

D. G. B. - UNAM
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



Leticia Isabel Monroy Galindo
[Signature]

**MECANISMOS DE LA RESPUESTA INMUNO
Y SU IMPORTANCIA EN LA CAVIDAD ORAL**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A

LETICIA ISABEL MONROY GALINDO



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INDICE

TEMA I

ESPECTRAS DELFO FUNCIONAL DE BASS, CAPULOS LINFATICOS,
TIPO Y ESPECIES LINFATICOS.

TEMA II

INMUNIDAD

- A) GENERAL
- B) CELULAR

TEMA III

INMUNOGLOBULINAS

- A) SITIO DE PRODUCCION
- B) CLASIFICACION
- C) ESTRUCTURA
- D) FUNCION

TEMA IV

INMUNOGLOBULINAS PRESENTES EN BOCA

TEMA V

SENSIBILIDAD A FARMACOS

- A) ANTIBIOTICOS: PENICILINAS, SULFAS,
TETRACICLINAS, AMPICILINA.
- B) ANESTESICOS

TEMA VI

RESPUESTA ANAFILACTICA A LOS MEDICAMENTOS.

INTRODUCCION.

La finalidad de éste tomo es darles a conocer la interrogativa que se hacía de saber cómo se provoca una reacción alérgica en las personas, que a-guente intervienen en los medios de defensa para provocar esa reacción.

Para saber cómo se provoca la reacción alérgica se debe estudiar los or-ganismos que producen los medios de defensa, la estructura y función de estos, y de ver cómo actúan en el organismo contra los gérmenes ó sustancias proteí-cas extrañas que ingresan en él, y cuáles se encuentran en la cavidad oral.

La importancia que tienen los elementos que se encuentran como las inmunoglobulinas en la cavidad oral, como intervienen los mecanismos de defensa contra los agentes extraños, que es lo que van a liberar, que provocan, como van a responder y cual es su patología.

Como se altera frente a los microorganismos, la reacción, la respuesta del organismo que pretenden modificarlo, y el encuentro del antígeno con el anti-cuerpo que es lo que van a provocar en ésta reacción.

Es por esto que cree importante para el Cirujano Dentista el conocer es-tos aspectos para mejorar nuestros conocimientos para tratar mejor a los pa-cientes.

TEMA I

ESTRUCTURAS MORFOFUNCIONAL DE: MÓDULOS LINFÁTICOS, BAZO, TIÑO, Y GANGLIOS LINFÁTICOS.

MÓDULOS LINFÁTICOS.

Suelen hallarse en el tejido conectivo laxo que contiene el epitelio hígido, pueden encontrarse en muchas partes del cuerpo localizadas más profundamente debido a que no son encapsuladas.

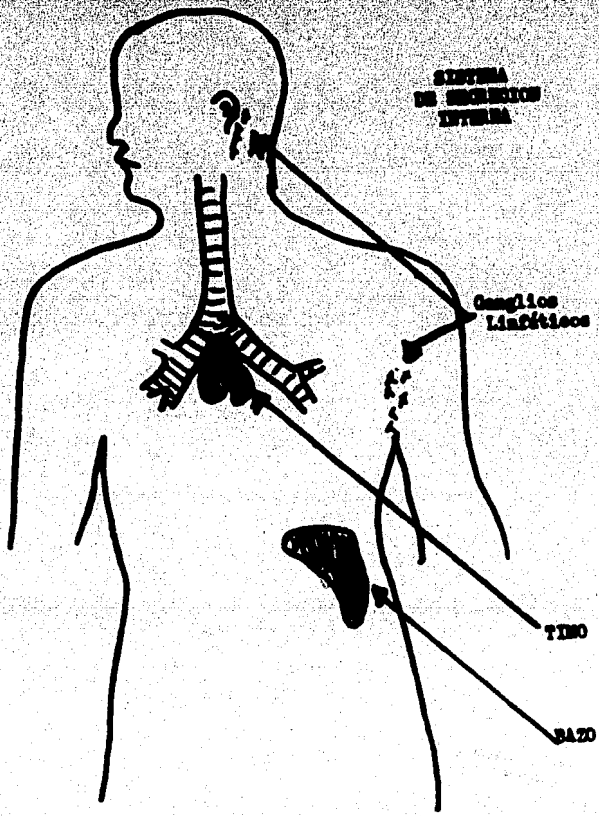
El nódulo primario del tejido conectivo laxo tiene forma aproximadamente esférica y puede medir diámetro. Los nódulos linfáticos están llenos de células de la serie linfocíticas; como estas células tienen poco citoplasma, hay gran concentración de núcleos en los nódulos.

Los linfocitos (y plasmablastos) producidos en los nódulos son espajados hacia afuera desde la periferia hacia el tejido donde se halla el nódulo de manera que la periferia de dicho nódulo se modifica gradualmente desde ser una concentración densa de linfocitos, hasta una concentración cada vez menor incluidas en el tejido adyacente.

Mientras que la mayor parte de los nódulos linfáticos que están en el tejido conectivo laxo del cuerpo son discretos, cuando están muy juntos pueden hacerse confluentes.

Contienen elementos tanto fagocitarios como linfocitos, pueden intervenir en la inmunidad específica y la inespecífica. En las células linfocíticas que revisten estos conductos, tienen lugar síntesis de inmunoglobulinas γ A secretorias. Se ha visto que este tipo de inmunoglobulina es de gran importancia a nivel de las superficies mucosas. Estos órganos, contiguos con el exterior, elaboran una variedad secretoria de anticuerpos, y proveen el huesped con un producto celular muy bien adaptado a las funciones sobre las superficies corporales, y susceptible de atacar los gérmenes patógenos en el ambiente externo. Las células de estos nódulos sintetizan también globulinas γ E. Las globulinas γ A y γ E son productos celulares del sistema de secreción externa, (Fig. 1).

**ORGANOS DEL SISTEMA LINFÁTICO
(Tejidos linforreticulares)**

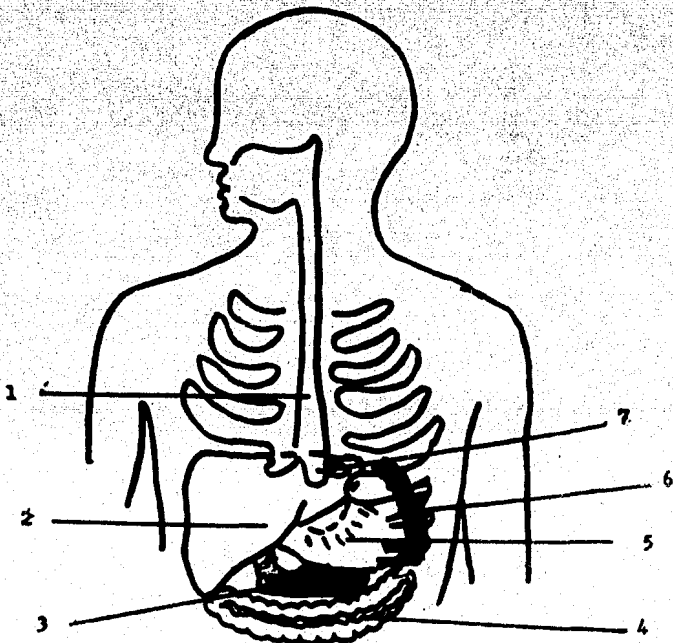


(Fig. 1) Esquema de los tejidos linforreticulares.

B A Z O .

Es un órgano lamar situado en la cavidad abdominal izquierda, en el lado ventral izquierda, por detrás del estómago y por arriba del riñón izquierdo y del ángulo ciego izquierdo, la dirección del eje longitudinal del bazo es de arriba abajo y de atrás adelante, casi paralelo a la dirección de las costillas.

El bazo está fijo en su posición por los repliegues peritoneales que lo unen a los órganos adyacentes, por medio de los epiploos correspondientes (pancreaticosplénico y gastroesplénico). Se halla sostenido también por el riñón, el colon y el ligamento frenocólico izquierdo y por los vasos esplénicos, (fig. 1).



(Fig. 1) Ubicación del Bazo: 1. Esófago; 2. Hígado; 3. Duodeno; 4. Colon transversal; 5. Estómago; 6. Bazo; 7. Diafragma.

El bazo está íntimamente ligado con la sangre y la circulación, de hecho de un órgano linfático que participa en la producción de anticuerpos among células y probablemente también en la formación de anticuerpos. Constituye una de las localizaciones más importantes del sistema reticuloendotelial y desempeña un papel importante para liberar a la circulación de células y restos celulares.

Esta función parece ser favorecida por la circulación local peculiar que en ciertos aspectos es análoga a un filtro. El bazo interviene en la detención de los glóbulos rojos caducos, cuando esta actividad sigue manifestándose después de su extirpación.

Al pasar, el bazo es capaz de captar ciertos cuerpos de inclusión de los glóbulos rojos sin destruir estos. El bazo desempeña las funciones de un depósito y es capaz de almacenar glóbulos rojos concentrándolos y liberándolos a la circulación.

Se comprobó que los capilares arteriales se ramifican después de pasar la región de los elipsoides, y que algunas de las ramas pasan directamente hacia las venas. Estos capilares (Fig. 1, cortos circuitos capilares), que están regidos por esfínteres, proporcionan una circulación en corto circuito, de manera que la sangre puede atravesar el bazo sin vaciarse ni en la pulpa roja ni en los sinusoides. Se comprobó que las demás ramas capilares se vacían en los sinusoides; en la teoría cerrada, o teoría de la circulación cerrada.

Puro también observamos que hay esfínteres a cada extremo de los sinusoides presentan diferentes formas y funciones, que se denominan fases. Con ambos esfínteres abiertos, un sinusoide sería relativamente angosto; en este estado diríase que se halla en fase de conducción. Con el esfínter aferente contraído y el esfínter-eferente abierto, dícese que un sinusoide se halla en fase de filtración-repleción; sus paredes retienen eritrocitos, pero, asimismo, permiten que el plasma escape hacia los cordones de la pulpa.

Cuando el sinusoide está lleno de eritrocitos, el esfínter aferente se cierra, y el sinusoide entra en fase de almacenamiento. Cuando más tarde ambos esfínteres están abiertos, entra en la fase de vaciamiento y los glóbulos rojos en el almacenado pasan a la circulación.

No es probable que en la capsula y en las trabéculas del bazo haya suficiente fibra lisa para explicar su contracción en estas circunstancias. La liberación de sangre a partir del bazo parece más bien de índole pasiva; se producirá cuando las fibras musculares lisas que rodean sus arterias y arteriolas se contrajeran y así disminuirían el volumen de sangre que entraría en el órgano.

Esto permitiría que las fibras elásticas distendidas de las trabéculas y de la capsula, ayudadas hasta cierto punto por las fibras musculares lisas de las mismas estructuras se contrajeran y exprimiran sangre vaciándola de los espacios de la pulpa esplénica hacia los sinusoides venosos, y fuera de ellos y de las venas trabeculares hacia la gran circulación.

