

17 687

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE ODONTOLOGIA



MECANISMOS DE INMUNIDAD EN  
ENFERMEDADES VIRALES MAS  
FRECUENTES EN BOCA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANO DENTISTA  
P R E S E N T A :  
ALICIA DOLORES PEREZ RODRIGUEZ

Ciudad Universitaria, D. F.

México, 1982



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## I N D I C E.

Capítulo I	
ANTECEDENTES	1
CARACTERISTICAS DE LOS VIRUS	72
Capítulo II	
INTRODUCCION	79
Capítulo III	
OBJETIVOS INMEDIATOS Y MEDIATOS	83
Capítulo IV	
A) METODOLOGIA (aplicaciones en Odontología)	95
B) MECANISMOS DE INMUNIDAD PARA LAS ENFERMEDADES VIRALES	137
Capítulo V	
DETERMINACION DE SU TOXICIDAD	
A) ENDOGENA Y EXOGENA	149
B) RELACION HUESPED-PARASITO	151
RESULTADOS Y DISCUSIONES	155
CONCLUSIONES	158
APENDICES	160
BIBLIOGRAFIA	
A) OBRAS CONSULTADAS	169
B) REVISTAS CONSULTADAS	172

## Capítulo 1

### ANTECEDENTES.

#### BIOLOGIA DEL SISTEMA INMUNE.

ORGANIZACION ANATOMICA.- Para llevarse a cabo las funciones de inmunidad, existe el sistema linforreticular. -- Comprende células que se encuentran en sangre, tejidos, timo, ganglios linfáticos y bazo (sistema de secreción interna), y en vías respiratorias, tubo digestivo y sistema genitourinario (sistema de secreción externa).

Estos tejidos contienen varios tipos celulares, y cada uno lleva a cabo una función diferente, directa o a través de la síntesis de productos celulares. El sistema puede quedar activado por distintas sustancias que son identificadas por el huésped como extrañas. Los estímulos pueden ser -- exógenos o endógenos.

Después de la activación inicial, se presenta una serie de fenómenos celulares y humorales, que comprenden las respuestas inmunes inespecíficas y específicas. Las respuestas inmunes inespecíficas consisten en fagocitosis y respuestas inflamatoria, y la respuesta inmune específica consiste en producir síntesis de productos celulares en forma específica, por grupos especializados de linfocitos, las configuraciones extrañas se llaman inmunógenos o antígenos.

El organismo puede utilizar, después del contacto con un ----

Agente extraño, diversos mecanismos efectores que incluyen - varios tipos celulares, varios productos sintetizados por -- estas células y varios factores séricos solubles. Entre los componentes celulares están los fagocitos mononucleares, gra- nulocitos, plaquetas y linfocitos. Todas estas células se o- riginan en células hematopoyéticas primitivas, multipotenciaa les. Situadas en médula ósea, hígado y saco vitelino del fe- to.

#### CELULAS FAGOCITARIAS.

La fagocitosis es parte de la respuesta inmune --- inespecífica y representa el contacto inicial del huésped -- con las sustancias extrañas. Estas células engullen y subs- traen al medio particulado o gotas de líquido. En el hombre, - la fagocitosis corre a cargo de los fagocitos mononucleares, los neutrófilos y en menor grado los eosinófilos.

FAGOCITOS MONONUCLEARES.- Este sistema de fagoci-- tos mononucleares esta formado por una gran grupo de células ampliamente distribuidas en todo el organismo, y que se en-- cargan de eliminar sustancias extrañas y restos recogidos - de sangre, linfa y tejidos. Los fagocitos mononucleares in-- cluyen tanto los monocitos de la sangre circulante como los macrófagos que existen en diversos tejidos del organismo.

Proviene de una célula primitiva de la médula ó-- sea aquí proliferan y pasan a la sangre tras de un período - de maduración que supone su transformación de monoblasto a :-

promocito y finalmente a monocito. Luego de una breve estancia en la sangre, los monocitos pasan al lugar donde habrán de actuar en los tejidos, y ahí siguen diferenciándose como macrófagos. La transición de monocitos a macrófago se acompaña además de cambios morfológicos, bioquímicos y funcionales. Durante la diferenciación, la célula se vuelve mayor, complicándose y multiplicándose los orgánulos intracelulares (aparato de Golgi, mitocondrias, lisosomas y gotas lípidas). La célula al madurar aumenta su riqueza de enzimas de lisosomas y de mitocondrias. Los macrófagos obtienen su energía del metabolismo aerobio y todas las demás células del sistema reticuloendotelial la obtienen de la glucólisis para fagocitar partículas.

Los macrófagos eliminan y destruyen muchas bacterias, células lesionadas o viejas, células neoplásicas, sustancias coloidales y macromoléculas.

Los monocitos circulantes son atraídos hacia la zona lesionada por diversos factores, procedentes algunos del sistema del complemento. Secretados otros por los linfocitos T. En el foco de la lesión, es posible que se diferencien para dar macrófagos, y pueden ser activados de distintas maneras, bien sea después de la endocitosis, -- por intervención de sustancias humorales que incluyen los anticuerpos, el complemento o ciertas sustancias producidas por los linfocitos. Una vez activadas, aumentan su ac-

tividad metabólica (macrófagos activados) y sus funciones. Se dice que además de papel de defensa y vigilancia, el sistema de los macrófagos intervienen en la identificación y modificación iniciales del antígeno.

NEUTROFILOS.- Los granulocitos circulantes comprenden tres variedades de células morfológicas distintas que intervienen en varias reacciones inmunológicas tisulares, se trata del neutrófilo el eosinófilo y basófilo.

Representan del 60 a 70 por 100 de los glóbulos blancos en la sangre periférica del hombre adulto. A diferencia de los macrófagos, el neutrófilo es una célula terminal de la serie de diferenciación mieloide y ya no se divide. Los neutrófilos se forman en la médula ósea a partir de una célula primitiva antigua común; después de una serie de divisiones, sufren una maduración: mieloblasto-promielocito-metamielocito-célula en banda-polimorfonuclear - maduro. Después de una estancia breve en la sangre los polimorfonucleares pasan a los tejidos, donde terminan su ciclo vital que sólo abarca unos cuantos días. Estas células que han pasado los tejidos ya no regresan a la sangre.

Al madurar las células, aparecen sucesivamente dos variedades distintas de gránulos; los gránulos primarios (azurófilos) y los gránulos secundarios o específicos. En la etapa intermedia de la maduración de los neutrófilos coexisten las dos poblaciones de gránulos. Al ir madurando

la célula, aumenta el número de gránulos secundarios que --  
llegan a predominar. Estos dos tipos de gránulos son de ---  
gran importancia para el desdoblamiento de las sustancias  
fagocitadas y la destrucción de los microorganismos.

EOSINOFILOS.- Representan de 1 a 3 por 100 de los  
leucocitos de la sangre circulante; se caracterizan por sus  
gránulos citoplásmicos grandes. Comparten muchas caracterísu  
ticas con el neutrófilo; provienen de una misma célula pri-  
mitiva, y su morfogénesis es similar. A diferencia de los -  
neutrófilos, los eosinófilos maduran en la médula ósea, an-  
tes de pasar a la circulación; en la circulación su vida -  
media es de 30 minutos; pero en los tejidos es de 12 días -  
lugar donde cumplen la mayor parte de sus funciones. No ---  
vuelven a la circulación desde los tejidos sino son eliminau  
dos por las superficies mucosas de las vías respiratorias y  
digestivas. Al madurar estas células, se observa una transiu  
ción de los gránulos primarios a grandes gránulos citoplás-  
micos con una subestructura de tipo cristalóide. Los gránu-  
los del eosinófilo no contienen lisozima y fagocitina, como  
el neutrófilo. Actualmente se demostró que los eosinófilos  
intervenían en reacciones de citotoxicidad debidas a anti--  
cuerpos, en la ingestión de complejos inmunes y una inter--  
vención para limitar las reacciones inflamatorias, oponien-  
dose a ciertos mediadores.

## MOVIMIENTOS CELULARES.

En los movimientos celulares, intervienen tres fenómenos: movilidad, locomoción y quimiotactismo. Los leucocitos polimorfonucleares responden a tres estímulos quimiotácticos diferentes, originados por el sistema del complemento y a factores bacterianos y producidos por linfocitos. Los neutrófilos intervienen en la producción de una sustancia llamada de reacción lenta, y se trata de un factor humoral que contiene un ácido graso y que puede originar la contracción del músculo liso. Otros productos de los granulocitos son las cininas, polipéptidos pequeños con propiedades vasomotoras; que son mediadores farmacológicos importantes de las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

## FAGOCITOSIS.

Mediante la fagocitosis, la célula ingiere una partícula. Se puede dividir en dos etapas: la fase de fijación y la fase de ingestión.

Durante la fase de fijación, se establece un sólido contacto con la partícula, esto obedece a propiedades de la partícula por fagocitar, falta de afinidad por el agua, tensión superficial. En otras ocasiones, la fijación requiere sobre la membrana plasmática del fagocito de dos tipos de receptores: ( 1 un receptor para el fragmento Fc. de una molécula de inmunoglobulina y 2) un receptor para el componente de

C3b del complemento.

Las bacterias que carecen de cápsulas son ingeridas rápidamente por los fagocitos, destruyéndolas; pero las que presentan cápsula, son difíciles de fagocitar y de destruir. Esta resistencia a la fagocitosis guarda relación con la capa protectora que posee la bacteria y puede sobrevivir dentro del huésped.

La etapa siguiente de la fagocitosis es la ingestión de la partícula. El fagocito forma una invaginación de la membrana plasmática, quedando la partícula dentro del citoplasma, en el interior de una vacuola (fagosoma) cuya pared está formada por membrana plasmática invertida.

Después de la aparición del fagosoma, la porción de membrana que rodea la partícula va separándose progresivamente de la superficie quedando en el interior de la célula, lo que se llama una vacuola fagocitaria. Los gránulos de los lisosomas del leucocito se aproximan al fagosoma, uniéndose las membranas que limitan ambos, hasta formarse un fagolisosoma. Los gránulos se rompen y liberan dentro de la vacuola las enzimas que contienen, cuyas enzimas entran entonces en contacto con la partícula ingerida, y este fenómeno se llama desgranulación.

Después de formarse la vacuola fagocítica, se inicia en la célula una serie de reacciones bioquímicas. Los ciclos metabólicos que intervienen de manera primaria son la --

vía de la glucólisis y el corto circuito del monofosfato de hexosa. Los macrófagos alveolares recurren al ciclo del ácido tricarbónico, del cual obtienen la mayor parte de su energía. La activación de estas vías reciben el nombre de crisis respiratoria y comprende: 1) un aumento de la glucólisis; 2) un aumento importante de la actividad de corto circuito del monofosfato de hexosa y 3) un incremento del consumo de oxígeno y de la producción de agua oxigenada y ácido láctico. Durante la crisis respiratoria, se acelera la reposición de RNA y de fosfolípidos.

Entre las enzimas que intervienen en el metabolismo de las células fagocitarias, destaca la oxidasa de NADPH, que puede cumplir dos funciones: 1) constituir una fuente de NADP cuya sustancia quizá constituya el factor limitante en la regulación de la actividad del corto circuito del MPH o 2) intervenir en la producción de agua oxigenada, componente esencial de las reacciones microbicidas. Otras enzimas son: la peroxidasa de glutatión que oxida el glutatión reducido, transformándolo en variedad oxidada en presencia de agua oxigenada.

La producción de agua oxigenada es más notoria en los neutrófilos que en los macrófagos tisulares o alveolares, y parece revestir una importancia especial en las funciones microbicidas de estos leucocitos.

La etapa siguiente de la fagocitosis consiste en ma

tar y destruir el microorganismo dentro de la célula fagocitaria. Los sistemas antimicrobianos se pueden clasificar en base a las necesidades de oxígeno que plantean, y a su vez pueden dividirse en función de que utilicen mieloperoxidasa o no. Un primer sistema formado por agua oxigenada, hialuro y mieloperoxidasa ejerce una actividad microbicida muy potente, y -- contribuye a la acción microbicida total de las células fagocitarias, fundamentalmente los neutrófilos. Este sistema parece incluir la formación de aldehidos y de hipoclorito, con la halogenación de proteínas bacterianas; el resultado sería la muerte del microorganismo.

Entre otros mecanismos antimicrobianos se encuentra un sistema ascarbato-peróxido, que podría funcionar sinérgicamente con la lisozima y podría resultar más potente en presencia de iones metabólicos como el cobalto y el cobre. La oxidación de ácidos aminados podría contribuir a aumentar la producción de agua oxigenada.

Los mecanismos que no dependen del oxígeno contribuyen seguramente a dotar las células fagocitarias de su poder letal, ya que la anaerobiosis no suprime totalmente la actividad microbiana.

#### LINFOCITOS Y CELULAS PLASMATICAS.

Las células linfoides del sistema inmunitario difieren de las células fagocitarias y de las células mediadoras, - por reaccionar de manera específica con los antígenos y de po

der sintetizar productos celulares específicos también. Estas células comprenden los linfocitos y las células plasmáticas.- Una vez sensibilizadas, se vuelven especializadas y se llaman inmunocitos, que son células de la serie linfoide capaces de reaccionar con el antígeno sintetizando productos celulares - específicos llamados anticuerpos, o dando lugar a un fenómeno debido a células del tipo de hipersensibilidad tardía.

Las células linfoides provienen de una célula primitiva pluripotencial que se encuentra en el saco vitelino, la médula ósea y el hígado del feto, y en la médula ósea del adulto. Estas células primitivas dan lugar a dos clases de células primitivas especializadas: 1) una célula hematopoyética primitiva especializada, de donde descienden los eritrocitos, granulocitos y megacariocitos, y 2) una célula linfoide primitiva especializada, precursora de todas las células de la serie linfoide.

El sistema linfoide comprende: 1) un componente central relacionado con la diferenciación de las células linfoides primitivas hasta linfocitos capaces de reaccionar con el antígeno, y 2) un componente periférico cuyas células pueden más tarde reaccionar con los antígenos. El sistema linfoide central comprende a su vez: 1) la médula ósea, 2) el timo y 3) un componente cuya identidad sólo se estableció con certeza en las aves (bolsa de Fabricio). El sistema linfoide peri-

férico comprende los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfoide intestinal.

Se encuentran en los tejidos linfoides periféricos dos variedades de linfocitos, que difieren en cuanto al lugar en donde ocurrió su diferenciación dentro del compartimiento linfoide central. La primera variedad que se desarrolla en el timo, da origen a linfocitos pequeños llamados T, los cuales intervienen en la identificación del antígeno durante -- las reacciones inmunes debidas a células, incluyendo la hipersensibilidad tardía. La segunda población de linfocitos -- pequeños proviene de células primitivas, y se trata principalmente de linfocitos pequeños llamados linfocitos B, células plasmáticas y sus descendentes, y provienen de la médula ósea.

Los linfocitos integran dos líneas de células inmunocompetentes, la primera relacionada con la inmunidad debidamente a células (linfocitos T), la segunda con la inmunidad humoral (linfocitos B). Si no son estimulados los linfocitos B no se dividen. Pero en respuesta a un estímulo, se transforman en células blásticas grandes, de metabolismo más rápido (linfocitos activos). Las células plasmáticas se caracterizan por un citoplasma rico en RNA y un núcleo en posición excéntrica, y en producto de la actividad de estas células es el conjunto de las inmunoglobulinas.

Los linfocitos T intervienen en fenómenos inmunes

debidos a células, del tipo de las reacciones injerto contra huésped, hipersensibilidad tardía y rechazo de tumores. Los linfocitos T no pueden originar células plasmáticas, sino células capaces de producir diversos factores que desencadenarán reacciones inflamatorias o lesiones debidas a células -- terminando finalmente en diversos fenómenos, entre los que -- están el factor inhibidor de la migración, una substancia -- quimiotáctica para las células mononucleares y los granulocitos, un factor citotóxico capaz de lesionar diversos tipos -- celulares, como el interferón, y otros factores cuyos papeles biológicos todavía no se establecen perfectamente. La intervención de estos factores se traduce por destrucción de -- la célula blanco extraña, o lesión y destrucción de células -- del huésped.

Después de la estimulación de los linfocitos B o -- de los linfocitos T, una nueva vía de diferenciación conduce a la aparición de una subpoblación integrada por las llamadas células de memoria. Si vuelven a entrar en contacto con inmunógenos específicos, estas células de memoria son capaces de proliferar y diferenciarse en líneas celulares que se relacionen con la inmunidad humoral o la inmunidad debida a células.

#### TEJIDO LINFOIDE PERIFERICO.

Las células linforreticulares se encuentran en las zonas del organismo más convenientes para responder a confi-

guraciones extrañas que pueden llegar al huésped en forma -- exógena o surgir en forma endógena. El tejido linfoide pre-- senta una disposición especial. Cuando la forma extraña es -- de origen endógeno, pasa a los linfáticos o a la sangre, don -- de pronto establece contacto con células efectoras inmunes.

El contacto de una configuración dada con un ele-- mento celular de tipo inmunológico parece producirse al azar. Dos características anatómicas aumentan las probabilidades -- de estos encuentros al azar. La primera es que ciertos ele-- mentos del sistema están en movimiento constante, y circulan una y otra vez (fagocitos y células linfoides). La segunda -- es que ciertos órganos, como ganglios linfáticos y bazo, pre -- sentan un conjunto de conductos por los cuales hay circula-- ción continua de sangre o linfa.

El sistema está muy bien organizado para llevar a cabo sus funciones de defensa, homeostasia y vigilancia, y son muy importantes cuatro tipos de tejidos linfáticos: 1) -- nódulos linfáticos; 2) ganglios linfáticos; 3) bazo, y 4) ti-- mo.

NODULOS LINFATICOS..- Constituyen un conjunto de -- elementos linfoides dispersos en los tejidos submucosos de -- vías respiratorias, tubo digestivo y vías genitourinarias. -- Alcanzan su desarrollo máximo en estructuras como las amígd<sup>u</sup> -- las y las placas de Peyer, conjunto de nódulos linfáticos en el tubo digestivo. Este tipo de tejido linfoide carece de --

cápsula de tejido conectivo, crecen después de la exposición a antígenos, y se cree que este desarrollo se relaciona con la exposición del huésped a los antígenos del medio.

Los nódulos linfáticos por contener elementos tanto fagocitarios como linfoides, pueden intervenir en la inmnidad específica y la inespecífica. En las células linfoides que revisten estos conductos, tienen lugar síntesis de inmunoglobulinas IgA secretorias. Estos órganos, contiguos con el exterior, elaboran una variedad secretoria de anticuerpos, y proveen al huésped con un producto celular muy bien adaptado a las funciones sobre las superficies corporales, y susceptibles de atacar los gérmenes patógenos en el ambiente exterior. Recientemente se vió que las células de estos nódulos sintetizan también globulinas IgE. Las globulinas IgA e IgE son productos celulares del sistema de secreción externa.

GANGLIOS LINFATICOS.- La linfa representa un conjunto de líquidos tisulares que fluyen en capilares especiales hasta pasar a una serie de vasos colectores mayores llamados linfáticos. Estos vasos desembocan en un conjunto de órganos, los ganglios linfáticos, a los que atraviesan. Durante su trayecto la linfa se enriquece progresivamente con linfocitos y cuando llega finalmente a la sangre por el conducto torácico, es muy distinta del líquido tisular que le dió origen. También llegan a la linfa, por vénulas poscapilares, linfocitos que forman parte del conjunto circulante.

El conjunto circulante comprende un grupo de linfocitos que se encuentran en sangre circulante, linfa y ganglios linfáticos, y que recorren un ciclo pasando de la sangre a la linfa y volviendo a la sangre. Esta recirculación de los linfocitos entre sangre y linfa los obliga a atravesar una formación anatómica especial del ganglio linfático que es la vena poscapilar. Estas vénulas, que se encuentran en la corteza de los ganglios linfáticos, se caracterizan por tener células endoteliales muy alargadas. El conjunto circulante de linfocitos pequeños está formado por células T, cuya vida es muy larga y que podrían representar células de memoria.

Los ganglios linfáticos son órganos ovalados repartidos en todo el cuerpo. Son atravesados por los linfocitos, portadores móviles de una información genética específica. Cuando se hipertrofian, los ganglios linfáticos se vuelven palpables, y son útiles para diagnosticar infección o tumor maligno. Los ganglios están formados por una región externa llamada corteza y una interna llamada médula. Están rodeados por una cápsula de tejido conectivo, de donde nacen tabiques o trabéculas. La cápsula representa una estructura de sostén a lo largo de la cuál corren vasos sanguíneos. En la periferia, el ganglio está formado por una gran cantidad de linfocitos, organizados en nódulos. En el centro de los nódulos existe grupos de células en división activa, los -

centros germinativos. Las zonas corticales profundas contienen las vénulas poscapilares, con sus células endoteliales -- cuboides características, a través de las cuales pasan los -- linfáticos al ir de la sangre a la linfa. Después de un estímulo por antígeno, hay síntesis de anticuerpos en las regiones medular y cortical externa del ganglio.

Los ganglios linfáticos cumplen dos funciones principales: En primer lugar, filtran las sustancias extrañas, -- al pasar la linfa por sus numerosos conductos; desaparecen -- así las partículas grandes, y algunos productos de desdoblamiento fagocitario que vuelven inmunogénicos. La segunda función es la circulación de linfocitos pertenecientes al conjunto linfoide central.

BAZO.- El bazo es el único tejido linfático especializado en la función de filtrar la sangre. Elimina los --- glóbulos viejos o gastados del sistema circulatorio, trans--- forma la hemoglobina en bilirrubina, y libera el hierro a la circulación para su nueva utilización. El bazo es un compo--- nente del sistema linfoide periférico, produce también linfocitos y células plasmáticas, e interviene en los fenómenos -- inmunológicos específicos. El bazo está rodeado por una cápsula de tejido conectivo, de donde nacen trabéculas que se -- dirigen hacia el interior. La región interna (pulpa) contiene dos tipos de tejidos: La pulpa blanca y la pulpa roja. La -- pulpa blanca contiene nódulos linfáticos, y es el foco prin---

principal de producción de linfocitos, en el bazo. Los folículos germinativos que se encuentran en esta región contienen linfocitos B. Las demás regiones contienen linfocitos T, hablando se de regiones dependientes del timo. La pulpa roja, que rodea la pulpa blanca, es muy rica en glóbulos rojos, lo que corresponde a la función de filtración. La sangre arterial entra al bazo por el hilio, y sigue las trabéculas hasta que las arterias pequeñas se rodean de placas o anillos de linfocitos (pulpa blanca). Luego emiten capilares que van a los nódulos linfáticos; entonces la sangre atraviesa la pulpa roja, que contiene elementos del sistema reticuloendotelial -- con gran actividad fagocitaria. El bazo puede responder a -- los estímulos antigénicos.

TIMO.- Tiene a su cargo el desarrollo de linfocitos relacionados con las respuestas inmunes debidas a células como linfocitos T o linfocitos procedentes del timo. Este órgano linfoide central se distingue de los demás tejidos linfoides, por lejos de quedar expuesto a los antígenos, está protegido contra ellos; se encuentran más mitosis en el timo que en cualquier tejido linfático.

El timo está formado por dos lóbulos, rodeados por una delgada cápsula de tejido conectivo. La cápsula penetra dentro de la substancia de la glándula, formando tabiques -- que dividen los lóbulos en lobulillos. Las porciones periféricas del lóbulo o corteza muestran un gran infiltrado linfo

citario. Las zonas más centrales o médula contienen menos linfocitos, pero más elementos epiteliales. Se cree que el timo tiene dos funciones principales: Producción de linfocitos dentro de la corteza, y síntesis por elementos epiteliales de la glándula de una o varias sustancias humorales. Estas substancias humorales podrían iniciar directamente la diferenciación de los linfocitos dentro del timo, o regular su diferencia---ción en tejidos periféricos.

El timo está formado por dos variedades tisulares:- Tejido linfoide y tejido epitelial. Las células linfoides son de origen mesenquimatoso, y las células epiteliales de origen endodérmico. Inicialmente el timo se desarrolla como un epitelio continuo de células procedentes de las bolsas faríngeas - tercera y cuarta.

El timo pesa de 10 a 15 gramos al nacer, hasta un máximo de 30 a 40 gramos en el momento de la pubertad. Existe un desarrollo paralelo de este crecimiento y la aparición sucesiva de función de célula T y célula B durante la madura---ción. Después de la adolescencia, la glándula comienza a involucionar. El timo parece capaz de mantener un cierto nivel de linfopoyesis, a la vez que queda protegido contra los antígenos.

Se han atribuido dos funciones principales al timo:  
1) podría elaborar una hormona que aumentase la población de linfocitos periféricos y 2) podría actuar implantando directa

mente linfocitos en los tejidos linfoides periféricos.

#### DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNITARIO.

El desarrollo de la respuesta inmune puede considerarse como una serie de respuestas celulares de adaptación - a un ambiente inestable y a veces hostil. Se puede estudiar a varios niveles: La especie, el individuo o la célula.

Un ambiente hostil significa la supervivencia, por presión de selección, dentro de la especie. El microambiente que caracteriza a las células inmunológicas progenitoras no diferenciadas, representa un estímulo inductor dentro del individuo en desarrollo. Cuando las células se encuentran en un ambiente molecular rico en antígenos, se inicia una serie de fenómenos de proliferación y diferenciación que caracteriza la respuesta inmune, y desemboca en síntesis de sustancias celulares como anticuerpos o mediadores de la inmunidad de tipo celular. Las células de memoria pueden considerarse las formas mejor adaptadas al ambiente caracterizado por el antígeno. Además, la interacción entre macrófagos, linfocitos B y linfocitos T durante las respuestas inmunológicas -- plantea ciertas necesidades genéticas.

FILOGENIA DE LA INMUNIDAD INESPECIFICA.- A partir de las formas de vida que conocemos hoy, fué apareciendo -- una creciente complejidad del sistema inmune, desde la defensa primitiva por fagocitosis, hasta las respuestas humorales o de origen celular características de la inmunidad espe

cíficas.

Durante la evolución, la fagocitosis y la respuesta inflamatoria persistieron, pero fueron enriquecidos y amplificados por la aparición de nuevos componentes como la inmunidad específica y sistemas de amplificación biológica.

FILOGENIA DE LA INMUNIDAD ESPECIFICA.- En los seres primitivos se encuentra un anticuerpo primitivo de peso molecular elevado, y células capaces de mostrar inmunidad de origen celular. Durante la evolución, se fueron especializando células y estructuras de sostén para los tejidos linforreticulares. En la filogenia, el primer órgano que aparece es el timo y se deben considerar tejidos bajo el control del timo; -- los tejidos que secretan anticuerpos por la influencia son -- los tejidos independientes del timo.

En el hombre, la transferencia de anticuerpos tiene lugar fundamentalmente a través de la placenta, pero la leche materna sigue siendo una fuente de anticuerpos IgA para el recién nacido. Otras variedades propias del hombre son las inmunoglobulinas IgD, IgE, IgM, IgG.

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNITARIO EN EL INDIVIDUO EN CRECIMIENTO.

La maduración de la respuesta inmune en el hombre se inicia in utero entre el segundo y tercer mes del embarazo. Las células con funciones inmunológicas específicas e inespecíficas parecen tener un origen primitivo común. Estas variedades

des celulares parecen provenir de una población de células progenitoras, las células primitivas o hemocitoblastos, que se encuentran en los tejidos hematopoyéticos del embrión en desarrollo, como saco vitelino, hígado y médula ósea. Según el tipo de microambiente químico alrededor de las células, el desarrollo puede seguir dos vías: La hematopoyética y la linfopoyética.

