias que se liberan con las prostaglandinas que son ácidos -- grasos no saturados, derivados del ácido prostanoico que producen dolor y vasodilatación, por lo cual, activa la acción de la bradicinina y la histamina.

Al liberarse estos elementos se estimulan los receptores del área que provocan el reflejo medular simple, el cual causa a nivel capilar que los esfínteres se cierran y aóran y no axiatla acúmulo de el flujo que pasa por estos, cu-

ando sucede alguna alteración se da un fenómeno conocido como la triple respuesta de Lewis que consta de tres etapas principalmente:

- a) Vasoconstricción
- b) Vasodilatación
- c) Edema

La Vasoconstricción dura escasos segundos hasta un minuto la cual, las metarteriolas del músculo liso, las que tienen un esfínter precapilar en el que actúa el reflejo medular simple nos da un área isquémica, en este momento todos los elementos de la sangre junto con los mediadores químicos se detienen en las metarteriolas y nos da el primer síntoma de la inflamación.

En seguida como el músculo no recibe oxígeno se paraliza por un momento y se relaja a nivel del esfínter, en este momento todo contenido de las metarteriolas pasa a los capilares con una gran velocidad y provoca vasodilatación lo cual es el segundo síntoma de la inflamación.

Edema: Para poder explicar este fenómeno debemos tomar en cuenta cuatro factores:

- a) Presión hidrostática sanguínea
- b) Presión hidrostática de líquido intersticial
- c) Presión osmótica sanguínea
- d) Presión osmótica de líquido intersticial

Al hablar de presión hidrostática sanguínea nos referimos a la existente en los capilares. Esta presión tiende a forzar la salida de líquido presente en el compartimiento plasmático; en la mayor parte de los capilares es de unos 35 mm Hg en su extremo arterial, y de 15 mm Hg en el extremo venoso.

La presión hidrostática de líquido intersticial, es la que este líquido ejerce sobre las células de diversos tejidos, en particular los endoteliales de los capilares, y fuerza el desplazamiento de líquido, desde el compartimiento intersticial hacia los capilares, por el fenómeno de difusión, bajo una presión de 2 mm Hg en el extremo arterial del capilar y 1 mm Hg en el venoso.

La presión osmótica sanguínea atrae el agua hacia el plasma, y es en promedio, 25 mm Hg en ambos extremos del capilar.

La presión osmótica al líquido intersticial da origen al desplazamiento de agua hacia el compartimiento intersticial y la presión es nula en el extremo arterial del capilar, y de 3 mm Hg en su extremo venoso.

La diferencia de fuerzas que originan que el líquido de la sangre salga de ella, y las que fuerzan su desplazamiento hacia ella es la presión efectiva de filtrado.

A este movimiento entre plasma y líquido intersticial a través de las membranas y capilares por las cuatro presiones descritas recibe el nombre de Ley - de Starling de los capilares. La cual en ocasiones se altera y da como resultado un desequilibrio entre líquido intersticial y plasma dando como resultado - al edema o hinchazón de tejidos por el desequilibrio hídrico.

En el edema existe pérdida de líquidos por lo cual, aumenta la viscosidad de la sangre. En este momento en los vasos sanguíneos que tienen poros, permiten la salida de proteínas de al plasma a el exterior, las cuales van saliendo de acuerdo a su peso molecular primero salen la albúmina con un peso de 66,000 Daltons en seguida sale el fibrinógeno con 600,000 Daltons hasta 1,000,000. Al extravasarse la albúmina aumenta la presión de tejidos y disminuyen en el interior del vaso y se forma una red de fibrina en la luz del vaso, y se acumulan linfocitos y polimorfonucleares para impedir que entren elementos tóxicos en el torrente sanguíneo, como son antibióticos y enzimas. También actúan como camino de células que se deslizan sobre ellas para realinear la fagocitosis como - son los monocitos, de la siguiente manera:

La red atrapa en su superficie elementos extraños para que sean fagocitados. En seguida se extravasaron las globulinas alfa I y II y E, las alfa I ferritina transportan hierro, las alfa II transportan cobre (plasmina), las E en conjunto se encargan de el transporte de hormonas. Cuando salen las células -- los leucocitos neutrófilos se desplazan por marginación hacia el endotelio, al llegar a este continúan su desplazamiento ahora llamado pavimentación, y se detiene entre dos células endoteliales, entre las cuales, existe un espacio y que por movimientos amiboides sale al exterior. Ya que se encuentran fuera del vaso se dirige a la inflamación y se inicia la quimiotaxis la cual esta formada por los factores C3a, C5a, C6 y C7 del complemento (Ver cap. IV).

Después de haberse extravasado el leucocito neutrófilo, se extravasa el monocito que durante su migración es llamado fagocito y al actuar, macrófago. Y dependiendo del grado de lesión se observará si la inflamación es aguda o crónica. Si la lesión es pequeña los neutrófilos y macrófagos fagocitan y mueren liberando peptonas que destruyen tejido y son fagocitados por neutrófilos, después vendrá una célula reparadora o fibroblasto.

La fagocitosis es la ingestión y digestión de microorganismos y sustancias extrañas en partículas, y la llevan a cabo células que reciben el nombre de fagocitos, de los cuales existen diversos tipos.

Para estudiar el mecanismo de la fagocitosis la dividiremos en dos partes:

a) Adherencia

b) Ingestión

Se llama adherencia a el contacto firme que se establece entre la membrana celular del fagocito y el microorganismo (sustancia extraña). En ocasiones este proceso ocurre con facilidad y es fagocitado el microorganismo inmediatamente, mientras que otras veces, reviste mayor dificultad, aunque el fagocito puede ingerir a la partícula si la acerca contra una superficie regular, como la pared de un vaso sanguíneo, un coágulo o fibras de tejido conectivo, - de modo que no escape; a esto se le denomina como fagocitosis superficial o no inmunitaria. Por otra lado puede ocurrir que se fagocite a la bacteria después de que ha sido cubierta por el complemento o anticuerpo, es decir, cuando se ha efectuado la opsonización, que facilita la adherencia, al igual que lo hace la quimiotaxis.

La ingestión es el fenómeno que sigue a la adherencia. En este proceso de ingestión la membrana celular del fagocito emite pseudópodos, prolongaciones -- que egullen a el microorganismo, por el fenómeno de pinocitosis que consiste en que la membrana engloba parte del líquido extracelular y su contenido. Inseguida la membrana se pliega sobre si misma y se forma alrededor del microorganismo la vacuola fagocítica, que a continuación se separa de la membrana y pasa al citoplasma, en el cual entra en contacto con los lisosomas, que contienen enzimas digestivas y sustancias bactericidas. El siguiente paso consiste en la fusión de las membranas de la vacuola y los lisosomas, y la formación de una sola vacuola digestiva (fagolisosoma) de gran tamaño. En el interior de esta última ocurre la digestión de la mayor parte de las bacterias en un lapso de 10 a 30 minutos lo cual se supone es resultado de la acción del contenido de los lisosomas. Este proceso de digestión conlleva la presencia de ácido láctico, merced al cual disminuye el pH de la vacuola; la síntesis de peróxido de hidrógeno y lisozimas y la acción destructora de enzimas que degradan a carbohidratos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

La fagocitosis se lleva a cabo por neutrófilos y monocitos, estos fagocitos tienen la capacidad de identificar el material extraño. El que se produzca o no fagocitosis, dependerá sobre todo de tres métodos de selección:

a) Si la superficie de una partícula es áspera, aumentan las posibilidades de la fagocitosis.

b) La mayor parte de las sustancias naturales del cuerpo tienen cargas de superficie electronegativas; en consecuencia, son repelidas por los fagocitos,

que también son electronegativos. Por otra parte los tejidos muertos y las partículas extrañas suelen ser electropositivas, y por lo tanto quedan sometidas a fagocitosis.

c) El cuerpo tiene un medio para promover la fagocitosis de materiales extraños con moléculas de globulina denominadas opsoninas. Después de que las opsoninas se han combinado con la partícula (materiales extraños), la opsonina permite la adherencia del fagocito a la superficie de dicha partícula, lo cual facilita la fagocitosis.

Fagocitosis por neutrófilos.

Los neutrófilos que penetran en los tejidos ya con células muertas que pueden empezar inmediatamente la fagocitosis. Al acercarse a una partícula que va a ser fagocitada, el neutrófilo proyecta pseudópodos alrededor del material extraño lo invagina, como se observó anteriormente y forma una vacuola fagocítica que flota libremente dentro del citoplasma y ahí se queda.

Un neutrófilo puede fagocitar de 5 a 20 bacterias antes de ser inactivado y morir.

Fagocitosis por monocitos. (Función de macrófagos)

Cuando los monocitos salen de la médula ósea pasan a la sangre, todavía son células muy inmaduras, al cabo de unas horas los monocitos penetran a los tejidos en donde empiezan a observarse cambios netos. Los monocitos se hinchan, muchas veces aumentando su diámetro hasta 5 veces, también desarrollan en el citoplasma un número muy grande de lisosomas y mitocondrias, que le dan el aspecto de un saco lleno de gránulos. Estas células se llaman ahora macrófagos y presentan la forma madura de los monocitos.

Estos macrófagos son mucho más potentes que los neutrófilos, a veces capaces de fagocitar hasta 100 bacterias. Tienen la capacidad de aprisionar partículas mucho mayores, y frecuentemente cinco o más veces el número de partículas que pueden aprisionar los neutrófilos pueden incluso fagocitar glóbulos rojos completos, o parásitos palúdicos, mientras que los neutrófilos no son capaces de fagocitar partículas mucho mayores que las bacterias. Los macrófagos también tienen mucha mayor habilidad para fagocitar tejido necrótico, lo cual constituye funciones muy importantes de estas células en infecciones crónicas.

INMUNIDAD ESPECIFICA.

Este tipo de inmunidad es dividida en inmunidad pasiva y activa ó natural y artificial.

Inmunidad pasiva.- Incluye la transferencia de anticuerpos, como algunas co-

fermedades de células sensitivas a personas inmunes y no inmunes. La inmunidad pasiva natural es transferida de la madre a los hijos a través de la placenta o el calostro. Artificialmente esta es transferida terapéuticamente por varias antitoxinas o gammaglobulinas, como el tratamiento de tétanos, difteria, gangrena gaseosa, picadura de víbora y estados inmunodeficientes. En ciertas enfermedades la transferencia pasiva de inmunidad por anticuerpos no es próspera, un ejemplo es la tuberculosis que inmunariamente puede únicamente ser transferida como ya se mencionó, por células para una persona no inmune.

En varios casos, la inmunidad pasiva es de pequeña duración, dependiendo en el espacio vivo en el recipiente de los anticuerpos o células transferidas, una vez desaparecida esta, el huésped es nuevamente susceptible a esa enfermedad.

Inmunidad Activa. - Las tres esenciales características de esta inmunidad son:

- a) Reconocimiento
- b) Especificidad
- c) Memoria

Reconocimiento. - El reconocimiento de agentes extraños y sustancia distintas, para los mismos tejidos y proteínas, es una característica importante de diferenciación no específica para la inmunidad adaptada. Las sustancias reconocen un tremendo número antigénico el cual es definido como sustancias que activan una respuesta inmune y reaccionan específicamente con los anticuerpos resultantes o células. Algunas pequeñas moléculas dan sustancias que actúan como haptenos, y algunas veces son incapaces para estimular por sí mismas una respuesta primaria o inducción, dentro del cuerpo ellas son conjugadas con una larga cadena molecular. Una de estas respuestas iniciales ha sido estimulada, de cualquier modo, que a la larga el hapteno es capaz de reaccionar con el anticuerpo resultante y células sintetizadoras.

La inmunogenicidad o la capacidad de un antígeno (hapteno más mensajero) - ha estimular una respuesta inmune es determinada por varios factores, como: tamaño y peso molecular que debe ser superior a 10,000 Daltons, constitución química, configuración óptica y la espacial plegadiza o su superficie. La inmunogenicidad es también afectada por el sitio de entrada del cuerpo, y el grado de ruptura de el agente en el cuerpo. Las proteínas, lípidos y carbohidratos son unos potentes inmunógenos.

En el reconocimiento actúan células como los linfocitos que se dividen en dos subtipos principales dentro del cuerpo, llamados :

a) Linfocitos T derivados del timo

b) Linfocitos B derivados de la médula ósea.

Ambos tipos de linfocitos provienen originalmente en el embrión, de las células madres linfocíticas de la médula ósea, luego descendentes de la célula madre emigra hacia el tejido linfóide. Pero antes de hacerlo estos linfocitos-destinados a formar linfocitos sensibilizados emigran primero hacia el timo, donde son preelaborados; por esto reciben el nombre de linfocitos T que tienen a su cargo la inmunidad celular.

La otra población de linfocitos, los destinados a formar anticuerpos son elaborados en alguna parte desconocida del cuerpo, posiblemente hígado y bazo. Esta población se descubrió primero en pájaros, donde la elaboración previa tiene lugar en la bolsa de Fabricio lo cual, no existe en los mamíferos. Y a estos linfocitos se les conoce como B encargados de la inmunidad humoral.

Aunque todos los linfocitos del cuerpo se originaron en las células madres linfocíticas, estas son capaces de formar directamente linfocitos sensibilizados o anticuerpos. Antes han de diferenciarse mas, en zonas de preparación adecuada que existen en el timo o en la zona de preparación de la célula B.

El papel de la glándula timo para preparación previa de los linfocitos T, tiene lugar poco antes del nacimiento y unos pocos meses después. Pasado este tiempo, la extirpación del timo no suele perturbar seriamente el sistema de inmunidad linfocítica T. Como es este tipo de inmunidad celular el que tiene a su cargo principalmente el rechazo de órganos transplantados como corazón y riñón, se pueden transplantar órganos con muy poco peligro de rechazo en los primeros meses de vida.

Además de la preparación previa de linfocitos T, el timo probablemente también secreta una hormona que circula por los líquidos corporales y aumenta la actividad de los linfocitos T que ya han abandonado la glándula tímica y han emigrado hacia el tejido linfóide. Esta hormona se cree que origina una proliferación ulterior y aumenta la actividad de tales linfocitos. Hasta la fecha es todo lo que se sabe sobre esta hormona.

El papel de la bolsa de Fabricio en la preparación previa de linfocitos B en pájaros. Es durante la parte final de la vida fetal de la bolsa procede la preelaboración de los linfocitos B y los prepara para que fabriquen anticuerpos. La difusión de los linfocitos ya preparados, hacia el tejido linfóide, circulan libremente en la sangre, y luego se filtran penetrando en los tejidos. Penetran en la linfa y son transportados al tejido linfóide, el cual contiene

células que constituyen un retículo sino, una red que filtra los linfocitos de la linfa, por lo cual los aprisiona en el tejido linfóide. (Ver Fig. 1.2).

Especificidad.— Como ya se dijo los linfocitos del tejido linfóide pueden producir linfocitos sensibilizados y anticuerpos muy específicos contra tipos particulares de agentes invasores. Se cree que este efecto tiene lugar de la siguiente forma.

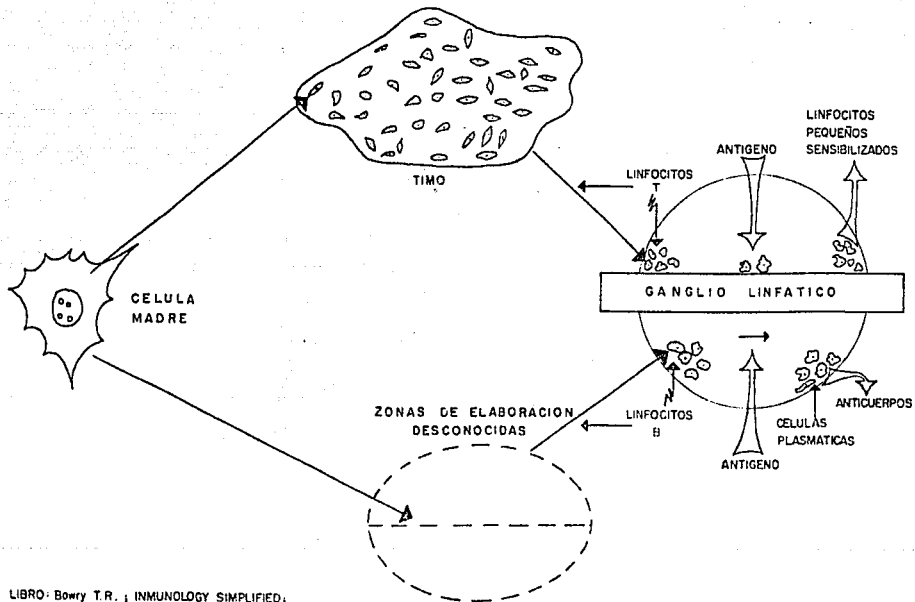
Cuando un linfocito del tejido linfóide es estimulado para producir linfocitos sensibilizados o anticuerpos, siempre se forma con la especificidad para un antígeno determinado. Si hay que formar más de un tipo de linfocitos sensibilizados, o de anticuerpos, hay que estimular poblaciones separadas de linfocitos para cada uno de ellos. Los linfocitos del tejido linfóide pueden producir literalmente miles de tipos diferentes de linfocitos sensibilizados o anticuerpos específicos, para antígenos diferentes y también es casi seguro que preexistan miles de tipos diferentes de linfocitos precursores en los ganglios para producir los tipos muy específicos de linfocitos y anticuerpos.

Todos los linfocitos de un tipo específico en el tejido linfóide, que forman un tipo específico de linfocitos sensibilizados o de anticuerpos que reciben el nombre de clones de linfocitos. Ya que, todos los linfocitos de cada clono son iguales, muy probablemente derivan inicialmente de uno o de unos pocos linfocitos tempranos del tipo específico correspondiente.

El origen de los diversos clones de linfocitos no se sabe aún pero hay dos teorías: la primera sugiere que cada uno de los clones está determinado genéticamente. Esta teoría propone que en el Timo donde son elaborados los linfocitos T y en la zona donde son elaborados los linfocitos B, los respectivos genes de los diferentes clones linfocitarios manifiestan su expresión, provocando la diferenciación de los linfocitos de la célula madre en los múltiples clones precomprometidos para formar tipos diferentes de linfocitos sensibilizados o de anticuerpos.

La segunda teoría propone que los linfocitos del Timo o de la zona donde se elaboran las células B simplemente se diferencian en una multitud grande de clones de linfocitos al azar.

Memoria.— Esta respuesta es caracterizada por una respuesta rápida y abundante producción de anticuerpos en el momento de penetración de un antígeno debido a que existen células de memoria las cuales han acumulado ya reservas para ese tipo de antígeno.



LIBRO: Bowry T.R. ; IMMUNOLOGY SIMPLIFIED,
Oxford University Press; 1978.

Fig. 1.2

INMUNIDAD ARTIFICIAL

Se obtiene por medio de la vacuna, en la cual, la persona vacunada recibe por la inyección gérmenes muertos, que ya no son capaces de causar la enfermedad pero conservar sus antígenos químicos o pueda vacunarse con gérmenes vivos y atenuados. El sistema de actuación es el siguiente:

Cuando las células corporales son atacadas por virus, muchos de ellos forman una sustancia llamada interferon que inactiva inespecíficamente el virus atacante. Esta sustancia impide a los ribosomas traducir el RNA mensajero del virus, por lo tanto, inhibe sus ulteriores poderes lesivos. Además el interferon es liberado por las células infectadas, y pasa con los líquidos corporales hasta las células a todo el cuerpo, donde el interferon también impide la transmisión del mensaje viral. Por lo tanto, la infección de algunas células por ataques virales tienden a proteger otras células del cuerpo contra el mismo virus.

INMUNIDAD NATURAL

Se da cuando alguna persona ha sido atacada por virus y logra subsistir a este ataque, durante el cual su organismo desarrolla anticuerpos o linfocitos sensibilizados en respuesta a la invasión por un antígeno determinado. Y estos quedan almacenados en una memoria para poder contrarestar un nuevo ataque de ese patógeno.

CAPITULO III

BASES QUIMICAS Y CELULARES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA ALERGICA

En este capítulo se describirán los componentes individuales de la respuesta inflamatoria alérgica la cual, es iniciada por la interacción de un antígeno y un anticuerpo o linfocitos inmunocompetentes.

La activación del complemento por el antígeno y el anticuerpo o la interacción del segundo mecanismo, también induce la generación de mediadores biológicamente activos; los mediadores primarios y secundarios inducen a cambios fisiopatológicos, por mecanismos que incluyen una contracción vascular y de otros músculos, quimiotaxis de células inflamatorias y la activación de otros inhibidores de secreción para las células inflamatorias.