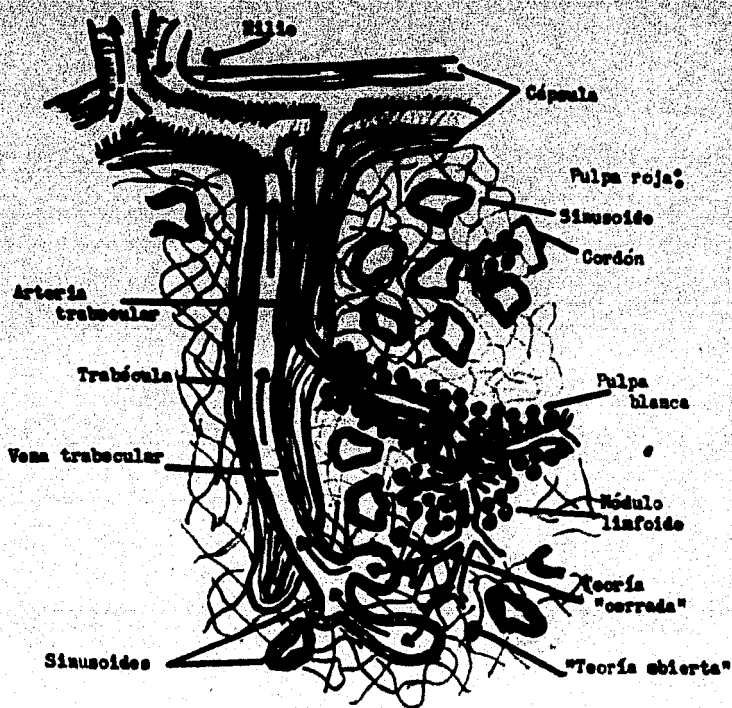


(Fig. 1) Esquema de la circulación esplénica.

Si no bastan las dos primeras barreras mencionadas, las sustancias extrañas pueden pasar a la sangre, ya sea por invasión directa de vasos pequeños (capilares, vénulas), ya sea por vasos linfáticos que desembocan en las venas centrales. 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. Elimina los glóbulos viejos y gastados del sistema circulatorio (función homeostática), transforma la hemoglobina en bilirrubina, y libera el hierro a la circulación para su nueva utilización. 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 (Fig. 2). La región interna (pulpa) contiene dos tipos de tejidos: la pulpa blanca y la pulpa roja. La pulpa blanca contiene nodulos 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 nodulos linfáticos.

La sangre atraviesa entonces la pulpa roja, que contiene elementos del sistema reticuloendotelial con gran actividad fagocitaria. Esta disposición se presenta en la (Fig. 2). Además de su función fagocitaria, el bazo puede responder a los estímulos antígenicos.



(Fig. 2) Esquema de la estructura del bazo.

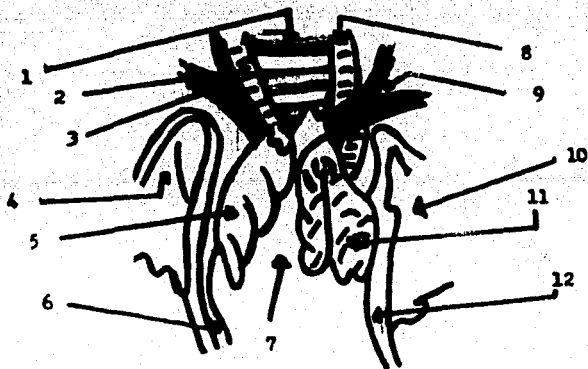
T I M O

Situado en el mediastino anterior, por detrás del esternón, por delante de la tráquea, y que invade la parte inferior del cuello, donde su parte más alta puede alcanzar el polo inferior del cuello tiroideo, (Fig. 1).

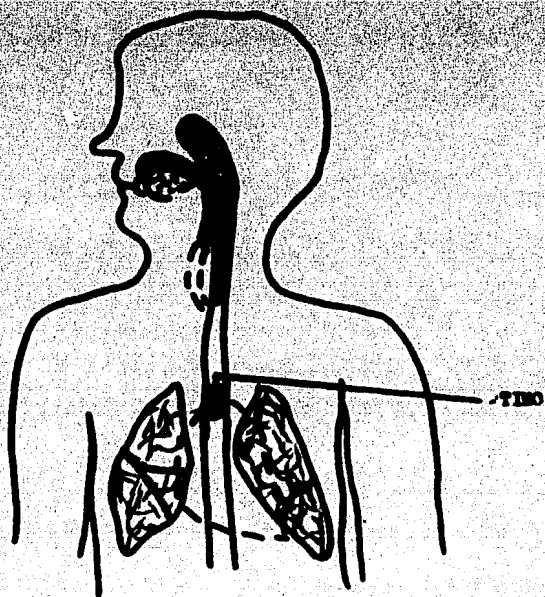
Es un órgano que consta de 2 lóbulos casi siempre de tamaño distinto, lóbulo derecho y lóbulo izquierdo.

El timo es de color gris-rojo y de consistencia blanda y está envuelto en una cápsula delgada a través de la cual trascurre la configuración lobulillar. Los lobulillos tímicos no son estructuras aisladas sino que constan de un núcleo central muy subdividido, cuyas ramas laterales se internan en los lobulillos dómicos adyacentes.

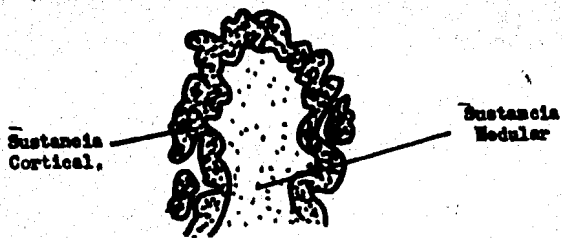
La imagen del corte microscópico de un lobulillo tímico muestra una sustancia medular central y, circundando, sustancia cortical mucho más rica en células (Fig. 2). La sustancia medular y la sustancia cortical del timo tienen por base común una trama de células, el retículo, que a diferencia del de los órganos linfáticos, es de origen epitelial (cubico, epitelial del timo a partir del endotermo del tercio y cuarto saco branquial). Las mallas de este retículo epiteliano están ocupadas por numerosas células las timocitos (más abundantes en la sustancia central que en la medular), que por su aspecto morfológico y su función biológica deben conceptuarse como linfocitos. Estos linfocitos han inmigrado en el órgano.



(Fig. 1) Timo: 1. Tráquea; 2. Arteria carótida primitiva derecha; 3. Tronco venoso braquiocéfálico derecho; 4. Pulmón derecho; 5. Lóbulo derecho del timo; 6. Fleura mediastínica derecha; 7. Pericardio; 8. Arteria carótida primitiva izquierda; 9. Tronco venoso braquiocéfálico izquierdo; 10. Pulmón izquierdo; 11. Lóbulo izquierdo del timo; 12. Fleura mediastínica izquierda.



(Fig. 1) Timo.



(Fig. 2) Imagen del corte microscópico de un lobulillo tímico.

El timo realiza las funciones, primero, mediante linfocitos (ó células blancas linfocíticas) que actúan a su vez los otros tejidos linfocíticos del cuerpo, de modo que estos otros tejidos para actuar en propia persona, aunque el primero hay que pensar que los linfocitos del timo se están formando preparados para desarrollarse en células con función inmunitaria, como los linfocitos de los otros tejidos linfocíticos, esta imaginar que el timo proporciona al organismo una fuente de linfocitos, no diferenciados inmunológicamente, más a veces continua para seguir. Los linfocitos del timo pueden ser la garantía contra lo que puede ser o no de que todas las linfocitos en otras partes, se comprometen a reaccionar contra grandes cantidades de antígenos que pudiera aparecer en el cuerpo en casos de infección muy grave. El timo puede servir para proporcionar en forma más o menos continua linfocitos frescos no diferenciados a los otros tejidos linfocíticos, de tal forma que siempre hay disponibles estos linfocitos, durante toda la vida para reaccionar contra nuevos antígenos.

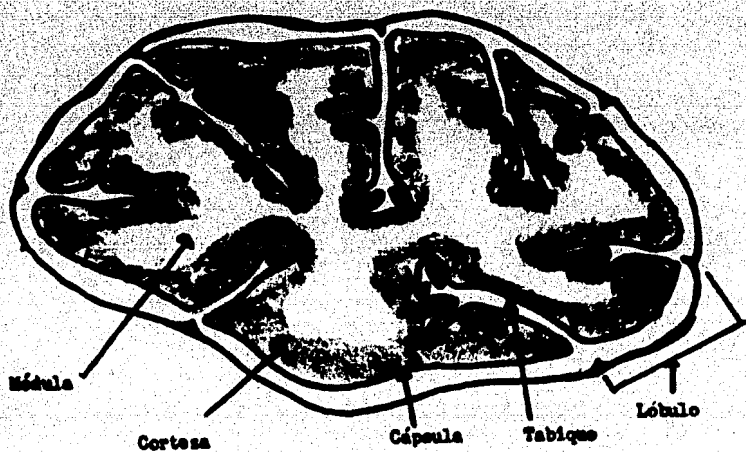
Segundo, indica que el epitelio del timo libera alguna factor humoral, que se necesita tempranamente al nacer para que el tejido linfático en cualquier parte del cuerpo se desarrolle por completo. Todavía no se ha establecido como actúa este factor tímico hipotético. Al considerar las posibilidades, valdría la pena reflexionar que en la época en que este factor aparece esencial (aproximadamente la primera semana después del nacimiento) hay dos posibles fenómenos que están más ó menos interrelacionados, y que el factor tímico puede afectar. Los procesos relacionados con el primer fenómeno están casi dejando de actuar, y los relacionados con el segundo están comenzando a funcionar.

Parece ser un órgano de mando, de gran importancia en la inmunogénesis del individuo, algunos piensan que coordina todo el sistema linfático durante toda la vida. Aunque se considere órgano linfático, difiere por varias características de otros tejidos linfocíticos. En primer lugar, todos los tejidos linfocíticos descritos hasta ahora presentan una posición estratégica, ventajosa en cuanto a la posibilidad de entrar en contacto con configuraciones extrañas que puedan penetrar al huésped ó nacer dentro de él. En cambio, el timo, lejos de quedar expuesto a los antígenos, está protegido contra ellos.

Además, se encuentran más mitosis en el timo que en cualquier otro tejido linfático, a pesar de que el número de células que abandonan este órgano sea menor que el esperado sobre la base de éstas abundantes mitosis. Estas observaciones hacen pensar que en el timo se producen muchos linfocitos que mueren dentro del propio órgano. Según Burnet, esta intensa actividad mitótica refleja la función de mando que ejerce el timo, y permite la transformación genética de linfocitos no condicionados en inmunocitos condicionados. Además el timo puede suprimir clones de linfocitos que contengan receptores posiblemente peligrosos para el huésped ("clones prohibidos").

El timo está formado por dos lóbulos, rodeados por una delgada cápsula de tejido conectivo (Fig. 3). La cápsula penetra dentro de la substancia de la glándula, formando tabiques que dividen parcialmente los lóbulos en lobulillos. Las porciones periféricas del lóbulo (corteza) muestran un gran infiltrado linfocitario. Las zonas más centrales (médula) contienen menos linfocitos, pero más elementos epiteliales. Dentro de la substancia del timo se encuentran formaciones quísticas que contienen queratina (corpúsculos de Hassall).

Se sabe que el timo lleva a cabo dos funciones principales: producción de linfocitos dentro de la corteza, y selección por células epiteliales de la cápsula de una subpoblación celular que queda entre las linfocitos en todo el lóbulo periférico. Aunque el timo tenga corteza y una médula, no hay centros germinativos ni células plasmáticas en ninguna de ellas en condiciones normales.



