



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DEL TEJIDO LINFOIDE Y SU
RELACIÓN CON EL VIH/SIDA.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

GLORIA EMILIA GARCÍA HERRERA.

TUTOR: DRA. SANTA PONCE BRAVO

MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Díos

Por la oportunidad que me ha dado de existir, por darme la paciencia y hacerme sentir su amor infinito en cada momento de mi vida y por enseñarme que tomada de su mano no hay nada que temer.

A mis padres,

Por el apoyo que me brindaron durante toda la carrera ya que sin su ayuda y comprensión no hubiera llegado hasta aquí. Por ese cariño y amor incondicional que solo ellos pueden dar, los consejos brindados a lo largo de mi vida que me permitieron alcanzar logros importantes como este ; les agradezco por darme la oportunidad de vivir y ayudarme a ser una persona capaz de lograr mis metas, porque ahora me siento fuerte para enfrentar el futuro.

A mis hermanos

Oly, Jesus, Francisco por todo el apoyo que me han brindado a lo largo de mi vida, sus consejos y todo el cariño; gracias por ser como son.

Dra. Santa

Le doy gracias a Dios por haberme cruzado en su camino ya que me ha enseñado a ser una persona responsable y a querer y entender dicha carrera, así también por toda su paciencia que me brindo durante dicha tesina; por ser un gran ejemplo como Dra. Mujer y amiga.

Padrinos

Gracias por todo los consejos que me han brindado en cada momento por ser una apoyo para mi, por brindarme su cariño .

Amigos facultad

A todos que compartieron conmigo durante la carrera, por su cariño, aguante y sobre todo por la amistad que tenemos durante todo este tiempo.

A mi abuelita

Por sus consejos, por todo el cariño que me ha dado, por ser un gran ejemplo para mi, enseñandome cada momento a ser fuerte y ver de una mejor manera la vida y todos sus consejos que ella me ha brindado y por ser una Madre para mi.

Fam. Aguilar Sánchez

Por escuchar y darme siempre una palabra de aliento así como brindarme todo su cariño y apoyo para concluir este esfuerzo.

Fam. Aguilar Herrera

Gracias por que han compartido conmigo cada logro, tristezas y alegrías en mi vida por aceptarme como soy, y darme sus sabios consejos de igual forma por todo el cariño que me han tenido al verme como una hija y una hermana.

A mis amigos

A todos aquellos que han permitido convivir con cada uno de ustedes, por todos lo momentos buenos, por su apoyo incondicional, sus consejos y por estar siempre ahí.



INDICE

CONTENIDO	
PAG	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. GENERALIDADES	3
CARACTERÍSTICAS DE LA INMUNOGLOBULINA	8
ACTIVACIÓN Y PROGRAMACIÓN DE LINFOCITOS	10
III. CELULAS DEL SISTEMA LINFOIDE	12
LINFOCITOS	12
LINFOQUINAS	15
PROTEÍNAS RECEPTORAS DE CÉLULAS T	15
MACROFAGOS	15
CÉLULAS PLASMÁTICAS	16
CÉLULAS RETICULARES	16
CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTICUERPOS	17
ACTIVACION DE LINFOCITOS T	23
NÓDULOS LINFOIDES	24
IV. ORGANOS LINFOIDES PRINCIPALES	25
TIMO	25
GANGLIO LINFATICO	31
BAZO	36
V.EL H/SIDA Y SU RELACION CON EL TEJIDO LINFOIDE	41
ESTRUCTURA Y GENES DEL VIH	42
CICLO VITAL DEL VIRUS	44
PERIODO DE VENTANA	50
CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH	51
INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO	
DETECCIÓN DEL VIH.	58
INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA CONFIRMATOIRA	
DE WESTERN BLOT	64
VI. MANIFESTACION DEL SIDA	68
VII. MANIFESTACIONES BUCALES	69
VIII. CONCLUSIONES	
IX.BIBLIOGRAFÍA	74

I. INTRODUCCIÓN

En condiciones normales, las células del sistema inmunitario adaptativo circulan en la sangre y la linfa, formando grupos anatómicamente definidos en los órganos linfáticos y se encuentran diseminadas por casi todos los tejidos. La organización anatómica de estas células y su capacidad para circular e intercambiarse entre la sangre, la linfa y los tejidos son muy importantes para generar las respuestas inmunitarias. El sistema inmunitario afronta muchos retos para generar respuestas protectoras eficaces contra los microorganismos patógenos. En primer lugar, el sistema debe ser capaz de responder a pequeñas cantidades de numerosos microorganismos diferentes que pueden penetrar en el cuerpo por cualquier zona. En segundo término, solo unos pocos linfocitos vírgenes reconocen y responden de forma específica a cualquier antígeno. En tercer lugar, los mecanismos efectores del sistema inmunitario (anticuerpos y linfocitos T efectores) tienen que localizar y destruir los microorganismos en zonas distantes a la localización inicial de la infección. La capacidad del sistema inmunitario de enfrentarse a estos problemas y de llevar a cabo su función de protección de forma óptima depende de varias características de células y tejidos.

La función de los tejidos especializados, denominados órganos linfáticos periféricos consiste en concentrar los antígenos que entran en el organismo. Los primeros pasos en las respuestas inmunitarias adaptativas son la captación de los antígenos y su transporte hacia los órganos linfáticos.

Los linfocitos vírgenes (linfocitos que no han tenido contacto previo con antígeno) migran hacia estos órganos linfáticos periféricos donde reconocen los antígenos e inician la respuesta inmunitaria. Los linfocitos de memoria y efectores derivan de las células vírgenes estimulados por los antígenos.

Los linfocitos efectores y de memoria circulan por la sangre, se dirigen a las zonas periféricas de entrada de los antígenos y son retenidos de forma eficaz en estas localizaciones. Esto garantiza que la inmunidad sea sistémica (que los mecanismos de protección pueden estar en cualquier lugar del organismo).

Las deficiencias del sistema inmunitario se deben a menudo a alteraciones que no son genéticas, sino adquiridas en algún momento de la vida. La más importante de estas anomalías es la infección por el VIH. Las inmunodeficiencias adquiridas responden a dos tipos principales de mecanismo patogénicos. En primer lugar, la inmunodepresión, puede ser una complicación biológica de otro proceso patológico. En segundo lugar, las denominadas inmunodeficiencias iatrogenias pueden aparecer como complicación del tratamiento de otras enfermedades.

II. GENERALIDADES.

El sistema linfático se encarga de aquellos componentes como son los lípidos, proteínas y el líquido extracelular del espacio intersticial para que regrese al torrente sanguíneo y también de la función inmunológica a lo largo de nuestra vida.

Se caracteriza porque tiene un sistema específico ya que actúa sobre un antígeno específico y no con otro antígeno, es por ello que se podría decir que tiene memoria ya que al actuar sobre el elemento extraño no va a permitir actuar sobre otro elemento, reconoce lo propio de lo extraño es decir, es aquí donde están las enfermedades autoinmunes, en la cual el sistema inmunológico falla y ataca a el propio organismo, se dice que es diverso ya que no solo nos protege de macromoléculas, virus, sino también de otros agentes propios del organismo, además de una amplia gamma de elementos que nos atacan.^{1,2}

Está constituido por órganos linfáticos (órganos que se dividen en dos grandes grupos, los encapsulados: bazo, timo y Linfonodos, y aquellos que se encuentran en forma difusa en la mucosa de algunos órganos; a lo que se le denomina sistema MALT o tejido linfático adherido a mucosa.⁴

Los tipos de linfocitos que se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema inmunológico son dos tipos: los B y los T que circulan en la sangre y la linfa, están diseminados en el tejido conjuntivo laxo. Son dos líneas celulares distintas que actúan de diferente manera. Los linfocitos B cuando se activan se transforman en células plasmáticas (plasmocitos) que producen los anticuerpos.

Los linfocitos B son responsables de la respuesta humoral, porque secreta inmunoglobulinas o anticuerpos. *El linfocito T* es el que da respuesta celular

porque es la célula que responde. La respuesta celular se da por que tiene receptores de membrana específicos.

Hay tres tipos de receptores.

- El citotóxico que actúa como célula sobre el agente extraño, por ejemplo ante una bacteria libera una perforina que como su nombre lo indica, perfora la membrana plasmática de la bacteria y de esa manera la bacteria entra en lisis.
- Los helpers actúan ayudando o aumentando la respuesta inmunológica liberando sustancias denominadas citoquinas
- El supresor. El sistema inmunológico se activa y tiene que haber algo que en algún momento pare la reacción inmunológica, el linfocito T supresor frena la respuesta inmune que se generó.²

Dentro de los órganos del sistema linfático encontramos a dos grandes grupos. Los primeros se van a llamar órganos linfáticos primarios (centrales) y otros que se van a llamar órganos linfáticos (periféricos) secundarios. Los primarios son (la médula ósea y el timo, bolsa de Fabricio (en las aves) la producción de linfocitos es independiente de los antígenos y proporciona linfocitos T no comprometidos (timo) o linfocitos B (médula ósea, bolsa de Fabricio) precursores del linfocitos B que posteriormente emigran en los tejidos y órganos periféricos. El montaje de la respuesta inmunológica eficaz contra nuevos antígenos requiere la producción continua de linfocitos por los órganos linfoides centrales, aquellos órganos en los cuales los linfocitos inmaduros o todavía no inmunocompetentes, adquieren receptores de membrana que lo hacen típico o Inmunocompetente para un antígeno determinado. Entonces donde los linfocitos adquieren estos receptores de membrana que los hacen inmunocompetentes es en la médula ósea (linfocitos B) y en el timo (linfocitos T). Una vez que se ha producido la inmunocompetencia para estas dos grandes familias de linfocitos ellos salen de estos órganos y van a poblar los órganos linfáticos secundarios (linfonodos, bazo o sistema MALT). Por

lo tanto en estos órganos linfáticos secundarios, es adonde llegan los linfocitos B y los T en espera de dar una respuesta cuando llegue el antígeno correspondiente. Es decir que estos se vuelven inmunocompetentes en los órganos linfáticos primarios y actúan como respuesta inmunológica en los órganos secundarios (linfonodos, bazo y sistema MALT).^{1,2,3,4}

Los linfocitos B adquieren inmunidad en la médula ósea, y los T adquieren inmunidad en el timo. Como linfocitos, propiamente como tal, nacen en la médula ósea. En la médula ósea, los que van a ser B se quedan ahí y pasan a ser un órgano linfático primario (la médula). Los que van a ser T se van al timo y ahí adquieren la inmunidad, haciéndose inmunocompetentes adquiriendo receptores de membrana.

El parénquima del tejido linfático son los linfocitos. El estroma en este caso corresponde a un tejido de tipo reticular (colágeno tipo III), que contiene gran cantidad de macrófagos. Dependiendo de la cantidad de linfocitos que hay en el parénquima, vamos a denominar tejido linfático laxo (cuando hay pocos linfocitos) y tejido linfático denso (cuando hay muchos linfocitos). El tejido reticular contiene macrófagos. ^{2, 4}

Los órganos linfáticos encapsulados tienen una cápsula de tejido conjuntivo denso, bastante compacto por fuera que envuelve a todo el órgano. Envía tabiques hacia el interior, que se denominan como trabéculas. El linfonodo está por todas partes de nuestro organismo. Se conecta con los vasos linfáticos. Tiene una forma cóncava por donde sale el hilio y la forma convexa por donde llegan los vasos linfáticos al órgano. Los vasos linfáticos aferentes entran a través de la cápsula. La linfa trae linfocitos. Sale por el hilio solo un vaso linfático eferente. La linfa que entra por los vasos linfáticos se filtra por el linfonodo. Al filtrar la linfa, se encontrara con el estroma el cual contiene macrófagos que van a fagocitar elementos extraños y los va a presentar en los linfocitos B, T o ambos. Por lo tanto

en el linfonodo, el parénquima que eran los linfocitos se van a ubicar en distintas partes dependiendo del tipo de linfocito, nódulos o acumulaciones ovoideas.

Los nódulos linfoides (folículos) se encuentran en todos los agregados linfoides excepto el timo, durante la producción de linfocitos los nódulos tienen una zona periférica que se tiñe de oscuro o zona en manto que contiene linfocitos pequeños muy abundantes, el centro que se tiñe más claro contiene inmunoblastos (linfoblastos), es decir linfocitos estimulados por los antígenos para crecer y proliferar. La tinción más clara refleja el aumento en la heterocromatina citoplasmática y la disminución en la heterocromatina nuclear que acompaña a la activación del linfocito.

Dentro de las funciones generales de los tejidos linfoides todos los órganos y tejidos linfoides producen linfocitos. Es decir los ganglios linfáticos también filtran la linfa y añaden anticuerpos, en tanto que el bazo filtra la sangre, añade anticuerpos, elimina y destruye los eritrocitos viejos. Los agregados linfoides no encapsulados filtran el líquido tisular y le añaden anticuerpos; el timo no tiene funciones significativas de filtración o secreción de anticuerpos, sirve como sitio para la proliferación y programación de los precursores de los linfocitos T, este también es responsable de la secreción de hormonas (timosina, timopoyetina) que promueven el desarrollo y la conservación de los tejidos linfoides en general y las células T en particular. Todas las funciones del sistema linfoide están dirigidas hacia un solo objetivo que es la eliminación de antígenos, lo que incluye dos mecanismos principales que son:

- Inmunidad Celular.- Esta mediado por las células en donde los linfocitos T activados se diferencian en tipos celulares especializados, algunos de los cuales hacen contacto y eliminan a las células invasoras en tanto que otros liberan linfoquinas, sustancia que aumentan otros aspectos de la respuesta inmunológica.

-
- Inmunidad Humoral.- Los linfocitos B activados se diferencian en células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas (anticuerpos) fijadoras de antígenos que circulan en la sangre y linfa.^{1,2,4}

Las inmunoglobulinas son anticuerpos en forma de proteínas secretadas por células plasmáticas hacia los líquidos corporales (sangre, linfa, líquido tisular, saliva, lágrimas, leche, moco) en respuesta a la estimulación por antígenos, forman la mayor parte de las globulinas gamma del plasma sanguíneo. Existen cinco clases principales de antígenos circulantes o inmunoglobulinas (Ig) que son: IgM, IgA, IgD, IgG e IgE; con diferente característica distintiva de igual manera cada Ig se fija con gran especificidad a su antígeno para inactivar las sustancias tóxicas y marcarlas (opsonizarlas) para su eliminación por los macrófagos, neutrofilos o eosinofilos.

La estructura de las inmunoglobulinas es en forma de Y, común a todas las inmunoglobulinas por su composición: las cadenas ligeras y pesadas; cada IgG consiste en dos cadenas pesadas (PM 50,000 cada una) y dos cadenas ligeras (PM 23,000 cada una). Las cadenas pesadas son adyacentes y paralelas; están unidas por enlace disulfuro cerca del punto de ramificación Y, las cadenas ligeras más pequeñas también son paralelas y se encuentran a los lados de las cadenas pesadas por el lado externo y se localizan en los brazos de la Y. cada una esta fija a su cadena pesada adyacente por un enlace disulfuro cerca de la región en bisagra. En su porción constante y variable. Cada cadena pesada o ligera incluye una región de estructura constante que varia poco de una inmunoglobulina a otra y una región de estructura variable que determina la especificidad de la fijación del anticuerpo. La porción variable esta en los extremos distales de los brazos, en tanto que las regiones constantes están en el tallo y porciones proximales de los brazos; en la regiones tenemos la Fc y Fab la enzima proteolítica papaína separa la Ig en tres fragmentos en su región de bisagra, la región Fc (fragmento cristalizabile; tallo) que incluye una parte de la porción constante y se fija a la

superficie celular de los macrófagos y células cebadas, se encuentran dos regiones que es la región Fab (fragmentos fijadores del antígeno; los brazos de la molécula de la inmunoglobulina) que incluye toda la cadena ligera y porciones variables de las cadenas pesadas y ligeras. Estos fragmentos retienen la especificidad de la Ig original. El carboxilo y los amino terminales se encuentran en la base del tallo en las cadenas pesadas y en las cadenas ligeras se encuentra en la región de bisagra de los brazos, el amino terminal de las cadenas ligeras y pesadas se encuentran en los extremos libres de los brazos.²

La región fijadora del antígeno: la región de la porción variable del amino terminal en el extremo de cada brazo de la Y constituye la región fijadora del antígeno específico de cada molécula Ig; los enlaces disulfuros unen las cadenas pesadas entre si y a las cadenas ligeras con las pesadas en la región en bisagra, los enlaces disulfuros también se presentan en varios sitios entre y a lo largo de las cadenas.

CARACTERÍSTICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS

- **IgG:** Es el tipo más abundante en la sangre y constituye el 75% de la Ig sérica, se produce en forma más lenta que la IgM y es ligeramente menos eficaz en la activación del complemento pero muestra mayor especificidad de fijación del antígeno; constituye la mayor parte de la respuesta inmunológica humoral secundaria y puede permanecer activa en la sangre muchas semanas después, es la única que cruza la placenta para proporcionar inmunidad pasiva al feto y se encuentra en la leche materna.
- **IgA.** Es la principal Ig en las secreciones corporales (saliva, sudor, lagrima, calostro, moco, secreciones vaginal, semen), constituye solo el 0.2% de la Ig sérica, comprende dos monómeros de IgA unidos y la proteína J son

productos de las células plasmáticas, el componente de transporte es producido por las células epiteliales de la mucosa.

- **IgM.** Ésta constituye solo el 10% de la Ig sérica, pero es la principal en la respuesta inmunológica primaria, se encuentra junto a la IgD, en la superficie de los linfocitos B. cuando un antígeno se fija a estos anticuerpos de superficie las células B se diferencian en células plasmáticas.
- **IgE.** Se presenta como un monómero y esta presente en cantidades muy pequeñas en el suero, su porción Fe se fija con gran avidéz a los receptores celulares de superficie en los mastocitos y basófilos, y sus sitios de fijación del antígeno se extienden hacia fuera de la superficie celular. La fijación de los antígenos a la IgE forman enlaces cruzados con los receptores y estimulan la liberación de sustancias como histamina, heparina, leucotrienos y factor quimiotáctico de los eosinofilos de la anafilaxis de los gránulos citoplasmáticos; los antígenos que se pegan a la IgE estimulan su producción se denominan alérgenos y es por ello que desempeña un papel en las reacciones alérgicas, también se encuentra concentraciones elevadas de esta en pacientes infectados con parásitos.
- **IgD.** Su concentración en el plasma es baja del 0.2% de la Ig sérica, se encuentra presente en la superficie de los linfocitos B junto con la IgM, ^{1,2,3}

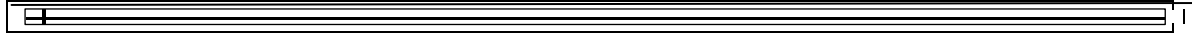
Los mecanismos de acción de las Ig son los siguientes:

- **Opsonización.** Las células y moléculas extrañas que han fijado los anticuerpos son de fácil reconocimiento como invasoras por las células eliminadoras de antígenos (macrófagos, células T citotóxicas, neutrófilos, eosinofilos) las invasoras marcadas por los anticuerpos son opsonizadas (marcadas para la fagocitosis o destrucción). Las IgG, IgM actúan como opsoninas.