Los diversos tipos de procesos inmunopatológicos han sido subdivididos por la clasificación de Coombs y Gell en cuatro tipos;

TIPO I: HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

TIPO II: CITOTOXICA

TIPO III: COMPLEJOS INMUNES

TIPO IV: HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR CELULAS

Las respuestas inmediatas se consideran como una respuesta en la cual, la interacción de la inmunoglobulina "E" con la superficie de la célula cebada y basófilos, dispara una secuencia bioquímica de eventos que resultan en la secreción de mediadores tales como la histamina y la SRS-A de la anafilaxis. La interacción de histamina con los receptores histamínicos en los vasos sanguíneos y en el músculo liso ocasiona aumento en la permeabilidad capilar, edema y broncoespasmos que son característicos de cambios en las reacciones alérgicas. Los basófilos pueden ser atraídos a sitios de reacción inflamatoria, por la activación de componentes del complemento y por los productos de los linfocitos.

Los basófilos y las células cebadas pueden ser también disparadas por componentes activados del complemento y químicamente por productos linfocitarios que liberan mediadores, que activan las plaquetas y atraen los eosinófilos, neutrófilos y activan el sistema de quininas. Los mediadores tales como SRS y el factor quimiotáctico de eosinófilos (ECF) pueden ser liberados no solamente por células cebadas y basófilos si no, por neutrófilos, eosinófilos, y macrófagos en respuesta a otros estímulos fisiológicos.

Los cambios en la permeabilidad capilar disparados por aminas vasoactivas ejemplo: histamina son permisibles para el depósito del complejo inmune y para la acumulación de células mononucleares. Finalmente las prostaglandinas o la histamina en concentraciones elevadas pueden inhibir las funciones efectoras de muchas células inflamatorias. En muchos procesos patológicos los eventos -- iniciados inmunológicamente implican múltiples componentes de los procesos inflamatorios.

Las células cebadas y los basófilos poseen varias características en común, lo cual sugiere que son críticas para la iniciación de reacciones de hipersensibilidad inmediata, estas células por sí solas poseen receptores para anticuerpos IGE constituyen mucho del almacén corporal de descarboxilasa de histidina que es la enzima responsable de la síntesis de histamina. Ellas también poseen vías bioquímicas similares de liberación de mediadores con receptores - hormonales similares.

Las células cebadas y los basófilos son diferentes en distribución en el contenido granular en diferentes especies. Las células cebadas humanas y los basófilos contienen histamina pero no serotonina, mientras que la célula cebada de la rata posee grandes cantidades de serotonina como de histamina. El co bayo tiene basófilos circulantes que es raro en las ratas y ratones blancos,

En el humano los basófilos son morfológicamente diferentes a las células cebadas. También aparentemente se logran ver diferencias funcionales entre los dos tipos celulares. Los receptores colinérgicos y con los, alfa adrenérgicos han sido descritos en las células cebadas pulmonares pero no en los basófilos.

Otra diferencia es que la C3a puede disparar la liberación de mediadores de las células cebadas de la piel pero esto es menos efectivo en los basófilos.

Los infiltrados inflamatorios mediados por células que poseen basófilos - (hipersensibilidad basófila cutánea o CBH) indican que la respuesta basófila responde al estímulo quimiotáctico, incluyendo productos liberados del linfocito y productos derivados del complemento con el C3a. Sin embargo, no existe evidencia de que las células cebadas puedan responder a un estímulo quimiotáctico a pesar de lo que se ha encontrado un número aumentado de células cebadas en los roedores durante ciertas infecciones parasitarias, las células cebadas y los basófilos tienen diferente origen. Los precursores de las células cebadas están en órganos linfoides. Los sobrenadantes de linfocitos (activados) contiene presuncionalmente factores de crecimiento en las células cebadas originados de precursores celulares de bajo, nódulos linfáticos y células

del Timo. El aumento del número de las células cebadas de la rata en reacciones inflamatorias, podría representar la proliferación de precursores.

Pero la respuesta quimiotáctica de la célula cebada no pueda reglamentarse.

En el humano la célula cebada se ha encontrado en todos los tejidos subcutáneos y submucosos por lo general proximales a pequeñas arteriolas y vénulas, incluyendo vasos o nervios periféricos pero no en el sistema nervioso central. Los leucocitos basófilos que se originan en el tejido hematopoyético de la médula ósea que son encontrados en la sangre en ciertos infiltrados tales como las reacciones CDH. Los factores de crecimiento de los basófilos de linfocitos provocan la diferenciación de estos basófilos de los precursores de la médula ósea. En el paciente alérgico la sensibilidad del basófilo al antígeno es similar a la de las células cebadas en la piel o en el pulmón, por otro lado en experimentos recientes puede haber diferencia entre los dos tipos celulares: los basófilos humanos poseen receptores funcionales de histamina H1, mientras que las células humanas del pulmón no.

La función más importante de estas células en relación a los procesos alérgicos es la liberación de mediadores inflamatorios. En el humano este número es por lo menos de 9 histamina, SRS-A, (Leucotrieno C4D4), SF-A prostaglandina D2, factor activador de las plaquetas PAF, tres enzimas que activan el factor de Hageman (calicreína, activador precalicreína y un factor clave de hageman) además de un factor quimiotáctico de los neutrófilos de elevado peso molecular. la prostaglandina se libera de las células cebadas peritoneales de la rata y de las células pulmonares del humano. El PAF sale de los basófilos del conejo y de los basófilos leucocitos del humano y del pulmón. La serotonina, la heparina y varias hidrolasas ácidas tales como, la β hexosaminidasa que se libera de las células cebadas de la rata, son varios mediadores como la histamina y el factor de hageman son dependientes de enzimas preformadas y almacenados en asociación con los gránulos. Otros mediadores del metabolismo del ácido araquidónico (Lipo LTD4 LTD5 LTE4) se originan después del enfrentamiento del antígeno induciendo la formación de ácido araquidónico libre por acciones de fosfolipasas, y en la membrana celular de fosfolípidos. Esta actividad quimiotáctica es preformada en las células cebadas pero genera un enfrentamiento antigénico en el basófilo.

MECANISMOS DE LIBERACION

Agentes que causan liberación: La liberación de mediadores de la célula cebada pueden ser disparada por diferentes estímulos, presuncionalmente por la

interacción de receptores en la superficie de estas células.

1.- El antígeno interactúa con la célula-molécula de anticuerpo IgE específico aparece una respuesta similar del antígeno IgE ó con A, la cual interactúa con COH en las moléculas IgE. Esta respuesta requiere una señal bivalente (polivalente), la cual induce una unión cruzada con receptores de IgE.

2.- Varias cadenas péptidicas, que por lo general contienen un grupo terminal N-formyl-methionyl son quimioatácticas para las células inflamatorias y pueden inducir también la liberación de histamina, a través de la interacción con receptores específicos. Estos péptidos N-formyl son estímulos fisiológicos, ya que son análogos con ciertos productos bacteriales.

3.- Las anafilatoxinas (C3a, C4a y C5a) pueden inducir reacciones de roncha y eritema en la piel, y el C3a y el C5a puede inducir la liberación de histamina de los basófilos *in vitro*, actuando con receptores específicos.

4.- La morfina tubocurarina, polimixina B, yoduro orgánico, (que se utilizan para pielografía intravenosa), ocasiona la liberación de histamina, probablemente por intercambio con histamina.

5.- En el humano, el asma inducido por aspirina o ejercicio se acompaña por la liberación de mediador, aunque se desconoce el mecanismo de liberación.

6.- la entrada de calcio inducida por el ionophoro A23187, también dispara la liberación por un mecanismo similar en alguna forma a la respuesta inducida por el antígeno.

7.- La hiperreactividad es por sí misma un disparador para la liberación, sugiriendo que algunas reacciones a medios de contraste endovenosos pueden ser mediadas por esta reacción.

8.- Los ésteres del Phorbol inducen la liberación de los basófilos humanos interactuando con receptores específicos.

9.- Varios agentes tales como el agua pesada actúa sinérgicamente con otros agentes liberadores, tales como un antígeno, también los iones de estrontio inducir que los basófilos de ciertos individuos liberen mediadores (espontáneamente). El mecanismo de esta reacción se desconoce.

10.- Los péptidos policationicos inducen la liberación de histamina.

11.- Los productos linfocitarios pueden inducir la liberación de histamina de los basófilos.

12.- Se desconoce el disparo para la activación de basófilos en las reacciones CBH del humano.

13.- La capacidad del basófilo del individuo para liberar histamina res-

puesta a un amplio espectro de agentes activadores (anti IgE, C5a, D2) etc. -- llamados "liberalidad" de los basófilos, puede ser significativa clínicamente

EFFECTOS PRIMARIOS

a) HISTAMINA

b) FACTOR SRS-A VENENO DE COBRA

c) FACTOR ECF-A

d) FACTOR HAGEMAN

e) HEPARINA

HISTAMINA. -- Es una base formada por la descarboxilación del aminoácido histidina. La histamina ha sido estudiada ampliamente en relación con el asma, -- alergia y choque anafiláctico. En los tejidos de los mamíferos, la descarboxilación de la histidina se lleva a cabo principalmente en las células cebadas. -- después la base se almacena como un complejo con heparina en los gránulos de estas células. Las células cebadas están presentes abundantemente en el pulmón, hígado, mucosa intestinal y gástrica, y en los leucocitos basófilos; consecuentemente estos tejidos cuentan con cantidades significativas de histamina. La histamina intracelular es completamente inerte, y sus efectos farmacológicos -- característicos dependen de su liberación de las células cebadas al líquido extracelular.

En general, hay 3 principales factores causantes de la liberación de la histamina de las células cebadas. La hipersensibilidad del tipo I es la más importante; además ciertos medicamentos (por ejemplo morfina, petidina, altesina y tubocurarina) pueden causar la liberación histamínica de dichas células. Finalmente la liberación de histamina en los mamíferos puede producirse por ciertas proteínas (por ejemplo pepsinas y enzimas proteolíticas).

Habitualmente, la dieta tiene cantidades significativas de la histamina y también se sintetiza en el intestino delgado por acción bacteriana. Toda la histamina que se absorbe del intestino se oxida en el hígado, y no tiene acceso a la circulación sistémica.

Los efectos farmacológicos de la histamina en el músculo liso y en el -- tejido glandular están mediados por dos grupos de receptores (H1 y H2).

La mayoría de los efectos farmacológicos de la histamina están mediados -- por los receptores H1. La histamina causa dilatación vascular y capilar e incrementa la permeabilidad; de manera que el volumen plasmático se reduce la presión sanguínea cae. Después de una inyección intravenosa de histamina puede -- producirse un choque cardiovascular. Además, la histamina puede causar cons--

tricción de la musculatura lisa en bronquios, intestino y arteriolas, aunque - estos efectos son mas marcados en animales de experimentación que en el hombre, la liberación local de histamina en piel ocasiona prurito, en efecto, todos -- los medicamentos o agentes que producen prurito (por ejemplo sales biliares) - pueden actuar liberando histamina de las células cebadas de la piel una inyección intradérmica de histamina, ocasiona la clásica triple respuesta (es decir, palidez local, eritema circundante por vasodilatación, y edema). Todos estos - efectos se producen por la estimulación de los receptores H1.

En contraste los efectos que produce la histamina sobre la secreción gástrica se debe a la combinación de la base con los receptores H2. Probablemente la histamina es la vía final común en la secreción ácida básica, y su liberación local se induce ya sea por estimulación vagal o por la gastrina y sus análogos. La vasodilatación (en algunos lugares como lechos vasculares) y la simulación atrial son también efectos de los receptores H2 de histamina.

La diferenciación de las acciones farmacológicas de la histamina en efecto H1 y H2 está basada exclusivamente en el uso de dos grupos diferentes de antagonistas competitivo. Los antagonistas mejor conocidos son los antihistamínicos o antagonistas de los receptores H1.

FACTOR SRS-A.- Fue originalmente usado para describir el veneno de cobra como un tratamiento para las picaduras de esta. Actualmente se refiere a una - sustancia de anafilaxia referente a la actividad contractil generada por la - interacción el antígeno con las células mastocitos del hueso, con anticuerpos-IgE.

Esta sustancia es de reacción lenta y se libera de las células cebadas-sensibilizadas durante la hipersensibilidad de tipo 1. La liberación local de esta sustancia es de particular importancia a los pulmones, donde puede ocasionar constricción del músculo liso bronquial y bronqueolar. En general, los efectos farmacológicos de la sustancia de reacción lenta sobre el músculo liso son semejantes a la histamina, aunque ninguno de los bloqueadores de los -- receptores H1 o H2 antagonizan su acción, tanto la histamina como la sustancia de reacción lenta se liberan del pulmón humano nasal in vitro, durante el contacto con antígeno, la sustancia de reacción lenta, como su nombre lo indica, produce una acción muscular lisa, de instalación lenta y larga duración.

FACTOR ECF-A.- La sensibilidad anafiláctica de los eosinófilos es una actividad quimiotáctica y usualmente se observa por la técnica de Bayden en la

cual las células migran através de un filtro con respuesta al estímulo.

FACTOR HAGEMAN.—Es activado por una lesión inicia tanto en la cascada de coagulación como la conversión de plasminógeno y plasmina. Esta no solo proporciona un medio para la fibrinolisis y solución de coágulos, si no que también posee la capacidad de desdoblar el C3 y activar la vía alterna del complemento, así como para desdoblar el C1 y activar la vía directa. La calicreína, que también es generada durante la coagulación sanguínea, posee la capacidad de activar el complemento a lo largo de la vía directa. Por el contrario, las substancias generadas de las proteínas del complemento activan y regulan una gran variedad de otras reacciones. El C3a favorece la permeabilidad vascular y la fagocitosis, el C3b activa las células linfoides y el C5a induce a la liberación de histamina de las células cebadas y la quimiotaxis por neutrófilos. De esta manera, la actividad del complemento desempeña un importante papel en todas las formas de inflamación. Además de las reacciones mencionadas con anterioridad que pueden ser predominantemente protectoras y benéficas, es posible inducir grave daño tisular por la reacción inflamatoria provocada por la activación del complemento. En algunas situaciones como la de Arthur (tipo III) algunos complejos como los de otra manera inocuos, activan el complemento y conducen a la acumulación del gran número de leucocitos, mayor permeabilidad vascular y liberación de cantidades de enzimas de lisosomas y de otras substancias que destruyen el tejido normal.

HEPARINA.—La heparina se encuentra en grandes cantidades en las células cebadas del hígado y el pulmón. Es un poliacrído complejo que contiene muchos residuos de sulfatos y tiene un peso molecular de aproximadamente 16,000. El significado fisiológico de la heparina es poco claro. Se sabe que está en grandes concentraciones de las células cebadas alrededor de los vasos sanguíneos pequeños y capilares, ya que son liberadas con la histamina en el shock anafiláctico y de peptona.

La heparina previene la conversión de protrombina a trombina y afecta así directamente la formación de fibrina. También puede disminuir directamente la conversión de fibrinógeno a fibrina. La heparina produce estos efectos combi--nándose con los inhibidores de coagulación en el plasma que se presentan en forma natural y aumentar su actividad. La heparina tiene un gran número de grupos aminoácidos a varios fisiológicos de pH que son esenciales para su acción anticoagulante. Neutralizando estos grupos cargados negativamente con substancias básicas como la protamina y el amil de toluídina quedan abolidos sus efec

los anticoagulantes.

En altas concentraciones la heparina reduce la adhesividad de las plaquetas. También disminuye la concentración de triglicéridos plasmáticos por liberación de una lipasa del endotelio vascular. Los triglicéridos se degradan a ácidos grasos y se reduce la turbulencia plasmática.

La heparina tiene una acción inmediata a la administración intravenosa; por lo general es inútil y peligroso dar este fármaco por cualquier otra vía de administración. El fármaco es eliminado por la sangre por absorción hepática seguida por la degradación enzimática. Después de una sola dosis intravenosa, la acción de la heparina dura de 4 a 6 horas. A fin de evitar los puntos altos y bajos de concentración asociados con la inyección intravenosa intermitentemente, conviene más administrarla en infusión continua.

Se pueden presentar reacciones de sensibilización a la heparina, como erupciones cutáneas, asma, trombocitopenia, o ocasiones colapso circulatorio. Algunas veces se presenta alopecia como una complicación en el uso de la heparina.

La potencia de las preparaciones de heparina, se expresa en términos de unidades/mg. La mayoría de las preparaciones comerciales se obtienen de la mucosa intestinal, y contienen cerca de 100 unidades/mg.

Las reacciones de tipo citotóxico involucran la combinación de los anticuerpos IgG o IgM con los determinantes antigénicos sobre una membrana celular. De manera alternativa, un antígeno libre o un hapteno puede ser adsorbido sobre un componente histico o membrana celular y posteriormente el anticuerpo se combina con este antígeno adsorbido. La fijación del complemento ocurre con frecuencia en esta situación y conduce a daño celular. Sin embargo, existen situaciones, particularmente en los estudios experimentales en donde la combinación del antígeno ligado a la célula y el anticuerpo no producen daños a la membrana celular. La combinación puede, de hecho, producir la estimulación de la célula; algunos ejemplos se encuentran en el estimulador tiroideo de larga duración, los sueros antilinfocíticos y los sueros antiimmunoglobulinas. Los últimos dos ejemplos están documentados en estudios experimentales, pero en su papel in vivo no ha sido aclarado.

Se encuentran otras reacciones consecutivas en donde se localizan complejos inmunes antígeno-anticuerpo en los tejidos y la inflamación constituye la característica principal. Las reacciones clásicas de este tipo son la reacción de Arthure y la enfermedad del suero. Orden de sucesión similar de eventos ocu-

rra en ambos ejemplos y también en las enfermedades de complejos inmunitarios, en la actualidad aumentando en forma creciente su identificación y reconocimiento de medicina clínica.

Y las reacciones inmunitarias mediadas por células ocurren como resultado de las acciones recíprocas de linfocitos activamente sensibilizados en los antígenos específicos. Dichas reacciones están mediadas por las linfocinas, por las linfocinas, por la citotoxicidad directa o por ambas. Ocurre sin intervención de anticuerpos ni del complemento. La lesión clásica de una reacción inmunitaria mediada por células es la reacción cutánea retardada que aparece durante un período de 24 a 48 horas y que tienen el infiltrado mononuclear característico.

MEDIADORES PARA LOS MASTOCITOS

La liberación de mediadores para las células mastocitos es una consecuencia de la interacción antígeno IgE que son responsables de los cambios fisiopatológicos de enfermedades alérgicas. Estos mediadores son divididos en primarios y secundarios.

Las acciones de los mediadores liberados para las células mastocitos pueden ser divididas en tres categorías:

- 1.- Incremento de la permeabilidad vascular y la contracción muscular.
- 2.- Puede ser quimiotáctico para activar otras células inflamatorias.
- 3.- La regulación de la liberación de otros mediadores.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- a) PROSTAGLANDINAS
- b) SEROTONINA
- c) CININAS
- d) BRADICININA

PROSTAGLANDINAS. - Las prostaglandinas (PG) constituyen una familia de ácidos grasos, químicamente similares con peso molecular entre 300 y 400 Daltons, que fueron descritas por primera vez por Von Euler. Las prostaglandinas son producidas a partir de ácido prostanoico mediante la sintetasa de prostaglandina. Esta sustancia tiene una gama sorprendente de actividades biológicas y las pruebas actuales señalan que pueden ser de considerable importancia en los mecanismos involucrados en la lesión periodontal inflamatoria así, en muchas otras formas de inflamación crónica. Las prostaglandinas suelen clasificarse como hormonas locales o celulares. Como son producidas y liberadas localmente en muchos sitios dentro del cuerpo tienen una actividad corta, con la --

exposición de la prostaglandina A (PGA), pueden ser inactivadas rápidamente. -- Las prostaglandinas, parecen ser vías importantes de comunicación intercelular.

La capacidad para producir prostaglandinas parece estar muy diseminada en todo el reino animal con respecto al tipo de célula y a la especie, aunque los datos existentes sobre el particular no son definitivos se ha demostrado la -- producción de prostaglandinas en cultivo de células de bazo, macrófagos, células de fibrosarcoma, fibroblastos y eosinófilos. La producción de prostaglandinas por células del bazo es mejorada de dos a diez veces por la estimulación -- por mitógenos. Las prostaglandinas se encuentran en gran concentración en la -- ena humana inflamada, y en varios crudados inflamatorios.

Las prostaglandinas han sido involucradas tanto como mediadoras como modu-- ladoras de diversos procesos biológicos incluyendo la inflamación aguda y crónica, reacciones inmunológicas, patológicas y normales, alteraciones de los te-- jidos conectivos y fibrosos, y la resorción ósea patológica.