En un microambiente químico donde hay proliferación y diferenciación de las células precursoras mieloides, eritroides y megacariocitos, los productos de estas líneas celulares son los elementos hematopoyéticos de sangre y tejidos periféricos; eritrocitos, granulocitos, plaquetas y monocitos. Otro conjunto de células progenitoras son las células precursoras linfoides, que pueden sufrir dos diferenciaciones distintas. En el primer caso, bajo la influencia del timo, y quizá dentro de la sustancia de la propia glándula, una pequeña población de linfocitos aprende a desempeñar las funciones de la inmunidad de origen celular. Si las células progenitoras se encuentran frente a otro tipo de microambiente químico, la diferenciación produce una población de linfocitos y células plasmáticas relacionadas con la inmunidad humoral o la síntesis de anticuerpos. Las deficiencias selectivas de los tejidos dependientes del timo se manifiestan en el hombre por infecciones diferentes (virus y hongos).

RELACIONES MATERNOFETALES. - En el hombre, la prin-

principal transferencia de anticuerpos se debe al paso de inmunoglobulinas IgE de la circulación materna a la fetal. Hay -- transporte activo de las inmunoglobulinas, por efecto de un receptor situado sobre el fragmento Fc de la molécula; de es ta manera, el feto recibe una amplia gama de anticuerpos pre viamente sintetizados por la madre, y que corresponden a la mayor parte de agentes infecciosos encontrados por ella. Si se estudian la cantidad y el tipo de globulinas gamma en la sangre del niño al nacer, se encuentran cifras de inmunoglobulinas similares a las maternas, con anticuerpos que corres ponden únicamente a la variedad IgG; prácticamente no hay -- globulinas IgA ni IgM en sangre del cordón, y esto se debe -- a que el feto suele estar protegido in utero contra los estí mulos antigénicos. Si ocurre contacto intrauterino con antígenos, a consecuencia de la inmunización o infección, el feto produce anticuerpos, principalmente del tipo IgM.

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNITARIO A NIVEL DEL ORGANISMO ENTERO..- La capacidad de responder a ciertos antígenos depende de la constitución genética del huésped, pero no se ha establecido la equivalencia exacta de ésta falta de -- respuesta en el hombre. En ciertos estados de deficiencia in munológica, el individuo es incapaz de responder a ciertos -- antígenos de tipo polisacárido.

#### ANTICUERPOS E INMUNOGLOBULINAS.

Las inmunoglobulinas integran un conjunto de pro--

teínas que se presentan como moléculas efectoras del segmento humoral de la inmunidad. Estas proteínas comparten similitudes antígenicas, estructurales y biológicas, pero presentan diferencias en composición primaria en ácidos animados - lo que permite que su función de anticuerpos y su actividad biológica resulten muy específicas y su papel en las defensas del organismo. El sistema inmunitario del hombre consiguió crear el tipo de especialización compleja en una variedad molecular única, que es la inmunoglobulina A secretoria. Las demás características de las otras variedades de inmunoglobulinas son igualmente notables.

En el hombre se conocen cinco clases diferentes de inmunoglobulinas, cada una con una estructura química especial y un papel biológico específico. Se designan con las letras G, A, M, D y E después de la abreviatura Ig, que indica su función de inmunoglobulina.

Las globulinas IgG son las más abundantes de todas las inmunoglobulinas; su concentración es alta, tanto fuera como dentro de los vasos; su vida media es relativamente larga; pueden atravesar la placenta y fijar el complemento. Esta clase de inmunoglobulina parece encargarse de la inmunidad contra muchos agentes infecciosos que se esparcen por vía sanguínea entre ellos bacterias, virus, parásitos y ciertos hongos. Además desempeñan funciones de anticuerpos en los tejidos. Existen receptores para la IgG sobre los monocitos.

tos del hombre, algunos linfocitos.

La IgA, es la inmunoglobulina sérica que ocupa el segundo lugar en cuanto a abundancia. Es producida en gran cantidad por los tejidos linfoides que revisten el tubo digestivo, vías respiratorias y genitourinarias. En éstas secreciones está combinada con una proteína llamada componente secretor, que parece proteger hasta cierto punto la molécula contra las enzimas proteolíticas que suelen encontrarse en esta zona. Las moléculas de IgA no activan el complemento por la vía clásica, pero pueden activarlo a través del sistema de la properdina. Aunque no atraviesa la placenta, contribuye a las defensas inmunitarias del recién nacido por su alta concentración en el calostro.

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

cuerpos IgG.

Las inmunoglobulinas IgD, se encuentran en la superficie de los linfocitos, sobre todo en el recién nacido, con una frecuencia mucho mayor que la esperada a partir de su concentración relativa en suero. Por lo tanto, actuará como receptor específico de superficie para el inicio de la respuesta inmune.

Los anticuerpos del grupo de la reagina, o sea, la IgE, son inmunoglobulinas muy escasas en el suero. Son capaces de fijarse a la piel humana donde inician ciertas fases de las reacciones alérgicas. Se produce sobre todo en las mucosas del tubo digestivo y de las vías respiratorias, y forman parte del sistema secretor externo de anticuerpos.

SUBCLASES.- Se distinguen cuatro subclases diferentes de la IgG, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Existen dos subclases de la IgA y otras dos de la IgD, o sea, IgA1 e IgA2; IgD1 e IgD2. Las diferencias antigénicas entre las subclases corresponden a diferencias importantes respecto a composición en ácidos aminados.

ESTRUCTURA EN CADENAS DE LA INMUNOGLOBULINA.- Cada molécula de inmunoglobulina posee dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas también. En una clase dada de inmunoglobulinas, se encuentra una cadena pesada de un tipo químico especial; ésta cadena pesada es responsable de las diferencias antigénicas de una clase a otra.

Cada tipo de cadena ligera puede estar unido a cualquier variedad de cadena pesada, o sea, en cada una de las cinco variedades de inmunoglobulina pueden encontrarse ambos tipos de cadenas ligeras.

Esta unidad estructural de cuatro cadenas es la forma en la cuál se presentan la IgG, IgD y la IgE. La unidad de cuatro cadenas se va repitiendo en las inmunoglobulinas de peso molecular más elevado, como son la IgA e IgM.

#### FUNCION DE ANTICUERPO

Un anticuerpo producido como respuesta a un cierto antígeno debe presentar una estructura distinta de la de un anticuerpo producido en respuesta a un antígeno diferente. Esta propiedad llamada especificidad, depende de la sucesión primaria de ácidos aminados en la molécula de anticuerpos. Cuando se reconstituye la molécula al quitar el agente dispersor, se vuelve a formar el anticuerpo, y otra vez es capaz de combinarse con el antígeno específico.

El foco de fijación de antígeno o foco activo de anticuerpo en la molécula de inmunoglobulina es aquella región que se combina con un antígeno específico. En esta región, la especificidad de anticuerpo depende del orden de ácidos aminados, que permiten la combinación con el antígeno apropiado. Las regiones variables del extremo aminado, en las cadenas ligeras y pesadas, forman el foco dotado de actividad de anticuerpo. La especificidad del anticuerpo depende de la

serie de ácidos aminados en estas regiones. En la IgG la IgD e IgE, existen dos focos de fijación de antígeno por molécula; en la IgM, hay diez focos de este tipo; en los dímeros de la IgA, existen cuatro focos de combinación.

FRAGMENTACION DE LAS INMUNOGLOBULINAS.- La papaína rompe las cadenas, obteniéndose tres fragmentos, uno de los cuales contiene la mayor parte de los determinantes antigénicos de la globulina IgG, llamado fragmento Fc; los otros dos conservan la capacidad de combinarse con los antigénicos, llamados Fragmentos Fab.

La pepsina actúa sobre la molécula de IgG desdoblando la cadena pesada, empezando por el extremo carboxílico y continuando hacia el puente disulfuro entre las cadenas. La hidrólisis por papaína produce anticuerpos univalentes que pueden combinarse con antígenos, pero ya no los precipitan. La hidrólisis por pepsina permite conseguir un fragmento que conserva dos focos de fijación del antígeno, y es capaz todavía de precipitar los antígenos.

Se utilizó la tripsina de dos maneras diferentes -- para la fragmentación de las inmunoglobulinas. Una digestión prolongada con tripsina rompe la cadena peptídica cerca de los ácidos aminados arginina y lisina, obteniéndose péptidos trípticos. Un período de digestión más breve de IgG con tripsina da lugar a fragmentos similares a los obtenidos con la hidrólisis por papaína.

## ANTIGENOS

Los antígenos son sustancias que tienen la capacidad de reaccionar con los productos de la respuesta inmune - específica, ya sea de los anticuerpos o los linfocitos T sensibilizados de manera específica.

Los antígenos se pueden dividir en exógenos y endógenos. Los antígenos exógenos son los que llegan al huésped desde el exterior bajo forma de microorganismos, pólenes, -- fármacos o contaminantes, los antígenos endógenos son los -- que se encuentran dentro del individuo, se dividen en xenógenos (heterólogos), autólogos o alógenos (homólogos).

Los antígenos xenógenos son los que se encuentran en una especie filogenéticamente distinta del huésped; también se llaman heterogenéticos y tienen importancia clínica, pues dan lugar a respuestas de anticuerpos que pueden aprovecharse para el diagnóstico de ciertas enfermedades.

Los antígenos alógenos son los determinantes antigénicos de origen genético que permiten distinguir un individuo de otro en una misma especie. En el hombre existen determinantes antigénicos de este tipo sobre glóbulos rojos y --- blancos, plaquetas, proteínas del suero y superficies de las células que forman los diversos tejidos del cuerpo.

## ACTIVIDAD DE COMPLEMENTO

El sistema del complemento comprende un amplio grupo de proteínas con acciones mutuas. Se sabe ahora que la se

rie del complemento comprende nueve entidades funcionales, u once proteínas separadas.

Existen por lo menos, dos reacciones biológicas -- complejas, que requieren complemento para su desarrollo. En ambos casos, la lesión tisular está ligada al inicio de una respuesta inflamatoria, que depende simultáneamente del complemento y de granulocitos neutrófilos.

#### PROTEINAS DE LA SERIE DEL COMPLEMENTO

Las proteínas del complemento se designan de la -- forma siguiente: Clq, Clr, Cls, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 y C9. Estos números no se relacionan con el orden en el cuál - intervienen, sino en el orden en que fueron descubiertos. La mayor parte de los componentes se presentan en bajísimas -- concentraciones séricas; pero varios de ellos pueden medirse en forma cuantitativa, específicamente Clq, C2, C3, C4 y C5, por análisis inmunoquímico. El primer componente comprende - tres subunidades proteínicas llamadas Clq, Clr y Cls, unidas por un ion calcio que actúa como enlace. Clq muestra afini-- dad por receptores de la cadena pesada de las globulinas IgG e IgM, y parece representar un factor de fijación para Cl, - que de esta forma se une a las membranas cubiertas de anti-- cuerpos. Clr, unido a Clq, actúa sobre Cls activándolo (trans\_ formación química de la enzima proesterasa formada por Cls - en esterasa activa). Cuando así ocurre, se dice que el com-- plejo Cl es activado; y merced a su actividad de esterasa, --

C1 activado puede actuar sobre C4 y C2 que son substratos. La interacción de C4 con C2 requiere la presencia de iones magnesio. La interacción de C1 activado con C4 y C2 da lugar a proteólisis, formándose a partir de C4 y C2, una molécula grande y una pequeña. La unión natural del fragmento mayor de C4 con el fragmento mayor de C2 da lugar al conjunto C42, que ejerce una actividad enzimática sobre el componente siguiente, C3, y su migración electroforética cambia al transformarse en proteína más ácida; por esta razón, C42 activado se llama convertasa de C3. El C3 activado puede quedar unido a la superficie celular o puede estar libre en la solución. La interacción -- inmediata con el componente siguiente C5, produce desdobra-- miento del mismo. Es probable, que varios de los cuatro componentes restantes sufran fragmentación o desplegamiento al ir progresando la interacción entre los integrantes de la serie del complemento. C5, C6 y C7 forman espontáneamente un complejo común en el suero.

#### SISTEMA ALTERNO DEL COMPLEMENTO

También se le llama vía de la properdina, y debe su nombre a que hay activación de C3 sin que se formen los componentes previos, C1, C4 o C2, y sin que intervengan inmunoglobulinas. Esta activación alterna de C3 puede tener como resultado la activación de los componentes finales de la serie C5, C6, C7, C8, C9, al igual que cuando hay activación de la serie clásica. Los componentes del sistema alterno del complemento

incluyen el magnesio, al factor A (C3 o C3b), el factor B -- (proactivador de C3), la properdina, el factor desencadenante, el factor D, y tal vez otros más. La properdina prolonga la vida media biológica del factor activador de C3, en caso de activación de la vía alterna del complemento (C3b Bb), En diversas enfermedades, disminuyen la cifras séricas de C3 y de los componentes de la vía alterna del complemento; además los pacientes que carecen por completo de los componentes -- iniciales de la serie del complemento quizá dependan de un -- buen funcionamiento de la vía alterna en cuestión para que -- pueda activarse el resto de la serie, de C3 a C9. No se sabe lo que inicia el funcionamiento de la vía alterna del comple -- mento y tampoco la importancia del fenómeno en las enfermeda -- des humanas.

#### PRODUCTOS BIOACTIVOS DE LA SERIE DEL COMPLEMENTO

C1,4.- La única actividad biológica adscrita a la interacción de los dos primeros componentes del complemento se relaciona con el virus herpes simple, sensibilizado por -- adición de anticuerpos IgM. La adición ulterior de C1 y C4 -- produce neutralización del virus. La adición de los dos com -- ponentes siguientes C2 y C3, no aumenta éste efecto neutrali -- zante.

C1,4,2.- En alguna etapa de la serie de interaccio -- nes entre los dos o tres primeros componentes podría produ -- cirse una substancia de tipo cinina; ésta daría lugar a con --

tracción del músculo liso y aumentaría la permeabilidad de los vasos; éste efecto no se modifica con antihistamínicos. Se piensa que este factor de tipo cinina podría ser un producto de desdoblamiento de C4, pero no se ha demostrado.

C3.- El producto de C3 debido a interacción con C142 activado representa una de las etapas de mayor economía del sistema del complemento. El fragmento mayor C3b, representa alrededor de 96 por 100 de la molécula inicial, y puede quedar unido a la membrana o puede quedar libre en la solución después de ser producido en un foco de la superficie celular. La presencia de C3b en la superficie de una célula, da lugar al fenómeno de adherencia inmune, en el cual cada célula se une con glóbulos rojos normales, observándose aglutinación. Los virus cubiertos de anticuerpos y complemento pueden unirse a plaquetas o glóbulos rojos, formándose agregados grandes que pueden ser eliminados por el sistema reticuloendotelial. El producto menor de desdoblamiento de C3 (C3a) posee dos actividades biológicas diferentes cuando menos; las cuales son de tipo anafilatoxina y de inducción del quimiotactismo para leucocitos. En el primer caso, el péptido ejerce tres efectos diferentes: contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular, y liberación de la histamina de las células cebadas. La otra actividad biológica supone atracción de granulocitos neutrófilos, sin componente direccional. La suma de estas dos actividades biológicas permite la acumula

ción de neutrófilos, con integridad vascular, o sea, la infla mación aguda. C3 puede ser separado de la molécula inicial -- por interacción sucesiva de la serie del complemento, o por - efectos artificiales.

C5.- Un producto de desdoblamiento de C5, llamado - C5a, tiene propiedades de anafilatoxina y un efecto quimiotác tico para granulocitos, éste péptido puede ser separado de C5 tras interacción de los cinco primeros componentes del comple mento, o por acción directa de tripsina, o de una enzima que se encuentra en gránulos lisosómicos de los leucocitos neutró filos. C5 interviene en ciertos sistemas fagocitarios. Respec to a lo anterior, el fenómeno significa que los neutrófilos, - después de salir de los vasos, poseen una enzima que al en--- trar en contacto con su substrato, puede dar lugar a un media dor capaz de multiplicar y acelerar la reacción inflamatoria.

C567 ACTIVADO.- Estos tres componentes forman un -- complejo natural y una vez activado por interacción con los - cuatro primeros componentes del complemento adquiere activi-- dad quimiotáctica para neutrófilos, y se le llaman complejo - trimolecular activado; tiene un peso molecular elevado y pro bablemente no puede abandonar muy rápido su lugar de produc-- ción por difusión. En cambio, si C567 activado se produce fue ra de los vasos, se puede establecer un gradiente de concen-- tración más estable, lo que significa una actividad biológica más duradera. Mediante un mecanismo, la interacción de la cé-

lula con C567 activado significa transformación de la proesterasa en variedad activa (esterasa).

C8, C9.- Si las interacciones finales tienen lugar cerca de una superficie celular, se produce un efecto citotóxico que puede relacionarse con alteraciones de la membrana - observables bajo el microscopio electrónico, por lo tanto, -- se pierde la integridad funcional de la célula y puede esca-- par su contenido, lo que significa daño irreversible.

#### INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO

Se conocen cuando menos tres inhibidores específi-- cos diferentes, que actúan sobre C1, C3 y C6. Tal vez existan en el suero otros varios inhibidores de los componentes del - complemento. El único inhibidor bien estudiado es el inhibi-- dor de esterasa C1, que interfiere en forma estequiométrica - con la actividad de esterasa propia de C1s. Estos inhibidores tienen una vida muy breve y son eliminados rápidamente de la circulación. Esta desaparición puede correr a cargo de dos - enzimas diferentes; la primera es la plasmina o fibrinolisi-- na, que destruye C567 activado por hidrólisis; C3a y C5a son destruidos por hidrólisis de una lisina o arginina del extremo C, por efecto de una enzima que existe en el plasma llamado inactivador de anafilatoxina.

#### DEFICIENCIAS DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Se pueden dividir en deficiencias congénitas y de-- ficiencias adquiridas de componentes del complemento o de --

inhibidores del complemento. En enfermedades por complejos - inmunes antígeno-anticuerpo, que caracterizan por un descenso de los primeros componentes del complemento (C1, C4, C2 y C3). Durante las fases de actividad del fenómeno patológico, disminuyen los componentes clásicos de la serie del complemento, los cuales tienden a normalizarse cuando cede la crisis. También disminuyen en las fases de gran actividad los componentes de la vía alterna del complemento, y este descenso podría representar la activación secundaria de los sistemas alternos, a consecuencia de liberación de C3B, producto de desdoblamiento de C3.

A la fecha, se conocen casos de falta completa de cada uno de los distintos componentes, con excepción de C9.- Estas enfermedades son raras. El padecimiento más frecuente es la falta de inhibidor de C1s, y le sigue en frecuencia la deficiencia de C2. Es común, una mayor sensibilidad a las infecciones bacterianas en los pacientes con deficiencias terminales del complemento (C3, C5, C6 y C8).

#### INMUNOFISIOLOGIA

La respuesta inmune específica se puede producir de dos maneras: 1) mediante exposición natural o inmunización del huésped por una configuración extraña (INMUNIZACION ACTIVA) o 2) recibiendo en forma pasiva anticuerpos preformados, linfocitos, o sus productos (INMUNIDAD PASIVA).

INMUNIDAD ACTIVA.- Exige la intervención del hués-

ped después de su contacto con el inmunógeno. Supone la proliferación y diferenciación de células inmunocompetentes dentro de los tejidos linforreticulares, resultando síntesis de anticuerpos, aparición de respuestas debidas a células, o ambas cosas. Esta inmunización sólo se inicia cierto tiempo - después de la aplicación del inmunógeno; es relativamente - más duradera; persiste meses o años y puede deberse al contacto con inmunógenos presentes en la naturaleza, o al empleo de vacunas.

INMUNIDAD PASIVA.- No hay intervención activa del huésped, sino transferencia a un huésped no inmunizado de - substancias procedentes de un huésped inmunizado activamente. En ésta inmunidad el efecto buscado se consigue de inmediato; pero como en general no hay estímulo para que se sigan produciendo dichas substancias, el efecto suele ser transitorio.

#### RESPUESTA DEL HUESPED: EVOLUCION DEL INMUNOGENO.

Las substancias extrañas pueden entrar al organismo en forma natural o artificial. Casi siempre, penetran por las vías respiratorias o el tubo digestivo, pero pueden ganar acceso al organismo a través de las superficies corporales, incluyendo mucosas y piel, o a través de la placenta.- La introducción artificial de una substancia extraña suele conseguirse por inyección o mediante intervención quirúrgica.

EVOLUCION METABOLICA.- Después de penetrar una -

substancia extraña al organismo se distinguen tres etapas de desaparición de esta substancia. La primera etapa comprende la EQUILIBRACION de la substancia extraña en los compartimientos intra y extravascular del conjunto plasmático de proteínas, mediante un fenómeno de difusión. La segunda etapa de la desaparición, llamada CATABOLISMO requiere de tres a siete días, y supone el desdoblamiento y la digestión progresivos de la substancia; por lo tanto la duración de esta fase depende tanto de la vida media biológica de la substancia como del poder enzimático del huésped respecto a una variedad especial de substancia. En la tercer etapa, se observa una desaparición rápida del inmunógeno, llamada ELIMINACION INMUNE. Esta etapa se debe a la intervención de anticuerpos de reciente síntesis, que combinan con el antígeno circulante, produciendo complejos antígeno-anticuerpo que son fagocitados y destruidos. Al final de la tercera etapa aparecen anticuerpos libres en el suero. La eliminación total del inmunógeno puede requerir semanas, meses o años, o incluso no producirse nunca, y en esta forma, la persistencia de una pequeña cantidad de inmunógeno puede brindar un estímulo continuo para las células que tienen a su cargo la respuesta inmune.

DISTRIBUCION DEL INMUNOGENO EN EL ORGANISMO.- Por vía intravenosa, el antígeno se sitúa inicialmente en los lugares ricos en células fagocitarias, como hígado, bazo, -

médula ósea, riñón y pulmón. Cuando penetra por otras vías, - la mayor parte de la substancia permanece en el foco de aplicación, o se sitúa en los ganglios linfáticos de la región.

DISTRIBUCION DEL INMUNOGENO EN LAS CELULAS.- La mayor parte de inmunógenos son captados fácilmente por fenómenos de endocitosis (fagocitosis o pinocitosis) que llevan a cabo las células del sistema mononuclear fagocítico en los órganos linfoides. En individuos que no hayan sido expuestos previamente a una substancia extraña, los macrófagos de los cordones medulares de los ganglios linfáticos y de la médula roja del bazo eliminan la mayor parte de la substancia, y en individuos previamente inmunizados, el inmunógeno se localiza en los macrófagos dendríticos de la corteza de los ganglios linfáticos.

#### FORMACION DE ANTICUERPOS

RESPUESTA PRIMARIA.- El primer contacto con el inmunógeno da lugar a una respuesta primaria. Inmediatamente después de la introducción del inmunógeno, el suero contiene muy pocos anticuerpos, o ninguno, y a este intervalo se le llama Período de Inducción o de Latencia. Durante este intervalo, - el inmunógeno es identificado como substancia extraña, es modificado y se envía a las células apropiadas, encargadas de producir anticuerpos, una señal cuya naturaleza se desconoce. En este período hay proliferación y diferenciación celular. - La duración del intervalo varía debido al poder inmunogénico,

la cantidad, la forma y la solubilidad de la substancia estimulante; la especie animal que recibe el producto; la vía utilizada para la inmunización y la sensibilidad del método de medición del anticuerpo recién formado.

Después de que aparecen los primeros anticuerpos, al final del período de inducción, existe un intervalo de biosíntesis activa de anticuerpos, que a su vez puede dividirse en tres etapas. En la primera, llamada Logarítmica, la concentración de anticuerpos aumenta en forma logarítmica durante cuatro a diez días. Desde el punto de vista celular el número de células plasmáticas diferenciadas aumenta al poco tiempo de la inmunización, pero la máxima síntesis celular de anticuerpos precede en varios días la máxima respuesta sérica de anticuerpos.

La cifra de anticuerpos circulantes que se consigue con una inmunización primaria refleja la diferencia que existe entre la rapidez de síntesis y de destrucción de los anticuerpos. Si la síntesis y la destrucción tienen igual rapidez, la concentración sérica de anticuerpos permanece constante. Esta segunda etapa de la respuesta es muy transitoria, y en ciertos casos se observa poco. La rapidez de síntesis de anticuerpos depende del número de células que los producen, cuyo número puede depender a su vez de las modalidades de inmunización. En cambio, la rapidez con que se catabolizan los anticuerpos refleja la vida media de la clase de inmunoglobulinas

involucradas.

Finalmente, se observa una etapa de declinación durante la cuál el catabolismo de los anticuerpos resulta mayor que su síntesis.

La respuesta primaria inicial se caracteriza por un predominio de anticuerpos IgM; la clase IgG de anticuerpos va apareciendo un poco más tarde. La producción de IgM suele ser transitoria, y a las dos semanas aparecen los anticuerpos IgG.

Los anticuerpos que se producen en las primeras etapas de la respuesta inmune suele ser de baja afinidad, y de ordinario la afinidad de los anticuerpos de aparición tardía es mucho mayor.

RESPUESTA SECUNDARIA. - En un segundo contacto con el mismo inmunógeno, se observa una respuesta notablemente más intensa, caracterizada por la rápida aparición de células inmunocompetentes y de anticuerpos. La segunda dosis de inmunógeno es muy pequeña, quizá no se produzca la respuesta inmune aumentada, tal vez porque la totalidad del inmunógeno se consume en la formación de complejos antígeno-anticuerpos y es fagocitado y desaparece por completo, de manera que las células productoras de anticuerpo ya no reciben estímulo. Pero si la dosis de inmunógeno es insuficiente para que la substancia restante pueda estimular el sistema inmunitario, se inicia una típica respuesta secundaria.

La respuesta secundaria se caracteriza por un período de latencia corto, una síntesis de anticuerpos más rápida y un valor más alto del máximo de anticuerpos, cuyo valor persiste por más tiempo. En el momento de la estimulación primaria, la célula precursora se divide y se diferencia dando cierto número de células formadoras de anticuerpos, las que producen inmunoglobulinas IgM o IgG. En este fenómeno, se produce también un pequeño número de células de memoria. Después del contacto secundario, los fenómenos de proliferación parecen similares cualitativamente, pero el número de células sensibles al antígeno resulta mucho mayor que el que se caracteriza en la respuesta primaria; el resultado es un conjunto más amplio de células formadoras de anticuerpos, con lo cual se sintetiza una mayor cantidad de dichos anticuerpos.

La dosis de inmunógeno que se requiere para ocasionar una respuesta secundaria es mucho menor que la requerida para la respuesta primaria. Esto se debe al número de células sensible al antígeno, cuya superficie presenta receptores de gran avidéz, que pueden entrar en funciones durante la estimulación secundaria y también a la existencia de anticuerpos circulantes, remanentes de la respuesta primaria. Estos anticuerpos circulantes forman complejos con la substancia de nueva introducción. Un intervalo demasiado corto o demasiado largo significa una respuesta menor; en el primer caso ha desaparecido casi completamente el inmunógeno; en el segundo podrían

haber envejecido las células involucradas. La memoria inmunológica puede persistir muchos años, lo que significa una inmunidad de larga duración contra las infecciones. En el caso de algunas infecciones bacterianas y virales, la inmunidad contra la reinfección puede durar toda la vida. Se supone que ésta -- inmunidad guarda relación con la nueva estimulación continua - de células de memoria de vida larga, a consecuencia de la persistencia del antígeno, o por antígeno de introducción repetida.

También puede iniciar una respuesta secundaria un inmunógeno estrechamente parecido al agente estimulante primario. En este caso la mayoría de los anticuerpos producidos reaccio--nan más claramente con el primer inmunógeno que con el segundo.