-
- **Activación del complemento.** Es un grupo complejo de enzimas plasmáticas que catalizan una cascada de interacciones enzimáticas cuando son activadas (IgG e IgM pueden iniciar las interacciones). Los efectos biológicos de la activación del complemento incluyen (1) incremento del flujo sanguíneo en el área afectada (inflamación), (2) quimiotaxis de las células inflamatorias (eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células T citotóxicas); (3) opsonización y (4) lisis de las células invasoras.
 - **Formación del complejo antígeno-anticuerpo.** Las moléculas antigénicas en los líquidos corporales se precipitan cuando los anticuerpos se fijan a las mismas, en este proceso se puede inactivar los antígenos, es decir disminuye la toxicidad y estos son fagocitados por los macrófagos, neutrófilos y eosinófilos.³

ACTIVACIÓN Y PROGRAMACIÓN DE LOS LINFOCITOS.

1. Los precursores de los linfocitos son programados en la médula ósea o el timo como linfocitos B o T respectivamente.
2. Luego emigran a los órganos periféricos donde se programa cada célula para responder a un antígeno específico. Las respuestas se incrementan por la concentración de antígenos sobre las superficies de células especiales presentadoras del antígeno o la entrega a los linfocitos de antígenos procesados por los macrófagos en lugar de colisiones al azar linfocito-anticuerpo.
3. El contacto con un antígeno (activación) estimula a los linfocitos para crecer y formar linfoblastos (transformación blastica) que luego proliferan (expansión clonal).
4. Los productos de esta división luego se diferencian en dos tipos celulares básicos: células efectoras que inmediatamente comienzan a eliminar al antígeno apropiado (respuestas inmunológicas primarias), y células con memoria que se reservan para el siguiente encuentro con el antígeno



(respuesta inmunología secundaria). Los derivados de los linfocitos T forman tres tipos de células efectoras que son: colaboradoras, supresoras y citotóxicas, que entran a la circulación y buscan los antígenos proporcionando inmunidad celular. Los derivados de los linfocitos B forman solo un tipo de célula efectora, las células plasmáticas; en tanto que en general estas células permanecen en el tejido u órgano donde se diferenciaron. Secretan inmunoglobulinas hacia los líquidos corporales, proporcionando inmunidad humoral.

5. Cuando se encuentra de nuevo un antígeno, las células con memoria sufren el mismo proceso, que es la transformación blástica, expansión clonal y diferenciación, que en la respuesta primaria, pero con mayor rapidéz y en la forma más eficaz que antes, ésta es la respuesta secundaria. 3

III. CELULAS DEL SISTEMA LINFOIDE

Linfocitos.

Los linfocitos son las únicas células del organismo que tienen la capacidad de reconocer y distinguir específicamente diferentes determinantes antagónicos y es por ello que son responsables de las dos características que defienden la respuesta inmunitaria adaptativa, especificidad y memoria; por lo cual reconocen y responden de forma específica a antígenos extraños, es por ello que son mediadores de la inmunidad humoral y celular.

Estos se encuentran formados por distintos subtipos que difieren en sus funciones y productos proteicos, morfológicamente son indistinguibles.^{1,2,3,4}

Linfocitos vírgenes o pequeños. Son llamados así debido a que no han sido estimuladas por ningún antígeno. Tienen un diámetro de 8 a 10 μm , con un núcleo grande que contiene heterocromatina densa rodeado de un delgado borde de citoplasma, contienen pocas mitocondrias, ribosomas y lisosomas así como carecen de organelas especializadas. La función de los linfocitos vírgenes consiste en reconocer los antígenos e iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa; en dado caso de que las células no hayan entrado en contacto con un antígeno muere mediante un proceso de apoptosis. Es importante para la supervivencia de estos linfocitos una proteína secretora denominada citocina. Cuando estos linfocitos son estimuladas son llamadas linfocitos grandes o linfoblastos ya que tiene un aumento de tamaño de 10 a 12 μm de diámetro. Y se diferencian en linfocitos efectores que actúan en la respuesta inmunitaria adaptativa. En donde los linfocitos B efectores son células plasmáticas productoras de anticuerpos y los linfocitos T efectores comprenden los linfocitos T cooperadores productores de citocinas CD4+ y los LTC CD8+. Una parte de los linfocitos B y T activados se

diferencian en células de memoria que sobreviven durante periodos prolongados en un estado de reposo y son responsables que la respuesta inmunitaria se de más rápida e intensa tras una nueva exposición del antígeno

Las dos clases de linfocitos (linfocitos B y T) difieren en la composición de la superficie celular y en su respuesta a la demanda antigénica, pero no se distinguen unas de otras mediante tinciones histológicas. Los precursores derivados de la medula ósea entran a la circulación y luego se establecen en otros órganos linfoides. Los que se encuentran en el timo se convierten en linfocitos T.¹

- 1) **Linfocitos B (células B)**, estas células que son principalmente responsables de la inmunidad humoral, contienen IgM e IgD en sus membranas como receptores de antígenos específicos. Cuando los antígenos se fijan a estos anticuerpos, los linfocitos B sufren transformación en blastos y expansión clonal. La mayor parte de las células hijas se diferencian en células plasmáticas, en tanto que otras se convierten en los subsecuentes. Las células B requieren la asistencia de las células T colaboradoras para responder a muchos antígenos; estos antígenos se denominan antígeno dependiente de T (*dependiente del timo*).
- 2) **Linfocitos T (células T)** Estos son principalmente encargados de la inmunidad celular, estos contienen receptores de antígenos semejantes a los anticuerpos en sus superficies. Cuando los antígenos se fijan a estos receptores los linfocitos T sufren transformación en blastos y proliferación, produciendo células efectoras y células con memoria; pueden requerir ayuda de los macrófagos para una respuesta óptima. Hay tres tipos principales de células efectoras de los linfocitos T: ^{1,3,5}

☆ **Células T colaboradoras:** Presenta en su superficie la molécula CD4 estas ayudan a los linfocitos B en la respuesta inmunológica contra los antígenos dependientes de T.

-
- ☆ **Células T supresoras:** *Participan de manera indirecta en la respuesta inmunitaria específica mediante la regulación de la células B y de las células T citotóxicas. La actividad de las células B y de las células T citotóxicas se incrementa por efecto de los linfocitos T colaboradores y disminuye por efecto de los linfocitos T supresores ayudando de esta manera a moderar la actividad de las células colaboradoras regulando las respuestas inmunológicas humorales*
 - ☆ **Células T citotóxicas (asesinas):** Esta célula presenta una molécula en su superficie denominada CD8, la cual su función es la destrucción de las células del organismo portadoras de moléculas extrañas reconocen, rodean, se adhieren y eliminan mediante lisis celular a las bacterias invasoras, a las células infectadas por virus y a las células tumorales. Las células T estimuladas por antígenos y los macrófagos también liberan linfocinas es decir factor blastogénico, estos linfocitos atacan a la célula mediante la denominada destrucción mediada por células es decir que debe haber un contacto físico real con aquellas células que destruyen, en el momento que existe este contacto estas células segregan moléculas denominadas **perforinas** y enzimas denominadas **granzimas**.^{1,2}

Las **perforinas** se introducen en la membrana plasmática de la célula a destruir y se polimeriza formando un poro de gran tamaño dando lugar a la destrucción osmótica de la célula.

La **granzima** se introduce en la célula a destruir y a través de la activación de las caspasas (enzimas implicadas en la apoptosis) dan lugar a la destrucción del ADN de la célula. Este tipo de linfocito constituye un mecanismo de defensa frente a las infecciones víricas y micóticas así como también son las responsables de las reacciones de rechazo de los trasplantes y del cáncer. Los precursores de los linfocitos T programados en el timo entran a la circulación y se establecen en

regiones dependientes de T de los ganglios linfáticos y el bazo. Las células efectoras de los linfocitos T entran de nuevo en circulación con mayor facilidad que las células efectoras de los linfocitos B (células plasmáticas).

LINFOQUINAS.

Son polipéptidos que actúan de manera autócrina para poder regular muchos aspectos del sistema inmunitario estos son llamados generalmente citoquinas.³

PROTEINAS RECEPTORAS DE CELULAS T.

Los antígenos reconocidos por los linfocitos B son proteínas o hidratos de carbono, sin embargo la mayor parte de los linfocitos T reconocen antígenos proteicos. Las células T no forman anticuerpos es por ello que no pueden servir como receptores para estos antígenos. Por eso este tipo de células poseen un receptor antigénico de tipo diferente en la superficie de su membrana; los receptores de célula T difieren de los receptores anticuerpos situados sobre la célula B ya que los receptores de las células T no se pueden unir a antígenos libres. Para que los linfocitos T puedan responder a los antígenos extraños estos antígenos deben presentarse a las células T sobre la membrana de las células presentadoras de antígeno.

Las principales células presentadoras de antígenos son los macrófagos y las células dendríticas que tienen forma estrellada.¹

MACRÓFAGOS.

Son derivados de los monocitos, del componente del sistema fagocítico mononuclear, participan en la inmunidad celular y humoral, fagocitando antígenos y aumentando su antigenicidad mediante el desarrollo de un número de determinantes antigénicos a partir de un solo antígeno, de igual manera fagocitan complejos antígeno-anticuerpo. Estos interactúan con los linfocitos T principalmente a través de contacto celular directo, las células T activadas se

diferencian en células efectoras de los linfocitos T (para la inmunidad celular). Las células T colaboradoras activadas coopera con las células B para estimular su diferenciación en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas (inmunidad humoral), los macrófagos se encuentran revistiendo los senos, distribuidos entre los linfocitos de los órganos y tejido linfoide disperso en los tejidos conjuntivos laxos .1,2,3

CÉLULAS PLASMÁTICAS.

Son células efectoras de los linfocitos B diferenciados secretan inmunoglobulinas principalmente de la inmunidad humoral (su núcleo es en forma de “caratula de reloj” y abundante RER típico de las células secretoras de proteínas; estas se encuentran presentes en todos los tejidos y órganos linfoides excepto el timo, se encuentran en concentraciones mas elevadas en los cordones medulares de los ganglios linfáticos, los cordones de la pulpa roja en el bazo y en la propia lamina subyacente de los epitelios glandulares mucosos.2

CÉLULAS RETICULARES.

Son estrelladas, tienen apéndices largos que forman una red dentro de la cual están los linfocitos, células plasmáticas y otros componentes tisulares, los órganos linfoides contienen dos tipos de células reticulares:

- Las células reticulares de los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas y la medula ósea son de origen mesodérmico; cada una contiene un núcleo central con un nucléolo prominente y citoplasma pálido y escaso que contiene RER, un complejo de golgi, ribosomas libres, lisosomas y gránulos de glucógeno produciendo una red de fibras reticulares en las que están suspendidas y que rodea en forma parcial con sus filopodios largos. En sus funciones incluyen: fagocitosis de microorganismos antigénicos sustancias extrañas inertes, células muertas y detritos celulares; atrapamiento de antígenos en sus superficies y estimulación subsecuente de los linfocitos B

adyacentes y acción como células madre hematopoyéticas (linfoide y mieloide)

- ⊛ Las células reticulares del timo son de origen endodérmico (revestimiento del tercer saco faríngeo), pueden asumir una forma estrellada pero no se crea fibras reticulares, forman su red reticular uniéndose entre sí en las puntas de sus largos apéndices celulares mediante desmosomas. Tienen un núcleo grande pálido oval con nucléolos prominentes, el citoplasma contiene un complejo de Golgi, RER y ribosomas, gránulos densos (0.1um) que contienen hormonas tiroideas. En la medula del timo, estas células asumen diferentes formas, algunas se aplanan para formar cuerpos concéntricos apretados, llamados Corpúsculos de Hassall, en la corteza contribuyen a la formación de la barrera hemato-tímica. 1,2

CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTICUERPOS (CPA).

Se encargan de fijar complejos antígeno-anticuerpo en sus superficies durante periodos largos sin fagocitarlos de esta manera recogen y concentran antígenos para presentación y estimulación de los linfocitos. Este tipo de células aparecen en los ganglios linfáticos como células dendríticas foliculares de la corteza y células dendríticas de la zona paracortical; en el bazo son las células dendríticas de la zona marginal; en la piel son las células de Langerhans y en el hígado son las células de Kupffer. Los macrófagos también tienen funciones importantes de presentación de antígenos, su primera tarea es la de fagocitar del material antigénico.

El complejo principal de histocompatibilidad (CPH) se encarga de presentar antígenos asociados a células para que sean reconocidos por los linfocitos T. Este complejo tienen su función fisiológica en la presentación de los péptidos a los linfocitos T. es por ello que estas moléculas son componentes integrales de los ligando que reconocen la mayor parte de estos linfocitos T debido a que sus

receptores antigénicos en realidad son específicos para complejos formados por péptidos de antígenos extraños y moléculas del CPH propias.

Existen dos tipos de productos génicos del CPH que se les denomina moléculas CPH de clase I y de clase II; que contacta con diferentes conjuntos de antígenos proteicos, antígenos citosólicos (intracelulares) y antígenos extracelulares que han sido endocitados. La molécula de clase I presenta péptidos a los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8 y las de clase II a los linfocitos T cooperadores CD4+.

Las moléculas CPH de clase I esta compuesta por una cadena alfa en un complejo no covalente con un polipéptido no polimorfo denominado B2-microglobulina. La clase II contiene dos canas polimorfas codificadas por el CPH, una alfa y beta; ambas clases de CPH son similares estructuralmente y contiene una hendidura de unión a péptidos, una región no polimorfa similar a Ig, una región transmembrana y una citoplásmica. La hendidura de unión a péptidos de las moléculas de clase I está formada por segmentos alfa1 y alfa2 de la cadena alfa y las moléculas tipo II por segmentos alfa1 y beta 2 de las dos cadenas. Los dominios similares a Ig de las moléculas de clase I y II contienen los lugares de unión de los correceptores de linfocitos T CD4 y CD8. Las moléculas de clase I se expresan en todas las células nucleadas, mientras que las clase II lo hacen principalmente en células presentadoras de antígenos especializadas como las células dendríticas, macrófago y linfocitos B, así también como las células endoteliales y epiteliales del timo.¹

Los linfocitos T tienen las funciones importantes en la respuesta inmunitaria adaptativa contra antígenos proteicos. En la inmunidad humoral los linfocitos T CD4+ activan a los macrófagos para que destruyan microorganismos fagocitados, mientras tanto los linfocitos T CD8+ matan a células infectadas con microorganismos intracelulares. En la inmunidad humoral los linfocitos T

cooperadores T CD4⁺ interactúan con los linfocitos B estimulando su proliferación y diferenciación.

Los linfocitos T reconocen fragmentos de péptidos que derivan de antígenos proteicos que están unidos a moléculas de superficie celular codificada por genes del complejo principal de histocompatibilidad (CPH). Las células que muestran péptidos asociados al CPH se denominan células presentadoras de antígenos (CPA).

Los linfocitos T cooperadores CD4⁺ controlan prácticamente todas las respuestas inmunitarias frente a los antígenos proteicos. Los linfocitos T son células efectoras de la inmunidad celular y suministran estímulos que son importantes para la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y LTC. Es por ello que se ha demostrado que son uno pocos tipos celulares que expresan moléculas del CPH de clase II pueden actuar como CPA para los linfocitos T CD4⁺.

Las CPA tienen dos funciones importantes en la activación de los linfocitos T CD4⁺ convierten los antígenos proteicos en péptidos y muestran complejos péptido-CPH para que sean reconocidos por los linfocitos T. Primero se realiza la conversión de proteínas nativas en fragmentos peptídicos asociados al CPH que realizan las CPA se denomina procesamiento antigénico, algunas CPA suministran a los linfocitos T estímulos que van más allá de los que se ponen en marcha mediante el reconocimiento de los complejos péptidos-CPH por el receptor antigénico de los linfocitos T. Estos estímulos denominados coestimuladores son necesarios para que se produzcan las respuestas completas de linfocitos T.

Los linfocitos T solo reconocen antígenos en forma de péptido mostrados por los productos de genes del CPH propio en la superficie de las CPA. Los linfocitos T CD4⁺ cooperadores reconocen antígenos asociados a los productos del gen del CPH de clase II, mientras que los LTC C8⁺ reconocen antígenos que se asocian a productos del gen de clase I (reconocimiento restringido por el CPH de clase I).¹

Las células dendríticas son las CPA más eficientes para iniciar la respuesta primaria mediante la activación de linfocitos T vírgenes, en tanto que los macrófagos presentan antígenos a linfocitos T CD4+ diferenciados en la fase efectora de la inmunidad celular y linfocitos B presentan antígenos a los linfocitos T cooperadores diferenciados en la respuesta inmunitaria humoral.

Las células dendríticas están presentes en los órganos linfáticos, epiteliales de la piel y aparato digestivo y respiratorio, así como en la mayor parte de los órganos parenquimatosos, estas células se identifican morfológicamente por sus proyecciones membranosas o espiculadas y es ahí donde pueden penetrar los microorganismos.¹

Un ejemplo de células dendríticas inmaduras son las células de Langerhan, estas ocupan el 25% de la epidermis. La función de las células dendríticas epiteliales es captar antígenos proteicos microbianos y transportar los antígenos a los ganglios linfáticos de drenaje, en este trayecto las células dendríticas maduran para hacerse muy eficientes en la presentación antigénica y en la estimulación de linfocitos T vírgenes. Las células dendríticas maduras residen en la zona T de los ganglios linfáticos y en esta localización presentan los antígenos a los linfocitos T. Estas células dendríticas de los ganglios linfáticos se denominan células dendríticas interdigitantes o simplemente células dendríticas.