El mecanismo básico mediante el cual las prostaglandinas ejercen su ac-- ción, no es totalmente conocido aunque parece ser probable que activan el sis-- tema de enzimas de Adenilciclase que conduce a la conversión de trifosfato de adenosina (ATP) a monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), el cual, a su vez, -- provoca fenómenos celulares específicos. Varias pruebas apoyan esta idea. Los -- efectos mejor definidos de la prostaglandina y los niveles elevados de cAMP in-- ducidos por ellos mejoran; microcirculación. Células de tejido conectivo.

SEROTONINA. -- También es llamada hidroxitriptamina, es una amina vasoactiva como la histamina y el SRS-A, puede inducir la contracción del músculo liso e -- incrementar la permeabilidad vascular, pero la sensibilidad de los músculos li-- sos es diferente con respecto a la sensibilidad de la histamina. En el humano -- el 90% de la serotonina es localizada en la mucosa del tracto gastrointestinal y neuronas.

La serotonina puede producir broncoconstricción en asmáticos pero no en -- humanos normales, en los cuales el papel de la serotonina no ha sido bien defi-- nido.

Aunque no provoca directamente aumento en la permeabilidad vascular en la -- piel del conejo, como lo hace en ratas y ratones, puede participar en la enfer-- medad de complejo hereditario del conejo.

La amina produce un aumento de permeabilidad vascular, dilatación capilar -- y contracción del músculo liso. Es un neurotransmisor y recientemente se ha su-- gerido que era un posible estímulo para algunas células inflamatorias, así co-- mo para neuronas y células vasculares lisas.

CININAS. - Estas no constituyen aminas vasoactivas primarias en las reacciones de tipo I, pero contribuyen a las características químicas a través de su intervención secundaria.

Las cininas son péptidos básicos con propiedades vasoactivas que se producen en el plasma y tejidos. Se separan de algunas proteínas plasmáticas precursoras por la acción de calicreínas, los cininógenos. Las calicreínas pueden ser activadas en el plasma, pero también existen en órganos como el páncreas. Las cininas producidas, incluyen: bradiceína, un nonapéptido, y lisilbradiceína, un decapeptido. Estos péptidos aumentan la permeabilidad vascular, provocan disminución de la presión arterial y contracción del músculo liso. Su actividad biológica se valora por su capacidad de contraer el útero de la rata. Aunque los valores de cinina en sangre aumentan ligeramente en algunas especies durante la anafilaxia, no está demostrado que desempeñen un papel importante en la reacción. Sin embargo, experimentos recientes han sugerido que algunos de los efectos de las cininas pueden haber pasado inadvertidas por la gran estimulación de tales acciones que ejercen las prostaglandinas.

BRADICININA. - (Término derivado de las palabras griegas brady=lento, y kinein=moverse). La bradiceína se sintetiza indirectamente durante la hipersensibilidad de tipo I. Se forma por la acción de una enzima proteolítica sobre una globulina del plasma (inadiceinógeno) probablemente, la calicreína es una sustancia que se encuentra en el páncreas y también se libera de las células cebadas del hombre durante la hipersensibilidad produciendo la formación de bradiceína.

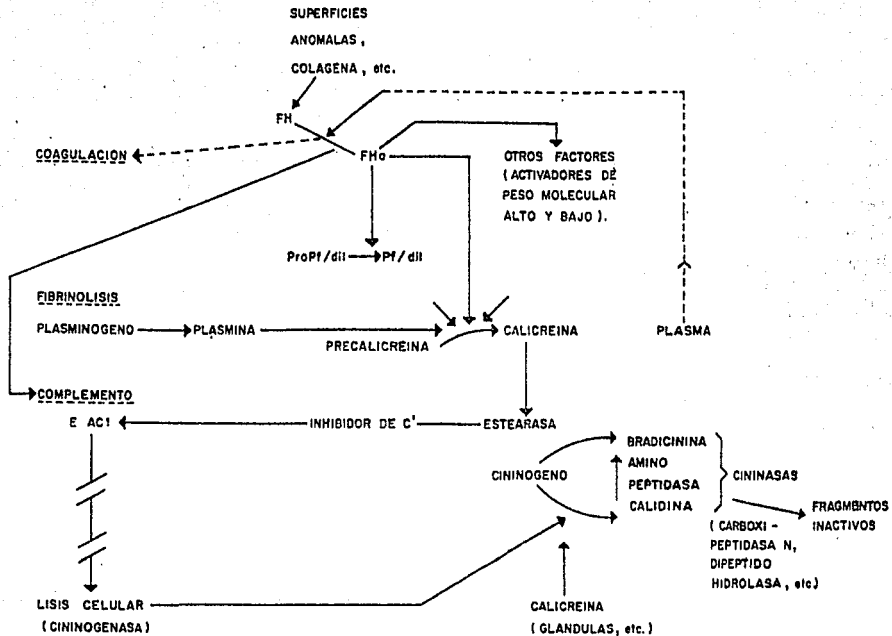
La bradiceína es un péptido que causa marcada vasodilatación y presión arterial baja debido a su acción directa sobre los vasos sanguíneos. También incrementa la permeabilidad capilar y estimula las reacciones de las terminaciones nerviosas sensitivas (particularmente aquellas implicadas en el dolor visceral). No es posible antagonizar directamente estos efectos sistémicos con agentes farmacológicos. Aunque existen algunas evidencias de que la aspirina (ácido acetilsalicílico), puede bloquear sus efectos locales en las terminaciones nerviosas sensitivas.

La calidina es un polipéptido separado de una globulina del plasma a la que llamaron calidinógeno. La calidina y el calidinógeno tienen un efecto sobre la ponzoña de ciertas víboras, y de la enzima tripsina, en la globulina plasmática para producir una sustancia, probablemente un polipéptido, que disminuye la presión arterial y produce contracciones intestinales lentas. Por

la respuesta lenta del intestino, denominaron a esta substancia; bradicinina.-

Como la bradicinina y la calidina se forman en condiciones semejantes y -
tentan acciones farmacológicas similares, pronto se pensó que estaban muy rela-
cionadas. La identificación de substancias puras unos 10 años después confirmó
esta sospecha. La bradicinina, que se forma al reaccionar la tripsina con la -
globulina, fué aislada por Elliott y colaboradores (1960), y sintetizada por -
Boissonnas y asociados (1960). Se trataba de un nonapéptido. Poco después, se
encontró que este mismo nonapéptido era un componente de la calidina, la cual
contiene un decapéptido farmacológicamente semejante con los mismos aminoáci-
dos y en el mismo orden más un residuo adicional de lisina en el norte del ex-
tremo.

Estas sustancias pertenecen a un extenso grupo de polipéptidos farmacoló-
gicos análogos, ampliamente distribuidos en la naturaleza. El grupo lleva el -
nombre genérico de cininas; la calidina y la bradicinina se clasifican de cini-
nas plasmáticas.



EXPLICACION DEL CUADRO ANTERIOR:

FORMACION Y DESTRUCCION DE LAS CININAS PLASMATICAS Y ESQUEMA DE ALGUNAS RELACIONES PROPUESTAS ENTRE EL SISTEMA QUE ELABORA CININAS Y OTRAS FUNCIONES EN QUE PARTICIPA EL FACTOR HAGEMAN.

EL FACTOR HAGEMAN ACTIVADO (FHa) PUEDE TRANSFORMAR LA PRECALICREINA EN CALICREINA DIRECTAMENTE O POR PRODUCTOS INTERMEDIOS POR VIRTUD DE ACTIVACION DE PLASMINA O PF/DIL, FACTOR PLASMATICO QUE TIENE ESTE NOMBRE CURIOSO A CAUSA QUE SU ACTIVIDAD SE IDENTIFICO POR PRIMERA VEZ DESPUES DE LA DILATACION DEL PLASMA. LA ACTIVACION DE LA CASCADA DE COMPLEMENTO ORIGINA LISIS CELULAR Y LIBERACION DE CINIENGENASAS; LOS SISTEMAS DE CININA Y COMPLEMENTO COMPARTEN UN INHIBIDOR COMUN QUE INACTIVA LA ESTEARASA C-1 Y LA CALICREINA.

LIBRO: Goodman S. Louis; BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA;
5ª Edición; Editorial Interamericana; México 1978.

ENTIDADES CLINICAS DEBIDAS A HIPERSENSIBILIDAD

TIPO I:

CHOQUE ANAFILACTICO. - La fisiopatología del estado de choque es un problema en el que intervienen gran variedad de factores, y consiste en un desajuste negativo entre el volumen total del líquido intravascular y la capacidad del lecho vascular que lo contiene, que a su vez trae consigo alteraciones emodinámicas, metabólicas diversas. Todo esto puede ser debido a una complicación rara de la farmacoterapia. Lo cual depende de la sensibilización de basófilos y células cebadas que se relacionan con pequeños vasos sanguíneos. Las inmunoglobulinas (IgE) también se fijan en las células cebadas en el árbol bronquial -- que al exponerse al antígeno o a el hapteno, liberan histamina y bradicinina, hacia la circulación y a la mucosa bronquial.

El choque anafiláctico es una emergencia médica aguda; se presenta clásicamente como un colapso cardiovascular agudo. Y pueden clasificarse en tres tipos según su origen:

- a) Por disminución del volumen del líquido intravascular, hemorragias, -- deshidratación, hemólisis, etc.,
- b) Por aumento de la capacidad del lecho vascular: infección, anafilaxis, etc.,
- c) Mixto

CUADRO CLINICO:

Los datos característicos del estado de choque son:

- 1.- Hipotensión arterial (Colapso cardiovascular agudo).
- 2.- Pulso rápido y débil
- 3.- Taquicardia
- 4.- Broncoconstricción
- 5.- Sudoración fría de la piel (piloeracción frecuente).
- 6.- Palidos
- 7.- Ombilicación mental de intensidad variable
- 8.- Diaforesis

Previamente a la instalación del cuadro pueden existir datos que hagan pensar en la pronta instalación del cuadro clínico:

- 1.- Inquietud en ocasiones ansiedad y temor.
- 2.- Náusea, lipotímias
- 3.- Astenia, sed intensa

SINTOMAS:

- 1.-Paiquismo por lo general la persona en estado de shock está inmvil, - apática, angustiada y agitada.
- 2.-Piel:pálida llvida y fría.
- 3.-Sistema cardiovascular.-pulso rápido en la fase inicial, y más lento - en la fase final.
- 4.-Respiración.-Superficial y poco aralerada (disea)
- 5.-Pupilas.-Dilatadas
- 6.-Riñones .-Oliguria

PRONOSTICO:

El choque tiene un pronóstico muy reservado. Su mortalidad es tanto más - elevada cuanto más intenso y más prolongado es el choque, cuanto mayor es el - enfermo es más tardío el tratamiento.

TRATAMIENTO:

En el tratamiento se incluyen varios pasos en los cuales el C.D. debe de:
a) Colocar al enfermo en posición adecuada para favorecer el retorno venoso, esto se logra elevando las extremidades inferiores tan alto como sea posible.

b) Dar oxigenoterapia.-Esto en caso de que el choque se complique con insuficiencia respiratoria.

c) Administración de líquidos.-Como plasma, soluciones fisiológicas, glucosadas y sangre por vía intravenosa, gota a gota muy lenta.

d) Administración de simpaticoriméticos y analépticos.-Como adrenalina, -- noradrenalina, derivados de la adrenalina, amfetamina, efedrina, cafeína, coramina, e. t. c. La noradrenalina se administra de la siguiente manera: diluir 3 o 4 ampolletas de 1ml al 1/1000 en un litro de suero glucosado que se administra gota a gota por vía intravenosa y lento en 8 - horas.

e) Analgésicos.-Para combatir el dolor intenso como morfina (contraindicada en traumatismo craneal de compromiso renal, hepático o insuficiencia pulmonar)

f) Corticoesteroides y ACTH.-En caso de urgencia extrema administrar 100mg de hidrocortisona por vía intravenosa en 500ml de suero glucosado.

g) Atropina.-Indicada en estados de choque acompañado de bradicardia, inyectar 0.5mg por vía endovenosa.

h) Digital.-Indicado en choque con signos francos de insuficiencia cardiaca

Algunos nombres comerciales de medicamentos que se deben administrar en caso de Shock son:

SOLU-CORTEF

Solución inyectable.

Composición.- Carbonato sódico de hidrocortisona 133.7 mg equivalente a 100 mg de hidrocortisona.

Indicaciones.- Falla circulatoria o shock que no responde a la terapia antishock estándar.

Contraindicaciones.- Estados convulsivos, psicosis graves, úlcera péptica activa e hipertensión: infección por hongos.

Dosis y Administración.- Es un polvo estéril y puede administrarse por inyección intravenosa, por infusión intravenosa o por inyección intramuscular. - La dosis inicial es de 100 o 250 mg dependiendo de la gravedad del paciente, - administrado por inyección intravenosa durante un periodo de por lo menos 30 seg. Esta dosis puede repetirse a intervalos de 1, 3, 6 y 10 hrs tal como indica que la respuesta del paciente y su estado clínico.

Presentación.- frasco ampula de 10 ml acompañado de una ampolleta que contiene alcohol bencílico (conservador) y agua inyectable csp 2ml.

NOTIFOL

Fórmula.- El frasco ampula con liofilizado contiene: succinato sódico de hidrocortisona 133.7 mg-668.5 mg equivalente a 100 mg-500 mg de hidrocortisona base. Excipiente c.b.

La ampolleta con solvente contiene: solución acuosa de cloruro de sodio (9:1000) 2 ml-5 ml.

Indicaciones.- Shock anafiláctico, hipovolémico y/o cardíaco.

Contraindicaciones.- Estados convulsivos, psicosis grave, úlcera péptica activa, insuficiencia hepática y/o renal, agranulocitopenia, hipertensión.

Dosis.- De 100 a 500 mg I.V. o I.M., dependiendo del caso, puede repetirse a intervalos de 1, 3, 6, y 10 hrs. según criterio médico.

FLEBOCORTID "100" y "500"

Liofilizado para solución inyectable,

Fórmula.- Flebo Cortid 100.- La ampolleta con liofilizado contiene: succinato sódico de hidrocortisona 133.7 mg equivale a 100 mg de hidrocortisona base. La ampolleta con disolvente contiene: agua inyectable esterilizada 2 ml.

Flebo Cortid 500.- el frasco ampula con liofilizado contiene: succinato sódico de hidrocortisona 668.50 mg equivale a 500 mg de hidrocortisona base.--

La ampollita con disolvente contiene: agua inyectable esterilizada 5ml.

Acción e indicaciones.-Flebocortid, altamente hidrosoluble y operatorio, del shock anafilático, endotóxico y crisis hiposuprarrenfílicas de diversos -- orígenes y ataque asmático.

Contraindicaciones. Estados convulsivos, psicosis grave, úlcera péptica - activa.

Dosis y administración.-Por vía intravenosa por fleboclisis o intramuscular de acuerdo a la gravedad del caso.

La dosis recomendada de shock es de 50mg/kg de peso por vía I.V. directa, en bolo único, en un lapso de 4-6hrs según la respuesta del paciente y su estado clínico por no más de 24-48hrs.

En otras afecciones se recomiendan de 100mg a 500mg 2 o 3 veces al día de acuerdo con la evolución médica.

Presentaciones.- Flebocortid "100" caja con dos ampollitas con liofilizado y dos ampollitas con disolvente y caja con 50 ampollitas con liofilizado y 50 ampollitas con disolvente.

Flebocortid "500" caja con dos frascos ampola con liofilizado y dos ampollitas con disolvente.

BRONCOESPASMO.-Se debe a la liberación de la sustancia de reacción lenta de las células cebadas sensibilizadas de la mucosa bronquial. Se presenta dificultad respiratoria, aguda y sibilancias espiratorias debida a espasmo muscular bronquiolar, inflamación de la mucosa y secreción mucosa viscosa. Aunque el asma bronquial es comúnmente inducida por alérgenos atmosféricos en el hombre, es raro el broncoespasmo producido por medicamentos debido a hipersensibilidad de tipo I. Ocasionalmente la hipersensibilidad a la aspirina se presenta de esta manera. La crisis de broncoespasmo se puede prevenir con el cromoglicato de sodio; este fármaco estabiliza la membrana celular de las células cebadas y previene la liberación de sustancia de reacción lenta y de histamina. Los ataques asmáticos agudos o broncoespasmos frecuentemente se tratan con medicamentos simpaticomiméticos que tienen efectos beta-2 que alivia el espasmo de la musculatura lisa. Algunos de estos medicamentos pueden exponer una circulación ya comprometida, ya que tienen acción directa sobre el corazón. Actualmente existen medicamentos simpaticomiméticos más seguros con efectos cardíacos, por ejemplo: sulfato de salbutamol, sulfato de oxiprenalina y sulfato de terbutalina, estos medicamentos deben preferirse a la adrenalina e isoprenalina.

Los glucocorticoides pueden salvar vidas en ataques severos de asma o -- broncoespasmos, o que no respondan a fármacos broncodilatadores. Disminuyen -- el edema inflamatorio, y también afectan el mecanismo inmunológico básico im-- plicado en el asma bronquial. En niños, la administración continua de glucoc-- corticoides puede afectar el crecimiento y producir atrofia muscular; en es-- tas condiciones, la adrenocorticotropina, o sus análogos, puede ser una alter-- nativa más aceptable. En ataques asmáticos severos, broncoespasmo o estado as-- mático, pueden pasar hasta 6 hrs para que los glucocorticoides produzcan sus-- efectos benéficos, y frecuentemente se usan en combinación con salbutamol, -- que tienen acción más rápida.

ANGIOEDEMA. -- Se debe a la liberación de la histamina de las células ceba-- das sensibilizadas en cara, cavidad bucal o vías aéreas superiores. En el hom-- bre es una manifestación ocasional de hipersensibilidad a fármacos. No es po-- co común el angioedema de menor grado que cause inflamación bucal y labial, -- más raramente, el padecimiento puede causar edema facial, faríngeo y larin-- geo, lo que ocasiona obstrucción respiratoria y requiere traqueostomía de ur-- gencia. Este cuadro frecuentemente responde a los antagonistas H₁; pueden res-- querirse con una terapia con medicamentos adicionales. La obstrucción respira-- toria potencial debe tratarse con oxígeno y estableciendo una vía aérea ade-- cuada.

URTICARIA. -- La urticaria se debe a la liberación de histamina de las cé-- lulas cebadas sensibilizadas en la piel, con la presencia típica de rubor, pa-- pulas y edema local. Habitualmente responde bien a los antagonistas de la hi-- stamina H₁; las cremas antihistamínicas no deben aplicarse localmente, ya que-- por sí mismas pueden producir sensibilización en la piel.

La urticaria puede presentarse como respuesta localizada a ciertos fárma-- cos. En estos casos, la respuesta a hipersensibilidad puede ocurrir con cual-- quier medicamento con un núcleo para-aminobenzoico relacionado.

RINITIS. -- Se debe a la liberación local de histamina de las células ceba-- das en las mucosas conjuntival y nasal. Existe una congestión nasal, incremen-- to de las secreciones y conjuntivitis; habitualmente responde bien a los an-- tagonistas de la histamina H₁ y vasoconstrictores locales.

TIPO II

La hipersensibilidad tipo II es, algunas veces la que origina las disor-- dias sanguíneas inducidas por fármacos. En este tipo de hipersensibilidad, -- los fármacos se combinan con proteínas asociadas con las membranas celulares--

de eritrocitos, granulocitos o plaquetas, induciendo la formación de anticuerpos. Después las inmunoglobulinas reaccionan con la membrana de las células -- sanguíneas en presencia de complemento ocasionando lisis o aglutinación.

Es casi seguro que este tipo de hipersensibilidad este implicado en la -- anemia hemolítica producida por metil dopa sulfonamidas o penicilina en la gra-
nucitosis inducida por amino piridina o fenil butazona en la trombocitopenia
asociada con diuréticos tiazídicos o sedormid. De cualquier manera, se debe --
hacer notar que las disoncias inducidas por medicamentos pueden deberse a --
otros mecanismos; así, la anemia hemolítica inducida, por medicamentos antipa-
lúdicos puede estar relacionada con la diferencia de enzima microscópica y la --
agranulocitosis puede deberse a efectos tóxicos de los medicamentos en la mé-
dula ósea.

La hipersensibilidad de tipo II también puede provocar la formación de --
anticuerpos que se dirigen contra componentes de los tejidos, la posible parti-
cipación de estos anticuerpos en otras reacciones adversas a medicamentos es --
cuestión de conjeturas.

TIPO III.

