

14 837



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**LOS MECANISMOS INMUNES
EN ESTOMATOLOGIA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A

MARIA VIRGINIA RAMIREZ MENENDEZ

MEXICO, D. F.

15220

1 9 7 9



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	pagina.
INTRODUCCION	1
CAPITULO I MECANISMOS DE LA RESPUESTA INMUNE	6
A) Naturaleza de la respuesta <u>in</u> mune.	7
B) Diferenciación de la función- linfocítica.	12
C) Respuesta inmune primaria y - secundaria.	18
1.- Reacciones hipersensibles- mediadas por anticuerpos.	20
2.- Reacciones anafilácticas.	20
3.- Reacción de Arthus y enfer- medad del complejo inmune.	23
4.- Enfermedad del suero.	24
D) Anticuerpos humorales.	26
1.- Las inmunoglobulinas.	27
2.- El complemento.	34
3.- Anormalidades en la sínte- sis de inmunoglobulinas.	37
E) Reacciones celulares.	40
1.- Formación de granuloma.	44
2.- Reacciones de hipersensibi- lidad retardada en piel	46

	pagina.
F) Falta de respuesta inmunológica.	48
1.- Falta de respuesta específica.	49
2.- Falta de respuesta no-específica.	52
CAPITULO II ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE INFECCION.	56
A) Inmunidad innata e inmunidad-adquirida.	57
B) Eliminación inmune de los microorganismos.	61
1.- Bacterias.	62
2.- Virus.	68
3.- Hongos y protozoarios.	69
C) Eliminación inmune en las superficies seromucosas.	71
1.- Caries dental.	72
D) Inmunodeficiencias e infección	75
1.- Falta de respuesta antígeno-específica.	80
2.- Enfermedad parodontal crónica.	91
3.- Alergia e hipersensibilidad	93

	pagina.
CAPITULO III AUTOINMUNIDAD.	103
A) Concepto básico.	104
B) Posibles causas.	104
1.- Incapacidad para eliminar- clonas anormales.	105
2.- Modificación antigénica de las células del huésped -- por microorganismos.	107
3.- Reacción cruzada entre an- tígenos portados por mi--- croorganismos y componen--- tes tisulares normales.	108
4.- Modificación antigénica -- por medios físicos y quími- cos. Alteraciones del DNA.	109
C) Enfermedades autoinmunes con- manifestaciones bucales.	110
1.- Enfermedades sistémicas au- toinmunes.	110
2.- Enfermedades autoinmunes - órgano-específicas.	112
 CAPITULO IV ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE CANCER.	 120
A) Inmunología tumoral.	121
1.- Demostración de antígenos- tumorales específicos.	121
2.- Demostración de inmunidad- tumoral in vitro.	122

	pagina.
B) Respuestas inmunes in vivo e inmunidad celular.	124
1.- Citotoxicidad linfocítica.	125
2.- Transformación linfocítica e inhibición de migración-macrofágica.	125
C) El papel del suero en la inmunología tumoral.	126
D) Vigilancia inmune.	128
E) Inmunodeficiencias en cáncer.	130
1.- Inmunoterapia.	131
F) Leucoplasia y carcinoma bucal.	132
1.- Respuestas inmunes a agentes microbianos en leucoplasia y carcinoma.	134
2.- Respuestas celulares en el carcinoma bucal.	136
3.- Concepto unificado de la patología de la leucoplasia y su transformación -- carcinomatosa.	137
 CAPITULO V TRASPLANTE DE TEJIDOS.	 139
A) Bases inmunológicas del rechazo de injertos.	140
B) Clasificación de los injertos.	141
C) Eventos microscópicos y celulares en el rechazo de injertos.	143

	pagina.
1.- Histología y fisiología.	143
2.- Papel de los anticuerpos - en el rechazo de injertos	145
D) Métodos utilizados para pro-- longar la supervivencia de in- jertos.	147
1.- Radiaciones.	147
2.- Antimetabolitos.	148
3.- Suero antilinfocítico.	148
4.- Reforzamiento de la inmuni- dad.	149
5.- Tolerancia.	149
E) Tejidos privilegiados.	149
F) Trasplante de hueso y dientes.	150
1.- Requisitos del injerto --- ideal.	150
2.- Trasplante de hueso.	151
3.- Trasplante de dientes.	152
 CAPITULO VI ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA EN- FERMEDAD PARODONTAL.	 156
A) Aspectos normales del parodon- to.	157
B) Naturaleza de la enfermedad - parodontal.	162

	pagina.
1.- Células inmunocompetentes- en el tejido gingival.	167
2.- Potencial destructivo de - la respuesta inmune.	168
3.- Papel de la Ig AS en la en fermedad parodontal.	168
C) Los mecanismos inmunopatológi cos.	170
CONCLUSIONES.	176
BIBLIOGRAFIA.	178

INTRODUCCION.