MEMORIA INMUNOLOGICA.- Las células B y las células T están dotadas de memoria inmunológica. Cuando se recibe una inmunización primaria con un conjugado hapteno-proteína, seguida por una segunda inmunización del mismo inmunógeno en época ulterior, los anticuerpos contra el hapteno van apareciendo con una rapidez típica de una respuesta secundaria.

La estimulación secundaria de la respuesta inmune no deja de tener algunos efectos indeseables, sobre todo si se utilizan inmunógenos o haptenos solubles, capaces de fijarse a sustancias autólogas.

#### FENOMENOS CELULARES.

CELULAS FUNCIONALES.- Intervienen en la respuesta in-

munitaria tres tipos de células cuando menos. Dos de ellas -- pertenecen a la serie linfocítica; son imposibles de distin-- guir morfológicamente y se clasificaron como células deriva-- das del timo (células T) y células derivadas de la bolsa (células B), en función del sitio donde tiene lugar su diferen-- ciación, El tercer tipo de células se llama célula accesoria (célula A) y parece ser un macrófago.

LINFOCITOS.- Los linfocitos se forman en la médula ósea, pasan a la sangre y llegan así a otros tejidos. Las cé<sup>l</sup>ulas que entran al timo (timocitos) pueden sufrir modifica-- ciones en este órgano, o pueden atravesarlo y ser eliminadas.

Los monocitos que pasan a la sangre en esta misma forma, viajan por los tejidos del organismo y junto con célu<sup>l</sup>as similares fijas desempeñan funciones de fagocitosis. Se han creado antisueros contra los macrófagos, que sólo resul-- tan específicos después de largos períodos de absorción con otros tejidos, por lo tanto puede existir un antígeno de su-- perficie celular exclusivo de los macrófagos.

El inicio de la respuesta inmune exige la identifi-- cación de la configuración extraña de inmunogénos, mediante la intervención de receptores específicos sobre las células B y las células T. El receptor que fija el antígeno sobre -- las células B es una inmunoglobulina. Los antisueros que se presentan contra la mayor parte de determinantes antigénicos de las inmunoglobulinas resultan capaces de inhibir la capta

ción de antígeno por las células B. El receptor de tipo inmunoglobulina sobre la célula B es un reflejo de los anticuerpos que producirán las células plasmáticas como respuesta a la estimulación por antígenos de las células B que presenten este tipo de receptor.

Los investigadores opinan que el receptor de las células T es una inmunoglobulina, y que se encuentra situada en una región más profunda de la membrana celular. En el hombre, la superficie celular parece presentar otra sustancia más, y se trata de un fragmento proteínico de bajo peso molecular -- llamada microglobulina Beta dos, que puede servir como foco de identificación para las interacciones de células B y células T, o para alguna sustancia reguladora .

TRANSFORMACION BLASTICA.- La identificación de un inmunógeno por parte de los receptores específicos sobre las células B y las células T desencadenan una serie de fenómenos durante la cuál la célula aumenta de tamaño, el nucléolo crece, se vuelven muy notables el retículo endoplásmico rugoso y los microtúbulos, se acelera notablemente la síntesis de DNA y sobreviene mitosis. Este fenómeno de transformación puede inducirse también añadiendo a cultivos de linfocitos portadores de inmunoglobulina.

El primer fenómeno que se observa después de la estimulación de los linfocitos por los mitógenos es la formación de casquetes polares constituidos por receptores para el

mitógeno. Al principio de la activación, aumenta el transporte por la membrana y se acelera la reposición de los fosfolípidos de la propia membrana. También aumenta la permeabilidad para los nucleósidos, ácidos aminados y azúcares, al tiempo que se acelera el paso de calcio y potasio. También se demostró que la fluidez de la membrana se incrementa pocos minutos después de añadir a los linfocitos los mitógenos.

MACROFAGOS.- El inicio de los fenómenos de endocitosis del macrófago parece obedecer a la interacción de la sustancia extraña con la membrana celular. La fagocitosis es más fácil en presencia de antígenos cubierto de anticuerpo específico, llamada opsonización; además pueden fijarse a la superficie del macrófago a través del receptor Fc, anticuerpos de diversas especificidades. Este anticuerpo citofílico permite al macrófago identificar, engullir y destruir las sustancias antigénicas.

Se pensaba que los macrófagos modificaban los antígenos, dándoles una característica inmunogénica que podía ser identificada por una subclase particular de linfocitos. Esta modificación parece constituir un fenómeno importante, relacionado con las primeras etapas de la respuesta inmune contra las sustancias que se presentan como partículas extrañas.

Una segunda función de los macrófagos es la presentación del antígeno. Se demostró que después de incubar el -

antígeno en presencia de macrófago, parte del antígeno queda fijada sobre la superficie del macrófago. Este antígeno unido a macrófagos posee un mayor poder inmunogénico que una -- cantidad equivalente de antígeno libre. No se sabe si el antígeno unido a la superficie proviene del material fagocitado por el macrófago y luego sacado a la superficie, o si representa el resultado de una interacción directa, entre el - material extraño y ciertos componentes de la membrana del ma crófago. Todo hace pensar que el antígeno unido a la superfi cie se encuentra íntimamente fijado a la misma, y es posible recobrarlo en forma de macromoléculas después de aplicar a - la superficie celular ciertas enzimas proteolíticas.

Se piensa que la modificación del antígeno por los macrófagos tiene como resultado la aparición de una nueva va riedad de RNA derivada del macrófago, con ciertas informa--- ción genética. Se han descrito dos fracciones de RNA de ma-- crófagos; pero una contiene parte del antígeno original. Es- te complejo antígeno-RNA resulta eficaz más que el antígeno inicial respecto a desencadenamiento de respuesta inmune, -- llamándose superantígeno; en este caso el aumento del poder inmunogénico se atribuyó a las propiedades del ácido nucleí- co que forma parte del complejo.

La segunda variedad de RNA no contienen ningún --- fragmento de antígenos, y tal vez posee una actividad de RNA mensajero, recibe el nombre de RNA informacional. Su apari--

ción induce la presencia de anticuerpos de tipo IgM.

Otra función que se atribuye a los macrófagos es la producción de factores capaces de influir sobre la actividad de los linfocitos.

#### INTERACCIONES ENTRE CELULAS

Una célula dotada de capacidad de respuesta inmunológica (linfocito pequeño) tiene dentro de su genoma la información genética que le permite responder a un inmunógeno especial. El contacto entre la célula programada y el inmunógeno tendría como resultado proliferación de esta línea celular, apareciendo una clona de células diferenciadas formadoras de anticuerpos. Después de la aparición de IgM, le sigue la IgG mostrando las células una evolución de IgM a IgG durante el desarrollo de la respuesta inmune. En el hombre, desde la pubertad se encienden ciertas células que producen desde entonces en adelante ciertas sustancias llamadas hormonas que influyen profundamente sobre la morfología y las funciones bioquímicas, y se considera que este mecanismo podría ser análogo a la estimulación antigénica de linfocito previamente especializado, que en este momento madura y modifica su síntesis de inmunoglobulina de IgM a IgG.

MODELOS DE FORMACION DE ANTICUERPOS.- La hipótesis de colocación del antígeno, se basa en el efecto del portador, habría fijación simultánea de los antígenos complejos por las células T y las células B; aquí las células presentan un esque

ma polivalente de determinantes de tipo hapteno, cuya función es el enlace mutuo con receptores de tipo Ig, específicos del hapteno, sobre las superficies de las células B.

Recientemente se indica que las células T ejercen sus efectos mediante el contacto con las células B como a través de la síntesis de factores activos que actúan sobre las células B a corta distancia.

Se demostró que dos clases de factores solubles producidos por las células T, podían influir sobre la actividad de las células B. El primero es inespecífico y puede conseguirse de diversas formas.

Se ha visto que las células T producían factores específicos del antígeno, los cuales cooperan con las células B durante las respuestas inmunes. También se han estudiado otros factores producidos por las células T, que pueden aumentar o disminuir las respuestas humorales.

REGULACION DE LA PRODUCCION DE ANTICUERPOS.- Cuando hay la presencia de dos inmunógenos que no están relacionados, se presenta síntesis de un anticuerpo contra uno de los antígenos pero no contra el otro, este fenómeno recibe el nombre de competición entre antígenos y se define como la inhibición de la respuesta inmune a uno de los antígenos o determinantes -- por la aplicación del otro antígeno o determinante, En este fenómeno se cree que intervienen las células T, pues algunos focos de cooperación sobre la superficie del macrófago esta--

rían ocupados por factores auxiliares de células T inducidos por el antígeno contra el cual se produce anticuerpos, y específicos de él, resultando imposible la formación de anticuerpos contra el otro antígeno.

La aplicación pasiva de anticuerpos específicos -- podría impedir el inicio de una respuesta inmune contra el -- antígeno que se combina con el anticuerpo aplicado, sin que cambien las respuestas frente a otras sustancias, y esta -- inhibición es muy pronunciada cuando existe un exceso relativo de anticuerpo; éste caso se atribuye a la destrucción -- más completa y la eliminación más rápida de los complejos -- antígenos-anticuerpo.

Recientemente se vió que las células T pueden originar una disminución de la magnitud de la respuesta inmune normal, o abatir el nivel de síntesis de inmunoglobulinas, y estas células T supresoras pueden efectuar estas funciones: 1) interferirían con la interacciones celulares; 2) impedirían la identificación del antígeno; 3) inhibirían las modificaciones bioquímicas que el antígeno induce en las células B; 4) se opondrían a la diferenciación de las células B para dar células productoras de anticuerpos y 5) inhibirían la -- proliferación de las propias células B.

Las células T no sólo regulan las actividades de -- las células B, sino que podrían regular también las funciones de otras células T.

### TEORIAS DE LA FORMACION DE ANTICUERPOS

Estas teorías se dividen en dos grandes grupos, basados en la intervención del inmunógeno, que puede ser selectivo o instructivo.

1) Todas las células del cuerpo poseerían sobre su superficie cadenas laterales (anticuerpos), que actuarían como receptores de metabolitos (antígenos); el resultado entre el metabolito y el receptor sería la desaparición de este último, compensándose con la síntesis en exceso de nuevas cadenas laterales, algunas de las cuales pasarían a la circulación.

2) El antígeno dirigiría la formación de anticuerpos a partir de moléculas precursoras.

3) Todas las moléculas de anticuerpos debían tener una estructura primaria idéntica, difiriendo una de otra por la conformación de sus cadenas peptídicas.

4) La especificidad del anticuerpo se establece de manera indirecta por la intervención del antígeno sobre el DNA.

Las teorías anteriores son insostenibles.

5) La población de células formadoras de anticuerpos podría poseer un número finito de moléculas receptoras - específicas distribuidas al azar, y se formarían espontáneamente en ausencia de antígenos. Estas moléculas receptoras - específicas (anticuerpos naturales ) serían liberadas por --

las células correspondientes, y el antígeno, al elegir estos receptores específicos, iniciaría la formación de anticuerpos.

6) TEORIA DE SELECCION CLONAL: Existe en el adulto un alto número de clonas previamente programadas; en cada clona, las células poseen en su superficie receptores específicos que pueden reaccionar con un inmunógeno específico. El resultado de la reacción entre el receptor y el inmunógeno puede ser la producción de anticuerpos o la represión. Las células progenitoras de la respuesta inmune serían células omnipotentes, capaces de muchas adaptaciones.

#### INTERACCIONES DE ANTIGENO-ANTICUERPO

Estas interacciones pueden dividirse en tres categorías: 1) primaria, 2) secundaria y 3) terciaria. La interacción primaria o inicial es el acontecimiento fundamental, ya que consiste en la unión de antígeno con una molécula de anticuerpo.

Las manifestaciones secundarias de la reacción antígeno-anticuerpo incluyen precipitación, aglutinación, reacciones dependientes del complemento, neutralización y efectos citotrópicos.

Las interacciones terciarias son expresiones biológicas de la interacciones de antígeno-anticuerpo, que pueden ser útiles para el paciente y otras veces son causa de enfermedad por lesión inmunológica.

MANIFESTACIONES PRIMARIAS.- La interacción primaria consiste en la fijación inicial del antígeno con dos o más lugares fijadores de antígeno disponibles en una determinada molécula de anticuerpo; rara vez resulta visible de manera directa; la visualización suele lograrse marcando el antígeno o el anticuerpo con productos fluorescentes, radioactivos, ricos en electrones o enzimáticos. Estos métodos incluyen valores cuantitativos efectuados con suero y técnicas inmunohistoquímicas efectuadas con los tejidos.

Actualmente, el método de valoración cuantitativo más utilizado en la radioinmunovaloración (RIA), donde una substancia marcada radiactiva se utiliza directa o indirectamente para la medición cuantitativa de la substancia no marcada, estableciendo una fijación a un anticuerpo específico u otro sistema receptor. Las radioinmunovaloraciones se llevan a cabo en solución, o sobre una matriz de sostén a la cual ha absorbido el antígeno o el anticuerpo, o se le ha unido en forma covalente.

También se pueden utilizar una amplia variedad de técnicas inmunohistoquímicas, para descubrir reacciones de antígeno-anticuerpo. Estas incluyen el empleo de anticuerpo marcado fluorescente, el uso de enzimas, marcadores ricos en electrones, y marcadores radiactivos.

DESCUBRIMIENTO DE COMPLEJOS INMUNES.- Recientemente se indica que los complejos de antígeno-anticuerpo desem-

peñan importante papel en la patogenia de algunas enfermedades autoinmunes, en la modulación del rechazo de injertos y tumores, en diversas enfermedades crónicas, incluyendo las infecciones por virus pequeños del hombre.

MANIFESTACIONES SECUNDARIAS. - Los antígenos solubles, al combinarse con anticuerpo específico, dan lugar a precipitación y los complejos antígeno-anticuerpo forman grandes masas insolubles. Los mismos antígenos, unidos en forma natural o artificial a partículas materiales como bacterias, glóbulos rojos, etc., dan lugar a acúmulos burdos, hablándose entonces de aglutinación. Si se añaden células fagocitarias vivas al sistema, puede haber fagocitosis de las partículas sensibilizadas por antígeno. El complemento puede intervenir en esta reacción o no; pero si la reacción de anticuerpo con el antígeno fijado a las células inicia toda la serie de reacciones del complemento, puede producirse citotoxicidad (muerte celular con lisis).

La neutralización de toxinas, que es la capacidad de los anticuerpos específicos de neutralizar las toxinas, es una de las reacciones serológicas más antiguas.

En la precipitación y la aglutinación tiene lugar una unión química reversible en dos etapas. En la primera etapa, los anticuerpos del suero inmune reaccionan con los determinantes antigénicos específicos de la molécula de antígeno; dicha combinación depende del pH, fuerza iónica y temperatura.

Cuando la reacción de acoplamiento primario llega al equilibrio, empieza la segunda etapa o formación de red. Durante esta fase, los focos receptores libres sobre las moléculas de anticuerpo se unen con receptores adecuados de otras moléculas de antígeno, formándose una red.

Durante la precipitación, el antígeno es una molécula soluble, por lo que debe formarse una red bastante grande antes de que pueda verse el agregado. Para elaborarse una red de magnitud suficiente, se requiere un gran número de moléculas de anticuerpo y los reactores han de estar en proporción óptima. En cambio, durante la aglutinación, el antígeno forma parte de una partícula insoluble grande, y se requiere de pocas moléculas para una agregación visible.

REACCIONES QUE DEPENDEN DEL COMPLEMENTO.- Son la lisis, fagocitosis, quimiotactismo, opsonización, adherencia inmune, fijación del complemento y alteración de permeabilidad.

La lisis es la destrucción de la membrana celular por acción de los últimos componentes activos del complemento (C8, C9) que son activados por la reacción de anticuerpo específico con un antígeno de superficie, y mediados por la activación de la secuencia completa del complemento. Estas reacciones suelen causar la destrucción de los glóbulos rojos (hemólisis), los glóbulos blancos (linfocitotoxicidad), o ciertas bacterias gramnegativas (bacteriólisis).

La interacción de antígeno con anticuerpo, junto -- con complemento, también puede afectar la respuesta inflamatoria por quimiotaxis, opsonización, adherencia inmune, fagocitosis y alteración de la permeabilidad. Esto incluye un proceso multifásico, en el cual hay generación de factores quimiotácticos (C3a, C5a, C567 activado), la activación del factor promotor de fagocitosis (c3b) y la presencia de receptores de complemento (C3b) y receptores Fc en la superficie de células fagocíticas.

La activación de la cascada del complemento por la interacción de antígeno-anticuerpo también puede ser causa - de la producción de factores que alteran la permeabilidad de los vasos sanguíneos. La acción de estos productos de desintegración (C3a, C5a) es indirecta y tiene lugar por libera-ción de aminas vasoactivas por parte de células mediadoras.

La prueba de fijación del complemento representa uno de los estudios serológicos más sensibles y de empleo -- más frecuente. Es una reacción en dos etapas, en la cuál ocurre consumo del complemento en la primera etapa de la reac-ción antígeno-anticuerpo. La fijación del complemento se estudia indirectamente, mediante un sistema de reconocimiento formado por eritrocitos cubiertos de anticuerpos, capaces de mostrar la presencia de una actividad residual del complemento. Si el suero del paciente contiene anticuerpos contra el antígeno, se produce una reacción antígeno-anticuerpo y se -

consume el complemento, por lo que ya no hay complemento, o queda muy poco y no son lisados los glóbulos rojos; se dice que hubo fijación del complemento. En cambio, si no hay anticuerpos en el suero del paciente, no tiene lugar ninguna reacción antígeno-anticuerpo y queda en el sistema una cantidad de complemento suficiente para la lisis de los glóbulos rojos, por lo que no hubo fijación del complemento.

Un caso especial de lisis que depende del complemento es la prueba de citotoxicidad. Aquí se utiliza un sistema donde se mezclan células vivas con anticuerpos y complemento. Si existen anticuerpos contra un antígeno unido a las células, la presencia del complemento significa muerte celular. Esta muerte celular puede determinarse por tinción supravital, aspecto microscópico de las células o búsqueda de funciones enzimáticas.

Los efectos citotrópicos son una propiedad de ciertas clases de anticuerpos que pueden fijarse a un número limitado de células mediadoras del organismo (células cebadas y basófilos), apareciendo asociados primariamente con la clase IgE de inmunoglobulinas. Cuando intervienen en interacciones de antígeno-anticuerpo esta clase de inmunoglobulinas tienen capacidad para liberar cierto número de aminas vasoactivas - importantes en formas localizadas y generalizadas de anafilaxia.

## REACCIONES MEDIADAS POR CELULAS

LINFOCITOS T.- Los linfocitos además de su función de ayuda o supresión, sólo o juntos con otros subgrupos de linfocitos T, son importantes en las expresiones de la inmunidad mediada por células. Las relaciones clínicas importantes incluyen el rechazo de aloinjertos, el rechazo de tumores y la inmunidad antimicrobiana.

Como ya se sabe, los linfocitos T nacen en la médula ósea y se diferencian en el timo; las formas maduras contienen marcadores característicos. Al proseguir la diferenciación, estas células dan origen a una población de células T citotóxicas, que pueden destruir determinadas células blanco directamente o elaborando productos celulares específicos.

FAGOCITOSIS MONONUCLEAR.- Los fagocitos mononucleares, constituyen una segunda serie de tipos celulares que intervienen en la inmunidad celular. Estas células además de su participación en la elaboración o presentación de antígenos para los acontecimientos iniciales de la producción de anticuerpo por células B, pueden llevar a cabo una función accesoria en las expresiones de la inmunidad de tipo celular por los linfocitos T. También pueden tomar parte directamente en la destrucción de substancias extrañas por fagocitosis o por efectos citotóxicos directos sobre las células blanco. También algunos productos de linfocitos T, pueden influir en la función del macrófago, afectando el movimiento o el meta-

holismo celular.

CELULAS DESTRUCTORAS.- También se les llama células K. No se conocen bien su identidad ni su lugar de origen; no pueden distinguirse morfológicamente de los linfocitos pequeños, son positivos para receptor Fc, negativos para la inmunoglobulina de superficie y negativos para receptores C3b (células nulas). Se ha comprobado que tienen actividad citotóxica contra células blanco revestidas de anticuerpo IgG específico en una reacción celular dependiente de anticuerpo citotóxico en la cuál una molécula de anticuerpo parece formar el puente entre la célula blanco y la célula efectora. El complemento parece no participar en estas reacciones y estas pueden producirse con células K no sensibilizadas.

CELULAS DESTRUCTORAS NATURALES.- Se les llama también células NK; su identidad es desconocida; no contiene marcadores de células T o B y no requieren sensibilización previa para su generación. Estas células se producen naturalmente y en cantidad elevada en los ratones que carecen de timo.- Su papel en el hombre todavía no está definido, pero pueden tener gran significación biológica para la vigilancia inmune de enfermedades malignas en el hombre.

EFFECTOS DE ANTICUERPOS SOBRE REACCIONES MEDIADAS POR CELULAS.- El anticuerpo también puede ejercer un efecto citotóxico directo sobre una célula blanco por una reacción que depende del complemento.

En forma alternativa, el anticuerpo dirigido contra una célula blanco puede bloquear el efecto citotóxico de linfocitos T, macrófagos, células K o células NK, tal vez fijándose a determinantes antigénicos en la superficie de la célula blanco.

#### COMPONENTES DE LA REACCION MEDIADA POR CELULA

Las reacciones de linfocito T-antígeno pueden dividirse en tres etapas: primaria, secundaria y terciaria.

ETAPA PRIMARIA.- La reacción mediada por célula se inicia con la fijación del antígeno a un receptor de antígeno que existe en la superficie del linfocito T sensibilizado. Esto puede producirse directamente o mediado por antígeno unido a macrófago.

ETAPA SECUNDARIA.- Esta etapa está formada por manifestaciones que probablemente dependen de perturbaciones de membranas establecidas después de la interacción primaria del linfocito T con el antígeno o con un mitógeno, y que se descubre indirectamente por fenómenos morfológicos o bioquímicos.- Los cambios morfológicos de los linfocitos consisten en la transformación en células blasto, seguida de mitosis. Los cambios bioquímicos se manifiestan por la síntesis de novo de DNA, RNA o proteína.

ETAPA TERCIAIA.- Las manifestaciones en esta etapa son las expresiones biológicas que constan de las siguientes fases: 1) generación de células T supresoras o coadyuvantes pa-

ra interacciones de T-T y T-B; 2) generación de células T citotóxicas; 3) generación de células T que elaboran las moléculas mediadoras de reacciones inmunes mediadas por células y - 4) generación de células T de memoria.

Los timocitos y linfocitos derivados del timo (células T) constituyen una población de células heterogéneas, y esta heterogeneidad se refleja en diferencias de localización orgánica, propiedad de antígenos de superficie, potencial de recirculación y función.

Células inmunocompetentes emigran desde el timo a las zonas dependientes de T en el tejido linfoide periférico.

#### MOLECULAS EFECTORAS

Después de la interacción entre un linfocito sensibilizado y el antígeno, el linfocito es capaz de elaborar una serie de sustancias diversas.

FACTOR DE TRANSFERENCIA.- Después de la interacción del linfocito sensibilizado con un antígeno específico, se libera una sustancia susceptible de transferir la hipersensibilidad tardía a otro individuo no reactivo, llamado factor de transferencia, y se observó en el hombre y en el mono. Sólo confiere poder de reacción contra el antígeno que dio lugar a la producción inicial del propio factor.

FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACION.- Este factor inhibe la migración de macrófagos normales. Observó en el hombre, y no es específico de especie y puede producirse por antígeno--

nos.

Puede ser importante como sustancia que retiene -- los macrófagos en una zona de lesión; podría intervenir en la formación de lesiones granulomatosas y en las enfermedades -- infecciosas durante las cuales se observa una infiltración de mononucleares y una inmunidad de origen celular muy importante. También hay pruebas en que pueden alterar la morfología -- de los macrófagos, aumentando su capacidad de unirse a las -- superficies de vidrio, y de matar ciertas bacterias.

LINFOTOXINA.- Es una serie de moléculas liberadas -- por linfocitos sensibilizados en forma específica y por efecto de estimuladores inespecíficos. La linfotóxina parece tener relación con lesión de la célula blanco, e inhibe la capacidad de división de la célula. Resiste al calor y a RNasa, y DNasa, pero es destruida por la quimiotripsina. Tal vez produce una destrucción celular directa.

FACTOR REACTIVO CUTANEO.- Es producido por interacción de linfocitos sensibilizados específicamente con antígeno y mitógenos. Se produce una lesión indurada o eritematosa en plazo de tres horas. La lesión alcanza el máximo al cabo -- de 10 horas y desaparece a las 30 horas. Histológicamente es similar a la lesión cutánea de tipo tardío.

FACTORES QUIMIOTACTICOS.- Se liberan por reacción de antígeno específico con linfocitos sensibilizados y pueden ser generados por mitógenos inespecíficos. Un factor pro

voca migración quimiotáctica de monocitos; otros factores son quimiotácticos selectivamente para neutrófilos eosinófilos y basófilos.

FACTOR MITOGENO.- Cuando linfocitos sensibilizados son estimulados con antígeno específico se libera una sustancia que tiene capacidad de provocar la transformación elástica de la célula y aumentar la captación de timidina tritiada. Junto con el factor de transferencia, podría intervenir para aumentar o amplificar la respuesta de origen celular, mediante reclutamiento de linfocitos nuevos.

INTERFERON.- Es una sustancia con peso molecular - de 25 000 liberado de células no infectadas a consecuencia de infección viral.

También es producido por linfocitos sensibilizados cuando entran en contacto con antígenos específicos o por -- efecto de estimuladores inespecíficos.

ANTICUERPOS.- Puede haber liberación de anticuer-- pos después de la interacción entre un antígeno y los linfocitos B específicamente sensibilizados.

TIPOS CELULARES QUE ELABORAN MEDIADORES.- Se ha podido comprobar que tanto las células T como las B proliferan en respuesta a mitógenos, etc, pero sólo las células T proliferan directamente en respuesta al antígeno. Ambas - células T y B, producen factor inhibidor de la migración, o bien a mitógeno. Sólo las células T producen factor mitóge-

no linfocitario con el cual se activan ambas células, T y B.

INTERACCIONES LINFOCITO-MACROFAGO.- Un corto número de linfocitos sensibilizados (células efectoras) podrían amplificar la respuesta total mediante reclutamiento de un número mayor de células nuevas (factor de transferencia, factor mitógeno). La producción de linfo toxina puede significar la destrucción de células extrañas e indeseables; la atracción de macrófagos y leucocitos polimorfonucleares podría deberse a la acción de factores quimiotácticos, y el interferón podría tener un valor especial para inhibir la duplicación de los virus.

#### INMUNOPROFILAXIA

El uso de las vacunas vino de la observación de -- que los pacientes que estaban recuperándose de una enfermedad infecciosa no volvían a enfermarse de lo mismo. También el empleo de microorganismos muertos o atenuados, o sus productos, eran eficaces para aumentar la resistencia del huésped contra las enfermedades infecciosas.

Durante el último siglo, se insistió cada vez más en la creación de vacunas contra bacterias y virus. Pero los adelantos de la quimioterapia y los antibióticos parecen indicar que no eran necesarias las vacunas bacterianas; pero como estos agentes terapéuticos carecían de acción contra -- los virus, los principales adelantos de las vacunas correspondieron a enfermedades por virus. Poco a poco fueron apa--

reciendo bacterias resistentes a los antibióticos y volvió a aparecer el interés en la creación de vacunas bacterianas.

La principal aplicación de las vacunas es la prevención de las enfermedades virales.