En la hipersensibilidad de tipo III los fármacos actúan como haptenos sor-
binándose con plasma normal o con proteínas tisulares, e inducen a la forma-
ción de anticuerpos. Los complejos antígeno anticuerpo se forman en la circula-
ción y se depositan en los tejidos como complejos inmunes, dando como resulta-
do la fijación del complemento y daño celular.

La hipersensibilidad de tipo III desempeña una función importante en cier-
tos padecimientos en el hombre. Hay dos ejemplos principales de este tipo de --
respuesta que se asocian con la farmacoterapia. En primer lugar, pueden presen-
tarse una identidad, que se conoce como "enfermedad del suero"; en segundo lu-
gar, puede inducirse un síndrome que semeja lupus eritematoso sistémico.

En un tiempo, la enfermedad del suero fue una complicación terapéutica re-
lativamente común, incluyendo el suero animal. Ocasionalmente es una complicación
de la terapia con sulfonamidas, pero también se puede desencadenar por --
otros medicamentos. Aproximadamente después de 7 a 14 días de la administram-
ción del fármaco, se desencadena fiebre y malestar general; posteriormente --
artralgias o artritis; también puede haber albuminuria y urticaria. Habitual-
mente, la enfermedad del suero se resuelve espontáneamente y solo rara vez re-
quiere tratamiento.

El Lupus eritematoso sistémico es un padecimiento por complejos inmunes, --

que se asocia con la formación de anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico. Algunas de las características clínicas de esta enfermedad se deben al secuestro de los complejos inmunes en los tejidos. Ciertos medicamentos pueden inducir un síndrome similar. Este síndrome es un ejemplo de la hipersensibilidad de tipo III.

TIPO IV

En la hipersensibilidad de tipo IV no está implicada la formación de anticuerpos, y la reacción se debe únicamente a la sensibilización de los linfocitos, el antígeno o hapteno se introduce por contacto o inducción, se combina covalentemente con las proteínas tisulares y activa receptores sobre la membrana del linfocito. Esto provoca mitosis linfocitaria y liberación local de linfoquinas, y ocasiona una reacción inflamatoria, en un periodo de 24 a 48 hrs. - En las respuestas positivas de la prueba de Mantoux se presenta una hipersensibilidad de tipo IV y también tiene que ver con los rechazos a homoinjertos de púas de transplantados.

Este tipo de hipersensibilidad es la que ocasiona la dermatitis por contacto, ya sea que sea producida por metales o por medicamento. La mayoría de las erupciones fijadas a medicamentos probablemente se deben a este tipo de respuestas alérgicas. En odontología, en ocasiones se observan reacciones locales después de aplicar medicamento o productos químicos en la piel de la mucosa oral. La hipersensibilidad de tipo IV también está implicada en diferentes reacciones cutáneas a medicamentos; por ejemplo, en muchos rashés por medicamentos, en el eritema multiforme, y en los rashés morbiliformes inducidos ocasionalmente por la ampicilina. Estas erupciones son más comunes en pacientes con fiebre glandular o leucemia linfática crónica y pueden presentarse 4 o 6 semanas después de interrumpir la ampicilina. En forma similar, la ictericia calentada inducida por ciertos fármacos también puede deberse a hipersensibilidad de tipo IV.

En algunos casos de respuestas alérgicas a medicamentos suelen estar implicadas más de un tipo de hipersensibilidad, además, puede ser difícil o imposible determinar el tipo de una respuesta atípica o desusada. Los otros tipos de respuesta de hipersensibilidad no parecen ocasionar reacciones medicamentosas anormales.

HIPERSENSIBILIDAD A FARMACOS EN ODONTOLOGIA

Las penicilinas son los medicamentos de uso sistémico más común en odontología que originan reacciones de hipersensibilidad. La hipersensibilidad a -

La penicilina no es rara; se dice que se presenta en 1 a 10% de los pacientes. En la mayoría de los casos, el núcleo penicilínico actúa como hapteno e induce la formación de anticuerpos IgG o IgE. Muchos de estos casos de verdadera hipersensibilidad a la penicilina ocurren en individuos alérgicos con antecedentes previos de reacciones medicamentosas. La posibilidad de una reacción severa de hipersensibilidad puede disminuirse con dos medidas sencillas. En primer lugar, es muy probable que se presenten reacciones en pacientes que hallan tenido eczema infantil o que sufran de asma bronquial, por lo que se debe investigar antes que nada los antecedentes de estos padecimientos. En segundo lugar, el dentista debe preguntar al paciente si se le ha administrado penicilina con anterioridad y se presentó alguna reacción. En la mayoría de los pacientes -- que presentan reacción severa de hipersensibilidad se pueden obtener antecedentes precisos de reacciones ligeras a la penicilina. Las reacciones cruzadas -- son casi invariables, de manera que la sensibilización a una penicilina descarta por completo el uso subsecuente de cualquier medicamento de este grupo. Las reacciones leves previas a cualquiera de las penicilinas o sus derivados semisintéticos son contribuciones absolutas del uso subsecuente de cualquiera de esos medicamentos. En ocasiones los pacientes pueden proporcionar antecedentes claros sobre reacciones previas a algunos de estos preparados sin saber -- que contienen penicilina. Aproximadamente 10 al 15% de los pacientes con hipersensibilidad verdadera a la penicilina también son sensibles a las cefalosporinas, debido a las semejanzas de la estructura química de estos compuestos.

Las reacciones de hipersensibilidad a los preparados de penicilina no -- siempre se deben a la acción hapténica del núcleo de la penicilina. La hipersensibilidad en ocasiones es inducida por impurezas protéicas que no se eliminan durante el proceso de fabricación. En estos casos, la sensibilidad cruzada con otras penicilinas y las reacciones cruzadas con las cefalosporinas son improbables. Similarmente, el rash morbiliforme inducido por la ampicilina es exclusivo de este medicamento; no es un ejemplo de hipersensibilidad verdadera a la penicilina y no descarta el uso subsecuente de estos antibióticos. De -- cualquier manera, los pacientes con sensibilidad verdadera a la penicilina también son sensibles a la ampicilina y nunca se les debe administrar este antibiótico.

CAPITULO IV

INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas son moléculas proteicas que portan actividad de anticuerpos que es la propiedad de combinarse específicamente con el antígeno. Las inmunoglobulinas comprenden un grupo heterogéneo de proteínas que constituyen el 20% de las proteínas plasmáticas totales. Las inmunoglobulinas son glucoproteínas compuestas de 82-96% de polipéptidos y de 4-18% de carbohidratos. El componente polipeptídico posee propiedades biológicas asociadas con las moléculas de los anticuerpos. Los anticuerpos son moléculas bifuncionales y se ligan de manera específica con el antígeno e inician varios fenómenos secundarios como la fijación del complemento y liberación de histamina por las células cebadas,

Cada inmunoglobulina contiene una unidad básica o monómero que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, que se denominan, H y L. un par de cadenas idénticas de polipéptidos contiene aproximadamente doble número de aminoácidos o doble peso molecular. Las que tienen mayor peso molecular se designan cadenas pesadas (H) y las de bajo peso molecular son cadenas ligeras (L). Cada cadena polipeptídica contiene una porción amino terminal, la región variable (V) y una porción carboxilo terminal, la región constante (C). La parte de la molécula del anticuerpo que se combina con el antígeno está formada por un pequeño número de aminoácidos en las regiones V de las cadenas H y L. Estos aminoácidos son puestos en íntima relación por el plegamiento de las regiones V. La digestión de una molécula de IgG por la enzima papaina produce dos fragmentos FAB y FC, la inmunoglobulina también posee una región de bisagra que es la zona de las cadenas H en la región C y es la zona más flexible y esta más expuesta a las enzimas y sustancias químicas. En las cadenas H y L existen enlaces químicos de disulfuro que son esenciales para la estructura normal tridimensional de las inmunoglobulinas.

Hay cinco clases de inmunoglobulinas designadas IgG, IgA, IgM, IgD e IgE:

INMUNOGLOBULINAS G (IgG): En los adultos normales, la IgG humana constituye aproximadamente 75% del total de las inmunoglobulinas del suero. Dentro de la clase de IgG hay cuatro subclases en las cuales sus concentraciones relativas son las siguientes: IgG1, 60-70%; IgG2, 14-20%; IgG3, 4-8% e IgG4, 2-6%. Estas cifras varían algo, de individuo a individuo y se correlacionan con la presencia de ciertos marcadores alélicos (formas polimórficas de las cadenas H-

y L que tienen un patrón mendeliano de herencia), de la región constante (C)-- de la cadena H.

Por lo tanto, la capacidad de un determinado individuo para producir anticuerpos de una u otra subclase IgG puede estar bajo control genético.

La IgG es la única clase de inmunoglobulina que puede atravesar la placenta en el humano y es la responsable de la protección del recién nacido durante los primeros meses de su vida. Las subclases no están dotadas en igual forma con esta propiedad, la IgG2 se transfiere con mayor lentitud que las demás.

La IgG es capaz de fijar el complemento del suero y las subclases funcionan con desigualdad en el siguiente orden: IgG3 mayor que IgG1 mayor que IgG2 a su vez mayor que IgG4. IgG4 está incapacitada por completo para fijar el complemento por la vía clásica, pero puede ser activa, en la vía alterna, en el enlace de C1q. La localización específica del sitio de enlace de C1q sobre la molécula de IgG parece radicar en el dominio CH2.

Los macrófagos portan sobre su superficie receptores que enlazan IgG1 o - IgG3 y sus fragmentos FC. El enlace pasivo de anticuerpos por tales receptores es el responsable del "armamento" de los macrófagos los cuales entonces ya pueden funcionar como citotóxicos.

IgG actúa como un antígeno para activar el sistema de complemento origina la anafilatoxina, que provoca la liberación de un factor quimiotáctico y da lugar a la capacidad del complejo para facilitar la íntima adherencia y la fagocitosis; puede ser de gran importancia para controlar el medio ambiente pérgeno del hombre.

INMUNOGLOBULINA A (IgA): La IgA es la inmunoglobulina predominante en las secreciones corporales, cada molécula de IgA secretoria se compone de dos unidades básicas de 4 cadenas y una molécula de componente secretorio y de cadena J. El peso molecular de la IgA secretoria es aproximadamente de 400,000 la IgA secretoria proporciona el mecanismo de defensa primaria contra la infección local debido a su abundancia en la saliva, las lágrimas, las secreciones bronquiales, la mucosa nasal, el líquido prostático, las secreciones vaginales y las secreciones mucosas del intestino delgado. El predominio de la IgA secretoria en las secreciones de las membranas ha conducido a pensar que su principal función puede no ser la destrucción de los antígenos, sino más bien la de impedir el acceso de estas sustancias extrañas al sistema inmunitario general. La IgA normalmente existe en el suero en forma monomérica y polimérica, constituyendo aproximadamente el total de inmunoglobulinas séricas. La IgA por lo general

ral existe en el suero de los seres humanos como una unidad de cuatro cadenas, esta unidad puede polimerizarse dando polímeros de 8 y 12 cadenas o estructuras mayores ligados por enlaces disulfuros.

La IgA de las secreciones se compone de dos unidades de cuatro cadenas asociadas con uno de los dos tipos adicionales, el complemento secretorio la cadena J.

El componente secretorio esta asociado solo con la IgA se encuentra casi exclusivamente en las secreciones corporales. La cadena J esta asociada con todas las formas poliméricas de las inmunoglobulinas que contienen dos o más unidades básicas. La evidencia sugiere que el enlace de una IgA al componente secretorio, a la cadena J o a los dos, puede promover la polimerización de las unidades básicas monoméricas adicionales de cuatro cadenas. El componente secretorio puede existir en forma libre o ligado a las moléculas de IgA por fuertes acciones reciprocas no covalentes. El enlace habitualmente no afecta las ligaduras covalentes, aunque se han hecho intervenir enlaces disulfuro en la pequeña fracción de las moléculas secretorias humanas de IgA. El componente secretorio es sintetizado por las células epiteliales bucofaríngeas a la mucosa donde ocurre la secreción. Su función puede ser la de permitir que los anticuerpos IgA sean transportados a través de los tejidos de la mucosa hasta las secreciones.

El componente secretorio es una sola cadena polipeptídica con un peso molecular aproximadamente de 70,000. El contenido de carbohidratos es alto, pero no se sabe con precisión. Su composición de aminoácidos difiere de la de todas las demás cadenas polipeptídicas, incluyendo la cadena J.

No existe ninguna relación estructural entre el componente secretorio y cualquier cadena polipeptídica de las inmunoglobulinas.

INMUNOGLOBULINA M (IgM): La IgM constituye aproximadamente 10% de las inmunoglobulinas normales y por lo general, existe como un pentámero con un peso molecular aproximado de 900,000 (LPS). Los anticuerpos IgM son prominentes en las respuestas inmunitarias iniciales a la mayoría de los antígenos y predominan en ciertas respuestas de anticuerpos, como los anticuerpos a los grupos sanguíneos. La IgM (con la IgD) es la mayor inmunoglobulina manifiesta sobre la superficie de las células B. Esta es también la inmunoglobulina fijadora del complemento más eficiente, una sola molécula eslabonada al antígeno basta para iniciar la cascada del complemento.

INMUNOGLOBULINA D (IgD): La molécula IgD es un monómero y su peso molecu-

lar de aproximadamente 180,000 es ligeramente más alto que el de IgG. Esta inmunoglobulina está presente de manera normal en el suero en cantidades mínimas. Es relativamente lábil a la degradación por el calor y las enzimas proteolíticas. Existen informes aislados de IgD con actividad de anticuerpo para ciertos antígenos incluyendo la inulina, penicilina, las proteínas de la leche, el toxoide diftérico, los antígenos nucleares y los antígenos tiroideos. No obstante la función principal de IgD no ha sido aun determinada.

INMUNOGLOBULINA E (IgE): La identificación de los cuerpos o anticuerpos - IgE como reagentes y la caracterización de esta clase de inmunoglobulinas marcan un mejor avance en el estudio de los mecanismos involucrados en enfermedades alérgicas. La IgE tiene un peso molecular aproximado de 190,000. Comprende sólo 0.004% del total de las inmunoglobulinas séricas, pero se liga con gran afinidad, a las células cebadas a través de un sitio en la región FC. Al combinarse con ciertos antígenos específicos llamados alérgenos, los anticuerpos IgE desencadenan la liberación, a partir de las células cebadas, y los mediadores farmacológicos responsables de la roncha y de las reacciones de brote urticarial sobre la piel, evocadas por la exposición de la piel de los individuos alérgicos a los alérgenos. Los anticuerpos IgE proporcionan un ejemplo notable de la naturaleza disfuncional de las moléculas de los anticuerpos. La palabra "alérgeno" constituye un término alternativo empleado por los alergólogos para cualquier antígeno que estimule la producción de anticuerpos IgE. Los anticuerpos IgE fijan el alérgeno mediante la porción FAB, pero el enlace de los anticuerpos IgE con las células de los tejidos constituye una función de la porción FC. A semejanza de IgG y de IgM, IgE normalmente existe sólo en forma monomérica.

ACTUACION DE LAS INMUNOGLOBULINAS EN LA RESPUESTA INMUNE PRIMARIA Y SECUNDARIA.

RESPUESTA INMUNE PRIMARIA.-La respuesta inmune a la primera introducción de un inmunógeno es llamada primaria. En una respuesta primaria, posiblemente por la sensibilidad diferente de la metodología empleada, los anticuerpos IgM se reconocen un poco más temprano que los de la clase IgG. Los anticuerpos IgM se observan en la primera semana de inmunización y declina después conforme aumenta el título de anticuerpos de IgG. Esta relación y el hallazgo de la formación de anticuerpos IgM, requiere de apreciables niveles de inmunógeno que se han interpretado como indicación de que los anticuerpos IgG inhiben la síntesis de anticuerpos de la clase IgM. Los anticuerpos de la clase IgA se obser-

van después de inmunización prolongada, más bien que intensa. El criterio de que los anticuerpos IgM representan un producto primitivo en la respuesta inmune, tiene como base el predominio de la síntesis de este anticuerpo en el recién nacido y observaciones filogenéticas. Además de los cambios secuenciales en la clase de inmunoglobulinas, la heterogeneidad de la respuesta primaria ocurre con la clase IgG, expresada como un aumento de la afinidad por el antígeno. Esto es explicable según la formación continua de nuevos anticuerpos capaces de interactuar con números recientes de diversas determinantes antigénicas sobre el inmunógeno macromolecular.

RESPUESTA INMUNE SECUNDARIA.— Cuando la concentración de anticuerpos ha disminuido después de la exposición inicial inmunógena, un encuentro subsecuente ocasiona una respuesta mejorada, llamada secundaria o anamnéstica. La respuesta anamnéstica requiere de un umbral bajo de inmunógeno para producirse y se caracteriza por una fase tardía acordada para la aparición de un producto decubrible, una respuesta más alta y más persistente de anticuerpo.

Aunque la cantidad de anticuerpo producida por unidad de tiempo es mucho mayor en la respuesta secundaria el tiempo de duplicación parece ser más o menos el mismo que en la primaria, lo que indica la participación de más células, más bien que un aumento en la velocidad de síntesis por célula. Los anticuerpos formados después del estímulo secundario, tienen mucha mayor afinidad por el correspondiente determinante antigénico, que los que aparecen después de un tiempo comparable durante la respuesta primaria. La gran afinidad característica de los anticuerpos de la respuesta secundaria son de clase IgG.

INMUNOGLOBULINAS Y ALGUNOS DE SUS PADECIMIENTOS

Se sabe que los anticuerpos con diferentes especificidades son distintos en su estructura primaria. Por lo tanto, no es de sorprender que en la actividad de los anticuerpos intervenga un grupo heterogéneo de proteínas que se conoce con el nombre colectivo de inmunoglobulinas. Aunque la mayor parte de la actividad de anticuerpos reside en la fracción globulina gamma migratoria lenta, se han identificado pequeñas cantidades de proteínas relacionadas con las inmunoglobulinas mediante técnicas serológicas, en las globulinas beta y alfa 2. Además de los anticuerpos, las inmunoglobulinas incluyen un grupo de proteínas con relación estructural, que incluyen las proteínas del mieloma y las macroglobulinas, y se encuentran en varios padecimientos proliferativos de las células plasmáticas y los linfocitos. Aunque estas proteínas por lo general parecen estar dedicadas a la actividad de anticuerpos, sus semejanzas es-

estructurales con los anticuerpos clásicos han dejado su uso como modelos de anticuerpos.

A pesar de la gran variabilidad entre diferentes anticuerpos, las inmunoglobulinas muestran ciertas propiedades que permiten su agrupación en cinco -- clases principales y número limitado de subclases.

En particular, ciertas determinantes antigénicas únicas que distinguen a cada clase de las otras, han dado por resultado el desarrollo de anticuerpos específicos de clase, que se usan mucho para cuantificar y caracterizar las fracciones de inmunoglobulina, en varios líquidos corporales, por técnica de inmunoelectroforesis y de inmunodifusión.

Quando se estudian grandes series de pacientes para proteinemia la frecuencia de cada paraproteína guarda íntima relación con la concentración relativa de la fracción correspondiente en el suero normal. Por ejemplo, las proteínas G del mieloma se presentan con mayor frecuencia que las A, lo que a su vez, se ve con mayor frecuencia que las macroglobulinas, aunque la D y E se ve rara vez.

Las cinco clases bien definidas de inmunoglobulinas muestran diferencias notables en su distribución en el cuerpo y en algunas de sus propiedades biológicas. Por ejemplo, la fracción gamma G es la única que cruza la barrera placentaria y proporciona inmunidad pasiva al recién nacido. Durante la vida intrauterina y la primera infancia, los anticuerpos gamma M y gamma G se forman en el feto, aunque la síntesis de globulinas gamma A no comienza sino hasta después.

En la vida adulta, por un estímulo antigénico los anticuerpos gamma M por lo general aparecen rápidamente --respuesta primaria-- y la producción continúa mientras el antígeno persista; los anticuerpos gamma G se forman un poco después, persisten por un período más duradero y a ello se debe principalmente la "memoria inmunológica" esto es, la capacidad del individuo para responder más intensa y rápidamente a los encuentros subsiguientes con los mismos antígenos.

Aunque todas las inmunoglobulinas están ampliamente distribuidas en el -- compartimento intravascular y en algunos casos, el extravascular, las globulinas gamma A son peculiares por ser la principal, si no es que la única, fracción de inmunoglobulina en las secreciones externas, como el moco bronquial e intestinal, saliva, calostro, y lágrimas, donde proporcionan una línea primaria de defensa contra los antígenos bacterianos y víricos.