(Fig. 3) Esquema del timo mostrando la división entre corteza y médula.

GANGLIOS LINFÁTICOS.

San órganos localizados de trecho en trecho en el trayecto de los vasos linfáticos, la linfa, en su transcurso desde la periferia a la desembocadura en la circulación sanguínea, debe atravesar uno ó varios ganglios linfáticos.

Los ganglios linfáticos están distribuidos por todo el cuerpo, ya sea uno por una ó bien en grupos cuya localización tiene eminente importancia práctica (Fig. 1).

La estructura anatómica permite distinguir una corteza ó sustancia cortical, periférica y una médula ó sustancia medular central. En la sustancia cortical el tejido linfático se dispone en cúmulos tuberosos confluentes, folículos corticales y en la médula el tejido linfático forma cordones entrelazados, cordones medulares.

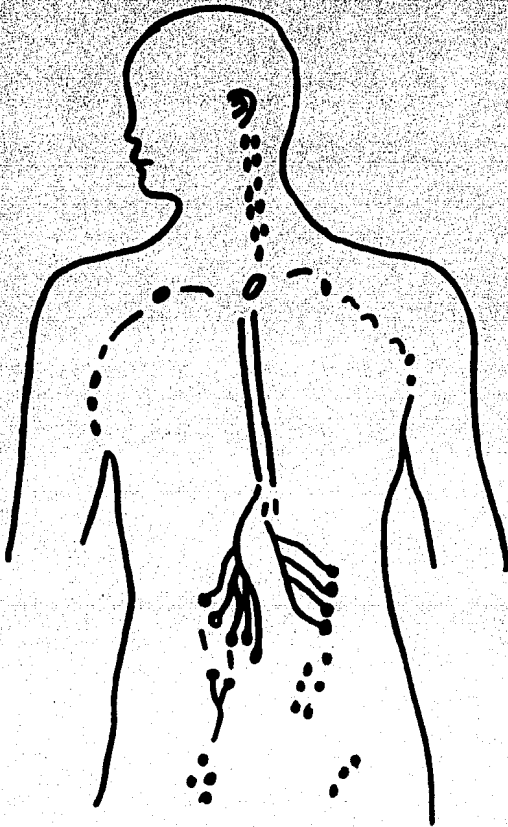
Todo el ganglio linfático está rodeado por una cápsula de la cual emergen trabéculas que se dirigen hacia el interior confluyendo en el hilio. La cápsula y las trabéculas constituyen el armazón que está formado de tejido conectivo caligoso.

Un segundo armazón conectivo microscópico es el retículo. En este retículo están incluidos los linfocitos formando los módulos corticales y los cordones medulares.

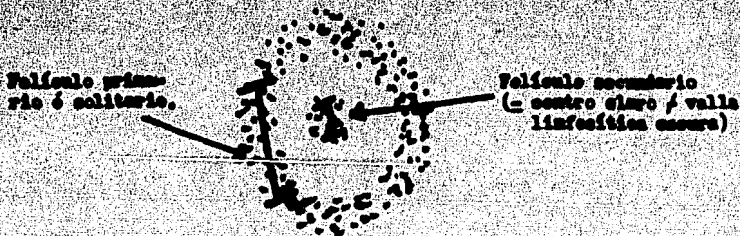
En el hilio entran y salen los vasos sanguíneos. Los vasos linfáticos que transportan la linfa desde la periferia al ganglio linfático, vaso linfático, se aplica en varias a la periferia de la cápsula perforándola en dirección oblicua. Las vías que toman la linfa a través del órgano han recibido el nombre de senos. Aquí el retículo está desprovisto de linfocitos fijos y frente al retículo del tejido linfático, aparecen netamente delimitado por las células sinusales parietales. Inmediatamente por debajo de la cápsula está situada un seno caliciforme como, el seno subcapsular, seno marginal ó periférico que separa la sustancia cortical en todas partes de la cápsula.

Desde el seno marginal parten senos intermediarios restiferos atravesando el órgano linfático en dirección al hilio. En la sustancia medular se entrelazan los cordones medulares y los senos intermedarios formando una masa esponjosa leana. Por último, la linfa que ha pasado por el órgano desde la periferia en dirección central, se colecta en los vasos linfáticos eferentes y su transporte prosigue en estos vasos que abandonan el órgano por el hilio.

En la sustancia cortical, tanto en la zona subcapsular inmediata también en sus zonas centrales, se encuentra numerosos folículos secundarios con su centro germinal ó reaccional más claro y una valla linfocítica concéntrica más oscura (Fig. 2).



(Fig. 1) Los ganglios linfáticos distribuidos por todo el cuerpo.



(Fig. 2)

Los ganglios linfáticos tienen dos funciones principales:

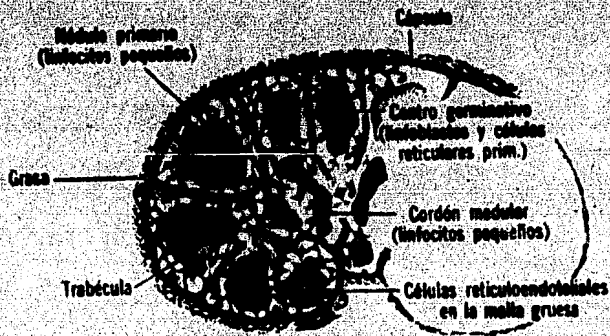
Filtración de Linfa.- En primer lugar, sus dispositivos estructurales con tales que la linfa, que penetra en el ganglio por los linfáticos aferentes (Fig. 3), se filtraría fácilmente a través del ganglio siguiendo la malla gruesa de células reticuloendoteliales que se hallan primeramente en el seno subcapsular, luego entre los nódulos primarios de la corteza y finalmente entre los cordones medulares de la médula, antes de penetrar en los linfáticos eferentes que salen por el hilo. Como las células reticuloendoteliales son fagocíticas, claro está que las partículas quedarían efectivamente separadas de la linfa cuando ésta atraviesa el nódulo.

Producción de Células.- La segunda función importante de los ganglios linfáticos es la producción de células. Son de dos tipos principalmente: Linfocitos y Células Plasmáticas.

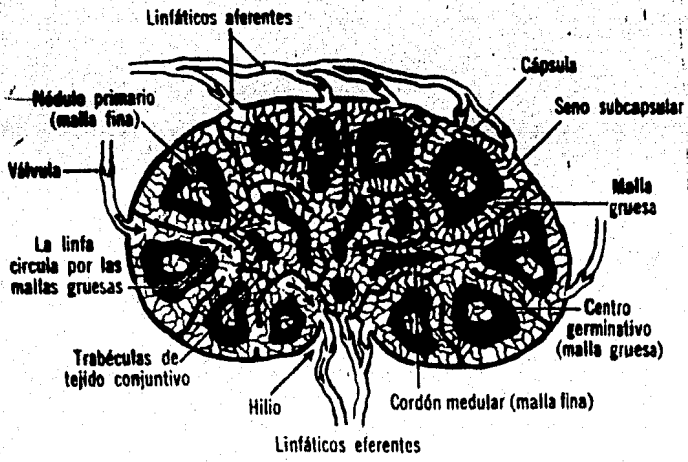
Primero consideraremos la formación de los linfocitos en los nódulos linfáticos, y en relación con este tema se describirá los centros germinativos que se desarrollan a menudo en ellos.

Centros Germinativos.- Espesando con la vida postnatal, la parte más central de un nódulo primario puede adoptar aspectos diferentes del resto del nódulo. Cuando esto ocurre, dícese que el nódulo primario ha desarrollado un centro germinativo.

Esta segunda función se relaciona con la aparición de fenómenos inmunológicos específicos, con diferenciación celular. Si proteínas ó partículas extrañas al cuerpo llegan a la linfa, éstas células fagocitan y evitan la disseminación por toda la economía (Fig. 4).



(Fig. 3) Esquema de la estructura del ganglio linfático. Véase la distribución de los nódulos linfáticos (con centros germinativos ó sim a ellos) dentro del ganglio y la disposición de las células medulares.



(Fig. 4) Esquema funcional de un ganglio linfático. Esquema de la circulación de linfocitos en un ganglio linfático. Nótese la doble entrada de linfocitos: de los vasos sanguíneos a los linfáticos por la vénula subcapsular, y también de vasos linfáticos aferentes.

TEMA II

INMUNIDAD: HUMORAL Y CELULAR.

INMUNIDAD HUMORAL. Estudio de los productos químicos (anticuerpos circulantes en los líquidos corporales, producidos por las células.

INMUNIDAD CELULAR. Efectos biológicos de células completas que intervienen en las respuestas de huésped frente a sustancias extrañas.

INMUNIDAD HUMORAL.

Los anticuerpos son productos de la serie de células linfoides; pueden quedar unidos a las células, ó ser secretados. Un anticuerpo reacciona con la configuración que dió lugar a su producción (inmunógeno ó antígeno). Los anticuerpos corresponden a cinco variedades principales de proteínas (inmunoglobulinas), que se pueden distinguir una de otra por su tamaño ó por su movilidad electroforética. Cada variedad de inmunoglobulina (anticuerpo) tiene una función diferente. Se establece la presencia de anticuerpo midiendo la función de la interacción entre antígeno y anticuerpo. Ciertos anticuerpos pueden neutralizar los efectos de una toxina (antitoxina); otros pueden perforar las membranas celulares (anticuerpos citolíticos); otros más se unen in vivo porque a través de la reacción de hipersensibilidad a que dan lugar (anticuerpos anafilácticos); éste último caso es el de la variedad Θ X.

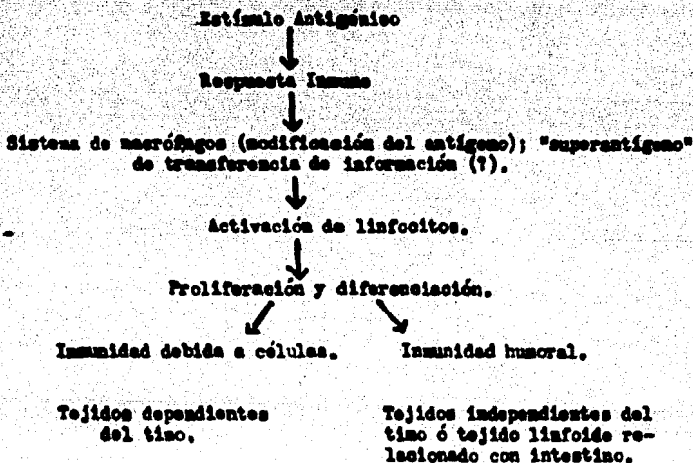
Se piensa que el mecanismo humoral proviene embriológicamente de tejido que no depende del timo. Se ignora su localización pero suele hablarse de tejido linfóide dependiente del intestino.

Los anticuerpos son proteínas sintetizadas en células especializadas de los tejidos linforeticulares. Las células mejor equipadas para este fin parecen ser las células plasmáticas, aunque los linfocitos también pueden sintetizar anticuerpos. Los anticuerpos de tipo globulina gamma se producen en los ribosomas situados sobre el retículo endoplásmico del citoplasma. Estas formaciones citoplasmáticas son más abundantes en las células plasmáticas que en los linfocitos.