Los macrófagos son CPA que fagocitan activamente partículas grandes es por ello que tienen una importante función en la presentación antigénica de antígenos derivados de microorganismos infecciosos fagocitados como bacterias y parásitos. La mayoría de los macrófagos expresa concentraciones bajas de moléculas del CPH de clase II la citocina interferón gamma (IFN- γ), mediante este mecanismo el IFN- γ estimula la presentación antigénica y la activación de linfocitos T.¹

Los linfocitos B utilizan sus receptores antigénicos para unirse a internalizar antígenos proteicos solubles y para presentar péptidos procesados derivados de

estas proteínas a los linfocitos T cooperadores. La función presentadora de antígeno de los linfocitos B es esencial para la síntesis de anticuerpos dependiente de los linfocitos T cooperadores.^{1,2}

Todas las células nucleadas presentan péptidos asociados a la clase I derivados de proteínas citosólicas como antígeno víricos y tumorales a los linfocitos T CD8+.

Los linfocitos T responden a fragmentos peptídicos de antígenos proteicos que les son presentados por las CPA, para que se inicie esta respuesta se requiere que haya un reconocimiento específico del antígeno por los linfocitos T. Esto está mediado por distintos conjuntos de moléculas que intervienen en el reconocimiento antigénico por los linfocitos T, su adhesión y señalización

Debido a que los linfocitos T tienen una doble especificidad ya que reconocen residuos polimorfo de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) propio y también reconoce residuos de antígenos peptídicos que les muestran estas moléculas del CPH, lo que es responsable de su especificidad. ¹

El receptor que reconoce estos complejos péptidos-CPH es llamado receptor de las células T (RCT), este es un receptor distribuido clonalmente. En donde estos RCT están formados por dos cadenas polipeptídicas unidas por un puente de disulfuro denominado alfa y beta, que son homólogos a las cadenas pesadas y ligeras de las moléculas de Ig, cada cadena del RCT $\alpha\beta$ está formada por una región V y una región C. En el segmento V de cada cadena del RCT contiene tres regiones hipervariables determinantes de complementariedad, que forman la porción del receptor que reconoce los complejos constituidos por los antígenos peptídicos procesados y las moléculas del CPH. En este reconocimiento antigénico por los linfocitos el RCT hace contacto con residuos de aminoácidos del péptido y con los residuos polimorfos de las moléculas presentadoras del CPH propio lo que justifica el reconocimiento doble del péptido y las moléculas propias del CPH.¹

Los linfocitos T expresan diversas moléculas accesorias que son importantes para la activación inducida por antígenos, ya que algunas de estas moléculas se unen a ligandos de las CPA o células diana, como son las CD4 y CD8 son proteínas de los linfocitos T que se unen a regiones no polimorfas de las moléculas del CPH y trasducen señales emitidas por el complejo RCT e inician la activación de los linfocitos T.

El CD4 y CD8 son glucoproteínas transmembranal que pertenecen a la familia Ig, con funciones similares pero con estructuras diferentes; ya que el CD4 se expresa como un monómero en la superficie de los linfocitos T periféricos y timocitos de igual manera se encuentran presentes en los fagocitos mononucleares y algunas células dendríticas.(tabla1) La mayoría de las moléculas de CD8 están presentes como heterodimeros formados por dos cadenas relacionadas denominadas CD8 α y CD8 β que están unidas por puentes de disulfuro, estas cadenas tienen un único dominio Ig extracelular, una región transmembranosa hidrófoba y una cola citoplásmica básica de alrededor de 25 aminoácidos de longitud.1 (tabla 1)

Tabla 1. TIPOS DE LINFOCITOS Y SUS FUNCIONES.

NOMBRE DE LA MOLECULA	SINONIMO	CARACTERISTICA	FAMILIA GENETICA	EXPRESION CELULAR	LIGANDO	AFINIDAD (Kdx10-6M)	FUNCION DE ACTIV. DE LOS LINFOCITOS	
							ADHESION	SEÑALIZACION
CD4	T4	Monómero de 55 kD	Ig	Linfocitos T restringido por clase II	CPH de clase II		+	+
CD8	T8	Dímero $\alpha\beta$	Ig	Linfocitos T restringido por clase I	CPH de clase I		+	+

*Inmunología Celular y Molecular 1

La principal función de CD4 y CD8 es la transducción de la señal en el momento del reconocimiento antigénico; y puede fortalecer la unión de los linfocitos T a las CPA, ya que CD4 y CD8 actúan junto con el RCT en el reconocimiento de las moléculas del CPH y la activación de los linfocitos T que con frecuencia se denomina correceptores.¹

Alrededor del 65% de los linfocitos T maduros $\alpha\beta$ positivos de la sangre y los tejidos linfáticos expresan CD4 mientras que el 35% expresa CD8.

La unión de CD4 a moléculas del CPH de clase II y de CD8 a moléculas de clase I asegura que los linfocitos T CD4 respondan a antígenos peptídicos asociados a la clase II y que los CD8 lo hacen a péptidos asociados a clase I. estas participan en los acontecimientos de transducción de señales iniciales que se producen después del reconocimiento por los linfocitos T de los complejos péptidos-CPH que hay en las CPA, esta función de transducción de señales es mediada por tirosina cinasa de la familia de Src específica de los linfocitos T denominada Lck que se asocia de manera no covalente a las colas citoplásmica de CD4 y CD8. ¹

ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS T

Este se da cuando los linfocitos T reconocen un antígeno se desencadena la activación y la fase efectora de la respuesta inmunitaria adaptativa mediada por estas células, es decir la unión de antígenos a receptores antigénicos desencadena la expansión y diferenciación de los linfocitos T vírgenes de igual manera la función de los linfocitos T diferenciados.

Los linfocitos T vírgenes reconocen antígenos y se activan en los tejidos linfáticos periféricos, esto provoca la expansión de la reserva linfocitaria específica de ese antígeno y su diferenciación en linfocitos efectores y de memoria, los antígenos proteicos que penetran a través de los epitelios en la circulación son capturados por las CPA fundamentalmente células dendríticas y se transporta a los ganglios

linfáticos y el bazo; los linfocitos T vírgenes recirculan continuamente a través de los ganglios linfáticos activándose cuando se encuentran con su antígeno específico en forma de complejo péptido-CPH. ¹

NODULOS LINFOIDES.

Son subunidades funcionales primarios de todos los agregados linfoides encapsulados y no encapsulados, en tanto que predominan los linfocitos B, también puede haber menor número de células T colaboradoras; los nódulos linfoides se dividen en dos clases:

- **Nódulos primarios.** Son los que tienen los linfocitos pequeños, existen en la etapa prenatal en ausencia de los antígenos. Aquellos que no tienen un centro germinal se convierten en nódulos secundarios al ser expuestos a un antígeno.
- **Nódulos secundarios.** Aparecen después del nacimiento, se presentan en los mismos sitios de los nódulos primarios. Se caracteriza por un halo periférico estrecho que se tiñe de tono oscuro por los linfocitos pequeños que rodean un centro germinal que se tiñe en forma más clara y que contiene principalmente linfoblastos, con frecuencia la periferia más oscura muestra un capuchón, engrosamiento en forma de media luna; el tamaño del centro germinal disminuye gradualmente cuando se eliminan los estímulos antigénicos y los nódulos finalmente asumen una forma más semejante a la del nódulo primario.^{1,3}

IV. ÓRGANOS LINFOIDES PRINCIPALES

1. TIMO

Es un órgano linfoide primario precursor de linfocitos T, se origina de la porción ventral de la tercera bolsa faríngea cuyo revestimiento endodérmico da origen a las células reticulares epiteliales. Después de la sexta semana de gestación, los rudimentos del timo se desprenden de la pared faríngea y migran al mediastino donde se fusiona en forma parcial para formar los dos lóbulos del timo, es el único órgano que contiene crepúsculos de Hassall.

Estructuralmente se encuentra en el mediastino por delante de grandes vasos que salen del corazón, sus dos lóbulos que se encuentran conectados y cubiertos por una capsula delgada de tejido conjuntivo laxo que penetra al parénquima de cada lóbulo como tabiques que dividen cada lóbulo en varios lobulillos incompletos; cada lobulillo tiene una corteza periférica que se tiñe oscuro adyacente a la capsula y a los tabiques y una medula central que se tiñe claro. Los tabiques penetran solo a unión cortimedular, de manera que la medula de cada lobulillo es continua con los lobulillos adyacentes. (Fig 1) Cuando nace el individuo tiene un timo de un peso menor que aumenta en tamaño hasta llegar a la pubertad. La regresión del timo comienza al fin de pubertad. Disminuye de tamaño y comienza a ser reemplazado por tejido adiposo. 1,2,3,4

La **corteza** es la periferia de cada lobulillo que se tiñe oscuro en tanto que predominan los linfocitos pequeños, mediano o grande, el color oscuro refleja la densidad de los núcleos de los linfocitos, que están suspendidos en una red de apéndices alargados de las células reticulares epiteliales, las células reticulares son estrelladas y menos numerosas que en la medula, forman una barrera limite entre la corteza y el tejido conjuntivo de la capsula y tabiques; forman una vaina a los capilares corticales, los únicos vasos sanguíneos en la corteza. Y donde se da la producción activa de linfocitos tímicos y de la barrera hemato-tímica.2,4 (fig.2)

La médula: Se encuentra en el centro de cada lobulillo, esta conecta los lobulillos adyacentes, cada lóbulo tiene una sola médula que se extiende al centro de cada uno de los lobulillos. La tinción clara de la medula refleja la presencia de más células reticulares epiteliales y menos linfocitos que en la corteza. Las células reticulares medulares asumen muchas formas y tamaños, algunos tienen gránulos que contienen hormonas tímicas. Los linfocitos son más maduros que en la corteza, entran en la circulación a partir de la medula para establecerse en las áreas dependientes de las células T de otros órganos linfoides.

El límite externo al lobulillo corresponde a tejido conjuntivo que proviene de la cápsula. Internamente el lobulillo, tiene un estroma que no es de tejido reticular con macrófagos, sino que tiene un estroma de células que tienen largas prolongaciones que se unen por desmosomas y que se denominan células retículo epiteliales, la cuales actúan como sostén del parénquima del timo. Desde la cápsula se emiten tabiques que van a rodear al lobulillo. En el interior del lobulillo el estroma es de células retículo epitelial. ^{2,4}

Los **corpúsculos de Hassall** esféricos que varían de 30 a 150µm de diámetro, se compone de capas concéntricas de células reticulares epiteliales aplanadas. Dentro de sus características funcionales tenemos la producción de linfocitos T que es la función primaria, los precursores de los linfocitos T habitan en la corteza del timo; el medio cortical influye para que estos linfocitos tímicos o timocitos proliferen en forma extensa y adquieran la capacidad para convertirse en linfocitos. Al madurar se desplazan hacia la medula ósea donde entran a la circulación por medio de la vénulas poscapilares o vasos linfáticos eferentes; se establecen en las regiones dependientes del timo de los órganos linfoides secundarios (ganglio linfático y bazo), los timocitos se diferencian mas en linfocitos T funcionales. Una mayor parte de los timocitos son funcionalmente inertes y no pueden responder a estimulación antigénica, es por ello que los timocitos que se

encuentran en la corteza del timo se debe considerar como una forma distinta, pero sin olvidar que también son precursores de los linfocitos T fuera del timo que desempeñan la respuesta inmunológica celular. 2,4

Nos ayudan también como un riego sanguíneo y barrera hemato-tímica; ya que la sangre entra al timo a través de la capsula, penetrando al órgano a través de los tabiques. Las ramas de los vasos de los tabiques se extienden a lo largo del límite entre la corteza y la medula, alimentando a los capilares que penetran en la corteza y en la medula. Los capilares corticales se arquean a través de la corteza y se vacían en las vénulas poscapilares en la medula, de igual manera que los capilares medulares. El drenaje venoso el órgano sigue la vía arterial a la inversa. El timo contiene capilares continuos rodeados por una lámina basal gruesa, en la corteza, las prolongaciones de las células endoteliales de los capilares pueden penetrar a la lámina basal y tener contacto con las prolongaciones de las células reticulares epiteliales que forman una vaina en los capilares corticales.

El endotelio capilar no fenestrado, la lamina basal gruesa y la vaina de células reticulares forman lo que se le denomina la barrera hemato-tímica, que se presenta solo en la corteza, separando los timocitos proliferantes de la sangre.

La barrera ayuda a reducir la cantidad de material antigénico a que son expuestos los timocitos antes de salir del timo lo que ayuda a conservar un abastecimiento de células madre para la programación posterior durante contactos con antígenos nuevas. Es muy cierto que nos ayuda a la producción de hormonas por medio de las células reticulares epiteliales de la medula del timo ya que sus granulos en el citoplasma que se cree contienen ciertas hormonas del timo (timopoyetina, timosina), ya que estos factores humorales tienen un efecto trófico sobre todo el sistema linfóide y promueven la proliferación de timocitos y la diferenciación de células T. 2,4



Tiene efectos de las hormonas exógenas es decir, los adrenocorticosteroides y la ACTH disminuyen la proliferación de linfocitos y reducen el grosor de la corteza del timo. Los andrógenos y estrógenos aceleran la involución del timo. La hormona del crecimiento estimula el crecimiento del timo en general.

Los efectos de la timectomia; la destrucción o eliminación del timo al nacimiento da por resultado una falla completa de la producción de linfocitos T, reduce el número de linfocitos circulantes y permanecen sin establecerse en las regiones T dependientes del bazo y de los ganglios linfáticos, ya que no existe respuesta inmunológica mediada por células, no existe hipersensibilidad retardada o rechazo de injertos así como tampoco existe una respuesta inmunológica humoral T dependiente y la falta de hormonas tímicas causan atrofia general de otros órganos linfoides. 1,2,4

El timo es poblado por las células madre hematopoyéticas a partir del saco vitelino, hígado y medula ósea durante la fase primordial (hepatosplenotímica y medular de la hematopoyesis); las células madres se dividen y llenan la corteza del timo con timocitos. El timo aumenta de tamaño hasta la pubertad, alcanza su máximo tamaño poco después del nacimiento, en la pubertad se inicia el proceso de involución. La corteza se adelgaza en forma gradual al hacerse más lenta la velocidad de proliferación de timocitos y salen más células del timo; aumenta el área relativa de la medula y crecen los corpúsculos de Hassall y algunas veces se llegan a calcificar, en el adulto el timo puede producir timocitos cuando este sea necesario, y en los ancianos gran parte del tejido tímico activo es sustituido por tejido adiposo y conjuntivo. 1,2,4 (FIG 3)

En la **cápsula** también va la irrigación del órgano. Por el tabique del tejido conjuntivo que separa a los lobulillos, también va la irrigación. La rama arterial se introduce al interior del lobulillo y se capilariza; tanto hacia la zona cortical como hacia la zona medular. Las células retículo epiteliales no solamente sustentan al parénquima, sino que a la vez forman una envoltura a los capilares que van hacia

la zona cortical. Eso se denomina barrera hemato-tímica. La barrera impide que salgan elementos que no sean los linfocitos que se van a convertir en inmunocompetentes, y esos van a salir a través de la vénulas poscapilares que están en el límite entre la zona medular y cortical. Los capilares en la zona que no sea la poscapilar no permiten que salgan elementos hacia el exterior. Esto se debe a que los linfocitos T no son autoinmunes y podrían empezar a atacar a el propio organismo. Entre la zona cortical y medular se van a formar vénulas post-capilares. (Fig.1) Aquí van a penetrar aquellos linfocitos que ya son capacitados. La zona medular del timo hay células retículo epiteliales. Mayoritariamente por sobre los linfocitos. La barrera hemato-tímica se forma en la zona cortical. En la zona medular las células retículos epiteliales se disponen en forma ovoidea, y forman unas estructuras conocidas como los Corpúsculos de Hassall. En la zona medular con los años, cada vez van a existir cada vez más corpúsculos de Hassall y con los años parte de la cortical y medular se va a transformar en tejido adiposo.

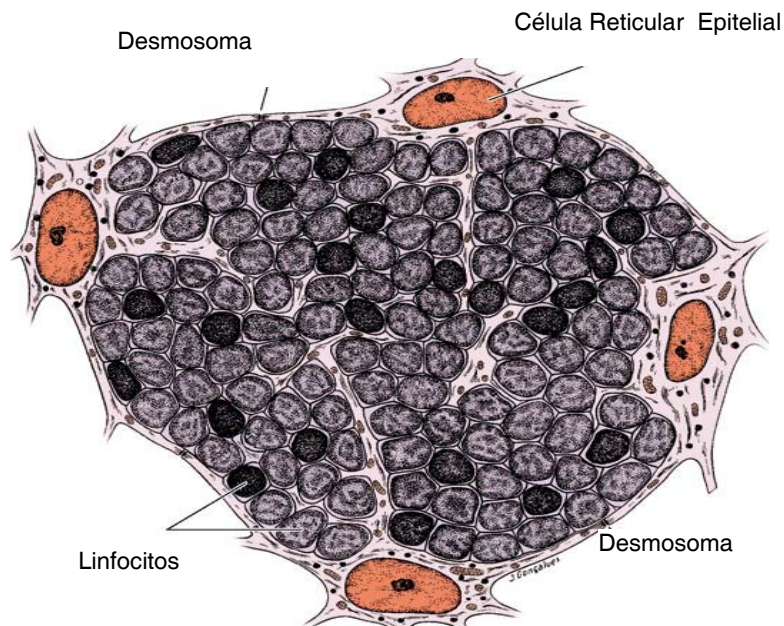


Fig. 1. Cortical del timo basado en electromicrografía. Se relaciona las células reticulares epiteliales y los linfocitos. Las prolongaciones largas de las células reticulares se unen por medio de desmosomas y se extiende sobre los linfocito.