ALTERACIONES DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Algunas enfermedades se acompañan de alteraciones cuantitativas de las inmunoglobulinas. La anomalía más frecuente es el aumento difuso en todas las inmunoglobulinas, y por lo general refleja un aumento en la síntesis de globulina gamma. Es una manifestación inespecífica común de muchas enfermedades orgánicas, como infecciones, hepatopatías, enfermedades del tejido conjuntivo y -- sarcoidosis. Otro tipo de padecimiento que consisten en la formación de anticuerpos que reaccionan con un antígeno presente en el huésped que ya ha sido llamado autoanticuerpos. Parece que en muchos casos los auto anticuerpos son inducidos inicialmente por antígenos extraños y reaccionan de manera cruzada con componentes de tejido o suero del huésped.

Otro grupo de padecimientos se caracteriza por la producción de componentes de inmunoglobulina que parecen como picos homogéneos en el patrón electroforético del suero o la orina. No se sabe si estas proteínas son anormales o si representan sólo un aumento cuantitativo en una subfracción normal. Estas enfermedades presentan varios procesos neoplásicos que afectan las células -- plasmáticas y los linfocitos, incluyendo al mieloma múltiple, macroglobulinemia y la enfermedad pesada. Las proteínas anormales varían en su movilidad -- electroforética de la globulina gamma lento a la fracción globulina lafa B rápida.

Las proteínas anormales producidas en las llamadas disproteinemias pueden verse mejor a la luz de las inmunoglobulinas normales sus unidades estructurales. Para cada inmunoglobulina normal hay una clase correspondiente de paraproteína. Sin embargo, la naturaleza precisa de las proteínas elaboradas esta determinada por las velocidades relativas de síntesis de las cadenas polipeptídicas constituyentes.

En algunos casos se presenta la producción asincrónica de las cadenas pesadas y ligeras, si sólo son producidas cadenas ligeras, aparece un pico homogéneo de proteínas, a menudo con propiedades térmicas de proteína de Bence-Jones, en la orina, no se encuentra proteína anormal en el suero.

Si las cadenas ligeras exceden la cantidad de cadenas pesadas, tanto el pico de paraproteínas, relacionado a una de las principales clases de inmunoglobulinas y el pico de cadena ligera se encuentran en la orina. En enfermos con enfermedad de cadena pesada, se produce un fragmento de cadena pesada semejante al fragmento FC, y se puede identificar tanto en el suero como en la orina. Muchos de estos pacientes han producido un fragmento de cadena gamma. Por los

resultados de una variedad de técnicas químicas y serológicas, estas paraproteínas tienen mayor homogeneidad que las fracciones normales de inmunoglobulina. Cuando se examinan en su forma pura, poseen una sola clase de cadena ligera y una subclase de cadena pesada, e invariablemente llevan solo las marcas genéticas, controladas por un alelo en el locus pertinente, aún cuando ocurren en individuos que son heterocigotos para estos factores en la mayoría de los casos, las proteínas producidas en estos padecimientos no tienen actividad de anticuerpo. Sin embargo, la aglutinina en frío y la actividad del factor reumatoide se han encontrado junto con algunas macroglobulinas, y unas cuantas proteínas del mieloma han mostrado otras actividades de anticuerpo.

FUNCION BIOLOGICA DE LAS INMUNOGLOBULINAS EN EL SISTEMA INMUNOLOGICO SECRETORIO.

Las inmunoglobulinas tienen diversas actividades en el sistema inmunológico, como son:

- a) Actividad antiviral
- b) Actividad de antitoxina
- c) Actividad antibacteriana
- d) Inhibición de la absorción de antígeno no viables por la mucosa gastrointestinal
- e) Inmunidad local mediada por células en la superficie secretoria
- f) Tolerancia oral

La actividad antiviral es el mayor papel establecido de las inmunoglobulinas secretorias que se encuentra en la resistencia a las infecciones con agentes virales. La inducción de anticuerpos secretorios virales específicos está determinada por el tipo de antígeno viral y la vía y dosis de la inmunización. Esto se ejemplifica por el trabajo con poliovirus. Niveles vérticos de anticuerpos de IgM, IgG e IgA; están presentes después de la inmunización de los seres humanos tanto con poliovirus oral (dsabin) de virus vivos atenuados como con vacuna parenteral (de salk) de virus inactivados. Sin embargo, ocurrió una respuesta secretoria significativa de anticuerpos en el aparato digestivo y nasofaríngeo, sólo después de la inmunización por vía bucal y persistió hasta por 5 años.

Sólo los segmentos inmunizados produjeron anticuerpos y fueron capaces de prevenir la colonización con poliovirus. Por lo tanto, las inmunoglobulinas secretadas con actividad neutralizante de virus inducida por infección natural o por inmunización son primordialmente anticuerpos IgA secretoria.

Hay dos tipos de infecciones virales con relación a la importancia de la protección de los anticuerpos secretados de suero versus, después de la exposición viral, hay replicación de los virus en la mucosa en la puerta de entrada, es decir, en el aparato respiratorio o en el digestivo. Los virus como el rino virus, el virus respiratorio sincital, el mixovirus y ciertos tipos de adenovirus permanecen localizados superficialmente en la mucosa, donde producen enfermedad. El segundo tipo de infección viral, está ejemplificado por el poliovirus, el coxovirus y el virus del sarampión, con los cuales, después de la fase inicial de penetración en la mucosa, ocurre la infección generalizada. En este grupo, los anticuerpos circulantes resultan importantes por que previenen la diseminación y la dispersión a los órganos de la periferia. Por ejemplo, con la poliovacuna de Salk, el principal anticuerpo es la IgG sérica con una pequeña respuesta secretoria o sin respuesta. Aunque inmune a la infección generalizada en virtud del anticuerpo sérico, la persona puede convertirse en portador, permaneciendo con el virus en la puerta de entrada debido a la falta del anticuerpo secretorio. Con la poliovacuna oral de Drabin, se induce al anticuerpo secretorio y es eficaz para impedir la colonización y previenen también la intalación del estado del portador.

Un ejemplo importante de la posible disociación entre la inmunidad general y la local se observa después de la infección por virus respiratorio sincital. Este virus es una causa frecuente de bronquiolitis en los lactantes a pesar de los títulos de anticuerpos significativos IgG maternos, adquiridos de manera positiva. Ordinariamente, los anticuerpos en el suero, no protegen contra el virus respiratorio sincital, ya que la infección ocurre en el caso de los títulos de anticuerpos provenientes de la madre. Si se administra una vacuna inactivada parenteralmente, aparecen títulos aún más altos de anticuerpos IgG, en el suero de lactantes, pero esos proporcionan escasa protección. De hecho, la enfermedad más grave puede ocurrir en los niños previamente inmunizados. Se sugiere que el virus se multiplique en el pulmón o en la ausencia de inmunidad de las mucosas y si hay títulos altos de anticuerpos de IgG en el suero, ocurre la trasudación hacia el sitio local y la acción recíproca de los anticuerpos IgG del suero y el antígeno en el pulmón produce una reacción de hipersensibilidad de tipo Arthur.

La actividad de antitoxina con ciertos microorganismos que actúan fundamentalmente por medio de exotoxinas secretantes, la presencia de anticuerpos locales de tipo antitoxina contribuye en forma significativa a la protección -

contra la enfermedad.

La actividad antibacteriana, hasta hace poco, la función del sistema secretorio en las infecciones bacterianas había sido difícil de demostrar experimentalmente debido a la falta de un mecanismo efector de IgA para la destrucción bacteriana, como la opsonización y la fijación del complemento.

Hace más de una década, los estudios en los voluntarios humanos y en animales inmunizados por la vía bucal con vibriones coléricos muertos, sugirieron que la inmunidad con el cólera está mediada en gran parte por coproanticuerpos. Mas recientemente se demostró que la adherencia de *Vibrio cholerae* in vivo a las paredes de las asas intestinales de los conejos eran notablemente disminuida por la inmunización previa o por la presencia de coproanticuerpos específicos del cólera.

Esencial para la colonización bacteriana de las mucosas es el requerimiento de que las bacterias se adhieran selectivamente a las superficies epiteliales. La selectividad de la adherencia se ejemplifica en el patrón de colonización de ciertas especies bacterianas.

Los antígenos de superficie de las bacterias influyen en su adherencia a las superficies mucosas, y de este modo afectan directamente a la colonización.

En oposición a la adherencia de las bacterias a las superficies mucosas están los factores relacionados con la acción amplia de limpiar a estas membranas, es decir, las secreciones mucosas, el movimiento de los cilios de las células epiteliales en la tráquea, la motilidad del aparato digestivo y la peristalsis del intestino, el rápido flujo de los líquidos y la descamación epitelial. Los anticuerpos IgA aumentan estos efectos al unirse a las glucoproteínas que son definitivas para la adherencia a la superficie de la bacteria, de modo que inhiben la adherencia y la colonización.

La IgA aislada del líquido parotideo inhibe específicamente la adherencia de las cepas de estreptococos a las células epiteliales de la boca humana, pero sólo a las cepas contra las cuales presenta actividad de anticuerpo.

La formación de placas de sarro sobre los dientes parece ser un requisito para la producción de caries. Ciertos tipos de estreptococos mutans son cariogénicos y producen polímeros del dextrán a partir de la sacarosa. Estos polímeros capacitan al estreptococo mutans para adherirse y colonizar las superficies lisas de los dientes, requerimiento necesario para la formación de placas y caries. Los anticuerpos dirigidos contra el estreptococo mutans inhiben la adherencia de estos microorganismos a las superficies lisas, independiente

mente de la lisis de la bacteria. Con ciertos anticuerpos, mas que bloquear en forma directa a las estructuras superficiales que intervienen en la adherencia, la inhibición de ésta va en relación con la inhibición de la síntesis del polisacárido dextran asociado a la célula por la enzima bacteriana glucosil transferasa. Se requieren dextranos de peso molecular elevado para su adherencia a la superficie del diente.

En la lisis y muerte de las bacterias interviene la fijación del complemento. Pero la IgA no realiza este proceso por la vía clásica, como lo hacen la IgG o la IgM. Sin embargo, la IgA tiene la capacidad de activar el complemento por vía alternativa. Aunque en las secreciones pulmonares se han encontrado cantidades muy pequeñas de componentes de la vía clásica y de la vía alternativa, aún no se sabe si están presentes en cantidad suficiente para ser biológicamente significativas. De este modo, aún esta sin respuesta el problema de la relevancia biológica de la activación del complemento por la IgA.

La capacidad de los fagocitos para captar materia particulada se incrementa en presencia del anticuerpo específico, con el complemento o sin él. Aunque los anticuerpos de la IgA separados pueden combinarse y reaccionar a las bacterias in vivo, las pruebas de que esto produce un incremento en la fagocitosis no son concluyentes. Algunos informes le atribuyen propiedades opsonizantes a la IgA cuando se dirige contra ciertas bacterias o eritrocitos, pero la mayor parte de las investigaciones realizadas cuidadosamente con preparaciones de IgA muy purificadas no han demostrado la actividad de opsonina en la IgA. No se ha establecido con precisión si la IgA puede regular la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos. La inhibición de la absorción de antígenos no viables por la mucosa gastrointestinal. Se sabe que los adultos de muchas especies de mamíferos absorben cantidades pequeñas, pero significativas, de antígenos macromoleculares a través de las células epiteliales de las mucosas. Las técnicas recientes como la de saco invertido del intestino han demostrado que la inmunización por vía bucal con antígenos proteicos inhibe específicamente la captación de la proteína inmunizante, pero no la de un antígeno no relacionado. En el intestino de la rata, la absorción de la albúmina bovina o de peroxidasa de rabano se encontró disminuida si había existido inmunización previa con el antígeno correspondiente. Así, las reacciones inmunitarias locales pueden proporcionar un mecanismo de control para la absorción intestinal de las macromoléculas intactas. Se ha postulado, pero no se ha demostrado, que la disminución de la absorción esta mediada por anticuerpos --

secretados. Esto protegería al microorganismo contra antígenos nocivos por formación de complejos no absorbibles, que serían degradados por enzimas proteolíticas sobre la superficie del intestino. Aún no se sabe si operan mecanismos similares en la absorción de antígenos inhalados a través de la mucosa respiratoria, pero hay datos iniciales de que este puede ser el caso. Las consecuencias de que la deficiencia de IgA se observan en los pacientes con esta deficiencia selectiva. La mayoría tiene infecciones recurrentes y muestran títulos elevados de anticuerpos, contra antígenos de la leche y los alimentos. - Esto se debe a que sus aparatos gastrointestinales son permeables y permiten la absorción de antígenos que van a activar la producción de anticuerpos séricos de las clases IgG e IgM.

La inmunidad mediada por células en las superficies secretorias es una unidad, tan importante en la protección contra ciertas infecciones virales y bacterianas para el reñano de los homínidos y la inmunidad tumoral. Las células T y los macrófagos participan en las reacciones mediadas por células y han sido hallados en gran cantidad en la lámina propia de los sitios secretorios. Después de la inmunización nasal de cobayos con gamma globulina humana dinitrofenilada o con virus de la influenza, han mostrado que los linfocitos que se obtienen por lavado bronquial de los conductos respiratorios de estos animales inhiben la emigración de los macrófagos en presencia de antígenos específicos, en tanto que los que se obtienen de animales inmunizados por vía parenteral muestran una actividad mucho menor. Por lo tanto, dependiendo de la vía de inmunización, puede haber inmunidad local, mediada por células con el aparato respiratorio independientemente de la que se encuentra en forma generalizada.

La tolerancia oral: Las placas de peyer contienen células T capaces de funcionar como coadyuvantes específicos de clase de la IgA, así como células T que son sensibles a los antígenos en la reacción de linfocitos mixtos. Además, los animales a los que se ha dado antígeno por vía oral desarrollan células T supresoras para IgG e IgM que pueden derivar de las placas de peyer y que son específicas para antígeno. De este modo, la inmunización entérica puede inducir un estado de no reactividad específica del antígeno que dura un tiempo variable, dependiendo de la dosis y el tipo de antígeno administrado.

COMPLEMENTO

El sistema del complemento consta de trece proteínas que forman aproximadamente el 10% de la globulina sérica total. Al ser activadas estas proteínas reaccionan en formas de cascadas, generando una variedad de sustancias biológicamente activas que terminan con la lisis de las células marcadas por los anticuerpos. Parece ser que cada paso en la secuencia del complemento es afectado por inhibidores que se encuentran en el suero.

La cascada del complemento puede ser activada por una gran variedad de -- sustancias, las más importantes de las cuales, es el complejo inmune o la inmunoglobulina agregada. Existen dos vías independientes de activación. En la vía directa, sustancias tales como complejos inmunes conteniendo IgG o IgM, ciertas inmunoglobulinas agregadas, plasmina, calicreína y tripsina, reaccionan con el primer componente del complemento, (C1) para activar todas las series de reacciones. La vía alterna es activada por el desdoblamiento del C3, por la exposición de los lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas), cimbana (pared celular de levaduras), a ciertas inmunoglobulinas agregadas, plasmina o tripsina, en la participación de los papeles previos en la activación. Otras vías alternativas incluyen el desdoblamiento de C3 por la properdina y la descomposición del C5, por la tripsina o enzimas de lisozimas. La vía de la properdina no es bien conocida aunque parece estar formada con un mínimo de tres proteínas. El veneno de cobra, una sustancia empleada en ocasiones experimentales a veces para hacer a los animales deficientes en complemento, quizá opera a través de la vía de la properdina. Aunque los complejos inmunes conteniendo IgA, IgE e IgG4 no pueden fijar al complemento por vía directa, los agregados de estas -- inmunoglobulinas lo pueden hacer por vía directa.

El sistema del complemento, que puede considerarse como un amplificador y efector del sistema inmune, parece participar en la reacción del huésped a las lesiones y agresiones de todo tipo. El tercer componente del complemento (C3) desempeña un papel importante en el proceso de amplificación una vez que se ha formado un sólo complejo enzimáticamente activo de C4 y C2, un gran número de moléculas de C3 pueden ser desdobladas. Además, tanto C3 como C5 pueden ser desdobladas por vía indirecta así como por la vía directa. Así, pueden derivarse cientos de moléculas efectoras potentes que incluyen una gran variedad de hechos biológicos tales como quimiotaxis de leucocitos, así como una elevada fagocitosis de una sola molécula de anticuerpo presente en un complejo inmune y

a la vez ser capaces de activar el complemento, además, de la activación del complemento da como resultado la lisis de células macrófagos por los anticuerpos, un fenómeno que no se presenta con el anticuerpo por sí sólo.

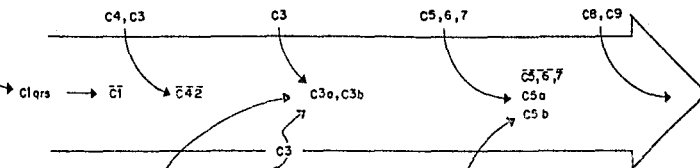
Las reacciones principales que han sido atribuidas a la activación del complemento incluyen anafilaxis, adherencia inmune y opsonización causando fagocitosis y lisis bacteriana. De hecho son iniciados por moléculas biológicamente activas producidas durante la secuencia de la reacción del complemento.

La activación del complemento se encuentra íntimamente ligada a todos los otros participantes en la reacción del huésped a las lesiones.

PASO DIRECTO O CLASICO

SECUENCIA DEL COMPLEMENTO

COMPLEJO INMUNE
 IgG-1,2,3 IgM AGREGADO
 PLASMINA
 CALICREINA
 TRIPSINA



PASO ALTERNO
 O FIJO

PROPERDINA
 VENENO DE COBRA

LIPOPOLISACARIDO CIMOSAN
 IgG4, IgA, IgE AGREGADO
 PLASMINA TRIPSINA

ENZIMAS LISOSOMICAS
 TRIPSINA

LIBRO: SCHLUGUER SAUL, ENFERMEDAD
 PERIODONTAL, 3ª EDICION, EDITORIAL
 CECSA, MEXICO 1984.

ACTIVIDADES PRINCIPALES DEL COMPLEMENTO ACTIVADO (C) PROTEINAS Y SUS FRAGMENTOS

ACTIVIDAD	PROTEINA C O FRAGMENTOS
ANAFILOTOXINA; LIBERACION DE HISTAMINA DE CELULAS CEDADAS Y AUMENTO EN LA PERMEABILIDAD CAPILAR.	3a ; 5a
ACTIVACION DE LINFOCITOS B	3b
QUIMIOCTAXIS: ATRAE A LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES	5a ; 5b; 6; 7
ADHERENCIA INMUNE Y OPSONIZACION; ADHERENCIA DE COMPLEJOS Ab-Ag-C A LEUCOCITOS, PLAQUETAS, etc; AUMENTANDO SU SUSCEPTIBILIDAD A LA FAGOCITOSIS POR LEUCOCITOS Y MACROFAGOS.	3b ; 5b
DAÑOS A LAS MEMBRANAS: LISIS DE ERITROCITOS; PERMEABILIDAD EN LAS MEMBRANAS PLASMATICAS DE CELULAS NUCLEADAS; LISIS DE BACTERIAS Y GRAMNEGATIVAS.	8 ; 9

MECANISMO DE ACCION DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento es el mediador humoral primario de las reacciones antígeno anticuerpo. Consiste de cuando menos 20 proteínas plasmáticas químicas e inmunológicamente distintas, capaces de actuar de manera recíproca una con otra, con el anticuerpo y con las membranas celulares. Después de la activación del sistema, estas interacciones conducen a la generación de una actividad biológica que oscila desde la lisis de una variedad de diferentes clases de células, bacterias y virus, hasta la mediación directa de los procesos inflamatorios. Además, el complemento está capacitado para resaltar otros sistemas efectores humorales y celulares y conseguir la participación de ellos, induciendo la liberación de histamina de las células cebadas, la emigración dirigida de los leucocitos, la fagocitosis y la liberación de los constituyentes lisosómicos de los fagocitos.

Las proteínas individuales de este sistema se encuentran normalmente en la circulación como moléculas precursoras inactivas. En conjunto, ellas comprenden alrededor del 15% de la fracción globulínica del plasma. Las moléculas precursoras nativas se designan con símbolos numéricos: C1, C2, C3, etc.; o, en el caso de ciertos componentes, por símbolos o nombres tribales: Pro-perdina, factor B, factor D, etc. Cada componente debe ser activado sucesivamente en condiciones apropiadas para que progrese una reacción del complemento. Por lo tanto, la activación no constituye un evento único, sino más bien un proceso dinámico que permite a las proteínas volver a miembros de un sistema funcional integrado en el cual actúan recíprocamente. Las enzimas del complemento, formadas durante un proceso de activación, se designan por una barra horizontal, colocada sobre el símbolo del componente; por ejemplo, C3 $\bar{5}$. Un estado biológicamente activo de algún componente no enzimático también puede ser identificado por una barra horizontal colocada sobre el número del componente; por ejemplo, C5 $\bar{5}$, 6 $\bar{7}$. Los fragmentos de los componentes que se originan a partir del desdoblamiento enzimático son denotados por letras que siguen a la designación empleada para el componente, por ejemplo; C4 α , C4 β .