Las moléculas de globulina gamma constan de dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas. La molécula de inmunoglobulina parece ser montada por fijación de cadenas ligeras libres sobre cadenas pesadas situadas en los ribosomas; luego se liberan. Por lo tanto, el fenómeno es análogo a la síntesis de hemoglobina en los reticulocitos (síntesis separada de cadena alfa y beta y unión ulterior de éstas cadenas antes de su liberación).

INMUNIDAD CELULAR.

La respuesta debida a células (hipersensibilidad terciaria) es otro mecanismo efector importante para explicar la inmunidad inmunológica específica (Fig. 1). Si bien es cierto que en ocasiones los fundamentos de origen celular pueden acompañarse de reacciones de hipersensibilidad, este mecanismo efector parece ser regulado por el timo, y depende del grupo de tejidos linfocitarios que se llamarán dependientes del timo.



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

INICIO DE LA RESPUESTA INMUNE ESPECIFICA.

La respuesta inmune específica se puede producir de dos maneras:

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

En la (Fig. 2) se presentan las principales diferencias entre las inmunidades pasiva y activa.

	ACTIVA	PASIVA
Origen:	Intervención del huésped; exposición natural (enfeg. viral) ó artificial (inoc. mixcionada) al inmunógeno.	No hay intervención del huésped (transmisión de anticuerpos de un huésped inmunizado estivoante a un huésped no inmunizado).
Componentes:	Inmunidad humoral y debida a células.	Inmunidad humoral.
Aparición:	Después de un período de latencia	Inmediata.
Duración:	Prolongada	Transitoria

(Fig. 2) Comparación de las Inmunidades Activa y Pasiva.

INMUNIDAD ACTIVA.

Es una respuesta del huésped al contacto con un inmunógeno. Supone feng como celulares de proliferación y diferenciación en los tejidos linferretiles laros, que desembocan en síntesis de anticuerpos, desarrollo de reactividad de criga celular, ó ambas cosas. Este tipo de inmunidad solo se manifiesta cierto tiempo después de la administración del antigeno, tiempo que permite que se produzcan las modificaciones celulares (período de latencia). La duración de esta inmunidad activa es relativamente grande, este tipo de inmunidad puede seguir a la exposición a inmunógenos en la naturaleza, ó al uso de vacunas. Inmediatamente después de la estimulación el suero contiene poco anticuerpo, ó 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 inmunógeno, la cantidad, la forma y la solubilidad de la substancia; 2) la especie animal receptora; y 3) la vía de administración. Después del período de latencia, empiezan a aparecer en los anticuerpos circulantes ó células inmunológicamente competentes. Si no hay más contacto con el antigeno, pueden disminuir otra vez. En muchos casos, el principal anticuerpo producido durante el contacto primario es un anticuerpo de peso molecular elevado (PM) acompañado de cierta cantidad de anticuerpos menores (FO).

En caso de un nuevo contacto con los inmunógenos, la producción de anticuerpos ó de células inmunocompetentes es más rápida, y se alcanzan valores más altos que después de la exposición primaria. El período de latencia es menor, ó nulo.

En un paciente en esta fase de respuesta secundaria ó respuesta anamnéstica, los linfocitos, después de una segunda exposición, las cifras de anticuerpos por sígura altas por el tiempo usual mayor. Los anticuerpos producidos en la respuesta secundaria son de tipo G₂.

INMUNIDAD PASIVA.

En la inmunidad pasiva, no hay participación activa del receptor, sino transferencia de anticuerpos de un individuo inmunizado activamente a otro huésped. Como éste tipo de inmunidad supone transferencia de anticuerpos ya formados, su acción es inmediata; pero como no hay estímulo para que continúe su síntesis, el efecto es transitorio.

FENÓMENOS CELULARES QUE INTERVIENEN EN LA RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA.

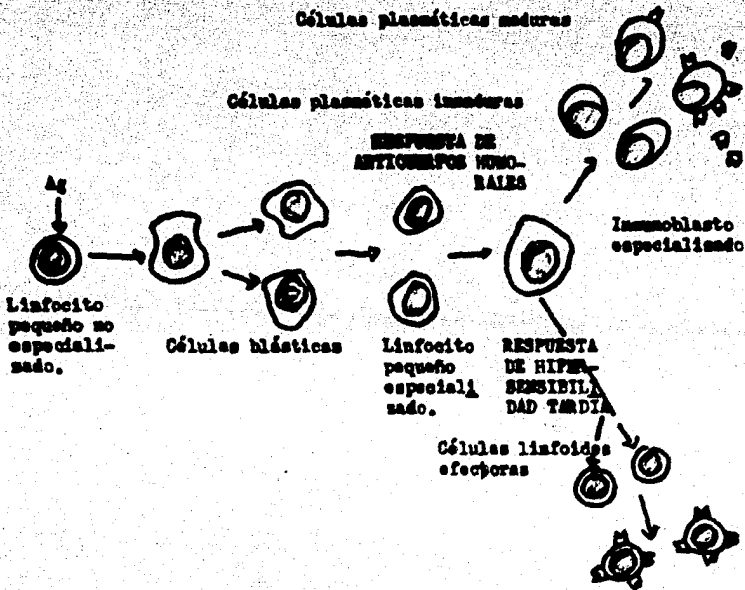
El contacto inicial con inmunógeno inicia una cadena de fenómenos metabólicos y celulares relacionados con captura y modificación del inmunógeno, transferencia de la información celular, y proliferación y diferenciación. Existen dos conjuntos de células incompetentes, el primero relacionado con la inmunidad de origen celular, el otro con la inmunidad humoral (Fig. 3)). Los tipos de células relacionados con la inmunidad inespecífica lleva a cabo fagocitosis y digestión de partículas inertes y vivas, pero no elaboran directamente un producto celular. Por el contrario, la respuesta inmune específica supone síntesis de productos que aumentan la fagocitosis (anticuerpos y mediadores de la hipersensibilidad tardía).

Las sustancias inmunogénicas de gran tamaño pueden necesitar una modificación por efecto de macrófagos. Después de ésta modificación inicial, parece haber transferencia de antígeno a células linfoides, bajo forma de complejos antígeno-RNA, ó como antígenos libres, ó fragmentos de antígeno. Todavía no hay acuerdo al respecto. Aunque la modificación del antígeno puede no ser condición indispensable, hay datos en el sentido de que el complejo antígeno-RNA puede actuar como adyuvante. Investigaciones recientes sugieren que la respuesta inmune primaria requiere cuando menos dos tipos celulares, y quizá tres: una célula de médula ósea, y otra del timo. Sin embargo, todavía no se ha logrado una identificación morfológica de éstas células, y la distinción sólo es indirecta, sobre la base de sedimentación en gradientes de densidad. Las pruebas de que disponemos indican que la respuesta inmune es un fenómeno catemario que requiere interacciones entre varias células.

Según algunos estudios, si el antígeno entra en contacto directamente con un linfocito, hay inhibición de la respuesta, ó tolerancia inmunológica. Las dosis de inmunógeno demasiado bajas ó demasiado altas pueden significar falta de respuesta. Por otra parte, si el antígeno es modificado inicialmente por el sistema de macrófagos, hay respuesta inmune.

Después de la identificación y de la transferencia de información, se observa transformación morfológica de células linfoides, que dan células pirroninófilas mayores. Luego, éstas células proliferan y se diferencian en linfocitos pequeños (linfocitos "condicionados"). En caso de nuevo contacto con el inmunógeno específico, hay nueva proliferación y diferenciación, que dan líneas celulares responsables de la inmunidad humoral ó de la inmunidad de origen celular (Fig. 3).

Estos fenómenos tienen lugar en los ganglios linfáticos y el bazo. Las zonas del ganglio linfático que dependen del timo, en las regiones parasartaiales, son asiento de proliferación y diferenciación de linfocitos que intervienen en los fenómenos de origen celular. Las respuestas inmunes primarias parecen ocurrir en células de la región nodular del ganglio linfático. Pero las respuestas inmunes involucran también los centros germinativos de las zonas corticales.



(Fig. 3) Esquema que representa dos posibles vías para el desarrollo de células inmunocompetentes.

La inmunidad de origen celular incluye las manifestaciones de la respuesta humoral que se expresan a través de linfocitos sensibilizados por antígenos (procedentes del sistema que dependen del timo). Las características esenciales de estas reacciones, que permiten distinguirlas de reacciones humorales entre antígenos y anticuerpos, son su inicio tardío, la necesidad de la presencia de linfocitos vivos o sus productos para observar las respuestas, la intervención recientemente demostrada de moléculas efectoras, con pesos moleculares relativamente bajos, que parecen constituir los equivalentes *in vitro* de las respuestas *in vivo*. Este tipo de mecanismos inmunológicos parece muy bien adaptado a los antígenos unidos a células, ó por alguna razón inaccesibles al conjunto de anticuerpos.

TEMA III

INMUNOGLOBULINAS.

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

Tesselin y Kabat demostraron que la fracción de globulina gamma de las proteínas del suero, de migración lenta durante la electroforesis (desplazamiento de las micelas ó partículas en suspensión, hacia los electrodos, al hacer pasar una corriente eléctrica por las soluciones coloidales), contenía la mayor parte de los anticuerpos séricos.

Porter trató los anticuerpos con papaína, enzima proteolítica que desdoblaba las moléculas de anticuerpos en tres fragmentos —dos de los cuales conservan la actividad de anticuerpos, mientras que el tercero muestra las características antigénicas de la globulina gamma—. Edelman demostró que las inmunoglobulinas estaban formadas por varias cadenas, y Porter presentó un modelo de inmunoglobulinas de cuatro cadenas, que resultó coincidir satisfactoriamente con resultados ulteriores. Putnam y Titani, empezaron a estudiar las cadenas de ácidos aminados de las inmunoglobulinas trabajando con proteínas de Bence-Jones, que se encuentran en la orina de pacientes con mieloma múltiple.

Las inmunoglobulinas poseen cantidades variable de carbohidratos en enlaces covalente que guardan relación con la cadena polipeptídica pesada (P). La cantidad de carbohidratos es mayor en IgA e IgM que en IgG.

Los linfocitos B son los precursores de los plasmocitos, que producen y secretan una inmunoglobulina ó más. En las células linfoides que revisten los conductos tienen lugar la síntesis de inmunoglobulina A y E secretoria.

FAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS.

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 cada una después del símbolo \mathcal{F} (lo que indica que su movilidad electroforética corresponde a globulina \mathcal{F}), ó después de la abreviatura Ig (lo que indica su función como inmunoglobulina). En la (Fig. 1) se presenta algunas propiedades de cada inmunoglobulina.

Clase	Concentración Media en suero (mg/100 ml).	Peso Molecular	Vida Media (días)	Función biológica.
γG ó IgG	1 240	190 000	23	1.- Fijan el complemento. 2.- Atraviesan la placenta. 3.- Anticuerpos hetero- citotrópicos.
γA ó IgA	280	171 000	6	1.- Anticuerpos secre- tores.
γM ó IgM	120	90 000	5	1.- Fijan el complemen- to. 2.- Aglutinación integ- ra.
γD ó IgD	.3	150 000	2.8	
γE ó IgE	.03	196 000	1.5	1.- Anticuerpos de ti- po reagins. 2.- Anticuerpos homoci- totrópicos.

-(Fig. 1) Algunas propiedades físicas y biológicas de las clases de inmunoglobulinas del hombre.