La palabra **Inmunología** deriva de las raíces latinas

in, privativa; **munus**, carga, impuesto; **logos**, tratado o estudio;

"Estudio de la libertad de impuestos".

En la antigüedad se decía que una persona estaba **in**

immune cuando estaba libre de pagar impuestos o respetar cargos -

que otros tenían que cumplir. Pasteur aplicó el nombre al he-

cho de estar libre de una enfermedad infecciosa cuando ésta se-

ha padecido ya una vez o se ha estado en contacto con el **gérmen**

que la produce; de ahí, **Inmunología** es la ciencia que se ocupa-

de las defensas de nuestro cuerpo, protegiéndonos de un **segundo**

ataque de un **gérmen**.

En general, **inmunidad** indica una condición **congénita**

o **adquirida** por medio de la cual un organismo no muestra **mo-**

dificaciones al ponerse en contacto con **agentes externos** que --

normalmente producen **efectos dañinos**. Más en particular, **se en-**

tiende por **inmunidad** el estado en el cual un organismo **reaccio-**

na al contacto de determinadas **sustancias extrañas** con la **pro--**

ducción, en relación con los **humores** o **tejidos**, de otras **sustan-**

cias específicamente **contrarias** a las primeras. Las **sustancias**

espores de inducir tal estado de inmunidad se llaman antígenos y anticuerpos las sustancias producidas como reacción del organismo.

Ya en China existía la costumbre de variolizar a -- los sujetos sanos con raspados de costras secas obtenidos de enfermos de viruela, los cuales, se colocaban en heridas de sujetos sanos para proteger al individuo de un ataque más grave. Esto se basaba sobre la experiencia de que los sujetos que so-brevivían a la viruela, no volvían a padecer la enfermedad aunque estuvieran en contacto con otros enfermos de viruela.

Lady Montagu (primeras décadas del siglo XVIII), -- llevó a Occidente la costumbre oriental de la variolización.

Benjamín Jesty (tercera parte del siglo XVIII), realizó la primera vacunación utilizando costras de vacas que ha-bian padecido la viruela, basándose en el hecho de que la virug la de las vacas (o vacuna), es más benigna.

Edward Jenner (1749-1823), teorizó acerca del tema y puso en práctica la vacuna como método establecido.

Louis Pasteur, "Padre de la Inmunología", preparó -- la vacuna contra el antrax, el cólera y la rabia. Creador del concepto de Inmunología como defensa contra organismos, al des-

cubrir que gérmenes muertos o atenuados en su virulencia, al -- ser inoculados en un sujeto, éste queda preparado para respon-- der ante un nuevo ataque de dichos gérmenes aunque sean más vi-- rulentos.

Roberto Koch (1843-1910), descubrió la hipersensibi-- lidad celular en 1890.

Emel A. Von Behring (1854-1917) y Shibasaburo Kita-- sato (1852-1917), obtuvieron antitoxina diftérica y demostraron así la protección contra una toxina (1890).

Paul Ehrlich (1854-1915), descubridor de la fagoci-- tosis, es el teórico más grande de la Inmunología clásica. For-- muló la hipótesis de que los anticuerpos corresponden a molécu-- las proteicas provistas de cadenas laterales específicas para -- el antígeno que ha inducido su formación. Según su teoría, la-- acción de bloqueo que los anticuerpos ejercen hacia los antíge-- nos sería debida a los enlaces químicos que se establecen entre dichas cadenas laterales y el anticuerpo mismo.

Karl Landsteiner (1868-1943), fundó las bases de la inmunoquímica, hizo estudios acerca de la química de los antíge-- nos. Descubridor de los grupos sanguíneos del sistema ABO.

4

Charles Richet (1850-1943) y Arthur Portier, descubridores en 1902 de la anafilaxia en el perro.

Theobald Smith (1859-1934), descubridor de la anafilaxia en el cobayo.

Maurice Arthus (1862-1945), descubridor en 1903 del fenómeno que lleva su nombre.

Clemens Von Pinquet (1874-1929), descubridor de la enfermedad del suero.

Arnold Rich, quien estudió la hipersensibilidad celular.

En los últimos diez años los estudios de Inmunología han cobrado mucho interés y dos de las personas que más han contribuido a formar el concepto actual de Inmunología son:

Sir Macfarlane Burnet (1899-), quien introduce el concepto: "La Inmunología es la ciencia que se ocupa de los fenómenos que se encargan de controlar la identidad química de un organismo, reteniendo a las sustancias conocidas como propias y eliminando a las consideradas como extrañas".