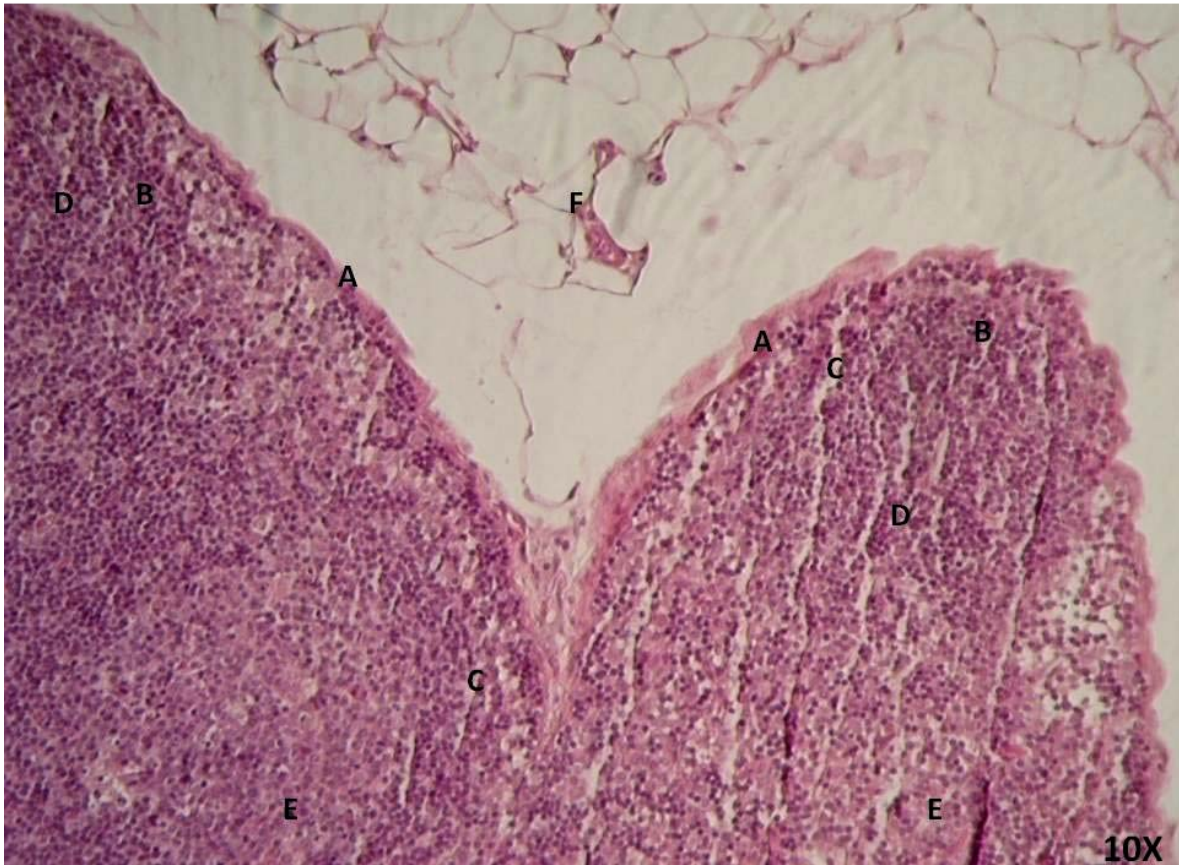


Fig. 2. Fotomicrografía de un corte histológico de timo con tinción de hematoxilina y eosina en un aumento de 10x. (A) se observan lóbulos en etapa temprana del desarrollo, (B) La corteza contiene linfocitos estrechamente apiñados, células epiteliales que rodean a grupos de linfocitos, y macrófagos. C) Cada lóbulo está delimitado por una cápsula fibrosa externa, con tabiques hacia el interior que los dividen en lobulillos. Cada uno consta de córtex superficial, córtex profundo y médula, tiñéndose el córtex superficial de color oscuro (D), y la médula de color (E) tejido adiposo que sustituirá el córtex lobular(F).

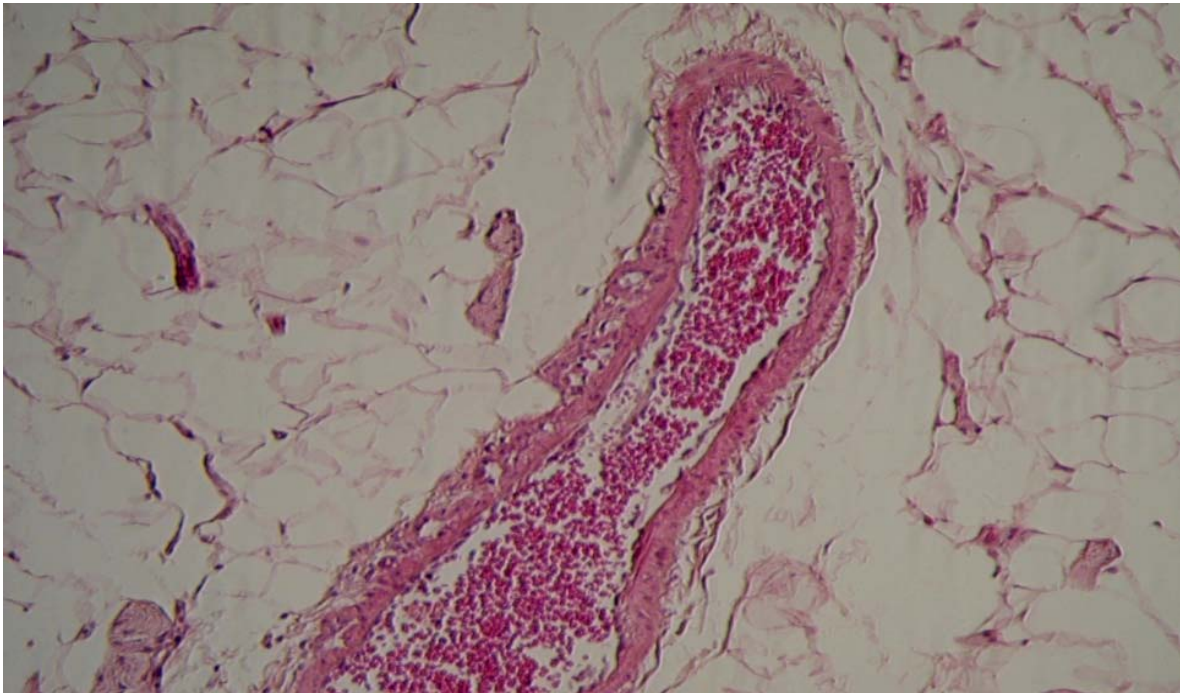


Fig. 3. Corte histológico teñido con hematoxilina y eosina de timo involucion fisiológico con la edad. El parénquima está siendo sustituido por tejido adiposo, a partir de células grasas existentes en la cápsula y en los tabiques conjuntivos que separa los lobulillos

2. GANGLIO LINFATICO

Son los más pequeños y numerosos de estos órganos linfoides, se diseminan en grupos a lo largo de los vasos linfáticos, actúan como filtros en línea de la linfa eliminando a los antígenos y detritus celulares añadiendo inmunoglobulinas.

Tienen forma de frijol con una superficie cóncava y convexa. El parénquima consiste en una corteza periférica adyacente en la superficie convexa y una medula central que se encuentra cerca de la depresión (hilio) en la superficie cóncava. 2

Los vasos linfáticos relacionados con los ganglios linfáticos son de dos tipos; ambos contienen válvulas para asegurar el flujo unidireccional de la linfa a través del ganglio. Los vasos linfáticos aferentes introducen la linfa al penetrar la cápsula en varios puntos de la superficie convexa del ganglio, los vasos linfáticos eferentes



transportan la linfa filtrada hacia fuera del ganglio, saliendo a través del hilio por la superficie cóncava.^{3,21} (fig.4)

La **cápsula** de tejido conjuntivo que cubre a la superficie del ganglio da origen a trabéculas que penetran entre los nódulos corticales y subdividen la corteza, los vasos sanguíneos entran y salen a través del hilio (fig. 6)

La **corteza** se tiñe de oscuro ante la presencia de linfocitos distribuidos en forma densa suspendidos en una red de tejido conjuntivo reticular y dispuestos como una capa de nódulo linfoide secundarios típicos (linfocitos B) con centros germinales, contiene células reticulares, células foliculares dendríticas presentadoras de antígenos, macrófagos, pocas células plasmáticas y células T colaboradoras.^{3,21}

La **medula** con una tinción más clara podemos ver que se compone de cordones de tejido linfoide (cordones medulares) separado por senos medulares. Los linfocitos son principalmente pequeños y menos numerosos que en la corteza y concentrados en los cordones; los cordones también son ricos en células y fibras reticulares, contienen muchas células plasmáticas que migran de la corteza.

En la **zona paracortical** es la región dependiente de las células T y se encuentra entre los nódulos linfoides corticales y la medula, contiene principalmente linfocitos T suspendidos en una red de tejido conjuntivo reticular, sin embargo también puede haber linfocitos B, células plasmáticas, macrófagos y células dendríticas interdigitantes presentadoras de antígenos. Los linfocitos T salen de la sangre y entran en la zona paracortical entre las células endoteliales de estos vasos. (fig.5)

Los **senos de los ganglios linfáticos** van a filtrar pocos linfocitos por toda la zona donde se encuentre tejido linfático laxo. Luego se va a encontrar con los macrófagos, los cuales van a presentar los antígenos y va a activar a los linfocitos B que están como acúmulos ovoideos, como nódulos, y esa zona se llama la zona cortical del linfonodo (la zona cortical en un linfonodo se encarga de la respuesta

celular humoral – linfocito B). Sigue filtrando la linfa por la zona donde hay trabéculas y va a llegar a otra zona más profunda, donde la disposición del parénquima es de tejido linfático denso pero irregular, denominada la zona paracortical (respuesta linfocito tipo T). (fig7) Por último sigue filtrando la linfa por la zona medular del órgano (que no tiene respuesta inmune). Por último, la linfa llega y sale por el vaso linfático aferente. El vaso linfático eferente va a llevar la expansión clonal que los linfocitos crearon, y va a llevar las células de memoria. células receptoras y células de memoria. Del vaso linfático eferente salen y llegan a un conducto único que se denomina conducto torácico.

Funciones. Dentro de sus características funcionales tenemos:

- **La filtración de la linfa.** El detritus celular y los antígenos transportados por la linfa al entrar son eliminado por los macrófagos y células foliculares dendríticas de los senos. Los linfocitos transportados por la linfa pueden fluir a través de los ganglios, entrando en contacto con las células presentadoras de antígenos y los macrófagos en los senos o en su lugar pueden salir de los senos y entrar al parénquima. Para el momento en que la linfa llega a los vasos linfáticos eferentes se ha eliminado más del 90% de los antígenos y detritus celular. Casi el 100% de la linfa permanece en los senos al pasar a través de los ganglios.
- **Linfopoyesis:** Los linfocitos T son estimulados por los antígenos eliminados de la linfa, estas células sufren transformación blástica y expansión clonal, luego se diferencian en células efectoras y células con memoria que reconocen y responde a los antígenos específicos. Las células efectoras de los linfocitos T pueden salir de la zona paracortical para buscar y destruir el antígeno entrando en los senos y saliendo de los ganglios a través de los vasos eferentes. Por lo general las células entran de nuevo a la sangre en el punto donde el sistema vascular linfático se vacía en el sistema venoso. Los linfocitos B estimulados en forma similar, se trasladan a los centros germinales de los nódulos corticales para sufrir transformación en blastos y

expansión clonal produciendo células efectoras (plasmática) y células con memoria. Las células plasmáticas diferenciadas migran a los cordones medulares. Los linfocitos B con memoria regresan a la zona periférica del nódulo o salen del ganglio mediante emigración a los senos. la mayor parte de las células plasmáticas permanecen en los cordones medulares, secretando inmunoglobulinas hacia la linfa a su paso por los senos medulares y en su salida a través de los vasos linfáticos eferentes. Estas inmunoglobulinas llegan a la sangre al vaciarse la linfa en el sistema venoso en el cuello 2,4

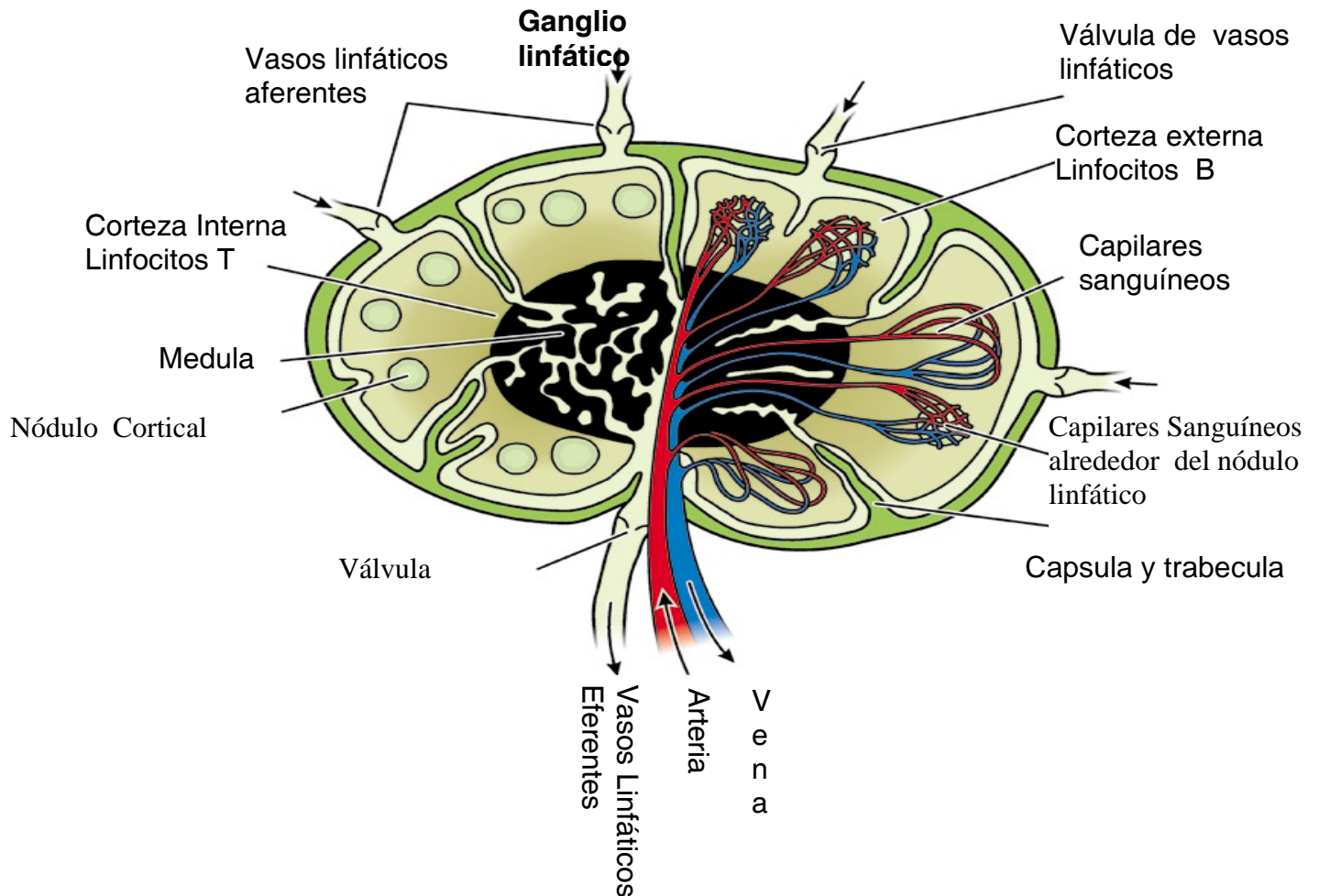


Fig. 4. Esquema de un ganglio linfático en el que muestra sus vasos linfáticos aferentes y eferentes, su válvula, vasos sanguíneos

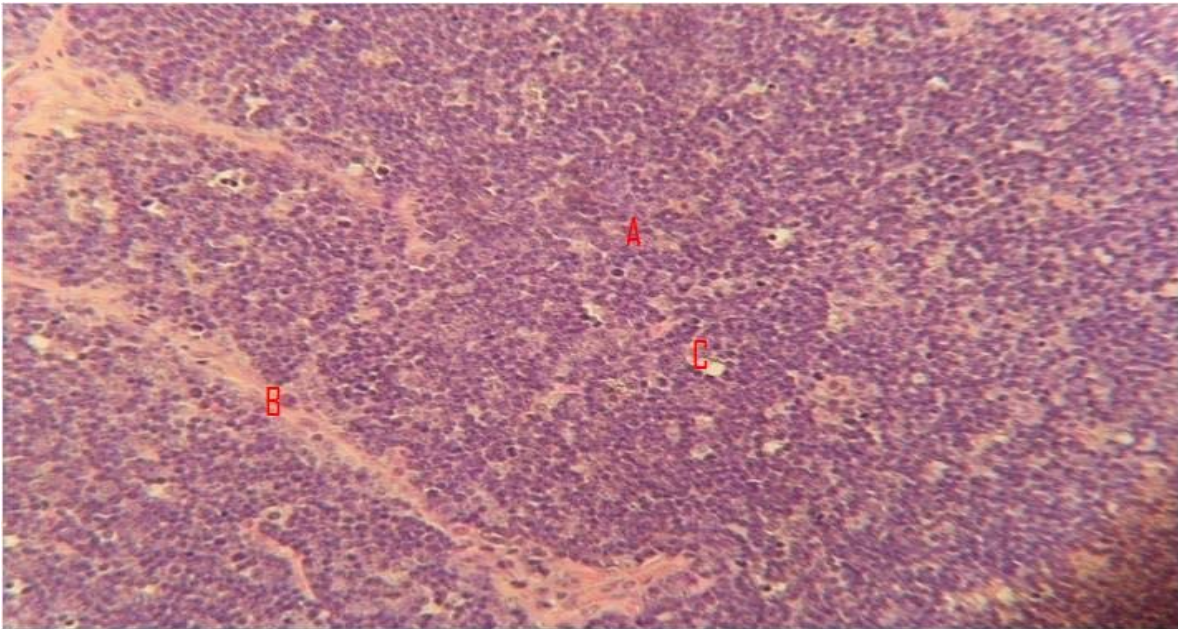
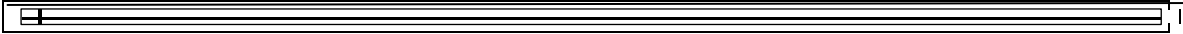


Fig.5. Fotomicrografía de ganglio linfático teñido de hematoxilina y eosina en la que se observa zona paracortical del ganglio linfático, linfocitos T diseminados A, y trabeculas B, así como vénula pos capilar C.