CLASE IgG.

Las globulinas gamma G 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; pueden atravesar la placenta, y fijar el complemento. Se atribuyen a ésta variedad de inmunoglobulinas la mayor parte de las funciones inmunológicas contra los agentes infecciosos que presentan una fase hemática.

En la actualidad se presenta que dentro de una clase puede haber más de una subclase. Se utiliza el nombre "subclase" para designar las diferentes clases de una clase dada.

Se ha visto que la estructura molecular de los anticuerpos IgA, son de los cuales poseen un sitio "ligando de anticuerpo" y un tercer fragmento que era cristallizable. Estos fragmentos son llamadas "fragmento ligando de anticuerpo Fla y fragmento cristallizable Fa". Los dos fragmentos no cristallizables ocurren en la actividad de anticuerpos. El fragmento cristallizable carece de actividad de anticuerpo y cristaliza en frío. Fundándose en la capacidad para cristalizar, cabe suponer que las porciones cristallizables de las diversas moléculas de IgA son idénticas.

Malama descubrió que la molécula podía desdoblarse en cadenas peptídicas más por reducción con compuestos de tiol, y plantearon la hipótesis de que consistía en cuatro cadenas de polipeptidos que pertenecían a dos tipos, una cadena pesada P y una cadena corta llamada cadena ligera L. Cada porción de fragmento de anticuerpos consistía en una cadena L y una cadena P. La porción de fragmento cristallizable estaba constituida por los porciones restantes de dos cadenas P. Cada cadena L posee aproximadamente 210 a 230 aminoácidos, y cada cadena P contiene de 420 a 440 aminoácidos.

La cadena está dispuesta en pares de manera que la molécula consiste en dos mitades idénticas, cada una de ellas con una cadena P y una cadena L. Las dos cadenas simétricas P están ligadas por un enlace de disulfuro; otro enlace de disulfuro une cada una de las cadenas simétricas L a una de las cadenas P (Fig. 2).

Hisonoff empleó pepsina para degradar la molécula y obtuvo un derivado S S que consistía en dos fragmentos Fla' (obtenido de pepsina), que tenía actividad de anticuerpo bivalente y precipitaba con antígeno específico. La reducción de un enlace de disulfuro desdobló el derivado S S en dos mitades idénticas que poseen constante de sedimentación. Al experimentar oxidación, los fragmentos Fla" volvieron a combinarse para formar la estructura original.

CLASE IgA.

Corresponden, aproximadamente, 10 % de las globulinas gamma del suero humano; la mayor parte de las moléculas IgA poseen constantes de sedimentación de 11 S y 18 S. La molécula 7 S parece consistir en dos cadenas P y dos cadenas L ó λ .

Cabe suponer que las moléculas de IgA del suero y las secreciones externas no sean idénticas (Fig. 2). Se tiene los datos obtenidos que hace pensar que "IgA Secretoria" es un complejo de IgA y una unidad estructural (pieza de transporte ó secretoria), producido por el epitelio glandular que facilita el transporte de IgA hacia la secreción.

Es probable que los anticuerpos de la Clase IgA sean sintetizados principalmente por células productoras de anticuerpos en sitios epiteliales.

Cuando se unen a la "pieza de transporte" producida por las células epiteliales glandulares, son peculiarmente resistentes a las enzimas proteolíticas.

La forma secretoria de IgA tiene interés particular por el papel importante que probablemente tenga en infecciones.

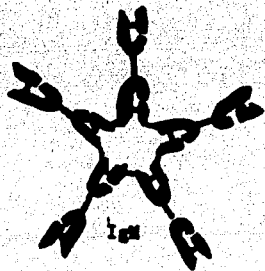
Las IgA ocupan el segundo lugar desde el punto de vista cuantitativo. La función más importante correspondiente al sistema secretor cutáneo. Esta importante inmunoglobulina secretoria es producida en gran cantidad por las células linfocíticas que residen en el tubo digestivo y las vías respiratorias y en las mucosas. En estas secreciones, la globulina gamma está combinada con una proteína llamada componente secretor, que parece proteger hasta cierto punto la molécula contra la acción proteolítica.



IgG



Monómero



IgM

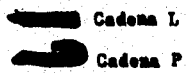


Dímero

FORMAS SERICAS DE IgA



Trímero



Cadena L

Cadena P

IgA Secretoria (Con Pieza).

(Fig. 2) Esquema en que se comparan las estructuras de las inmunoglobulinas. La molécula de IgG se presenta con un monómero sencillo con dos cadenas polipeptídicas ligeras y dos pesadas. IgA sérica se presenta en esta forma, pero a menudo se advierte en las formas de dímero y trímero que se muestran en la figura. La molécula voluminosa IgM 19 S se presenta como pentámero; en cambio, IgA secretoria se muestra como dímero al cual se ha añadido a la pieza secretoria.

CLASE IgG.

En este estudio se utilizaron de reactivos de tial (-Sh) en cinco sub-unidades constituyen, llamadas "IgG", que poseen constante de sedimentación (Fig. 2). La reacción ulterior de las unidades IgG brinda dos cadenas L y dos cadenas H. Una cadena cada de IgG parece poseer cadenas L y H. Desde el punto de vista teórico una molécula de IgG podría llegar a tener como máximo cinco sitios de reacción de anticuerpo. Sin embargo, es probable que sólo la larga cadena sitia de reacción de anticuerpos "funcionales".

Hacia el 70 y 100 % de las proteínas totales de anticuerpos en el suero se presentan en IgG.

Hacia las IgG se encuentran las moléculas de inmunoglobulinas de mayor tamaño; ésta explica que casi no puedan salir del espacio intravascular. Estas macromoléculas son también muy activas respecto a aglutinación de partículas antigénicas, 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 hospedador por primera vez, se inicia casi simultáneamente las síntesis de anticuerpos IgM y IgG; pero el nivel de anticuerpos IgM alcanza un máximo en pocos días, para luego disminuir más rápidamente también que los anticuerpos IgG. Probablemente, los trabajos que parecen indicar que el aumento de IgM precede el de anticuerpos IgG se explica por el hecho de que las técnicas de identificación de anticuerpos permiten medir mejor las globulinas IgM.

CLASE IgD.

Bowe y Fahay descubrieron una globulina peculiar al estudiar proteínas de mieloma. No guarda relación antigénica con IgA, IgG, ni con IgM. Esta globulina se ha designado IgD y parece alcanzar concentración de 3 mg. por 100 ml. del suero normal. Se desconoce la función que pueda tener.

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

CLASE IgE.

En el suero sanguíneo sólo se encuentran huellas de anticuerpos de tipo reaginas, ó inmunoglobulinas gamma E. Pueden fijarse a la piel humana (anticuerpos Hemocitotrópicos) iniciando "reacciones alérgicas". Como la IgA, la IgE, es producida principalmente por las mucosas de vías respiratorias y tubo digestivo, y forma parte del sistema excretor externo de anticuerpos. En ciertos individuos con trastornos inmunológicos que muestran una sensibilidad poco común a las infecciones, se observó una deficiencia simultánea de IgE y IgA.

En estos recientes, investigaciones de anticuerpos P - K (reagins) indica que pertenecen a una clase diferente de inmunoglobulinas, designada IgE. Seala presentarse en el suero en pequeña concentración y la constante de asociación es de 25, aproximadamente.

CARACTER DE LOS SITIOS DE REACCIÓN EN LA MOLÉCULA DE ANTICUERPOS.

La configuración de cada sitio de reacción de anticuerpo sobre la molécula de un antígeno es regida por uno de los pares de cadenas peptídicas L y H. El sitio determinante de antígeno en la molécula de antígeno específico para el anticuerpo tiene proporciones semejantes, y se supone que se complementa finamente con el sitio de reacción de anticuerpo.

Los conocimientos actuales apoyan la noción de que la especificidad de sitio de reacción de anticuerpo para el antígeno es regida por la sucesión de aminoácidos en el segmento variable de cadena pesada, y probablemente de la cadena ligera que rigen el plegamiento secundario y terciario de la cadena (Fig. 3).

Tiene particular interés que la porción Fc de la molécula IgG parece ser en gran medida, la causa del puseo de globulina IgG a través de la placenta de la actividad de fijación de C y de afinidad por células y tejidos.

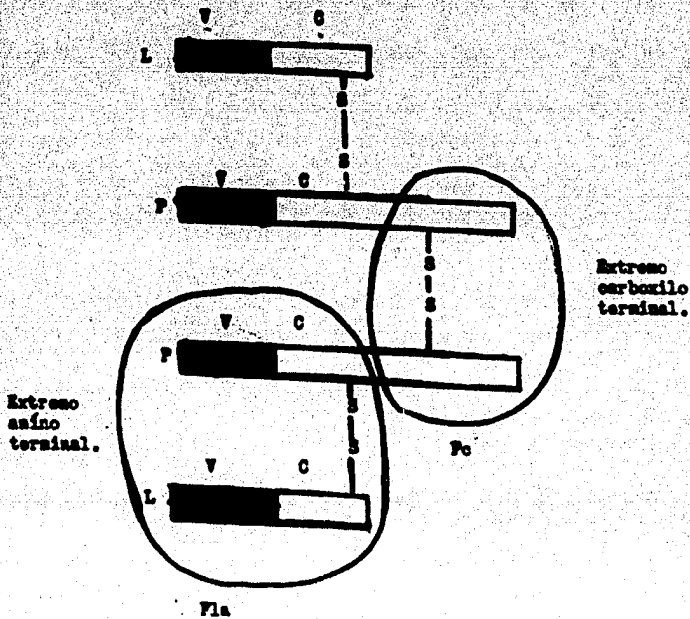
TEORÍA DE LA PLANTILLA CLONAL.

Según la teoría de selección clonal de Burnet, una célula debe tener la capacidad de formar anticuerpos contra un antígeno, como máximo dos. Ello se ha llamado "noción de una célula y un anticuerpo". Hasta la fecha, la mayor parte de los datos experimentales apoyan esta hipótesis.

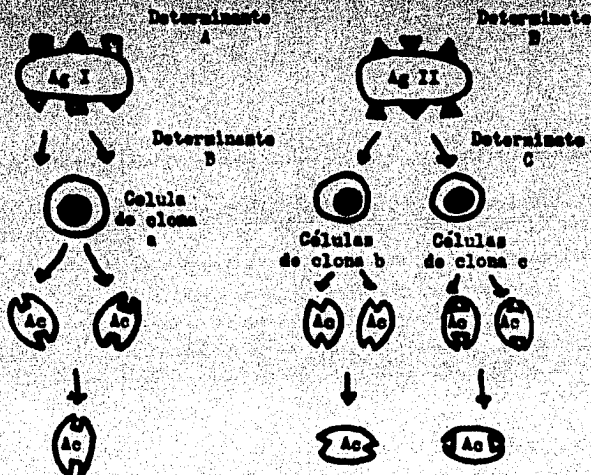
Una célula puede formar anticuerpos específicos para más de un sitio de determinante antigénico en una molécula única de antígeno. Según la teoría de selección de clonas, se postula que una célula puede elaborar anticuerpos de una especificidad; esto es: exclusivamente contra un determinante antigénico o determinante afines. De acuerdo con ésta teoría, sería lógico suponer que un antígeno puro estimulará células de diferentes tipos de clonas, cada uno de ellos capaz de elaborar anticuerpos específicos exclusivamente para un determinante antigénico sobre la molécula de antígeno.