Sir Peter B. Medawar (1918-), demostró la induc---

ción de tolerancia experimental en el estado embrionario y estableció que la respuesta inmune era la causa del rechazo de trasplantes.

CAPITULO I.

MECANISMOS DE LA RESPUESTA INMUNE.

A) NATURALEZA DE LA RESPUESTA INMUNE.

Inmunología es una respuesta filogenética desarrollada por los vertebrados para eliminar del organismo cuerpos extraños. Es un proceso de reconocimiento y rechazo de aquello que no pertenece al propio organismo.

Los orígenes de la respuesta celular y humoral se encuentran en los ciclostomos, peces cordados primitivos que se encuentran entre las criaturas más primitivas que desarrollan tumores invasivos indiferenciados. Se cree que la respuesta inmune surgió como un mecanismo de sobrevivencia en contra de estos tumores.

El término "inmunológico" se usa para describir todo aquello que induce una respuesta inmune. Los antígenos son sustancias capaces de reaccionar con anticuerpos ya formados, o bien, iniciar la producción de anticuerpos en animales previamente inmunizados.

Los antígenos, por lo general, son proteínas o polisacáridos; los lípidos aislados no son antígenos, sin embargo, pueden contribuir a la antigenicidad de proteínas y polisacáridos.

Se mediante la formación de moléculas lipoproteicas o lipopolisacáridas. Los péptidos de peso molecular mayor de 10, 000, -- por lo general son antigénicos, aunque se ha visto que aún péptidos de peso molecular bajo (como 1, 000), pueden también ser antígenos. Así, mientras que dextransos de peso molecular ----- 100, 000 no son antigénicos, dextraños de peso molecular ----- 600, 000, son capaces de inducir una respuesta inmune.

La complejidad de la estructura terciaria y una alta concentración de residuos de tirosina aumenta la antigenicidad, tal vez por conferir rigidez a la molécula en el sitio antigénico.

El estado físico es otra propiedad importante de un antígeno. Deberán también poseer determinada composición química y ser heterólogas (entre más lejana de la especie estudiada, es más antigénica; se exceptúan antígenos de los grupos sanguíneos y antígenos de histocompatibilidad). La sustancia química deberá ser metabolizable y sus productos deben permanecer durante cierto tiempo en el cuerpo para permitir la realización del fenómeno inmune.

Los adyuvantes son sustancias que se inyectan junto con el antígeno y aumentan su poder de producir una respuesta inmunológica y convierten a un mal antígeno en uno bueno.

El proceso de reacción con el antígeno y que causa su consiguiente eliminación se realiza ya sea por medio de anticuerpos circulantes solubles con reconocimiento del sitio específico para cada antígeno, o bien, mediante estructuras tipo anticuerpo adheridas a la membrana superficial de linfocitos sintetizados específicamente.

En general, se cree que el antígeno selecciona linfocitos inmunocompetentes que llevan anticuerpos receptores específicos para ese antígeno y que los anticuerpos no se sintetizan como una imagen idéntica del antígeno. La respuesta inmune proporciona una concentración suficiente de anticuerpos receptores para efectuar una reacción biológica. La reacción antígeno-anticuerpo no es una función del antígeno entero, sino que en un área localizada de la molécula conocida como determinante antigénico, se lleva a cabo la reacción.

El determinante antigénico puede ser de un peso molecular relativamente bajo comparado con la molécula inmunogénica completa y algunas veces puede ser tan pequeña como ocho o doce aminoácidos. Este fragmento capaz de reaccionar con anticuerpos receptores, pero capaz de estimular una respuesta inmune por sí sólo, se conoce como hapteno.

Los antígenos corporales proteicos y polisacáridos-tisulares son reconocidos como propios ya que el mecanismo inmunológico ha estado en contacto con ellos durante los últimos estadios de la vida fetal o los primeros de la vida neonatal, --- mientras no maduraba, o bien, se ha vuelto tolerante mediante - exposición a una alta concentración durante la vida adulta.

Si un hapteno es ligado a los antígenos tisulares-- artificialmente, las moléculas propias actúan como transportadoras y toda la molécula portadora del antígeno se convierte en - inmunológica. Un ejemplo de este fenómeno es la sensibilidad - por contacto químico.

Hay otras muchas maneras en que las propias proteínas pueden reconocerse como extrañas; así, tanto como ocurren - cambios químicos, también pueden ocurrir cambios físicos que modifican la configuración terciaria de la molécula (radiaciones o exposición a rayos ultravioleta). Las moléculas propias pueden también portar determinantes antigénicos ocultos que no estaban disponibles antes de la maduración del mecanismo inmunológico, pero que pueden hacer su aparición por la acción de enzimas derivadas de organismos infectivos. El término auto-antígeno se usa para describir una macromolécula propia que no es reconocida como tal.