Las vacunas se basan en la estimulación de la producción de anticuerpos en el huésped (inmunización activa), a diferencia de la transferencia de anticuerpos preformados o productos de la respuesta inmune (inmunización pasiva). La vacuna es un producto biológico preparado a partir de microorganismos y eficaz para la prevención de las enfermedades. La palabra toxoide se refiere a un preparado de toxina que ha perdido su acción tóxica, pero que conserva sus propiedades inmunogénicas y puede aplicarse como vacuna.

Las infecciones se pueden dividir en dos grupos -- principales: 1) localizadas, cuyos efectos se manifiestan en el lugar de entrada por duplicación local y cambios inflamatorios. Como los tejidos locales parecen ser los focos primarios de inflamación, los factores locales de inmunidad son de gran importancia, como la IgA local e inmunidad local mediada por células y 2) generalizadas, que después de cierto período de duplicación en el lugar de entrada, presentan diseminación por la sangre del microorganismo o de sus productos (toxinas). Incluyen trastornos o exantemas infantiles, con períodos de incubación relativamente mayores. El mecanismo de la inmunidad primaria corresponde a anticuerpos séri-

cos de tipo IgG, IgM o IgA, y la inmunidad mediada por células.

Las vacunas más eficaces son las que producen fenómenos más parecidos a los mecanismos protectores o curativos que se observan en la enfermedad natural. Las vacunas eficaces en las infecciones virales localizadas son las que estimulan las respuestas locales por la IgA.

#### DURACION DE LA PROTECCION

La inmunización activa protege más tiempo que la inmunización pasiva. Después de cierto tiempo (período de latencia), necesario para la producción de anticuerpos, el huésped se encuentra protegido. Esta protección está relacionada con factores de inmunidad celular y humoral.

La respuesta siguiente al contacto inicial con la vacuna es la inmunización primaria. Las respuestas iniciales de inmunoglobulina en el suero, son de clase IgM; más tarde aparece anticuerpo IgG. La clase IgA de anticuerpo aparece tal vez como una fase intermedia entre IgM e IgG.

En nuevas exposiciones del huésped inmunizado al mismo antígeno o a un antígeno semejante, bajo forma de vacuna o enfermedad natural, se observa un rápido aumento de la producción de anticuerpos, con latencia menor y cifras de anticuerpos mucho mayores, y se le llama respuesta anamnésica, secundaria o de refuerzo. Durante esta respuesta secundaria, los principales anticuerpos corresponden a la variedad de IgG

y en menor cantidad IgM.

#### ESTADO DEL ANTIGENO

Las vacunas que contienen microorganismos virulentos, atenuados o vivos, son más eficaces que las que se preparan con microorganismos muertos o inactivados; porque las vacunas vivas contienen antígenos susceptibles de durar más --- tiempo y de ejercer un efecto inmunogénico prolongado.

#### ADMINISTRACION SIMULTANEA DE VACUNAS

Si se administran varias vacunas al mismo tiempo, - se presenta el fenómeno de interferencia. El efecto parece de bido a un mecanismo antiviral que se llama interferón. En cambio estudios recientes han indicado que las vacunas de virus combinadas, dadas en el mismo lugar o en lugares separados, - son tan eficaces como la administración de vacunas individuales. Además pueden administrarse simultáneamente vacunas inactivas en lugares diferentes.

#### VIA DE ADMINISTRACION

La mayoría de las vacunas se administran por vía -- parenteral cualquiera que sea la vía de entrada natural.

Actualmente han aparecido nuevas técnicas de inmunoprofilaxia, como la aplicación local de antígenos por vía respiratoria. La inmunización intranasal estimulaba la producción local de anticuerpos IgA, y con esto podría lograrse una inmunidad más duradera, semejante a la que se observa después de una infección natural, actualmente.

### ESTADO INMUNOLOGICO DEL HUESPED

Las respuestas inmunológicas del niño difieren cuantitativa y cualitativamente de las del adulto; en la respuesta inmunológica inmadura, se observa síntesis prolongada o exclusiva de macroglobulinas (IgM) que dura un tiempo variable.

El efecto inhibitor de los anticuerpos adquiridos pasivamente pueden provenir de: 1) transferencia de anticuerpos IgG materno a través de la placenta; 2) inmunización pasiva con globulina gamma del suero (inmunoprofilaxia), o 3) ingestión de anticuerpos con la leche materna.

### UTILIZACION DE LAS VACUNAS

INDICACIONES.- En general se utiliza la inmunización para evitar enfermedades contra las cuales no existe ningún tratamiento adecuado.

Los individuos más expuestos y menos protegidos son los niños pequeños y los ancianos. Los primeros deben su sensibilidad a su falta de madurez inmunológica, y los segundos a la mengua de la inmunidad o enfermedades degenerativas secundarias que predisponen a las enfermedades.

PREPARADOS.- Las vacunas disponibles en la actualidad se dividen en: 1) duplicativas y 2) no duplicativas.

Las vacunas no duplicativas se han matado o inactivado, y contienen microorganismos o sus productos. Incluyen la mayor parte de vacunas bacterianas utilizadas actualmente (DPT), y también algunas vacunas virales.

El mecanismo primario de inmunidad estimulado es la producción de IgG, que constituye la variedad inmunológica -- más eficaz en aquellas infecciones con patogenia que comprenden una fase septicémica.

Las vacunas duplicativas más usadas corresponden a virus vivos o atenuados (viruela, rubéola, sarampión, paperas, etc.). En general estas vacunas tienden a duplicar los fenómenos inmunológicos que siguen a la infección natural y producen una inmunidad más duradera que las vacunas no duplicativas. La mayor parte de vacunas vivas se administran por vía parenteral, ya sea intramuscular (sarampión, rubéola, paperas) o por escarificación intradérmica (viruela). El único problema de las vacunas duplicativas es que contienen microorganismos vivos, que pueden sufrir mutaciones hacia formas más virulentas o surgir consecuencias trágicas.

#### COMPLICACIONES DE LA INMUNIZACION ACTIVA

Respuesta del huésped.- La complicación más común -- después de una inmunización es la reacción local en el foco de inoculación, consiste en hinchamiento local indoloro, y se puede acompañar de síntomas generales como fiebre. Estas manifestaciones se presentan en las primeras 24 horas, y parecen relacionadas con las propiedades tóxicas de la vacuna. Pueden presentarse convulsiones en lactantes con lesión cerebral.

Otra complicación es la diseminación de la vaccinia a las lesiones de eccema (eccema posvacunal).

Propiedades de la vacuna.- Como las vacunas virales se obtienen de cultivos de tejido o de huevos, ciertos virus propios del tejido pueden contaminar la vacuna. En la actualidad se recomienda no aplicar vacuna viva por vía bucal después de los 18 años.

Otras complicaciones que se presentan después de usar vacuna son las que ocurren en huéspedes con deficiencia inmunológica, individuos con mecanismos inmunes normales en quienes factores inmunológicos desempeñan algún papel. Los efectos adversos pueden dividirse en: 1) aquellos efectos que se observan en huéspedes inmunológicamente comprometidos; 2) reacciones de hipersensibilidad en individuos alérgicos; 3) efectos que se observan en huéspedes normales, relacionados con la naturaleza del antígeno o la vía de administración y 4) efectos en huéspedes normales cuya patogenia no está clara.

La complicación que se observa en la inmunización contra la viruela, es una lesión primaria que no cicatriza normalmente y que invade zonas vecinas de la piel. La complicación que se presenta en la neumonía mortal de células gigantes en niños expuestos al sarampión o que recibieron vacuna viva contra el sarampión. Estos niños no presentan el exantema del sarampión, ni producen anticuerpo específico contra él y acaban muriendo.

El embarazo constituye un estado fisiológico altera

do, durante el cuál está contraindicado el empleo de algunas vacunas vivas como la viruela o la rubéola, por las posibilidades de infectar al feto y producir una difusión más extensa del virus. Recientemente se han observado infecciones virales fulminantes en pacientes que recibieron sueros antilinfocitarios.

Los posibles alérgenos en las vacunas virales que pudieran originar reacciones alérgicas, incluyen: los de células de huéspedes en las cuales el virus se ha hecho crecer, los del medio o de sus aditivos y los antígenos extraños que pueden añadirse durante la preparación y purificación de la vacuna. La mayor parte de reacciones de hipersensibilidad se observan en individuos atópicos y guardan relación con las proteínas del huevo o antibióticos.

Las técnicas nuevas de preparación de vacunas, como la centrifugación zonal, y el empleo de cultivos de células de tejidos aviarios, parecen haber disminuido la frecuencia de las reacciones anafilácticas graves.

Otra categoría corresponde a las complicaciones inmunológicas ligadas con fenómenos de hipersensibilidad debidos a factores humorales, en individuos normales con otros aspectos. Estas reacciones van desde fenómenos de hipersensibilidad inmediata de tipo III (reaginas), relacionados con urticaria local a los pocos minutos de la vacunación, hasta el fenómeno de Arthus, o hipersensibilidad por complejos in-

munes después de un tiempo mayor.

Otra complicación más grave de las vacunas con virus muertos es la respuesta atípica que presentan los niños que reciben vacunas virales inactivadas. Cuando se exponen más tarde estos niños al virus natural, se observa una enfermedad atípica, mucho más grave y tóxica que la enfermedad que afecta a niños no vacunados. Después de la inmunización con vacuna inactivada, parece haber estimulación selectiva de anticuerpo séricos, sin producción de anticuerpos IgA en vías respiratorias. La inmunización con vacuna viva o la infección natural elevan los niveles de anticuerpos tanto séricos como locales. Se produce una compartimentalización anormal, con inmunización selectiva del compartimiento humoral, sin inmunización a nivel de anticuerpos IgA secretorios.

Otras complicaciones de las vacunas incluyen la presencia de manifestaciones articulares y de neuropatías observadas junto con la infección natural de rubéola y en menor grado con vacunas de rubéola.

#### POSIBLES APLICACIONES FUTURAS DE LA INMUNOPROFILAXIA

Posiblemente se desarrollen las vacunas contra varicela, herpes virus, citomegalovirus y virus de hepatitis. Se han obtenido resultados alentadores mediante la aplicación local de vacunas virales directamente en las vías respiratorias con el fin de estimular el anticuerpo local IgA y la inmunidad local mediada por células.

## CARACTERISTICAS DE LOS VIRUS

MORFOLOGIA.- Los virus verdaderos, se separan de -- las bacterias por contener sólo un tipo de ácido nucléi- -- co, y por la incapacidad de la partícula viral para crecer o sufrir división binaria.

CUERPOS DE INCLUSION.- Se duplican solamente dentro de la célula huésped, utilizando los mecanismos intracelula-- res sintéticos de la célula para producir sustancia viral. - Las partículas de virus con mucha frecuencia constituyen ma-- sas o agregados dentro de la célula, visibles con microscopio de luz los cuerpos de inclusión se dividen en dos grupos fun-- dándose en su localización intracelular.

Los cuerpos de inclusión del grupo de las enferme-- dades exantemáticas, se encuentran en el citoplasma de la cé-- lula infectada.

En ocasiones, los cuerpos de inclusión se han deno-- minado, como cuerpos de Guarnieri en la viruela y la vacuna, - y cuerpos de Negri en la rabia. Su presencia contribuye a la histopatología característica de cierto número de virosis.

Cuando el cuerpo de inclusión se desgarran, se desin-- tegra en gránulos muy pequeños en el caso de los virus vario-- losos, que pueden comprobarse, son de la unidad infecciosa -- del virus.

LA PARTICULA DE VIRUS.- La partícula de virus es --

extraordinariamente pequeña; las dimensiones de los mayores, los de viruela, son de 200 por 300 mm., casi invisibles con microscopio ordinario. Los límites de dimensiones son de uno a 20 y las de la partícula de virus madura es uniforme. Las partículas tienen formas diversas, incluyendo la de ladrillo de los virus de viruela, las formas bacilares de diversos -- virus de plantas y la forma más complicada, con cola, de los virus de bacterias; la gran mayoría tienen forma esférica.

COMPOSICION QUIMICA.- La partícula de virus contiene ácido nucléico, DNA o RNA, pero nunca los dos. La presencia de un solo tipo de ácido nucléico separa los virus de -- otros organismos y la presencia de uno u otro tipo de ácido nucléico constituye la base para una separación inicial de -- los virus en dos grupos, virus de DNA y virus de RNA.

La proteína del virus tiene composición común o -- muestra tendencia a presentar preponderancia de aminoácidos dicarboxílicos. El hidrato de carbono parece ser un constituyente viral de importancia secundaria, aunque puede ser origen de especificidad inmunológica para antígenos virales.

ESTRUCTURA.- Las partículas de virus constan de -- un agregado central de ácido nucléico rodeado de una cubierta proteínica y en algunos casos una membrana externa, que -- puede ser única o doble. La cubierta proteínica se llama --- cápside y está formada por unidades estructurales reunidas -- en agregados morfológicos llamados capsómeras. La partícula

constituida por ácido nucleico rodeado de una cápside se denomina nucleocápside. La membrana externa es la cubierta. La partícula de virus madura es un virión, que puede ser nucleocápside o nucleocápside encerrada por cubierta.

En algunos virus, como los de la viruela, el ácido nucleico parece estar como nucleoproteína; en otros como el virus del herpes, como ácido nucleico solo.

SIMETRIA.- Las disposiciones más eficaces de una capa proteínica es la de tubos helicoidales y capas icosaédricas. Muchos virus muestran simetría helicoidal o cúbica.

Además de la cápside y una cubierta a veces, pueden descubrirse otras estructuras, la partícula de virus de viruela contiene estructuras tubulares diagonales, en disposición irregular.

#### DUPLICACION DE LOS VIRUS

Los virus son parásitos intracelulares estrictos, formados por un mecanismo director.

En algunos casos, la proliferación vírica destruye la célula huésped. Otras veces la célula huésped sufre poco y continúa una existencia aparentemente normal, a la vez que permite la reproducción del virus; otras infecciones virales producen hiperplasia. Estos efectos sobre las células huéspedes en las infecciones naturales forman en gran parte la base de la patogenia y la anatomía patológica de las enfermedades por virus.

Se encuentra en la proliferación de los virus una serie de etapas distintas. La primera es una adsorción específica del agente infeccioso sobre la superficie de la célula huésped. Luego, la partícula penetra a la célula y durante -- cierto tiempo no es posible encontrarla, destruyendo la célula y buscando actividad vírica en los restos de la misma (período obscuro). Durante este tiempo se inicia la síntesis de sustancia vírica, pero no puede encontrarse virus activo -- hasta que la unidad infecciosa se organice por un proceso de maduración.

Una vez terminada la organización, el virus sale de la célula huésped al final del ciclo reproductor, rompiendo la estructura celular o siendo expulsado de una célula -- que todavía funciona.

Las partículas libres del virus invaden otras células huéspedes, vuelven a infectar células no destruidas en el primer ciclo, o ambas cosas y el proceso se repite hasta que se agota el substrato de la célula huésped.

. FAGOS RNA. - Estos fagos son esféricos; carecen de la cola que tienen la mayor parte de DNA y están formados por una tira enrollada de RNA incluida en una cubierta de proteína. La proteína de la cubierta es de tipo dual, incluyendo proteína de cápside como elemento estructural principal y una proteína que interviene en la réplica llamada -- proteína A.

La proteína A es esencial para este proceso y para orientar la tira de RNA.

Cuando la tira de RNA penetra en la célula, funciona como mRNA, reaccionando con subunidades ribosómicas 30 S y tRNA, luego efectuando un complejo con subunidades 50 S para formar ribosomas e iniciar la síntesis de proteína. El crómosoma RNA está codificado para tres proteínas: la proteína de la cápside, la proteína A y la polimerasa de RNA; y está --- orientado para penetrar en la célula huésped.

Después de la fijación de la plantilla de RNA y su polimerasa, factores de la célula huésped parecen intervenir en la síntesis de RNA viral.

Las partículas virales completas se producen en -- gran número en la célula huésped infectada al final del ciclo de réplica. Las partículas maduras se liberan cuando la estructura de la célula huésped se rompe y se produce la lisis.

FAGOS DE DNA.- La porción diferenciada de fago que interviene en la adsorción es la parte terminal de la cola - y el fago se fija de cola sobre la bacteria. La adsorción -- queda inhibida por presencia de anticuerpo para la proteína del extremo de la cola, pero el anticuerpo no es eficaz cuando la adsorción ya ha tenido lugar.

Durante corto tiempo la adsorción de la partícula del fago sobre la pared es reversible, pero a los pocos mi-

nutos es irreversible, cuando desaparece la proteína del extremo de la cola, dejando al descubierto la espina que forma el núcleo de dicha cola.

La pared celular es destruida en el punto de ataque y se liberan compuestos nitrogenados solubles; la barrera osmótica ya no es tan buena y sale parte del contenido celular. Esto parece producido por el contacto entre la pared celular y la cola descubierta del virus, a través de activación de una enzima termolábil que despolimeriza la estructura de pared celular. Luego la espina de la cola desaparece y el contenido de la cabeza de un fago (DNA) es inyectado en la célula.

Una pequeña porción de la cola sigue sobre la pared y el resto de la partícula es una cabeza vacía con la membrana de la base de la cola.

CELULAS Y TEJIDOS HUESPEDES.- La proliferación de los virus es un proceso aerobio obligado, que tiene lugar más frecuentemente en las células huéspedes de metabolismo activo.

Existen cuatro tipos de cultivo de portador: a) aquellos en donde la mayor parte de células huéspedes son genéticamente resistentes y la infección viral persiste en células susceptibles; b) aquellos en donde las células huéspedes son sensibles a la infección, pero factores antivirales del medio limitan la transferencia de célula a célula; c) aquellos en donde las células huéspedes son sensibles a la infec-

ción viral, pero factores interferentes producidos en el cultivo celular hacen que la mayor parte sean temporalmente refractarias y d) aquellos en donde las células huéspedes están infectadas, pero no son destruidas, persistiendo la infección a través de las divisiones celulares.

CITOTROPISMO.- El citotropismo es muy pronunciado, sobre todo porque los virus dependen por completo de las células huéspedes para reproducirse y también porque los síntomas de la enfermedad que producen provienen de la patología en algunos tipos de tejido y no en otros.

El citotropismo sigue siendo una característica fundamental de los virus porque es consecuencia de su capacidad de multiplicarse más fácilmente en una variedad de célula que en otra; pero esta característica no es fija.

## Capítulo II

I N T R O D U C C I O N

Las enfermedades microbianas son producidas por un agente transmisible capaz de multiplicarse en tejidos vivos y muy pequeño en sus unidades para ser visible solamente por medio de microscopio de luz o electrónico. Por lo tanto, una sociedad incapaz de utilizar la tecnología contemporánea para combatir sus enfermedades microbianas está condenada a la dificultad y el sufrimiento; son frecuentes las muertes de lactantes y niños, el embarazo es prácticamente una forma de vida constante para la mujer, y la mayor parte de los individuos trabajan hasta no poder más.

Los grandes éxitos para prevenir y tratar tantas enfermedades microbianas no dependen del exterminio del microbio, sino que se basan en lograr que el medio fuera o dentro del huésped humano sea un lugar donde el microbio no pueda desarrollarse en plena capacidad.

Las enfermedades al ser producidas por virus, estos últimos tienen en común dimensiones submicroscópicas y dependencia completa e íntima de las células del huésped que infecta. Sin embargo, ni la similitud estructural ni la química de los virus, constituye una guía segura de las enfermedades que pueden producir.

La mayor parte de las virosis ocurren durante la infancia, período durante el cuál los virus humanos obliga--

dos pueden producir enfermedad benigna aguda o no producir -- trastorno ninguno. El feto puede ser particularmente vulnera- ble a los efectos de la rubéola, y el recién nacido sino está protegido por anticuerpo materno, puede sufrir gran lesión -- por infección por los virus generalmente inócuos del herpes - simple. Con excepción del período neonatal, la gravedad de la enfermedad que acompaña a las infecciones primarias o inicia- les por virus aumenta con la edad del paciente. Este hecho, de las susceptibilidad relacionada con la edad del paciente tiene importancia cada vez mayor a medida que cambian los tipos epi- demiológicos de virosis al modificarse el ambiente que rodea - al hombre, y al introducirse nuevas vacunas. Si una vacuna pro- voca inmunidad pasajera, posponiéndose simplemente la infec--- ción, las consecuencias pueden ser desastrosas.

Aunque la mayor parte de virosis producen una inmuni- dad intensa y duradera sostenida por anticuerpos humorales per- sistentes, no es probable que la formación de anticuerpos sea el mecanismo esencial de la recuperación. El interferón, pro- ducto no específico y no tóxico de las células infectadas por virus, guarda relación más estrecha temporal con la disminu--- ción de virus en los tejidos y con la recuperación de la infec- ción, pero todavía no se conoce bien su papel en la termina--- ción de las infecciones por virus.

El estudio de la inmunidad empezó hace tiempo, al ob

servarse individuos que habían sufrido crisis de diversas enfermedades casi siempre estaban protegidos para no sufrir --- otras crisis de la misma enfermedad. Se comprobó que en la -- sangre existían ciertos anticuerpos que reaccionaban específicamente con agente patógeno. Así al penetrar este en el organismo, era atacado y resultaba inocuo.

Es necesario insistir en las señales de una susceptibilidad potencialmente mayor del adulto porque podría parecer que el adulto fuera menos vulnerable a las virosis, protegido como está por su dotación de inmunidad para muchos virus, lograda desde su experiencia infantil con ellos.

La inmunidad duradera para las virosis tiene unas pocas excepciones. Para la mayor parte de las virosis no hay indicación de si la inmunidad prolongada se conserva por infección subclínica recurrente o por persistencia de virus en el huésped.

Los virus indudablemente persisten toda la vida en los tejidos, y pueden ser reactivos para producir enfermedad recidivante en el huésped parcialmente inmune.

Las virosis son relativamente insensibles a los quimioterápicos actuales, pero la inmunidad eficaz de la virosis natural puede repetirse utilizando vacunas. Las proteínas que revisten todos los virus son antigénicas, y se puede pensar que se pudieran preparar vacunas para todos los virus susceptibles de cultivo en el laboratorio.

La rebeldía de las virosis a la quimioterapia es -- causa de la íntima asociación entre virus y huésped. Como el parásito viral perturba la máquina celular del huésped en provecho de su propia síntesis, esta no puede interrumpirse sin atacar también al huésped. Sin embargo, el reciente descubrimiento de nuevas enzimas codificadas por virus en células infectadas, que no existen en las células normales, sugiere la posibilidad de utilizar antimetabolitos muy selectivos dirigidos específicamente contra la síntesis de virus. La quimioprofilaxia de la viruela y el tratamiento eficaz de la vacuna -- progresiva se han logrado mediante el empleo semiempírico de beta-tiosemicarbazona de isatina.

El hombre quizá nunca pueda librarse de los virus, -- pero hay que esperar que gradualmente las catástrofes del pasado sea substituidas en el futuro por una coexistencia más -- pacífica.

El hombre presenta enfermedades producidas por los virus a nivel de los tejidos de la cavidad oral, principalmente los tejidos blandos; por tal motivo el trabajo se encamina a evitar que el virus no afecte a la cavidad oral. Podemos -- evitarlo por medio de mecanismos de inmunidad y prevención al contacto entre el huésped y el virus, ya que alguno de los virus nos puede provocar lesiones que impidan la función de algún tejido bucal.

### Capítulo III

#### OBJETIVOS INMEDIATOS Y MEDIATOS

El objetivo inmediato de este estudio, es realizar en forma científica la prevención y control de la virulencia de los elementos agresores más frecuentes en boca.

El objetivo mediato, es realizar en el huésped defensas que eviten que el virus ataque; y esto se realiza a través de reacciones antígeno-anticuerpo, que forman una respuesta inmune al agresor.

La respuesta inmunológica se debe a factores modificadores y a una respuesta inespecífica y específica, que nos dan un equilibrio inmunológico.

#### INMUNIDAD

La palabra inmunidad proviene del latín *inmunis*, que significa libre de impuestos o de cargos. Designaba la resistencia relativa del huésped a la infección por un microbio dado. Actualmente, las respuestas inmunes no son siempre beneficiosas, y no siempre se relacionan con resistencia a la infección, y pueden tener consecuencias desagradables o lesivas para el huésped llamados hipersensibilidad o alergia.

Las respuestas inmunológicas cumplen tres funciones principales que son: de defensa, de homeostasia y de vigilancia. En cuanto a la función de defensa, ésta se refiere a la defensa contra la invasión de microorganismos. La función de homeostasia corresponde a la necesidad universal de todos los

organismos pluricelulares de conservar la uniformidad de un tipo celular dado, y la función de vigilancia tiene a su cargo la identificación de tipos celulares anormales que se producen constantemente en el organismo, y el sistema inmune se encarga de identificar y eliminar estas configuraciones nuevas, casi todas a nivel de superficie celulares.

En forma moderna, la palabra inmunidad debería comprender todos los mecanismos fisiológicos que permiten al individuo reconocer las substancias extrañas a su ser, y neutralizarlas, eliminarlas o metabolizarlas, con o sin lesión de los tejidos propios.

Las respuestas inmunológicas pueden dividirse en: -  
1) inespecíficas y 2) específicas.

FACTORES MODIFICADORES.- Los mecanismos inmunitarios pueden ser modificados por: Factores genéticos (recientemente se ha identificado un complejo de genes que regulan simultáneamente la capacidad de respuesta inmune y la expresión de los antígenos de histocompatibilidad sobre las células); - edad (la edad cronológica modifica la inmunidad, y por lo tanto los individuos muy jóvenes o muy viejos presentan baja de función inmunitaria); metabolismo (ciertas hormonas modifican las respuestas inmunes. Los pacientes que reciben esteroides son muy sensibles a las enfermedades bacterianas y algunas -- enfermedades virales; ya que parecen afectar diversas fases de

la respuesta inmune, e inhibe la fagocitosis, la inflamación y la producción de anticuerpos); ambiente; características anatómicas (la primera línea de defensa contra la invasión microbiana son la piel y las mucosas, cumpliendo funciones de inmunidad específica); características fisiológicas (el jugo gástrico es un medio desfavorable para la mayor parte de cepas bacterianas patógenas. El flujo de la orina arrastra las bacterias que puedan haber entrado a las vías urinarias. La lisozima es un fermento que tiene actividad bactericida. La sangre contiene sustancias protectoras inespecíficas, etc.) y presencia de microbios (después de instalarse los microbios sobre las superficies corporales internas y externas, se desarrolla una flora normal, la cual es fundamental para la producción de metabolitos y desencadenan la producción de anticuerpos naturales contra los microorganismos que la constituyen.

#### INMUNIDAD INESPECIFICA

El primer contacto entre el huésped y una configuración extraña ocasiona una respuesta que consiste en la movilización de células fagocitarias hacia las regiones donde se introdujo la configuración extraña. Puede tratarse de un fenómeno aislado, o de un acontecimiento integrado dentro de la respuesta inflamatoria.

RESPUESTA INFLAMATORIA.- La respuesta inflamatoria se acompaña de modificaciones generales que comprenden la --

fiebre y una serie de fenómenos hematológicos, siendo sus signos característicos el rubor, tumor, dolor, calor y trastorno de la función. La respuesta inflamatoria depende de la existencia de vasos sanguíneos normales y de las células y líquidos que se encuentran en ellos; se presenta después de una serie de lesiones tisulares.

El aumento de fibrinógeno de la sangre, la activación del factor Hageman y la mayor actividad fibrinolítica -- con aumento de la formación de eritrocitos, integran una de los índices más útiles de la respuesta de fase aguda.