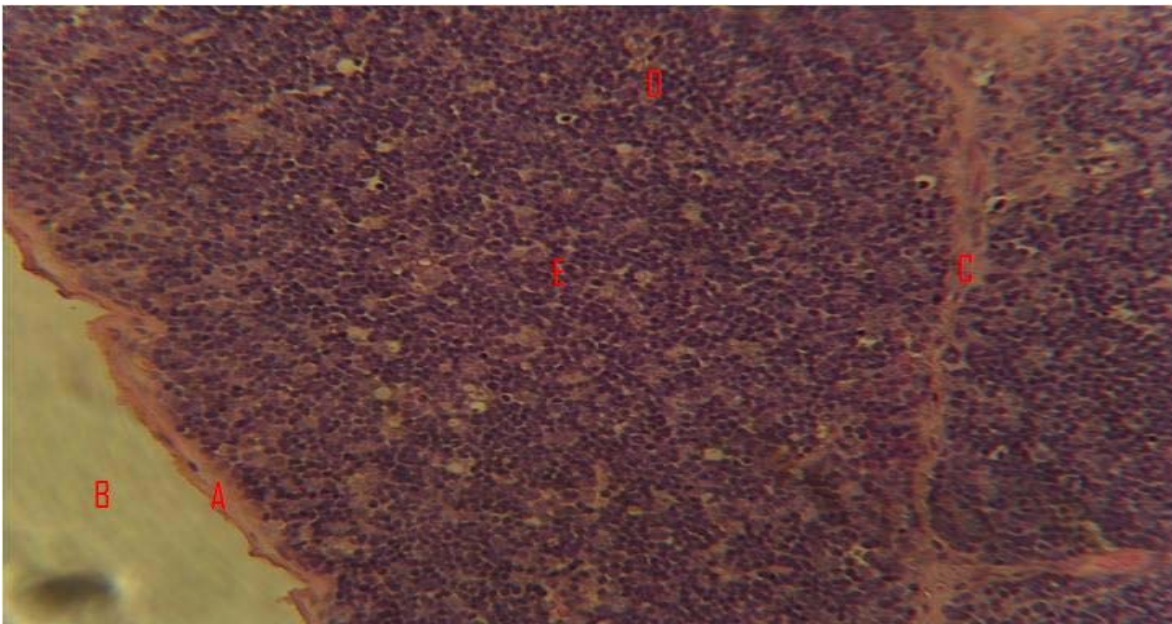


Fig. 6. Fotomicrografía de teñido con hematoxilina y eosina donde observa ganglio linfático delimitado por su capsula A del tejido graso adyacente B así como prolongaciones (trabeculas) C apreciándose en su interior folículo linfoide D con centro germinativo E abundantes mitosis

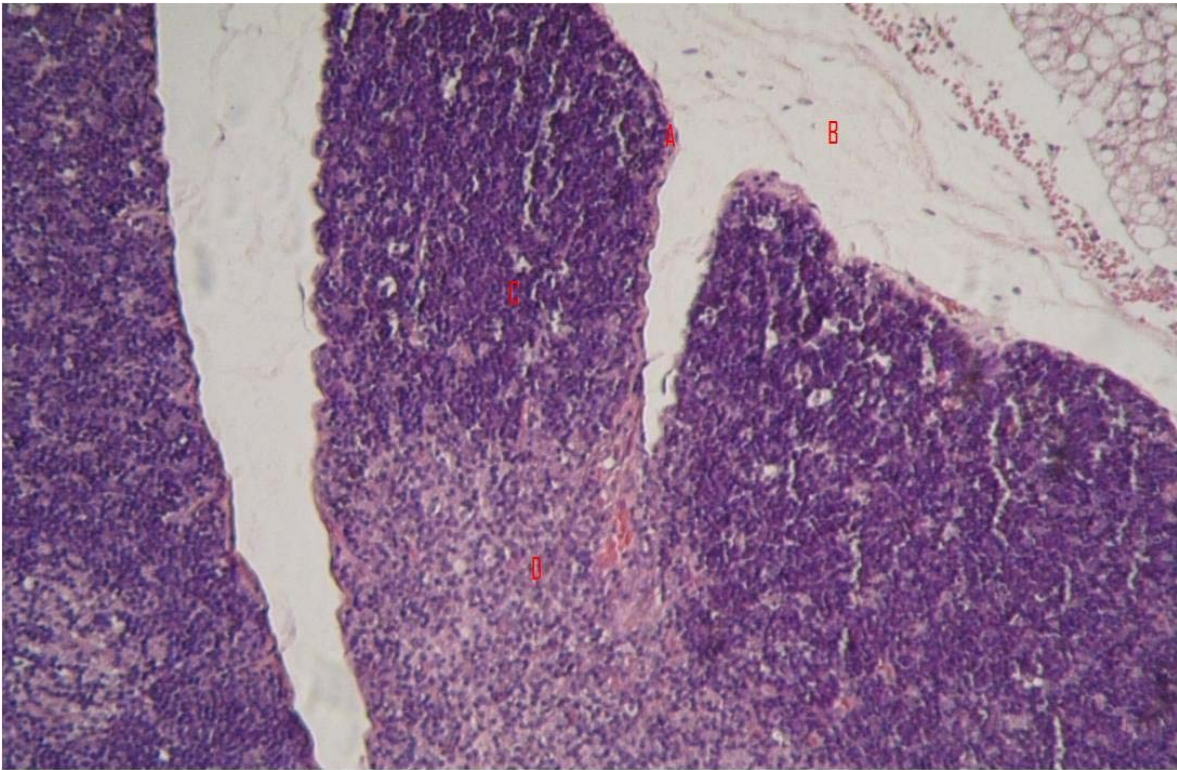


Fig. 7. Fotomicrografía de ganglio linfático teñido con HE en la que se observa la cortical y paracortical. Se aprecia una capsula (A) que limita del tejido adiposo (C), circundante seguido de una zona folicular rica en mitosis celulares (zona cortical) (B), una zona de tejido linfoide difuso

3. BAZO

Se encuentra ubicado en la pared abdominal, es el órgano linfoide más grande; posee una estructura cubierta por una cápsula de tejido conjuntivo que envía tabiques hacia el interior. A diferencia de los otros órganos linfoides, este no contiene una corteza y una medula definida. El parénquima (pulpa esplénica) no presenta verdaderos lobulillos, es por ello que la capsula densa de tejido conjuntivo da origen a trabeculas que dividen la pulpa esplénica en compartimientos incompletos. 3,4



Funciones. Tiene 2 funciones que es Linfopoyesis producción de inmunoglobulina da respuestas a linfocitos B/T y filtración del los dendritas celulares y antígenos de la sangre es decir destruir los glóbulos rojos viejos (120+días). Cuando los glóbulos rojos tengan 120 días va a expresar ciertas moléculas en sus membranas que cuando pase por el bazo va a ser reconocido y va a ser fagocitado por macrófagos. Este proceso de eliminar glóbulos rojos viejos sirve para guarda el fierro como reserva. Es un órgano que tiene un hilio; desde el hilio se ramifican las arterias y se van a ir por la zona donde esta el conjuntivo [trabéculas que provienen de la cápsula]. (3,4)

Pulpa esplénica. Dentro de las características estructurales encontramos que la pulpa esplénica esta compuesta de muchos eritrocitos, leucocitos y macrófagos, así como de diversos vasos sanguíneos; todos suspendidos dentro de una red de células y fibras reticulares. (fig.9)

Pulpa blanca consiste en tejido linfoide que rodea a cada una de las arterias centrales; presenta dos componentes principales los manguillos de tejido linfoide que rodea cada arteria central denominadas vainas linfáticas periarteriales, contiene principalmente linfocitos T y constituyen la zona del timo dependientes del bazo y la pulpa blanca periférica (PBP) contiene principalmente linfocitos B incluye un nódulo linfoide secundario, se encuentra rodeado a cada vaina linfática periarterial o adherida a uno de sus lados.

Pulpa roja es la que forma la mayor parte del bazo y presenta dos componentes principales que son los cordones de la pulpa roja (cordones Billroth) que son vainas irregulares de tejido conjuntivo reticular se ramifican y se anastomosan para rodear los senos; varia su grosor según la distención de los sinusoides adyacentes. Contiene muchas células, incluyendo todos los elementos sólidos de la sangre, células dendríticas, macrófagos, células plasmáticas y linfocitos.

Sinusoides esplénicos estos difieren de los capilares ya que su luz es más amplia y más irregular, existen espacios de 2 a 3 μm entre las células endoteliales de revestimiento y una lamina basal escasa y discontinua que esta compuesta en gran parte de fibras reticulares dispuestas en bandas de correa en forma más o menos perpendicular a su longitud del bazo.

La zona marginal consiste en una disposición moteada de senos sanguíneos y forma el límite entre la pulpa blanca y la roja así como el tejido linfoide laxo que contiene pocos linfocitos. Los antígenos presentes en la sangre que llegan a los senos marginales son fagocitados por los numerosos macrófagos y atrapados por las células dendríticas. Su riego sanguíneo, su composición celular su localización adyacente a la pulpa blanca, hacen que la zona marginal sea importante para la concentración de los antígenos presentes en la sangre para su presentación a los linfocitos del bazo.

En el riego arterial el bazo recibe sangre de la arteria esplénica (rama del tronco celiaca de la aorta) cerca del hilio, esta arteria se ramifica en una serie de arterias trabeculares que entra al bazo a través de las trabeculas y se ramifica para entrar al parénquima como las numerosas arterias centrales alrededor de las cuales se organiza la pulpa blanca mismo instante que sale del conjuntivo la arteria, e ingresa hacia el interior del órgano, es cubierta por un conjunto de linfocitos que se llaman vaina periarterial. La vaina envuelve (conjunto de linfocitos) completamente a la arteria que sale del conjuntivo hacia el órgano. La arteria cada vez se va a ir adelgazando más y forma ramas arterias que tiene forma de pincel (arterias penciladas). (fig 8) Se va a ir ramificando cada vez más, pero antes de llegar a ser capilares, queda envuelta por una cantidad de células que le forma una estructura que se llama el elipsoide. De ahí la sangre se vierte hacia los capilares sinusoidales. Los capilares sinusoides tienen por característica un epitelio discontinua y lámina basal discontinua. Por lo tanto existen espacios y por ahí va a fluir la sangre hacia el exterior. Una vez que se forman los capilares sanguíneos

sinusoidales se juntan en las venas que después se va a ir por las trabéculas y va a formar a nivel de la zona de la cápsula un plexo venoso que terminara saliendo por el hilio como la vena del bazo. 3,21

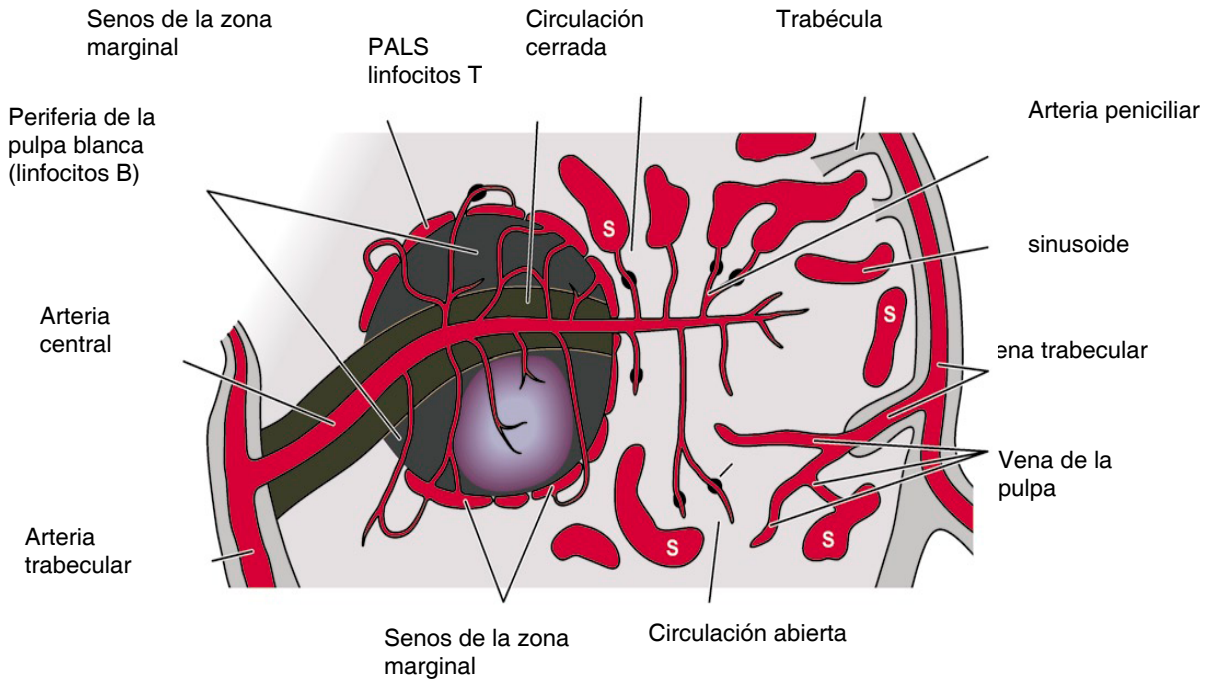


Fig. 8 Circulación sanguínea del bazo. Esta representada la circulación cerrada y la circulación abierta, vaina linfática periarterial. https://www.ucursos.cl/medicina/2008/0/MMORFOC1/1/material_alumnos/objeto/1736

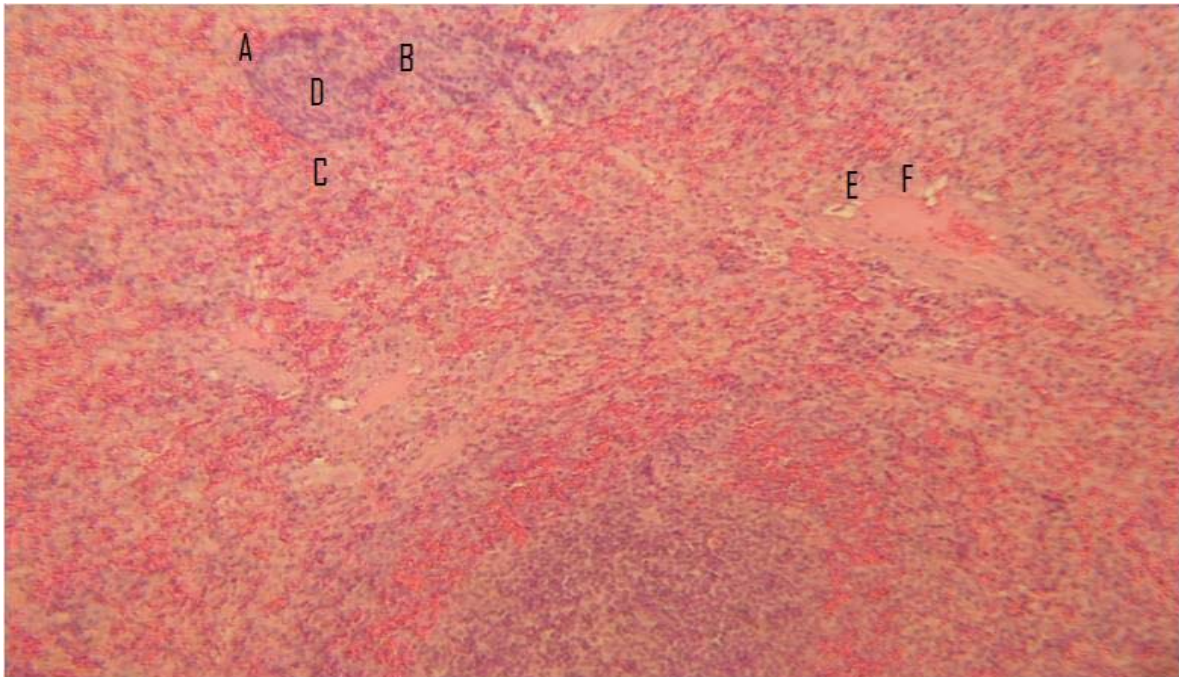
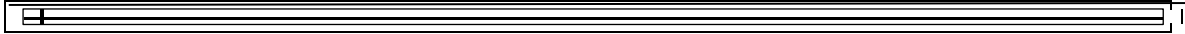


Fig. 9 Fotomicrografía de parénquima de bazo con tinción HE se observa folículo linfoide A (pulpa blanca) con su arteria folicular B zona marginal C y centro germinativo D , sinusoides venoso E y cordones de Billborh F (pulpa roja),

V. EL VIH/SIDA Y RELACION CON EL TEJIDO LINFOIDE

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es una enfermedad que afecta a varios tipos de células del sistema inmunitario como los linfocitos T cooperadores (CD4)¹, monocitos, macrófagos, promielocitos, células epiteliales del timo y células dendríticas, células dendríticas foliculares, las células de Langerhans, células cilíndricas y, células de carcinoma de colón, también esta involucrado el miocardio, células de carcinoma hepático, células de carcinoma suprarrenal, vellosidades coriónicas, células de túbulos renales, retina, células de osteosarcoma, la membrana sinovial, fibroblastos pulmonares, endotelio sinusoidal hepático, células suprarrenales fetales, testículos y próstata células de trofoblasto placentario, fibroblastos y las células de microglía del cerebro, células endoteliales capilares, oligodendrocitos, células de neuroblastoma, plexo coroides, células de glioma, neuronas ganglionares; debido a ello hay una inmunosupresión con particularidades clínicas diversas, como las infecciones oportunistas, neoplasias malignas y la degeneración del sistema nervioso central. ⁶

Los primeros casos de esta enfermedad se presentaron en la década de los 80's en las ciudades de Nueva York y San Francisco y los principales portadores eran los homosexuales; y su manifestación fue neumonía por virus de *Pneumocystis carinii* y lesiones de sarcoma de Kaposi, entre otras manifestaciones. ⁶

Años más tarde se presentaron este mismo tipo de características en pacientes con hemofilia, en personas haitianas y heterosexuales del sexo femenino. Este virus hoy en día ha infectado más de 100 millones de personas en Asia, África y América Latina y ha sido causa de muerte de casi 20 millones de adultos y niños. ⁶ Se estima que para el año 2010 los países con mayor incidencia serán los países periféricos que tendrán casi el 90% de infectados del mundo y la población más susceptible será la de los heterosexuales y farmacodependientes.