Hay dos mecanismos paralelos, o vías, pero totalmente independientes que conducen a la activación de la porción terminal, biológicamente importante, de la serie de reacciones del complemento.

Estos mecanismos de activación denominados las vías clásica y alternativa o de la pro-perdina, respectivamente, son desencadenados por sustancias diferentes.

ACTIVACION DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

	CLASICA	ALTERNATIVA
INMUNOLOGICA	IgG, IgM	IgA, IgG
NO INMUNOLOGICA	ENZIMAS COMO LA TRIPSINA	ENZIMAS COMO LA TRIPSINA
	DNA	LIPOPOLISACARIDOS
	PROTEINAS ESTAFILOCOCCICAS A	POLISACARIDOS VEGETALES Y BACTERIANOS
	PROTEINA REACTINA C	FACTORES DEL VENENO DE COBRA

-09-

Libro; Daniel P. Stiles, H. Hugh Fudenberg, John D. Stobo, J. Vivian Wells;
 INMUNOLOGIA BASICA Y CLINICA; 5ª Edición; Editorial El Manual Moderno
 México 1985.

Cada una consta de diversas reacciones. Las dos vías de activación convergen en el punto medio del sistema del complemento y el resto de la serie de reacciones, que implican las reacciones C5 hasta C9, es común para ambas vías. La porción terminal de la serie de reacciones del complemento puede ser también activada de manera directa por ciertas enzimas séricas y celulares no pertenecientes a C1, sin la participación de los factores reaccionantes iniciales. Entre las enzimas semejantes de la tripsina, capaces de activar la etapa C5 de la reacción, están las enzimas fibrinolíticas plasmina y ciertas enzimas lisosómicas.

ACTIVACION POR VIA CLASICA DEL COMPLEMENTO .

La vía clásica puede ser activada por complejos antígeno-anticuerpo o inmunoglobulinas agregadas. Las inmunoglobulinas humanas pertenecientes a las subclases IgG1, IgG2 e IgG3 y a la clase de IgM son capaces de iniciar la vía clásica, mientras que la subclase IgG4 y las clases IgA, IgD e IgE son inactivas al respecto. Entre las subclases de IgG, la IgG3 es la más activa, seguida por la IgG1 e IgG2. La activación inmunológica ocurre a través de la combinación del primer componente del complemento (C1) con un sitio localizado en la región Fc de la molécula de IgG o de IgM.

La vía clásica puede tener también activación no inmunológica por un número de sustancias químicamente diversas, incluyendo el DNA, la proteína reactiva C y ciertas membranas celulares y emáticas semejantes a la tripsina. La activación ocurre por combinación directa del C1 con estas sustancias o en el caso de las enzimas como la enzima fibrinolítica plasmina, por ataque proteolítico directo sobre la molécula de C1.

La vía clásica comprende los pasos de reacción de los componentes primero (C1), del complemento. La vía puede subdividirse en dos unidades funcionales: la primera es activación del primer componente C1 y la segunda la generación de dos enzimas relacionadas con el complejo del complemento, C4b, Pa y C4b, 2a 3b.

Las etapas que intervienen en la activación de C1 después de la unión del agente activante o ataque proteolítico constituyen la primera unidad funcional de la vía clásica del complemento. El C1 se compone de tres moléculas proteicas distintas denominadas C1q, C1r y C1s, que son mantenidas como unidad por un enlace dependiente del calcio. Este se encuentra en la circulación con una firme macromolécula C1q-C1r-C1s y las subunidades individuales solo se encuen-

tran en situaciones patológicas. No obstante C1 puede ser disociado y reasociado con facilidad por eliminación y reposición de los iones de calcio. El C1q tiene un peso molecular de 460, 000; electroforéticamente es una de las proteínas más catiónicas del suero humano. Es una proteína singular, ya que su estructura es químicamente muy semejante a la de la colágena o de la membrana basal. A semejanza de la colágena, tiene grandes cantidades de glicina y de los aminoácidos hidroxilados, hidroxiprolina e hidroxilisina y un contenido importante de carbohidratos constituidos en gran parte por residuos de glucosa y galactosa pegados en forma de unidades de disacáridos, al radical hidroxilo de la hidroxilisina. También contienen un total de 18 cadenas polipeptídicas de 3 tipos distintos que están organizadas en una estructura, visualizada mediante la microscopía electrónica, consisten en seis porciones globulares periféricas conectadas por tiras fibrilares a una estructura central. Las cadenas polipeptídicas de la porción semejante a la colágena de cada una de las seis subunidades forman, con toda verosimilitud, una hélice triple. La molécula de C1q porta los sitios que permiten que la molécula C1 se fije a la región Fc de las moléculas de IgG e IgM y es capaz de combinarse con seis moléculas de IgG. Los sitios de combinación de IgG e IgM parecen estar asociados con las subunidades globulares periféricas de la molécula de C1q.

El C1r es una beta globulina con un peso molecular de 130, 000. Después de la fijación de C1 a los activadores a través de C1q, se forma (Ac) C1 y C1r adquiere la capacidad para activar enzimáticamente a C1s. Se requieren la integridad de la macromolécula de C1 y los iones de calcio para este proceso.

El C1s es una alfa globulina con peso molecular de 87, 000. Después de la ruptura de un solo enlace peptídico en la molécula de C1s por C1r, C1s adquiere actividad enzimática proteolítica. La enzima generada de novo es del tipo de la serinoproteasa y, por lo tanto, es inhibida por análogos del diisopropil-fluorofosfato. En el sitio enzimático está localizado en la cadena más pequeña de las dos cadenas productoras por la activación proteolítica de las moléculas; estas cadenas están ligadas entre sí mediante puentes disulfuro. Al generarse la enzima C1s, la fase inicial de la vía clásica del complemento queda completa y los reactivos iniciales incluyendo el antígeno, el anticuerpo, C1q y C1r ya no son necesarios para el progreso de la reacción del complemento.

El C1s activado en C1 media la fase siguiente de la reacción del complemento: la formación de la enzima clave del complemento (Ac) C3b, 2a en la superficie del activador. El (Ac) C3b, 2a se forma de los fragmentos más grandes de

C4 y C2.

El C4 es una beta 1-globulina con peso molecular de 206,000 y C2 es una beta 1-globulina con un peso molecular 117,000. La formación de este complejo bimolecular de C2 y C4 ocurre después de que ambas moléculas han sido desdobladas por C1_s o C1. En el caso de C4, C1 rompe un solo enlace peptídico localizado en la cadena más grande de las tres cadenas polipeptídicas de esta molécula, la cadena alfa. Esta reacción conduce a la formación o generación de un sitio lábil de fijación en el fragmento mayor de C4, C4b, el cual lo capacita para unirse a los activadores por un período breve después de su generación recientemente, se ha demostrado que la cadena alfa de C4 al igual que las de C3 como se vera adelante, contienen un enlace triéster interno del cual no tienen antecedentes, formado entre un residuo glutámico y un histidíno. Es probable, en analogía a C3, que la ruptura de la cadena alfa mediada por C1 sea seguida de la hidrólisis inducida por la tensión del enlace triéster. Esto podría permitir al grupo reactivo acilo del residuo glutámico formar el enlace covalente con un hidroxilo reactivo o un grupo amino sobre la superficie del activador. El C4a pequeño y soluble, producido porque C1 rompe a C4, -- tiene actividad biológica. La ruptura de C2 por C1 también generó un sitio lábil de fijación en el segmento más grande de C2, C2a, cuya composición química es desconocida, el cual le permite fijarse a C4b. También se requieren iones de magnesio para la formación del complejo C4b2a. El peso molecular de C4b2a es de 280,000. La formación de C4b2a no es de un proceso eficiente; la mayoría de las moléculas de C2 y C4 en esta reacción pierden sus sitios lábiles de fijación, antes de lograr la unión con las membranas o entre sí y se difunden como productos inactivos de reacción.

El C4b2a es una enzima proteolítica que asume el papel de continuar una reacción progresiva del complemento y los componentes que reaccionan al principio ya no son requeridos después de que ha sido formada. También llamada convertasa de C3 desdobra y por ello activa el siguiente componente reactivo de la serie C3. El sitio enzimático reside en la fracción C2 del complejo.

El C3 es un sustrato de C4b2a es una beta 1-globulina con un peso molecular de 185,000. Es desdoblado en un sólo sitio localizado cerca del amino-terminal de la cadena mayor alfa de la molécula. El más pequeño de los dos fragmentos resultantes, C3a, es un péptido biológicamente potente, que será descrito más adelante. Un sitio de enlace lábil es generado en el fragmento --

mayor, C3b, lo cual permite a esa molécula insertarse en las membranas en sitios cercanos, pero distintos, de aquellos utilizados por el anticuerpo y C4b, 2a. La naturaleza química del sitio lábil de fijación se ha definido recientemente. Se sabe que C3 contiene la secuencia de aminoácidos -cis-gli-glu-glu- con los residuos cis y el segundo glu unidos por un enlace triéster. Con la fragmentación de C3 en C3a y en C3b, aparentemente el triéster se hidrolisa por la tensión o esfuerzo y el grupo reactivo acilo del residuo glutámico forma un enlace covalente con un grupo reactivo, hidroxilo o amino sobre la superficie del activador. Una elevada porción de las moléculas de C3 son fragmentadas y no logran fijarse. Tomando en cuenta todas las posibilidades, estos fracasos representan moléculas en las cuales el grupo acilo del residuo glutámico ha reaccionado con el agua.

La inserción de C3b en membranas de la vecindad de las moléculas de C4b-2a conduce a la generación de la última enzima de la vía clásica, C4b, 2a, 3b. Esta enzima tiene a C5, una beta 1-globulina con un peso molecular de 180,000, como sustrato natural.

La vía clásica del complemento consiste, en una serie de acciones recíprocas enzima-sustrato y proteína-proteína que conducen a la formación sucesiva de diversas enzimas del complemento. Se debe hacer hincapié en que las reacciones involucradas son altamente específicas y que no han sido halladas otras moléculas que puedan substituir a los componentes requeridos del complemento.

ACTIVACION DEL COMPLEMENTO POR VIA ALTERNATIVA

La vía alternativa del complemento o vía de la properdina puede ser activada inmunológicamente por la IgA humana y también por algunas moléculas de IgG del hombre. La vía también puede ser iniciada por estímulos no inmunológicos como ciertos polisacáridos complejos, lipopolisacáridos y enzimas semejantes a la tripsina.

La vía alternativa fue originalmente descrita como el sistema de la properdina, un grupo de proteínas involucradas en la resistencia a la infección, sistema que era semejante al complemento, pero diferente de él. Se encontró que el sistema de la properdina, interviene en la destrucción de ciertas bacterias, en la neutralización de algunos virus y en la lisis de los eritrocitos de enfermos con hemoglobinuria paroxística nocturna. El sistema no parecía requerir de anticuerpos específicos. Varios de los factores involucrados en el sistema fueron identificados y aislados en un estado parcialmente puri-

ficado. Estos incluyen la properdina, el factor A, una proteína de alto peso molecular semejante a ciertas propiedades de C4 que era destruida por el tratamiento del suero con hidracina, y una sustancia termolábil (factor B) que era semejante a C2, pero distinta de él. Las investigaciones indican que la recientemente identificada vía alternativa de la activación del complemento es, de hecho, idéntica al sistema de la properdina descrita anteriormente. -- La properdina fue aislada y se halló que era una glucoproteína con un peso molecular de 224,000 teniendo la movilidad electroforética de una gama 2-globulina. El factor A ha sido identificado como C3. El factor B tiene varios sinónimos como resultado de su intervención en diversos sistemas, subsiguientemente se demostró que eran actividades diferentes de la vía alternativa en una beta 2-globulina con un peso molecular de 95,000. Las otras proteínas de la vía son el factor D, una alfa globulina con peso molecular de 25,000 y factores I y II, Beta-globulina con peso molecular de 88,000 y 150,000 respectivamente.

La activación de la vía alternativa se realiza de manera diferente a la de la vía clásica. Un requerimiento inicial para la activación es la presencia de C3b, el cual es en sí duda generado en forma continua en cantidades pequeñas en la circulación. Esta activación se produce muy probablemente después de la ya descrita ruptura inducida por agua del enlace triéster en C3, -- formando así C3, el cual reacciona con los factores B y D para generar una enzima de fase líquida capaz de fragmentar a C3 en C3a y C3b. También es posible que C3 en la circulación sea fragmentado por un complejo laxo del C3 nativo y el factor B, una enzima de los sistemas de coagulación y fibrinolítico -- o enzima tisular. En tanto que la mayor parte del C3b de nueva síntesis permanece en la fase líquida, cierta cantidad se fija a diversas superficies celulares. En cualquier caso, este C3b es inactivado con rapidez por las proteínas de control, es decir, los factores I y II que lo degradan. Esta condición de equilibrio con la producción continua de bajo grado del C3 acoplada con la rápida inactivación del C3b recientemente formado se modifica notablemente -- por la activación de la introducción de activadores particulados de la vía alternativa, como polisacáridos insolubles y ciertas células, que otras células y tejidos expuestos al plasma, algunos de los factores C3b, que están sintetizándose continuamente se depositan en la superficie del activador. No obstante, el C3b depositado sobre los activadores, en comparación con los no-activadores, es protegido de la destrucción que realizan los factores I y II. --

Este C3b protegido, unido a la membrana, interactúa con los factores B y D y forma una enzima denominada C3b, Bb. Esta enzima unida a la superficie es capaz de fragmentar cantidades muy grandes de C3. Un volumen considerable de este -- C3b recientemente sintetizado llega a la superficie del activador, interactúa con los factores B y D adicionales y forman más C3b, Bb. Así, en esta etapa -- hay un mecanismo de retroalimentación positivo que amplía el estímulo inicial y conduce a un aumento en la destrucción de C3. Además, las moléculas de la enzima C3b, Bb se hacen funcionalmente más eficaces en presencia de properdina, - la cual se fija al complejo y lo estabiliza durante la disminución de la disociación espontánea el factor Bb. El sistema de ampliación clásico en conjunto con la superficie protectora crucial representa la explicación de los eventos de la activación de la vía alterna.

Muchas de las moléculas de C3b sintetizadas por las enzimas unidas en la superficie C3b, Bb o C3b, P, Bb se fijan a la superficie de la partícula activadora y el estrecho contacto con estas enzimas. Este conduce a la formación de -- las enzimas modificadas C3b, Bb o C3b, P, Bb, las cuales son capaces de desdoblarse a C5 y de iniciar el mecanismo de ataque a la membrana. El sitio catalítico de estas enzimas reside en la porción del factor D.

La vía alternativa también puede ser activada por una proteína aislada de veneno de cobra. Al parecer esta proteína representa en C3b de la cobra. Esta sustancia ha sido usada extensamente para disparar la actividad del complejo in vivo con la finalidad de estudiar su función biológica. Esta proteína, - el factor de veneno de cobra, forma un complejo firme con el factor B en presencia de los iones de magnesio. El factor B, levemente alterado por la incorporación en el complejo, es susceptible de ser desdoblado y activado por el -- factor D. Así se genera una enzima desdoblante de C3.

Un miembro patológico de esta vía, el factor nefrítico C3. (C3NeF), es hallado en la circulación de algunos enfermos con nefritis mesangio capilar hipocomplementémica. Esta proteína forma una fase líquida, la enzima convertidora de C3, junto con el C3 nativo de los factores B y D. Es un autoanticuerpo dirigido contra el complejo C3b, Bb de la vía alternativa.

Hay numerosas analogías entre las propiedades físico-químicas de los factores de las vías clásica y alternativa y los mecanismos de activación de estas proteínas. El C3b es semejante al factor D pues ambas son estereoisómeros. Este desdobla C4 y C2 y el mayor fragmento de cada uno queda incorporado en -- una nueva enzima en presencia de magnesio. El factor E desdobla el factor B, -

una molécula muy semejante en propiedades físico-químicas a C2, en presencia de otra proteína C3b, que es semejante desde el punto de vista de sus propiedades físico-químicas a C4b y, por lo tanto, regula la formación de una enzima proteolítica dependiente del magnesio. Estas enzimas semejantes, que forman un complejo, rompen el mismo enlace peptídico en C3. En cada caso, el nuevo C3b--modula la actividad del complejo enzimático, permitiéndole desdoblarse a C5.

REACCIONES DE C5 A C9 Y MECANISMO DE ATAQUE A LA MEMBRANA.

La porción terminal de la serie de factores del complemento es denominada el sistema de ataques a la membrana ya que C5b-9 se deben fijar a ella con el fin de que ocurran cambios o daños en la membrana. Después de la activación, esta porción de la serie de factores del complemento pueden insertarse en la superficie de una célula que porta la enzima activante de las vías clásica o alternativa o puede ligarse a la membrana que no porte ninguno de los componentes del complemento que previamente hubiera reaccionado. El último constituye un ejemplo de lisis de células espectadoras.

El mecanismo de ataque del complemento es iniciado con el desdoblamiento de C5 por C3b, C2a, C3b, C3b_n, Bb, C3b_n, F, Bb o de ciertas enzimas como la plasmina. La reacción de activación da por resultado la generación de un pequeño péptido biológicamente activo, el C5a, y un fragmento mayor, el C5b (PM respectivamente 17,000, 163,000). El C5b tiene capacidad para unirse a C6 y a C7, formando así el complejo trimolecular estable C5b,6,7. Este complejo tiene la capacidad transitoria de fijarse a las membranas. Sin embargo, este proceso es modulado por la proteína S, una proteína normal del suero con peso molecular de 80,000. La proteína S sirve como inhibidor natural por fijarse al sitio de unión del complejo C5b,6,7 en la membrana. Las moléculas de C5b,6,7 que interactúan con la proteína S son inactivadas en lo que se refiere a su participación en la citotoxicidad, ya que el complejo SC5b,6,7 es incapaz de adherirse a las membranas. Cada membrana que fija el complejo C5b,6,7 posee un sitio de unión para una molécula de C8 que es una gamma 1-globulina con peso molecular de 153,000. La ruptura de la membrana comienza en esta etapa; sin embargo, el proceso citotóxico es fuertemente acelerado por la adhesión de C9, una alfa globulina con peso molecular de 72,000 a la membrana que ha fijado al complejo tetramolecular C5b,6,7,8. El complejo C5b,6,7,8,9 representa al efecto citotóxico del ensamblaje completo del sistema del complemento.

OPSONIFICACION

Las reacciones de opsonificación se definen como reacciones inmunitarias - que alteran las propiedades de la superficie de los microorganismos patógenos, - de tal manera que los hacen susceptibles a la fagocitosis.

Las opsoninas específicas son anticuerpos dirigidos contra los antígenos - de la superficie de las bacterias, promoviendo la fagocitosis al cubrir a las - células bacterianas. Ciertos componentes del complemento refuerzan notablemente la acción de las opsoninas específicas, aunque los anticuerpos adecuados son en - paces, por sí solos, de ejercer la ligera actividad de opsonificación.

La actividad opsonica de un anticuerpo se analiza in vitro por medio de -- una prueba llamada índice opsonocitofágico, en la cual se compara la fagocito-- sis de las bacterias después de agregar sueros, normal e inmunizados. Las opo-- ninas representan un importante mecanismo de defensa contra las infecciones por neumococos encapsulados. Aunque los antígenos capsulares polisacáridos de estas bacterias no son de por sí tóxicos para el huésped, si actúan como factores de -- virulencia, por que inhiben la fagocitosis de las bacterias cuyas superficies -- cubren,

La función de las opsoninas del suero es la de reaccionar con los microor-- ganismos y volverlos más susceptibles para su ingestión por los fagocitos. La - virulencia de muchos agentes patógenos se relaciona en parte con su capacidad - para evadir la fagocitosis en virtud de ciertos antígenos de superficie. Los -- microorganismos en los cuales los factores superficiales antifagocitarios con - de importancia incluyen estreptococos pneumoniae, estreptococos del grupo beta, - Klebsiella pneumoniae, H. Influenzae, N. Meningitidis, B. Fragilis y algunas -- cepas de P. Aeruginosa; Bacillus an Thuris; N. Gonorrhoeae, puestas de proteínas y de otros factores de superficie. S. Pyogenes capsular y proteína M, esta última uniendo fibrinógenos e impidiendo el acceso de la proteína del complemento a las estructuras de la pared celular y estafilococo aureo.