Durante las enfermedades aumentan las globulinas alfa y beta.

FAGOCITOSIS.- Las células fagocitarias atacan las sustancias extrañas mediante una serie de reacciones que --- constituyen la fagocitosis, y la cual consiste en: identificación de la sustancia, acercamiento, fijación sobre la sustancia, ingestión y digestión intracelular, por intervención de diversos mecanismos antimicrobianos.

#### RESPUESTAS INMUNES ESPECIFICAS

Están relacionadas con la identificación de la substancia extraña y su ulterior eliminación. Es la reacción del huésped frente a una sustancia extraña; comprende una serie de interacciones celulares que se manifiestan por síntesis de productos celulares específicos. Presentan tres características: 1) especificidad; 2) heterogeneidad y 3) memoria.

En la especificidad, los productos de la respuesta inmune reaccionan únicamente con una configuración idéntica o semejante a la que inició la respuesta. Permite distinguir un antígeno de otro.

La heterogeneidad puede integrarla una gran variedad de tipos o sustancias celulares. Es la síntesis de un grupo heterogéneo también de productos celulares (anticuerpos). Permite al huésped responder en forma variable y específica a las estructuras extrañas.

La memoria, es el fenómeno mediante el cuál la respuesta específica aumenta por proliferación y diferenciación de células en caso de nuevos contactos con un inmunógeno, aumentando la síntesis de productos celulares.

La respuesta inmune específica depende de dos tipos de mecanismos efectores: 1) intervención de un producto celular de los tejidos linfoides, llamado anticuerpo, esto constituye la inmunidad humoral que consiste: Los anticuerpos son producidos por ciertas células linfoides (linfocitos B y células plasmáticas), y pueden quedar unidos a las células o pueden ser secretados como productos extracelulares. Los anticuerpos corresponden a cinco clases principales de proteínas (inmunoglobulinas), que se distinguen unas de otras por su tamaño o su movilidad electroforética. Cada una tiene una función diferente y 2) intervención de linfocitos sensibilizados específicamente, esto constituye la inmunidad debida a células

las que consiste: Esta inmunidad constituye el segundo grupo principal de mecanismos efectores que forman la base de la inmunidad inmunológica específica. Estas respuestas corren a cargo de un grupo de linfocitos cuya diferenciación corre a cargo del timo llamados linfocitos T.

#### EQUILIBRIO INMUNOLOGICO

La respuesta inmunológica puede considerarse como un sistema adaptativo mediante el cual el organismo intenta mantener la homeostasia del medio interno respecto al exterior.

Después de que el huésped entre en contacto con una configuración extraña, existe un período de desequilibrio. Luego, se recupera el equilibrio inmunológico mediante una respuesta apropiada. Si el estímulo y la respuesta no guardan cierta proporción, ocurre una perturbación.

Otro de los objetivos de este trabajo, son aquellos encaminados a evitar la hipersensibilidad en el huésped, que pueden ser inmediatas llamada anafilaxia, y que nos da una respuesta por medio de mediadores de la hipersensibilidad.

#### HIPERSENSIBILIDAD

Es la reactividad alterada a un antígeno, que puede dar reacciones patológicas en caso de contactos ulteriores con este antígeno particular.

Se han clasificado las reacciones alérgicas en: Ti-

po I, tipo II, tipo III y tipo IV, que incluyen reacciones de hipersensibilidad inmediata de tipo I, II, III, y reacciones alérgicas IV.

#### HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

La administración de un antígeno a un huésped previamente sensibilizado puede producir una reacción en pocos minutos, y a esta reacción se le ha llamado inmediata. La reacción de hipersensibilidad más rápida dentro del tipo inmediato se llama ANAFILAXIA, la cual se caracteriza por una respuesta fulminante, que se presenta en pocos minutos, y puede ser sistemática (generalizada) o local (cutánea).

La anafilaxia generalizada se manifiesta por prurito, eritema, vómito, dolor abdominal, diarrea y trastornos respiratorios. En los casos graves puede haber edema de laringe y colapso vascular, que pueden causar la muerte. Hay tres tipos de anafilaxia: 1) citotrópica: 2) por agregados y 3) citotóxica.

En la anafilaxia citotrópica, el contacto con una pequeña cantidad de antígeno puede producirla. El antígeno se combina con los anticuerpos unidos a células blanco que contienen diversas substancias mediadoras, incluyendo aminas con acción vascular, y el resultado es la liberación de estos mediadores por dichas células. Requiere un período de latencia.

La anafilaxia por agregados, no necesita un período de latencia. Es un ejemplo de lesión tisular debida a comple-

jos antígeno-anticuerpo (reacción de tipo III).

La anafilaxia citotóxica representa una reacción de tipo II y se debe a anticuerpos contra tejidos,

La anafilaxia cutánea se divide en: anafilaxia cutánea activa y en anafilaxia cutánea pasiva. En la anafilaxia -- cutánea activa, en pocos minutos se presenta hinchamiento y -- enrojecimientos locales (pápula extendida). Las reacciones -- anafilácticas se deben a sustancias como histamina y serotomina, de efectos transitorios, pues inmediatamente son inacti-- vadas por enzimas plasmáticas y tisulares como histaminasas.

En la anafilaxia cutánea pasiva los exámenes histológicos suelen mostrar muy poca infiltración leucocitaria con predominancia de eosinófilos.

Ciertos individuos están predispuestos a la sensibi-- lización natural por diversos antígenos del ambiente, y parece tratarse de un fenómeno genético. Este estado se conoce -- como ATOPIA (enfermedad extraña); un contacto ulterior con -- los antígenos, por inhalación o infección, produce trastornos como rinitis alérgica, asma y urticaria.

Los anticuerpos homocitotrópicos son los causantes de la hipersensibilidad inmediata; se ha visto que pertenecen a la variedad de inmunoglobulinas IgE. Estas inmunoglobulinas no fijan el complemento, son termolábiles y pierden la capa-- ciedad de fijarse a receptores de células mediadoras. Tienen -- capacidad de fijarse a células mediadoras en los tejidos, que

parece recidir en el fragmento Fc. Luego que se ha fijado a -- las células blanco de la piel, el antígeno puede combinarse -- con los fragmentos Fab, liberándose mediadores por las célu-- las. En el hombre, el anticuerpo IgE permanece en el foco de infección intradérmica hasta dos meses, y sigue siendo capaz de reaccionar con una inyección de antígeno en todo este pe-- ríodo.

Los anticuerpos no homocitotrópicos, con complejos inmunes de antígenos pueden lograr liberación de mediadores a partir de células de reserva. La reacción afecta a muchas variedades celulares, incluyendo plaquetas y neutrófilos.

La presencia de grandes cantidades de anticuerpos de bloqueo, no producen reacciones de hipersensibilidad inme-- diata; tal vez establece competencia local o en la circula-- ción con el antígeno, e impide la reacción con anticuerpo -- homocitotrópico fijado a células mediadoras.

MEDIADORES DE LA HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA.- La histamina y la serotonina impiden ciertas manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad. La histamina se encuen-- tra en muchos tejidos, particularmente en los gránulos de -- las células cebadas y los basófilos. La histamina se forma -- por descarboxilación de la histamina, almacenada en los grá-- nulos de las células cebadas; al liberarse puede ejercer va-- rios efectos farmacológicos como contracción del músculo li-- so, aumento de permeabilidad vascular y de la secreción de --

moco; estos efectos son pasajeros ya que la amina rápidamente es desintegrada en el plasma y los tejidos por acción de histaminasas.

Se indica la presencia de dos tipos de receptores de histamina: Los receptores H1, inhibidos por los antihistamínicos estándar y los receptores H2, afectados solamente por antihistamínicos específicos como burimamida y metiamida. Puede tener importantes implicaciones biológicas la histamina en la modulación de la inflamación alérgica por vía de productos derivados de los eosinófilos.

La serotonina, amina provista de acción vasomotora se encuentra en células cebadas y en las plaquetas de casi todas las especies. La amina aumenta la permeabilidad vascular, dilata los capilares y contrae los músculos lisos. Su papel en la anafilaxia del hombre es dudoso.

Las cininas son polipéptidos básicos del plasma y de tejidos provistos de actividad vasomotora, que nacen de ciertas proteínas plasmáticas precursoras llamadas cininógenos, por efecto de las cininogenasas (calicreína). No hay pruebas de que intervengan en forma importante en la anafilaxia.

El factor activador de plaquetas, es un lípido de bajo peso molecular, que provoca la agregación de plaquetas y la secreción. Puede servir como amplificador para reacciones alérgicas y anafilácticas agudas.

Las prostaglandinas, son liberadas por tejidos que sufren anafilaxia, y pueden mediar algunos de los procesos - anafilácticos. Tienen poderosos efectos antiinflamatorios estas drogas.

### HIPERSENSIBILIDAD TARDIA

Es una manifestación de la inmunidad debida a células. Es aumento de reactividad frente a antígenos específicos, no debido a anticuerpos sino a células T. Necesita 24, horas para alcanzar su intensidad máxima. Una de las características de la respuesta tardía es que puede ser transferida a receptores no reactivos mediante células, pero no mediante suero. Es de gran interés en inmunidad antimicrobiana.

Se observa hipersensibilidad tardía luego de infecciones por bacterias. La respuesta inicial muchas veces va - seguida de respuesta inmune humoral.

Se caracteriza por infiltración de mononucleares, pero pueden encontrarse algunos neutrófilos en la lesión temprana. Alrededor de los vasos y nervios se observan acúmulos de macrófagos y linfocitos. Los macrófagos invaden los tejidos y los basófilos con frecuencia se acumulan en estas lesiones.

La hipersensibilidad tardía se puede transferir mediante células como leucocitos de sangre periférica. La sustancia responsable de este efecto se ha llamado factor de -- transferencia; es dializable, resiste a la tripsina, la ribo

nucleasa y el calor, es liberado por leucocitos sensibilizados incubados in vitro con antígeno.

El antígeno puede pasar a la sangre, donde encontrará linfocitos circulantes; o los linfocitos que recorren constantemente los tejidos pueden establecer contacto al azar con el antígeno en el foco donde fué depositado.

La causa más probable de lesión tisular verdadera - podría consistir en agentes solubles liberados por la célula en cuestión. Se ha pensado en enzimas de lisosomas procedentes de macrófagos y en factores tóxicos. Los lisosomas de macrófagos contiene el conjunto habitual de enzimas hidrolíticas y algunas de ellas podrían pasar al ambiente externo durante la fagocitosis.

## Capítulo IV

### METODOLOGIA.

La virulencia de los elementos patógenos, como son: Viruela, Varicela, Rubéola, Sarampión, Parotidítis, Mononucleo<sup>o</sup>sis infecciosa, Gingivoestomatitis herpética aguda y toda la gama de sus consecuencias a nivel de Herpes simple, Síndrome de Behcet (a esta enfermedad se le considera de origen viral, aunque la causa es desconocida), Ulcera aftosa recurrente, Herpangina y Herpes Zoster. Todas estas enfermedades virales tienen un proceso que las caracteriza por su forma etiológica, su frecuencia, sus características clínicas, y algo muy importante para el Cirujano Dentista las manifestaciones a nivel de la cavidad oral, y a veces hasta la farínge; sus complicaciones, sus variantes clínicas, el modo de prevenir ésta virulencia, sus contraindicaciones, su pronóstico, y para llegar a todas estas características debemos realizar un diagnóstico clínico, basado en la Historia Clínica del paciente; y para completar el diagnóstico, realizaremos pruebas de laboratorio para así poder efectuar el tratamiento y la inmunidad correspondiente.

### ENFERMEDADES VIRALES

VIRUELA.- Es una enfermedad viral aguda, altamente contagiosa. Comienza con síntomas súbitos y se caracteriza por una erupción cutánea progresiva, que con frecuencia deja cicatrices permanentes.

ETIOLOGIA.- Es producida por el virus llamado POXVIRUS

VARIOLAE. Este virus es fácilmente visible con cualquier microscopio empleando campo obscuro o con contraste de fase. Es muy resistente a la desecación y puede ser transmitido por las escamas secas de las lesiones, o puede ser llevado por el aire en los núcleos de gotitas de las secreciones nasofaríngeas. Puede transmitirse directamente de persona a persona, o por contacto con vestidos o artículos contaminados.

FRECUENCIA.- Antes de la vacuna de Jenner era epidémica y causaba centenares de muertes; en la actualidad con la vacunación masiva es muy rara ésta enfermedad.

CARACTERISTICAS CLINICAS.- Después de un período de incubación de 7 a 12 días, se manifiesta por la presencia de fiebre elevada, náuseas, vómitos, escalofríos, postración intensa, fotofobia. Aparecen pequeñas máculas y pápulas que comienzan primero en la cara y se extienden con rapidez en gran parte del cuerpo (exantema focal). El exantema inicial es macular y rápidamente se vuelve papular. A los 2 días, las pápulas se han transformado en vesículas y poco después se observan turbias y pustulosas. A los pocos días comienza la desecación y la formación de costras; las escamas al caerse dejan piel sin pigmento, frecuentemente con cicatrices.

MANIFESTACIONES BUCALES.- Hay ulceración de la mucosa bucal y faríngea, tráquea, esófago y vagina. Las vesículas se presentan como lesiones cutáneas, pero no siguen la evolución de las pústulas sino que se rompen y forman úlceras ines

pecíficas. La lengua en algunas ocasiones se encuentra hinchada y duele.

COMPLICACIONES.- Están relacionadas con la infección secundaria que es frecuente. A veces se forman abscesos y se originan septicemias, infecciones respiratorias, erisipelas, infecciones oculares y óticas.

VARIANTES CLINICAS.- En personas previamente vacunadas tiende a ser leve y se le denomina VARIOLOIDE. Otra forma leve llamada ALASTRIM, mostraba las manifestaciones de la viruela, pero era leve y carecía de complicaciones.

PREVENCION.- La vacuna de la viruela actualmente se prepara de lesiones vacunales de la piel de terneras o carneros inoculados o de membranas alantoides de embriones de pollo. La vacunación con éxito proporciona inmunidad relativa al cabo de 8 días, un elevado nivel de protección durante 3 años por lo menos, una inmunidad sustancial durante 10 años o más, y aparentemente protección frente a la muerte por la enfermedad durante un período mayor para mantener una inmunidad adecuada se requiere la revacunación cada 3 años.- La globulina inmune prevendrá o modificará la enfermedad, si se administra durante las primeras 24 horas después de la exposición.

CONTRAINDICACIONES.- No se debe vacunar a las personas que se encuentran enfermas, sean inmunodeficientes o hayan sido sometidas a inmunosupresión, o que tengan un pro-

ceso maligno.

PRONOSTICO.- La cifra de mortalidad en la viruela - vírgen es alta en personas muy jóvenes o muy viejas. Aumenta desde 5% cuando la erupción permanece discreta, 60 u 80% en los tipos confluyente, fulminante y hemorrágico.

DIAGNOSTICO.- Clínicamente se basa en la historia - clínica, síntomas prodrómicos y erupción característica. El - aislamiento del virus, la microscopia electrónica directa del líquido de las vesículas o de extractos de costras y pruebas de precipitina en gel de agar son métodos valiosos. Es fácil de diagnosticar en el período epidémico.

PRUEBAS DE LABORATORIO.- 1) Demostración al micros- copio de luz o electrónico, de partículas de virus en frotis teñidos de líquido vesicular. 2) Demostración serológica o -- por fluorescencia, de antígeno viral en material procedente - de lesiones cutáneas. 3) Aislamiento de virus de tales mate- riales. 4) Descubrimientos de anticuerpos en fase temprana -- del proceso eruptivo. Las pruebas diagnósticas de más fácil - aplicación, son la de anticuerpo sérico, anticuerpo fijador-- de complemento y anticuerpo inhibidor de hemaglutinina.

TRATAMIENTO.- Se administran penicilina o antibióti- cos de amplio espectro para profilaxia y tratamiento de com- plicaciones. Conservar el equilibrio de líquidos y electrolí- tos. Los ojos pueden irrigarse con bicarbonato de sodio al 2%, o solución de metilcelulosa al 0.5%, si la inflamación de la

conjuntiva es intensa, puede usarse unguento oftálmico de sulfacetamida al 10%, 2 ó 3 veces al día para controlar la inflamación y proteger la córnea frente a la infección y la vascularización.

INMUNIDAD.- La recuperación se acompaña de una inmunidad muy eficaz y duradera; el individuo conserva la inmunidad por muchos años. La respuesta inmune se manifiesta por la aparición, durante el curso de la enfermedad, de actividad de anticuerpo fijadora de complemento e inhibidora de hemaglutininas. Se forma anticuerpo protector. La inmunidad cruzada entre viruela y vacuna es muy neta y permite el empleo de ésta última infección ligera, para lograr una inmunidad profiláctica eficaz contra la viruela en el hombre.

La reacción inmune estriba en el desarrollo de una pápula o vesícula superficial, que desaparece sin pasar por la etapa de pústula y no deja cicatriz.

VARICELA.- Es una enfermedad viral cutánea aguda y leve, que afecta a niños en los meses de invierno y primavera. Su período de incubación es de unas dos semanas. Se anuncia por síntomas generales leves, que van seguidos de una erupción que aparece por brotes y se caracteriza por máculas, pápulas, vesículas y costras.

ETIOLOGIA.- Por análisis inmunológicos y antigénicos, la varicela y el herpes zoster son causados por el mismo

virus; la varicela al parecer, es la fase aguda de invasión -- por el virus varicela-zoster y el herpes zoster es la reactivación de la fase latente del virus. Esta identidad viral es demostrada por la aparición simultánea ocasional de los dos - trastornos en la misma familia e incluso en el mismo niño y - por la inmunidad cruzada que puede proporcionar cualquiera de las dos infecciones. Se cree que la varicela se difunde por - gotitas infectadas de la nariz y la garganta. El período de - máxima contagiosidad corresponde al pródromo breve y a las -- primeras fases de la erupción.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.- Se caracteriza por cefaleas, nasofaringítis, anorexia, fiebre moderada, seguida de - erupciones maculopapulares ó vesiculares de la piel. Estas -- erupciones comienzan en el tronco y se extienden hasta abar-- car cara y extremidades. Las lesiones cutáneas terminan por - romperse, forman una costra superficial y cicatrizan por des-- camación. El pródromo suele pasar inadvertido en los niños pe-- queños, pero es más probable su presencia en los niños de más de 10 años y suele ser grave en los adultos.

La erupción inicial, morbiliforme, puede ir acompa-- ñada de una rubefacción evanescente.

MANIFESTACIONES BUCALES.- Se pueden observar peque-- ñas lesiones semejantes a ampollas en la mucosa bucal, princi-- palmente en la vestibular, palatina y farínge. Las lesiones - mucosas, inicialmente vesículas algo elevadas con un eritema

circundante, se rompen pronto después de su aparición y dan lugar a pequeñas úlceras erosionadas con un margen rojo, que tienen gran similitud con las lesiones aftosas y no son particularmente dolorosas, pero causan malestar al tragar. Las vesículas laríngeas y traqueales pueden causar una disnea -- intensa.

COMPLICACIONES.- Son raras, el índice de mortalidad es bajo.

DIAGNOSTICO.- La distribución de las lesiones es centrífuga en la viruela y centrípetas en la varicela. Puede realizarse un frotis tomando material del suelo de la vesícula; teñido con coloración de Giemsa, muestra células epiteliales gigantes.

TRATAMIENTO.- Los casos leves requieren sólo tratamiento sintomático. Pueden aplicarse compresas húmedas para controlar el prurito y el rascado, que puede ocasionar infección extensa y desfiguramiento. En casos graves se usa anti-histamínicos locales o generales. Una vesícula infectada puede tratarse con unguento de neomicina-bacitracina, aplicado dos veces al día.

INMUNIDAD.- La infección primaria suele presentarse durante la infancia, después de lo cual el virus queda latente en los ganglios dorsales; en este lugar el virus puede ser activado y originar un tipo recidivante de infección. La globulina inmune frente al zoster, preparada a partir del --

plasma de enfermos convalecientes de zoster con un contenido demostrable alto de anticuerpos, proporciona protección pasiva contra la varicela entre los niños susceptibles, expuestos cuando se les inyecta en dosis de 2 a 5 ml, intramuscular, en el plazo de 72 horas tras la exposición.

El uso de globulina inmune acumulada debe tenerse también en cuenta en los recién nacidos durante los primeros dos días post-partum, si la madre ha presentado lesiones de varicela justo antes del alumbramiento.

RUBEOLA.- Es una enfermedad contagiosa, benigna, aguda y leve en niños y adultos jóvenes. Se caracteriza por exantema rosado pálido y linfadenitis de los ganglios cervicales posteriores. Origina anomalías fetales en madres infectadas durante los primeros meses del embarazo, como ceguera, sordera o anomalías cardiovasculares.

ETIOLOGIA.- Es causada por un virus RNA pequeño, sensible al éter. Este virus aglutina los glóbulos rojos de pollitos recién nacidos, característica que permite medir virus y anticuerpo; éste virus se reproduce originando defectos citopáticos en diversos sistemas de cultivos celulares.- Se transmiten por gotitas transportadas por el aire o por contacto directo.

FRECUENCIA.- A veces aparece en forma epidémica; es más frecuente al comienzo de la primavera.

CARACTERISTICAS CLINICAS.- Se presenta tos, faringítis, malestar, linfadenopatías, cefalea, mialgia, hay tumefacción y dolor a la presión (ganglio). El exantema aparece en - plazo de 24 horas, después de los primeros síntomas como eritema macular ligero que ataca primero la cara y cuello y se - difunde rápidamente a tronco y extremidades; las máculas rosa - das desaparecen o palidecen por compresión y rara vez tiñen - la piel. Al tercer día la erupción ha desaparecido.

MANIFESTACIONES BUCALES.- Las mucosas de la boca no están inflamadas, algunas ocasiones las amígdalas están tumefactas y congestionadas; pueden aparecer máculas rojas en el paladar. Se indica que la rubéola que afecta a mujeres embara - zadas en los primeros meses, origina una serie de defectos -- del desarrollo, hipoplasia adamantina, elevado índice de ca -- rries y retardo del brote de los dientes primarios; pero un es - tudio indica que la rubéola de la madre no produce defectos - en la dentadura temporal, ni en la permanente.

COMPLICACIONES.- El restablecimiento es rápido, pe - ro hay más recaídas que en cualquier otra virosis.

TIPOS.- A) Rubéola adquirida después del nacimiento.  
B) Rubéola congénita por presentar la madre la enfermedad en - el embarazo.

PRONOSTICOS.- Muy invariablemente se logra la recupe - ración completa. Hay casos raros de muerte, que son ocasiona -- dos por la complicación. La infección durante el embarazo es -

de peligro para el feto.

DIAGNOSTICO.- De ser posible deben obtenerse sueros agudos y de convaleciente, para comprobación serológica. La rubéola sólo puede diagnosticarse con seguridad en el curso de una epidemia. El diagnóstico específico puede establecerse, aislando al virus con cualquiera de los sistemas de cultivo celulares o demostrando la respuesta de anticuerpo neutralizante, inhibidor de la hemaglutinación o fijador del complemento, durante la infección.

TRATAMIENTO.- Tratamiento específico no hay. Pocos pacientes sufren molestias suficientes para exigir tratamiento sintomático. La cefalea y las mialgias pueden aliviarse con aspirina, se debe reposar en casa durante la fiebre.

INMUNIDAD.- La administración de globulina gamma a la mujer grávida, puede enmascarar sus síntomas de infección pero no protege al feto de la invasión viral. Puede evitarse por administración parenteral de una vacuna de virus vivo atenuado, producido en cultivo de células de embrión de pato. El anticuerpo persiste por lo menos 4 años después de la vacunación. La infección natural de individuos inmunizados con vacunas no es poco común, aunque la infección suele ser asintomática. La frecuencia está relacionada con la edad. Se recomienda la inmunización en la infancia para disminuir la circulación del virus.

SARAMPION.- Es una infección aguda viral de la piel, contagiosa. Puede afectar a personas de cualquier edad no inmunizadas previamente. Los brotes aparecen a intervalos de 2 a 3 años. Se contagia por contacto directo o por infección -- por gotas. Su puerta de entrada es el aparato respiratorio.

ETIOLOGIA.- Es causada por un paramixovirus de RNA, de tamaño mediano. Este virus es de un sólo tipo antigénico, - es un virus envuelto que contiene lípidos y es liberado de la célula infectada por gemación. Se autoreproduce fácilmente, - se difunde principalmente por gotitas de la nariz, la garganta y boca, así como gotitas transportadas por el aire; desaparece de las secreciones de la nariz y garganta en el momento que se presenta la erupción. Un ataque confiere inmunidad toda la vida.

FRECUENCIA.- La enfermedad recidiva en ciclos epidémicos, con intervalos de 2 a 3 años, principalmente en niños, ya que la mayor parte de adultos poseen inmunidad adquirida.

CARACTERISTICAS CLINICAS.- Se manifiesta por fiebre, malestar general, mialgia, dolor de cabeza; en unas cuantas - horas fotofobia, sensación de quemadura, conjuntivitis, lagrimeo; después inflamación de las vías respiratorias, estornudos, tos y secreción nasal, rara vez sordera y afonía. La --- erupción se presenta después de los síntomas prodrómicos, apareciendo primero detrás de las orejas o cara y después se difunden hacia abajo, para cubrir el tronco y finalmente en ex-

tremidades. A los 5 días desaparece el exantema y sigue una descamación fina que respeta manos y pies.

MANIFESTACIONES BUCALES.- Las manifestaciones orales que se presentan se llaman manchas de Koplik, no son vesículas, son pequeños puntos de forma irregular, que aparecen en la mucosa bucal rodeados de un margen rojo brillante. Los cortes microscópicos revelan necrosis de las células epiteliales y una infiltración neutrófila densa. Estas lesiones aumentan en cantidad con rapidez; puede haber inflamación generalizada, tumefacción y ulceración de encía, paladar y garganta.

COMPLICACIONES.- El sarampión disminuye la resistencia orgánica general; rara vez es mortal excepto en complicaciones secundarias.

PRONOSTICO.- El sarampión usualmente es benigno, -- tiene cifra baja de mortalidad a no ser que sigan complicaciones.

DIAGNOSTICO.- El diagnóstico definitivo puede establecerse sólo por las manchas de Koplik. En fase prodrómica, el diagnóstico debe sospecharse por los siguientes datos: 1) fiebre más alta que la del resfriado común. 2) existencia de sarampión en la comunidad. 3) manchas de Koplik en la mucosa bucal. El virus puede hacerse crecer en cultivo tisular y usar pruebas serológicas. El diagnóstico específico consiste en aislar el virus de lavado de garganta, sangre u orina, -- inoculando diversos tipos de cultivos de tejidos con materia

les obtenidos durante los primeros días de la enfermedad.

TRATAMIENTO.- El reposo en cama es aconsejable durante la fiebre. Se debe proteger a los pacientes de infecciones estreptocóccicas, el prurito puede aliviarse con loción de calamina. El sulfato de codeína es útil para disminuir la cefalea, mialgia y tos. La dieta no debe restringirse, quizá se requiera oscurecer la habitación del paciente. En casos con complicaciones, se requieren dosis plenas de penicilina o de tetraciclina para evitar infecciones.