África subsahariana sigue siendo la región más afectada; en el último quinquenio se ha reportado un creciente número de casos a nivel global, con excepción del Caribe, donde en los últimos dos años se ha observado una relativa estabilización en las prevalencias de infección en población general (ONU/SIDA/OMS, 2005). En esta región la prevalencia de infección en mujeres menores de 25 años, es dos a tres veces mayor que en hombres de la misma edad, el 57% de las personas adultas infectadas son mujeres y el 75% de los casos reportados en menores de 25 años corresponde a mujeres. En América del Norte el porcentaje de casos reportados en mujeres pasó del 20% en 2001 a 23% en 2004; en Europa Oriental y Asia Central de 32% en 2001 a 33% en 2004; en el Caribe de 48% en 2001 a 49% en 2004 y en América Latina de 35% en 2002 a 36% en 2004.¹⁶

Se ha detectado que las lesiones bucales pueden ser un factor pronóstico de la infección por el VIH, ya que se desarrolla alteraciones bucales como es la candidosis y leucoplasia pilosa, esto es muy visible en aquellos países pobres en donde no existen las pruebas de laboratorio que se requiere para dicha enfermedad. Así mismo se destaca que la inmunosupresión y la susceptibilidad a infecciones oportunistas alteran la respuesta de los tejidos blandos bucales, el periodonto, la encía, y la flora bucal. 8

ESTRUCTURA Y GENES DEL VIH

La partícula infecciosa del VIH está formada por dos cadenas idénticas de ARN empaquetadas en un núcleo de proteínas víricas y rodeadas por una envoltura fosfolípida en forma de bicapa procedente de la membrana de la célula huésped pero que incluye proteínas de membrana codificada por el virus.

El genoma ARN del VIH tiene una longitud de 9.2 kb y una organización básica de las secuencias del ácido nucleídeo que es característica de los retrovirus. Las repeticiones terminales largas (RTL) en los dos extremos del genoma regulan la

integración del virus en el genoma del huésped, la expresión de los genes y la replicación del virus. Las secuencias gag codifica proteínas estructurales nucleares, las env codifica las glucoproteínas gp 120 y gp 41 de la envoltura necesaria para la infección de las células, las pol codifica la transcriptasa inversa, la integrasa y proteasa del virus, todas ellas son esenciales para su replicación. Además posee otros genes como son; tat, rev, vif, nef, vpr, y vpu, sus productos regulan la reproducción vírica de varias formas 9, (fig 12)

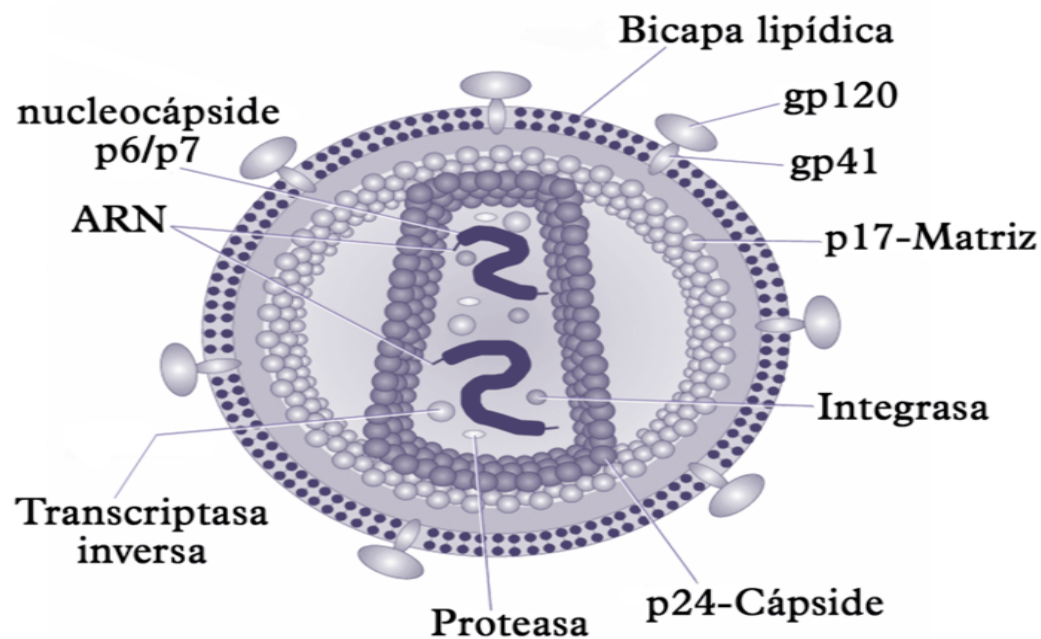


Fig. 12. <http://es.wikipedia.org/wiki/VIH> Estructura del virion del VIH

CICLO VITAL DEL VIRUS

La infección de las células por el VIH comienza cuando la glucoproteína de la envoltura (Env) de una proteína vírica se une tanto a CD4 como a un correceptor que pertenece a la familia de los receptores de quimiocina.

La replicación viral tiene lugar en los tejidos como los ganglios linfáticos, intestino, cerebro y timo. Los órganos linfoides constituyen la principal sede de su replicación. El virus se encuentra presente en la sangre, el semen u otros líquidos orgánicos de una persona y se introducen a otra a través de un contacto sexual, un pinchazo con aguja, esto es cuando esta expuesto la herida o de la placenta.

La célula CD4 (se conoce de esa manera porque tienen el receptor CD4). Estos receptores por su peso molecular, se vuelven específicos para la recepción del VIH actuando como candados. El VIH en su cubierta tiene unas proteínas que son afines con receptor CD4 y estas proteínas funcionan como llaves que encajan en los receptores. Las llaves del VIH son específicas para los receptores de los CD4, y por tal motivo no encajan en otras células del cuerpo.

El primer paso del ciclo de replicación viral del VIH es la interacción entre las proteínas de la envoltura del virus y los receptores específicos de superficie del hospedero celular, que se basa en el reconocimiento mutuo y acoplamiento de proteínas de la envoltura del virión las gp 120 y gp 41 y el receptor CD4 que hace posible la unión de la envoltura viral y la membrana citoplásmica del huésped. Esto no sería posible sin otras proteínas de superficie celular, llamadas correceptores propios de la célula susceptible de ser invadidas como los macrófagos son los CCR5 y en el caso del los LT4 los CXCR4 que interactúan con la proteína superficial. Los macrófagos y LT4 tienen en común su receptor CD4, este reconocimiento es importante que se de para que el virus llegue a

penetrar en la célula y pueda continuar con el proceso de infección. Para que la célula se pueda replicar es necesario que el ARN se convierta en ADN que esto es una característica de los retrovirus y que se lleva a cabo mediante acciones enzimáticas de transcriptasa inversa

El VIH invade a la célula CD4 en donde este deposita en la célula su ARN además de sus enzimas (integrasa, la transcriptasa reversa y proteasa)

Transcripción Reversa

Posteriormente la entrada del virus en la célula, la enzima transcriptasa inversa viral cataliza la conversión del RNA viral en DNA. Cambiando su forma de un solo hilo o hélice a una doble hélice. El ADN tiene dos hélices, el VIH logra esta transformación usando una enzima o ayudante llamada transcriptasa reversa. El ARN transformado se conoce como ADN-VIH. El proceso es conocido como transcripción reversa

La **penetración** es el segundo paso: una vez reconocido el virión por los receptores de superficie, se vacía dentro de la célula fusionándose la envoltura lipídica del virión con la membrana plasmática de la célula. Protegidos por la cápside y las nucleocápsides, los dos ARN mensajeros que forman el genoma viral y sus proteínas asociadas se encuentran ahora en el citoplasma.

También se eliminan las cubiertas proteicas, cápside y nucleocápsides, quedando el ARN vírico libre en el citoplasma y listo para ser procesado.

La transcripción inversa del ARN vírico para formar ADNc (ADN complementario, monocatenario) con la misma información. Cada una de las dos moléculas de ARN llega desde el virión asociada a una molécula de [transcriptasa inversa] que se ocupa del proceso. Las dos moléculas de ADNc se asocian para formar una

molécula de ADN, que es la forma química de guardar la información que una célula eucariota es capaz de procesar

INTEGRACIÓN

Para ello penetra en el núcleo y se inserta en el ADN celular con ayuda de una integrasa, que procede del virión infectante. La transcripción del ADN vírico por los mecanismos normales de la célula. El resultado de la transcripción es un ARNm (ARN mensajero).

El ARNm obtenido es complejo, constituido por una sucesión de intrones (partes no informativas) y exones (partes informativas). Debe ser procesado por cortes y reempalmes antes de que la información que contiene pueda servir para fabricar las proteínas correspondientes. Una vez procesado, el ARNm puede salir del núcleo a través de los poros de la envoltura nuclear. Ya que se encuentra en el citoplasma, el ARNm proporciona la información para la síntesis proteica. El resultado de la traducción no consiste inmediatamente en proteínas funcionales, sino en poliproteínas que aún deben ser cortadas en fragmentos. Por acción de proteasas específicas del VIH, las poliproteínas producto de la traducción son procesadas, cortándolas, para formar las proteínas constitutivas del virus. * Las proteínas víricas fabricadas se ensamblan, junto con ARN provirales, para formar los componentes internos de la estructura del virión, los que constituyen la cápside y su contenido.

Este ADN viral entra al núcleo y se inserta con el ADN cromosomal de la célula hospedera, a lo que se denomina integración. La expresión de los genes virales lleva a la producción de proteínas virales. Las proteínas precursoras virales *gag* y *gag-pol* así como el ARN viral se ensamblan en la superficie de la célula en nuevas partículas virales y dejan la célula hospedera a través de un proceso de expulsión. Durante la expulsión, las nuevas partículas adquieren la cubierta exterior y la envoltura. En esta fase, la enzima proteasa divide y transforma las

proteínas *gag-pol* y *gag* en sus productos maduros. Si esta fase final del ciclo de replicación no se desarrolla, las partículas virales no son infecciosas y son incapaces de iniciar el ciclo de replicación en otras células susceptibles.

Durante la primoinfección, la evaluación virológica inicial muestra altos niveles de virones libres infecciosos en el plasma. La viremia en plasma rápidamente disminuye ante el desarrollo de una respuesta inmune celular. La antigenemia p24 del VIH puede ser detectada antes que aparezcan los anticuerpos de las proteínas estructurales Env y Gag del VIH. Los niveles de antígeno p24 del VIH subsecuentemente disminuyen ante el desarrollo de complejos inmunes y anticuerpos séricos anti VIH. En el curso temprano de la enfermedad, solo un pequeño porcentaje de pacientes con enfermedad asintomática del VIH muestra niveles detectables de antígeno p24 sérico del VIH.

Transcripción

El nuevo ADN celular tiene ahora pedazos del VIH. Este ADN usando una de sus enzimas celulares comienza a producir ARN-VIH y otras hélices sencillas de ARN, conocidas como ARN mensajero (ARNm), necesarias para producir nuevos virus de VIH. Su función ya no es protegernos si no producir más VIH. Este proceso de producir hélices sencillas partiendo del material genético de hélices dobles es conocido como transcripción.

La alta capacidad de replicación continua del virus es sin lugar a dudas, una característica primordial en la patogénesis viral. Asimismo, existe una elevada tasa de mutación del VIH-1; en promedio se calcula que diariamente ocurren múltiples posibles mutaciones, en cualquier posición del genoma.

Al inicio de una infección por VIH, la replicación viral y la muerte de las células T CD4 se hacen manifiestas al elevarse los niveles de VIH en sangre y al caer dramáticamente las concentraciones de células CD4, a partir de sus niveles normales mínimos de 800 (± 200) células por mm^3 de sangre. Aproximadamente a

las tres semanas de esta fase aguda, se puede hacer evidente cierta sintomatología, la cual se resuelve de una a tres semanas, cuando el sistema inmune reinicia cierto control sobre el virus.

Traducción

Las enzimas de la célula CD4 de manera natural expulsan o sacan las hélices de ARNm y ARN-VIH de núcleo celular. Ya afuera del núcleo, el VIH usa el mecanismo natural de la célula para crear proteínas, y en el ARNm para producir piezas del virus como las proteínas que formarán su cubierta e interior y las enzimas ayudantes que formarán nuevos virus.

El ARNm obtenido es complejo, constituido por una sucesión de intrones (partes no informativas) y exones (partes informativas). Debe ser procesado por cortes y reempalmes antes de que la información que contiene pueda servir para fabricar las proteínas correspondientes. Una vez procesado, el ARNm puede salir del núcleo a través de los poros de la envoltura nuclear.

Ensamblaje y Brote

Las largas cadenas de proteínas emigran hacia la membrana o corteza de la célula y comienzan a reensamblarse, creando un virus de VIH inmaduro. Este VIH inmaduro brota de la célula y se lleva parte de la membrana celular. Esto daña la célula CD4 y eventualmente causa que muera después de haber creado muchas copias del VIH.

Maduración

Las proteínas básicas del VIH producidas durante el proceso de traducción todavía no forman un virus. Para eso el VIH tiene que dividir el ARNm en pequeñas piezas o proteínas para hacerlo útil. Esto se logra con la ayuda de una enzima del VIH conocida como proteasa. Los cuando los nucleoides víricos se

aproximan a la membrana plasmática y se hacen envolver en una verruga que termina por desprenderse, formando un nuevo virión o partícula infectante. En cada célula infectada se ensamblan varios miles de nuevos viriones, aunque muchos son incompletos y no pueden infectar.

Este nuevo virus es totalmente funcional. El VIH busca una nueva célula CD4, la invade y el ciclo comienza de nuevo.

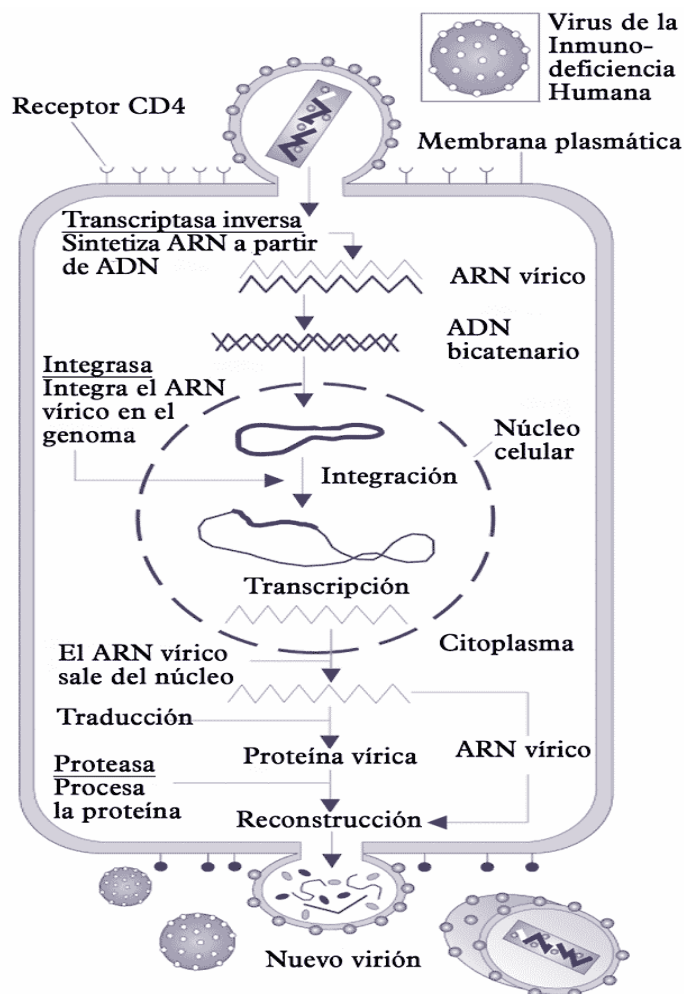
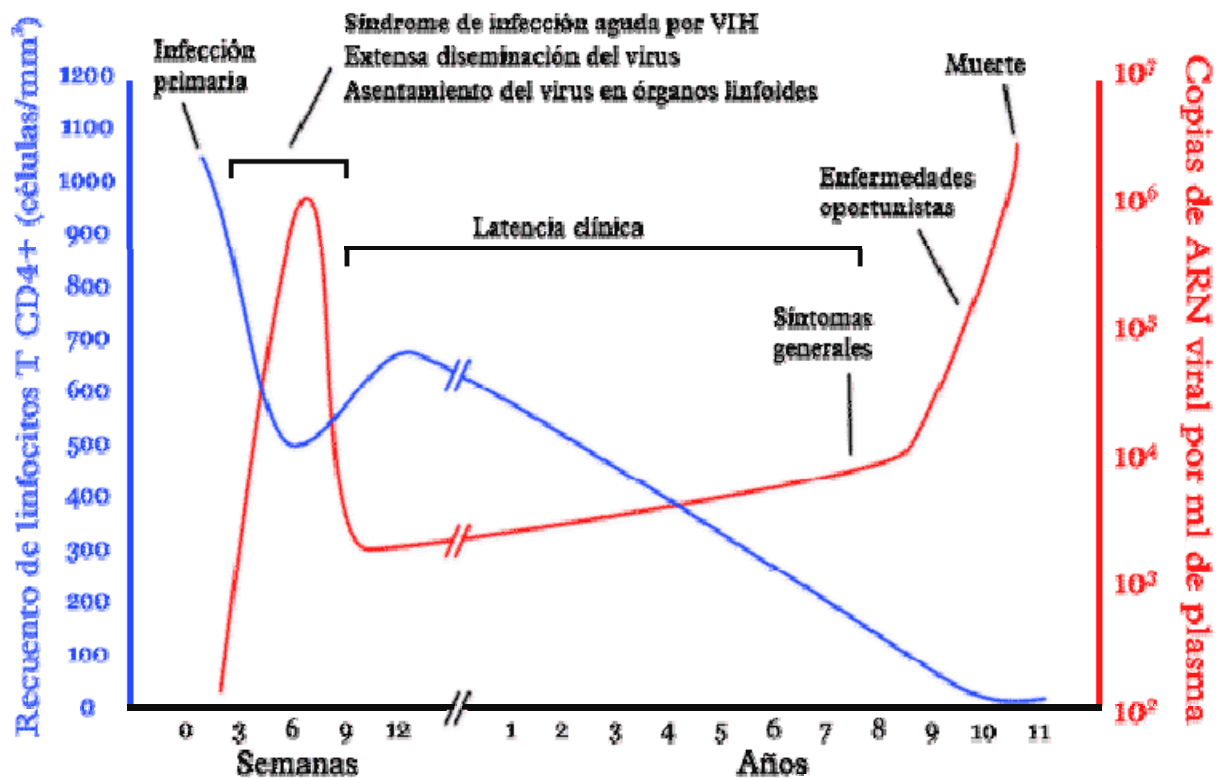


FIG. 13. <http://es.wikipedia.org/wiki/VIH>. CICLO DE REPLICACION DEL VIH.