Van Oss ha postulado que las bacterias no virulentas poseen superficies re-- lativamente hidrófagas que favorecen la fagocitosis en tanto que los mecanismos virulentos se caracterizan por tener factores hidrófilos de superficie que re-- tardan la fagocitosis. En concordancia con este punto de vista, el propósito de la opsonización es el de aumentar la hidrófobicidad al reducir, por consiguie-- nte, la repulsión de las cargas entre microorganismos y neutrófilos pues ambos - están cargados negativamente.

La opsonización de las bacterias puede ocurrir por, cuando reacciona uno de --

3 mecanismos, según se señala mas adelante. Sin embargo ningún esquema simple-- puede resumir los requerimientos opsonicos de cualquier género o especie de microorganismos. Primero, el anticuerpo específico por sí solo (subclase IgG1 e IgG3) puede actuar como opsonina. Este mecanismo ha sido explorado con toda meticulosidad en los estudios donde se han empleado neumococos, en condiciones de abundancia de anticuerpos. Aquí, el anticuerpo anticapsular se combina con los polisacáridos antigénicos de la superficie de neumococo, a través de sitios de combinación del anticuerpo localizado sobre la porción FAB de esta molécula de inmunoglobulina. La porción Fc de la molécula, que resulta crítica para que la inmunoglobulina funcione como una opsonina que libera para adherirse a los sitios receptores sobre la superficie de los fagocitos, completando en esta forma, un puente entre las bacterias y el fagocito.

Segundo, el anticuerpo específico, actuando junto con el complemento a través de la vía clásica C1, C4, C2 puede promover la opsonización microbiana. Aquí una cantidad de IgM o IgG, al parecer insuficiente para opsonizar por sí mismo, puede reaccionar con las bacterias y activar en sucesión progresiva la vía hemolítica del complemento. Los sitios receptores para dos fragmentos del tercer componente del complemento se encuentran en la superficie de fagocitos. El C3 - activado en la superficie bacteriana sirve aparentemente como puente entre la bacteria y el fagocito, pero no basta por sí solo para promover la ingestión. - para que ocurra la fagocitosis, deben participar un gran número de receptores - de C3 o una lincocina que activa el receptor Fc al parecer permitiendo que estos receptores fijos migren y se redistribuyan en la membrana celular.

Tercero, la opsonización puede ser inespecífica a través de una vía alterna del complemento. Aunque el anticuerpo es requerido en forma absoluta para la actividad opsonica mediada por la vía clásica del complemento; la vía alterna - no requiere reciprocidad de antígeno-anticuerpo. En su lugar, esta vía es activada directamente por polisacáridos bacterianos o micóticos que resultan en la fijación de C3, el factor opsonico crucial, a la superficie del microorganismo. La ingestión por los fagocitos esta mediada, por lo tanto, por el receptor celular para el C3 activado.

FUNCIONES DIVERSAS DEL COMPLEMENTO.

Los componentes del sistema del complemento son capaces de:

- a) Estimular la producción de anafilatoxinas
- b) Estimular la adhesión inmunitaria de ciertos microorganismos a las plaquetas y a diversas células ajenas a los fagocitos
- c) Servir de estímulos quimiotácticos para los neutrófilos, haciéndolos -- emigrar hacia los focos de la actividad inmunitaria.

CAPITULO V

INTERLUCINAS E INTERPERON

En este capítulo hablaremos acerca de diversas citocinas que amplifican - las ramas aferente y eferente de la respuesta inmunológica, es decir, interlucina-1, interlucina-2 e interferones. Estas citocinas, que actúan en secuencia sirven como señales secundarias endógenas, que junto con los antígenos, amplifican con rapidez los mecanismos de defensa locales y sistémicos del huésped que incluye macrófagos, linfocitos y otros tipos de células.

INTERLUCINA-1

En 1972, se descubrió que un factor activador de linfocitos (FAL), producido por cultivo de células sanguíneas periféricas humanas adherentes de esplenocitos murinos, era mitógeno para los timocitos murinos pero no para los linfocitos inmunocompetentes. Sin embargo, el FAL humano también mejoró en forma sinérgica la respuesta proliferativa de los esplenocitos murinos y los timocitos a estímulantes de lectina politelonal como concanavalina A y fitohemaglutinina (PHA). En la actualidad, el FAL aún se define por su origen no linfocítico y su capacidad para mejorar la incorporación 3H-timidina por timocitos murinos cultivados estimulados con dosis subóptimas de lectina durante dos o tres días. El FAL, que es un derivado de macrófagos y monocitos resultó muy interesante para los inmunólogos, porque aumentaba el número de linfocitos inmunocompetentes.

En 1974, se publicó que los monocitos humanos cultivados también secretan el factor activador de células B (FAB) que estimula la producción de anticuerpos de esplenocitos murinos con agotamiento de células T. Algunos análisis sucesivos han demostrado que las propiedades biomédicas de FAL y FAB, son parecidas y semejan diversas actividades de los macrófagos identificadas con variaciones acrónicas. En 1979 se le dió a estos factores el término más general de interlucina-1 (IL-1). Ya que aún no se establece la secuencia ni la clona de IL-1, cabe resaltar que todavía hay que establecer si IL-1 es una molécula o una familia de moléculas muy relacionadas.

REGULACION DE LA PRODUCCION Y LIBERACION DE LA INTERLUCINA-1

Hay un gran número de estímulantes que inducen la producción de IL-1 por los macrófagos a través de mecanismos directos o indirectos. Los macrófagos pueden ser estimulados para aumentar la producción de IL-1 en forma directa --

mediante reactivos fragmentados como sílice, o adyuvantes, como lipopolisacárido bacteriano (LPS) o miramidipéptido (MDP). en forma alternativa, los agentes que activan linfocitos puedan mejorar indirectamente la producción de IL-1, por los macrófagos mediante un mecanismo de contacto celular genéticamente restringido dependiente de la producción de linfocinas como factores estimulantes de colonias (FEC), o interferon (IFN) que estimulan macrófagos.

La naturaleza del estimulante determina si la IL-1 se produce y se acumula en la célula, o si se secreta extracelularmente. Como consecuencia, agentes como las partículas de latex, los lipopolisacáridos y el zimosán estimulan el incremento de los valores intracelulares y extracelulares de IL-1, en tanto que las partículas de sílice y el acetato de miristato forbol (AMF) estimulan principalmente el aumento de IL-1 en los sobrenadantes de tejidos de cultivos. Aunno se aclaran los factores que regulan la secreción de IL-1, pero el daño celular puede ser una causa del aumento de la liberación de IL-1. Más aún, aunque todos los estudios in vitro de las actividades de IL-1 sobrenadante ha hecho pensar que IL-1 es una señal intercelular, el transporte de IL-1 mediado por contacto celular en los papeles fisiológicos intracelulares aún son posibles mecanismos de acción.

Al contrario de los diversos estimulantes que aumentan la producción de IL-1 por los macrófagos solo unos cuantos agentes son inhibidores a concentraciones farmacológicas. La hidrocortisona entre 10^{-7} a 10^{-5} mol/lit inhibe la producción y los efectos mitógenos de IL-1. Esta acción inhibidora puede contribuir, en parte, a la actividad antiinflamatoria de los glucocorticoides. La producción de IL-1 puede restituirse añadiendo indometacina que no es estimulante en sí pero es probable que inhiba la producción de prostaglandina. De hecho, la adición de prostaglandina E2 (PGE2) interfiere en la producción de IL-2 en respuesta a una dosis óptima de estimulantes.

ACTIVIDAD DE LA IL-1 Y FUNCION DE LINFOCITOS T Y B .

Se supone que la capacidad de la IL-1 para aumentar la proliferación de timocitos estimulados por lectina ayuda al crecimiento de las poblaciones linfocíticas. solo el conjunto menor de timocitos que no muestran el receptor de superficie celular para la aglutinina del mani (PMA negativos), puede responder a la IL-1. Estas células constituyen el subconjunto de timocitos inmunocompetentes resistentes a la cortisona localizados en la médula tímica. Por lo tanto, el subconjunto más inmaduro de timocitos corticales, PMA positivos no reaccionan en absoluto a la IL-1.

La IL-1 es menos eficaz para aumentar la proliferación de linfocitos T periféricos inducida por antígenos o lectina, que de los timocitos medulares. -- Por el contrario, la IL-1 aumenta la producción de linfocinas por linfocitos T periféricos a un grado mayor que la producción por timocitos medulares. Esta también aumenta la producción de factores estimulantes de colonias, IL-2 y factores quimiotácticos, por los linfocitos T, todos los cuales tienen efectos -- biológicos propios.

Para obtener una activación linfocítica detectable se requiere la interacción macrófago-linfocito dependiente del contacto celular y la segunda señal amplificadora de la IL-1.

Se han descrito diversos efectos de la IL-1 sobre las funciones de linfocitos B. Los primeros informes sugirieron que IL-1 promovía en forma directa la producción de anticuerpos por linfocitos B. Más tarde, datos substanciales mostraron que IL-1 podría aumentar en forma indirecta las respuestas de anticuerpos al mejorar las funciones de las células T cooperadoras. Sin embargo, al disponer de más preparaciones purificadas de IL-1 para pruebas, se ha esclarecido que también puede aumentar en forma directa la respuesta linfoproliferativa de B y las producturas de anticuerpos.

ACTIVIDAD DE IL-1 EN LAS CELULAS NO LINFOCITICAS

Recientemente se demostró que IL-1 deriva de macrófagos o de las moléculas muy relacionadas, favorecen el crecimiento y actividades funcionales de casi todos los tipos celulares no linfoides en que se ha probado. Estos efectos pleiotrópicos de IL-1 pueden explicar una gran variedad de las manifestaciones de las reacciones inflamatorias agudas y crónicas como fiebre, elevación de proteínas en fase aguda, fibrosis, resorción de hueso y cartílago, caquexia, leucocitosis, cambios circulantes en las cifras de materiales plasmáticos, aumento de somnolencia e infiltración de leucocitos en los sitios de inflamación.

IDENTIDAD DE IL-1 COMO PIROGENO ENDOGENO

Desde hace tiempo se sabe que los mediadores derivados de los leucocitos llamados pirógenos endógenos se encargan de inducir la producción de prostaglandinas por células cercanas al centro hipotalámico de la fiebre y provocar así fiebre. Para sorpresa de todo mundo en 1979 se informó que los pirógenos endógenos inducen la producción de timocitos y que, por el contrario, IL-1 derivada de los macrófagos inyectada es pirógena. Más aún, los anticuerpos contra pirógenos endógenos inhiben los efectos linfoproliferativos T y B in vitro de IL-1 e IL-1 murina purificada hasta la homogeneidad, induce aún la fiebre.

CELULAS BLANCO Y EFECTOS DE LA IL-1

Las interleucinas 1 tienen diversos efectos en células del cuerpo como son: de tejido conjuntivo, células hipotalámicas, endoteliales, sinoviales, fibroblastos, condrocitos, osteoclastos, células musculares, timocitos, linfocitos T y B, hepatocitos, neutrófilos, monocitos, y células epiteliales. Los efectos de la interleucina 1 sobre estas células lo veremos en el siguiente cuadro:

CELULAS BLANCO	CONSECUENCIAS INMUNOLOGICAS
TIMOCITOS	PROLIFERACION AUMENTADA (MEDIADA POR IL-2)
LINFOCITOS T	PROLIFERACION AUMENTADA (MEDIADA POR IL-2). PRODUCCION DE LINFOCINAS (IL-2, LCR, FACTORES QUIMIOTACTICOS). DIFERENCIACION (FORMACION DE ROSETAS E, ESTABLE Y MAYOR UNION DE ANTIGENOS).
LINFOCITOS B	PROLIFERACION AUMENTADA. DIFERENCIACION --- (MAYOR SECRECION DE ANTICUERPOS Y EXPRESION DE RECEPTORES DE MEMBRANA PARA INMUNOGLOBULINAS).
CELULAS HIPOTALAMICAS	CONSECUENCIAS INFLAMATORIAS. ESTIMULACION DE FIEBRE, INDUCIDA POR PROSTAGLANDINAS .
CELULAS ENDOTELIALES	PRODUCCION DE PROSTAGLANDINAS
CELULAS SINOVIALES	PRODUCCION DE PROSTAGLANDINAS Y COLAGENASA
FIBROBLASTOS	PRODUCCION DE PROSTAGLANDINAS Y COLAGENASA. PROLIFERACION
CONDROCITOS	PRODUCCION DE COLAGENASA

OSTEOCLASTOS	PRODUCCION DE COLAGENASA
CELULAS MUSCULARES	ESTIMULACION DE PROTEOLISIS MEDIADA POR PROSTAGLANDINAS
HEPATOCITOS	ELEVACION DE PROTEINAS DE LA FASE AGUDA (AMIELOIDE SERICO, FIBRINOGENO, PROTEINAS C REACTIVAS, HAPTOGLOBINA, ANTITRIPSINA ALFA, Y CERULOPLASMINA). CAMBIOS EN LOS VALORES PLASMATICOS DE METALES (DISMINUCION DE HIERRO Y ZINC, AUMENTO DEL COBRE).
NEUTROFILOS	LIBERACION DE NEUTROFILOS DE LA MEDULA OSEA. MOVILIZACION QUIMIOTACTICA. LIBERACION DE LISOZIMA Y LACTOFERRINA Y GRANULOS ESPECIFICOS. ESTIMULACION DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y SUS PEROXIDOS Y REDUCCION DEL NITROGENO DE TETRAZOLIO.
MONOCITOS	MOVILIZACION QUIMIOTACTICA
CELULAS EPITELIALES.	PRODUCCION DE COLAGENA TIPO IV

LIBRO: Daniel P. Stiles, H. Hugh Fudenberg, John D. Stobo, J. Vivian Wells;
 INMUNOLOGIA BASICA Y CLINICA; Editorial El Manual Moderno;
 Mexico 1985.

INTERLUCINA-2

Desde los primeros informes de los factores mitógenos en cultivos de leucocitos mezclados, se han descrito muchos de estos factores que se creía se originaban en células T. Por lo general, solo que valoro la actividad biológica de sobrenadantes no fraccionados y los factores se designaron según su valoración usada para detectar las actividades; por ejemplo, factor mitógeno de timocitos (FMT), factor activador de timocitos (FAT), factor asesino auxiliar (FAA), factor estimulantes de timocitos (FET) y factor mitógeno de los linfocitos (FML). Como los diferentes investigadores usaron distintos blancos celulares, es difícil concluir si la actividad descrita por uno es igual a la del otro. Más aún, ya que en todas las pruebas se emplearon poblaciones mixtas de células blanco, es posible que algunas de esas actividades mitógenas se devenga a la presencia de factores liberados por células accesorias o factores mitógenos no relacionados en las células T.

Una vez que se demostró que el crecimiento de la célula T puede activarse en forma selectiva y conservarse en cultivo continuo por el llamado factor de crecimiento de la célula T (FCCT), fue posible desarrollar una valoración cuantitativa específica para el factor mitógeno que origina el crecimiento, de las células T. Con esta prueba se demostró con claridad que la señal mitógena para todos los tipos de células T dependía de una actividad separable de los factores mitógenos derivados de los macrófagos. Puesto que los factores como FCCT, FAT y FET mostraron diversas similitudes bioquímicas, se decidió llamar interlucina-2 (IL-2) a estas linfocinas mitógenas. Desde entonces se ha purificado el factor que origina el crecimiento de células T y establecido la clona del gen que origina su expresión. Basándose en la secuencia de aminoácidos y la estructura genética es posible atribuir la actividad de IL-2 a una proteína aislada.

En la valoración de la IL-2 simplemente se vigila la proliferación de linfocitos clonados dependiente de esta midiendo la incorporación de ³H-Timidina al DNA. Esta valoración puede distinguirse de las tradicionales de la estimación de la proliferación de linfocitos iniciada por antígenos por tres características importantes:

- 1.- Los blancos suelen ser células T citotóxicas en clones pero pueden ser células T de cualquier naturaleza funcional y de cualquier especie.
- 2.- La incorporación de ³H-Timidina se determina después de solo 24 hrs.-

de cultivo.

3.-La muestra en que se analizará la actividad de IL-2 se añade al cultivo en diluciones de \log^2 para calcular las curvas de dosis y respuesta.

El origen celular de la IL-2 en los linfocitos T maduros. Aunque las células aisladas frescas no parecen contener o liberar IL-2 intracelular en forma espontánea diversos estímulos en las células T, como lectinas y antígenos, indican la liberación de IL-2 en las células maduras derivadas del timo. Los timocitos producen solo de 1 a 2 % de la actividad de IL-2 liberada por esplenocitos o timocitos resistentes al cortisol, en tanto que las células linfoides de ratones atímicos desnudos no secretan ni IL-2 activa detectable aún después de la estimulación de lectina.

Para la adquisición de la respuesta IL-2 se necesita una señal inicial proporcionada por la presentación de lectina o antígeno a las células T por las -- accesorias para activar la respuesta IL-2 en las células T. De igual manera, -- los antígenos Ia y un factor aún no identificado llamado factor inductor de los receptores (FIR), también son muy importantes para activar la respuesta IL-2 de los linfocitos.

El desarrollo del estado de respuesta IL-2 es un resultado directo de la aparición de sitios de unión específicos para IL-2 en la membrana de las células T activas, que satisfacen todos los criterios de los factores hormonales:

1.- Tiene una constante de unión de gran afinidad de unos 10^{-12} mol/lit

2.-El enlace se satura en 20min. a 37°C.

3.-Solo IL-2 fría compete especialmente por la unión no así cualquier otro factor u hormona.

4.-La unión tiene especificidad de célula blanco.

Los efectos biológicos de IL-2 se inician a través de la unión con un receptor específico. La observación de que las células T en reposo que no responden a IL-2 carecen de receptores detectables, es compatible con este hecho.

La adición de IL-2 a las células T activadas con háloantígenos purificados es un efecto de la unión de IL-2 y tienen diversos efectos antes del inicio de la liberación. Hay liberación de grandes valores de actividad de interferon inmine (IFN gamma) y aumento de la citotoxicidad en ausencia de la proliferación celular a juzgar por la citometría de flujo y apesar de la inhibición de la síntesis de DNA por mitomicina C. Lo mas probable es que estos efectos sean mediados por la unión de IL-2 al mismo receptor IL-2 que regula la proliferación.--

En consecuencia, estos resultados sugirieron que IL-2 pueda tener funciones independientes de la regulación del crecimiento que se amplificaría entonces -- por la capacidad de IL-2 para expandir considerablemente el fondo común de células productoras de IFN gamma.

INTERFERON

Los interferones (IFN) se han definido como péptidos que ejercen una acción antiviral inespecífica en células homólogas a través de procesos metabólicos celulares que incluyen el RNA y la síntesis de proteínas. En tanto que la actividad biológica original identificada en interferones fueron los efectos antivirales, ahora se sabe que también poseen actividad antiproliferativa e inmunoreveladora potente.

Se han identificado tres clases principales de interferones según sus diferencias antigénicas. Los leucocitos y los linfocitos estimulados por virus y polirribonucleótidos producen principalmente IFN alfa. Se han obtenido 14 clones distintas de genes IFN alfa. Las secuencias predichas de aminoácidos -- de los productos del gen IFN alfa varían hasta en 15 a 30% en sus posiciones.

En IFN beta solo difiere del alfa desde el punto de vista antigénico, y hasta en un 85% en sus secuencias predichas de aminoácidos que varían de las del IFN alfa. Se ha obtenido la clona de un gen IFN beta, el cual, es un producto mayor de fibroblastos estimulados por virus o por el ribonucleótido, -- cuenta con un contenido alto de carbohidratos. Cabe hacer notar que en tanto los leucocitos y los fibroblastos producen principalmente IFN alfa o IFN beta, en forma respectiva, cada tipo de célula también elabora algunos de los otros tipos de interferon. El interferon producido por los linfocitos consiste en una mezcla de IFN alfa e IFN beta, en tanto que los linfocitos granulocitos grandes con actividad asesina natural producen IFN alfa e IFN gamma.

El IFN gamma antes llamado tipo II o interferon inmune, es producido por linfocitos T activados por antígenos o mitógenos y por tanto también es un linfocina. Solo se ha codificado un gen para IFN gamma, que cuenta con un alto contenido de carbohidratos y es una de las proteínas más potentes conocidas en cuanto al número de moléculas necesarias para producir un efecto biológico. Sin embargo, algunas infecciones virales de los linfocitos T originan la producción de IFN alfa más que de IFN gamma.

El interferon se valora por sus efectos biológicos para inhibir la producción de virus a productos virales. Estas valoraciones no son sensibles ni precisas desde el punto de vista estadístico. El desarrollo reciente de anti-

cuerpos monoclonales contra el interferon, debe mejorar su cuantificación a través de valoraciones inmunológicas.

