

24.77

Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE ODONTOLOGIA



Conceptos Generales de Inmunología

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A:
GONZALO AVILA BAHENA



MEXICO, D. F.

1982



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	PAG.
INTRODUCCION	
CAPITULO I.	
ASPECTOS HISTORICOS	3
CAPITULO II.	
DEFINICION	8
CAPITULO III.	
ORGANIZACION ANATOMICA Y FUNCIONAL DEL SISTEMA INMUNE.	11
A. Tipos celulares y mecanismos efectores.	
B. Estructuras de los órganos que albergan células inmunológicas.	
C. Inmunidad inespecífica: Fagocitosis y respuesta inflamatoria.	
D. Respuestas inmunológicas específicas	
CAPITULO IV.	
ANTIGENOS Y HAPTENOS	36
A. Propiedades Generales	
B. Distribución de Antígenos	
C. Destino de Antígenos y Haptenos	
CAPITULO V.	
ANTICUERPOS (INMUNOGLOBULINAS)	52
A. Inmunoglobulinas Humanas	
B. Generalidades de los Anticuerpos	
C. Mecanismos que participan en la formación de anticuerpos (teorías).	
D. Distribución y degradación de anticuerpos.	

CAPITULO VI.

COMPLEMENTO E INTERACCION DE ANTIGENOS Y ANTI-CUERPOS (REACCION ANTIGENO-ANTICUERPO)..... 71

- A. Complemento.
- B. Reacciones antígeno-anticuerpo.

CAPITULO VII

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD: ANAFILAXIA Y ALERGIA 86

- A. Tipos de Hipersensibilidad
- B.- Alergia e inmunidad.

CAPITULO VIII

MECANISMO INMUNOLOGICO DE LAS ENF. PERIODONTALES INFLAMATORIAS; GINGIVITIS Y PERIODONTITIS..... 98

(ENFERMEDAD BUCAL QUE INVOLUCRA MECANISMOS INMUNOLOGICOS)

- A. Mecanismos de defensa de la mucosa bucal; inmunoglobulinas IgA secretorias.
- B. Enfermedades inflamatorias periodontales: gingivitis y periodontitis.

CONCLUSIONES112

BIBLIOGRAFIA.....114

INTRODUCCION

La presente tesis tiene como principal propósito satisfacer un poco más los conocimientos referentes a la inmunidad. Puesto que en la actualidad, la inmunología, como tema que estudia la inmunidad, es un campo que tiene gran avance tanto en el aspecto experimental o teórico así como clínico.

El mecanismo inmunológico involucra varios aspectos, algunos de los cuales ocupan un lugar importante dentro del campo odontológico. Es por ello que incluyo un tema como es la enfermedad inflamatoria periodontal, de qué forma está relacionada con la inmunidad y como es el mecanismo inmunológico en dicha enfermedad bucal.

Trato de profundizar más en los aspectos que pueden tener un mayor interés, para que estos conocimientos tengan un verdadero valor informativo. Por ejemplo, en la actualidad se sabe que la respuesta inmunológica no siempre es benéfica y en cambio sí puede traer consecuencias lesivas, un ejemplo de ello es la llamada hipersensibilidad.

La base de esta tesis son los trabajos de investigación que se han llevado a cabo por los muchos investigadores que se han dedicado a estudiar y con ello a despejar las interrogantes del tema.

Así mismo tengo la idea de que al elaborar esta tesis y presentar esta bibliografía, al final, les dé un mayor interés a los lectores y les lleve a consultar dicha bibliografía para adentrarse más en el tema.

CAPITULO I

ASPECTOS HISTORICOS

El conocimiento de inmunidad es antiguo, empírico y -
propiamente deriva del estudio de la resistencia a las infeccio-
nes. Varios siglos antes del descubrimiento de la teoría de los
gérmenes para las enfermedades infecciosas, ya era conocido que
la convalecencia de una enfermedad se acompañaba de una resitan-
cia especial contra la reinfección.

Antes de la era de la medicina moderna, en el siglo. -
XI, los médicos chinos observaron que la inhalación de costras
de viruela evitaba que se presentara después la enfermedad. Más
tarde se utilizó en Medio Oriente la técnica de la variolisa-
ción, o aplicación intradérmica de costras en polvo. Esta inmu-
nización primitiva fue llevada a Inglaterra en el siglo XIII, -
por Pylarini y Timoni, y difundida más tarde por Lady Mary Wor-
tley Montagu. Sin embargo, debido a las grandes divergencias en
los métodos de vacunación se llegaron a producir algunas muertes

El futuro de la inmunología moderna quedó garantizado
cuando Edward Jenner descubrió o confirmó que la inoculación de
costras de vaccinia protegía al hombre contra la viruela. Este-
importante adelanto siguió a la observación de Jenner de que --
las mozas de establo que sufrían vaccinia eran resistentes a la

infección por viruela.

El desarrollo posterior de las inmunizaciones preventivas se debió a Louis Pasteur, quien acuñó la palabra "vacuna" en honor al trabajo de Jenner. Las investigaciones de Pasteur desembocaron 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 se pudo emplear como vacuna: microbios vivos, matados por el calor y atenuados (vivos pero con menor virulencia).

Durante sus investigaciones, Pasteur observó que los cultivos antiguos (atenuados) de microorganismos del cólera aviarío, inoculando a gallinas sanas no producían enfermedad. Sorprendentemente estas gallinas se volvían resistentes a la infección posterior con el microorganismo normal, y su inmunidad era duradera. Y este método de cultivos vivos atenuados para inmunización activa sigue siendo la terapéutica de elección para la prevención de muchas enfermedades infecciosas.

Posteriormente, Robert Koch, al estudiar la etiología bacteriana de las enfermedades infecciosas, descubrió el bacilo de la tuberculosis. Al intentar crear una vacuna contra la tuberculosis, Koch observó el fenómeno conocido hoy como hipersensibilidad tardía o inmunidad debida a células.

Después del aislamiento del bacilo de la difteria, -- Roux y Yersin demostraron que este microorganismo producía una exotoxina soluble muy potente. Esta toxina fue utilizada por -- Von Behring y Kitasato para inocular animales que produjeron en su suero una substancia 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. Este trabajo es un modelo de las técnicas modernas de prevención de enfermedades por inmunización pasiva (inmunoterapia). Las investigaciones por Pfeiffer y Bordet permitieron diferenciar en el suero una substancia distinta de los anticuerpos, que se llamó complemento, y que también interviene en la destrucción de las bacterias. 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, por ejemplo la prueba creada por Vidal para el -- diagnóstico de la fiebre tifoidea.

Hacia principios del siglo, las escuelas francesas y -- alemanas dominaban el campo de la investigación inmunológica. -- En esta época, existían dos puntos de vista divergentes, a partir de los cuales siguió desarrollándose más tarde la inmunología:

El humoral, que se ocupaba del estudio de los productos químicos (anticuerpos) producidos por las células; y el celular, más preocupado de los efectos biológicos de células completas que intervenían en las respuestas del huésped frente a sustancias extrañas. Paul Ehrlich creó la teoría humoral de formación de anticuerpos, y Metchnikoff desarrolló casi al mismo tiempo la teoría celular de la inmunidad. Y ambos tenían razón, puesto que en el individuo los factores humorales y celulares presentan relaciones y dependencias estrechas.

La teoría de Ehrlich de la cadena lateral proponía la existencia previa sobre la superficie de las células vivas, de receptores capaces de reaccionar con toxinas; el exceso de receptores podía más tarde ser liberado en la circulación como anticuerpos.

La teoría de Metchnikoff acerca de la inmunidad celular suponía que las células "de limpieza" del organismo, los fagocitos, identifican inicialmente las sustancias extrañas, y constituyen también el sistema de defensa primario.

En la actualidad, siguen existiendo dos escuelas de investigación inmunológica. La humoral, alcanzó su apogeo con el descubrimiento y la caracterización de las moléculas de proteínas provistas de actividad de anticuerpos, las inmunoglobulinas.

nas. Este trabajo culminó con la explicación de la serie total-
de ácidos aminados de algunas moléculas de anticuerpos. Al mismo
tiempo, el campo de la inmunidad celular se explora activamente
desde el punto de vista de la protección contra agentes infec-
ciosos, el rechazo de injertos, y la inmunidad contra tumores -
en el hombre. La división entre lo humoral y lo celular se pue-
de ilustrar también por las observaciones clínicas de mayor sen-
sibilidad a las infecciones en individuos con defectos congéni-
tos del sistema inmunológico. Algunos carecen de la función pro-
tectora humoral, pero conservan la celular; otros muestran defi-
ciencia de función celular, con una actividad humoral normal; -
otros más sufren deficiencias simultáneas de ambos sistemas. --
Evidentemente, los dos campos son de gran importancia para el -
hombre.

CAPITULO II

DEFINICION

En la presentación de un tema, en este caso la inmunidad, es importante definirlo para su mejor comprensión, así como también de los diferentes elementos que involucra:

La inmunidad se define como estar libre o exento de - pena, deber, obligación, daño o influencia perjudicial.

La palabra inmunidad proviene del latín *immunis* (libre de impuestos o de cargos). En un sentido clásico designaba la - resistencia relativa del huésped a la infección por un microbio dado.

En la actualidad, se observa que las respuestas inmunes no siempre son beneficiosas, y que no siempre se relacionan con resistencia a la infección. Por el contrario, pueden tener consecuencias desagradables o lesivas para el huésped. Estos -- efectos lesivos se llamaron hipersensibilidad o alergia. Además el sistema inmunológico no sólo es capaz de desempeñar un papel de defensa contra agentes infecciosos, sino de realizar distintas funciones biológicas diversas en el campo de la homeostasia y de la vigilancia.

La inmunología, como tema biológico, lógicamente se -

define como el estudio de la inmunidad de los organismos vivientes a agentes perjudiciales, cualquiera que sea el carácter de ellos. Sin embargo, en un sentido más estricto, esto no es válido, puesto que mucho de lo que en la actualidad incluye la inmunología no tiene relación directa con la inmunidad.

A principios del siglo von Pirquet acuñó la palabra "alergia" para designar una "reactividad alterada" del huésped; von Pirquet no distinguía las respuestas benéficas de las lesivas, y pensaba que se trataba de manifestaciones de un fenómeno biológico común de sensibilización, al que aplicaba el término alergia. Limitaba el término de inmunidad a la protección contra agentes infecciosos, y el término alergia a una reactividad más general del huésped frente a sustancias extrañas.

Al pasar el tiempo, las palabras alergia e inmunidad fueron cambiando de significado; inmunidad es ahora lo que von Pirquet definía inicialmente como alergia, y alergia se ha vuelto sinónimo de hipersensibilidad.

Una definición moderna de la palabra inmunidad debería comprender: "todos los mecanismos fisiológicos que permiten al animal reconocer las sustancias como extrañas a su ser, y neutralizarlas, eliminarlas o metabolizarlas, con o sin lesión de los tejidos propios".

Las respuestas inmunológicas se pueden dividir en: inespecíficas y específicas.

Específicas.- Dependen de exposición previa a una configuración extraña, con identificación posterior y reacción subsiguiente.

Inespecíficas.- Estas en cambio, se presentan de la misma manera después de la exposición inicial o las siguientes a una configuración extraña; no requieren una identificación específica.

Desde el punto de vista moderno, las respuestas inmunológicas cumplen tres funciones principales: de defensa, de homeostasia y de vigilancia.

Defensa.- Se relaciona con resistencia a la infección por microorganismos.

Homeostasia.- Se relaciona con la eliminación de componentes "propios" gastados (antiguos).

Vigilancia.- Se relaciona con la identificación y destrucción de células mutantes.

CAPITULO III

ORGANIZACION ANATOMICA Y FUNCIONAL DEL SISTEMA INMUNE

A.- TIPOS CELULARES Y MECANISMOS EFECTORES.

Para realizar las funciones de inmunidad, en los vertebrados existe un sistema celular llamado sistema linforreticular. Este conjunto de elementos celulares presenta una distribución estratégica entre las células corporales, y revistiendo los vasos y los linfáticos. Comprende células que se encuentran en el timo, ganglios linfáticos, bazo (sistema de secreción interna) y en los sistemas de órganos expuestos al ambiente externo, como vías respiratorias, tubo digestivo y sistema genitourinario (sistema de secreción externa).

Estos tejidos contienen varios tipos celulares, que -- llevan a cabo cada uno, una función diferente a través de la síntesis de un producto celular. El sistema puede quedar activado por distintas sustancias, con la característica común de ser -- identificadas por el huésped como extrañas. Si el estímulo significa síntesis de un producto celular llamado anticuerpo, la -- configuración extraña se llama inmunógeno o antígeno. Los estímulos extraños pueden ser de origen exógeno (por ejemplo, microorganismos) o endógeno (por ejemplo células viejas o células -- neoplásicas transformadas).

Después de encontrar e identificar una configuración extraña, el huésped puede poner en juego varios sistemas efectores, que incluyen factores solubles del suero y varios tipos celulares y sus productos. Entre los componentes celulares se cuentan los macrófagos, granulocitos, plaquetas, células plasmáticas y linfocitos. (cuadro I)

a) Macrófagos.

Los macrófagos son células mononucleares que se encuentran en varios tejidos del organismo, incluyendo la sangre, donde se llaman monocitos. Los macrófagos tienen la capacidad de dividirse dentro de los tejidos, por lo que difieren de los granulocitos. Como los macrófagos son mantenidos por fibras del retículo, y como las células endoteliales estacionarias también pueden cumplir funciones fagocitarias, estos componentes fagocíticos se llaman células reticuloendoteliales. Por esta razón se da el término de sistema reticuloendotelial o SRE para definir los elementos morfológicos del sistema linforreticular que son capaces de fagocitosis.

Es fácil demostrar estas células, por su capacidad de ingerir partículas de colorantes o coloides administrados por vía intravenosa, fenómeno que se ha llamado a veces depuración. Existen muchísimos macrófagos en la mayor parte de órganos del

Cuadro 1

TIPOS CELULARES Y MECANISMOS EFECTORES ESTIMULADOS POR
LAS REACCIONES INMUNES O RELACIONADOS CON ELLAS

<i>Factores humorales</i>		
<i>Tipo celular</i>	<i>Agentes responsables de la movilización de células</i>	<i>Producto celular</i>
<i>Inespecíficos</i>		
Macrófagos (monocitos)	Factores quimiotácticos, factor inhibidor de la migración (FIM)	Imunógeno modificado
Granulocitos neutrófilos	Factores quimiotácticos (factores bacterianos y relacionados con el complemento)	Caliceínas (que producen cininas), SRS-A, péptidos básicos
eosinófilos	Como para neutrófilos; factores quimiotácticos específicos	?
basófilos	?	Aminas con efectos vasculares
Plaquetas	Factores que producen agregados plaquetarios (trombina, colágena)	Aminas con efectos vasculares
<i>Específicos</i>		
Células plasmáticas	?	Anticuerpos
Linfocitos	?	Anticuerpos, FIM, interferón, citotoxinas, factor de transformación, "factor de transferencia" y otros

cuerpo: células de Kupffer del hígado, células sinusoidales y dendríticas del bazo, células de guía del sistema nervioso central, y macrófagos alveolares del pulmón.

Los macrófagos están sumamente especializados en su función de ingestión y destrucción de las partículas materiales por el fenómeno de fagocitosis. Estas células eliminan y destruyen ciertas bacterias, células dañadas o viejas, células neoplásicas, sustancias coloidales y macromoléculas. El fenómeno de fagocitosis es a veces facilitado por anticuerpos, pues las células cubiertas de anticuerpos (opsoninas) son ingeridas con más facilidad. También puede intervenir como amplificadores de la fagocitosis el complemento, formado por una serie de proteínas séricas de reacción sucesiva. Los monocitos circulantes intervienen en las reacciones de hipersensibilidad tardía, y son atraídos hacia los focos de lesión por distintos factores (factores quimiotácticos), algunos de ellos procedentes del sistema del complemento.

b) Granulocitos.

Los granulocitos circulantes comprenden tres variedades de células morfológicamente reconocibles, que intervienen en varias reacciones inmunológicas en los tejidos. Proviene de la médula ósea, y se liberan a la circulación con una rápida -

suficiente para substituir células moribundas. La célula más común y que interviene más frecuentemente en estos fenómenos es el leucocito polimorfonuclear neutrófilo, que representa normalmente de 60 a 70 por 100 del total de leucocitos en sangre periférica del hombre adulto. El neutrófilo es el último eslabón de una cadena de diferenciación mielóide, y ya no se divide. La función primaria de este tipo de células es la ingestión y digestión de partículas, en especial bacterias muy virulentas, por el fenómeno de fagocitosis, seguido de muerte bacteriana. Estas células llamadas micrófagos por Metchnikoff, pasan a los tejidos lesionados durante la respuesta inflamatoria.

La inflamación, reacción del organismo frente a la lesión, comprende una complicada serie de acontecimientos que terminan en acumulación local de leucocitos circulantes y líquidos plasmáticos, fuera de los vasos sanguíneos. La lesión inmunológica producida por un complejo antígeno-anticuerpo sólo es una de las múltiples lesiones capaces de iniciar la respuesta inflamatoria. Esta reacción es necesaria para que las células fagocitarias puedan pasar de los vasos sanguíneos a los tejidos, y puedan intervenir en la fagocitosis de agentes infectantes o de tejidos dañados. La respuesta inflamatoria sólo tiene lugar en presencia de vasos sanguíneos intactos con función normal.