La incapacidad para reconocer lo propio puede también ocurrir como resultado de una falla en la fase de reconocimiento de la respuesta inmunológica. Estos cambios en el reconocimiento del antígeno o respuesta inmune, son resultado de un proceso conocido como autoinmunidad.

Tanto el proceso de reconocimiento de una sustancia extraña como su rechazo son funciones de los linfocitos. Existen dos modos como los linfocitos efectúan el rechazo de cuerpos extraños: El primero consiste en desarrollar en la superficie sitios receptores específicos, en cuyo caso se denominan -- "linfocitos sensibilizados específicamente" y el proceso se conoce como inmunidad celular. El otro es la secreción de proteínas séricas solubles denominadas inmunoglobulinas y responsables de la llamada respuesta humoral. Antes de la secreción de anticuerpos humorales, cabe decir, que los linfocitos se diferencian en células plasmáticas.

La reacción entre linfocitos sintetizados específicamente y el antígeno, o bien, del antígeno con el anticuerpo, puede resultar en eliminación o neutralización del antígeno. Esto es lo que se conoce como inmunidad; sin embargo, la reacción puede liberar incidentalmente una secuencia de enzimas que pueden provocar secreción local de agentes que causan daño tisular.

lar local en vecindad de una reacción con antígeno, se observa lo que se conoce como alergia o reacción de hipersensibilidad. Inmunidad e hipersensibilidad frecuentemente resultan de reacciones inmunológicas idénticas.

B) DIFERENCIACION DE LA FUNCION LINFOCITICA.

Los linfocitos son células que proveen al cuerpo -- de sus defensas inmunológicas. Constituyen del 20 al 30% de -- los leucocitos (1 000 a 2 000 por mm^3 de sangre). Es el más -- pequeño de los leucocitos con núcleo prominente redondo u ovoides.

Se demostró que los linfocitos se convertían en células más grandes que se dividían y formaban clonas. Los linfocitos una vez convertidos en células más grandes contienen gran número de ribosomas libres en su citoplasma (células pirroninófilas). Estas células son capaces de dividirse y por lo tanto se trata de células de tipo blástico, porque germinan otras células, siempre y cuando se encuentren en presencia del antígeno adecuado.

La célula madre de donde derivan todos los linfocitos se encuentra en la médula ósea. Se le da el nombre de UFC (unidad formadora de colonias) y puede dar origen a células de-

la serie eritrocítica, leucocítica y megacariocítica (serie mielóide), así como a células de la serie linfocítica.

Estas células madres, durante las últimas fases de la vida fetal y las primeras de la vida neonatal migran al timo donde se convierten en linfocitos inmunocompetentes. Estas células, llamadas linfocitos T (derivados del timo), son capaces de reaccionar con el antígeno y convertirse en un linfocito sintetizado específicamente y el cual será un mediador de la respuesta celular.

El mecanismo por medio del cual el timo estimula a las células madres para que se conviertan en linfocitos T no ha sido comprobado del todo, pero es posible que una hormona tímica intervenga en la maduración celular. Las células T sólo llevan a cabo su función en las reacciones celulares de inmunidad una vez que han abandonado el timo.

No hay duda que las células tímicas pueden desplazarse del timo hacia las áreas dependientes del timo del tejido linfoide. Sin embargo, en algunas especies la presencia del timo en el adulto no es necesaria para mantener la población de células T. Por otra parte, hay evidencias de que la hormona tímica mantiene una adecuada concentración de células T en ausencia del timo.

Las células T forman la corriente circulante de linfocitos maduros y migran constantemente a través del área timo-dependiente del tejido linfoide periférico (áreas paracortical-de los nódulos linfáticos y área periarteriolar del bazo, fig. 1 y 2) y aparecen en el ducto linfático torácico.

La corriente recirculante de linfocitos T en el hombre, se ve agotada por aplasia congénita del timo (síndromes de Di George y Nezelof), tratamientos con suero antilinfocítico y drenaje crónico del ducto torácico. Todas estas condiciones están asociadas con una consecuente falla de la inmunidad celular.

La proliferación de células T normalmente ocurre en áreas de los nódulos linfáticos y bazo que son timo-dependientes como resultado de estimulación antigénica durante el desarrollo de la inmunidad celular. Las células T no se encuentran en números significativos en la médula ósea.