INMUNIDAD.- Una crisis normal de sarampión suele brindar inmunidad para toda la vida, por la persistencia de los anticuerpos neutralizantes y de los anticuerpos fijadores de complemento después de la infección, y con el número elevado de anticuerpos que existe incluso en personas de edad avanzada. Una explicación probable de la inmunidad persistente en el sarampión, es el mantenimiento de tal inmunidad por reinfección exógena subclínica. Los anticuerpos maternos transferidos en forma pasiva, protegen al lactante del sarampión, pero también reducen la posibilidad de inmunización eficaz mediante vacunas con virus vivos en esa edad. La globulina sérica inmune es útil para prevenir el sarampión. Otro preparado útil es la globulina inmune, es la prevención de la enfermedad después de exposición indudable de niños no vacunados menores de 3 años. Las vacunas inactivadas son antígenos relativamente pobres, que no protegen contra la enfermedad clínica

y las vacunas vivas atenuadas causan una reacción febril, y la inmunidad que proporcionan las vacunas vivas parece ser intensa que persiste dos años o más.

PAROTIDITIS.- Es una infección viral aguda, contagiosa; se caracteriza por hinchazón unilateral o bilateral de las glándulas salivales, comunmente la parótida. Las --- glándulas submaxilares y sublingual pueden ser atacadas sin que lo esté la parótida. A veces pueden ser afectados órganos internos, además de las glándulas salivales. Se transmite por medio de la saliva del paciente y es muy difusa, raramente mortal en el hombre.

ETIOLOGIA.- Es causada por un virus RNA, un paramixovirus; se difunde por infección por gotitas o por contacto directo con materiales contaminados con saliva infectada. Probablemente penetra a través de la boca. Es rara en lactantes y menores de 2 años ya que están inmunes por lo general. Este virus tiene la propiedad de aglutinar los glóbulos rojos de pollo, del hombre y otros. La infección provoca anticuerpos fijadores de complemento, inhibidores de hemaglutinación y neutralizantes. Un ataque general confiere inmunidad permanente.

FRECUENCIA.- Ocurre durante todo el año, las epidemias son frecuentes, se presenta muy seguido en ambos sexos. El único reservorio conocido de infección es el hombre.

COMPLICACIONES.- Pueden quedar afectados otros órganos del cuerpo, como testículos, ovarios, páncreas, glándulas mamarias, a veces próstata, epididimo y corazón. Rara vez es mortal ésta enfermedad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BUCALES.- El dolor y la hinchazón en la región parotídea son las primeras manifestaciones de la enfermedad, y en los adultos el dolor testicular puede ser el síntoma inicial. El comienzo se presenta con escalofrío, dolor de cabeza, anorexia, malestar, faringitis, dolor de oído, hipersensibilidad a lo largo de los conductos parotídeos, sabor desagradable, fiebre moderada, vómitos.

La hinchazón de la parótida se observa primero debajo de la oreja, obliterando el hueco que queda entre la apófisis mastoides y la rama ascendente del maxilar inferior. En casos leves la tumefacción casi no se ve; en casos graves el edema asociado puede difundirse superiormente. La piel sobre las parótidas está tensa y dolorosa a la presión. La participación de las glándulas sublinguales puede dar hinchazón de la lengua, con dolor al deglutir. Raramente hay dolor intenso, excepto al mover los maxilares. La cifra de leucocitos puede ser normal. La papila del orificio de salida del conducto parotídeo en la mucosa bucal vestibular, suele estar tumefacta y enrojecida.

PRONOSTICO.- Ordinariamente de la enfermedad se recupera por completo y la mortalidad es nula. Por lo tanto el

pronóstico excelente en las paperas sin complicaciones.

DIAGNOSTICO.- El paciente con un comienzo brusco de parotiditis, antes perfectamente sano, sin antecedentes de paperas, no plantea problema diagnóstico. El virus puede aislarse de saliva, orina y en la meningitis del líquido cefalorraquídeo. El diagnóstico se confirma por un aumento notable del título de anticuerpos (fijadores del complemento e inhibidores de la hemaglutinación), cuando se valoran muestras de suero de la convalecencia y de suero en fase aguda. Puede haber linfocitosis relativa y la parotiditis no complicada. La amilasa de la sangre suele estar aumentada a consecuencia de la parotiditis.

PROFILAXIA.- La globulina inmune contra la parotiditis, puede proporcionar cierta protección en los sujetos postpúberos susceptibles, si se administra durante los primeros días tras la exposición (no se ha comprobado). La vacuna está disponible como preparación monovalente o combinada con vacunas contra el sarampión o contra la rubéola. La vacuna administrada por vía subcutánea, no causa reacciones y provoca conversiones de anticuerpo en los individuos susceptibles. La vacuna puede darse a personas de cualquier edad mayores de 12 meses; no se recomienda para lactantes menores de 1 año, debido a la posible presencia de anticuerpos maternos residuales que interfieren en el desarrollo de la inmunidad activa. Se recomienda la inmunización para niños que se acercan a la pubertad y no -

han tenido historia de paperas. No debe emplearse durante el embarazo.

TRATAMIENTO.- Se recomienda reposo en cama. La dieta blanda disminuye el dolor a la manifestación; puede usarse analgésicos para el dolor de cabeza y el malestar general. Para el dolor de la parótida son eficaces la aspirina y la codeína. Algunos pacientes sienten alivio con una bolsa de hielo sobre la región parotídea, otros con el calor. En los casos graves pueden administrarse 10 mg de hidrocortisona por kg y por día, durante 3 a 4 días.

INMUNIDAD.- El restablecimiento de la enfermedad -- tiene una inmunidad sólida y duradera, tal vez reforzada de cuando en cuando por reinfección; la inmunidad puede demostrarse por anticuerpo fijador de complemento, inhibidores de hemaglutinación y anticuerpo sérico protector, como por hipersensibilidad de reacción de tipo tardío a la inoculación intradérmica de virus inactivado. La hipersensibilidad aparece demasiado tarde en la enfermedad, para que tenga valor diagnóstico, por lo que debe evitarse porque muchas veces aumenta los títulos de anticuerpo para el antígeno viral. No se ha demostrado clínicamente que la globulina inmune humana sea eficaz para evitar la enfermedad o sus complicaciones. El problema de la profilaxia irá cambiando con el tiempo, cuando se disponga de vacunas vivas atenuadas contra las paperas.

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA.- Es una enfermedad aguda viral, benigna, que se caracteriza por fiebre, faringítis, linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, abundantes linfocitos atípicos en sangre, aparición de concentraciones elevadas de anticuerpos heterófilos y desarrollo de anticuerpos para el virus de Epstein-Barr (EBV). Se presenta principalmente en adolescentes y adultos jóvenes. El mecanismo de transmisión en el hombre es desconocido, pero se cree que es por el intercambio íntimo de saliva.

Anatomopatológicamente se caracteriza por hiperplasia difusa del tejido linfático.

ETIOLOGIA.- Parece ser causada por virus de Epstein-Barr o de tipo herpético. Es un trastorno linfoproliferativo intenso que cura espontáneamente. El anticuerpo anti-EBV, se ha comprobado que no existe en los sueros antes de la enfermedad, y que aparece y aumenta de concentración durante el curso de la misma. El virus está presente habitualmente en las secreciones orofaríngeas de los pacientes enfermos, y muchas veces durante meses después. La transformación de los linfocitos es una propiedad biológica del virus. Las células linfoides, obtenidas de la sangre durante la fase aguda o de los ganglios linfáticos o de la sangre de los portadores virales, producen series de linfoblastos virus Epstein-Barr positivas en los cultivos.

FRECUENCIA.- Es ligeramente mayor en los varones.-

Es poco contagiosa, es rara en niños. Es de frecuencia elevada en personal hospitalario, enfermeras y estudiantes de Medicina.

CARACTERISTICAS CLINICAS.- Los síntomas iniciales son: malestar, fiebre, faringítis, cefalea, tipo gripe, escalofríos. Hay secundariamente fusoespiroquetas y estreptococos hemolíticos. Siempre hay agrandamiento de ganglios, así como cervicales principalmente los posteriores. Los ganglios linfáticos aumentados están separados, poco o nada dolorosos, duros, elásticos y no supuran. Hay agrandamiento del bazo. En algunos casos se han descrito erupciones maculopapulosas o eritematosas pasajeras. Las lesiones más frecuentes son pequeñas de color rosado o pardo rosado. En muy pocos casos hay edema de párpados y estrechez de la abertura ocular. Hay abundantes monocitos y linfocitos. En farínge y amígdalas se puede observar exudado cremoso. La enfermedad dura aproximadamente un mes. Las lesiones de la cavidad bucal pueden constituir la primera manifestación de la enfermedad.

MANIFESTACIONES BUCALES.- En apariencia no hay manifestaciones bucales específicas, si bien se produce lesiones secundarias. Consisten en gingivítis y estomatítis aguda, aparición de una membrana blanca o gris en diversas zonas, petequias palatíneas y algunas úlceras. También se puede observar edema de paladar blando y úvula en algunos pacientes. En algunos estudios destaca el hallazgo de hemorragias petequiales

del paladar blando en la cercanía de la unión con el paladar duro, como una manifestación temprana de la mononucleosis infecciosa. Se confirmó que en 1/3 de enfermos con tendencia hemorrágica sufrían de hemorragias buconasofaríngeas, incluidas las gingivales.

HALLAZGOS DE LABORATORIO.- Se ven linfocitos atípicos en sangre circulante y un aumento del título de anticuerpos heterófilos. El título normal de aglutininas y hemolisinas de la sangre humana puede elevarse (prueba de Paul-Bunnell positiva). El aumento de la cantidad de leucocitos es común (linfocitosis). En la fase aguda de la mononucleosis infecciosa, los pacientes tienen un índice de sedimentación normal.

PRONOSTICO.- Generalmente desaparece en unas semanas pero puede durar meses. Tiene secuelas poco frecuentes, en último término el pronóstico es excelente. La mononucleosis infecciosa es un trastorno benigno si se presenta sin complicaciones. Las anomalías serológicas y hematológicas pueden persistir cierto tiempo después de la convalecencia.

DIAGNOSTICO.- El exámen de frotis sanguíneo y las pruebas serológicas son las pruebas principales del diagnóstico. El diagnóstico se puede establecer mediante la prueba con anticuerpos heterófilos, llamada prueba de Paul-Bunnell. La prueba anterior consiste en un aumento del título de anticuerpos heterófilos demostrable por aglutinación de glóbulos

rojos. El anticuerpo heterófilo es de la clase IgM.

TRATAMIENTO.- Es sintomático. Es obligatorio el reposo en cama durante la fase aguda de la fiebre y el malestar; La aspirina y otros analgésicos suelen aplacar el dolor de cabeza, los gargarismos con suero salino alivian la faringitis y síntomas orofaríngeos. Los corticoesteroides deben administrarse a pacientes con complicaciones graves. La rotura del bazo requiere de una esplenectomía.

INMUNIDAD.- Los anticuerpos iniciales que se desarrollan contra el virus Epstein-Barr, son de tipo IgM. Inicialmente existen en título alto, pero más tarde resultan imposibles de medir y son substituidos por anticuerpos IgG. Los títulos de anticuerpos disminuyen durante la convalecencia, pero parecen detectables durante toda la vida, en correlación con la inmunidad frente a la enfermedad. Las células B son susceptibles a la infección por virus de Epstein-Barr y que la mayor parte de los linfocitos atípicos tan característicos de la mononucleosis infecciosa, son células T que posiblemente reaccionan contra las células B infectadas.

Las manifestaciones de la mononucleosis infecciosa guardan relación con la edad. En el lactante la enfermedad se asocia con una infección de vías respiratorias altas; en el niño mayor y en el adulto provoca la mononucleosis infecciosa. El virus parece tener una afinidad selectiva por la infección de linfocito B, que contiene receptores específicos.

cos para él. La reacción subsiguiente de la célula T a los -- antígenos específicos de virus Epstein-Barr en la célula B, - parece ser la causa de los linfocitos atípicos que se obser-- van en mononucleosis infecciosa.

GINGIVOESTOMATITIS HERPETICA AGUDA.- Es una enferme-- dad infecciosa viral aguda. Se caracteriza por aparición de - acúmulos únicos o múltiples de vesículas pequeñas en piel o - membranas mucosas, llenas de líquido claro, con bases inflama-- torias ligeramente elevadas. Los tejidos que ataca con prefe-- rencia derivan del ectodermo y que son además de piel y mucos-- sas, ojos y sistema nervioso central, y de ahí que se le lla-- me virus dermatrófico por la propensión de residir dentro de células de origen ectodérmico, principalmente la dérmis.

El herpes simple pertenece a la familia de los vi-- rus herpéticos, que son un grupo de virus de ADN. La puerta - de entrada del virus puede estar en el tracto respiratorio, - por contacto sexual, abrasión en la piel o mucosas y por la - placenta. Su incidencia se halla entre las edades de 1 y 3 -- años, también ocurre en adultos. Las lesiones pueden ser pre-- cedidas por algún otro tipo de proceso infeccioso. La enferme-- dad puede ser subclínica o acompañarse de cefaleas, dolor, in-- flamación bucal junto con irritabilidad, sialorrea y anorexia.

ETIOLOGIA.- Es causada por el virus relativamente - grande del Herpes simple, el Herpes virus hominis (HVH). Hay

2 cepas de HVH. El tipo 1, causa herpes labial y queratitis, generalmente afecta regiones extragenitales como boca, ojos, sistema nervioso central y piel por encima de la cintura, y más común después del período neonatal. El tipo 2 es genital y origina lesiones de la piel por debajo de la cintura. La mayoría de los adultos tienen anticuerpos neutralizantes en la sangre, pero nunca presentaron una enfermedad grave primaria. Al parecer el virus permanece latente en la piel o los ganglios nerviosos y las erupciones herpéticas recurrentes pueden ser precipitadas por una exposición excesiva a la luz del sol, enfermedades febriles, stress físico o emocional, ciertos alimentos y medicamentos.

GINGIVOESTOMATITIS HERPETICA PRIMARIA.- Es causada por el virus del herpes simple, representa el primer contacto con el virus. Su frecuencia mayor se observa entre el primer y tercer año de vida. Esta enfermedad puede ser precedida de algún otro proceso infeccioso. Se presenta cefalea, dolor y llagas en la boca, irritabilidad y rechazo de la comida.

CARACTERISTICAS CLINICAS.- Aparece en niños y adultos jóvenes, tal parece que no se presenta en lactantes por la presencia de anticuerpos en el niño, derivados de la madre inmune. A los pocos días la boca se torna dolorosa, la encía se inflama intensamente. También puede atacar labios, lengua, mucosa vestibular, paladar, farínge y amígdalas. --

Después se forman vesículas amarillentas, llenas de líquido, se rompen y dejan úlceras poco profundas, irregulares, dolorosas, cubiertas de una membrana gris, rodeadas de un halo eritematoso. La inflamación gingival precede a la formación de úlceras por varios días. Curan espontáneamente sin dejar cicatriz. En formas menos severas, las lesiones pueden pasar inadvertidas.

Se cree que es por la transmisión de la infección por gotas, aunque tal vez por contacto directo. Después de la infección primaria, el herpes virus se supone que pasa a los ganglios sensitivos, donde permanecen en forma latente que se rá el ganglio del trigémino en las lesiones bucales. En condiciones de stress apropiadas, el virus se activa en el ganglio del trigémino y avanza en dirección centrífuga por el axón -- hasta el nervio sensitivo del epitelio, donde produce las vesículas herpéticas secundarias.

TRATAMIENTO.- El tratamiento de esta infección no es satisfactorio, es de sostén y sintomático, ya que el curso es inalterable.

ESTOMATITIS HERPETICA SECUNDARIA.- Se observa en -- adultos, se manifiesta como forma atenuada de la enfermedad primaria. Puede aparecer después de traumatismos, fatiga, menstruación, embarazo, infección de vías respiratorias superiores, trastornos emocionales, alergia, exposición a la luz solar, rayos ultravioleta o trastornos gastrointestinales. Se -

desconoce el mecanismo mediante estos factores desencadenan las lesiones. Se piensa que inducen un descenso de síntesis de gammaglobulina y así incremento de la síntesis viral latente y aparecen las lesiones.

CARACTERISTICAS CLINICAS.- Se produce en labios, región de la base dura de la mucosa bucal (encía y paladar duro o blando). Las lesiones suelen ir precedidas de una sensación de ardor y tirantez, hinchazón o leve sensibilidad. Las vesículas son pequeñas, aparecen en grupos localizados y pueden coalescer para formar lesiones mayores, son grises o amarillas se rompen rápido y dejan una úlcera pequeña roja, en ocasiones con un halo eritematoso leve. En los labios las vesículas rotas se cubren de una costra pardusca y el dolor es variable. Los sitios más comunes son el paladar duro, encía insertada o apófisis alveolar. Las lesiones curan sin dejar cicatriz.

TRATAMIENTO.- Existe la técnica de inactivación fotodinámica. Con ésta técnica las lesiones se rompen, se aplica un colorante heterocíclico como el rojo neutro, en solución acuosa al 0.1% y luego se expone a la luz fluorescente por 15 minutos. Estos colorantes tienen afinidad por la base de guanina del DNA y producen la rotura de la molécula al ser expuestos a la luz, causando separación del componente guanina, para dejar un espacio en la secuencia de la base y se rompe el filamento único del DNA viral. La aplicación tópica de idoxuridina es efectiva en las lesiones por herpes simple. La

antibióterápia es de gran ayuda en la prevención de la infección secundaria.

COMPLICACIONES.- Las infecciones primarias pueden causar una alteración orgánica extensa y viremia fatal. Las mujeres con infección por HVH tipo 2 en fase tardía del embarazo, pueden transmitir la infección al feto, con el desarrollo de viremia intensa.

DIAGNOSTICO.- Los cultivos para encontrar el virus, un aumento progresivo de los anticuerpos séricos neutralizantes y los hallazgos de la biopsia, confirmarán fácilmente el diagnóstico.

TRATAMIENTO.- Se recomienda la limpieza suave con agua y jabón. Las lociones o los líquidos disecantes pueden aplicarse a las lesiones cutáneas. En las infecciones secundarias están indicados los antibióticos tópicos, o si son graves los antibióticos generales. En el herpes simple con manifestaciones generales puede ser necesaria una terapéutica vigorosa de apoyo. En infecciones graves se ha intentado el tratamiento general con agentes potencialmente tóxicos como idoxuridina, citarabina, etc., pero su efecto es cuestionable.

INMUNIDAD.- Los tipos 1 y 2 son inmunológicamente diferentes. En las lesiones primarias, los lactantes tienen inmunidad pasiva eficaz y es muy rara antes de los 6 meses de vida. En un individuo no inmune la erupción vesicular suele empezar en la boca en forma de placas y úlceras superficiales,

los linfáticos submaxilares aumentan de volúmen y son hipersensibles, hay reacción general de intensidad variable. En ocasiones el virus invade el torrente vascular, el ojo puede estar infectado o afectar el sistema nervioso central. En las lesiones secundarias o recurrentes, después de una infección primaria el virus persiste en los tejidos a pesar del anticuerpo circulante, y esto deja una inmunidad sólida asociada con la presencia de anticuerpos circulantes. La infección genital materna, representa un peligro particular para el recién nacido, porque tiene las respuestas inmunológicas inmaduras. Una disminución de la inmunidad específica mediada por células parece contribuir al aumento observado de infección.

SINDROME DE BEHCET.- Es una enfermedad infecciosa, multisistémica, caracterizada por úlceras (aftas) en boca y genitales, alteraciones inflamatorias oculares, manifestaciones articulares, enfermedad intestinal, tromboflebitis superficiales y profundas y anormalidades del sistema nervioso.

ETIOLOGIA.- Se considera de origen viral, aunque la causa es desconocida y se han invocado procesos autoinmunes. Se han encontrado anticuerpos contra mucosa bucal, células esofágicas y leucocitos polimorfonucleares.

FRECUENCIA.- Suele afectar adultos jóvenes varones. Estudios recientes sugieren que es más común, está más ampliamente distribuida geográficamente, y es más frecuente de lo -

que se había pensado antes, y que muchos de los casos pasan - inadvertidos o son mal diagnosticados.

CARACTERISTICAS CLINICAS.- Hay ulceraciones bucales, genitales, oculares y cutáneas. Se manifiesta por primera vez con la aparición de lesiones bucales, genitales o ambas. Las lesiones bucales son dolorosas, de aspecto muy semejante a -- las úlceras aftosas recurrentes. Las exacerbaciones y recu--- rrencias de la enfermedad se acompañan de fiebre y malestar ge-- neral. Son comunes leucocitosis, sedimentación globular aumen-- tada y anormalidades de las proteínas séricas de tipo inespe-- cífico ( aumento de globulinas alfa<sub>2</sub>, globulinas gamma, IgA, - IgG e IgM). Los factores antinucleares son negativos y los -- niveles de complemento sérico son normales. En el síndrome de Behcet deben estar presentes por lo menos dos componentes de la tríada clásica: A) Úlceras bucales recurrentes; B) Úlceras genitales recurrentes y C) Inflamación ocular.

MANIFESTACIONES BUCALES.- Las lesiones bucales pueden ser la manifestación inicial; pueden aparecer úlceras dolorosas o ser más grandes y profundas. Las lesiones se producen en cualquier zona de la boca, y consisten en úlceras de - diámetro variable entre algunos milímetros y 1 cm o más. Es-- tas úlceras tienen un borde eritematoso y están cubiertas de un exudado gris o amarillo.

HALLAZGOS DE LABORATORIO.- Se presenta hipergamma-- globulinemia, leucocitosis con eosinofilia, elevado índice de

sedimentación.

PRONOSTICO.- Es imprevisible. Hay curaciones espontáneas y pueden presentarse recurrencias implacables, hasta producir ceguera. Las complicaciones del sistema nervioso central son graves; la mayor parte de las muertes ocurren en este grupo. Las enfermedades de los grandes vasos son de grave significación y se puede llegar a producir la muerte.

DIAGNOSTICO.- La variabilidad de las manifestaciones clínicas, el gran retraso en la aparición de algunos de los síntomas, y la falta de pruebas específicas de laboratorio hacen el diagnóstico difícil y frecuentemente tardío. Se insiste en la tríada clínica clásica.

TRATAMIENTO.- No hay tratamiento específico para la enfermedad, con excepción de las medidas sintomáticas o de sostén. Los corticoesteroides por vía general o local, pueden ser de utilidad para controlar algunos de los signos y síntomas inflamatorios. Los antimicrobianos están indicados para las complicaciones infecciosas específicas. Los inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, clorambucil, metotrexato) y los fibrinolíticos (fenformina, etilestrenol), también han sido utilizados, con resultados variables. Las transfusiones de sangre fresca han logrado beneficio manifiesto en algunos pacientes.

INMUNIDAD.- Puede representar una reacción de inmunidad, puesto que los pacientes presentan frecuentemente anti

cuerpos contra la mucosa bucal.

ULCERA AFTOSA RECURRENTE.- Recibe el nombre también de estomatítis aftosa recurrente. Se caracteriza por la presencia de úlceras agudas dolorosas o necrotizantes múltiples o solitarias dolorosas. Las úlceras aftosas menores curan sin cicatriz, y las úlceras aftosas mayores curan con cicatriz. - Hay ataques recurrentes. Se producen de 2 a 3 úlceras en cada ataque comunmente, pero se pueden producir más en algunos casos.

ETIOLOGIA.- Varios factores sugieren una reacción inmune localizada como causa de ésta enfermedad. Las mujeres son más frecuentemente afectadas que los hombres. La lesión precoz se caracteriza por un acúmulo de linfocitos, células cebadas, histiocitos, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos. También se señala la forma L pleomórfica y transicional de un estreptococo alfa-hemolítico, el streptococcus sanguis como agente etiológico. Anteriormente se creyó que era una manifestación del virus del herpes simple, pero no pudo ser cultivado a partir de esas lesiones.

Se cree que en los conductos de las glándulas mucosas de la boca, bajo ciertas circunstancias la forma L se transforma en una forma madura. Durante ésta transformación se produciría una cápsula de un mucopolisacárido en derredor de su cuerpo, con la formación de una úlcera aftosa resultante de una respuesta alérgica (hipersensibilidad tardía) a ese

mucopolisacárido.

FRECUENCIA.- Es algo más frecuente en las mujeres - que en los hombres, tiene tendencia familiar y su máxima prevalencia es durante los meses de invierno y primavera. Las lesiones se presentan a menudo en mujeres durante el período premenstrual, cuando el grado de queratinización de la mucosa bucal es bajo.

CARACTERISTICAS CLINICAS.- La frecuencia de ataques de las aftas varía en forma notable según los pacientes. Algunas personas sólo experimentan uno o dos por año, algunos pacientes tienen brotes continuos y repetidos y no se ven libres de la enfermedad por lapsos prolongados. En varias horas las lesiones van precedidas de hiperestesia. Puede iniciarse con formación de uno o más nódulos pequeños, edema generalizado de la cavidad bucal en especial de lengua, parestesia, malestar general, fiebre de bajo grado, linfadenopatía localizada y lesiones vesiculares que contienen moco.

La úlcera aftosa comienza con una erosión superficial única o múltiple cubierta de una membrana gris, generalmente tiene un margen bien circunscrito rodeado de un halo eritematoso, la lesión es muy dolorosa que interfiere en la alimentación. En unos días, están cubiertas las lesiones de un material opaco amarillento, compuesto de líquidos tisulares coagulados, bacterias orales y leucocitos. Luego los síntomas disminuyen hasta que la lesión cura espontáneamente, --

generalmente sin cicatriz. Los ataques intensos pueden ir --- acompañados de malestar y fiebre.

MANIFESTACIONES BUCALES.- El tamaño de las lesiones varia. Las localizaciones más comunes son mucosa, lengua, paladar blando, mucosa vestibular y labial, surcos vestibular y lingual, farínge y encía, todas zonas de mucosa labial sin -- inserción en el periostio. Comienzan como zonas blancas pequeñas o pápulas rojas y elevadas en la mucosa, que aumentan de tamaño y sufren necrosis central posterior con formación de - úlceras. La úlcera aftosa comienza inmediatamente sobre el -- conducto excretor de una de las glándulas menores (accesorias). La lesión suele ser superficial.

FACTORES DESENCADENANTES.- A) traumatismo; B) condiciones endocrinas; C) factores psíquicos y D) factores alérgicos.

PRONOSTICO.- Existe una correlación definida entre - un stress físico y emocional y la aparición de las lesiones. - Su evolución es autolimitada y curan espontáneamente. Las recidivas son comunes y más frecuentes que en los casos de lesión herpética.

DIAGNOSTICO.- El aspecto clínico de la lesión mucosa es lo bastante característico para diferenciar la estomatítis aftosa de las lesiones orales herpéticas primarias o recurrentes y de las lesiones del eritema multiforme, el pénfigo oral o el penfigoide mucoso benigno. Las aftas rara vez aparecen en

la mucosa inmóvil.

TRATAMIENTO.- Un anestésico tópico como lidocaína - viscosa al 2%, 15 ml., como colutorio oral antes de las comidas, aporta alivio a corto plazo y facilita la alimentación.- Una pasta protectora previene la irritación de las úlceras -- por los dientes, los aparatos dentales y líquidos orales. La acetona de triamcinolona es pasta dental emoliente, aplicada durante el comienzo de una lesión, elimina su formación y reduce el malestar. Un enjuague de tetraciclina de 250 mg. por 5 ml., usado diariamente produce buena reacción, traducida - en alivio del dolor, reducción del tamaño de las lesiones y - del tiempo de cicatrización. Una pomada esteroide, 1.5 por -- 100 de acetato de cortisona, aplicada localmente y tabletas - de acetato de hidrocortisona y antibiótico resulta eficaz, pe - ro no tanto como la tetraciclina. La cauterización química -- disminuye el dolor, sin que ejerza otro efecto positivo. No - hay una mejoría significativa con el uso de antihistamínicos, gammaglobulina, vacunas múltiples de viruela o un preparado de lactobacillus acidophilus y L bulgaricus. Los colutorios con elixir de Benadryl y Kaopectate por partes iguales, también - contribuyen a mitigar el dolor y el malestar. En cualquier -- forma de tratamiento no se pudo erradicar o curar la enfermedad. El tratamiento es necesario repetirlo en cada nuevo ataque.