Por ejemplo: si la molécula de antígeno I posee dos determinantes antigénicos distintos que designaremos A y B, y la molécula de antígeno II, posee dos determinantes antigénicos diferentes, que designaremos B y C, como se ilustra en la (Fig. 4), se postula que células de diferentes clonas designadas a, b y c de manera ilustrada elaborarían anticuerpos específicos para cada determinante antigénico. Los resultados obtenidos con experimentos en modelos concuerdan con la hipótesis pues al administrar antígeno I y II como mezcla ó sucesivamente, resultan anticuerpos de tres especificidades, según puede demostrarse por estudios adecuados de absorción.

Estructura de las inmunoglobulinas.



(Fig. 3) Esquema de la molécula de anticuerpo IgG fundado en una modificación del modelo de Porter, que ilustra las regiones variables y constante de las cadenas polipeptídicas ligeras y pesadas.



(Fig. 4) Esquema de clonas de células que producen anticuerpos y están sintetizados, anticuerpos para un determinante antigénico exclusivamente, aunque en la misma molécula de antígeno hay dos determinantes.

En la actualidad la teoría de selección clonal modificada enunciada por Burnet se considera, en general, la más útil porque explica muchos de los hechos conocidos acerca de la formación de anticuerpos, y permite utilizar enfoques experimentales para precisar su validez.

La teoría de selección clonal modificada de Burnet sobre la producción de anticuerpos (Fig. 5), se funda en los siguientes principios:

- 1.- En el adulto hay abundantes clonas distintas de células inducibles, cada una de las cuales es portadora de moléculas semejantes a anticuerpos (posiblemente en la superficie), que tiene la facultad de reaccionar específicamente con determinantes de antígeno de una configuración determinada.
- 2.- El resultado de una reacción de ésta índole es inhibición ó formación de anticuerpos.
- 3.- Cada célula inducible puede reaccionar con una gama bastante amplia de determinantes antigénicos íntimamente relacionados, si bien más debilmente con algunos que con otros.

Por más debilitada que el organismo pueda reaccionar al anticuerpo por sus propias células, cuando la célula prolifera y ocurren mutaciones somáticas nuevas, el organismo estimula de preferencia a aquellas nuevas células mutantes que producen anticuerpos y poseen sitios de reacción con la configuración más adecuada para el antígeno. En consecuencia, con la estimulación antigénica ininterrumpida, la avididad de los anticuerpos producidos aumentará hasta que grandes clones de células que producen anticuerpos de gran avididad predominen en la población de elementos que elaboran anticuerpos.

- 4.- La tolerancia se produce más fácilmente en la vida embrionaria que en etapas posteriores, precisamente porque las células inducibles en el embrión son inhibidas más fácilmente por antígenos, ó son menos abundantes que en edad avanzada. La facilidad con que se produce tolerancia durante la vida embrionaria permite "marcar como propio" éste es, reproducción de células inducibles específicas para los antígenos accesibles propios. No se descarta la posibilidad de que éstas células sueran en lugar de experimentar inhibición. En realidad, es lógico suponer que una célula que transporta anticuerpos en la superficie moriría por acción de C' si el anticuerpo es activador del complemento y hay suficiente antígeno.

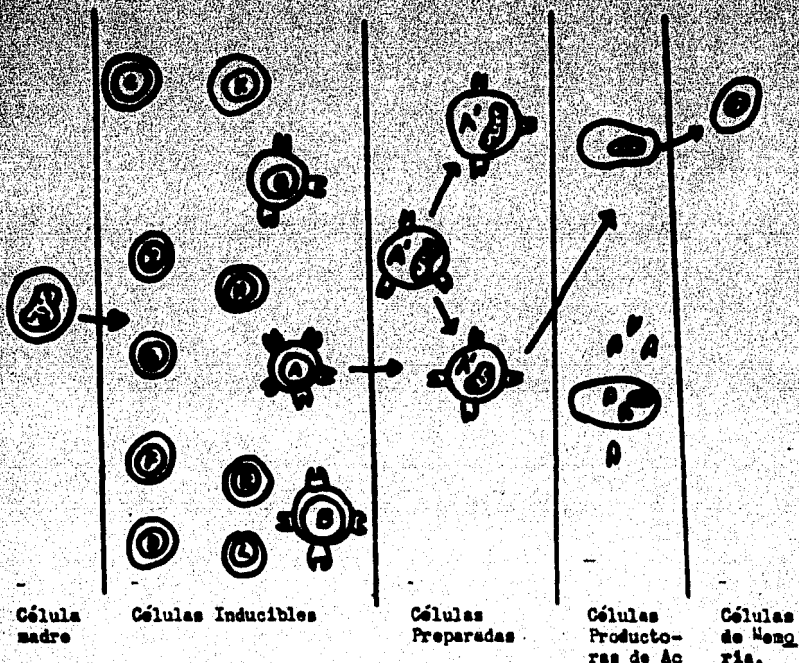
Todas las nuevas mutantes que puedan surgir en la vida adulta provista de la capacidad de responder a los propios antígenos accesibles se destruyen ó inhiben de manera semejante. La persistencia de tolerancia a antígenos accesibles propios exige su presencia ininterrumpida en él.

El número de células inducibles con diferentes configuraciones semejantes de anticuerpo necesario para abarcar la gama de determinantes antigénico básico (determinantes de grupo) a los cuales puede teóricamente responder se ha calculado aproximadamente entre 10^6 y 10^7 . Cada que una célula inducible determinantes antigénicos íntimamente relacionados, éste número de células inducibles permitiría reaccionar a gran número de antígenos específicos.

Uno de los caracteres más interesantes de la teoría de selección clonal se puede explicar la formación de anticuerpos. Según esta hipótesis, en la vida adulta surgen clones de "células mutantes" que de alguna manera escapan a la inhibición específica ó a la destrucción por autoantígenos. Estas clones hipotéticas se llaman "clonas prohibidas".

No se ha especificado si las mutaciones, que ocurre para proporcionar la población heterogénea de células inducibles, se observan exclusivamente entre las células inducibles y sus descendientes ó entre las células madre progenitoras de las inducibles. Pudiera ser que la célula madre lleve la información genética y que la capacidad de mutación sea, principalmente, propiedad de células inducibles.

En caso de que, como parece lógico suponer, continúe toda la vida la mutación somática entre células inducibles, la gama de antígenos a los cuales puede responder una persona de manera medible se ampliaría con el tiempo y el grado al cual la persona esté sujeto a estimulación por anticuerpos. Es patente que ocurriría ampliación brusca del espectro de antígeno a los cuales puede responder la persona poco después del nacimiento, cuando el individuo se expone por primera vez a gran número de antígenos. Hay necesidad imperiosa de una prueba adecuada de esta hipótesis.

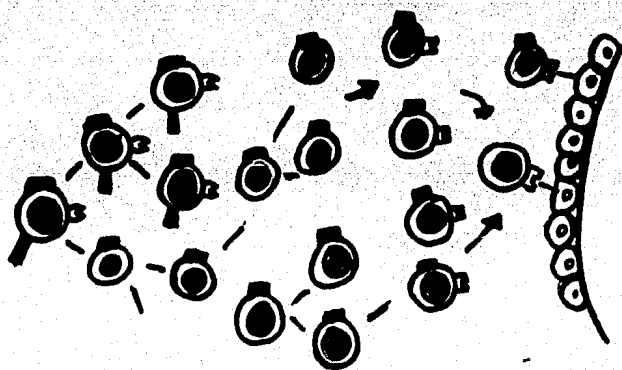
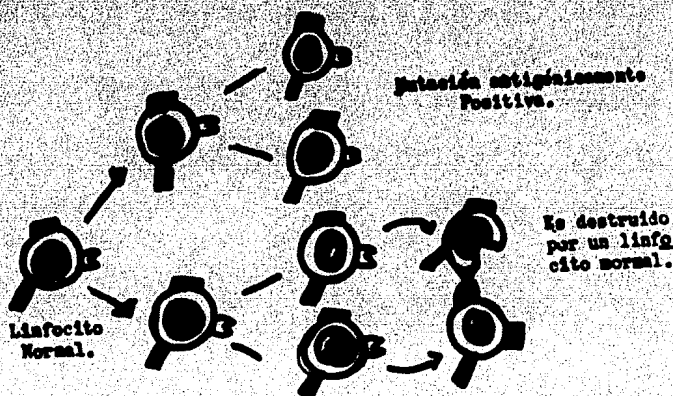


(Fig. 5) Esquema que ilustra una teoría modificada de selección clonal. Las células madre constantemente origina una población diferente de "células inducibles" hipermutables, cada una de las cuales tiene la facultad de responder a un determinante antigénico dado. Por ejemplo: como se ilustra, el antígeno A estimula sólo la célula A correspondiente en la población, y la induce a proliferar y tornarse preparada; al contacto ulterior con antígeno estimula a la "célula preparada" para experimentar proliferación intensa y para diferenciarse, producir y secretar anticuerpos.

Se acepta, en general, que en un momento dado una célula que produce anticuerpos elabora moléculas de anticuerpos homogéneos respecto a subunidades de especificidad y avidés. Esto se apoya en la observación de que las células malignas monoclonales forman inmunoglobulinas estructuralmente homogéneas, lo cual es compatible con la teoría de selección clonal.

TEORÍA DE LA CLONA PROHIBIDA.

Postula la aparición de una clona de linfocitos nuevos, por mutación agénica (Fig. 6). Las células mutantes que poseen un antígeno de superficie identificado como extraño (mutantes antigénicamente positivos) deberían normalmente ser destruidas. Pero según esta teoría las células mutantes que carecen de antígeno superficial (mutantes antigénicamente negativos) no son destruidas. Al proliferar éstas mutantes sin antígeno (clonas prohibidas), pueden reaccionar con tejido blanco, por falta de similitud genética. El fenómeno es análogo a una reacción injerte contra huésped por linfocitos genéticamente incompatibles.



(Fig. 6) Representación esquemática de los posibles mecanismos de aparición de autoinmunidad.

TEMA IV

INMUNOGLOBULINAS PRESENTES EN BOCA.

Una reacción inmunológica local protege al periodonto de las bacterias y sus productos. Los anticuerpos son factores de resistencia generados por el huésped en respuesta a sustancias extrañas específicas denominadas antígenos, varias de las cuales están contenidas en las bacterias bucales y sus productos.

Los tres grupos principales de proteínas séricas que pueden actuar como anticuerpos y se denominan inmunoglobulinas son: IgG, IgA e IgM -globulinas.

Los anticuerpos contra los antígenos, de la placa y bacterias del surco son liberados en la encía por los plasmocitos, que son las células que predominan en la inflamación, y por los linfocitos. Las inmunoglobulinas también están presentes en el suero y en el líquido gingival en relación aproximada de 12:4:1, y en concentraciones más bajas y diferentes proporciones en la saliva.

La respuesta inmunológica gingival local activa la inflamación lo cual asimismo es importante para la resistencia contra las bacterias. Atrae a los leucocitos polimorfonucleares que fagocitan el material antigénico, células inmunológicamente en competencia (linfocitos que generan una respuesta inmunológica específica), y macrófagos que dirigen leucocitos polimorfonucleares desintegrados y material antigénico; eleva la permeabilidad capilar y la exudación de plasma y líquido gingival; concentra factores inmunológicos séricos que limita la invasión bacteriana; proporciona vías para la migración de leucocitos polimorfonucleares y favorece la captura y fagocitosis de las bacterias.