Los leucocitos polimorfonucleares responden cuando en

nos a tres factores quimiotácticos derivados del sistema del complemento. Además, es aceptado que los neutrófilos guardan una relación directa o indirecta con la producción de una sustancia conocida como sustancia de reacción lenta (SRE-A), factor humoral que contiene un ácido graso. Entre otros factores producidos por los granulocitos se cuentan las cininas, polipéptidos pequeños que actúan sobre los vasos. Estas sustancias son mediadores farmacológicos importantes de las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Los granulocitos basófilos, que sólo representan 0.5- por 100 de los leucocitos de la sangre, y las plaquetas, elementos hemostáticos sin núcleos de la sangre, contienen aminas que también actúan sobre los vasos, como histamina y serotonina. Se piensa que la producción de estas sustancias se inicia cuando las células respectivas entran en contacto con complejos antígeno-anticuerpo, a través de mecanismos que pueden depender del complemento o no. Las aminas en cuestión, activan sobre vasos, parecen intervenir en las lesiones tisulares. Después de la interacción del antígeno con el anticuerpo en tejidos como glomérulo renal, por ejemplo, se liberan estas sustancias, y producen cambios de permeabilidad, lo que significa precipitación -- rápida de complejos antígeno-anticuerpo solubles circulantes.

Los granulocitos eosinófilos, que representan de 1 a 3 por 100 de los leucocitos en sangre circulante, se reconocen --

por gránulos citoplásmicos de gran tamaño que toman un color rojo intenso con la eosina. Estos gránulos se componen de una matriz proteínica que contiene varias enzimas. Los eosinófilos no contienen lisozima ni fagocitina, a diferencia de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. Aunque se sabe que los eosinófilos fagocitan complejos antígeno-anticuerpo, su función primaria no parece ser la ingestión de bacterias. Siempre se encuentran eosinófilos en los tejidos donde existen condiciones de tipo alergia (rinitis alérgica o ciertas infecciones parasitarias); pero el papel que desempeñan en la alergia no se ha explicado en forma satisfactoria.

c.- LINFOCITOS Y CELULAS PLASMATICAS.

Las células linfoides del sistema inmune difieren del grupo de los granulocitos por su capacidad de reaccionar específicamente con el antígeno, y de sintetizar productos celulares-específicos también. Estas células comprenden las células plasmáticas y los linfocitos. Una vez sensibilizadas, se vuelven "condicionadas" y se llaman inmunocitos. Por definición un inmunocito es una célula de la serie linfoide capaz de reaccionar con el antígeno secretando un producto celular específico llamado anticuerpo, o dando lugar a un fenómeno de origen celular como la hipersensibilidad tardía.

Tradicionalmente los linfocitos se dividen morfológicamente en pequeños, medianos y grandes.

Las dos funciones principales de los linfocitos son-- la producción de anticuerpos y las interacciones de origen celular, como debidas a influencias independientes y dependientes - del timo respectivamente. Una de estas influencias parece ser - el timo, que tendría como resultado la producción de células -- susceptibles de llevar a cabo fenómenos de origen celular. Esta variedad de linfocitos se encuentran en la sangre, en la linfa y en las regiones de los ganglios linfáticos que dependen del-- timo. Este conjunto circulante de linfocitos recorre un circuito cerrado, de la sangre a la linfa y de vuelta a la sangre. -- El regreso de los linfocitos de la sangre a la linfa tiene lugar por un sistema anatómico especial del ganglio linfático, la vénula poscapilar. Estas vénulas, que se encuentran en la corteza del ganglio linfático, se caracterizan por tener células endoteliales muy largas. El conjunto circulante de linfocitos pequeños se caracteriza por una vida muy larga, y se cree que funcionan como células de memoria.

Los linfocitos que no parecen depender del timo, y cuya función es la síntesis de anticuerpos, también forman parte del conjunto circulante de linfocitos. Estos linfocitos se encuentran en regiones de los ganglios linfáticos que no dependen del timo.

Una tercera localización anatómica del linfocito es - el propio timo. Los linfocitos del timo no forman parte del conjunto

junto circulante, pero muestran una actividad de mitosis considerable, con una vida corta, y se cree que ejercen una función de vigilancia y censura sobre los demás tejidos linfoides.

Se ha visto que las células plasmáticas almacenan y liberan anticuerpos; se cree que desempeñan un papel fundamental en la síntesis de anticuerpos. Las células plasmáticas se caracterizan por un citoplasma rico en RNA y núcleo en posición excéntrica. En cuanto a ultraestructura, su citoplasma contiene un abundante retículo endoplásmico, cubierto de ribosomas. Este tipo de estructura es característica de células que llevan a cabo una rápida síntesis de proteínas.

El linfocito, que también interviene en la síntesis de anticuerpo, produce varios factores capaces de desencadenar reacciones inflamatorias y de lesión tisular, que conducen a fenómenos de origen celular, (cuadro 1): Factor inhibidor de migración (FIM), una sustancia quimiotáctica para glóbulos mono y polimorfonucleares, un factor citotónico capaz de lesionar varios tipos de células, interferón, y otros varios factores cuyos papeles biológicos no se han aclarado todavía.

B.- ESTRUCTURAS DE LOS ORGANOS QUE ALBERGAN CELULAS INMUNOLOGICAS.

El sistema inmune contiene ciertas células relacionadas con la respuesta inicial a configuraciones extrañas, y otras células que entran en función durante contactos posteriores. Se

te sistema está compuesto para llevar a cabo funciones inespecíficas, como la fagocitosis, y también respuestas específicas a cargo de células de los tejidos linfoides.

Las células linforreticulares se encuentran colocadas estratégicamente en las zonas del organismo más convenientemente para responder a configuraciones extrañas que pueden llegar al huésped en forma exógena o pueden surgir en forma endógena. Por ejemplo, la configuración extraña puede ser un microorganismo -- que penetra al huésped por vías naturales, como tubo digestivo, árbol respiratorio o vías urogenitales. El tejido linfoide presenta una disposición especial en esta zona. Cuando la forma extraña es de origen endógeno, por ejemplo un eritrocito gastado o una célula tumoral, estos elementos pasan a los linfáticos o a la sangre, donde pronto establecen contacto con células efectoras inmunes.

El sistema está muy bien organizado para llevar a cabo sus funciones de defensa, homeostasis y vigilancia. Al respecto son de importancia cuatro tipos de tejidos linfáticos: 1) nódulos linfáticos; 2) ganglios linfáticos; 3) bazo, y 4) timo.

a. Módulos linfáticos.

Los nódulos linfáticos constituyen un conjunto de elementos linfoides dispersos en los tejidos submucosos de vías respiratorias, tubo digestivo y vías urogenitales. Alcanzan su desarrollo máximo en estructuras como las amígdalas, que montan --

guardia a la entrada del tubo digestivo y vías respiratorias, y las placas de Peyer, conjunto de nódulos linfáticos en el tubo digestivo. Este tipo de tejido linfoide presenta una disposición ligeramente diferente de la de ganglios linfáticos, pues carece de cápsula de tejido conectivo. Como los nódulos linfáticos contienen elementos tanto fagocitarios como linfoides, pueden intervenir en la inmunidad específica y la inespecífica.

b. Ganglios linfáticos.

Si una configuración extraña pasa las primeras barreras, constituidas por la piel, mucosas y nódulos linfáticos, -- pueden ocurrir tres cosas: 1) puede ser atacada por macrófagos errantes en el tejido conectivo; 2) puede producir una respuesta inflamatoria con acumulación de neutrófilos, ó 3) puede pasar directamente a la linfa o la sangre. La linfa representa un conjunto de líquidos tisulares que fluyen en capilares especiales hasta pasar a una serie de vasos colectores mayores llamados linfáticos. Estos vasos desembocan en un conjunto de órganos, los ganglios linfáticos a los que atraviesan. Durante su trayecto la linfa se enriquece progresivamente con linfocitos y cuando llega finalmente a la sangre por el conducto torácico es muy distinta del líquido tisular que le dió origen. También llegan a la linfa, por vénulas poscapilares, linfocitos que forman parte del conjunto circulante.

Los ganglios linfáticos son órganos ovalados reparti-

dos en todo el cuerpo. La estructura de un ganglio linfático--- comprende una región externa (corteza) y una interna (médula).-- El ganglio está rodeado por una cápsula de tejido conectivo, de donde nacen tabiques o travéculas. La cápsula representa una estructura de sostén a lo largo de la cual corren los vasos sanguíneos. De estos elementos de tejido conectivo nacen membranas finas (fibras reticulares) que penetran al interior del ganglio contienen fagocitos del sistema de macrófagos. En la periferia, el ganglio está formado por una gran cantidad de linfocitos, organizados en nódulos. En el centro de los nódulos existen grupos de células en división activa, los centros germinativos. -- Las zonas corticales profundas contienen las vénulas poscapilares a cuyo través pasan los linfocitos al ir de la sangre a la linfa. Por lo tanto, los linfocitos entran al ganglio linfático tanto por el sistema vascular como por el linfático. En las zonas más profundas del ganglio (región medular), se encuentran células plasmáticas que llevan a cabo síntesis de anticuerpos.

Los ganglios linfáticos cumplen dos funciones principales: 1) filtran las sustancias extrañas, al pasar la linfa-- por sus numerosos conductos; desaparecen así las partículas grandes, y algunos productos de desdoblamiento fagocitario se vuelven inmunogénicos. Producen linfocitos, algunos de ellos de nuevo; otros simplemente se añaden durante la recirculación de linfocitos.

c. Bazo

El bazo es el único tejido linfático especializado en la función de filtrar la sangre. Este órgano cumple diversas -- funciones, algunas inmunológicas, otras no inmunológicas. Eliminan los glóbulos viejos o gastados del sistema circulatorio --- (función homeostática), transforma la hemoglobina en bilirrubina, y libera el hierro a la circulación para su nueva utiliza-- ción. Como los ganglios linfáticos, el bazo produce también linfocitos y células plasmáticas, e interviene en los fenómenos inmunológicos específicos.

El bazo está rodeado por una cápsula de tejido conectivo, de donde nacen trabéculas que se dirigen hacia el interior. La región interna (pulpa) contiene dos tipos de tejidos: la pulpa blanca y la pulpa roja. La pulpa blanca contiene nódulos linfáticos, y es el foco principal de producción de linfocitos en el bazo. En cambio, la pulpa roja (que rodea la pulpa blanca)-- es muy rica en glóbulos rojos lo que corresponde a su función de filtración. La sangre arterial entra al bazo por el hilio, y sigue las trabéculas hasta que las arterias pequeñas se rodean de placas o anillos de linfocitos (pulpa blanca). Luego emiten capilares que van a los nódulos linfáticos. La sangre atraviesa entonces la pulpa roja, que contiene elementos del sistema retículoendotelial con gran actividad fagocitaria. Además de su función fagocitaria, el bazo puede responder a los estímulos antigénicos.

d. Timo

El timo parece ser un órgano de mando, de gran importancia en la inmunogénesis del individuo joven; se piensa que coordina todo el sistema linfoide durante toda la vida. Aunque se considera órgano linfoide, difiere por varias características de otros tejidos linfoides. En primer lugar, todos los demás tejidos linfáticos presentan una posición ventajosa en cuanto a la posibilidad de entrar en contacto con configuraciones extrañas que puedan penetrar al huésped o nacer dentro de él. En cambio, el timo, en lugar de quedar expuesto a los antígenos, está protegido contra ellos. Además, se encuentran más mitosis en el timo que en cualquier otro tejido linfático. Estas observaciones hacen pensar que en el timo se producen muchos linfocitos que mueren dentro del propio órgano.

El timo está formado por dos lóbulos, rodeados por una delgada cápsula de tejido conectivo. La cápsula penetra dentro de la sustancia de la glándula, formando tabiques que dividen parcialmente los lóbulos en lobulillos. Las porciones periféricas de lóbulo (cortesa) muestran un gran infiltrado linfocitario. Las zonas más centrales (médula) contienen menos linfocitos, pero más elementos epiteliales. Se cree que el timo lleva a cabo dos funciones principales: producción de la cortesa, y síntesis por elementos epiteliales de la glándula de una sustancia humoral que actúa sobre los linfocitos en tejido --

linfoide periférico.

C. INMUNIDAD INESPECIFICA; FAGOCITOSIS Y RESPUESTA INFLAMATORIA.

a. Fagocitosis.

El primer contacto del huésped con una configuración extraña produce una respuesta estereotipada, que consiste en -movilización de elementos fagocitarios hacia las zonas invadidas por dicha configuración extraña. Puede tratarse de un fenómeno aislado, o puede formar parte de la respuesta inflamatoria.

Una vez movilizadas, las células fagocitarias atacan su objetivo por un fenómeno llamado fagocitosis ("la célula engulle"), que comprende varias fases y requiere: identificación de las sustancias por ingerir, acercamiento hacia ella (quimiotactismo), ingestión, y finalmente digestión intracelular por productos lisosómicos. Ocurre una serie de reacciones bioquímicas complicadas en las que intervienen el complemento, ciertos anticuerpos humorales (opsoninas) y la aceleración de los fenómenos metabólicos intracelulares.

La primera etapa de la fagocitosis, el fenómeno de ingestión, consiste en engullir las partículas. El fagocito forma una invaginación de la membrana plasmática y la partícula penetra al citoplasma, donde queda encerrada en una vacuola --

(fagosoma) cuya pared es membrana citoplásmica. Cuando el fagocito ha ingerido una partícula, su metabolismo se modifica. Se observa un aumento de actividad respiratoria, que sigue a la ingestión primero, y a la digestión después, de la partícula.

Después de la ingestión de partículas, se observa un cambio morfológico importante en los leucocitos. Desaparecen casi inmediatamente los gránulos neutrófilos que caracterizan a estos glóbulos. El fenómeno se llama desgranulación. Los gránulos de los leucocitos contienen varias enzimas proteolíticas, y una enzima antibacteriana cuando menos (fagocitina). Los gránulos de leucocitos parecen semejantes a los de lisosomas de otras células, e intervienen en el catabolismo de sustancias extrañas. Dichos gránulos son frágiles para un pH entre 4.5 y 5.5. La célula alcanza una acidez de este orden durante el aumento de glucólisis que sigue a la fagocitosis. El óptimo de pH de la mayor parte de enzimas intergranulares corresponde a estos valores. Esto hace pensar que el descenso de pH durante la fagocitosis podría iniciar el fenómeno digestivo, liberando enzimas hidrolíticas cuya función es más eficaz a pH bajo.

Durante la destrucción de bacterias que tiene lugar en la vacuola fagocítica, la propia célula está protegida contra la acción destructiva de las enzimas. La vacuola se rodea de una membrana de lipoproteínas resistente a las enzimas. Durante la digestión, esta membrana entra en contacto con gránulos cu-

deados por membranas similares. Las membranas se unen y los gránulos vierten su contenido a la vacuola. De esta manera, el citoplasma nunca entra en contacto con estas enzimas.

Muchas bacterias sin cápsulas son fagocitadas rápidamente por los glóbulos blancos, y destruidas. Sin embargo, las cepas provistas de cápsulas, como el neumococo, son difíciles de fagocitar, y no son destruidas. Esta resistencia a la fagocitosis depende de la cápsula protectora de estas bacterias, y permite que sobrevivan dentro del huésped. En presencia de ciertas proteínas o anticuerpos del suero (opsoninas, complemento), aumentan las propiedades letales de los fagocitos.

b. Respuesta Inflamatoria.

Después de lesiones tisulares o invasión por microorganismos, se inicia una serie de fenómenos generales, como fiebre y varios cambios hematológicos. La respuesta febril parece aumentar la actividad metabólica después de la lesión. Un mecanismo podría ser la liberación de pirógenos endógenos a partir de leucocitos del huésped. Durante las infecciones bacterianas o las lesiones tisulares, aumenta el número de leucocitos en sangre. En general, los productos bacterianos producen una lesión tisular mayor que los virus, y dan lugar a una respuesta febril más intensa.

Uno de los índices más útiles de la respuesta de fase aguda, la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE), se re-

laciona con aumento del fibrinógeno, activación del factor Hageman, mayor actividad fibrinolítica y formación de eritrocitos en sangre. Este parámetro puede ser modificado por cualquier factor que produzca formación de eritrocitos, como el aumento de globulina gamma. Sin embargo, la velocidad de sedimentación-elevada se relaciona las más de las veces con el aumento del nivel de fibrinógeno.

D. RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS ESPECÍFICAS.

Las respuestas inmunes específicas se relacionan con la identificación del carácter extraño, en forma sumamente específica. La reacción posterior entre el huésped y la configuración extraña depende de las características de la sustancia (tamaño, estructura, cantidad) y de las del huésped (edad, constitución, genética). Por ejemplo, la sustancia puede establecer con el huésped una interacción que conduzca a una respuesta inmune específica; se dice que la configuración es un inmunógeno. Por otra parte, quizá esta configuración no produzca respuesta del huésped, en cuyo caso se llama tolerógeno. El estado resultante se llama tolerancia.

a. Características generales de la respuesta inmune específica.

Se llama respuesta inmune específica a la reacción posterior del huésped a una sustancia extraña; comprende una serie de interacciones celulares que se manifiestan por síntesis

de productos celulares específicos. La respuesta inmune específica se distingue de las inespecíficas por tres características: 1) su especificidad; 2) su heterogeneidad, y 3) su memoria.

Por especificidad se entiende una gran selectividad -- discriminatoria: Los productos de la respuesta inmune reaccionan únicamente con una configuración idéntica o semejante a la que inició la respuesta.

En cambio las respuestas inespecíficas corresponden al contacto inicial con el cuerpo extraño; en contactos posteriores, simplemente se repite el mismo tipo de respuesta general. Se observa pues que carecen de especificidad. La especificidad es la propiedad de la respuesta inmune que permite distinguir un antígeno de otro.

La segunda característica de la respuesta inmune específica es la heterogeneidad, lo cual significa que pueden reaccionar una gran diversidad de tipos o sustancias celulares, observándose una diversidad de respuesta tan amplia como la propia variedad de tipos celulares. A diferencia de las respuestas inespecíficas de la fagocitosis, en la cuales interviene un número limitado de tipos celulares preexistentes, las respuestas específicas se caracterizan por aparición e interacción de varios tipos celulares nuevos, específicos del antígeno inductor. La heterogeneidad de los tipos celulares significa síntesis de un grupo heterogéneo también de productos celulares (anticuer-

pos). Esta heterogeneidad de los anticuerpos permite lograr una regulación homeostática muy fina, que permite al huésped responder en una forma muy variable y específica a las estructuras extrañas.