INMUNIDAD.- Se comprobó que los pacientes con úlce-

ras aftosas recurrentes, al ser sometidos a una prueba con -- una vacuna estreptocócica, dan una reacción cutánea de hiper sensibilidad tardía, a diferencia de pacientes sin antecedentes de aftas, quienes daban respuestas menos frecuentes y menos intensas. Por lo tanto hay una evidencia de que ésta enfermedad es una reacción de hipersensibilidad inmunológica a un estreptococo de forma L. Se propuso que la úlcera aftosa recurrente es el resultado de una respuesta autoinmune del -- epitelio bucal. Mediante una técnica de anticuerpo fluorescente, se comprobó la unión de IgG e IgM, con células de la capa espinosa de la mucosa bucal en pacientes con úlceras aftosas, mientras que las mismas células de pacientes sanos de control o con úlceras inespecíficas no presentaban tal unión.

HERPANGINA.- Es una enfermedad viral, infecciosa, - específica, característica de niños y lactantes; se presenta - durante el verano y comienzos de otoño. Se caracteriza por la presencia de pequeñas lesiones papulovesiculares en los pilares anteriores y paladar blando.

ETIOLOGIA.- Cualquiera de los 24 virus coxsackie -- del grupo A y ocasionalmente otros enterovirus pueden producir la. Recientemente han aparecido algunas infecciones por virus coxsackie B y ECHO, relacionados temporalmente con síndromes de tipo herpangina.

FRECUENCIA.- Ocurre casi siempre en brotes, pero tam

ras aftosas recurrentes, al ser sometidos a una prueba con -- una vacuna estreptocócica, dan una reacción cutánea de hiper sensibilidad tardía, a diferencia de pacientes sin antecedentes de aftas, quienes daban respuestas menos frecuentes y menos intensas. Por lo tanto hay una evidencia de que ésta enfermedad es una reacción de hipersensibilidad inmunológica a un estreptococo de forma L. Se propuso que la úlcera aftosa recurrente es el resultado de una respuesta autoinmune del -- epitelio bucal. Mediante una técnica de anticuerpo fluorescente, se comprobó la unión de IgG e IgM, con células de la capa espinosa de la mucosa bucal en pacientes con úlceras aftosas, mientras que las mismas células de pacientes sanos de control o con úlceras inespecíficas no presentaban tal unión.

HERPANGINA.- Es una enfermedad viral, infecciosa, - específica, característica de niños y lactantes; se presenta durante el verano y comienzos de otoño. Se caracteriza por la presencia de pequeñas lesiones papulovesiculares en los pilares anteriores y paladar blando.

ETIOLOGIA.- Cualquiera de los 24 virus coxsackie -- del grupo A y ocasionalmente otros enterovirus pueden producir la. Recientemente han aparecido algunas infecciones por virus coxsackie B y ECHO, relacionados temporalmente con síndromes de tipo herpangina.

FRECUENCIA.- Ocurre casi siempre en brotes, pero tam

bién esporádicamente en casi todo el mundo. Se observa a veces en adultos. Es frecuente observar varios casos en una misma familia. La difusión tiene lugar de persona a persona.

CARACTERISTICAS CLINICAS.- Se caracteriza por un brusco aumento de temperatura con dolor de garganta, dolor de cabeza, anorexia, con frecuencia dolores en el cuello, el abdomen y las extremidades, a veces vómitos, postración. En los lactantes pueden producirse convulsiones. Tras el comienzo aparecen lesiones faríngeas papulovesiculares grisáceas sobre una base eritematosa, sobre todo en los pilares de las amígdalas. Estas lesiones progresan gradualmente hasta formar úlceras algo mayores, después de iniciada la enfermedad. Las complicaciones no son usuales. Es de crecimiento autolimitado, las úlceras curan espontáneamente.

MANIFESTACIONES BUCALES.- Aparece principalmente en los pilares anteriores de las fauces, y a veces en paladar duro, paladar blando, lengua, úvula y amígdalas. Estas úlceras van precedidas por la aparición de muchas vesículas de corta duración, no son extremadamente dolorosas, aunque pueden producir disfagia; generalmente curan en pocos días.

HALLAZGOS DE LABORATORIO.- Los virus se aislan por inoculación de raspados de lesiones de garganta o muestras de casi todos los pacientes, que manifiestan signos y síntomas clínicos de la enfermedad o que han tenido contacto con pacientes infectados.

PRONOSTICO.- La herpangina es una enfermedad que cura espontáneamente; la recuperación suele ser completa, es de crecimiento autolimitado.

DIAGNOSTICO.- Se basa en los síntomas y en las lesiones orales características. La herpangina puede distinguirse, porque las lesiones están localizadas en encías, labios, lengua o mucosa bucal, y también en los pilares anteriores -- del paladar duro o paladar blando, úvula. El diagnóstico se confirma aislando el virus de las lesiones o demostrando un aumento del título de anticuerpos específicos.

TRATAMIENTO.- No hay terapéutica específica para -- la enfermedad con virus coxsackie, porque cura espontáneamente y presenta pocas complicaciones. El tratamiento es de sostén y sintomático.

INMUNIDAD.- Por lo común se crea inmunidad permanente con rapidez a la cepa infectante y la mayoría de los adultos tienen anticuerpos neutralizantes contra varias cepas. -- Son inmunológicamente bastante distintos los virus, del grupo A son 23 serotipos específicos y 6 serotipos del grupo B. Los tipos se separan por pruebas de fijación del complemento y -- por neutralización y protección. El tejido muscular infectado se usa para preparar antígenos inmunizantes y fijadores de -- complemento. El anticuerpo protector se demuestra por la técnica de neutralización.

HERPES ZOSTER.- Es una enfermedad viral, infecciosa aguda del sistema nervioso central, muy dolorosa, incapacitante, que afecta los ganglios sensoriales de las raíces dorsales y de las zonas de inervación cutánea correspondiente. - Se caracteriza por erupción vesicular en la piel o membranas mucosas. Se piensa que representa una exacerbación aguda localizada de la infección por virus de varicela que ha quedado latente en los ganglios sensoriales desde el primer ataque de la enfermedad. El herpes zoster es llamado también zona o fuegos.

ETIOLOGIA.- Es causado por el herpes-virus. Contiene ácido desoxirribonucleico. El virus sólo es patógeno para el hombre, puede propagarse en diversos cultivos de células humanas, pero no en las especies inferiores, se asocia estrechamente con las células y generalmente se transmite en el laboratorio por inoculación de células infectadas. Es el mismo virus neurotrópico que causa la varicela, a veces los dos padecimientos son casi indistinguibles por sus manifestaciones objetivas y subjetivas. En los dos, hay cuerpos de inclusión intranucleares eosinófilos similares que denuncian la infección viral. Se cree que el herpes zoster es causado por la activación del virus varicela-zoster incorporado en un ataque previo de varicela. La infección primaria con este virus produce varicela, en tanto que la infección recurrente origina el herpes zoster. Las manifestaciones se presentan a lo largo

de la trayectoria de uno de los nervios espinales.

FRECUENCIA.- La tasa de ataque aumenta con la edad. Es poco frecuente en niños y más frecuente en personas de más de 50 años. Las tasas son más altas en personas con enfermedades neoplásicas malignas, especialmente aquellas que involucran el sistema reticuloendotelial. Es una enfermedad no estacional, no aumenta su frecuencia durante los años epidémicos de la varicela. El zoster disminuye ligeramente durante los años en que hay muchos casos de varicela.

CARACTERISTICAS CLINICAS.- Muchas veces comienza -- después de una lesión de la raíz nerviosa dorsal. En un principio se presenta fiebre, malestar general, dolor, escalofríos y sensibilidad en el trayecto de los nervios sensoriales afectados, por lo general de un sólo lado. Es frecuente que esté atacando el tronco. A los pocos días se presenta una erupción papular o vesicular longitudinal en piel o mucosas inervadas por los nervios infectados. La zona afectada generalmente está hiperestésica y el dolor asociado puede ser intenso. Las erupciones se producen con mayor frecuencia en la región torácica y se extiende de modo unilateral.

Una vez rotas las vesículas, comienza la cicatrización, aunque puede establecerse una infección secundaria que -- retarda el proceso. Un ataque de herpes zoster generalmente -- confiere inmunidad. La mayoría de los pacientes se recuperan -- sin residuo, con excepción de la cicatriz de la piel, una neu-

ralgia postherpética puede persistir durante meses o años, con más frecuencia en ancianos. En los casos graves las vesículas se hacen confluentes de aspecto gangrenoso. La afección de los nervios craneales, tiende a ser más grave, con dolor más intenso, con signos de irritación meníngea, parálisis y algunas veces afección de las membranas mucosas. La rama oftálmica del nervio trigémino es la que más a menudo resulta afectada, el ojo casi siempre queda indemne. Los nervios craneales cuarto y sexto pueden ser afectados, también el tronco cerebral y otras raíces nerviosas.

MANIFESTACIONES BUCALES.- Aparece en cara, por infección del nervio trigémino. Las lesiones bucales son bastante comunes y es fácil que haya vesículas muy dolorosas en mucosa vestibular, lengua, úvula, farínge y larínge. Estas vesículas suelen romperse y dejar zonas erosionadas. Uno de los rasgos característicos de la enfermedad en cara o cavidad bucal es la unilateralidad. Cuando las lesiones son grandes se extienden hasta la línea media y se detienen ahí.

Las vesículas bucales van precedidas de odontalgia o dolor en la región. Las vesículas se abren y dejan úlceras dolorosas, curan en pocos días sin dejar cicatrices. Generalmente se observan también en la mejilla, paladar blando, mucosa bucal. En pacientes de edad avanzada, el herpes zoster puede extenderse a partir de una distribución segmentaria y hacerse generalizado.

PRONOSTICO.- El zoster no confiere inmunidad para ataques futuros y la probabilidad de un segundo ataque es la misma, pero ligeramente mayor que la que se tiene en el primero. La mayoría de los pacientes se recuperan fácilmente, aunque los casos graves con vesículas grandes pueden tener cicatrices permanentes. Las cicatrices de la córnea después de la afección oftálmica, pueden dar lugar a una disminución de la agudeza visual permanente.

DIAGNOSTICO.- Puede confirmarse por la demostración de las células epiteliales gigantes multinucleadas, con inclusiones intranucleares en frotis formados de la base de las vesículas iniciales teñidos con Giemsa. El virus puede aislarse del líquido vesicular y en algunos casos, del líquido cefalorraquídeo por inoculación en cultivos de células humanas. El herpes zoster rara vez es recurrente, generalmente causa dolor intenso y grupos mayores de lesiones distribuidas a lo largo del curso de un nervio sensorial.

PROFILAXIA.- Las vacunaciones antivariólicas no son más que psicoterapéuticas y pueden ser peligrosas. Los enfermos que hallen que la luz del sol es un factor precipitante, deben evitar la exposición excesiva y aplicarse un preparado tópico que filtre los rayos del sol. Por lo tanto no hay vacuna contra el virus de la varicela. La inmunoglobulina antizoster se recomienda en niños sometidos a terapéutica inmunosupresora o con leucemia, que han estado expuestos a enfermos -

de varicela o herpes zoster.

TRATAMIENTO.- Un corticoesteroide, sí se administra pronto, puede aliviar el dolor en los casos graves. La dosis inicial debe ser relativamente grande y la duración no debe exceder de 3 semanas. Sirven de alivio las compresas húmedas de aplicación local. Puede disminuir el dolor la aspirina sola o con codeína. Además de la aplicación sintomática de polvo o loción de calamina sobre el exantema y el uso de analgésicos para el dolor, poco puede hacerse en el tratamiento de la erupción aguda de herpes zoster.

Recientemente se ha utilizado la administración parenteral de citosina arabinósido, una droga que inhibe in vitro la réplica de virus que contienen DNA, para el control de infecciones graves diseminadas por herpes zoster. Un estudio con placebo y citosina arabinósido demostró que alarga la duración de la diseminación en algunos pacientes, en comparación con los que recibieron placebo.

INMUNIDAD.- La importancia del herpes zoster se observa en estado de deficiencia inmune primaria o secundaria, en los cuales el virus es una causa mayor de infección oportunista. Individuos que se han recuperado de neuritis por herpes zoster pasan por un breve período durante el cuál tienen títulos muy elevados de anticuerpos para el herpes. El plasma obtenido de estos pacientes se ha utilizado para preparar globulina inmune para zoster, destinada a la profilaxia o tratamiento

de la varicela y estados de inmunodeficiencia adquirida.

En la actualidad, la disponibilidad de dicho material está condicionada por la disponibilidad de dadores (individuos convalecientes) y de fondos para la preparación de globulina inmune para zoster.

## MECANISMOS DE INMUNIDAD PARA ENFERMEDADES VIRALES

Las enfermedades producidas van desde las infecciones virales agudas, donde la interacción de virus y respuesta inmune del huésped origina aclaramiento del virus e inmunidad, o diseminación, infección y muerte hasta formar infecciones virales crónicas, en las cuales hay una reproducción viral prolongada junto con respuesta inmune, causa lesión tisular y origen de enfermedad.

CLASIFICACION DE LAS INFECCIONES VIRALES.- Las propiedades más importantes que tiene el virus son: 1) la capacidad de un virus producido en una célula de invadir otra, generalizándose la infección y 2) la capacidad del virus de producir alteraciones funcionales en las células que infecta.

Las respuestas que se presentan después de una función viral son: 1) citolíticas; 2) de estado estable y 3) de integración. La duplicación viral rápida significa muerte celular temprana, liberándose el virus al líquido extracelular. Las infecciones de estado estable se caracterizan por duplicación intracelular lenta, pudiendo morir la célula o persistir. Aquí la mayor parte del virus permanece en la célula y hay liberación por gemación a nivel de la superficie celular. La integración se caracteriza porque ocurre una interacción inicial breve entre el virus y la célula, después hay crecimiento celular acelerado, que persiste indefinidamente en au

sencia de virus infectante.

TIPOS DE ENFERMEDAD.- Basándose en aspecto clínico se dividen en las siguientes clases: Infecciones locales, generales, mudas o por virus lento.

En las infecciones locales, las lesiones celulares y la multiplicación del virus sólo afectan el foco inicial.- El virus puede infectar primero una célula y luego pasar de una célula a otra. El virus puede formar una lesión única o un grupo de lesiones en el foco inicial.

En la infecciones generales otros virus muestran una progresión por varias etapas, que incluyen: 1) multiplicación primaria en el foco inicial e invasión de ganglios -- linfáticos regionales; 2) diseminación de virus de segunda generación por la sangre hasta los órganos internos (viremia) 3) duplicación en los órganos internos y 4) viremia secundaria con invasión de órganos blanco, produciendo daño celular, lesiones patológicas y enfermedad clínica.

Las infecciones ocultas son importantísimas, pues confieren inmunidad sin enfermedad clínica. Por: 1) la naturaleza del virus y 2) el estado inmunológico del huésped. La infección oculta también puede ser porque el virus no llegue al órgano blanco.

Las infecciones por virus lentos pueden decirse que son un grupo de entidades que parecen provocadas por virus --

con períodos de incubación muy largos y las expresiones clínicas de tipo patológico son de progresión relativamente lenta. El signo principal de estas infecciones es la persistencia de un agente viral en un huésped, que en última instancia sufre lesión celular y tisular por efecto del virus. Así, las respuestas inmunológicas en el huésped que son eficaces para eliminar los virus corrientes no son estimulados o resultan inoperantes. En algunos casos puede producirse verdadera lesión tisular y celular debido a la respuesta inmune.

Los agentes relacionados o asociados con infecciones de virus lentos, se han clasificado en dos categorías principales: 1) los que son de conducta bastante convencional y 2) los que son netamente anómalos. Los virus corrientes todos desencadenan respuestas inmunes en el huésped infectado.

Los virus convencionales pueden producir una infección persistente con progresión lenta de la enfermedad. Estos agentes tienen en común signos morfológicos de estructura viral completa o subestructura, que pueden ser inhibidos por antagonistas metabólicos. En ocasiones puede ser rescatado un virus completo de su forma precursora incompleta.

Los virus no convencionales parecen no ser inmunógenos y no se ha descubierto respuesta inmune en el huésped infectado; sólo producen cambios degenerativos limitados al sistema nervioso central.

La importancia de los virus de infección lenta está en su aplicación a otras enfermedades humanas de etiología -- desconocida que afectan grandes segmentos de la población.

#### CLASIFICACION DE LOS MECANISMOS DE INMUNIDAD

La inmunidad se considera como el conjunto de todos los mecanismos que intervienen en la identificación de configuraciones extrañas e incluye el contacto primario de un huésped sensible no inmunizado, y los contactos ulteriores, cuando el huésped está inmunizado. Los mecanismos que puede utilizar el huésped en el primer contacto con un virus son los mecanismos de curación o la inmunidad inespecífica; los que entran en función en los contactos ulteriores con el mismo virus son los mecanismos de resistencia o las respuestas inmunológicas específicas.

INMUNIDAD INESPECIFICA.- El huésped dispone de ciertos elementos inespecíficos para su contacto inicial con el virus. La primera línea de defensa contra la invasión viral suele ser la piel o las mucosas normales. Además de la barrera pasiva que forma la piel, intervienen otros factores como sudor, secreciones sebáceas, lisozima, epitelio ciliado y secreciones mucosas. Estos factores protectores parecen ser inespecíficos, salvo la inactivación por secreciones mucosas, relacionadas con globulinas IgA.

La sangre contiene varias sustancias que intervienen de manera inespecífica. Una de ellas es la properdina, --

proteína sérica que en presencia del tercer componente del -- complemento y de iones de magnesio, muestra propiedades bactericidas y viricidas; ahora se cree que el efecto properdina se debe a pequeñas cantidades de anticuerpos.

Se piensa que ciertos factores como metabolitos ácidos, temperatura alta y descenso de la tensión de oxígeno, -- pueden afectar la multiplicación de ciertos virus y ayudar al huésped a vencer la infección. Los macrófagos suprimen de la circulación los virus neutralizados por anticuerpos y desdoblan los complejos hasta sustancias de bajo peso molecular.

INTERFERON.- El interferón es una proteína producida o liberada por las células a consecuencia de infecciones virales o de ciertos inductores. El interferón no tiene acción antiviral directa, sino que ejerce un efecto en las células reaccionando con ellas y desencadenando la producción de una segunda proteína. Esta proteína antiviral podría ser un polipéptido o una proteína completa. Cuando se infecta una célula, parece que ocurre síntesis de interferón por represión del cistrón del interferón, lo que permite la formación de mRNA de interferón y más tarde la síntesis de la proteína de interferón. Una vez terminado, el interferón abandona rápidamente las células y reacciona con las células vecinas, toda vía no infectadas. Por algún mecanismo desconocido, la acción del interferón sobre estas células no infectadas tiene como -

resultado la supuesta proteína antiviral, por derrepresión -- del otro cistrón y formación del mRNA que corresponde a este polipéptido. Esta segunda proteína antiviral parece dar lugar al efecto antiviral del interferón, modificando la síntesis - de proteínas de la célula. A pesar de que la infección viral de célula protegida por interferón siga dando lugar a mate--- rial genético del virus, los nuevos virus no pueden ser ensamblados.

Este sistema de dos componentes se ha comprobado -- con el efecto de las hormonas. Una propiedad importante de -- las hormonas es que actúan sobre células alejadas de su lugar de producción. Se cree que el interferón también podría dis-- tribuirse en todo el organismo por la sangre y actuar en lugares alejados de la célula productora.

Se mostró que el interferón era una proteína distinta de las globulinas, relativamente resistente al calor y los ácidos, y muy poco antigénica. El interferón producido en respuesta a un virus dado también es eficaz contra otros virus.

Los tejidos adultos producen más interferón que los tejidos embrionarios, así como las células infectadas produ-- cen más interferón que las cepas de virulencia completa. Se - ha comprobado que el interferón puede ser liberado por linfo-- citos sensibilizados, después de interacción con antígeno es-- pecífico. El interferón puede considerarse parte de los meca-- nismos de recuperación y de resistencia específica.

INMUNIDAD ESPECIFICA.- Todos los contactos ulteriores con un agente viral desencadenan respuestas inmunológicas específicas, debidas a anticuerpos o debidas a células.- Estas respuestas se caracterizan por una gran especificidad, heterogeneidad y memoria.

RESPUESTAS INMUNES MEDIADAS POR CELULAS.- Son importantes en la resistencia viral, e incluyen respuestas celulares que pueden destruir directamente las células infectadas por virus o llevar a cabo la elaboración de productos celulares específicos capaces de estimular la supresión de los virus. Por interacción con inmunógeno, las células T de la serie linfoide sensibilizadas específicamente son capaces de responder a la célula infectada por virus, en forma directa o liberando un número de moléculas efectoras, incluyendo interferón, factor inhibidor de macrófagos y linfo toxina. Los macrófagos activados, junto con su papel en la actividad fagocítica y viricida, pueden participar directamente en la destrucción de células infectadas por virus.

La inmunidad debida a células parece ser un componente importante de la respuesta inmunológica específica, - en particular en las infecciones por agentes no citolíticos, incluyendo infecciones de estado estable y por integración. A pesar de existir anticuerpos circulantes, sigue habiendo duplicación intracelular del virus y transferencia de una célula a otra. La recurrencia de herpes labial (fuegos) en

pacientes es un ejemplo de lo anterior.

No se conoce con seguridad la relación entre los fenómenos de origen celular y la inmunidad viral. Los fenómenos debidos a células están bien adaptados a las infecciones, en las cuales se producen antígenos virales a nivel de superficies celulares.

INMUNIDAD DEBIDA A ANTICUERPOS.- Todas las inmunoglobulinas con excepción de la IgD y la IgE, tienen un papel conocido en las interacciones entre el virus y su huésped. Las globulinas IgG, son responsables de la mayor parte de la actividad antiviral del suero, y su gran capacidad de fijar el complemento para ciertas etapas de la neutralización de virus. El recién nacido posee una gran variedad de anticuerpos preformados al nacer, que incluyen todos los anticuerpos antivirales maternos. Este tipo de transferencia pasiva puede también inhibir la inmunización activa del niño pequeño con vacunas a base de virus vivos. La inmunoglobulina IgG representa la variedad que se administra durante la inmunoterapia contra muchas enfermedades infecciosas virales.

Uno de los descubrimientos recientes de mayor importancia es la existencia de un tipo especial de IgA en las secreciones externas del cuerpo. Estos anticuerpos secretores resultaron formar parte importante para la protección del huésped contra los virus, en particular las infecciones virales. La producción de globulinas IgA se favorece después de la in-

fección natural y la inmunización de vacunas vivas atenuadas. En las vías respiratorias normales, la actividad antiviral se debe a estas globulinas (IgA). Se sintetiza este tipo de inmunoglobulinas después de aplicar vacunas atenuadas.

Las globulinas IgM son las de mayor tamaño conocidas hasta ahora, e incluyen anticuerpos antivirales producidos en las primeras fases de la respuesta inmune.

Después de inmunización o infección con un virus, parecen sintetizarse en cierto orden las distintas variedades moleculares de anticuerpos. Los primeros anticuerpos son de tipo IgM, apareciendo después los anticuerpos IgG. La IgA se descubre a los pocos días de aparecer los anteriores. La respuesta del feto o del niño pequeño se caracteriza por mayor cantidad de macroglobulinas que la respuesta del adulto.

#### TRASTORNOS DE LA RESPUESTA INMUNE EN LA INMUNIDAD VIRAL

1.- Uno de los primeros errores que se presentan, es el estímulo inmunológico mayor que la respuesta del huésped por falta de madurez en el desarrollo (infecciones congénitas).

Estas infecciones se presentan en las primeras etapas de la embriogénesis, cuando el sistema inmunológico no se ha desarrollado por completo. La infección no puede ser detenida por los componentes inmunológicos específicos incipientes. Aparece un estado estable en el cuál el niño excreta y produce grandes cantidades de virus en presencia de anticuer-

pos circulantes. El componente humoral parece normal y se pro  
ducen muchos anticuerpos, en particular de tipo IgM.

2.- Otro tipo de desequilibrio inmunológico es el -  
que se presenta en algunas infecciones virales lentas, en las  
cuales hay un elevado nivel de viremia toda la vida, eliminan  
do grandes cantidades de virus infecciosos por todas las se--  
creciones. Se conservan antígenos virales en diversos tejidos.  
Estudios recientes han demostrado que en etapa temprana se --  
producen pequeñas cantidades de anticuerpos, que cuando se --  
han unido a una cantidad enorme de antígeno, forman complejos  
circulantes que se depositan en tejidos.

3.- Otro tipo de desequilibrio inmunológico que da  
graves problemas clínicos es el que se observa cuando un com-  
partimiento del aparato inmunológico específico, ya sea humo-  
ral o el debido a células, se estimula selectivamente o inver  
samente, presenta una ausencia o deficiencia congénita.

TRASTORNOS DEL COMPONENTE DE ANTICUERPOS.- Además -  
de su papel protector en la inmunidad viral, los anticuerpos  
intervienen en la patogenia de las enfermedades por virus. Si  
se estimula la producción de anticuerpos IgG del suero en au-  
sencia de IgA secretoria local, pueden ocurrir reacciones gra-  
ves. EJEMPLO: La enfermedad por virus sincital respiratorio -  
suele presentarse durante los 6 primeros meses de vida, quan-  
do todavía quedan en el suero del niño anticuerpos IgG mater-  
nos. Como los anticuerpos IgA no atraviesan la placenta, el -

niño es sensible a infecciones locales. En caso de infección, los anticuerpos IgG maternos permiten la formación de complejos antígeno-anticuerpo que lesionan los pulmones.

Se presenta otro tipo al desequilibrio inmunológico después de utilizar vacunas inactivadas (muertas), dando lugar a estimulación selectiva de la IgG sérica sin estimulación paralela de los anticuerpos IgA secretorios. Este tipo de desequilibrio inmunológico se cree que se debe a la situación anormal en la cuál la vacuna muerta estimulaba en forma predominante la producción de anticuerpos IgG del suero, sin anticuerpos secretores.

En caso de contacto ulterior con virus natural, la deficiencia de anticuerpos secretores permite la duplicación viral dentro de las vías respiratorias.

#### TRASTORNOS QUE AFECTAN EL COMPONENTE DEBIDO A CELU

LAS.- Cualquier deficiencia de la inmunidad de origen celular puede exponer al huésped a infecciones repetidas o prolongadas. Es muy importante el efecto de los trastornos de la función de origen celular sobre la sensibilidad a los virus del huésped cuya resistencia depende de este mecanismo inmunológico.

Son mejores las vacunas virales que se asemejan estrechamente a la enfermedad natural. La experiencia ha mostrado que ciertas vacunas virales inactivadas podían tener consecuencias lesivas, por dar lugar a un desequilibrio inmu

nológico selectivo y a un estado de hipersensibilidad en lugar de inmunidad protectora.

Ya se ha podido aplicar terapéuticamente el interferón al tratamiento de ciertas infecciones virales, que impide que se duplique el virus.

## Capítulo V

DETERMINACION DE SU TOXICIDAD

## Endógena y Exógena

PRODUCCION DE TOXINAS.- Después de invadir al huésped, el microorganismo puede producir sustancias tóxicas, -- que pueden ser de dos tipos: A) exotoxinas y B) endotoxinas.