En las aves, las células madres de la médula migran de una manera similar a la bursa de Fabricius, órgano linfoide-situado posteriormente a la cloaca, donde se convierten en células bursa-derivadas o linfocitos B. En los mamíferos no se encuentra un análogo para la bursa, pero en general, se sostiene que el tejido linfoide asociado al intestino cumple una función similar.

fig. 1

**NODULO LINFATICO
INMUNOLOGICAMENTE ACTIVO**

- 1.- Seno marginal
- 2.- Linfático aferente
- 3.- Linfático eferente
- 4.- Unión corticomedular
- 5.- Cordones medulares
- 6.- Centro germinal
- 7.- Acúmulos de linfocitos

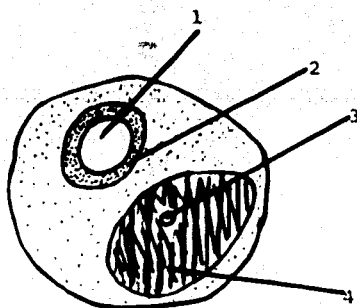
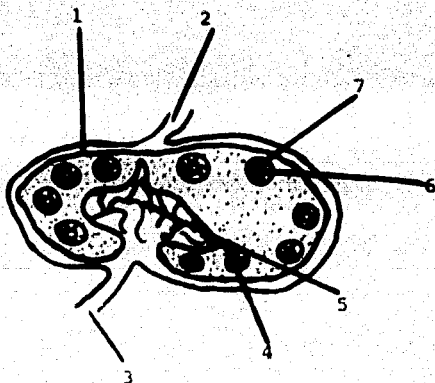


fig. 2

FOLICULO DE BAZO

- 1.- Centro germinal
- 2.- Acúmulos de linfocitos
- 3.- Arteriola central
- 4.- Area timo-dependiente

En respuesta a la estimulación antigénica, las células B proliferan y se diferencian en células plasmáticas, las cuales sintetizan anticuerpo humoral.

Las células plasmáticas se encuentran en todos los órganos del tejido linfático menos en el timo; también se encuentran en la médula ósea y el tejido conectivo laxo. Miden de 12 a 15 micras y son de forma esférica con un núcleo esférico excéntrico, la cromatina dispuesta en grumos en la periferia del núcleo, citoplasma basófilo y aparato de Golgi muy bien desarrollado.

Los linfocitos B se encuentran en los folículos linfoides, centros germinales y unión cortico-medular de los nódulos linfáticos y en la pulpa roja y áreas no dependientes del timo de la pulpa blanca del bazo. Son principalmente células sesiles (no pediculadas), con un período de vida más breve que el de las células T.

Las células B responden al antígeno, el cual, es primeramente atendido por los macrófagos en la médula de los nódulos linfáticos o en la pulpa roja del bazo y más tarde por macrófagos dentríticos en los folículos linfoides. En presencia del antígeno, las células B en los folículos linfoides proliferan para formar centros germinales, mientras que aquellas -

en la unión corticomedular y en los cordones medulares pueden proliferar y diferenciarse hasta convertirse en plasmoblastos y eventualmente en células plasmáticas. Las células plasmáticas contienen una malla de retículo endoplásmico en su superficie, de la cual están adheridas cadenas polipéptidas que son secretadas como moléculas de inmunoglobulina.

Las células B pueden distinguirse de las células T por la cantidad de inmunoglobulina que normalmente portan sobre su superficie. Estos acúmulos de inmunoglobulina pueden observarse como máculas en la superficie celular de los linfocitos B a 4°C. y a la temperatura corporal se forma un agregado en forma de cubierta. Pueden también distinguirse por sus receptores para complemento y por lo tanto, pueden formar rosetas cuando son incubados en las células rojas de la oveja, las cuales, ya han reaccionado con anticuerpo y complemento.

Para la mayoría de los antígenos, la máxima respuesta humoral de las células B no puede ocurrir a menos que haya una respuesta T coexistente; sin embargo, con una subestructura repetida tal como son los polisacáridos neumocócicos, endotoxinas y antígenos en altas concentraciones, son capaces de producir una respuesta B independiente. El anticuerpo producido será de la clase Ig M, el cual parece estar menos ligado al timo-

que otras clases de anticuerpo.

Hay evidencias de que la cooperación B y T es necesaria para la activación de la síntesis de Ig A a Ig G, lo cual ocurre en una respuesta inmune secundaria. Las células B estimuladas directamente sin modulación T, se hacen fácilmente tolerantes.

Se considera aún más ampliamente que la respuesta de las células T aumenta la respuesta B por la producción de mediadores solubles antígeno-específicos de relativo alto peso molecular, actuando a través de los macrófagos.