El tercer punto importante de la respuesta inmune específica es la memoria. Es el fenómeno por el cual la respuesta aumenta por proliferación y diferenciación de células en ocasión de nuevos contactos con inmunógeno. Así aumenta la síntesis de productos celulares. Las respuestas inmunes inespecíficas no presentan la propiedad de memoria.

b. Mecanismos efectores: Componentes de la respuesta inmune específica.

La respuesta inmune específica depende de dos tipos de mecanismos efectores: (Fig. 1).

- 1) Intervención de un producto celular de los tejidos linfoides, que se llama anticuerpo (inmunidad humoral), y
- 2) Intervención de linfocitos sensibilizados específicamente (inmunidad de origen celular o hipersensibilidad tardía).

Inmunidad Humoral

Los anticuerpos son productos de la serie de células linfoides; pueden quedar unidos a las células, o ser secretados. Un anticuerpo reacciona con la configuración que dió lugar a su producción (inmunógeno o antígeno). En el hombre los anticuer-

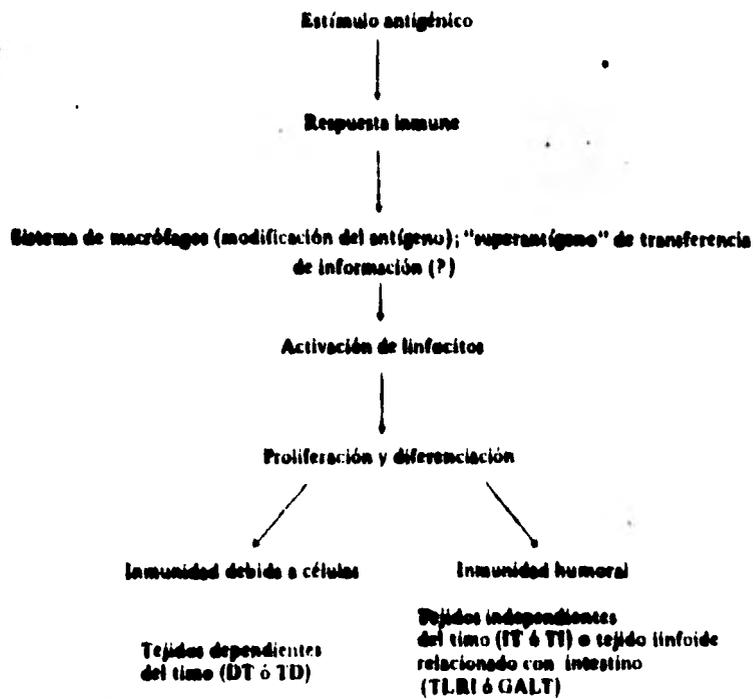


Fig. 1 . Mecanismos efectores de las respuestas inmunológicas específicas.

pos corresponden a cinco variedades principales de proteínas (inmunoglobulinas), que se pueden distinguir unas de otras por su tamaño o por su movilidad electroforética. Cada variedad de inmunoglobulina (anticuerpo) tiene una función diferente. Se establece la presencia de anticuerpos midiendo algún parámetro funcional de la interacción entre antígeno y anticuerpo. Se piensa que el mecanismo humoral proviene embriológicamente de tejidos que no dependen del timo. En el pollo, estos tejidos se encuentran en la bolsa de Fabricio; en el hombre, se desconoce su localización, pero se habla de tejido linfoide dependiente del intestino (TLDI, o GALT, del inglés "gut-associated lymphoid tissue").

Inmunidad de origen celular

La respuesta debida a células (hipersensibilidad tardía) es otro mecanismo efector importante para explicar la inmunidad específica. En ocasiones los fenómenos de origen celular pueden acompañarse de reacciones de hipersensibilidad. Son ejemplos de este tipo de respuesta la erupción de exantemas virales (como el del sarampión), y el rechazo de injertos extraños o células malignas. Este mecanismo efector parece ser regulado por el timo, y depende del grupo de tejidos linforreticulares que se llaman dependientes del timo.

c. Inicio de la respuesta inmune específica.

La respuesta inmune específica se puede producir de dos maneras:

- 1) Por exposición natural, o inmunización del huésped contra una configuración extraña (inmunidad activa).
- 2) Por adquisición pasiva de anticuerpos (inmunidad pasiva).

(Cuadro 2)

Inmunidad activa.

La inmunidad activa es una respuesta del huésped al contacto con un inmunógeno. Este tipo de inmunidad solo se manifiesta cierto tiempo después de la administración del antígeno, tiempo que permite que se produzcan las modificaciones celulares (período de latencia). La duración de esta inmunidad activa es relativamente grande, y se mide en meses o incluso en años. Este tipo de inmunidad puede seguir a la exposición a inmunógenos en la naturaleza, o al uso de vacunas. Inmediatamente después de la estimulación, el suero contiene poco anticuerpo, o ninguno; durante este intervalo, llamado período de latencia, el inmunógeno se modifica, se identifica como extraño, y es cedido a las líneas celulares apropiadas encargadas de producir anticuerpos. Este período es variable, en función de: 1) el poder inmunogénico, la cantidad, la forma y la solubilidad de la sustancia; 2) la especie animal receptora, y 3) la vía de admi-

Cuadro 8.

COMPARACIÓN DE LAS INMUNIDADES ACTIVA Y PASIVA

	<i>Activa</i>	<i>Pasiva</i>
<i>Génesis:</i>	Intervención del huésped; exposición natural (enfermedad) o artificial (inmunización) al inmunógeno	No hay intervención del huésped; transferencia de anticuerpos de un huésped inmunizado activamente a un huésped no inmunizado.
<i>Componentes:</i>	Inmunidad humoral y debida a células	Inmunidad humoral
<i>Aparición:</i>	Después de un periodo de latencia	Inmediata
<i>Duración:</i>	Prolongada	Transitoria

nistración. Después del periodo de latencia, empiezan a aparecer en el animal anticuerpos circulantes o células inmunológicamente competentes. Si no hay más contacto con el antígeno, pueden disminuir otra vez. En muchos casos, el principal anticuerpo producido durante el contacto primario es un anticuerpo de peso molecular elevado (IgM) acompañado de cierta cantidad de anticuerpos menores (IgG).

En caso de un nuevo contacto con los inmunógenos, la producción de anticuerpos o de células inmunocompetentes es más rápida, y se alcanzan valores más altos que después de la exposición primaria. El periodo de latencia es menor, o nulo. Se habla en este caso de respuesta secundaria, o respuesta anamnésica. Después de una segunda exposición, habitualmente, las cifras de anticuerpo siguen altas por un tiempo mucho mayor. Los anticuerpos predominantes de la respuesta secundaria son de tipo IgG.

Inmunidad pasiva

En la inmunidad pasiva, no hay participación activa del receptor, sino transferencia de anticuerpos de un huésped inmunizado activamente a otro huésped. La transferencia pasiva de la inmunidad de la madre al feto, y el empleo de globulina gamma en la inmunoprofilaxis, son ejemplos de inmunidad pasiva. Como este tipo de inmunidad supone transferencia de anticuerpos preformados, su acción es inmediata; pero como no hay estímulo para que continúe su síntesis, el efecto es transitorio.

CAPITULO IV
ANTIGENOS Y HAPTENOS

A. PROPIEDADES GENERALES.

a. Antígenos.

Un antígeno se define como una sustancia que puede - estimular a un animal para elaborar proteínas que tienen la facultad de reaccionar con el antígeno de manera específica (anticuerpos).

Para la explicación acerca de antígenos es necesario referirse a anticuerpos y a las propiedades de antígenos y anticuerpos en lo que respecta al carácter de la acción mutua. Aunque las reacciones entre antígenos y anticuerpos las explicaré más detalladamente en otro capítulo.

El poder antigénico de una sustancia se comprueba inculcándola a un animal de experimentación adecuado. El suero de este animal se prueba con la sustancia utilizando una o más de las reacciones de antígeno-anticuerpo. Un resultado positivo indica que el material es antigénico.

Las moléculas de antígenos naturales, que consisten -- principalmente en proteínas y polisacáridos, presentan muchos -- sitios de reacción en la superficie (sitios determinantes de antígenos o sitios determinantes antigénicos) que consisten en más de una configuración física. Por lo tanto, además de ser poliva-

lente la molécula de antígeno suele ser poliespecífica. En cambio las moléculas de anticuerpo de la clase de inmunoglobulina-gama son estructuras elípticas alargadas hacia los polos, con dos sitios físicamente semejantes de reacción en la superficie (sitios de reacción de anticuerpo), uno en cada extremo de la molécula; o sea: la molécula es bivalente y monoespecífica.

Los sitios determinantes de antígeno y los sitios de reacción de anticuerpo se suponen sitios superficiales tridimensionales limitados en áreas a 200 a 700 Å² cuadrados. Dado que las fuerzas que ligan antígeno y anticuerpo en los sitios de reacción son débiles y de corto alcance, las configuraciones estereoquímicas respectivas de los sitios de reacción de moléculas de antígeno y anticuerpo deben tener un carácter complementario notable para tener fuerza suficiente para conjugar las moléculas.

Se acostumbra dibujar los sitios de reacción de anticuerpo como entrantes o muescas y los sitios determinantes de antígeno como salientes. (Fig. 2).

Pueden actuar como antígenos sustancias que difieren de manera notable en carácter químico, sin embargo la antigenicidad exige un mínimo determinado de complejidad y de tamaño molecular, sea cual sea el carácter de la sustancia. Los antígenos suelen poseer un peso molecular elevado, del orden de 10 000 o mayor. Por ejemplo las proteínas sanguíneas con pesos molecula-

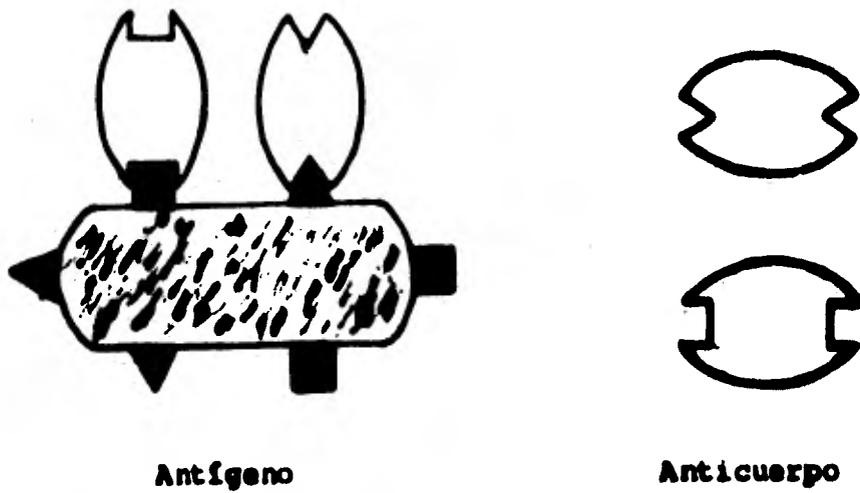


Fig. 2. En la figura se observa una molécula de antígeno con -- muchos sitios determinantes de dos configuraciones, y dos moléculas monoespecíficas bivalentes de anticuerpo con configuraciones invertidas complementarias.

res mayores de 60 000 son antígenos excelentes; la albúmina de huevo, con peso molecular ligeramente superior a 40 000, es un buen antígeno también.

Los materiales con peso molecular menor de 10 000 por lo regular no son antigénicos o lo son debilmente. Las sustancias algo mayores son antígenos débiles.

Se desconoce el motivo, pero los sitios de reacción de anticuerpo y los sitios catalíticos de enzimas raras veces o nunca actúan como sitios determinantes de antígeno. Se ha propuesto que para actuar como determinantes de antígeno, los grupos deben ser superficiales con estructura rígida.

Los antígenos suelen poseer gran superficie molecular. El papel del área de la superficie en relación con el poder antigénico lo indica el hecho de que algunas sustancias de peso molecular bajo no antigénicas se vuelven antigénicas cuando son absorbidas por partículas inertes como carbón animal, cuarzo e hidróxido de aluminio.

La mayor parte de antígenos son elementos extraños al individuo en quien provocan la formación de anticuerpos. Unos cuantos tipos de células o sustancias son antigénicos en el animal del cual provienen. La formación de anticuerpos contra sustancias del mismo individuo recibe el nombre de autoinmunización. Los antígenos que producen auto-anticuerpos normalmente se hallan limitados a ciertas células o tejidos, y no alcanzan las células-

productoras de anticuerpos.

Un antígeno generalmente necesita ser introducido más allá de los tejidos epiteliales para estimular la formación de anticuerpos. Casi exclusivamente se utilizan inyecciones intravenosas e intraperitoneales para producir anticuerpos en animales de experimentación. Ambas brindan antisueros excelentes. -- Las inyecciones intramusculares proporcionan resultados bastante buenos. Las inoculaciones subcutáneas originan formación lenta de anticuerpos, y hay que inyectar repetidamente antes de -- obtener antisueros potentes. La inmunización primaria del hombre se lleva a cabo casi exclusivamente por vía intramuscular. -- Para reinmunizar individuos previamente inoculados, es práctica común la inyección intracutánea.

De las varias clases de compuestos, las proteínas son las más antigénicas. Muchos polisacáridos también son antígenos adecuados; incluso el glucógeno de una especie puede ser antigénico para otra. No se ha comprobado la antigenicidad de lípidos puros e hidrocarburos de cadena larga. Sin embargo, cuando los lípidos forman complejos con polisacáridos y proteínas, como -- ocurre en el caso de algunos antígenos de bacterias gramnegativas, es posible que los lípidos actúen como determinantes de antígeno.

Se ha sugerido que la falta de antigenicidad de los hidrocarburos de cadena larga pudiera resultar de lo siguiente:

- 1) Falta de rigidez de estructura, y
- 2) Falta de repetición de unidades estructurales -- dentro de la molécula.

Los ácidos nucleicos originales se suponía que no -- eran antigénicos, pero estudios recientes han comprobado que -- los ácidos nucleicos originales y purificados, además de nucleósid^os y nucleótidos, pueden volverse antigénicos por acoplamiento con portadores adecuados.

Los antígenos naturales por lo regular poseen muchos-sitios determinantes de antígeno que tienen varias configuraciones. Desde el punto de vista molecular, los antígenos pueden dividirse en dos clases:

En la primera se cuentan aquellos que presentan determinada sucesión repetitiva de subunidades estructurales primarias, partes de las cuales actúan como sitios determinantes de antígenos, de la índole de polisacáridos y proteínas fibrosas o desnaturalizadas con cadenas peptídicas desplegadas.

Los segundos son aquellos en los cuales las subunidades estructurales sucesivas específicas están plegadas y estabilizadas en solución en conformación tridimensional por enlaces-covalentes y no covalentes.

Se suponía que una sustancia debe poseer sitios determinantes de antígeno "extraños" al huésped para actuar como antígeno. Aunque esta es la regla se ha descubierto que los animales

elaboran anticuerpos contra algunos de sus propios antígenos, - especialmente los que no llegan a células que producen anticuerpos (autoantígenos ocultos). Además, valiéndose de procedimientos adecuados, puede hacerse que los animales elaboren anticuerpos contra algunos de sus antígenos a los cuales en estado normal no reaccionan. Estos autoanticuerpos con frecuencia dañan - al reaccionar con los antígenos del sujeto (autoantígenos) y -- causan las llamadas enfermedades por autoinmunidad.

La capacidad del individuo para identificar los antígenos propios que llegan al tejido que elabora anticuerpos como "propios" y de evitar reaccionar a ellos probablemente se adquiere durante el desarrollo embrionario.

b. Haptenos.

Los haptenos se definen como sustancias que reaccionan específicamente con anticuerpos pero que no causan formación de anticuerpos, a menos que se combinen con moléculas "portadoras".

En etapa inicial, Landsteiner observó que los derivados no antigénicos libres de proteínas de algunos complejos naturales de proteína y polisacárido reaccionaban con anticuerpos formados al inyectar a los animales el complejo completo. Dado que estos derivados sin proteínas proporcionaban los sitios determinantes de antígeno de los que dependía la especificidad, - los llamó haptenos (del griego haptain, asir).

Ello motivó los estudios sobre la producción de antígenos artificiales al conjugar haptenos químicos sencillos de composición conocida con proteínas portadoras. Los resultados comprobaron que la estructura de los sitios determinantes de antígeno en la superficie de la molécula natural de antígeno es la causa de la especificidad de la interacción de antígeno y anticuerpo. Dado que un antígeno debe poseer por lo menos dos sitios determinantes de antígeno para experimentar precipitación por anticuerpo, la reacción de un hapteno univalente con anticuerpo debe estimarse por otros métodos, de la índole de efecto inhibitor en la precipitación de anticuerpo específico por portadores que poseen dos o más grupos de hapteno.

Los trabajos posteriores obligaron a definir nuevamente el término hapteno. Topley y Wilson designaron como "haptenos complejos" aquellas sustancias que se combinan específicamente con un anticuerpo homólogo para causar un precipitado u otra reacción visible, pero no estimulan la formación de anticuerpos.

Los "haptenos simples" se definieron como sustancias que no estimulan la formación de anticuerpo ni reaccionan en forma visible con anticuerpos homólogos, pero se combinan con tal anticuerpo y evitan la precipitación del antígeno completo o hapteno complejo correspondiente.

Las investigaciones con haptenos han comprobado que, cuando dos grupos químicos simples de carácter distinto se aco-

plan muy cerca entre sí sobre un portador, los anticuerpos formados con frecuencia reaccionan con los dos grupos simultáneamente; o sea; los dos grupos en combinación sólo forman un sitio determinante de antígeno. Posiblemente ello ocurra porque el tamaño del sitio determinante de antígeno que corresponde a los dos haptenos no excede de las dimensiones que puede abarcar el sitio de reacción de anticuerpo. Sin embargo, cuando los grupos acoplados están muy separados, se formarían anticuerpos específicamente dirigidos contra cada uno de ellos.