TEMA V

SENSIBILIDAD A FARMACOS.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN DE ANTIBIÓTICOS (SULFAS, PENICILINAS, TETRACICLINAS, AMFICILINAS) Y ANESTÉSICOS.

SULFAS.

El sitio principal de absorción es el intestino delgado, y parte del medicamento se absorbe también en el estómago. De ahí pasa a la sangre.

Todas las sulfonamidas se encuentran unidas en grado variable a las proteínas del plasma. La magnitud de la combinación es casi directamente proporcional a la concentración de albúmina en el plasma. La unión entre la albúmina y la sulfonamida es de carácter laxo, y cuanto mayor es la concentración de sulfonamida en la sangre, menor es el porcentaje del medicamento unido a la albúmina.

La combinación de las sulfonamidas con las proteínas tiene varias consecuencias importantes; explica el hecho de que éstas sustancias sean más solubles en el plasma que en el agua ó en solución salina; en gran parte por la misma razón, su concentración es mayor en el plasma que en el líquido cefalorraquídeo y otros líquidos orgánicos.

Las sales solubles de las sulfonamidas se absorben perfectamente por vía subcutánea e intramuscular, por ésta última vía, que da lugar a una concentración sanguínea máxima a las dos a cuatro horas. Por vía intravenosa —no es vía de absorción— dichas sales solubles producen inmediatamente una concentración sanguínea alta, que pueden llegar a 20 mg/100 vol. por inyección intravenosa que luego decae lentamente.

Su eliminación es renal, la fracción mayor se elimina con la orina. Pequeñas cantidades se excretan con las heces, bilis, leche y otras secreciones.

PENICILINAS.

El sitio de absorción de las penicilinas es por el tubo digestivo es incompleta y variable. Los motivos de ésta absorción incompleta son la inactivación del producto por el jugo gástrico y, una vez alcanzado el intestino grueso.

La absorción de la penicilina después de administrada por la boca depende en gran parte de la presencia de alimento en el estómago y de la rapidez del vaciamiento gástrico. Se obtienen resultados más previsibles si el medicamento se toma con el estómago vacío.

Al estudiar y penetrar la célula bacteriana diversas sustancias orgánicas del medio exterior, se cruzan en el interior de la célula una pared celular rígida. La penetración ocurre al alto gradiente osmótico así establecido entre el interior y el exterior de la bacteria reside en la rígida pared celular ó la presencia en él de una sustancia, que lastima la pared celular, hace completamente susceptibles a los microorganismos. Si éstas bacterias se colocan en un medio que se ha hecho isosmótico con el líquido hipertónico intracelular por la adición de un soluto no penetrante, como la sacarosa, queda durante el protoplasma, privada de una pared celular, pero conservando su estructura citoplásmica y sus membranas interiores.

En cambio si la célula bacteriana continúa inmersa en el medio hipotónico original, la pared se rompe y se produce la lisis completa de la célula.

En primer lugar el antibiótico es una parcialmente, a las proteínas plasmáticas. En circunstancias normales penetra mal en líquidos cefalorrequeo, humor acuoso y líquidos articulares. Por otra parte, la inflamación a estos niveles aumenta considerablemente la permeabilidad para la penicilina.

Por vía intramuscular, la absorción es adecuada para todos los antibióticos siendo la primera de esas vías la habitualmente empleada en la práctica.

Con la penicilina G, sales solubles, soluciones acuosas de benzilpenicilina sódica ó potásica, la absorción es rápida y los niveles en sangre alcanzan un mínimo a los 15 a 30 minutos con una duración que depende de la dosis, variando entre 2 horas -con 50,000 unidades intramusculares (30 mg)-.

Dada la excreción rápida de la penicilina por el riñón, se ha tratado de reemplazar los preparados solubles de absorción y excreción rápida por combinaciones relativamente insolubles que, formando un depósito en el músculo, dieran lugar a una lenta absorción -penicilina de depósito-.

TETRACICLINAS.

El mecanismo de acción de las tetraciclina consiste esencialmente en la inhibición de la síntesis proteica, lo que ha podido comprobarse in vitro. Como el caso de la estreptomicina, las tetraciclina se unen con los ribosomas que normalmente transporta el ácido ribonucleico de transferencia unido a los aminoácidos que han de formar las proteínas celulares.

En ésta forma, se trastorna la función de los ribosomas impidiendo la fijación de aquellas sustancias, y se impide una síntesis proteica correcta bajo la dirección del ácido ribonucleico mensajero.

La absorción por vía bucal, las tetraciclina se absorben a nivel del estómago y sobre todo del intestino delgado, pero dicha absorción no se produce en forma rápida, de manera que la concentración sanguínea máxima se produce a las 3 a 6 horas, persistiendo niveles del antibiótico durante 24 horas.

No toda la dosis administrada de las tetraciclina es absorbida en el tracto gastrointestinal, lo que se debe a dos factores: a) las tetraciclina son administradas generalmente como clorhidratos solubles, pero en el medio alcalino intestinal -intestino delgado bajo- se liberan aquellas y precipitan; b) las tetraciclina se combinan con el calcio en el intestino dando en las insolubles que asimismo precipitan.

Al no absorberse totalmente las tetraciclinas en el tubo digestivo una porción, alrededor del 20 por ciento, escapa a dicha absorción y se elimina con las heces, donde puede alcanzar una concentración elevada. Por vía rectal, la absorción no es satisfactoria, siendo muy mala en el colon.

Una vez absorbidas las tetraciclinas, pasan al torrente sanguíneo donde circulan combinadas parcialmente con las proteínas del plasma. Dicha combinación es inestable y las tetraciclinas se distribuyen rápidamente por todos los órganos, especialmente hígado, riñón, pulmón, corazón, músculos y bazo. Pasan al líquido pleural, pericárdico y ascítico en concentraciones algo menores que en la sangre, atraviesan el líquido cefalorraquídeo pero en concentraciones inferiores a las del plasma sanguíneo, siendo necesaria la vía intravenosa para conseguir niveles bien registrables.

Las tetraciclinas se metabolizan parcialmente en el organismo -no se conocen los metabolitos formados- y el resto se excreta en la bilis y en la orina. Las tetraciclinas pasan a la bilis y se concentran en la vesícula biliar, alcanzando un nivel 8 a 16 veces mayor que el plasma sanguíneo. La excreción principal se realiza pues en la orina, pero la citada excreción se efectúa en forma lenta.

Por vía intramuscular, la absorción de las tetraciclinas es excelente con la oxitetraciclina, la tetraciclina, pero especialmente con los preparados de gran solubilidad como la rolitetraciclina y la lineciclina. Efectivamente los niveles hemáticos obtenidos con la rolitetraciclina son claramente superiores a los correspondientes al clorhidrato de tetraciclina y los de la lineciclina algo mayores aún. De todas maneras y con cualquier preparado, la absorción es completa y superior a la obtenida por vía bucal y aun con el clorhidrato de tetraciclina, 100 mg. por vía intramuscular se produce una concentración sanguínea máxima a los 60 a 90 minutos, equivalente a 250 mg. por vía bucal. Por otra parte, debe señalarse que la vía intramuscular es dolorosa -irritación local-, pero las molestias son menores con la rolitetraciclina que con las otras tetraciclinas.

AMPICILINA.

Cuando se administra por vía bucal, se absorben especialmente en el duodeno, pues es acidorresistente, pero en forma incompleta y los niveles sanguíneos obtenidos son menores que cuando se emplea la vía intramuscular a la misma dosis. Por su parte, la amoxicilina, la metampicilina y la pivampicilina se absorben mejor en el tracto digestivo que la ampicilina y producen niveles sanguíneos más de dos veces superiores que en ésta última no existiendo mayor influencia por la ingestión de alimentos, lo que no sucede con la ampicilina, influida desfavorablemente por dicha ingestión. Debe señalarse que la pivampicilina y la etacilina son transformadas en ampicilina en el organismo, la primera en la sangre y tejidos, la segunda en el intestino y en la sangre; por otra parte, a la inversa de lo que sucede con la pivampicilina, la betacilina produce niveles sanguíneos menores pero más sostenidos que la ampicilina, debiéndose ésta última circunstancia al tiempo necesario para la conversión en ampicilina.

Una vez absorbidos los ampicilinas pasan a la sangre, que tiene la gran capacidad de combinarse con las proteínas del plasma sanguíneo, en forma poco firme, constituyendo dicha combinación un depósito que también representa a su inactivación, la unión se efectúa con la fracción albúmina y la parte que queda se encuentra en equilibrio con la porción libre activa, de manera que a medida que la concentración de ésta última disminuye por distribución, vía transformación y excreción, se libera la droga desde su combinación proteica.

Las ampicilinas son parcialmente metabolizadas en el organismo, siendo el hígado el lugar principal de esta inactivación. Esta destrucción no es muy extensa y de todos modos, la mayor parte de la dosis administrada de dichas antibióticos se excreta principalmente por el riñón.

La ampicilina se va a excretar por vía renal pero es muy lenta su eliminación.

ANESTÉSICOS.

La absorción de los anestésicos difiere según la región, eso se aplica a la cocaína, y lidocaína, mientras que la absorción siempre es escasa con la procaina.

Una vez absorbidos, los anestésicos locales pasan a la sangre y se distribuyen en todos los órganos, el destino y excreción son diferentes para las distintas drogas.

COCAINA.- Este alcaloide es metabolizado especialmente en el hígado, pero su biotransformación no ha sido bien estudiada, se excreta rápidamente por el riñón, parte al estado libre y la mayor parte como metabolitos no bien identificados.

PROCAINA.- Una vez absorbida, o inyectada por vía intravenosa, es hidrolizada rápidamente por una enzima pseudocolinesterasa, que son también hidrolizados por aquella colinesterasa inespecífica del plasma sanguíneo. La proteína es un éster y como tal es desdoblado por dicha enzima, sobre todo en el plasma sanguíneo y también parte en el hígado, transformándose en ácido para-aminobenzoico y dietilaminotanol, ésta destrucción es sumamente rápida y puede realizarse totalmente cuando se inyecta. Los productos de degradación resultantes son excretados por el riñón.

LIDOCAINA.- No es un éster sino una amida, por lo que no sufre transformación en el plasma, sino que su biotransformación se produce en el hígado. Las transformaciones son complejas e incluyen procesos de oxidación, hidrólisis y sulfoconjugación de los metabolitos, éstos metabolitos se excretan en la orina.

TESIS DONADA POR D. G. B. - UNAM

ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

En la sangre la Penicilina G no interfiere en la formación de anticuerpos y aglutininas.

La penicilina impide totalmente la formación de la H-molécula proteica típo-específica (anti-cuerpo bactericida) y reduce fuertemente la frecuencia e intensidad de formación de antistreptococina y antistreptococinas.

La penicilina actúa a través de la inhibición de la biosíntesis del nucleopéptido de la membrana celular.