Las exotoxinas son proteínas que las bacterias vierten al espacio extracelular y que pueden actuar como venenos celulares. Las exotoxinas ejercen efectos muy diversos, como acción citotóxica, inhibición de la síntesis de proteínas (toxina de la difteria), interferencia con la transmisión neuronal y con el transporte de agua y iones a través de membranas celulares; no inducen respuesta inflamatoria, son proteínas solubles que se fijan a los tejidos y después es difícil que las neutralicen los anticuerpos circulantes, pero pueden dar lugar a respuesta de anticuerpo(antitoxina) y se pueden alterar (desnaturalizar) hasta sustancias que conservan su poder inmunógeno, pero han perdido su toxicidad. Estas variedades - desnaturalizadas de toxinas se llaman toxoides y son fuentes importantes de vacunas bacterianas. La antitoxina puede valorarse con técnicas in vitro, o por técnicas in vivo.

Las endotoxinas están compuestas por un complejo lipidopolisacárido. Las endotoxinas son muy importantes por sus efectos biológicos; su actividad está relacionada con los fosfolípidos y su poder inmunogénico con los polisacáridos que -

contienen. En grandes cantidades, las endotoxinas producen como efectos biológicos choque, fiebre, leucopenia, hiperglucemia y coagulación intravascular.

CAPACIDAD DE CAMBIO GENETICO.- Los patógenos presentan mutaciones periódicas, que es un factor que ayuda a la -- persistencia de la virulencia de un microorganismo.

Una relación genética importante para el desarrollo futuro de vacunas es el reconocimiento de que algunos organismos muestran antígenos de reacción cruzada.

### RELACION HUESPED-PARASITO.

Los agentes patógenos conservan relativamente constante su propiedad de producir enfermedad y la resistencia de la población de huéspedes es variable y el equilibrio entre los dos es raramente estable.

Las enfermedades infecciosas del hombre constituyen una serie de casos especiales de las relaciones huésped-parásito, que difieren entre sí por su forma de trasmisión, período de incubación e infecciosidad, inmunidad, número de casos mortales, etc.

Se requieren dos factores: 1) propiedades de los microorganismos infectantes y 2) respuesta global del huésped al agente infeccioso.

La inmunidad, respuesta del huésped, puede ser influenciada por un cambio del microorganismo o por cambios lesivos del ambiente, que exponen al huésped al ataque microbiano, por lo tanto debe tomarse en cuenta la función del huésped, del parásito y del ambiente en el cuál se desarrolla la interacción.

INFECCION.- Es el establecimiento de microorganismos en la superficie o en el interior del huésped; puede producir enfermedad o no.

ENFERMEDAD INFECCIOSA.- Es el conjunto de síntomas y signos de enfermedad manifiesta, debida a infección de tejidos donde no existian microorganismos.

PODER PATOGENO Y VIRULENCIA.- Los microbios que no pueden vencer las defensas naturales y que no producen enfermedad se llaman microorganismos no patógenos. Los que pueden vencer esas defensas y producen enfermedad son los microorganismos patógenos. Algunos microbios son tan patógenos que -- cualquier infección significa enfermedad y por lo tanto se -- habla de microorganismos virulentos.

Muchos microorganismos no se consideran patógenos o virulentos, pueden serlo cuando está perturbada la capacidad inmunológica del huésped y se le llama INFECCION OPORTUNISTA. La virulencia representa una interacción entre las -- propiedades del huésped y del germen patógeno, que permite -- que se manifiesten las propiedades patógenas del parásito en daño del huésped.

ORGANOTROPISMO.- Es la preferencia de ciertos microorganismos por determinados tejidos, que puede ser muy -- pronunciada.

INFECCIONES CLINICAS, SUBCLINICAS O LATENTES.- Las infecciones clínicas, son estados en donde la infección se -- ha vuelto muy activa para invadir tejidos no infectados y -- dar signos y síntomas de la enfermedad. La infección subclínica, es cuando la infección no tiene la suficiente actividad para producir signos y síntomas manifiestos; también puede tratarse de la existencia previa de inmunidad en el huésped, pero pueden plantear problemas al ocultar la enfermedad.

Un caso especial de infección subclínica es el estado de portador, que se refiere a la eliminación continua de un microorganismo considerado patógeno, después de sanar de una enfermedad clínica.

Las infecciones latentes son variedades de infecciones ocultas persistentes, en las que resulta imposible demostrar la presencia del microbio con los métodos existentes; estas infecciones pueden manifestarse de cuando en cuando, en diversas condiciones. Se sugiere que una disminución de la inmunidad específica mediada por células puede guardar relación con exacerbaciones de estas infecciones latentes.

**TRANSMISIBILIDAD.**- Se caracteriza porque la facilidad con la cuál se transmite una infección de un individuo a otro. Es una condición para los microorganismos patógenos importantes del hombre.

Depende de cuatro factores: 1) una fuente adecuada; 2) un inóculo bastante importante; 3) un sistema que garantice la supervivencia del microorganismo durante la transferencia y 4) un huésped sensible.

Las manos del personal que cuida a los enfermos siguen siendo vehículo para la transmisión de enfermedades infecciosas. Recientemente se ha comprobado que formas más estrechas de contacto, son vehículos importantes para transmisión de gran variedad de agentes infecciosos.

MODOS DE INFECCION.- Los microorganismos patógenos pueden dividirse en dos grupos: 1) los parásitos extracelulares y 2) los parásitos intracelulares.

Los parásitos extracelulares establecen la infección al producirse fuera de las células fagocíticas, originan un tipo agudo y fulminante de duración relativamente breve. Se destruyen por fagocitosis, en particular por polimorfonucleares, seguida de muerte intracelular.

Los parásitos intracelulares son los que se establecen intracelularmente dentro de los fagocitos, pueden dividirse en: parásitos facultativos que son captados rápidamente por las células fagocíticas, son relativamente resistentes a la posterior digestión intracelular y parásitos obligados que necesitan absolutamente parasitismo intracelular para poder reproducirse ( todos los virus ).

VIRULENCIA.- Los mecanismos por los cuales los microorganismos causan enfermedades son: 1) fijación a superficies epiteliales y penetración en ellas; 2) invasión de tejidos; 3) producción de materiales tóxicos (toxinas) y 4) capacidad de alteración genética.

Los múltiples factores que afectan las respuestas del huésped a los agentes infecciosos son: edad, predisposición genética a la infección, nutrición, estado psicológico del huésped y el ambiente.

### RESULTADOS.

Los virus se realizan a nivel bucal, y generalmente con la aplicación de vacunas con virus vivos y también con virus atenuados, dándonos un mecanismo de inmunidad que el huésped recibe al contacto previo del virus patógeno; así el virus al entrar en contacto con el huésped forma una barrera -- que puede ser de dos maneras: Inespecífica, que es la que nos da el mecanismo inmunológico a través de la piel, mucosas, -- elevación de la temperatura por medio de la fiebre y otros -- inhibidores inespecíficos como el interferón. La inmunidad específica o resistencia del huésped, es debido a una respuesta celular, o debida a una respuesta antígeno-anticuerpo.

### DISCUSIONES.

Las enfermedades virales que se presentan en boca, -- sí son tratadas correctamente, se puede obtener un gran éxito en su eliminación; de no ser así pueden atacar a su máximo -- produciendo grandes alteraciones en la mucosa bucal y tejidos adyacentes.

En el caso de la Viruela y de todas las enfermedades características de la infancia, por ser enfermedades virales -- agudas altamente contagiosas algunas de ellas, sino se guarda la estricta cuarentena para evitar el contagio de otras personas y de determinados artículos, se puede producir una epidemia. De lo contrario la correcta aplicación de las vacunas en

el tiempo correspondiente, guardando las reglas estrictas del médico, no teniendo contacto con otras personas enfermas y -- realizando las adecuadas reglas de higiene es imposible que - se presenten complicaciones.

Un diagnóstico adecuado de cualquier enfermedad, en este caso de enfermedades virales, que se base en la Historia Clínica del paciente, en sus síntomas prodrómicos y erupcio-- nes características, se obtendrá unos resultados excelentes - para el tratamiento de las mismas; así como el uso de datos - de laboratorio en los casos necesarios. En caso contrario de no realizarlo correctamente se obtendrá el desenlace, de la - enfermedad mal tratada, ocasionando alteraciones desagrada--- bles como son: cicatrices permanentes en la Viruela, infec--- ción secundaria de las vesículas en la Varicela, anomalías fe-- tales en las madres embarazadas enfermas de Rubéola, etc.

Cuando se aplican las vacunas dentro del tiempo ade-- cuado, las enfermedades se pueden manifestar en forma muy le-- ve, como son: una erupción cutánea progresiva leve, ulceración de la mucosa bucal, síntomas generales leves o manifestaciones que son poco notorias, o simplemente el infante no presenta -- esa enfermedad. En forma contraria, si las vacunas son olvida-- das y no se aplican, están contaminadas o la dosis fué insufi-- ciente, el niño presentará seguramente la enfermedad en todo - su esplendor, como son: un período de incubación determinado, - malestares generales como fiebre, escalofríos, tos, etc., exan

tema, máculas, pápulas, vesículas, tiempo de duración y desaparición. En estos casos puede haber complicaciones graves.

El organismo a pesar de estar protegido por mecanismos de defensa, estos pueden estar alterados en forma de que al presentarse una enfermedad (viral), estos no puedan detectarla, ya sea porque la piel y las mucosas estén lesionadas o bien, las células y las sustancias de defensa estén alteradas en su forma, estructura o función. Si nuestro sistema inmune está realizando satisfactoriamente sus funciones de defensa, de homeostasia y de vigilancia, es seguro que nos protegerá perfectamente bien de cualquier enfermedad.

### CONCLUSIONES.

1).- El poder inmunógeno representa la serie de interacciones entre las propiedades fisicoquímicas del antígeno y la respuesta a determinados factores que dependen del huésped, ya sea su edad, constitución genética y su estado general.

2).- El sistema del complemento se puede considerar un conjunto de substratos capaces de dar sitio a los mediadores de la respuesta inflamatoria aguda.

3).- En la inmunidad mediada por células se incluyen las manifestaciones de la respuesta inmune específica, manifestada por una variedad de células y productos celulares.

4).- La presencia de la respuesta inmune se puede considerar como la capacidad total del sistema de identificación del huésped para eliminar los antígenos, por medio de fagocitosis y la respuesta inflamatoria que se presentan.

5).- La lesión tisular que se presenta, se debe a acumulación de linfocitos y macrófagos que acuden al sitio donde se encuentran el antígeno, y generalmente el daño se debe a la interacción celular de complejos antígeno-anticuerpo.

6).- La inmunidad del huésped, puede ser influenciada por cambios del microorganismos, por el medio ambiente, así como por alteraciones en la nutrición, contaminación ambiental y las enfermedades.

7).- La relación huésped-parásito constituye la -- interacción entre los elementos que rigen la virulencia de un microorganismo y la gran variabilidad del sistema de defensa del huésped; esto debe ser rápido y eficaz para que no se rompa el equilibrio inmunológico.

8).- En el huésped, los virus producen todos los - tipos de respuestas efectoras inmunes, e intervienen mecanismos inespecíficos de respuesta inmune.

9).- En las infecciones virales, el mejor trata-- miento es prevenirlas por medio de vacunas eficaces que se -- asemejan a la enfermedad natural; por los mecanismos inmunológicos que se presentan en este tipo de enfermedades.

10).- Entre el virus que se está reproduciendo y la respuesta inmune, se origina una inmunopatología que producen lesión tisular por la persistencia del antígeno viral.

11).- Las defensas que el organismo debe utilizar - para defenderse de las infecciones virales, deben basarse en el tipo de infección de que se trate, ya sea, oportunista, cutánea, subcutánea o general; van a depender del grado de invasión sobre el huésped, y por lo tanto se presentará la inmunidad de tipo celular en forma de hipersensibilidad tardía.

APENDICE 1DIFERENCIACION Y LOCALIZACION DE LAS CELULAS QUE INTERVIENEN  
EN LOS FENOMENOS INMUNITARIOS.


---



---

Médula ósea, hígado, saco vitelino - Sangre	--	Organos linfoides y tej. con- juntivo.
Precursor de célula B -----	Linfo- cito B	-- Linfocito B o Célula plasmá- tica.
Precursor de célula T -----	Linfo- cito T.	-- Linfocito T.
Monoblasto		
promonocito		Macrófago li-- bre
Monocito -----	Monoci- to	-- Macrófago fijo
	Neutró- filos	-- Neutrófilos ti- sulares
Serie Granulocítica -----	Eosinó- filos	-- Eosinófilos ti- sulares
	Basófi- los	
Serie Megacariocítica -----	Plaque- tas.	

---



---

APENDICE 11

TIPOS DE CELULAS EFCTORAS QUE INTERVIENEN EN REACCIONES MEDIADAS POR CELULAS

Tipo celular	Célula precursora o lugar de diferenciación.	Marcadores o receptores de superficie.				Mecanismos de acción
		mlg.	Fc.	C3b.	Antígeno T.	
Linfocitos T.	Timo	-	-	-	+	Directamente o por elaboración de linfocinas.
Macrófagos	Monocito precursor.	+	+	+	-	Directamente o armado con anticuerpo; - estimulado por MIF.
Células destructoras K.	?	-	+	-	-	Armado con anticuerpo (ADCC).
Células destructoras NK.	?	-	-	-	-	Directa.

APENDICE 111

VÍAS DE ADMINISTRACION DE LAS VACUNAS

Ejemplo de vacuna	Vía de aplicación	Vía de entrada natural.
Sarampión	I.M.	Vías respiratorias.
Rubéola	I.M.	
Influenza.	I.M.	
Poliomielitis (Sabin)	P.O.	Tubo digestivo.
Poliomielitis (Salk)	I.M.	
Viruela	I.D.	Vías respiratorias
Rabia.	I.M.	Piel (nervios)
Fiebre amarilla	I.M.	Piel (vasos).

CARACTERISTICAS DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

	Grupo 1 (localizadas)	Grupo 2 (generalizadas).
Foco patológico Ejemplos	Punto de entrada Infecciones respiratorias por virus	General. Difteria, sarampión poliomielitis.
Período de incubación.	Relativamente corto	Relativamente largo
Fase septicémica	No.	Sí.
Duración de la Inmunidad.	Corta o desconocida	Generalmente toda la vida.
Mecanismos de inmunidad.	Anticuerpos locales (IgA); CMI local.	Anticuerpos humorales (IgG e IgM); CMI sistémica.

APENDICE IVPRINCIPALES ENFERMEDADES VIRALES

ENFERMEDAD	LESIONES BUCALES	LESIONES OCULARES	LESIONES GENITALES	LESIONES CUTANEAS
VIRUELA	X		X	X
VARICELA	X			X
RUBEOLA	X			X
SARAMPION	X	X		X
PAROTIDITIS	X		X	X
MONONUCLEOSIS INFECCIOSA	X	X		
GINGIVOESTOMATI- TIS HERPETICA -- AGUDA	X	X	X	X
SINDROME DE BEHCET	X	X	X	X
ULCERA AFTOSA RECURRENTE	X			
HERPANGINA	X			
HERPES ZOSTER	X	X		X

APENDICE VVIRUS ASOCIADOS A INFECCIONES AGUDAS DEL SISTEMA  
NERVIOSO CENTRAL


---

Virus de la parotiditis.

Virus del sarampión.

Virus de la rubéola.

Herpes virus

Herpes hominis

Varicela - zoster.

Virus de Epstein-Barr.

---

LOS HERPES VIRUS DEL HOMBRE

TIPO	EDAD DE COMIENZO COMUN (AÑOS).	MANIFESTACIONES CLINI- CAS USUALES.
H. Hominis tipo 1	0-20	Herpes labial
H. Hominis tipo 2	0-20	Herpes genital. Herpes neonatal.
citomegalovirus	0-20	S.N.C. congénito Mononucleosis infec- ciosa (negativa para heterófilos).
Varicela - zoster ( V - Z ).	0-10	Varicela y Herpes zoster.
Epstein-Barr	0-10	Mononucleosis infec- ciosa (positiva para heterófilos).

---

APENDICE VIMONONUCLEOSIS INFECCIOSA

LESIONES FARINGEAS	% DE CASOS	LESIONES BUCALES.	% DE CASOS.
Dolor de garganta.	56	Estomatítis y -- gingivitis aguda	27
Faringítis y -- amigdalítis.	35	Membrana bucal, -- focal o general.	9
Hipertrofia de amígdalas y tejido linfoide -- faríngeo.	16	Petequias palatí nas bucales.	5
Membrana de --- fauces y farínge	31	Ulceración bucal	3

SINDROME CAUSADO POR ENTEROVIRUS

ENFERMEDAD	SEROTIPOS QUE PARTICIPAN CON MAXIMA FRECUENCIA.	COMENTARIOS.
Herpangina	Virus coxsackie A 2, 4-6, 8, 10; probablemente 3 y otros.	Más frecuente en niños; le-- siones farín-- geas caracte-- rísticas.

APENDICE VIISINDROME DE BEHCET.

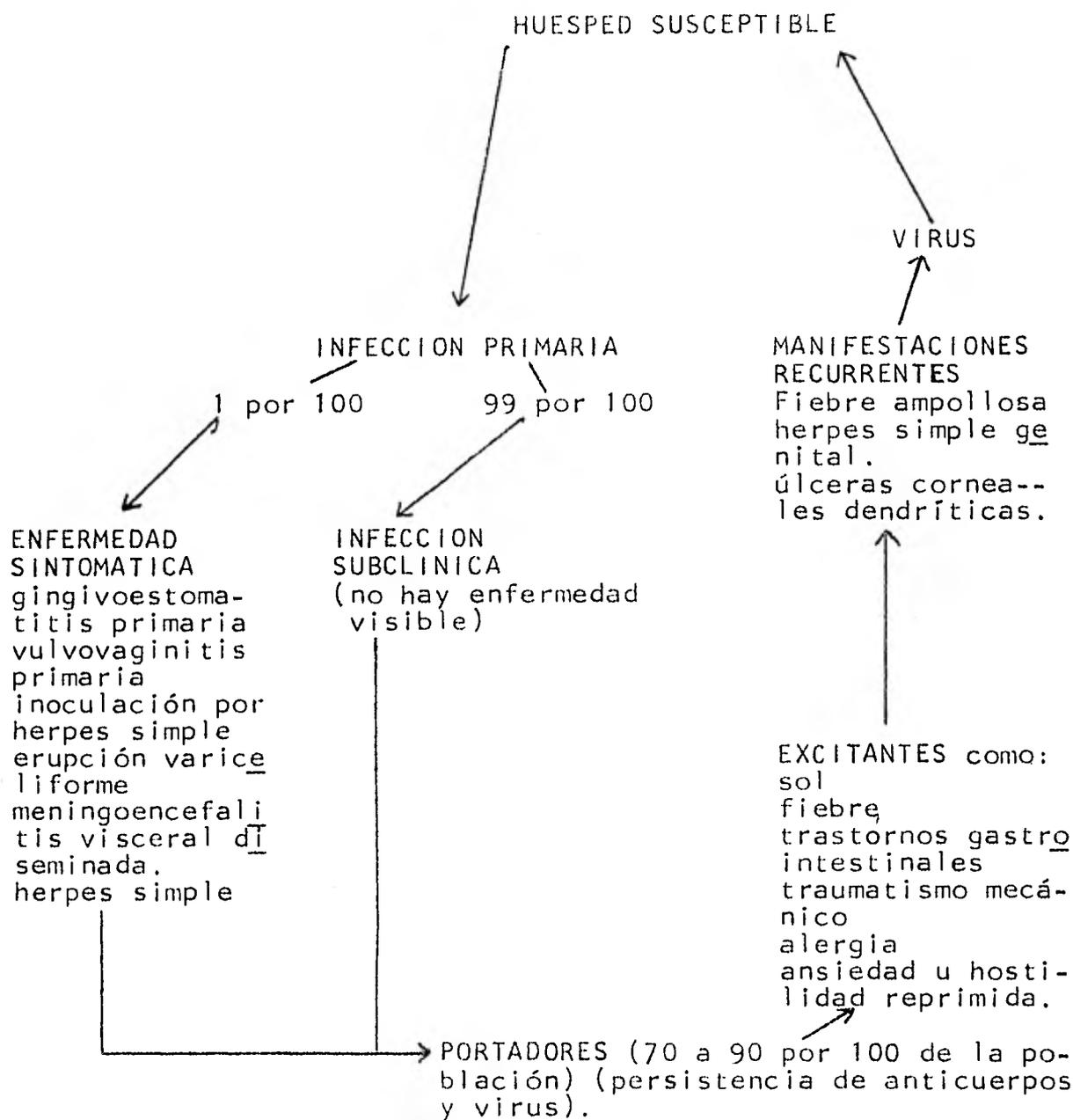
LESION	LOCALIZACION HABITUAL.	EDAD Y SEXO PREDOMINANTES	CARACTERISTICAS CLINICAS.
Síndrome de Behcet	Boca, genitales, ojos y piel.	10-30 años masculino.	Ulceras aftoïdes múltiples, se caracteriza por lesiones orales, oculares y genitales.
CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS	TRATAMIENTO	PRONOSTICO.	
Ulcera inespecífica.	Sintomático	Bueno.	

VARIANTES DEL ERITEMA MULTIFORME.

SINDROME	LESIONES BUCALES	LESIONES OCULARES	LESIONES GENITALES	LESIONES CUTANEAS.
Síndrome de Behcet	X	X		
Síndrome de Stevens Johnson	X	X		X
Ectodermosis erosiva pluriorificialis	X	X	X	X

APENDICE V111

RELACION HUESPED-PARASITO DEL VIRUS HERPES SIMPLE



APENDICE IX.MECANISMOS DE INMUNIDAD CONTRA LOS VIRUS.

TIPO DE CONTACTO	MECANISMOS DE INMUNIDAD	MECANISMOS EFECTORES
Primario	Inespecíficos (curación).	Piel, mucosas, fiebre, inhibidores inespecíficos, interferón.
Ulteriores	Inmunidad específica (resistencia)	Respuestas debidas a células, respuestas debidas a anticuerpos.

PROPIEDADES DEL INTERFERON.

Proteína distinta de las globulinas

P.M. 20 000-34 000

Destruído por enzimas proteolíticas (tripsina)

Resistente a la amilasa, lipasa, desoxirribonucleasa o ribonucleasa

Relativamente resistente al calor

Estable entre pH 2 y pH 11

Muy poco antigénico

No dializable

BIBLIOGRAFIA.

- 1).- J. Bellanti A.; INMUNOLOGIA; Inmunoprofilaxia, Inmunobiología, Inmunofisiología, Elementos celulares; Edit.- Interamericana; la edición; México; P. 3-213, 249-320, -589-617; 1978.
- 2).- J. Bellanti A.; INMUNOLOGIA II; Introducción, Reacciones mediadas por células, Mecanismos de respuesta, Inmunoprofilaxia, Inmunobiología, antígenos, anticuerpos; - Edit. Interamericana; 2a edición; México; P. 3-55, ----126-236, 250-70, 451-75; 1981.
- 3).- J. Giunta; PATOLOGIA BUCAL; Enfermedades virales, Inflamación y Reparación; Edit. Interamericana; la edición; - México; P. 19-25, 72-86; 1979.
- 4).- S. N. Bhaskar, B. D. S., D. D. S., M. S. y Ph. D.; PATOLOGIA BUCAL; Enfermedades virales, Reparación e Inflamación; Inmunidad; Edit. El Ateneo; 3a edición; Argentina; P. 65-80, 293-308, 312-13, 411-13; 1981.
- 5).- M. Sharp & D. International; EL MANUAL MERCK DE DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA; Enfermedades virales, Inmunidad; -- Edit. Merck Sharp & Dohme Research Laboratories; 6a edición; E. U. A.; P. 11-35, 212-20; 1981.
- 6).- S. L. Robbins y M. Angell; PATOLOGIA BASICA; Inflamación y Reparación; Edit. Interamericana; 2a edición; - México; P. 33-70, 189-201; 1979.

- 7).- S. L. Robbins; PATOLOGIA GENERAL; Enfermedades virales;- Edit. Interamericana; 3a edición; México; 1981.
- 8).- W. G. Shafer, M. K. Hine y B. M. Levy; TRATADO DE PATOLOGIA BUCAL; Enfermedades virales; Edit. Interamericana; - 3a edición; México; P. 329-40, 342-45, 347-50; 1981.
- 9).- A. W. Ham; TRATADO DE HISTOLOGIA; Inmunidad, Inflamación; Edit. Interamericana; 9a edición; México; P. 217-31, --- 235-61, 303-41; 1981.
- 10).- W. Burrows; TRATADO DE MICROBIOLOGIA; Inmunidad de enfermedades virales, Hipersensibilidad; Edit. Interamericana; 21a edición; México; P. 236-40, 331-35, 266-304, 801-06, 824; 1980.
- 11).- P. B. Beeson y W. Mcdermott; TRATADO DE MEDICINA INTERNA DE Cecil-Loeb; Tomo 1; Enfermedades microbianas, Inmunidad; Edit. Interamericana; 14a edición; España; P. 216-18, 236-49, 251-54, 256-57, 930-31; 1980.
- 12).- P. B. Beeson y W. Mcdermott; TRATADO DE MEDICINA INTERNA DE Cecil-Loeb; Tomo 11; Inflamación; Edit. Interamericana; 14a edición; España; P. 1655; 1980.
- 13).- A. Saul; LECCIONES DE DERMATOLOGIA; Inmunidad e Hipersensibilidad; Edit. Méndez Cervantes; 9a edición; México; -- P. 199-206; 1980.
- 14).- J. Ide I. y E. Edgerton B.; ENDODONCIA; Consideraciones microbiológicas; Edit. Interamericana; 2a edición; México; P. 505-06, 553; 1980.

- 15).- B. Schottelius y D. Schottelius; FISILOGIA; Anticuerpos e Inmunidad; Edit. Interamericana; 17a edición; México; P. 207-10, 275-78; 1976.
- 16).- H. A. Harper, V. W. Rodwell y P. A. Mayes; MANUAL DE QUIMICA FISIOLÓGICA; Inmunoquímica; Edit. El Manual Moderno; 6a edición; México; P. 665-78; 1978.
- 17).- M. Toporek; BIOQUIMICA; Interferones y Anticuerpos para Sarampión; Edit. Interamericana; 2a edición; México; P. 213-14, 255; 1978.
- 18).- R. E. McDonald, B. S., D. D. S. y M. S.; ODONTOLOGIA PARA EL NIÑO Y EL ADOLESCENTE; infecciones bucales y Enfermedades cutáneas en los niños; Edit. Mundi; 2a edición; Argentina; P. 470-72; 1980.

ARTICULOS

- 1).- Askenase PW, et. al Monogr Allergy; "BASOPHILUS AND MAST CELLS", Immunobiology of Cutaneous Basophil Reactions; - 1979; 14, p. 222-35.
- 2).- Esanu U, et. al Virologie; "ENZYMES IN HERPES VIRUS INFECTION", jan-mar. 1980, p. 53-64.
- 3).- Oligol'ts AA zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol "MICROORGANISMOS AND THE IMMUNE SYSTEM", 1980. p. 9-15.
- 4).- Olsson I, et. al Allergy, "THE ROLE OF THE HUMAN NEUTROPHIL IN THE INFLAMMATORY REACTION", jan. 1980, p. 1-13.
- 5).- Silingardi U, et. al Recenti, prog. med. "BEHCET'S SYNDROME", (Behcet's Diseases); apr. 1979, p. 327-60.
- 6).- The Stefan S. Nicolian Institute of Virology; "SOME RESULTS OBTAINED BY THE STUDY OF HERPES SIMPLEX", et. al virologie; oct-dec. 1979, p. 295-306.