Los haptenos frecuentemente presentan conjugación espontánea con portadores en estado natural, dentro del organismo animal y fuera del mismo. Por ejemplo, algunas sustancias químicas sencillas, que se conjugan espontáneamente con proteínas animales y resisten la hidrólisis rápida, estimulan la formación de anticuerpos al introducirse en un animal. Se supone que la formación de anticuerpos contra cualquier sustancia química sencilla resulta de la capacidad de esta última para conjugarse en vivo con moléculas portadoras del huésped. La noción de que los haptenos se tornan antigénicos por conjugación espontánea con moléculas portadoras de peso molecular alto es muy importante para comprender la formación de anticuerpos y el carácter de las interacciones antígeno-anticuerpo.

En lo que se refiere a la inmunidad a parásitos, el hecho de que la conjugación de haptenos ocurra de modo natural sig

nifica que toda sustancia química sencilla, incluida cualquier sustancia que un parásito pueda sintetizar, tiene la potencialidad de conjugarse con moléculas portadoras del huésped y desencadenar formación de anticuerpos. Esto tiene gran importancia porque, desde el punto de vista teórico, el huésped puede responder defendiéndose contra casi cualquier sustancia nociva que lo invada, sea cual sea el peso molecular de la misma.

B. DISTRIBUCION DE ANTIGENOS.

Los antígenos son macromoléculas, por eso es fácil comprender que una célula determinada posea muchos antígenos, en la superficie y en el interior, cada uno de los cuales puede estimular la formación de anticuerpos específicos en el animal adecuado. El número y la posición de los antígenos de células y tejidos son muy importantes, no solo respecto a los anticuerpos producidos contra ellos, sino también en lo que se refiere a la facilidad con la cual los anticuerpos alcanzan los antígenos celulares para reaccionar con ellos.

En un animal el conjunto de antígenos que se presentan en las células de un tipo determinado varía según la clase celular. De ello se puede deducir que los conjuntos de antígenos en tejidos y órganos determinados varían porque difiere la composición celular. Determinados antígenos son comunes a muchos tipos celulares, y otros se limitan a un tipo. Estos últimos antígenos

rigen la especificidad antigénica de las células y, en consecuencia, de los tejidos y los órganos. Por ejemplo: algunos antígenos ocurren en el hígado y otros en el corazón. Estos antígenos se llaman "antígenos específicos de órgano".

En su estado natural, los antígenos estructurales específicos de órgano están en combinación en la membrana celular y el retículo endoplásmico. Los antígenos específicos de órgano poseen especificidades que caracterizan al individuo y a la especie, además de especificidades comunes a los órganos correspondientes de una amplia gama de especies animales. Los grupos de antígenos relacionados, pero no idénticos, que se presentan en una amplia gama de especies no relacionadas, incluidos los microbios, se llaman "antígenos heterófilos".

Los antígenos son regidos por los genes; en consecuencia, el conjunto de antígenos dentro de individuos determinados de una especie varía de un individuo a otro. Las diferencias en los conjuntos de antígenos que poseen individuos de una especie determinada no son tan grandes como las que ocurren entre individuos de distintas especies. Además, las diferencias entre individuos de la misma especie se refieren a antígenos de distintas -- clases de compuestos y siempre incluyen los llamados antígenos "de trasplante" o de "histocompatibilidad" que estimulan las respuestas específicas que causan rechazo de aloinjertos de tejidos y órganos.

Los conjuntos de antígenos y la cantidad de los mismos en células, tejidos y órganos de un animal se modifican desde principios del desarrollo hasta la vejez. En el embrión, la información genética se expresa de manera incompleta en la síntesis de antígenos, en lo que se refiere a la clase y a la complejidad de las macromoléculas; sin embargo, esta información se expresa más plenamente al madurar el animal.

Desde el punto de vista cuantitativo, se ha informado que los antígenos específicos de órgano en el ser humano aparecen antes del quinto mes de vida intrauterina, alcanzan el máximo hacia los diez años de edad, y posteriormente disminuyen en el resto de la vida.

Cuanto mayores sean las diferencias filogenéticas entre individuos, tanto mayores serán las diferencias genéticas y antigénicas en ellos.

C. DESTINO DE ANTIGENOS Y HAPTENOS.

El destino de un antígeno en el organismo depende de muchos factores entre los cuales se cuentan estado físico del antígeno; o sea; si es soluble o en partículas; vía de entrada en la economía y capacidad del animal para destruirlo o excretarlo.

Los antígenos asociados con agentes vivientes y no vivientes ingresan en la economía por varios caminos, naturales y-

artificiales. Aunque pueden entrar de manera natural por cualquier tegumento, las vías de entrada más corrientes son los aparatos respiratorio y gastrointestinal. Las mucosas en otros sitios y la piel también son vías importantes, sobre todo en el caso de haptenos químicos sencillos. La vía transplacentaria es camino natural por el cual puede haber recambio de antígenos entre madre y feto.

Los mecanismos artificiales que introducen antígenos extraños al organismo son principalmente inyección o implantación quirúrgica. Por ejemplo: por transfusión de sangre y plasma, trasplante de tejidos y administración de fármacos.

Los antígenos inyectados en la circulación tienden a localizarse en sitios donde abundan células fagocitarias fijas del sistema reticuloendotelial (células RE), de la índole de bazo, hígado y médula ósea. Cuando se administra por otra vía, la mayor parte del antígeno queda en el sitio de depósito o se localiza en los ganglios linfáticos que reciben el drenaje regional. La localización de los antígenos inyectados es más notable cuando están en partículas que con los antígenos solubles. (cuadro 3).

La dosis y la vía de ingreso del antígeno en la economía pueden influir en el carácter molecular y la cantidad de anticuerpos formados, y también en las relaciones cronológicas de su producción.

Cuadro 3

**DESTINO DE ANTIGENOS SOLUBLES Y EN PARTÍCULAS EN RECEPTORES
NO INMUNIZADOS**

<i>Antígeno</i>	<i>Vía de entrada</i>	<i>Sitio principal de localización</i>	<i>Persistencia</i>
Albúmina extraña	Intravenosa	Difusa, en sistema RE	Días
	Subcutánea	Sistema, RE, sobre todo en macrófagos en el ganglio linfático de drenaje	Días a semanas
Polisacárido neumocócico	Intraperitoneal	Difusa, en fagocitos reticuloendoteliales y células parenquimatosas en hígado, riñones y bazo	MeSES a años
Bacterias (v. gr.: estreptococos no virulentos)*	Intravenosa	Granulocitos circulantes y fagocitos reticuloendoteliales	Horas a días
	Subcutánea	La mayor parte se localizan en fagocitos de los ganglios linfáticos de drenaje	Días
Eritrocitos extraños	Intravenosa	Fagocitos reticuloendoteliales, sobre todo en hígado y bazo	Horas a días
	Subcutánea	La mayor parte se sitúan en fagocitos de los ganglios linfáticos de drenaje	Días

* El destino de las bacterias en la economía depende de varios factores, de la índole de si hay o no hay anticuerpo específico, capsulas, opsoninas naturales, y capacidad del microorganismo para resistir a la digestión intracelular.

Cuando se introduce en el organismo un antígeno relacionado con materias formadas o en partículas, de la índole de células, es fagocitado y destruido más fácilmente que cuando se presenta en solución. Además, diversas clases de fagocitos tienen capacidad diferente para englobar y digerir partículas. La degradación fagocitaria depende del carácter del antígeno y del tipo de fagocito que participa. En términos generales, los neutrófilos polimorfonucleares tienen mayor capacidad para destruir antígenos extraños que los demás fagocitos. Por otra parte, los neutrófilos engloban fácilmente bacilos de la tuberculosis, pero no los digieren. Dado que los fagocitos de varias clases están ampliamente distribuidos en tejidos fijos al igual que en la -- sangre y el sistema linfático, los antígenos en partículas quedan expuestos a la fagocitosis sea cual sea el sitio en que se encuentren.

Varios tipos de células, particularmente los fagocitos, tienen notable capacidad para captar antígenos solubles por el mecanismo de pinocitosis (microfagocitosis).

Los anticuerpos específicos formados después de inyectar un antígeno apresuran mucho la "depuración inmunitaria" del antígeno para eliminarlo del cuerpo, especialmente el antígeno extracelular que permanece en la circulación y los tejidos.

El primer anticuerpo que se forma se conjuga con antígeno y produce complejos pequeños, sencillos y solubles de anti-

geno y anticuerpo. Al producirse más anticuerpo y combinarse -- con los complejos primarios, éstos aumentan de volúmen. Dado -- que el índice de eliminación de los complejos de la circulación está en razón directa de su volúmen, el índice de depuración in munitaria de antígeno de la circulación aumenta al apresurarse la síntesis de anticuerpo con el tiempo. La capacidad de los -- complejos más voluminosos de antígeno y anticuerpo para coprecipitar con complemento apresura aún más la depuración de los complejos más voluminosos en el plasma. Es interesante el destino -- de los complejos solubles de antígeno-anticuerpo que experimentan depuración del plasma, pues pueden causar lesión tisular en el sitio de depósito. Se supone que gran parte del material complejo es eliminado por células reticuloendoteliales y otros fagocitos, y que se destruye en términos de unos días. Sin embargo, parte de este material en forma de complejo puede depositarse en sitios subepiteliales en los glomérulos renales, donde en ocasiones persiste largo tiempo.

Resumiendo: el índice de desaparición de una primera-dosis de antígeno inyectado depende de la cantidad inyectada y del índice de destrucción metabólica, además del periodo de latencia antes que comience la formación de anticuerpos y de la rapidez de la síntesis de estos últimos.

CAPITULO . V

ANTICUERPOS (INMUNOGLOBULINAS)

Los anticuerpos son sustancias elaboradas por el organismo en respuesta al estímulo provocado por un antígeno, con el cual se combina específicamente.

Junto a estos anticuerpos creados por un determinado antígeno, el suero humano y animal posee anticuerpos naturales; al tratar de la inmunidad natural nos referimos a la presencia natural de sustancias antimicrobianas y antitóxicas en el organismo, cuyo origen es difícil de precisar, pero que en su acción sobre un determinado antígeno puede resultar idéntica a los anticuerpos adquiridos. Igualmente, muchos anticuerpos naturales existentes son el resultado de estímulos provocados por infecciones subclínicas, y después de hablar de los antígenos, se puede imaginar que también puede tener su origen en otras sustancias distintas a los microorganismos. Por otra parte, es aceptado que un organismo puede formar anticuerpos por mecanismos intrínsecos controlados genéticamente.

En su naturaleza, los anticuerpos son parte de las globulinas del plasma, componente proteínico que junto a la albúmina y fibrinógeno son los más importantes de la sangre. Son producidos por distintas células del organismo y luego pasan a la circulación, líquidos y tejidos corporales. Si bien las glo-

bulinas inmunes son normales, su capacidad de reaccionar específicamente con el antígeno homólogo las evidencian como globulinas modificadas. El estudio electroforético de las proteínas séricas nos muestra que la albúmina es la de mayor contenido y que las globulinas pueden separarse en tres porciones; alfa, beta y gamma. Es de esta última (gamma), a quién corresponde la función de los anticuerpos.

1. INMUNOGLOBULINAS HUMANAS

Las inmunoglobulinas son moléculas de proteínas que cumplen funciones de anticuerpos específicos y llevan a cabo los fenómenos humorales de la inmunidad. Estas proteínas muestran mucha similitud antigénica, estructural y biológica, pero difieren respecto a estructura primaria de ácidos aminados, lo que permite que su función de anticuerpos sea sumamente específica.

En el hombre se conocen cinco clases diferentes de inmunoglobulinas, cada una con una estructura química especial, y en general un papel biológico específico. Se designan con las letras G, A, M, D y E después de la abreviatura Ig (que indica su función de inmunoglobulina), o después del símbolo γ (lo que indica que su movilidad electroforética las integra al grupo de las globulinas gamma). (Cuadro 4).

Las globulinas γG son las más abundantes de todas las inmunoglobulinas. Su concentración es alta, tanto fuera como dentro de los vasos; su vida media es relativamente larga (21 -

Cuadro 4.

ALGUNAS PROPIEDADES FÍSICAS Y BIOLÓGICAS DE LAS CLASES DE INMUNOGLOBULINAS DEL HOMBRE

Clase	Concentración media en suero (mg/100 ml)	Peso molecular	Índice S	Vida media (T/2) (días)	Función biológica	Nombre de la cadena de sub-unidad	Núm. de sub-clases
γ G ó IgG	1 240	150 000	7	23	1. Fijan el complemento 2. Atraviesan la placenta 3. Anticuerpos heterocitotrópicos	γ	4
γ A ó IgA	280	170 000	7, 10, 14	6	1. Anticuerpos secretados	α	2
γ M ó IgM	120	850 000	19	5	1. Fijan el complemento 2. Aglutinación intensa	μ	2
γ D ó IgD	3	150 000	-	2.8	?	δ	—
γ E ó IgE	.03	196 000	8	1.5	1. Anticuerpos de tipo reagins 2. Anticuerpos homocitotrópicos	ϵ	—

(as); pueden atravesar la placenta y fijar el complemento. A esta variedad de inmunoglobulinas se atribuyen la mayor parte de las funciones inmunológicas contra los agentes infecciosos que presentan fase hemática, incluyendo bacterias, virus, parásitos y hongos.

Las inmunoglobulinas séricas que ocupan el segundo lugar desde un punto de vista cuantitativo son las globulinas γA . Su función más importante corresponde al sistema secretor exterior. Esta importante inmunoglobulina secretoria es producida en gran cantidad por los tejidos linfoides que revisten el tubo digestivo y las vías respiratorias y genitourinarias. Las globulinas γA no fijan el complemento.

Entre las globulinas γM se encuentran las moléculas de inmunoglobulinas de mayor tamaño; por esto es que casi no pueden salir del espacio intravascular. Estas macromoléculas son también muy activas respecto a aglutinación de partículas antígenicas, como bacterias y glóbulos rojos, y fijan muy eficazmente el complemento. Esta clase de inmunoglobulinas parece tener mayor importancia en los primeros días de la respuesta inmune primaria. Cuando un antígeno extraño penetra a un huésped por primera vez, se inicia casi simultáneamente la síntesis de anticuerpos γM y γG ; pero el nivel de anticuerpos M alcanza un máximo en pocos días, para luego disminuir más rápidamente también que los anticuerpos γG .

Todavía no se asigna un papel biológico específico a la cuarta variedad de inmunoglobulinas, las γD , pero se relacionan con cierta actividad de anticuerpos (entre otros casos la hipersensibilidad a la penicilina en el hombre).

En el suero sanguíneo solo se encuentran huellas de anticuerpos de tipo reagin, o inmunoglobulinas γE . Pueden fijarse a la piel humana (anticuerpos homocitotrópicos), iniciando reacciones alérgicas".

a. Subclases

Mediante estudios de reactividad antigénica, y análisis inmunológico posterior, se pudieron reconocer diferencias menores entre moléculas de una clase dada de inmunoglobulinas, formando subclases. Se encontraron así cuatro subclases diferentes de globulina G, que se llamaron $\gamma G1$, $\gamma G2$, $\gamma G3$ y $\gamma G4$. Además pudieron establecerse de la misma manera dos clases de γA ($\gamma A1$ y $\gamma A2$) y de γM ($\gamma M1$ y $\gamma M2$).

B. GENERALIDADES DE LOS ANTICUERPOS

a. Estructura

Las experiencias realizadas especialmente con la γG de conejo, demostraron que las moléculas de esta inmunoglobulina están constituidas por dos cadenas pesadas (A o H), con peso molecular aproximado de 55000 y dos cadenas ligeras (B o L)-

de peso molecular de unas 20000, unidas entre sí por puentes-disulfuro (S-S).

La molécula de inmunoglobulina está constituida por tres fragmentos: I, II y III. Se ha demostrado que los fragmentos I y II, de peso molecular aproximado de 45000, conservan la especificidad de reacción con el antígeno, pero son univalentes; actualmente se conocen como Fab (antigen-binding-fragments). El fragmento III de peso molecular próximo a 50000, no se combina al antígeno, es común a todas γG de conejo y es cristalinable, por eso su designación de Fc (fragmento cristalinable). Por lo tanto, la molécula de gammaglobulina intacta estaría integrada por dos fragmentos activos univalentes (Fab) unidos por enlaces alfa-peptídicos a un tercer fragmento (Fc).

En el hombre, los fragmentos logrados son básicamente semejantes a los observados para el conejo. La estructura en las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas γG , γA , γM , γD y γE , nos indica diferencia entre ellas; poseyendo un tipo específico para cada una de las pesadas (μ o δ) y dos tipos relacionados para las ligeras (κ o λ). Algunas inmunoglobulinas forman asociaciones de subunidades en una sola molécula, así la γA forma dímeros y trímeros y la M pentámeros unidos por una cadena peptídica J (joining); a su vez, dímeros de γA se unen por sus cadenas pesadas a otro polipéptido, que es el componente secretor (CS), elaborado por células del epitelio glandular y que permite su paso a las secreciones de las cavidades orgánicas. (Fig. 3).