ACCIONES NO INMUNOREGULATORAS DEL INTERFERON

Los principales efectos no inmunoregulatoros del interferon son su inhibición de la replicación viral y de actividades antiproliferativas. Ocurra en una gran variedad de tipos de células in vitro e in vivo y se cree que contribuyen a la defensa del huésped contra infecciones virales y crecimientos tumorales.

El interferon inhibe la proliferación de diferentes células las cuales pueden mostrar distintas sensibilidades a los efectos antiproliferativos del interferon y las células transformadoras no siempre son más sensibles al interferon que las que se encuentran en estado normal. En consecuencia, en tanto que el interferon puede detener el crecimiento tumoral inhibiendo la proliferación de las células tumorales, también pueden participar sus efectos inmunoregulatoros adicionales que estimulan las defensas del huésped contra tumores.

Las múltiples actividades inmunoregulatoras del interferon se comprenden con mayor facilidad observando sus efectos en las células mononucleares encargadas de los procesos de defensa del huésped, estos son: macrófagos, linfocitos T y B, linfocitos granulocitos grandes con actividad asesina natural.

EFFECTOS DEL INTERFERON EN LAS FUNCIONES DE LOS MACROFAGOS.

Dado que los macrófagos tienen numerosas funciones, cualquier comentario sobre los efectos inmunoregulatoros del interferon en estas células es muy complejo. En general, el interferon aumenta la inmunidad, sea mejorando las funciones cooperadoras o disminuyendo las supresoras.

a) FAGO CITOSIS.-Desde hace tiempo se sabe que los macrófagos fagocitan partículas opsonizadas y no opsonizadas, función que ayuda al huésped a eliminar germen patógenos y dañados. En cuanto se refiere a las segundas, el tratamiento in vitro de los macrófagos con preparaciones de interferon, aumenta la fagocitosis del carbono coloidal y *escherichia coli*. El interferon aumenta el número de partículas ingeridas por macrófagos y el número de macrófagos fagocíticos.

b) INACTIVACION DE MACROFAGOS.-Los primeros estudios indicaron que los efectos antitumorales del interferon en diversos sistemas modelo, se debían principalmente a sus acciones en el huésped más que en las células tumorales. Las pruebas sobre la participación de los macrófagos en la lisis de células tumorales.

rales, se obtuvieron a partir de la asociación de macrófagos activados con tumores necróticos en animales con tumores a los que se inyectó interferón. Más aún, la incubación *in vitro* de macrófagos no estimulados con sobrenadantes de cultivo de lectina, células T activadas por antígeno o inductores del interferón, tornó a los macrófagos citotóxicos para líneas de células tumorales *in vitro*.

La actividad de linfocina encontrada en sobrenadantes de cultivos de células activadas con lectina o antígeno, se ha llamado factor activador de los macrófagos (FAM) y se ha hecho todo lo posible por aclarar su relación bioquímica con el interferón. La información actual indica que tanto el interferón que tiene actividad FAM, no todos los FAM son interferón se sugirió que el interferón puede estimular a los macrófagos para que se conviertan en tumoricidas, por la producción coordinada de FAM e IFN gamma por cultivos de linfocitos activados e hibridomas de células T, coelusión de las actividades antiviral tumoricida FAM del interferón por cronotografías de sobrenadantes de cultivos y neutralización de la actividad FAM de sobrenadantes de cultivos por el anticuerpo monoclonal contra el IFN gamma. Se han obtenido pruebas definitivas de esta relación por el aumento de la actividad tumoricida de los macrófagos mediante IFN gamma recombinante.

c) PRODUCCION DE ENZIMAS.- La producción de hidrolasas esterases y proteasas neutras liposólvicas por los macrófagos, confiere al huésped la capacidad de destruir o detoxificar agentes indeseables. La mayor parte de los estudios han señalado los efectos estimulantes del interferón sobre la producción de enzimas por los macrófagos. Los interferones alfa y beta aumentan la producción del activador de plasminógeno de los monocitos y retrasan la pérdida de la producción de peroxidasa por monocitos cultivados, sin embargo, se ha observado una disminución importante de la producción de beta-galactosidasa, beta-glucuronidasa, y N-acetilglucosaminidasa, con el tratamiento prolongado de los monocitos con IFN alfa. Más aún, el IFN, sin purificar, la producción de fosfatasa ácida y de catepsina D por los macrófagos, pero el IFN beta la redujo.

d) EFECTOS SUPRESORES.- Los macrófagos en concentraciones mayores y sujetos a estímulos inflamatorios también tienen efectos supresores sobre las respuestas de las células T, como la proliferación y la producción de linfocinas. Esta supresión se ha atribuido en parte a la elaboración de prostaglandinas y metabolitos de oxígeno por los macrófagos. Estas acciones supresoras de los

macrófagos pueden evitarse tratándolos, con la combinación, de un inhibidor - de la ciclooxigenasa, como la indometacina, y un purificador radical de oxígeno como la catalasa, dos mercaptoetanol o vitamina E. El tratamiento previo - de macrófagos con interferón reduce su capacidad para reducir las respuestas - de las células T, y se acompaña de una disminución coordinada de la produ- - ción de prostaglandinas, anión superóxido y peróxido de hidrógeno por macrófa - gos. Por tanto, el interferón no solo aumenta las funciones que mejoran la in - munidad de los macrófagos sino que también puede disminuir sus efectos inmuno - supresores.

e) PRODUCCION DE MEDIADORES.-En ciertas condiciones experimentales, el in - terferón también puede activar a los macrófagos desde el punto de vista meta - bólico e inducir con rapidez la producción de intermediarios de oxígeno. Esto puede aumentar las actividades inmunitarias microbicidas y tumorocidas de los macrófagos. Es lógico suponer que también se estimulan otras funciones de los macrófagos tratados con interferón, como la secreción de mediadores; sin em - bargo, aún no se aclara este hecho. El IFN gamma aumenta la producción de me - diadores en respuesta a otros estímulos, como la formación de IL-1 inducida - por lipopolisacáridos. Si bien esto sugiere que la existencia de un circuito - generado IL-1---IL-2---IFN---IL-1, esta retroalimentación positiva sigue de - pendiendo de estímulos exógenos. La dependencia de este circuito de interac - ciones entre células y citoquinas en estímulos exógenos, evita las reacciones - inflamatorias excesivas.

f) INICIACION DE RESPUESTAS INMUNITARIAS ESPECIFICAS DE ANTIGENOS.-La ge - neración de respuestas inmunitarias dependientes de células T específicas -- de antígenos, como la producción de anticuerpos y la activación de células T citotóxicas, requiere una serie de interacciones de célula con célula que se inicia con la presentación del antígeno y un antígeno de histocompatibilidad clase II por una célula accesoria a una célula T cooperadora. Informes recien - tes indican que el interferón puede aumentar las respuestas inmunitarias - específicas de antígenos, por lo menos en parte, incrementando la expresión - de la antígeno/DR en algunas células accesorias.

RESPUESTAS DE LOS LINFOCITOS T

Se han desarrollado varios sistemas modelo importantes para investigar - las respuestas inmunitarias mediadas por células T que a su vez se han usado para estudiar los efectos del interferón en la inmunidad celular. El interfe - rón puede aumentar o suprimir la inmunidad por células T según la dosis, ti -

empo de administración y carga genética del receptor. Se ha examinado con mucho cuidado la respuesta de hipersensibilidad tardía (HT) a los eritrocitos de camero. La inyección de interferon, o de sus inductores, antes de la sensibilización con antígeno, redujo en forma importante la respuesta celular -- subsecuente a la administración de prueba de eritrocitos de camero.

Sin embargo si se administra interferon después de sensibilizar con antígeno, se obtiene una mayor respuesta de hipersensibilidad tardía en la prueba. El aumento que produce el interferon en la hipersensibilidad tardía también se observó administrándolo al mismo tiempo que una dosis subóptima o no sensibilizante del antígeno.

Se identificó una tercera variable que influye en el efecto del interferon en las reacciones mediadas por linfocitos T; la producción de linfocina -- estimulada por lectinas mejoró o disminuyó según la dosis del interferon. Estos efectos, en apariencia contradictorios, puede deberse a la acción de diferentes subgrupos de células T o en células T con distintos estados de activación.

MECANISMOS PARA LA MODULACION DE RESPUESTAS DE LAS CELULAS T POR EL INTERFERON

Se han postulado por lo menos dos mecanismos generales para el aumento de las respuestas de las células T por el interferon. Primero, tal como se -- describió, el interferon aumenta la capacidad de las células accesorias necesarias para las respuestas celulares al elevar la expresión Ia/DR en ellas. -- El segundo mecanismo propuesto, implica un efecto directo del interferon en -- las células T. Las células T periféricas humanas incubadas *in vitro* con IFN -- gamma parcialmente purificado expresaron más receptores celulares para IL-2. -- El antisero contra IFN gamma anuló este aumento inducido por IFN gamma par-- cialmente purificado en mitógenos, lo que sugiere que los mitógenos y los antígenos pueden favorecer la proliferación de células T, al menos en parte en -- forma directa, a través de la producción del interferon y mejorando la expresión del receptor para IL-2. Los IFN alfa/beta también pueden incrementarlo -- porque las células esplénicas tratadas con el inductor IFN alfa/beta poli I: -- poli C absorben mayor cantidad que IL-2. Como consecuencia, el aumento de la -- excreción de receptores para IL-2 en la célula T por IFN gamma originaría una mayor expansión de los subgrupos de las células T efectoras y cooperadoras -- ya proliferación depende de IL-2. Este mecanismo explica en parte el efecto -- antiproliferativo mencionado de los anticuerpos anti-IFN gamma en la reacción:

mixta de leucocitos.

INMUNIDAD HUMORAL

Uno de los primeros efectos observados del interferon en el sistema inmunológico, fue la inhibición de las respuestas inmunitarias humorales purinas - in vitro e in vivo por IFN alfa/beta parcialmente purificados. El interferon suprimió la producción de anticuerpos IgM e IgG en las respuestas inmunitarias primarias y secundarias a antígenos T dependientes y T independientes. Usando IFN alfa/beta electroforéticamente puro o IFN gamma de clonas se confirmó en fecha reciente que el interferon inhibe la producción de anticuerpos. Se han propuesto por lo menos dos mecanismos para esta inhibición de las respuestas humorales: La producción de la linfocina por el interferon parecida al SSRI -- deriva de las células T supresoras, y un efecto inhibitor directo del interferon de las células B dado que el tratamiento previo con interferon de cultivos enriquecidos con células B inhibió la producción de anticuerpos. Este efecto inhibitor del interferon puede inhibirse añadiendo a los cultivos agentes reductores como 2-mercaptoetanol, lo que sugiere que este efecto inhibitor está mediado por metabolitos del oxígeno.

El desarrollo reciente de valoraciones in vitro de respuestas inmunitarias humorales, permitió investigar los efectos del IFN gamma en lo menos 3 tipos de respuesta: mitógeno de hierba carmín (poli-clonal dependiente de T); virus de Epstein-Barr (T independiente) respuestas específicas de antígeno (T dependientes). Es interesante observar que los efectos del interferon no se correlacionan por completo aún en los dos sistemas T dependientes. Ello tal vez refleja pequeñas diferencias en su participación celular. La adición tardía de interferon aumentó la producción de IgM e IgG en cultivos estimulados con mitógenos de hierba carmín, pero no tuvo efecto en la producción de inmunoglobulina, estimulada por virus de Epstein-Barr. En un sistema específico de antígenos, el aumento de la producción de anticuerpos solo ocurrió con el tratamiento previo de las células con interferon antes de añadir el antígeno; la adición tardía o concomitante de IFN a los cultivos activados por antígeno originó inhibición.

También se ha investigado el efecto del interferon en las respuestas inmunitarias IgE. Las células esplénicas murinas de animales sensibilizados perdían su capacidad de transferir anafilaxia cutánea a los receptores a tratarse con interferon. Tales resultados han sugerido que el interferon interviene en el desarrollo de asma e infecciones de las vías respiratorias superiores.

ACTIVIDAD ASESINA NATURAL (AN)

La actividad asesina natural (AN) se encuentra en un grupo heterogéneo de linfocitos granulados grandes que muestran su toxicidad espontánea contra diversas células blanco, sensibilización previa. La citotoxicidad de las células AN se han demostrado *in vitro* e *in vivo* contra blancos que incluyen células tumorales infectadas por virus hematopoyéticos normales. El aumento de actividad de las células AN por el interferón, se ha demostrado *in vivo* e *in vitro* mediante la administración de interferón exógeno o mediante sus inductores. Al principio que se considero que IFN gamma e IFN alfa/beta tenían la misma potencia para aumentar la actividad de las células AN. Sin embargo, un estudio reciente con IFN gamma humana de clones, pone en duda esta conclusión al demostrar que la potencia de IFN gamma es mayor. También se ha señalado que el efecto estimulante del interferón en la actividad de las células AN murinas, se afecta por factores genéticos del huésped, porque las cepas de ratones con AN elevada fueron más sensibles al estímulo de interferón que las cepas con menor AN. Se han propuesto por lo menos cuatro mecanismos generales para explicar el aumento de actividad de las células con AN por el interferón: (1) Inducción de las estructuras de reconocimiento de las células con AN; (2) Activación de las células de unión de blancos, inactivas al estado citotóxico. (3) Aumento del índice lítico en células AN ya activadas; (4) Recirculación más rápida de las células con AN líticas entre los blancos.

La IL-2 también aumenta la citotoxicidad de la célula AN. Este efecto puede bloquearse añadiendo anticuerpos contra IFN gamma, lo que sugiere que el efecto de IL-2 esta mediado por su estimulación de producción de interferón. Además se han identificado dos subpoblaciones de células con AN murina que no responden al interferón aumentando la AN; aún no se ha señalado su respuesta a IL-2 u otras linfoquinas. Es obvio que se requieren más estudios para aclarar la identidad de respuesta a las linfoquinas de subpoblaciones de células con AN.

Por último la naturaleza compleja de los efectos del interferón sobre las funciones inmunológicas, se reforzó al demostrar que también tiene efectos directos en células blanco sensibles a AN. Este efecto se observó mejor en células blanco normales que en tumorales o infectadas por virus, pero esto consolida la hipótesis de que existen series de interacciones complejas e incluso efectos en apariencia contradictorios.

EFFECTOS INMUNOREGULADORES DEL INTERFERON

El comentario anterior sobre los efectos inmunoreguladores del interferon es importante por lo menos para tres categorías generales de problemas médicos (1) Infecciones virales. Muchos de los síntomas clínicos que acompañan a las infecciones virales pueden estar mediados, por lo menos en parte, por la estimulación viral de la producción y viral del interferón. (2) Tratamiento con interferon. A este respecto, es muy importante comprender la naturaleza compleja de los efectos del interferon en el sistema inmune. Como se comentó los efectos inmunoreguladores del interferon a menudo según el tipo y dosis la sintética del tratamiento, el genotipo del huésped etc. Es obvio que un régimen terapéutico único quizá no duplique los efectos inmunoestimulantes del interferon, que se observaron en sistemas modelo, en que cada uno de los factores se ha optimizado en forma sistemática. Nótese también que hasta la clonación recientemente de los genes del interferon, las investigaciones se realizaban con frecuencia usando sobreadaptados de cultivo celulares parcialmente purificados que contenían otras actividades de citoquina. Por lo tanto, es aconsejable tener cuidado al atribuir un efecto biológico particular al interferon en tanto se haya obtenido con productos de clonas o purificados (3) Enfermedades autoinmunes. Informes recientes han demostrado en sistemas humanos y murinos una relación positiva entre los títulos séricos elevados de interferon y enfermedades autoinmunes. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide o esclerodermia tienen títulos séricos de interferon mayores de los testigos (individuos sanos o pacientes autoinmunes en estados inactivos). En el LES el interferon era ácido lábil; una propiedad del IFN gamma, pero neutralizada por anticuerpos contra IFN alfa. Estos informes preliminares sugieren que la fisiopatología de algunas enfermedades autoinmunes pueden deberse, en parte, a los efectos inmunoestimulantes del interferon.

CONCLUSIONES

Se ha concluido que el sistema inmunológico es una parte importante de la fisiología del organismo humano, que influye directamente en el aparato estomatognático de cada individuo, actuando de diversas formas como puede ser:

PROCESOS INFLAMATORIOS

PROCESOS INFECCIOSOS

EN EL FLUIDO SALIVAL

EN EL FLUIDO CREVICULAR

PROCESOS ENZIMATICOS

Por otra parte influye en todo el organismo y en algunas de sus patologías y procesos metabólicos como pueden ser:

Choque anafiláctico, broncoespasmo, urticaria, angioedema, lupus eritematoso y rinitis. Por mencionar algunos, los cuales también son de suma importancia ya que estos casos llegan a presentarse en un consultorio dental debido a reacciones de hipersensibilidad.

También el sistema inmunológico incluye moléculas proteicas (inmunoglobulinas) de las cuales existen varios tipos, y la más importante para el dentista, es la IgA, ya que se encuentra en el fluido salival y proporciona un mecanismo de defensa contra la infección local debido a sus actividades antivirales, antifúngicas, antibacterianas y de antiadherencia, resultando la última la más importante ya que gracias a esta, las cepas de los estreptococos no se adhieren a las células epiteliales de la boca humana. También lisan a estas bacterias, procesos por los cuales pueden dar lugar a la fijación del complemento que como se sabe es una cadena de reacciones que generan sustancias que lisan a las células marcadas por los anticuerpos (bacterias) lo cual es una respuesta inmunitaria que se encuentra mediada por el interferón e interleucinas ya que regulan el crecimiento y diferenciación de células linfocitos.

También el interferón e interleucinas (citocinas) se les puede considerar como inrumo-hormonas que actúan como señales intercelulares en células blanco que llevan los receptores apropiados y que activan en forma secuencial para promover los mecanismos de defensa del huésped.

BIBLIOGRAFIAS

- 1.- Gayton G. Arthur; TRATADO DE FISILOGIA MEDICA, Editorial Interamericana, Quinta Edición, México 1977.
- 2.- Tortora J. Gerard, Anagnostikos P. Nicholas; PRINCIPIOS DE ANATOMIA - Y FISILOGIA, Editorial Harla, Tercera Edición, México 1981.
- 3.- Stiles P. Daniel, Fudenberg Hugh H., Stobo D. John, Wells Vivian J.;- INMUNOLOGIA BASICA Y CLINICA, Editorial El Manual Moderno, Quinta Edición, México 1985.
- 4.- Roitt Ivan; ESSENTIAL IMMUNOLOGY, Editorial Blackwell Scientific Publications, Tercera Edición, México 1977.
- 5.- Bowry T. R.; IMMUNOLOGY SIMPLIFIED, Editorial Oxford University Press, México 1978.
- 6.- Fougereau Michel; LA INMUNOLOGIA, Editorial Fondo de Cultura Económica, México 1984.
- 7.- Bellanti J. A.; INMUNOLOGIA, Editorial Interamericana, Tercera Edición, México 1980.
- 8.- Goodman S. Louis; BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA, Editorial Interamericana, Quinta Edición, México 1978.
- 9.- Pennington W. George; FARMACOLOGIA DENTAL, Editorial Limusa, México - 1982.
- 10.- Harrison; MEDICINA INTERNA, Editorial La Prensa Médica Mexicana, Cuarta Edición, Tomo I y II, México 1979.
- 11.- Schlugner Saul; ENFERMEDAD PERIODONTAL, Editorial Cessa, Tercera Edición, México 1984.
- 12.- Gordon L. B.; LO ESENCIAL DE LA INMUNOLOGIA, Editorial El Manual Moderno, Segunda Edición, México 1975.

- 13.- Dr. Feldman D. Joseph; THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Editorial Board,--
New York 1974.
- 14.- Burret F. M.; IMMUNOLOGY, Editorial W. H. Freeman and Company, San
Francisco 1976.
- 15.- Middleton Elliot; ALLERGY PRINCIPLES AND PRACTICE, Editorial The C.-
V. Mosby Company, Volume One, Secone Edition, Toronto 1983.
- 16.- Sotomayor, Zambad y Espinosa; NOSOLOGIA BASICA DE LOS ESTADOS DE ---
SHOCK, Editor Manuel Quesada Brandi, Segunda Edición, México 1977.
- 17.- Han W. Arthur; TRATADO DE HISTOLOGIA, Editorial Interamericana, Sep-
tima Edición, México 1975.
- 18.- Dr. Rosenstein Enilio, Dr. Martín del Campo Alfonso; DICCIONARIO DE-
ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS, Editorial P.L.M., Edición 18 (1972); -
28 (1982); 32 (1985).