El aumento o la supresión de la respuesta B en la producción de anticuerpos humorales por una respuesta T simultánea parecería ser un ejemplo del mecanismo natural homeostático. Un mecanismo de control similar también existe, en el cual, una respuesta B simultánea puede modular una respuesta T, resultando en una respuesta celular disminuida.

C) RESPUESTAS INMUNES PRIMARIA Y SECUNDARIA.

Después del primer contacto con un antígeno, se produce una respuesta inmune primaria. Esta es una respuesta limitada de baja intensidad y corta duración que se caracteriza por

ticularmente por la producción de anticuerpos Ig M de baja afinidad.

Durante la respuesta primaria, los centros germinales se desarrollan en los folículos de los nódulos linfáticos y al mismo tiempo, las células plasmáticas empiezan a proliferar en la unión corticomedular. El antígeno es atrapado por macrófagos en la médula de los nódulos linfáticos y en la pulpa roja del bazo, donde se procesa y algunas veces, como resultado, se vuelve más antigénico.

En un contacto subsecuente con el antígeno, se desarrolla una respuesta secundaria. El antígeno ahora se localiza en los centros germinales junto a los macrófagos dentríticos, - así como en la médula de los nódulos linfáticos y hay una gran proliferación de células plasmáticas. Esta respuesta secundaria o anamnésica, es mucho más extensa y de mayor intensidad -- que la respuesta primaria y como resultado, el anticuerpo puede producirse por muchos meses o años. Esta respuesta produce moléculas de Ig G. Los anticuerpos Ig M son producidos durante - el contacto secundario con el antígeno, pero en la misma baja - intensidad y por el mismo periodo limitado como en la respuesta primaria.

La extensa respuesta secundaria ocurre como resulta

do de la memoria inmunológica, la cual, se encuentra a cargo de las células T. La respuesta anamnésica de las células B en la producción de Ig G puede ser anulada mediante el bloqueo de la función de las células T y por lo tanto, evitando que estas células aumenten específicamente la respuesta de las células B.

1.- Reacciones hipersensibles mediadas por anticuerpos.

Hay dos tipos de reacciones hipersensibles mediadas por anticuerpos, ambas se reconocen del tipo de hipersensibilidad inmediata y pueden definirse como aquellas que alcanzan su máxima intensidad durante las primeras doce horas después del contacto con el antígeno.

Estas son las reacciones mediadas por anticuerpos - Ig E y conocidas como reacciones anafilácticas y aquellas mediadas por la reacción entre los anticuerpos Ig G o Ig M y el complemento, lo cual, resulta en vasculitis local. Estas condiciones algunas veces se les conoce como reacciones inmunocomplejas.

2.- Reacciones anafilácticas.

La interacción entre el anticuerpo Ig E y antígeno puede resultar en una reacción alérgica aguda que se presenta dentro de los primeros cinco o diez minutos después del contac-

to con el antígeno. Los anticuerpos Ig E, frecuentemente conocidos como reactivos, se unen particularmente bien a los tejidos y superficies celulares y especialmente a los mastocitos y basófilos.

La reacción entre los anticuerpos Ig E y el antígeno da por resultado la liberación de ciertas sustancias. Por ejemplo, causa degranulación de los basófilos y mastocitos, los cuales, contienen histidina asociada con heparina. La histamina, formada a partir de la histidina por la acción de la enzima histamina-decarboxilasa, es liberada en el sitio de unión de la Ig E con los mastocitos. La histamina inyectada en piel causa una reacción típica inflamatoria que es resultado del aumento de permeabilidad vascular y vasodilatación local. También provoca contracción del músculo liso, lo cual, puede provocar broncoespasmo.

Otro agente liberado en las reacciones anafilácticas es la serotonina (5-hidroxitriptamina), vasoconstrictor capilar que se encuentra principalmente en las plaquetas.

Durante la anafilaxia se libera, principalmente en el pulmón, una sustancia de reacción lenta (SRL-A), reconocida por su habilidad para provocar contracción muscular involuntaria y que pudiera ser una de las causas principales de constricción

ción bronquial en las reacciones anafilácticas.

Las quininas plasmáticas, bradiquininas y calidina, son péptidos simples consistentes de nueve y diez aminoácidos - respectivamente y se forman a partir de las globulinas plasmáticas por las enzimas calicreína, plasmina o tripsina. Ellas producen aumento de la permeabilidad capilar, vasodilatación y caída de la presión sanguínea. Una vez formadas, las quininas son rápidamente destruidas por quininasas, enzimas presentes también en la sangre, de modo que su acumulación en cualquier sitio puede ser controlada.

Otro agente que se ha demostrado que se libera en los fenómenos anafilácticos es la prostaglandina E. Las prostaglandinas son ácidos grasos de peso molecular entre 300 y 400, que ejercen su acción sobre el músculo no estriado y vasos capilares en modo similar a las quininas.