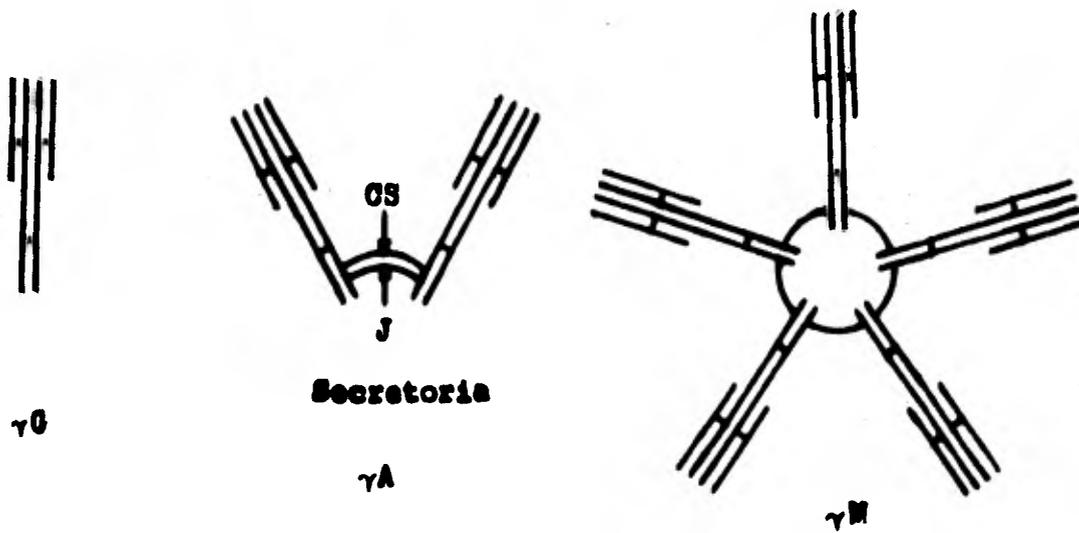


Fig. 3. Formas monómeras, dímeras y pentámeras de las inmunoglobulinas

En cuanto a otras características relacionadas con la estructura de los anticuerpos se pueden señalar: a) que los determinantes específicos, están en los dos extremos de la molécula en las partes próximas a las cadenas L y H; b) el fragmento-III posee las estructuras fijadoras del complemento y de unión a los tejidos en las condiciones de hipersensibilidad, y c) que conservan las características propias de la especie (isotípica) y de los individuos (alotípica).

b. Propiedades.

Cada una de las clases de inmunoglobulinas, tiene peso molecular, concentración y actividad biológica diferentes. A la γG (IgG) corresponde el mayor porcentaje de los anticuerpos; o sea, cerca del 80-85 por 100 con una concentración entre 600- a 1500 mg por 100 ml de suero. Peso molecular de 160000 y constante de sedimentación de 75 (unidades Svedberg). Presenta acción antibacteriana, antivírica y antitóxica. Es buena fijadora del complemento, actúa bien en las reacciones de precipitación y aglutinación, y participa en ciertas reacciones de hipersensibilidad. Es la única inmunoglobulina que atraviesa la placenta, pudiendo alcanzar en el feto hasta un 30 por 100 de la materna. Aparece en la leche.

La γA (IgA) representa el 5 al 10 por 100 del total de las inmunoglobulinas, su concentración de 200 a 500 mg por 100 ml de suero, peso molecular de 160000 y constante de sedimentación

ción de 7S. Se distinguen la γ A sérica y la γ A secretoria. -- Tiene actividad antibacteriana y antitóxica limitada, no así -- antivírica, se relaciona con las isohemaglutininas, no fija el complemento. Está aumentada en ciertas infecciones parasitarias. La γ A secretoria se encuentra en las secreciones nasal, bronquial, salival, intestinal, bilis, calostro y leche, jugando un papel en la defensa de tejidos glandulares, mucosas y cavidades orgánicas.

Las γ M (IgM) representan del 5 al 10 por 100 de las inmunoglobulinas, con una concentración de 50 a 200 mg por ml de suero, peso molecular de 900000 y constante de sedimentación de 19S. Pertenecen al grupo las crioaglutininas, anticuerpos heterófilos, de tipo Wasserman, y antipolisacáridos para gérmenes gram-negativos, isoaglutininas naturales anti-A y anti-B. Son buenas aglutinantes y líticas, no así precipitantes y fijadoras del complemento.

La γ D (IgD) con un porcentaje del 1 por 100, concentración de 3 mg por 100 ml de suero, peso molecular de 180000 y -- coeficiente de sedimentación de 6S. Su función no está bien determinada.

La γ E (IgE) tiene muy baja concentración, apenas de 0.01 a 0.07 mg por 200 ml de suero, peso molecular de 200000 y constante de sedimentación de 8S. Le corresponde el papel de anticuerpo reagínico en procesos alérgicos. Es lúbil al calor de 56°C por una hora, se une firmemente a los mastocitos de la mig

na especie de su origen. No fija el complemento.

Los anticuerpos elaborados contra un antígeno, pertenecen por lo común a más de una clase de inmunoglobulina y poseen actividades diferentes. La respuesta en anticuerpos está en relación a la naturaleza, cantidad y vía de administración del antígeno así como de la capacidad reaccionante del organismo productor. Las vías de inoculación condicionan la respuesta celular, la cantidad, a la dosis límite indispensable de respuesta o a la tolerancia inmunológica.

c. Producción.

El desarrollo del sistema inmune conviene tratarlo como un todo por cuanto las células productoras de anticuerpos -- para la misma inmunidad humoral y aquellas que tienen que ver con la inmunidad mediada celular comparten un origen primitivo-común en la célula precursora hemopoyética. La primera es eficaz contra la mayor parte de infecciones bacterianas y reinfecciones virósicas, y la segunda, contra infecciones por hongos, virus y ciertas bacterias. Los anticuerpos tienen también relación con la hipersensibilidad inmediata, y las células con la tardía, el rechazo de trasplantes e inmunidad de tumores.

Las experiencias en ratones primero, y posteriormente en aves, demostraron que el timo y la bolsa de Fabricio (es un órgano linfóide con desarrollo bastante similar al timo de los -

mamíferos, encontrado únicamente en las aves) ejercen distinta influencia en la evolución del sistema inmune. Ratonés privados del timo al nacer mostraron deficiencia de linfocitos y supresión de la inmunidad celular mediada; y aves con la extirpación de la bolsa, una ausencia de plasmocitos y de anticuerpos, y por lo tanto, de la inmunidad humoral.

Los mamíferos no poseen bolsa de Fabricio y su equivalente no es bien conocido, aunque se sugiere que amígdalas y tejido linfático intestinal llevan a cabo un papel semejante; en ellos las células precursoras de la capa vascular de la esplacnopleura del embrión pasan a través del hígado y bazo del feto antes de residir en la médula ósea, donde se diversifican, y las que van a ser linfocitos van por la circulación al timo para transformarse en células T o bien a tejidos equivalentes a la bolsa, para ser células B. Las células T son influenciadas por la "hormona tímica", parten desde el timo por la vía linfática y se asientan en regiones timodependientes de los ganglios linfáticos, bazo y otras áreas del tejido linfoide, y cuando son activados por un antígeno que corresponde a sus receptores se multiplican creando células migratorias para responder a ese antígeno, produciendo moléculas de linfocitotoxina y otros factores.

Las células B dentro de los tejidos equivalentes a la bolsa, son inducidas a sintetizar γM , γG y γA o a generar --

linfocitos que inicialmente elaboran γM para cambiar a γG y de estas a γA (no determinada para γD y γE) que se ubican en la membrana celular a fin de actuar como receptores, y luego -- irán al tejido linfático, especialmente ganglios linfáticos y bazo, para crear centros germinativos de plasmocitos y células de memoria por estímulo antigénico sobre los receptores, cooperando en esto los linfocitos T y las células fagocíticas, cuya digestión enzimática provoca la fragmentación del antígeno ingerido que entra en contacto con los linfocitos B. Los plasmocitos, por su riqueza en retículo endoplásmico granular, son los verdaderos productores de los anticuerpos. Las células de memoria actúan específicamente de manera aumentada al antígeno, dando origen a nuevos plasmocitos.

El organismo es capaz de responder simultáneamente -- con la formación de varios anticuerpos específicos a la entrada conjunta de diversos antígenos, y lo hace con intensidad distinta y en un tiempo diferente, según se trate de un primer contacto o de respuesta secundaria. La cantidad de anticuerpos elaborados es muy superior a la de antígeno aplicado, pero siempre se requiere de un mínimo de este para dar lugar a una producción determinada. La duración de los anticuerpos en la sangre varía considerablemente, unos se detectan por un periodo de semanas, otros de meses, y algunos de años.

Las inmunoglobulinas se sintetizan a nivel de los polirribosomas del retículo endoplásmico y adquieren residuos de ---

carbohidratos al pasar por el aparato de Golgi antes de su secreción, que se realiza desde aquí por medio de vesículas en un proceso conocido como "exocitosis". Tiene lugar en el humano a partir del nacimiento para la γM , a las 2 ó 3 semanas para la γA y de 4 a 6 semanas para la γG , alcanzando la verdadera madurez inmunológica a los 2, 8 y 12 años de edad respectivamente. La producción de inmunoglobulinas por día en el adulto se estima en 2 g, la duración o vida media biológica se calcula en 20 días para la γG y de 6 días para las γA y γM , quedando su destrucción a cargo del sistema fagocitario. La vida media de la γD y γB es de 2.8 y 2.3 días respectivamente. El organismo -- pierde anticuerpos en la formación de complejos con antígenos, y en el caso de la γA , por sus secreciones.

C. MECANISMOS QUE PARTICIPAN EN LA FORMACION DE ANTICUERPOS (TEORIAS)

Desde el descubrimiento de los anticuerpos, se han -- propuesto muchas teorías para explicar el mecanismo por medio -- del cual se forman.

Las teorías acerca de los mecanismos de formación de anticuerpos que se han propuesto para explicar los datos observados pueden clasificarse en tres grupos generales: teorías "de instrucción" (instructiva, directriz), "de selección" (selectiva y de inducción electiva) y "de línea germinativa".

Las teorías de instrucción exigen que participe antígeno como plantilla para dirigir la formación de anticuerpo; las teorías de selección postulan que el antígeno estimula selectivamente las células particulares en una población casualmente capaz de elaborar anticuerpos específicos para el antígeno. La teoría de la línea germinativa enuncia que el genoma de la célula productora de anticuerpo posee toda la información necesaria para clasificar todas las especificidades de anticuerpo.

a. Teorías de instrucción.

Estas teorías se enunciaron con el propósito de explicar que el número de antígenos a los cuales puede reaccionar un animal es enorme. Se consideró que cada célula productora de anticuerpos no podía incluir información genética suficiente que permitiera codificar la síntesis de anticuerpos de tantas especificidades. La alternativa era que el antígeno de alguna manera entraba y "enseñaba" o "instruía" a la célula productora de anticuerpos. Se propuso que los determinantes antigénicos actúan como plantilla para dirigir la formación de sitios de reacción de anticuerpo de configuración semejante. Las teorías de instrucción exigen que cualquier célula dada productora de anticuerpos tiene la capacidad potencial de formar anticuerpos específicos para cualquier antígeno al cual pueda responder el animal.

Pauling sugirió que el antígeno "instruye" al dirigir el plegamiento de las cadenas peptídicas al formar la molécula -

terminada de antígeno. Sin embargo, investigaciones posteriores han comprobado que los anticuerpos de distinta especificidad va rían en composición de aminoácidos y en la sucesión de aminoáci dos en las porciones variables de las cadenas peptídicas. Tam-- bién está comprobado que las moléculas de anticuerpos, desplega dos por medios químicos o físicos, vuelven a plegarse sin que - participe antígeno y así reconstruyen los sitios específicos de reacción de anticuerpo.

b. Teorías de selección.

La primera teoría propuesta para explicar la formación de anticuerpos, enunciada por Ehrlich en 1900, fue la de selec-- ción. Ehrlich postuló que todas las células de la economía po--- seen configuraciones de superficies, llamadas cadenas laterales, - que les permiten reaccionar selectivamente con varias substan--- cias. En el caso de las células que forman anticuerpos, sugirió-- que sean estimuladas por antígeno para formar y desprender un -- exceso de cadenas laterales (anticuerpos).

En 1955, Jerne enunció la teoría de selección natural. La hipótesis postula que de manera natural se producen anticuer-- pos con gran variedad de sitios de reacción sin estímulo antigé-- nico previo, y que cada uno puede reaccionar con un determinante antigénico de configuración semejante para estimular a las célu-- las productoras de anticuerpos, que harían reproducciones del an

anticuerpo específico.

En la actualidad, la teoría de selección clonal modificada enunciada por Burnet se considerará, en general, la más útil porque explica muchos de los hechos conocidos acerca de la formación de anticuerpos.

La teoría de selección clonal modificada de Burnet sobre la producción de anticuerpos se funda en los siguientes principios.

1. En el animal adulto hay abundantes clonas distintas de células inducibles, cada una de las cuales es portadora de moléculas semejantes a anticuerpo, que tienen la facultad de reaccionar específicamente con determinantes de antígeno de una configuración determinada.

2. El resultado de una reacción de esta índole es inhibición o formación de anticuerpo.

3. Cada célula inducible puede reaccionar con una gama bastante amplia de determinantes antigénicos íntimamente relacionados, si bien más débilmente con algunos que con otros.

4. La tolerancia se produce más fácilmente en la vida embrionaria que en etapa posterior, posiblemente porque las células inducibles en el embrión son inhibidas más fácilmente por antígeno, o son menos abundantes que en animales de edad más avanzada.

c. Teoría de la línea germinativa

A diferencia de las teorías de selección, que postulan que de las células germinativas sólo necesita transmitirse a las células somáticas una cantidad limitada de información genética en cuanto a la producción de anticuerpos, la teoría de la línea germinativa exige que todos los genes estructurales que regulan la formación de anticuerpos se transmitan de las células germinativas a las somáticas, incluidas las células linfoides y sus progenitores. Así, pues, se supone que todas y cada una de las células inducibles llevan toda la información genética que posee el animal para producir moléculas de anticuerpos. En consecuencia, una célula inducible debería ser capaz de responder a cualquier antígeno que llegue por primera vez a ella y cause inducción. Además, sería lógico suponer que cada célula inducible pudiera responder a dos o más antígenos o determinantes antigénicos que pudieran llegar a ella simultáneamente. Ello ocurre excepcionalmente o nunca.

D. DISTRIBUCION Y DEGRADACION DE ANTICUERPOS.

La concentración de inmunoglobulinas en suero y líquidos tisulares es regida por un equilibrio dinámico entre síntesis, fijación celular, degradación y pérdida al exterior.

La distribución de anticuerpos es modificada en gran medida por la capacidad para fijarse a las células después de ser liberados de las que los producen. Los anticuerpos citófilos

son aquellos anticuerpos que tienen afinidad especial para determinadas del huésped) que se presentan libres de las células. Anifiestan la cantidad total producida, el número de receptores utilizables y el índice de disociación de los anticuerpos de los sitios receptores celulares.

Las inmunoglobulinas totales libres de células del organismo, de las cuales 85 a 90 por 100 son IgG, están distribuidas por igual, aproximadamente, entre el plasma sanguíneo y los líquidos extravasculares, y el índice diario de recambio es de 5 por 100, aproximadamente, del fondo común circulante. Sin embargo, las diversas clases de inmunoglobulinas no están distribuidas uniformemente entre los embalses intravasculares y extravascular.

No se ha precisado el índice de síntesis de las inmunoglobulinas ni los mecanismos homeostáticos que regulan la concentración sanguínea y tisular. Está comprobado que la cantidad global sintetizada y catabolizada al día por el ser humano adulto es de 2 gr aproximadamente. La síntesis no disminuye fácilmente por desnutrición.

La semidesintegración in vivo de las inmunoglobulinas varía según especie del animal, edad y clase de globulina. La semidesintegración de IgG es, aproximadamente, de 20 días en el ser humano adulto, y algo mayor en el lactante. La semidesintegración de IgA e IgM es, aproximadamente, de cuatro a cinco

días. El índice catabólico de IgA e IgM no es modificado por la concentración sérica. El índice catabólico de inmunoglobulinas también está en razón directa del metabolismo basal del sujeto.

Aunque no se han dilucidado los sitios tisulares exactos de degradación ni la forma en que el organismo pierde anticuerpos, es bastante probable que la degradación ocurra de manera principal dentro de fagocitos y células endoteliales del compartimiento vascular, particularmente en células del sistema -- reticuloendotelial. La pérdida de anticuerpos por parte del organismo, especialmente IgA, ocurre por secreción de glándulas -- mucosas o serosas. En los casos en los cuales los anticuerpos pueden conjugar antígeno y formar complejos solubles o insolubles antígeno-anticuerpo, la degradación de anticuerpos se apresura mucho porque estos complejos fácilmente son englobados y digeridos por fagocitos.

Durante la respuesta de anticuerpos, el antígeno persistente influye en la producción, la distribución y el destino de los anticuerpos. Por otra parte, el destino del anticuerpo -- transferido pasivamente entre individuos de la misma especie -- puede ser modificado por la incompatibilidad de alotipos de globulina de donador y receptor, a menos que el periodo de estudio sea muy breve.

CAPITULO VI

COMPLEMENTO E INTERACCION DE ANTIGENOS Y ANTICUERPOS

(REACCION ANTIGENO-ANTICUERPO)

- COMPLEMENTO

El término "complemento" (C') se refiere a un sistema complejo formado por 11 proteínas séricas distintas (9 componentes) cuya utilidad principal es la de aumentar los efectos de interacción entre el anticuerpo específico y el antígeno (ver cuadro 5). Se sabe que la IgM y tres de las cuatro subclases de IgG activan al complemento, pero que la IgA no lo hace. No se tiene una información completa sobre las IgE e IgD, pero los anticuerpos IgE no parecen activar al complemento. La activación del complemento tiene varios efectos biológicos importantes como son la inmunoadherencia, la fagocitosis, la quimiotaxis, la liberación de materiales vasoactivos y la citólisis.

Secuencias de las reacciones.