Periodo de Ventana

“El periodo de ventana” o periodo de espera es el tiempo que una persona infectada tarda en desarrollar los anticuerpos al virus. Para el 97% aproximadamente de las personas infectadas, el periodo de ventana es de 3 meses. Después de 6 meses casi todas las personas que tengan el virus habrán desarrollado anticuerpos al mismo. Un resultado negativo 6 meses después del último riesgo es suficiente para descartar la posibilidad de infección. Algunas personas han oído que los anticuerpos son detectables antes de tres meses. Es cierto que la mitad de las personas infectadas tienen anticuerpos detectables tres semanas después de la infección, pero se estableció un periodo de espera de tres meses para que los resultados fueran confiables para casi todo el mundo



ESQUEMA 1. CURSO DE LA INFECCION POR EL VIH

En azul, evolución del recuento de linfocitos T CD4+. En rojo, evolución de la carga viral. (Image:Hiv-timecourse-es.png|thumb|center|480px|).

CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Esta infección ha sido clasificada por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta en cuatro grupos en la cual nos permiten conocer las etapas que sigue una persona infectada y las manifestaciones que ocurren en cada etapa ya que esto nos podrá dar una pauta para diagnosticar o reconocer dicho estado;

- ❑ Grupo I. Infección aguda
- ❑ Grupo II. Infección asintomático
- ❑ Grupo III. Linfopadepatia generalizad
- ❑ Grupo IV. Enfermedad Constitucional (ya presenta el SIDA)

Grupo I.- INFECCIÓN AGUDA

Esta se caracteriza por algunos signos o síntomas que presentan en las cuatro semanas de tener el virus al organismo, similares a la mononucleosis infecciosa y que son principalmente: mialgias, artralgias, fatiga, adenopatía, náuseas, vómito, fiebres de 38° C y rash cutáneo, probablemente haya aftas o úlceras orales pero no es algo recurrente en esta etapa. Estos síntomas pueden durar de una a cuatro semanas y desaparecen solos, hay veces que no se presentan o son muy leves es por eso que en esta etapa no se llega a diagnosticar dicha infección.

Se observa cambios séricos como un alto nivel de antígeno p24 transitorio con linfocitopenia de células T, seguidos por aumento de células predominantemente CD8.

Grupo II.- ASINTOMÁTICO

En este grupo son aquellos pacientes que no tienen signos y síntomas de la infección por el VIH, pero de alguna manera pueden existir alteraciones hematológicas o inmunológicas debido a infecciones por el VIH, para poder ser

incluido en este grupo el paciente no deberá tener signo o síntoma de los grupos III y IV

Grupo III. LINFOADENOPATIA GENERALIZADA

Se refiere a aquellos pacientes que presentan ganglios linfáticos en forma persistente, los cuales pueden ser de la región submandibular, parotídea o cadena yugular y es común en la región axilar.

Para que se localice en este grupo es necesario que se encuentren dos cadenas ganglionares no menos de un mes, (no inguinales), estos ganglios deberán ser palpables, firmes, que ruedan libremente y que se mantienen por lo menos durante un mes. Este también es el primer signo que aprecian los pacientes y los lleva a consultar, casi siempre la gran mayoría de los pacientes tienen comprometidos la cadena ganglionar de la región axilar y se continúa muchas veces en la zona cervical posterior y más de un tercio de los pacientes presentan adenopatías submandibular o submentoniana.

Grupo IV. SIDA ENFERMEDAD CONSTITUCIONAL

La clasificación de este grupo se da cuando el paciente ha pertenecido en alguno de los subgrupos anteriores, pudiendo presentar signos y síntomas muy leves o avanzados y puede pertenecer a varios subgrupos.

Subgrupo A. Enfermedad constitucional, se define cuando se presenta uno o más de las siguientes características:

- ☆ Fiebre de 38.5 ° C o más persistente por más de un mes
- ☆ Pérdida de peso involuntaria mayor al 10%
- ☆ Diarrea persistente por más de un mes

Subgrupo B. Enfermedad neurológica cuando se presenta una de las siguientes características:

- ☆ Demencias
- ☆ Mielopatía
- ☆ Neuropatía periférica

Subgrupo C. Enfermedades Infecciosas Secundarias

Cuando se diagnostica una enfermedad infecciosa que se sabe asociada con el VIH y/o se sabe que es indicadora por lo menos en forma moderada de una falla del sistema inmune celular, existen dos subcategorías en este grupo:

Categoría C-1. Se incluye a pacientes con enfermedades sintomáticas o invasoras de alguna de las siguientes doce infecciones secundarias específicas:

- ☆ Neumonía por *Pneumocysti carinii*
- ☆ Criptosporidiosis crónica (con diarrea por más de un mes)
- ☆ Toxoplasmosis (cerebral en pacientes con mayor de un mes)
- ☆ Estrongiloidiasis extraintestinal
- ☆ Isosporiasis
- ☆ Candidosis (esofágica, traqueal, bronquial y pulmonar)
- ☆ Criptococosis (extrapulmonar)
- ☆ Histoplasmosis
- ☆ Infección de *Mycobacterium avium* o *M. kansasii*
- ☆ Infección por citomegalovirus (no del hígado, bazo o ganglio)
- ☆ Herpes simple mucocutáneo o diseminado por más de un mes
- ☆ Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Categoría C-2. Incluye pacientes con enfermedades sintomáticos o invasores distintas del grupo anterior y son seis:

- ☆ Leucoplasia pilosa
- ☆ Herpes zoster multidematomal
- ☆ Bacteriemia recurrente por salmonella
- ☆ Nocardiosis

- ☆ Tuberculosis extracelular
- ☆ Candidosis bucal

Subgrupo D.

En este subgrupo se engloban aquellas neoplasias malignas (cáncer) que son secundarias al desarrollo del SIDA y cuando se presenta uno o más de estos tipos de cáncer que se conocen asociados con VIH, o que pueden ser indicadores, por lo menos de una inmunodeficiencia celular:

- ☆ Sarcoma de Kaposi
- ☆ Linfoma no Hodgkin
- ☆ Linfoma primario del cerebro

Subgrupo E.

Otras condiciones asociadas con la infección por VIH, se define a este grupo como la presencia de condiciones clínicas no clasificables en los grupos anteriores, que pudieran ser atribuibles a la infección por el VIH o ser indicadoras de un defecto de la inmunidad celular como: Neumonitis crónica linfoidea intersticial, así como también enfermedades infecciosas no mencionadas en el subgrupo D.

La prueba de células CD4 o conteo de células TCD4, mide el número de las mismas por mm^3 , mientras más bajo sea su nivel sanguíneo mayor es la posibilidad de desarrollar alguna enfermedad. En una persona saludable el promedio de células T por mm^3 tiene un margen de 800 a 1,200. Si una persona tiene un conteo bajo de $200/\text{mm}^3$ CD4s, puede recibir el diagnóstico de paciente con SIDA (Tabla 2), lo cual significa que la infección por VIH se encuentra en estado avanzado y aumenta el riesgo de contraer la pulmonía asociada al SIDA llamada neumonía *Pneumocytis carinni* (PCP).

En los Estados Unidos ha adoptado recientemente una nueva definición del SIDA que nos menciona que cuando un adulto o adolescente esta infectado por el virus del VIH y el recuento de LT-CD4 es menor de 200 mm^3 se establece que presenta la enfermedad.

TABLA 2. CLASIFICACION DE LA INFECCIÓN POR VIH

	CATEGORÍAS CLÍNICAS		
Nivel de células CD4	(A) asintomático	(B) Sintomático que no es (A) o (C)	(C) Condiciones Indicadoras de SIDA
(1) $\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
(2) $200-499/\text{mm}^3$	A2	B2	C2
(3) $< 200/\text{mm}^3$ recuento indicador de SIDA	A3	B3	C3

TABLA 2 Clasificación recuento de linfocitos (Inmunología Celular Y Molecular)

La clasificación hace énfasis en la importancia de la prueba del linfocito CD4 en el manejo clínico de las personas infectadas por el VIH, el sistema se basa en tres categorías de recuentos de los CD4 y tres categorías clínicas que dan una matriz de 9 categorías exclusivas. 3,20

CATEGORÍA A: Cuando se ha demostrado la presencia de infección por el VIH en un adulto o adolescente que presenta:

- ☆ Infección asintomático
- ☆ Linfadenopatía persistente generalizada
- ☆ Infección por VIH aguda con las alteraciones propias de este estado

CATEGORÍA B: Condiciones sintomáticas que se presentan en adulto o adolescente infectado con VIH y que no se incluyen en la categoría C ni en la A y que cumplen al menos con uno de los siguientes criterios

- ☆ Las condiciones que presentan son atribuidas a la infección por VIH y/o son indicadores de un defecto en la inmunidad mediada por células
- ☆ El especialista considera que las condiciones del paciente tienen un curso o comportamiento que es complicado por la infección por VIH como ejemplo tenemos a:
 - ✿ Endocarditis bacteriana, meningitis, neumonía o sepsis
 - ✿ Candidosis vulvovaginal; persistente (>1mes de duración)
 - ✿ Candidosis orofaríngea
 - ✿ Displasia cervical severa o carcinoma
 - ✿ Síntomas constitucionales tales como fiebre (38° C) o diarrea por más de un mes
 - ✿ Leucoplasia pilosa
 - ✿ Herpes zoster, dos episodios distintos
 - ✿ Púrpura trombocitopénica idiopática
 - ✿ Listeriosis
 - ✿ Tuberculosis por *Mycobacterium*, pulmonar
 - ✿ Nocardiosis
 - ✿ Enfermedad pélvica inflamatoria
 - ✿ Neuropatía periférica

CATEGORÍA C. Es cualquier condición presente de acuerdo a la definición de SIDA realizada en 1987 que afecta a un adulto o adolescente, las condiciones en la categoría clínica están fuertemente asociadas con inmunodeficiencia severa, se presentan frecuentemente en individuos infectados con VIH, estos individuos deberán de ser clasificados de acuerdo al más bajo recuento de LT-CD4 que hayan presentado y a la condición clínica más severa indiferente del estado clínico

actual.

La definición que se adoptó para el SIDA en 1992 incluye a todos los adultos y adolescentes con infección por VIH que tienen una evidencia de laboratorio de inmunosupresión severa es decir un recuento de LT-CD4 menor de 200/ mm³ o un porcentaje de LT-CD4 menor de 14% si es que no es posible el recuento absoluto.

Presentando los siguientes signos:

- ✳ Candidosis: esofágica, traqueal, bronquial
- ✳ Coccidioidomicosis extrapulmonar
- ✳ Criptococosis extrapulmonar
- ✳ Cáncer cervical invasor
- ✳ Criptosporidiosis, intestinal crónica (> 1 mes)
- ✳ Retinitis por CMV
- ✳ Encefalopatía por VIH
- ✳ Herpes simple con úlcera mucocutánea >a 1 mes, con bronquitis, neumonía
- ✳ Histoplasmosis diseminada extrapulmonar
- ✳ Isosporiasis crónica >1 mes
- ✳ Sarcoma de Kaposi
- ✳ Linfoma de Burkitt, inmunoblástico primario del cerebro 4
- ✳ Micobacterias, otras especies diseminadas o extrapulmonares
- ✳ Neumonía por *Pneumocystis carinii*
- ✳ Neumonía recurrente > o igual de dos episodios en un año
- ✳ Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- ✳ Bacteremia por salmonella recurrente
- ✳ Toxoplasmosis cerebral
- ✳ Síndrome de emaciación por VIH (desgaste o pérdida correspondiente a más del 10% del peso corporal músculo y grasa)¹³

INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO DETECCIÓN DEL VIH.

No hay ninguna manifestación clínica que caracterice a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana VIH-1 o el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), aunque la presencia de algunas de ellas pueda dar indicios de la presencia de la infección, no es posible establecer un diagnóstico clínico de la enfermedad, por lo que éste sólo se puede establecer de un modo definitivo por técnicas de laboratorio. Por medio de ellas es posible detectar al propio virus o algunos de sus componentes, como proteínas y ácidos nucleicos (métodos directos, ya sea mediante cultivo vírico, detección de antígeno viral o la amplificación de una parte del material genético del virus, por ejemplo por reacción en cadena de polimerasa PCR, ADN ramificado DNA, etcétera.^{7,10,19}

La mayoría de las técnicas empleadas se basan en el enzimoimmunoanálisis (ELISA o EIA) para las pruebas de escrutinio o en los inmunoblots (Western blot) para las pruebas de confirmación

Para poder tener un buen diagnóstico de la infección por el VIH el médico se basa en las pruebas que detectan anticuerpos contra el VIH, este tipo de pruebas se clasifican en:

- ◆ Pruebas iniciales de detección o tamizaje
- ◆ Pruebas suplementarias o confirmatorias.

Las pruebas de tamizaje son las de ELISA (Ensayo de Inmunoabsorbentes Ligados a Enzima), EIA (Ensayo innumoenzimático), aglutinación y las pruebas rápidas con formato inmunoblot por métodos no invasores; entre las pruebas suplementarias tenemos inmunolectrotransferencia o Western blot.

El diagnóstico de la infección por VIH se basa en las pruebas que detectan anticuerpos contra el VIH. Estas pruebas se clasifican en: pruebas iniciales de detección o tamizaje y pruebas suplementarias o confirmatorias.^{11,12,13}

La metodología EIA valora anticuerpos específicos según el antígeno que se emplee, produciéndose una reacción antígeno-anticuerpo. Al final de la reacción, se obtiene una solución de color que se mide con un espectrofotómetro, cuya intensidad está en relación directa con la cantidad de anticuerpos en la muestra de suero del donador de sangre o del paciente.

La comercialización de las técnicas EIA para la detección de anticuerpos anti-VIH arranca en 1985 y en la actualidad se usan de un modo rutinario en los laboratorios de análisis clínicos y en los bancos de sangre o centros de transfusión de casi todos los países desarrollados del mundo. En los diferentes métodos, el antígeno puede proceder del lisado viral de un cultivo (los primeros EIA disponibles de 1ª generación) o bien proteínas recombinantes o péptidos sintéticos de 10 a 50 aminoácidos específicos del VIH (EIA de 2ª y de 3ª generación). Según su diseño para reconocer la presencia de anticuerpos, se habla fundamentalmente de cuatro tipos de EIA diferentes: indirecto, competitivo, tipo sándwich y de captura. Más recientemente se han desarrollado técnicas duales que permiten la detección simultánea de antígeno y de anticuerpos frente al VIH-1 y al VIH-2.

Las técnicas EIA, por lo general son muy sensibles, detectan mínimas cantidades de anticuerpos, por lo que pequeñas interferencias de sustancias similares podrían conducir a un resultado positivo falso. En contraposición y en la actualidad también son técnicas muy específicas, pero en la práctica se debe utilizar al menos otra técnica EIA para reafirmar la positividad, de ser posible con un diseño de reconocimiento de anticuerpo diferente; cuando la positividad se repite con un segundo EIA se confirma con técnicas de alta especificidad, como el Western Blot. Además, se suele solicitar una segunda muestra del paciente para evitar posibles

equivocaciones en la manipulación de los sueros, con lo que la probabilidad de emitir resultados erróneos queda muy reducida. A pesar de todo, hay descritas posibles causas de resultados falsos positivos y falsos negativos.¹²

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda tres estrategias para la determinación de Anticuerpos Anti VIH-1/VIH-2, en los casos de resultados Reactivos (TABLA 3). Estas estrategias son:^{7,19}

TABLA 3. ESTRATEGIAS PARA DETERMINACION DE ANTICUERPOS

Estrategia I	Ensayo innumoenzimático (EIA), más método rápido
Estrategia II:	Realizar estrategia I más un segundo EIA con nueva muestra.
Estrategia III:	Realizar estrategia I más estrategia II más un tercer ensayo con método con diferente principio.

Hay casos en los que podremos encontrar como falsos positivos en la prueba de ELISA y estos son cuando tenemos las siguientes enfermedades:

- Enfermedades autoinmunes
- Mieloma múltiple
- Cirrosis biliar primaria
- Hepatitis alcohólica
- Vacunación reciente contra influenza
- Transferencia pasiva de anticuerpos
- Pruebas para sífilis positivas (VDRL o RPR)

Falsos negativos en la prueba de ELISA



- Periodo de ventana (2 a 4 meses después de la infección)
- Tratamiento inmunosupresor
- Transfusión masiva
- Trasplante de médula ósea
- Presencia de polvo de guantes de laboratorio

Prueba confirmatoria (WESTERN BLOT VIH 1).

Las pruebas de confirmación tienen como objetivo verificar que los resultados obtenidos con las pruebas de escrutinio sean correctos.

La prueba de electroinmunotransferencia (Western Blot) es la principal prueba confirmatoria de la actualidad. Básicamente consiste en la separación de las proteínas (antígenos virales) obtenidos del cultivo del virus del VIH 1 lisados y purificados por centrifugación. La proteína viral así obtenida se coloca en un gel de poliacrilamida en forma de láminas delgadas y luego se efectúa una electroforesis, con lo que las proteínas de menor peso molecular (p17, p24) emigran más lejos en el gel, mientras que las de mayor peso molecular se mantienen cerca de su lugar de depósito. Después se transfieren a una tira de nitrocelulosa y se cortan en tiras de 3 a 5 mm de ancho.

Posteriormente, la prueba se basa en un ensayo inmunoenzimático indirecto, sobre la tira de nitrocelulosa que contiene todas las proteínas constituyentes del virus VIH 1 y un control interno Anti IgG. Éstas son las tiras que se exponen al suero del paciente, después de una incubación se lavan y se vuelven a incubar con una IgG antihumana marcada con una enzima (conjugado), se lavan y posteriormente con la exposición de un revelador enzimático (sustrato de la enzima o cromógeno) producirá una banda coloreada (azul-violeta).



La banda de control interno se encuentra junto al extremo no numerado de la tira y permite validar la adición de la muestra y de los reactivos así como un buen desarrollo del método. Se debe observar cuidadosamente las tiras, ya que pueden contener un número variable de bandas; por lo tanto, debe compararse cada tira problema simultáneamente con el corrimiento de un suero control NEGATIVO y un suero control POSITIVO.