Probablemente, los sulfas no estimulan en forma directa los glóbulos blancos ni movilizan los macrófagos, sino que el desarrollo de las bacterias es inhibido ó alterado de tal modo que se facilita su fagocitosis. Las sulfamidas no aumentan la potencia bactericida del suero humano ni favorecen la formación de anticuerpos. Esto no significa que el medicamento interfiera en la formación de anticuerpos, sino, más bien, sugiere que los microorganismos son destruidos tan rápidamente que los procesos naturales de inmunidad no llegan a actuar.

Así, en la curación de las infecciones interviene la acción bacteriostática de las sulfamidas asociada con los mecanismos humorales y celulares, de defensa del hospedante que normalmente entra en juego.

Los antihistamínicos bloquean directamente la acción de la histamina liberada; los corticosteroides no interfieren con la reacción antígeno-anti-cuerpo, pero probablemente protegen al "órgano de choque" de las influencias dañinas. Los corticosteroides altera tanto la hipersensibilidad retardada como la inmunidad celular mediada.

El tratamiento apropiado con antibiótico con cifras bajas de IgG responden a los mismos con la producción de anticuerpos, requieren del reemplazo de inmunoglobulinas.

Los antibióticos bactericidas deben administrarse durante varias semanas, esto es debido a que la mayoría de los antibióticos no penetran a los neutrófilos, por lo que las bacterias fagocitadas quedan protegidas de su acción.

En los esteroides hay un descenso en el número de linfocitos T circulantes. Las cifras de inmunoglobulinas por lo general se encuentran afectadas por el tratamiento con esteroides, pero es probable que la interferencia con la función de los linfocitos T y de los monocitos resultaría en respuestas cualitativamente alteradas de los anticuerpos.

Los antibióticos que entrecruzan tiras de DNA, interfieren con la síntesis del RNA y de la autoduplicación celular. A semejanza de los corticosteroides, provocan un descenso notorio en la cuenta de los linfocitos de la sangre, lo cual puede deberse en parte al secuestro en la médula ósea de los mismos.

La azitioquina, derivada por sustitución de radicales de la 6-mercaptó purina, es análoga de las purinas que compiten por enzimas involucradas en la síntesis de las mismas. Consecuentemente interfieren con la división de muchos tipos de células incluyendo a los linfocitos, por lo cual las respuestas de anticuerpos y las mediadas por células están alteradas. Estos medicamentos son más eficaces cuando se administran poco después del desafío antigénico y la síntesis de los anticuerpos IgG es bloqueada con mayor facilidad que la síntesis de las inmunoglobulinas IgM.

TEMA VI

RESPUESTA ANAFILACTICA DE LOS MEDICAMENTOS.

La respuesta de la penicilina en el cuadro anafiláctico, el cuadro clínico varía en gravedad. El caso extremo es la muerte y fuerte hipotensión y rápida muerte. En otros casos, el episodio anafiláctico se caracteriza por constricción bronquial con asma intenso, ó por dolor abdominal, náuseas y vómitos, ó por extrema debilidad y descenso de la tensión arterial, ó por diarrea y erupción purpúrica de la piel.

En el hombre la anafilaxia, proceso generalizado, no es común debido especialmente a que las condiciones experimentales de su producción no se realizan a menudo; sin embargo, pueden producirse, por ejemplo en los accidentes por inyección de sueros inmunológicos -antitoxinas diftérica, tetánica- ó drogas -penicilina-, con manifestaciones de diátesis asmática (broncoconstricción y edema de la mucosa), caída de la presión arterial (colapso), palidez y pérdida de la consciencia.

El encuentro entre antígeno y anticuerpo se realiza entonces en dichas células, provocándose la liberación de algunas sustancias muy activas, sobre todo la histamina, responsables de las alteraciones patológicas.

Considerando la relativamente lenta proporción de los medicamentos de la conjugación de penicilina con proteína in vivo en varios segundos. Las puras proteínas-penicilinas y penicilinas polímero tienen la potencia de producir reacción PCA donde asienta la preparación disponible de benzylpenicilina, donde se postula como el antígeno produce alergia. Por que varios estudios tienen a demostrar que la preparación de benzylpenicilina no da la reacción en cada anti-BPO #1 anticuerpos ó anti-BPO #2 anticuerpos.

En previos estudios, la misma preparación no puede producir la reacción PCA por anti-BPO #1 anticuerpos hematocritos. Estos resultados sugieren que la reacción de anticuerpos anti-BPO tienen un alto grado de haptenos BPO que anticuerpos anti-BPO ó sacar la reacción de PCA.

La inyección de una pequeña cantidad de antígeno -proteína extraña- da origen a la formación de anticuerpos IgG que circulan en la sangre durante algunos días, pero después de una semana ó dos pasan a los tejidos -anticuerpos citotrópicos- y se dice que está sensibilizado -sensibilización activa-, si después se administra una dosis mayor de antígeno, se combina con los anticuerpos a nivel de los tejidos, lo que origina la aparición de síntomas violentos, cuyo conjunto se denomina respuesta anafiláctica.

La anafilaxia ocurre característicamente después de la penetración de un antígeno a un huésped hipersensible a dicho antígeno. Tradicionalmente, la demostración de la anafilaxia implica los siguientes pasos:

- A.- Sensibilización: Debe ser absorbida una dosis sensibilizante adecuada del antígeno. La facilidad de la sensibilización en el hombre dependen indudablemente de un fondo genético, así como de la duración, dosis y método de exposición.

B.- **Curios de Latencia:** Se produce un período de 2 a 3 semanas, luego de este período se puede demostrar una elevación en el título de los anticuerpos IgG en el suero y de anticuerpos IgE unidos a los leucocitos y células ciliadas.

C.- **"Inyección desensibilizante":** La inyección rápida intravenosa, de una dosis activa del mismo antígeno que fue usado para la "inyección sensibilizante" es seguida rápidamente por el principio de las manifestaciones típicas de anafilaxia, cuando el antígeno se combina con el anticuerpo unido a las células para formar complejos.

REACCIONES CLINICAS EN LA ANAFILAXIA.

Frecuentemente hay broncoespasmo que se acompaña de disnea, asma, edema laríngeo, con una hipotensión arterial, taquicardia, choque y urticaria generalizada. La muerte puede ocurrir en unos minutos ó en horas, ó el paciente puede recuperarse.

FISIOLOGIA DE LA ANAFILAXIA.

Puede observarse los siguientes trastornos fisiológicos en la anafilaxia:

- 1) Leucopenia, debida a que los leucocitos se tornan "pegajosos" y se adhieren a las paredes de los capilares en los pulmones.
- 2) Espasmo del músculo liso, particularmente en los bronquiolos y arteriolas
- 3) Edema, debido a la lesión del endotelio vascular.
- 4) Liberación de histamina, serotonina, bradicinina y sustancias de reacción lenta.
- 5) Liberación de heparina, dando como resultado una disminución en la coagulabilidad de la sangre.
- 6) Caída del complemento normal del suero, sugiriendo una reacción antígeno-anticuerpo.

CONCLUSION.

Después de haber recopilado estos datos, vi que cada órgano tiene funciones: como el Bazo tiene la función de producir leucocitos y anticuerpos, este órgano es como un filtro, así como la de almacenar, liberar y destruir los glóbulos rojos y viejos que reaccionan ante los antígenos.

El Tímulo tiene 2 funciones, la primera es producir linfocitos que intervienen en el mecanismo de inmunidad celular. La segunda función es liberar cierta sustancia humoral que aparece al nacer y esta sustancia se distribuye al organismo para que se desarrolle completamente. El Tímulo tiene la característica de que en vez de estar expuesto a los antígenos, está protegido de ellos, debido al constante exposición de linfocitos con los antígenos.

Los Ganglios Linfáticos su función es sintetizar inmunoglobulinas que producen células para atacar a los agentes extraños.

Y los Nódulos Linfáticos su función es fagocitar y producir linfocitos, que sintetizan inmunoglobulinas F A, F E, F G, que tienen la característica de estar en contacto directo con el antígeno.

En la inmunidad de origen celular depende del tímulo, en cambio en la humoral depende especialmente del tejido linfático, en la humoral es donde se hace mención a los anticuerpos que van a reaccionar con la estructura que los produjo. Estos anticuerpos son 5 diferentes y cada uno tiene sus funciones como la IgG atraviesa la membrana y fija el complemento, la IgA son secretoras y defensas, la IgM aglutinan partículas del antígeno.

En las inmunoglobulinas la más abundante es la IgG, cuando penetra un cuerpo extraño las inmunoglobulinas que primeramente actúan son las IgM e IgG, éstas se encuentran especialmente en la boca.

La mayoría de los medicamentos bloquean la síntesis y producción de anticuerpos, y al haber penetración repetida de antígeno ó cuerpos extraños en el organismo producen sustancias muy activas que trae como consecuencia la patología (como los leucocitos se vuelven pegajosos y se adhieren a los capilares, al haber ésto hay edema e inflamación, liberan heparina que provoca la disminución de la coagulación).

La importancia que tiene para el Odontólogo en las reacciones alérgicas es saber que los anticuerpos ó inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM defienden al periodonto de los agentes extraños que van a provocar la inflamación de encía, en el proceso sucede la permeabilidad capilar, exudado de plasma y líquido gingival, donde están concentrados los anticuerpos y antígenos y especialmente los leucocitos que tienen la facultad de fagocitar a los antígenos.

"BIBLIOGRAFIA".

- BELLANTI, Joseph A.; Inmunología 1a. ed.; Traduce Roberto Folch F.; Ed. Interamericana; México, 1972.**
- CAPLIN, James A; Clinica Pathology; Revista; Number 1 (a) suplement to July, 1978.**
- DELAET, Adrian H.C.; Microbiología; 1a. ed.; Traduce Ing. Javier Cobian; Ed. Interamericana; México, 1976.**
- GLICKMAN, Irving; Periodontología Clínica; 1a. ed.; Ed. Interamericana; Traduce Marina Beatriz González de G.; México, 1974.**
- GOODMAN, Louis S.; Base Farmacológica de la Terapéutica; 4a. ed.; Ed. Interamericana; México, 1974; pag. 1435.**
- GOOT, Andrés; Farmacología Médica (Principios y Conceptos); 7a. ed.; Traduce B. Albert Folch; Ed. Interamericana; México, 1974.**
- HAYWARD, Anthony R.; Deficiencia Inmunitaria; Traduce Armando Soto R.; Ed. El Manual Moderno; México, 1978.**
- JAWETZ, Ernest; Manual de Microbiología Médica; 5a. ed.; Ed. El Manual Moderno; México, 1973.**
- LITTER, Manuel; Farmacología Experimental y Clínica; 5a. ed.; Ed. El Ateneo; Argentina, 1975.**
- MARTIN, Laurence; Endocrinología Clínica; 5a. ed.; Traduce Roberto Barrachas; Ed. Interamericana, México, 1973.**
- MURANAKA, Masaharu; Clinica Pathology; Number 1 (a) suplement to Octubre, Revista, 1978.**

QUEROS, Octavio Fernando; Tratado de Anatomía Humana; Tomo 3; 5a. Ed.; Ed. Porrúa, México, 1975.

TUTTLE, W.W.; Fisiología; 1a. ed.; Traducido Robert Folch F.; Ed. Interamericana, México, 1969.

WISS, Hermann; Anatomía Humana; Tomo I y II; Ed. El Ateneo; México, 1964.

WILLIAMS, Robert H.; Tratado de Endocrinología; 3a. ed.; Ed. Salvat; México, 1969.