La unión de un anticuerpo específico con su antígeno correspondiente produce, o revela, un lugar cerca de la porción de la cadena pesada que se combina con C'1q para fijar el complejo trimolecular de C'1 (C'1q, C'1r y C'1s) en presencia del calcio y activar la subunidad de proenzima (C'1a) para for-

Cuadro 8 Características de los factores del complemento

	C1q	C1r	C1s	C4	C2	C3	C5	C6	C7	C8	C9
Probable lugar de síntesis	Intestino, macrófagos linfocitos			Medula ósea, bazo		Macrófagos					
PMI	400.000			250.000	117.000	240.000					79.000
Concentración en suero (mg/cm ³)	100-200		22	450	10	1.200	75				1-2
Motilidad electroforética	γ_2	β	γ_2	β	β_1	β_1	β_1	β_2	β_2	γ_1	γ_1
Labilidad térmica	+				+						+

mar una esterasa activada. Una sola molécula de IgG puede iniciar la activación del complemento, mientras que son necesarias por lo menos dos moléculas de IgG para la activación. Las moléculas de IgG no deben estar demasiado alejadas sobre la superficie de la célula. La distancia crítica para los eritrocitos es de aproximadamente 7.000 Å. El complejo antígeno-anticuerpo y C'1 (C'1a) activado interaccionan entonces con C'4 y C'2, en presencia de Mg para fijar C'4 a la membrana y activar C'2. El complemento C'2 (C'2a) activado puede activar numerosas moléculas de C'3, muchas de las cuales quedan fijadas sobre áreas vecinas de la membrana celular, y el C'3 fijado reacciona consecutivamente con C'5, C'6 y C'7 ó, quizás, con C'5, C'6 y C'7 como complejo trimolecular. A continuación reacciona el C'8, y luego el C'9. Con la activación de este último se producen lesiones parecidas a pequeños agujeros en las membranas sensibles. El lugar dañado por el complemento en la membrana celular se designa frecuentemente con el símbolo S. Cuando se produce la lisis de eritrocitos humanos en presencia de un exceso de complemento, pueden producirse 90 000 lesiones por célula de un diámetro aproximado de 100 Å. La naturaleza exacta de las lesiones ultraestructurales no se conoce aún con precisión.

b) Funciones Biológicas del Complemento.

Membranólisis.

Es necesario que se activen todos los factores del complemento para que se produzca la lisis de las membranas sensibles, aunque haya otras muchas funciones del complemento que no conduzca a la membranólisis. Las células eucariotas son especialmente susceptibles a la destrucción de su membrana, y puede existir lesión tanto de células neoplásicas como de células normales, según el número de determinantes antigénicos que se combinan con los anticuerpos fijadores del complemento. Algunas especies bacterianas también son lisadas por el complemento en presencia de anticuerpo, siendo la mayoría de estas bacterias gramnegativas.

Fagocitosis y Destrucción Intracelular.

No se ha identificado los factores del complemento indispensable para que se produzca la fagocitosis y la destrucción intracelular. Se ha demostrado la importancia del C'3 y C'4 en la inmunoadherencia y en la fagocitosis de hemáticas, pero todavía se desconoce que factores del complemento sean necesarios para promover la digestión intracelular.

Quimiotaxis.

Se ha demostrado que los fragmentos desprendidos durante la activación enzimática de C'3 y del complejo C'5, 6, 7 poseen intensas propiedades quimiotácticas. En los lugares en que ocurre la lesión histica es evidente que la plasmina, otro componente del plasma, puede alterar el C'3 con la salida de sustancias vasoactivas y sustancias quimiotácticas. No se ha determinado la importancia del sistema del complemento en el fenómeno de la quimiotaxis de las células mononucleares durante la inflamación.

Anafilatoxina.

Las anafilatoxinas son liberadas por C'3 durante su fijación. Originan la desgranulación de las células cebadas y la liberación de histamina en las zonas lesionadas. La histamina es una de las sustancias que inician la respuesta vascular y provoca la emigración de células inflamatorias hacia las zonas donde se ha producido lesión histica o contaminación bacteriana. En caso de reacciones alérgicas agudas generalizadas pueden liberarse cantidades suficientes de anafilatoxinas como para provocar un shock anafiláctico.

Inmunocoaglutinina.

La inmunocoaglutinina es un anticuerpo contra los componentes C'3 ó C'4 del complemento fijado que se forma durante los procesos de inmunización y en el curso de diversas enfermedades, especialmente en las infecciones bacterianas. La inmunocoaglutinina reacciona con receptores antigénicos del complemento que se han hecho accesibles por la fijación de C' a complejos antígeno-anticuerpo. No está todavía muy claro el significado que tiene la formación de inmunocoaglutininas, aunque se ha afirmado que estas aumentan la resistencia del huésped a la infección.

Inmunoadherencia.

Se sabe que esta función del complemento depende de -- C'3 y C'4. La capacidad de promover la adherencia de antígenos - corpusculares a la membrana citoplasmática de las células aumenta la eficacia del proceso de fagocitosis. No se sabe si los efectos de la inmunoadherencia afectan de la misma forma a los procesos de la fagocitosis bacteriana y de la eritrofagocitosis.

B.- REACCIONES ANTIGENO-ANTICUERPO

La reacción fundamental que se halla a la base de los fenómenos inmunológicos es la unión de un anticuerpo con su antígeno homólogo, en forma altamente específica.

La combinación del antígeno con el anticuerpo es una reacción química reversible que se realiza por la interacción de reas pequeñas y externas de ambas moléculas: determinante antígeno para el antígeno y sitio activo para el anticuerpo. El resultado de la reacción es la formación de un complejo antígeno-anticuerpo.

Las reacciones clásicas de antígeno y anticuerpo pueden estudiarse con diversos métodos y sistemas indicadores según la actividad física, química o biológica del complejo antígeno-anticuerpo, o del antígeno o del anticuerpo aisladamente. Los métodos principales más frecuentemente utilizados para mostrar reacciones de tipo antígeno-anticuerpo son las reacciones de: a) precipitación, b) aglutinación, c) fijación de complemento, d) neutralización de toxinas, e) inducción de reacciones tisulares específicas.

La característica fundamental de la reacción antígeno-anticuerpo es su especificidad, la peculiar selectividad del sitio activo por un grupo químico determinado, siempre presente en el antígeno que motivó la producción de anticuerpo, pero que también puede encontrarse en otras macromoléculas antigénicas.

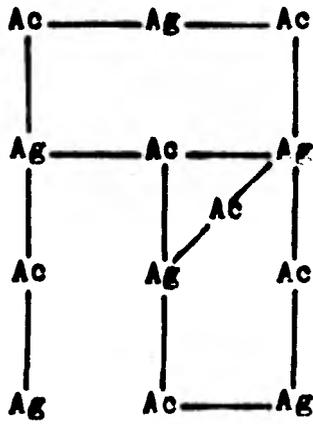
La atracción del anticuerpo por su antígeno específico se basa en fuerzas intermoleculares complejas (o sea fuerzas de Van der Waals y enlaces de hidrógeno) que parecen estar aumenta--

os por las formas y dimensiones complementarias y la reactividad de grupo antigénico y su lugar de combinación con el anticuerpo.

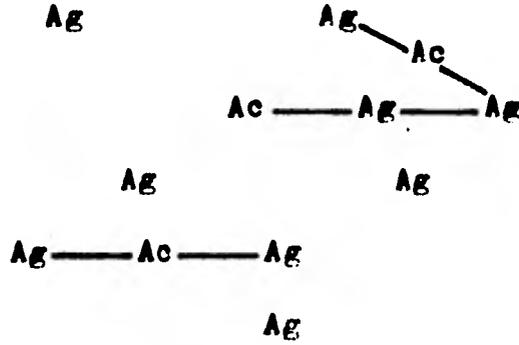
a) Reacción de Precipitación.

La estructura divalente de la molécula del anticuerpo permite la unión de un anticuerpo con dos moléculas de antígeno soluble y origina la formación de un enrejado macromolecular que precipita cuando la mezcla se realiza en proporciones equivalentes. Cuando existe un exceso de anticuerpo, todos los determinantes antigénicos de la molécula del antígeno pueden quedar ocupados inhibiéndose la formación del enrejado. Cuando hay un exceso de antígeno, se forman pequeños complejos que sólo aumentan de tamaño si se añade más anticuerpo. (Fig. 4)

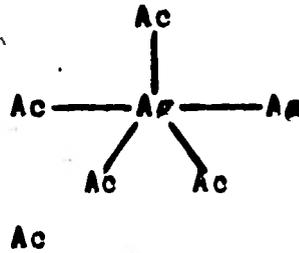
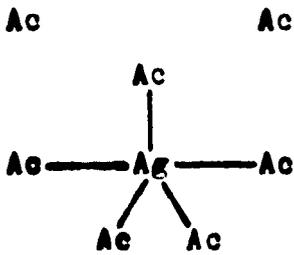
De la variación de estas proporciones depende la rapidez y eficacia de la reacción de precipitación. Así, se puede llegar a conocer la cantidad de antígeno o de anticuerpo del producto en estudio mediante la determinación de su zona de equivalencia (que corresponderá al lugar de la reacción en que se halla obtenido la máxima cantidad de precipitación, en o cerca de la zona de exceso de antígeno) y su comparación con la de un estándar. (Fig. 5)



a. Zona de equivalencia



b. Zona de exceso de antígeno



c. Zona de exceso de anticuerpo

Fig. 4. Diagrama de la reacción entre un anticuerpo bivalente y un antígeno multivalente.

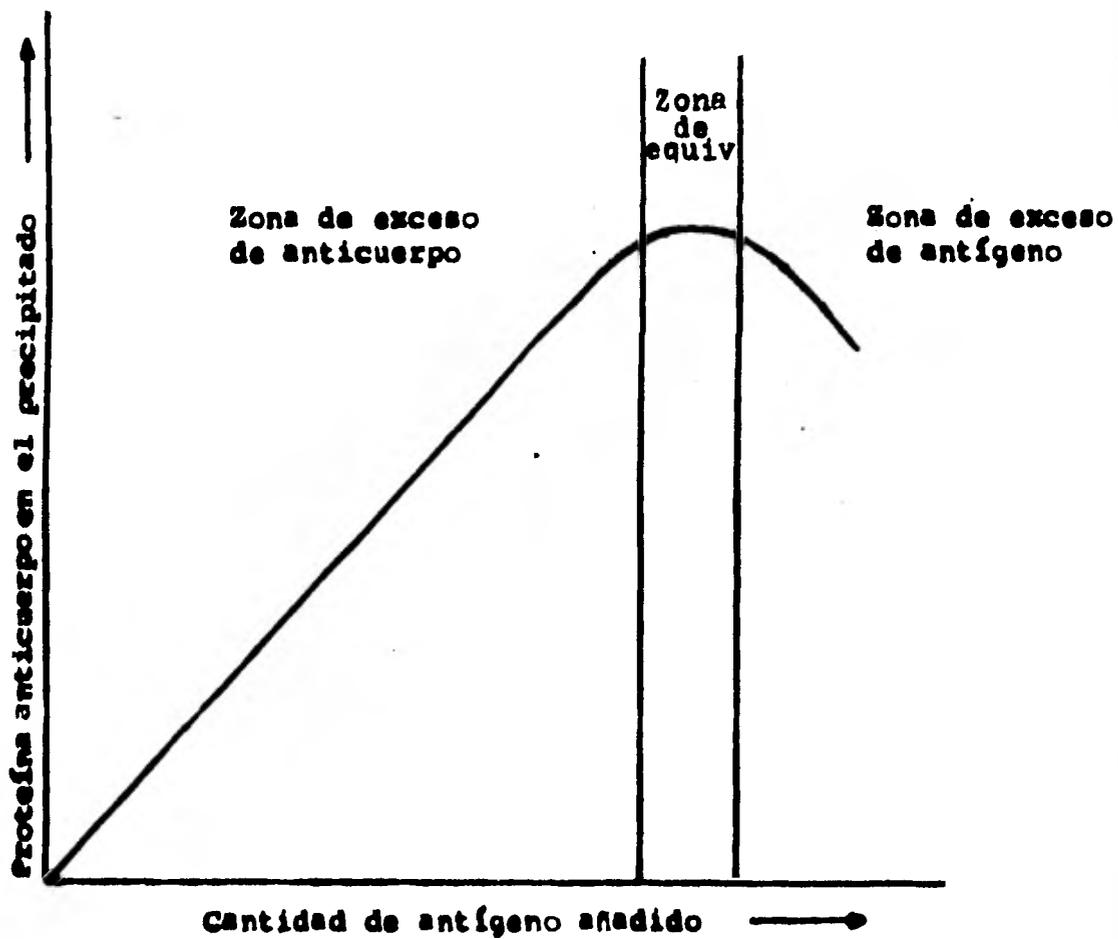


Fig. 5. Curva de la reacción de precipitación con cantidad constante de anticuerpo.

b) Reacción de Aglutinación.

La reacción de aglutinación es en todo semejante a la de precipitación de la que se distingue en que la unión del anticuerpo se produce con antígenos corpusculares en lugar de con moléculas solubles. Esta reacción se utiliza principalmente para la detección de los anticuerpos producidos contra los microorganismos, eritrocitos y otras células aisladas. La lectura de esta prueba puede realizarse de varias maneras, pero generalmente se da valor al título del suero (representado por la máxima dilución de suero que da una reacción claramente positiva). Puede realizarse un examen microscópico o macroscópico de la reacción y determinar si la prueba es positiva o no observando directamente si ha habido sedimentación o tras una ligera centrifugación que aumenta las oportunidades para un contacto de las partículas entre sí.

c) Reacciones con Intervención del Complemento.

Para detectar indirectamente las reacciones antígeno-anticuerpo, pueden utilizarse diversos tipos de reacción en los que se hace intervenir al complemento, pero como hay varias clases de anticuerpos que no activan los sistemas del complemento, estas técnicas no son siempre aplicables. El método más exacto para la lectura de estas reacciones es el de la determinación -

de la hemólisis 50 % (dilución en la que quedan lisadas el 50 % de las células).

Las pruebas de fijación del complemento, como la prueba de Wasserman, se han utilizado mucho durante años, pero actualmente se utilizan menos. Esta técnica se basa en la detección y medida de la fijación del complemento por el complejo antígeno-anticuerpo. La fijación de C' queda comprobada después mediante un sistema indicador constituido por hemáties y anticuerpo específico antihemático.

Las reacciones citolíticas son con frecuencia métodos adecuados para detectar la interacción del anticuerpo con las membranas celulares sensibles. Estas técnicas han sido especialmente útiles para la tipificación de tejidos utilizados en trasplantes.

d) Anafilaxia Pasiva.

Ciertos tipos de inmunoglobulinas pueden detectarse cualitativamente por las pruebas de transferencia pasiva. Las reagentinas (IgE) se estudian de esta forma inyectando intradérmicamente a una persona no alérgica pequeñas cantidades de suero de un sujeto en el cual se sospecha una alergia; esta inyección debe ir seguida de la administración del antígeno después de permitir un período de tiempo para la fijación del anticuerpo -

(prueba de Prausnitz-Kustner). Cuando la reacción es positiva - aparece una roncha clásica y enrojecimiento.

Tres de las cuatro subclases de IgG humana pueden detectarse de forma similar mediante la inyección intradérmica de suero en un cobayo,, seguida de la administración por vía intravenosa del antígeno, y utilizando un colorante como indicador - de la exudación vascular. De forma similar, la anafilaxis cutánea pasiva ha sido utilizada para cuantificar algunos tipos de anticuerpos en la sangre de animales de experimentación, para estudiar su capacidad de fijación a la piel y su capacidad para fijar el complemento. Pueden observarse reacciones similares -- utilizando como indicador la contracción del músculo liso en tiras aisladas del intestino delgado de cobayo, estas se llaman - reacciones de Schults-Dale.

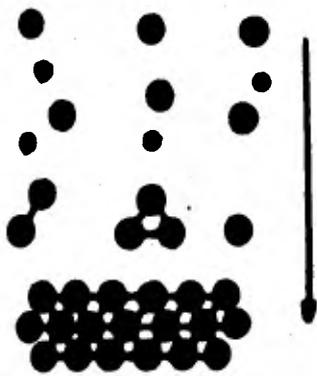
b) Inmunofluorescencia.

Con la aplicación de las técnicas de inmunofluorescencia, los anticuerpos pueden ser conjugado con colorantes fluorescentes a la luz ultravioleta sin que se modifiquen sus propiedades de anticuerpos específicos. Cuando es aplicado en secciones de tejidos, el anticuerpo fluorescente queda fijado a los determinantes antigénicos específicos que pueden verse fácilmente cuando son observados bajo luz ultravioleta. Esta prueba es muy sensible y debe realizarse con controles adecuados.

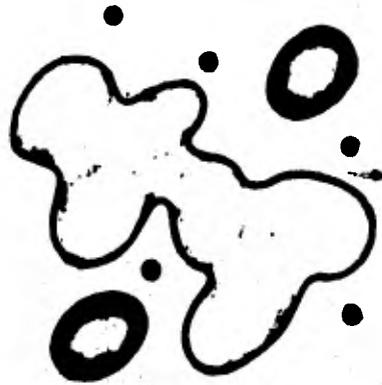
dos para poder diferenciar la fluorescencia específica de la no específica.

f) Prueba de Neutralización.

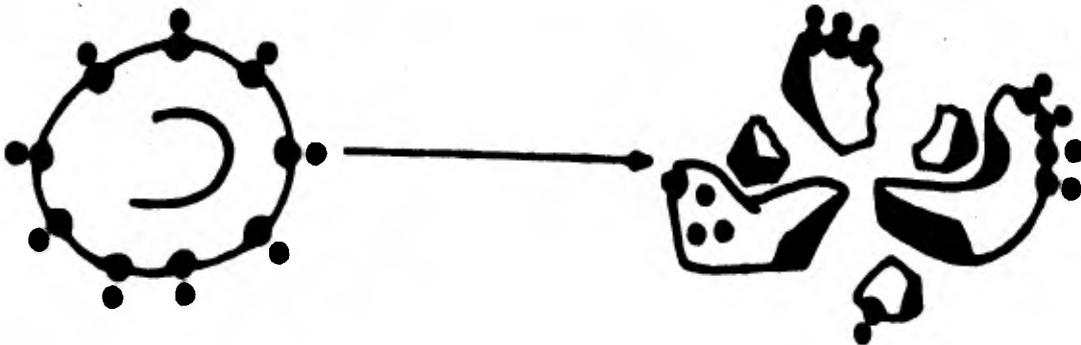
Muchos virus son neutralizados por el anticuerpo y la presencia de éste puede demostrarse por impedir la formación de placas en los cultivos celulares en los que crece el virus. Bajo condiciones favorables, bastan unas pocas moléculas para que aparezca este fenómeno. El anticuerpo específico constituye la principal defensa contra algunas infecciones causadas por bacterias que liberan exotoxinas. (Fig. 6)



Precipitación



Aglutinación



Hemólisis

FIG. 6. Esquema de las tres técnicas clásicas para demostrar la reacción antígeno-anticuerpo.