Las reacciones anafilácticas pueden ser locales o sistémicas, dependiendo del sitio de contacto del reactivo y del alérgeno. La reacción en el ojo provoca conjuntivitis y en la nariz rinorrea y sinusitis. La reacción local entre el anticuerpo Ig E y polen en estos sitios provoca fiebre del heno. La reacción en la laringe causa edema laríngeo y en la mucosa bronquial produce asma. Si la unión de Ig E con el antígeno

tiene lugar en el tracto gastrointestinal puede presentarse vómito y diarrea. La reacción entre Ig E y el antígeno en la piel da como resultado edema angioneurótico, urticaria y erupción maculopapular.

3.- Reacción de Arthus y enfermedad del complejo inmune.-

La inyección intradérmica de antígeno en un individuo con un alto nivel circulante de anticuerpo dirigido en contra de él, da por resultado una reacción particular en la piel muy fuerte y que alcanza su mayor intensidad entre las cuatro y ocho horas después de la inyección.

Esta reacción alérgica se denomina reacción de Arthus y es el resultado de la deposición del antígeno, anticuerpo y complemento en las paredes de los vasos sanguíneos cutáneos más extensos y menos superficiales. Esto da por resultado una necrosis fibrinoide de las paredes vasculares y un intenso infiltrado perivascular de polimorfos y plaquetas.

El subsiguiente aumento de permeabilidad vascular y el daño a las paredes del vaso origina edema y hemorragia local; la activación del complemento da lugar a la liberación de fragmentos quimiotácticos; los polimorfos atraídos fagocitan comple

jes Ag-Ac y cuando estos polimorfos mueren, su contenido de enzimas digestivas es liberado, causando daño indiscriminado en las células de la zona. La permeabilidad vascular aumentada es resultado de la liberación de histamina por los mastocitos y -- plaquetas.

La relación Ag-Ac en el complejo es importante, ya que se ha demostrado que los complejos formados en exceso de antígeno son más efectivos para producir permeabilidad vascular aumentada. Los complejos deben tener un peso molecular de por lo menos 900 000 antes de ser capaces de inducir daño vascular.

La máxima deposición del complemento también parece depender de un aumento inicial en la permeabilidad vascular y -- puede ser disminuido cuando se inhiben sustancias que se conoce aumentan la permeabilidad vascular.

4.- Enfermedad del suero.

La enfermedad del suero aguda puede desarrollarse -- en respuesta a una amplia concentración de antígenos y drogas, incluyendo penicilina, estreptomycin, sulfonamidas y tiouracil.

La enfermedad del suero aguda puede dividirse en -- dos tipos:

El primero, llamado enfermedad del suero primaria,

se presenta en individuos que no han tenido contacto previo con el antígeno. Los síntomas se presentan después de un periodo latente de aproximadamente siete días, cuando el anticuerpo circulante dirigido contra el suero extraño o antígeno farmacológico aparece en la circulación. La severidad de la enfermedad depende de la cantidad de antígeno presente en la circulación y - las cantidades absolutas y relativas de Ig E anafiláctica y anticuerpo Ig G convencional producido como respuesta.

La enfermedad del suero secundaria se presenta en - aquellos individuos que han tenido un contacto previo con el an tígeno o que poseen anticuerpos circulantes dirigidos en contra de él. Como resultado, los síntomas, por lo regular severos y - que incluyen urticaria generalizada, linfadenopatía, espleno galia, artritis y nefritis se desarrollan rápidamente gracias a una respuesta acelerada secundaria y anamnésica. La inyección - previa no es esencial, pues estas reacciones más severas pueden ocurrir en un individuo alérgico al suero de caballo como resul tado del contacto con células descamadas del cuero cabelludo - del caballo, las cuales se sabe están contaminadas con proteí - nas séricas.

Las reacciones que ocurren en la enfermedad del sue ro se sabe que son resultado de la producción de anticuerpos --

anafilácticos (Ig E) y anticuerpos convencionales circulantes - (Ig G o Ig M).

Las lesiones que se desarrollan dependen de las cantidades relativas de cada clase de anticuerpo producido. Si muchos de los anticuerpos producidos son anticuerpos anafilácti--cos (Ig E), los síntomas que se desarrollen serán principalmen--te anafilácticos como resultado de la reacción que tiene lugar en la superficie celular; si los anticuerpos producidos son --- principalmente Ig G o Ig M, las reacciones resultan de la depo--sición del complejo inmune.

A menudo los signos clínicos son resultado de la -- mezcla de reacciones tipo anafilácticas y de aquellas debidas - a la presencia de complejos inmunes circulantes.