Existen diferentes criterios de interpretación del Western Blot del VIH 1 para considerarlo como positivo (Tabla 4 y 5).

TABLA 4 CRITERIO DE INTERPRETACIÓN DE WB

<i>ORGANIZACIÓN</i>	<i>CRITERIO</i>
ASTPHLD/CDC	Cualquiera par: p24, gp 41 ó gp120/160
FDA	Presencia de: p24, p31 y gp41 ó Gp120/160 Standarización Serología
Consortio de Retrovirus (CRSS)	Al menos dos bandas: p24 ó p31 y gp41 o gp 120/160
American Red Croos	Tres bandas, una de cada producto. Del genoma env, gag y pol

TABLA 5 PRINCIPALES BANDA DE WESTERN BLOT Y SU POSICIÓN CORRESPONDIENTE A LAS MASAS MOLARES DE LAS PROTEÍNAS VIRALES.

<i>DENOMINACIÓN</i>	<i>GEN</i>	<i>NATURALEZA</i>	<i>WESTERN BLOT</i>
GP 160	ENV	Glicoproteína precursora de la GP 110/120 y de la GP 41	Banda nítida
GP 110/120	ENV	Glicoproteína de envoltura	Banda de bordes difusos.
P68	POL	Transcriptasa inversa.	Banda nítida.
P55	GAG	Precursora de las proteínas internas	Banda doble.
P52	POL	Transcriptasa inversa.	Banda nítida.
GP 41	ENV	Glicoproteína transmembranaria.	Banda difusa.
P 40	GAG	Precursora de proteínas internas.	Banda nítida.
P 24/25	GAG	Proteína interna.	Banda nítida.
P 18	GAG	Proteína interna	A veces banda doble.

INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA DE CONFIRMACIÓN WESTERN BLOT VIH 1

El nuevo perfil de interpretación del HIV 1 por el grupo de estudio del consejo de Europa y la OMS. Considera sumamente importante ayudarse del control positivo para identificar los anticuerpos revelados (Tabla 6)

Tabla 6 Interpretación de las bandas de Wb.

<i>INTERPRETACIÓN</i>	<i>PERFIL</i>
POSITIVO	2 ENV + GAG + POL
INDETERMINADO	1 ENV + GAG + POL GAG + POL GAG POL
NEGATIVO	Ninguna banda Bandas no significativas

La calificación de indeterminado puede hacer sospechar una de las alternativas siguientes:

- Seroconversión reciente (Repetir en 3 meses.)
- VIH 2 Reacción cruzada con otros retrovirus.

Para que una persona se considere como positivo es necesario que presente:

- Dos resultados positivos de prueba de tamizaje de anticuerpos (Elisa aglutinación o pruebas rápidas) y la prueba suplementaria (Wb) positiva, incluyendo a pacientes asintomático a un en ausencia de factores de riesgo.



Se considerará como persona infectada por el VIH o seropositiva aquella que presente:

- Dos resultados positivos de pruebas de tamizaje de anticuerpos en un paciente con cuadro clínico sugestivo de infección por VIH (ver adelante). En esta situación NO es indispensable confirmar con WB.
- alguna prueba suplementaria positiva que determine la presencia del virus o de algún componente del mismo (cultivo de virus, determinación de antígeno, reacción de la polimerasa en cadena (PCR)).

Se considera negativo un resultado cuando:

- Solo una de las pruebas de tamizaje de anticuerpos resulto positiva
- En los resultados de las pruebas suplementarias son negativas

Cuando se presentan dos resultados de pruebas de tamizaje positivos pero con WB indeterminado deberá de considerarse posiblemente infectado y así se le tendrá que informar al paciente, y recomendándole que se tendrá que repetir el diagnóstico de laboratorio tres meses después para así poder descartar el virus o en su defecto confirmar dicha prueba.

En el caso de que el resultado del WB sea positivo, se considerará infectado por el VIH, así también si el resultado del WB es negativo o vuelve a dar indeterminado, deberá de considerarse como No infectado por el VIH.

Los seguimientos serológicos se recomiendan en las siguientes situaciones consideradas como exposiciones de riesgo. En estos casos se recomienda realizar una prueba inicial basal y un seguimiento a los 3 y 6 meses.

- a) En trabajadores de la salud con exposición a sangre o líquidos potencialmente infectantes de una persona infectada por VIH, o cuando se desconozca su estado serológico.
- b) En compañeros sexuales de personas que viven con VIH/SIDA.

-
- c) En casos de violación.
 - d) En caso de resultados indeterminados o que existan dudas sobre el estado de infección por VIH.
 - e) En hijos de madres infectadas por VIH, menores de 2 años.

Cuando los casos sean negativos lo que se necesita hacer es enfatizar y hacer conciencia en las medidas de prevención.

VI. MANIFESTACIONES DEL SIDA

En el SIDA se puede ver diversos cuadros con manifestaciones a nivel de cabeza y cuello, a nivel de oídos podemos encontrar otitis externa y media, pérdida de la audición, obstrucción nasal por rinitis alérgica o por tumores; Las sinusitis son frecuentes y de etiología semejante a los pacientes inmunocompetentes, la prevalencia de manifestaciones oculares las que podemos encontrar alteraciones microvasculares retinianas no infecciosas. Incluyen exudados algodonosos, hemorragias intrarretinianas;^{5,6} Infecciones oportunistas oculares: patógenos de segmento anterior y anexos oculares, patógenos de retina y coroides.^{5,6} neurooftalmológicas parálisis de nervios craneales, defectos del campo visual, anomalías pupilares, neuritis óptica, papiledema y atrofia óptica primaria y secundaria, neoplasias: sarcoma de *Kaposi*, linfoma y carcinoma de células escamosas⁷. Hipertrofia adenoidea en adultos nos debería hacer sospechar de SIDA. Es frecuente ver candidosis bucal que se presenta como lesiones pseudomembranosas, eritematosas, hiperplásicas o queilitis angular, y candida faríngea, laríngea y esofágica que se presenta como disfonía, odinofagia o disfagia^{7,8,19}. En la piel podemos encontrar diferentes lesiones en la cual nos dan una sospecha de que estos pacientes tiene VIH como son: Exantema por síndrome retroviral agudo,^{2,3,7,8} onicomicosis subungueal proximal, úlceras herpéticas crónicas, leucoplasia vellosa bucal, sarcoma de Kaposi, foliculitis eosinofílica, moluscos múltiples faciales (en adultos)¹²

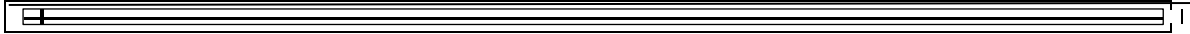
En el sistema digestivo podemos observar las úlceras en la cavidad bucal son frecuentes que se observen por estos pacientes siendo las más frecuentes las causadas por el virus del herpes simple, úlceras aftosas, infecciones por el virus del papiloma humano y las leucoplasias vellosas, de igual manera los tumores en la cavidad bucal son frecuentes debido al sarcoma de Kaposi o Linfoma No Hodgkin.

Las glándulas salivales pueden desarrollar: xerostomía, parotiditis, adenopatías intraparotídea y quistes linfoepiteliales, estos últimos son asociados a los cuadros de adenopatías generalizadas persistentes y que no requieren tratamiento específico. Encontramos infecciones del tracto gastroesofágico. La esofagitis en el paciente con SIDA se presenta clínicamente por ardor y dolor retroesternal acompañados o no de disfagia. Se acompañan de candidosis bucal. Etiológicamente puede corresponder a una infección por *Candida albicans*, *Herpes simple* o *Citomegalovirus* (CMV). El tratamiento es médico. Infecciones del intestino delgado y colon, el paciente tiene cuadros de diarreas con o sin malabsorción. Este síntoma, es junto con la candidosis bucal el más constante a lo largo de toda la evolución de la enfermedad. Los patógenos intestinales más frecuentes son: Virus: *Citomegalovirus* (CMV). Parásitos: *Cryptosporidium sp*, *Isospora belli*, *Entamoeba histolítica*, *Giardia lamblia*. Bacterias: *Salmonella sp*, *Shigella*, *Campylobacter sp* y *Mycobacterium avium*.¹⁸

A nivel cervical es frecuente encontrar adenopatías por el complejo asociado a SIDA por infecciones bacterianas, infecciones por micobacterias, linfomas o sarcoma de Kaposi con compromiso ganglionar.

VI. MANIFESTACIONES DEL SIDA

En el SIDA se puede ver diversos cuadros con manifestaciones a nivel de cabeza y cuello, a nivel de oídos podemos encontrar otitis externa y media, pérdida de la audición, obstrucción nasal por rinitis alérgica o por tumores; Las sinusitis son frecuentes y de etiología semejante a los pacientes inmunocompetentes, la prevalencia de manifestaciones oculares las que podemos encontrar alteraciones microvasculares retinianas no infecciosas. Incluyen exudados algodonosos, hemorragias intrarretinianas;^{5,6} Infecciones oportunistas oculares: patógenos de segmento anterior y anexos oculares, patógenos de retina y coroides.^{5,6} neurooftalmológicas parálisis de nervios craneales, defectos del campo visual, anomalías pupilares, neuritis óptica, papiledema y atrofia óptica primaria y secundaria, neoplasias: sarcoma de *Kaposi*, linfoma y carcinoma de células escamosas⁷. Hipertrofia adenoidea en adultos nos debería hacer sospechar de SIDA. Es frecuente ver candidosis bucal que se presenta como lesiones pseudomembranosas, eritematosas, hiperplásicas o queilitis angular, y candida faríngea, laríngea y esofágica que se presenta como disfonía, odinofagia o disfagia^{7,8,19}. En la piel podemos encontrar diferentes lesiones en la cual nos dan una sospecha de que estos pacientes tiene VIH como son: Exantema por síndrome retroviral agudo,^{2,3,7,8} onicomicosis subungueal proximal, úlceras herpéticas crónicas, leucoplasia vellosa bucal, sarcoma de Kaposi, foliculitis eosinofílica, moluscos múltiples faciales (en adultos)¹²



VII. MANIFESTACIONES BUCALES

CANDIDOSIS ERITEMATOSA

Esta es una lesión roja "plana" que puede aparecer en cualquier lugar de la cavidad bucal, pero la mayoría de las veces se presenta en la superficie dorsal de la lengua y/o el paladar; la lesión se parece a una quemadura y a lesiones traumáticas del paladar posterior y anterior. Esta es una manifestación temprana de disfunción inmunológica, y es la menos diagnosticada entre las personas con el

HIV, es sintomática y su principal manifestación es una sensación de ardor o quemazón usualmente asociada con la ingesta de alimentos salados o condimentados, su tratamiento es a base de antimicóticos tópicos.

CANDIDOSIS SEUDOMEMBRANOSA

Las lesiones bucales de la candidosis pseudomembranosa se manifiestan como placas blancas, blandas o gelatinosas, adheridas a la mucosa bucal y que cuando se desprenden dejan un área eritematosa, en erosión o ulceración lo cual puede causar dolor de garganta, disfagia, náuseas y pérdida del apetito. Las placas se componen de hongos, restos queratósicos, células inflamatorias, células epiteliales descamadas, bacterias y fibrina.

Aunque estas lesiones pueden presentarse en cualquier sitio de la cavidad bucal, tiene predilección por la mucosa bucal, los pliegues mucobucuales, los labios, el paladar, la bucofaringea y los bordes laterales de la lengua esta lesión se puede complicar debido a la xerostomía que presentan algunas veces los pacientes inmunosuprimidos; es por ello que para poder establecer un diagnóstico de la candidosis orofaríngea o mucocutánea suele ser suficiente la observación clínica, pero en ocasiones se precisa la confirmación, para lo cual las lesiones deben ser raspadas o biopsiadas y dichas pruebas de laboratorio lo que se requiere es la extirpación de una parte de la placa candidosica, la cual se extiende sobre un portaobjetos, se macera con hidróxido de potasio al 20% y después se examina en un microscopio para observar si existen hifas típicas. Los cultivos para la identificación del hongo se realizan en diferentes medios que incluyen el caldo sabouraud, agar sangre y agar harina de maíz.

La infección por *Candida* tendrá su diagnóstico diferencial como destacan las: quemaduras químicas, úlceras traumáticas, parches sifilíticos, leucoplasia y otras lesiones queratósicas blancas.

QUEILITIS O ESTOMATITIS ANGULAR

Es una lesión común en las personas con el VIH pero puede ocurrir en aquellas personas no infectadas, esta no es diagnóstica del SIDA, aparece como quebraduras o fisuras radiales en los bordes de la boca y pueden estar o no acompañadas de candidosis dentro de la cavidad bucal.

LEUCOPLASIA VELLOSA /PILOSA

Es una lesión blanca que se presenta en los bordes laterales de la lengua y que se asocia al virus de *Epstein Barr*, esta lesión no puede ser removida mecánicamente lo cual ayuda a diferenciarla de la candidosis y por lo general esta lesión no requiere tratamiento.

GINGIVITIS ASOCIADA AL VIH O GINGIVITIS LINEAR O ERITEMA GINGIVAL LINEAR.

Se caracteriza por una banda eritematosa en todo el trayecto de la encía marginal de 2 a 4 mm de ancho, especialmente por vestibular con leve dolor y fácilmente sangrante. También se describe el eritema difuso y punteado. El punteado gingival puede involucrar por completo a la encía adherida. Esta gingivitis es una precursora de la periodontitis.^{8,11}

GINGIVITIS NECROSANTES ASOCIADA AL VIH

Se caracteriza por encías hiperémicas, hemorragias espontáneas, dolores agudos, rápida progresión de la enfermedad y úlceras en estadios necróticos^{8,11}. Esta condición está asociada a una supresión severa del sistema inmune, con recuento celular de CD4 por debajo de 100 células/mm³ y puede ser precursora de la periodontitis ulcerativa necrosante.^{8,11}

PERIODONTITIS ASOCIADA AL VIH

Tiene todas las características de la gingivitis, aunque es más frecuente el eritema difuso que el punteado, además de graves manifestaciones de dolor profundo,

sangramiento gingival, necrosis de los tejidos blandos y destrucción rápida de la unión periodontal, puede haber exposición del hueso subyacente. La movilidad dentaria puede ser profunda con riesgo de pérdida de los dientes. En los pacientes portadores de VIH/SIDA se pueden observar otras infecciones bacterianas que involucran a la boca, pero por no ser de las manifestaciones más frecuentes no las desarrollaremos.^{8,11}

SARCOMA DE KAPOSI (SK)

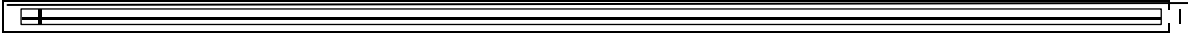
Es el tumor más comúnmente asociado con esta enfermedad; el SK intraoral puede ser una de las manifestaciones iniciales, la apariencia de estas lesiones pueden variar desde plana a elevada y de rojo a púrpura, su ubicación es en cualquier lugar de la cavidad bucal.¹⁹

ÚLCERAS POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE (HSV)

Este virus afecta a labios y a la mucosa intraoral en aproximadamente 10 a 25% de las personas con SIDA, se encuentra en tejidos queratinizados como son el paladar anterior y tejido gingival.^{8,19}

XEROSTOMIA

Los pacientes con VIH es muy común que tengan este tipo de molestia, esto puede deberse a problemas en las glándulas salivales o a los medicamentos que son usados.^{18,22}



VIII. CONCLUSIONES

En este trabajo se trata de plantear la importancia que tienen nuestro sistema inmunitario ya que afronta muchos retos para generar respuestas protectoras eficaces contra los microorganismos patógenos. Y la importancia que tiene cada uno de los órganos de afrontar a dichas patologías como es el virus del VIH/SIDA que hoy en día es una enfermedad que mas jóvenes y amas de casa están padeciendo, sin importar muchas veces la información que tenemos del cuidado y el buen uso del condon.

Es por ello que nosotros como cirujanos dentistas al ver cualquier lesión que se haga sospechosa de VIH/SIDA la importancia de biopsiar y hacer una buena historia clínica y pedir estudios de laboratorio ya que es la única manera de poder diagnosticar dicha enfermedad.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas KA, Lichtman AH. Inmunología Celular Y Molecular. 5ª Edición, Edit. Elsevier
2. Douglas F. Paulsen. Histología Básica. Manual Moderno
3. Don w. Fawcett. Compendio de Histología. 1ª Edición, Edit. Mc. Graw Hill
4. Díaz Mediavilla J. Linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Edit. ARAN
5. https://www.ucursos.cl/medicina/2008/0/MMORFOC1/1/material_alumnos/objeto/17368
6. Alarcón Segovia D. El SIDA en México veinte años de la Epidemia, Primera edición, Edit. Cromocolor
7. Sanford JP, Sande MA. Guía terapéutica de la infección por el VIH Ediciones Diaz de Santos 1994/1995
8. La Salud Bucodental: Repercusión del VIH / SIDA en la práctica Odontológica. USA; 1995. p. 22-8.
9. <http://www.Wikipedia> la enciclopedia libre
10. Masci JR. Primary and Ambulatory Care of the HIV- Infected Adult. Edith Mosby Year Book. New Yrok, 1992, Páginas 40 – 58.
11. <http://www.Artículos Nacionales.htm>
12. <http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202006/vol6%202006/tema15.htm>.
13. <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/vih4.html>
14. <http://www.médicosecuador.com/revistadermatologica/vol3num2/manifestacionescutaneas.html>
15. <http://www.msd.com.mx/msdmexico/patients/sida/fases/definitorias.html>
16. http://www.mx/rm/num_antteriores/revmedica%20vol2_num2/articulos/met_detect_vih.html
17. http://www.msc.es/estadEstudios/ecie9mc/mu/mu4_4.htm
18. <http://www.onusida.org.co/glo3.htm>



19. http://www.senado.gob.mx/internacionales/content/sitios_interes/Sida.pdf
20. http://www.thebody.com/bp/sidaahora_nov02/cd4.html
21. <http://www.taringa.net/posts/info/809554/SIDA---Manifestaciones-Bucales.html>
- 22 Ceballos AS. Manifestaciones bucales del SIDA. Med Bucal 1983:101-19.
23. http://www.uv.mx/rm/num_anteriores/revmedica%20vol2_num2/articulos/met_ditect_vih.html
- 24.