CAPITULO VII

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD: ANAFILAXIA Y ALERGIA

La hipersensibilidad se define como el estado en el cual un animal o persona demuestra marcada reacción frente a determinadas sustancias. O sea que no desarrolla como es de suponer, una fase de inmunidad, sino más bien de sensibilidad. Sin embargo, estas dos condiciones tienen características comunes - ya que ambas son el resultado de la unión antígeno-anticuerpo.

Cuando un microorganismo infeccioso invade el organismo, su presencia estimula la movilización de los componentes inmunológicos. Si es el primer contacto con el microorganismo, la respuesta inmune podrá ser o no ser de magnitud suficiente para producir síntomas manifiestos. Esto dependerá de la duración y concentración o intensidad de la exposición. Si es la segunda exposición a estos antígenos, las células con memoria se proliferan y se diferencian en células efectoras y linfocitos; los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos son atraídos y estimulados por linfocinas o por productos del complemento. Es una respuesta favorable cuando es llevada a cabo con moderación contra el microorganismo invasor; pero cuando es realizada con exageración o en respuesta a un agente inerte, puede producir reacciones inflamatorias nocivas, las reacciones de hipersensibili-

dad; estas pueden ir desde focos inflamatorios microscópicos --- más grandes e, incluso, hasta reacciones generales mortales.

A.- TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD

Originalmente, las reacciones de hipersensibilidad --- eran clasificadas en hipersensibilidad tardía e hipersensibili-- dad inmediata, refiriéndose la primera al hecho de que los efec-- tos demostrables eran manifiestos 24 a 72 horas después de la -- exposición a un antígeno, mientras que en la hipersensibilidad-- inmediata los efectos aparecían mucho antes, a veces, al cabo -- de unos cuantos minutos después de la exposición. Los mecanismos que rigen estas reacciones fueron aclaradas progresivamente, lo-- cual permitió diferenciar cuatro tipos de hipersensibilidad. --- (cuadro 6)

Hipersensibilidad tipo I. (Anafilaxia)

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I son las clá-- sificadas hipersensibilidades inmediatas, anafilaxia y atopía. La anafilaxia es el síndrome de choque general y la atopía es la -- reacción localizada que suele manifestarse por trastornos respi-- ratorios o urticaria. Los mecanismos básicos son similares; las-- diferencias se refieren al grado de diseminación de la reacción-- y a su gravedad asociada. La determinación de si los efectos se-- rán locales o generales puede ser función del antígeno, de la do

CUADRO 6. Tipos de hipersensibilidad con sus nombres clínicos y mediadores.

Tipo	Nombre	Mediadores
I	Anafiláctica, atópica	IgE
II	Citotóxica, antitissular	IgG, IgM
III	Complejo inmune, Arthus, enfermedad del suero	IgG, IgM
IV	Mediada por célula,	Linfocitos reactivos al antígeno.

sis, de la puerta de entrada y de la sensibilidad particular de los diferentes tejidos.

Estas reacciones se caracterizan por la dilatación de capilares y vasos pequeños, permeabilidad vascular aumentada y constricción de los músculos lisos. En la atopía, la aparición de roncha y enrojecimiento son las reacciones cutáneas típicas asociadas al edema y actividad secretoria aumentada en mucosas, especialmente de las vías respiratorias y gastrointestinales. - El asma, la fiebre del heno y las alergias alimenticias son las hipersensibilidades atópicas más comunes. La anafilaxia se caracteriza por baja generalizada de la presión sanguínea que termina, a veces en síndrome de choque general mortal. - - Puede estar asociada con constricción bronquial y edema pulmonar que producen trastornos respiratorios graves. Estas reacciones comienzan unos minutos después de haber penetrado el antígeno en los tejidos de un individuo sensibilizado.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I son medidas por IgE. La reacción de IgE con su antígeno específico -- produce liberación de varios agentes farmacológicamente activos como histamina, cininas, prostaglandinas, sustancia de reacción lenta de anafilaxia (SRL-A) y un factor quimiotáctico eosinófilo (PGE). Muchos de estos agentes son vasodilatadores y constructores de los músculos lisos. El agente que parece ser el más impo-

tante en las reacciones de hipersensibilidad tipo I es la histamina, puesto que muchos de los efectos de anafilaxia y atopía pueden previrse con antihistamínicos. La liberación de histamina se realiza mediante formación de complejos inmunes sobre las membranas de las células cebadas o sobre los basófilos. Una vez formada IgE como resultado del estímulo antigénico, empieza a difundirse desde el sitio de síntesis hasta entrar en contacto con una célula cebada o una basófilo y, entonces, se adhiere a la membrana celular gracias a unos receptores especiales en su cadena pesada y permanece en estado inactivo. Al reaparecer el antígeno, la formación de un complejo inmune de IgE y el antígeno específico provocan la desgranulación de las células de histamina.

Generalmente estas reacciones de hipersensibilidad son de duración corta y, salvo en el caso de anafilaxia mortal, el restablecimiento ocurre en unos cuantos minutos después de la reacción.

Las hipersensibilidades de tipo I son provocadas por numerosos agentes. La mayor parte de los alérgenos químicos como la procaína y la penicilina son haptenos. Los alérgenos naturales más comunes, causa de las reacciones de hipersensibilidad tipo I incluyen polen, venenos de insectos y alimentos como leche y huevos. Se ha observado que la cavidad bucal la gravedad de la gingivitis estaba relacionada con la presencia de hipersensibilidad -

po I a determinadas bacterias de la placa bacteriana.

hipersensibilidad Tipo II.

Las reacciones de tipo II reciben el nombre de reacciones citotóxicas o antisuales. Producen lesiones directas de la célula ya sean fijas o circulantes, e implican una reacción del anticuerpo con el antígeno sobre la membrana celular, un complejo que finalmente conducirá a la muerte de la célula. El antígeno puede ser parte de la membrana celular o puede ser otro antígeno o un hapteno absorbido sobre la superficie de la célula. -- Las hipersensibilidades tipo II dirigidas contra las células circulantes se manifiestan por una disminución importante del número de dichas células como, por ejemplo, en las anemias hemolíticas.

IgG e IgM son los mediadores de esta hipersensibilidad y el complemento, activado por estas inmunoglobulinas, también se le participa en la reacción. Las actividades opsonicas y membranólíticas del complemento son sumamente importantes en la hipersensibilidades de tipo II. La inmunoglobulina específica reacciona con los antígenos ligados a la membrana, el complemento es activado y la célula es destruida por fagocitosis o membranólisis. La fagocitosis es llevada a cabo ya sea por los leucocitos polimorfonucleares o por los macrófagos fijos o errantes cuyas actividades son intensificadas por la actividad opsonica de las-

inmunoglobulinas y del complemento. Está demostrado que las células del sistema linforreticular, que no parecen ser linfocitos T o B típicos, podrían también ser activas en la reacción citotóxica. Estas células, que han sido designadas como células "K" (K del inglés "Killer" o asesino), reaccionan con la cadena pesada de las inmunoglobulinas que forman complejo con la membrana de la célula blanco y matan a la célula a la cual se hallan unidas.

Como ejemplo de reacciones de tipo II se pueden mencionar las reacciones de transfusión, los trastornos Rh y ciertos rechazos en casos de trasplantes de órganos. También son reacciones citotóxicas muchas anemias hemolíticas y trombocitopenias provocadas por la administración de algunos medicamentos. En estos casos, el fármaco (un hapteno) se absorbe sobre los eritrocitos o plaquetas y el sistema inmune produce anticuerpos dirigidos contra el conjugado. Varias enfermedades autoinmunes como las anemias hemolíticas, tiroiditis y glomerulonefritis son causadas por hipersensibilidades de tipo II.

Hipersensibilidad Tipo III.

Las hipersensibilidades de tipo III son consecuencias de la activación de C' por un complejo antígeno-anticuerpo; son llamadas como hipersensibilidades antígeno-anticuerpo o de com-

Complejo inmune y pueden ser de dos tipos, locales o generales. La reacción local recibe el nombre de reacción de Arthus, por el investigador que fue el primero en describir. La reacción general es llamada enfermedad del suero, síndrome con el cual estuvo asociada al principio. En ambos tipos de mecanismo moleculares y celulares son similares; la ubicación de la reacción depende de la vía de entrada del antígeno y de la cantidad de anticuerpo presente. Las reacciones del complejo inmune se caracterizan por permeabilidad vascular aumentada y edema, infiltración considerable de leucocitos polimorfonucleares y vasculitis con hemorragia y trombosis.

Los principales componentes asociados con esta hipersensibilidad son antígeno-anticuerpo complemento y leucocitos polimorfonucleares. Las plaquetas también desempeñan un papel en estas reacciones. Los anticuerpos mediadores de la reacción son IgG e IgM, y su participación es consecuencia de su capacidad para activar el complemento.

Cuando existe una concentración elevada de anticuerpos, hay precipitación del complejo inmune en el punto de entrada del antígeno y aparece una reacción local o de Arthus al cabo de 2 a 5 horas. Esta reacción puede ser solamente una inflamación local leve o bien puede evolucionar hacia una lesión necrótica. La gravedad de la reacción depende de la concentración

del anticuerpo.

Entre los síntomas observados están: fiebre, dolores articulares ganglios linfáticos tumefactos y glomerulonefritis.

Las reacciones de hipersensibilidad locales o de Arthus por complejo inmune no son comunes. Sin embargo, una vasculitis generalizada parecida a la observada en la enfermedad del suero puede aparecer después de la inyección de grandes dosis de sueros de penicilina y otros fármacos.

Hipersensibilidad Tipo IV.

Cuando se inyecta en los tejidos de un individuo que posee linfocitos sensibles específicos para este antígeno, un nódulo indurado que alcanza su tamaño máximo al cabo de 24-48 horas, puede desarrollarse. El estudio histológico muestra un infiltrado celular denso caracterizado por linfocitos macrófagos. Es la reacción tipo IV tardía de hipersensibilidad mediada por linfocitos reactivos al antígeno.

La reacción a la tuberculina es una reacción de hipersensibilidad tipo IV clásica. Veintidos a 72 horas después de la inyección intradérmica de antígeno del bacilo tuberculoso en un individuo hipersensible, aparece lentamente una hinchazón indurada que alcanza su tamaño máximo y después va disminuyendo.

En las reacciones graves la lesión puede ser necrótica. La hipersensibilidad a la tuberculina puede ser transmitida de un sujeto sensibilizado a un sujeto normal por los linfocitos reactivos al antígeno, pero no por el suero, lo cual indica que es una -- respuesta **IMC**.

La presencia de estos infiltrados mononucleares y la lesión inflamatoria acompañante se pueden explicar por la liberación de linfocinas por los linfocitos reactivos al antígeno. - Estos linfocitos al ser expuestos a sus antígenos específicos, comienzan a proliferar y producen linfocinas. El factor reactivo cutáneo aumenta la permeabilidad vascular y facilita el flujo de las células hacia el área. Factores quimiotácticos inhibidores de la migración y activadores de macrófagos atraen, mantienen y siempre aumentan la actividad de estos fagocitos. Los factores quimiotácticos también atraen a polimorfonucleares y monocitos.

Las reacciones de hipersensibilidad tardía son causadas por el rechazo de los injertos, de las lesiones granulomatosas características de muchas infecciones bacterianas, virales y micóticas y de muchas enfermedades autoinmunes. La hipersensibilidad por contacto es consecuencia de una dermatitis en la cual - sustancias como el mercurio se unen a proteínas de la piel y producen una reacción de hipersensibilidad **IMC** local.

En la cavidad bucal, las reacciones **IMC** han sido asociadas con la enfermedad periodontal crónica.

Los efectos generales de las reacciones alérgicas son los más espectaculares, aunque los mecanismos básicos de estas reacciones generales son las mismas que las que provocan las reacciones inmunológicas locales.

Estos efectos locales, reacciones mínimas de hipersensibilidad, son suficientes para iniciar una respuesta inflamatoria capaz de proteger o de dañar al huésped.

Debido a que la respuesta inmune suele conducir a la formación tanto de inmunoglobulinas como de células reactivas al antígeno, es dudoso que en condiciones normales las reacciones de hipersensibilidad ocurran como respuestas inflamatorias totalmente aisladas. Es más probable que una combinación de reacciones ocurre simultáneamente, y la reacción predominante es la que comunicará las características de este tipo de reacción a la respuesta total. Esto sucede especialmente en el caso de la gingivitis o enfermedad periodontal inducida por la placa dental que contiene multitud de antígenos capaces de sustituir cualquiera de estas reacciones.

B. Alergia e inmunidad.

El valor de la alergia suele exponerse en los procesos inmunitarios antiinfecciosos del organismo, estableciéndose puntos afirmativos especialmente en lo referente a la reactividad celular que ocurre en las afecciones de carácter exógeno (fenómeno de Koch en la tuberculosis), por cuanto la respuesta alérgica localizada frente a un microorganismo, provoca la pre-

mentación de macrófagos entrenados para la acción defensiva. --
La alergia y la inmunidad comparten fundamentos a veces simila-
res; sin embargo las manifestaciones de sensibilidad no mues- -
tran una condición benéfica, sino más bien perjudicial. Si el -
estado alérgico en las infecciones conduce a la resistencia; -
pueden existir a la vez o suprimirse el primero y reforzarse el
segundo. Es conveniente aceptar que los antígenos microbianos -
estímulan de acuerdo a su naturaleza y cantidad, la formación -
de anticuerpos y de actitudes celulares, unas veces de carácter
defensivo y otras ofensivo.

CAPITULO VIII

MECANISMO INMUNOLOGICO DE LAS ENF. PERIODONTALES

INFLAMATORIAS: GINGIVITIS Y PERIODONTITIS

(ENFERMEDAD BUCAL QUE INVOLUCRA MECANISMOS INMUNOLOGICOS)

La boca es la puerta de entrada para toda una gama de antígenos que incluyen numerosos microorganismos, al interior - del sistema digestivo y respiratorio. Normalmente estos antígenos no provocan enfermedad y son lavados con la saliva deglutida hacia las partes distales del sistema digestivo. La descamación continua del epitelio bucal, el cepillado de los dientes y otras formas de limpieza bucal protegen mecánicamente la boca.- Los mecanismos inmunológicos de defensa, en particular las inmunoglobulinas IgA, previenen probablemente la adherencia de los microorganismos a la superficie de la mucosa y de los dientes, - aglutinándolos y al parecer volviéndolos más susceptibles a la fagocitosis.

Varias de las enfermedades bucales más importantes, - incluyendo las formas comunes de enfermedad periodontal y gingival, son debidas a un desequilibrio entre los microorganismos - bucales y la respuesta del huésped. Este desequilibrio puede -- ser un fenómeno de hipersensibilidad o puede ser la resultante de deficiencia inmunitaria. En forma alternativa, en particular

En el caso de la enfermedad periodontal crónica inflamatoria, - los microorganismos patógenos específicos pueden dañar en forma directa los tejidos independientemente del estado de la respuesta del huésped.

1.- MECANISMOS DE DEFENSA DE LA MUCOSA BUCAL: INMUNOGLOBULINAS-IgA SECRETORIAS

El sistema secretorio de inmunoglobulinas IgA constituye el mayor factor en la protección mediada por anticuerpos de las superficies mucosas. Las inmunoglobulinas diméricas IgA son secretadas como IgA secretorias (SIgA) a través de la mucosa o las glándulas exocrinas sobre las superficies mucosas. En la cavidad bucal, SIgA es secretada por las glándulas salivales menores.

Las células productoras de anticuerpos responsables de la producción de SIgA se encuentran en los tejidos linfoides submucosos. Las inmunoglobulinas IgA diméricas que contienen una cadena J son sintetizadas por los linfocitos B y las células plasmáticas, las cuales son las encargadas de la producción de SIgA. La interacción de estas células con un componente secretorio producto de las células epiteliales puede ser responsable en parte de la concentración de células productoras de SIgA presentes en las superficies submucosas, las glándulas exocri-

nas y los ganglios linfáticos que desaguan las zonas mucosas. - El componente secretorio ayuda al transporte de IgA dimérica a través de las células epiteliales y protege a la molécula SIgA contra la digestión proteolítica. Los individuos con deficiencia de inmunoglobulinas IgA secretan con frecuencia IGM sobre la superficie mucosa.

B.- ENFERMEDADES INFLAMATORIAS PERIODONTALES: GINGIVITIS Y PERIODONTITIS.

Características Inmunológicas Mayores.

- La placa dental bacteriana induce inflamación de los tejidos que rodean íntimamente a los dientes.
- Las respuestas inflamatorias del huésped contra los microorganismos de la placa y las sustancias que liberan, provocan daño adicional al tejido periodontal.
- Las respuestas locales del huésped no son efectivas en la eliminación de las bacterias que continúan adheriéndose a las superficies dentales.
- Están involucradas tanto la inmunidad humoral como la inmunidad celular en estas respuestas.
- Las respuestas locales incluyen la activación del complemento,

infiltración de leucocitos, liberación de enzimas lisosómicas y citocinas, y la producción de exudado seroso en el surco gingival.

Los agentes inflamatorios de las bacterias y las reacciones inmunopatológicas del huésped resultan en gingivitis y periodontitis.

Consideraciones Generales.

Casi todos los individuos tienen enfermedad periodontal alrededor de la edad de 45 años. Dependiendo de su gravedad el proceso destructivo, puede afectar a las encías (gingivitis), el ligamento periodontal y el hueso alveolar que rodea y sostiene a los dientes (periodontitis). La periodontitis probablemente sea debida a la naturaleza citotóxica y proteolítica de la placa dental y a las consecuencias patológicas indirectas de la respuesta del huésped por la presencia continua de los antígenos de la placa bacteriana.

La placa dental es una masa de bacterias que se adhiere en forma tenaz a las superficies del diente. En la gingivitis, la placa genera inflamación del tejido gingival sin afectación del hueso periodontal subyacente. En la periodontitis, la inserción entre la encía y los dientes involucrados se ha perdido, se forma una placa subgingival bacteriana sobre las superfi-

cies radicales y la pérdida ósea es clínicamente aparente. - La eliminación de la placa detendrá el proceso inflamatorio. - En los niños con mala higiene bucal, es común la gingivitis, - pero la periodontitis rara vez se observa.

La microflora de la placa dental es compleja, incluyendo muchas cepas diferentes de bacterias (bacilos y cocos -- grampositivos y bacilos, cocos y formas filamentosas gramnegativas). En general, a medida que la placa subgingival se desarrolla en ausencia de una higiene bucal adecuada, hay un cambio de la flora facultativa de cocos (por ejemplo, estreptococos) a una flora más compleja que contiene una elevada proporción de anaerobios. No se ha demostrado la existencia de ningún microorganismo en particular como agente causal único para ninguna forma de enfermedad periodontal. Diversos tipos de organismos que pueden sobrevivir bajo circunstancias ambientales aerobias o anaerobias dentro de la placa pueden producir gingivitis y periodontitis. (Fig. 7)

Patogénesis Inmunológica.

Existe un balance delicado entre los microorganismos de la placa dental y la respuesta del huésped. En condiciones de salud, el mecanismo inmunológico proporciona una defensa específica bien regulada contra la infiltración por las substan-

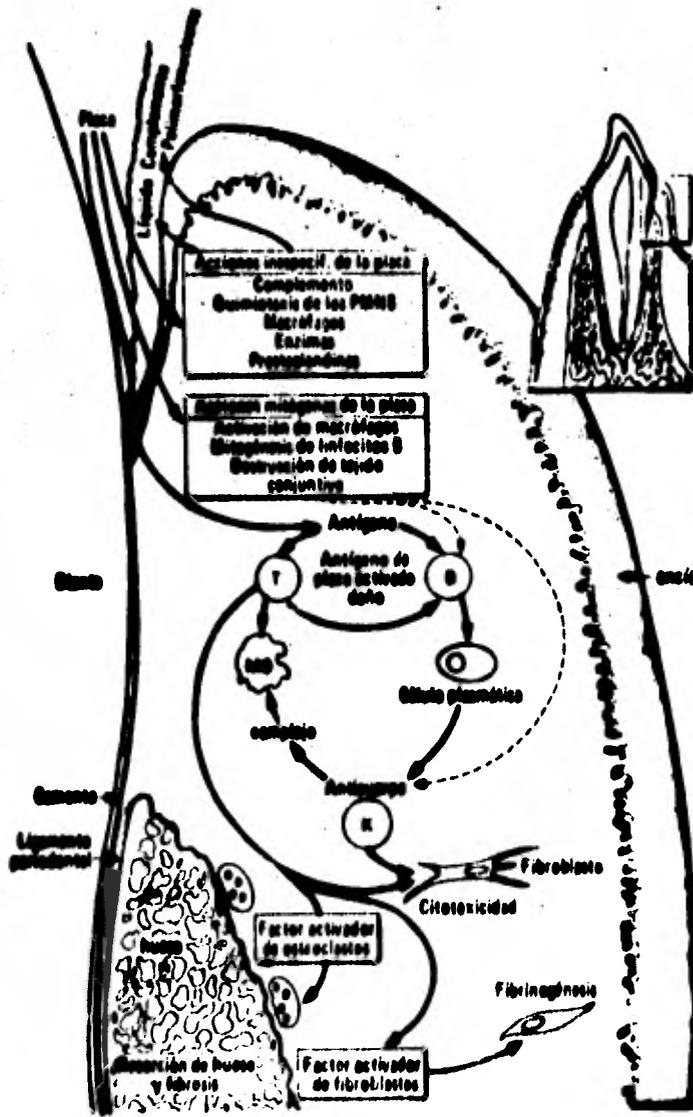


Fig. 1. La patogénesis de la enfermedad periodontal.

cias de la placa. Es probable que en los individuos susceptibles de mayor edad, esté alterada la respuesta inmunitaria contra los antígenos de la placa.

La gingivitis clínicamente aparente es la resultante de una respuesta exagerada contra una cantidad extraordinariamente grande de placa bacteriana. Asociada con la gingivitis - está la generación de un exudado aeroso que se conoce como líquido del intersticio gingival, el cual fluye alrededor de los dientes y se pone en contacto con la placa dental. En los individuos con enfermedad periodontal, la velocidad de flujo del líquido del surco gingival es directamente proporcional a la intensidad de la enfermedad periodontal inflamatoria. Este exudado, como el suero, contiene componentes funcionales del complemento al igual que cifras bajas de anticuerpos específicos contra diversos antígenos de la placa.

Una etapa importante en la evolución de la enfermedad periodontal es la aparición del líquido seroso en el intersticio gingival. El complemento de este líquido es activado con rapidez por una combinación de efectos. Estos incluyen la activación de la vía clásica mediante anticuerpos IgG e IgM contra los antígenos de la placa subgingival; activación de la vía alternativa del complemento por endotoxinas y mucopéptidos de los microorganismos gramnegativos y grampositivos respectivamente-

y la activación de los componentes del complemento por las enzimas proteolíticas bacterianas y del huésped. La activación del complemento resulta de la liberación de C' 3a y de C' 5a - que provoca edema adicional y aumenta el flujo del líquido del surco y posteriormente la atracción quimiotáctica de los leucocitos polimorfonucleares. Otros factores quimiotácticos son -- producidos directamente por los microorganismos de la placa. - La liberación de enzimas proteolíticas (por ejemplo, semejantes a la colagenasa, y a la tripsina) por las células huésped se piensa que daña al tejido y activa componentes adicionales del complemento. La activación del complemento daña también a las células espectadoras por los componentes terminales del complemento originando la liberación subsiguiente de prostaglandinas E. In vitro, las prostaglandinas pueden inducir la resorción a través de su efecto sobre los osteoclastos, pero el mecanismo de su acción es desconocido.

La cantidad de complemento funcional que alcanza la cavidad bucal es afectado por: la placa supragingival, la saliva completa y su potente sedimento fijador del complemento, - que contiene bacterias, y células epiteliales; efectos de baja fuerza iónica y sustancias salivales que actúan recíprocamente con componentes del complemento.

La concentración promedio relativa de sales de las -

y la activación de los componentes del complemento por las enzimas proteolíticas bacterianas y del huésped. La activación del complemento resulta de la liberación de C' 3a y de C' 5a - que provoca edema adicional y aumenta el flujo del líquido del surco y posteriormente la atracción quimiotáctica de los leucocitos polimorfonucleares. Otros factores quimiotácticos son -- producidos directamente por los microorganismos de la placa. - La liberación de enzimas proteolíticas (por ejemplo, semejantes a la colagenasa, y a la tripsina) por las células huésped se piensa que daña al tejido y activa componentes adicionales del complemento. La activación del complemento daña también a las células espectadoras por los componentes terminales del complemento originando la liberación subsiguiente de prostaglandinas E. In vitro, las prostaglandinas pueden inducir la resorción a través de su efecto sobre los osteoclastos, pero el mecanismo de su acción es desconocido.

La cantidad de complemento funcional que alcanza la cavidad bucal es afectado por: la placa supragingival, la saliva completa y su potente sedimento fijador del complemento, - que contiene bacterias, y células epiteliales; efectos de baja fuerza iónica y sustancias salivales que actúan recíprocamente con componentes del complemento.

La concentración promedio relativa de sales de las -

secreciones salivales es de 0.03 M. A esta concentración, se -
inhibe por completo la actividad hemolítica del complemento. --
(La concentración relativa de sal para la función máxima del -
complemento es aproximadamente de 0.1 M) Esta fuerza iónica --
puede alcanzarse a medida que el líquido del surco con 0.15 M-
comienza a mezclarse con la saliva a 0.03 M en el margen gingi-
val. A una concentración relativa de sal de 0.1 M es probable-
que C' 1 y C' 4 se enlacen máxima eficiencia a los antígenos -
de la placa. Se han aislado sustancias salivales que agluti--
nan intensamente las células sensibilizadas recubiertas con --
C' 4. Por lo tanto, las interacciones de complemento-saliva --
pueden desempeñar un papel significativo en el desarrollo de -
la placa en el surco gingival en los individuos (con enferme--
dad periodontal leve a intensa) que tienen un exudado substan-
cial en el surco gingival. Los factores que regulan el sistema
del complemento en la superficie de la mucosa pueden incluir -
saliva, que inhibe C' 1; los factores liberados por los linfo-
citos, que inhiben a C' 2; y las diversas sustancias siempre-
presentes en el suero que selectivamente inhiben C' 1q, C' 1s,
C' 4b y C' 3b; C' 3a, C' 5a y C' 6.

La inmunidad mediada por células puede también deseq-
pear algún papel en la evolución de la enfermedad periodontal.
Los individuos con enfermedad periodontal, por lo general, ---

exhiben reactividad elevada de los linfocitos T contra diversos antígenos de la placa. La razón por la mayor sensibilidad es -- desconocida; sin embargo, a medida que los individuos envejecen la función supresora de los linfocitos T de la superficie de la mucosa epitelial pueden tener una influencia progresivamente menor sobre las respuestas inmunitarias humorales y celulares. -- Los receptores de los componentes secretorios han sido hallados en ciertas poblaciones de linfocitos. Es posible que los complejos inmunitarios específicos secretorios IgA-antígeno, de la cavidad bucal, pueden penetrar la mucosa reaccionando recíprocamente con una cierta población de linfocitos, provocando que dichas células liberen factores regulatorios para la inmunidad regulada por células y la producción secundaria de anticuerpos, -- (en particular los anticuerpos IgA e IgG que son muy dependientes de los linfocitos T).

En vista de las numerosas interacciones entre los linfocitos y los monocitos la activación continua del complemento en la región periodontal podría resultar en la regulación local alterada de la respuesta inmunitaria por células. Debido a que los monocitos contienen receptores del complemento, la estimulación continua de los monocitos a través de estos receptores, especialmente si el complemento está enlazado a los complejos antígeno-anticuerpo, puede generar la liberación de sustancias --

que podrían intensificar la respuesta delicadamente balanceada contra la placa dental.

La linfocina denominada factor activador de los osteoclastos puede conducir a la destrucción del hueso periodontal. Otras linfocinas pueden ser citotóxicas para las células gingivales y quimiotácticas para toda una gama de células, incluyendo los leucocitos y los fibroblastos.

El proceso de cicatrización está íntimamente acoplado a las respuestas inmunitarias. De hecho, una acción limitada de las enzimas proteolíticas puede inducir a través de una secuencia complicada, la regeneración parcial de los tejidos destruidos del huésped, incluyendo el hueso. Sin embargo, otros individuos parece que están incapacitados para controlar las bacterias de la placa o para establecer una respuesta controlada ante su presencia continua. Junto con la actividad proteolítica y citotóxica de la placa, la respuesta inmunopatológica mal dirigida provoca disgregación y la migración apical de la inserción del epitelio gingival del diente, creando una superficie mayor entre la placa bacteriana y el tejido del huésped. El ciclo patológico continúa, ya que al parecer las respuestas inmunitarias no están capacitadas para destruir y eliminar las bacterias subgingivales.

Características Clínicas.

En la gingivitis hay, por lo general, una acumulación de placa dental sobre el diente adyacente a la encía inflamada y ésta de color rojo oscuro, especialmente en el margen gingival. La inflamación edematosa gingival enmascara el aspecto normal punteado que se observa en el tejido saludable y con frecuencia ocurre sangrado, en especial después del cepillado o del sondeo. La velocidad de flujo del exudado del intersticio gingival es directamente proporcional a la gravedad del padecimiento.

La enfermedad inflamatoria crónica aparece en muchos enfermos de gingivitis. En el enfermo de gingivitis crónica, puede ocurrir fibrosis gingival, y las características inflamatorias pueden ser más difíciles de evaluar.

Este procedimiento se caracteriza por la destrucción inflamatoria del ligamento periodontal y del hueso alveolar, la migración apical de la inserción epitelial y la formación de bolsillos debidas al desprendimiento de la encía del diente. En la enfermedad periodontal inflamatoria crónica donde ha ocurrido pérdida substancial de hueso alveolar, los dientes se aflojan; si el padecimiento avanza, los dientes afectados se pierden.

Diagnóstico Inmunológico.

Los linfocitos de individuos con enfermedad periodontal responden más ante los antígenos de la placa dental, pero no se ha hallado una clara relación entre la gravedad de la enfermedad y las cifras salivales o séricas de anticuerpos. La mayor parte de los individuos con periodontitis tienen gingivitis pero los síntomas clínicos de la gingivitis pueden ser enmascarados por fibrosis. La velocidad de flujo del exudado del surco gingival es directamente proporcional a la gravedad de ambas enfermedades.

Tratamiento y Pronóstico.

Aunque la gingivitis y la periodontitis al parecer -- son provocadas por la placa bacteriana dental, existe renuencia para tratar esta enfermedad con antibióticos debido a que la -- eliminación de un grupo de microorganismos por la antibioticoterapia puede conducir a la aparición de cepas resistentes a los antibióticos empleados. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad periodontal el tratamiento puede variar desde simple higiene sistemática hasta la cirugía periodontal. Se contorna el hueso alveolar periodontal y la encía marginal se coloca directamente adyacente a una nueva superficie expuesta de raíz. La finalidad de la cirugía es hacer posible para el enfermo, al cy

r, que alcance y limpie las zonas subgingivales donde la placa dental solía formarse y acumularse anteriormente.

Con frecuencia, el raspado (eliminación de la placa gingival junto con algo de tejido blando y cemento dañados) es la terapéutica de selección. Resulta indispensable que se reduzca al mínimo la acumulación de placa para la detección de la gingivitis o la reducción de la destrucción del ligamento periodontal y la pérdida de hueso.

CONCLUSIONES

La respuesta inmunológica no sólo comprende la función de defensa del organismo ante agentes o sustancias extrañas a este (por medio de la cual se encarga de eliminarlos o neutralizarlos sin causar lesión a los tejidos), sino que también se encarga de la renovación de los elementos celulares que participan en la función inmunológica.

En general la respuesta inmunológica específica va a depender de dos formas de mecanismo:

1.- Donde intervienen las inmunoglobulinas, que son productos celulares de los tejidos linfoides (proteínas). Que corresponde a la inmunidad de tipo humoral.

2.- Donde intervienen células sensibilizadas específicamente (linfocitos). La cual es la inmunidad de origen celular.

La respuesta inmune inespecífica involucra el fenómeno de la fagocitosis y la respuesta inflamatoria; es por ello que, considerando esto, el fenómeno inmunológico está íntimamente relacionado también con las enfermedades bucales, ya que la mayoría de ellas son de tipo inflamatorio, o por lo menos la inflamación forma parte de su cuadro clínico. Así mismo ocurren cambios bioquímicos y fisiológicos específicos que son características de la reacción inflamatoria que ocurren en el sitio de la agresión como defensa contra los invasores microbia-

tos o sustancias nocivas.

Las personas mayores de edad son las más susceptibles a la enfermedad periodontal debido que puede alterarse la respuesta inmunológica contra los microorganismos de la placa dentobacteriana. Sin embargo, existiendo condiciones de salud, el mecanismo inmunológico proporciona una buena defensa contra las sustancias de la placa.

De la reacción antígeno-anticuerpo resulta una fase de inmunidad, así como también, una fase de sensibilidad, la cual se traduce en una reacción de hipersensibilidad; y uno de los tipos de hipersensibilidad corresponde a la anafilaxia, la cual se caracteriza por una baja generalizada de la presión sanguínea, que a veces concluye en un choque general mortal. Esto representa un grave problema para el dentista, puesto que la oportunidad de salvar al enfermo es mínima, que generalmente sobreviene la muerte.

La inmunología empezó con el trabajo de algunos científicos solamente, que usaban métodos e instrumentos simples, y se ha visto el gran avance que se han llevado a cabo sobre este tema, puesto que ha aumentado con rapidez durante los últimos años. Dentro de la inmunología en la actualidad se puede separar que los problemas fundamentales, que todavía están sin resolver, pronto serán resueltos ante los intensos trabajos de investigación, así como también que nuevas zonas de inmunología clínica necesitan ser investigadas.

BIBLIOGRAFIA

- Inmunología
Bellanti A., Joseph
México, E. Interamericana, 1981

- Inmunología básica y clínica
Clínicas Médicas de Norteamérica
Noviembre, 1965.

- Microbiología médica
Divo, Alejandro
México. E. Interamericana, 1977

- Inmunología clínica
Clínicas Médicas de Norteamérica
Marzo, 1972.

- Inmunología
Weiser, Russell S.
México, E. Interamericana, 1970

- Inmunología clínica.
Fudenberg, M. Hugh
México, E. El Manual Moderno, 1978.

- Inmunopatología
Pérez Tamayo, Ruy
México, La Prensa Médica Méx., 1972.

- Inmunología y serología
Carpenter, Philip L.
México, La Prensa Médica Méx. 1970.

- Bioquímica dental
Lassari, Eugene P.
México, E. Interamericana. 1978

-Inmunología clínica

J. Wesley Alexander y Robert A. Good

España, Salvat Editores, 1972.