D) ANTICUERPOS HUMORALES.

Los anticuerpos pertenecen a la clase de proteínas--séricas conocidas como inmunoglobulinas (Ig). En la electrofo--resis del suero, las inmunoglobulinas se separan en globulinas--gama y beta.

Todas las moléculas de los anticuerpos se supone -- que poseen una estructura básica de cuatro cadenas tal como se--

ve en la fig. 3. Esta consiste de dos cadenas ligeras de peso molecular 25 000 y dos cadenas pesadas de peso molecular de --- 50 000, unidas por tres uniones disulfidas.

La molécula puede ser dividida en tres fragmentos - por la enzima papaina; dos de los fragmentos contienen el sitio de combinación del antígeno (fragmento FAB) y uno que no se puede combinar con el antígeno y que una vez purificado se puede - cristalizar (fragmento FC).

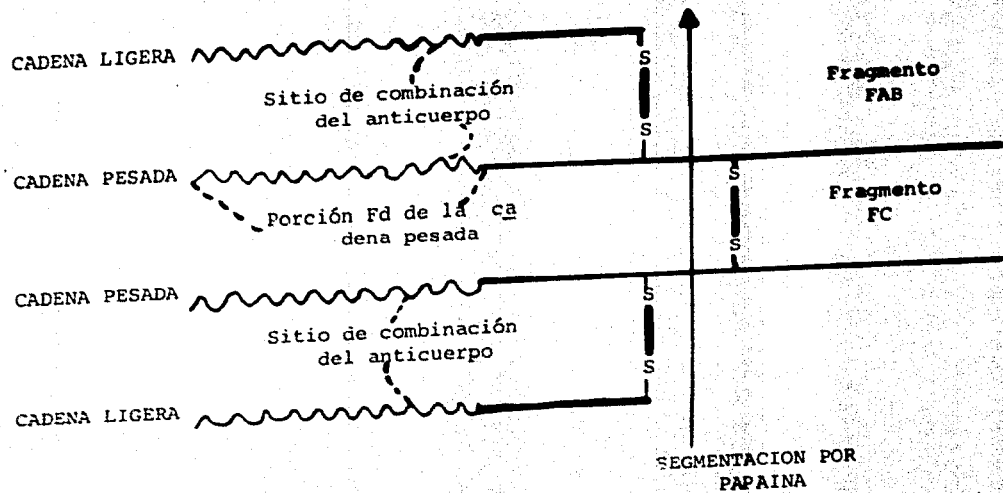
Los sitios de enlace del antígeno se forman por las porciones adyacentes de las regiones terminales N de las cadenas ligeras y pesadas. Estas tienen una secuencia variable de aminoácidos que permite el enlace antigénico en el sitio.

La región variable de la cadena ligera consiste en 107 aminoácidos y la de la cadena pesada consiste en 118. Las cadenas ligeras de todas las inmunoglobulinas tienen ya sea antígenos kapa o lambda. El resto de la molécula es relativamente constante en su secuencia de aminoácidos. Las células plasmáticas de un individuo sintetizan una sola clase de inmunoglobulinas con cadenas ligeras kapa o lambda.

1.- Las inmunoglobulinas.

De acuerdo a diferencias antigénicas específicas --

CADENAS POLIPEPTIDAS DE LA MOLECULA DE INMUNOGLOBULINA



presentes en la región terminal C de la cadena pesada, las inmunoglobulinas se han dividido en cinco clases:

Ig G.- Aproximadamente dos terceras partes de todas las inmunoglobulinas pertenecen a la clase conocida como -- Ig G. Esta posee la estructura básica descrita anteriormente, peso molecular aproximado de 150 000 y un coeficiente de sedimentación 7S cuando se ha separado en la ultracentrífuga. Se han identificado cuatro subclases diferentes antigénicamente: Ig G1, Ig G2, Ig G3, Ig G4; las cuales, difieren en pequeños -- cambios en la secuencia aminoácida de la región constante de la cadena pesada.

La Ig G es capaz de fijar el complemento, uniendo -- el componente C1 q a través de la porción FC de la molécula. -- La activación del complemento requiere dos moléculas de Ig G en cercana aposición.

La Ig G es la única inmunoglobulina que es transferida selectivamente a través de la placenta.

Las aglutininas (anticuerpos dirigidos contra grupos sanguíneos) y las opsoninas, ambas consideradas como anticuerpos naturales por no requerir el ser inducidas por un estímulo antigénico, pueden ser de la clase de las Ig G; aunque la

función más importante de esta clase de inmunoglobulinas, se encuentra relacionada con los mecanismos de neutralización, por ejemplo, difteria, virus de la poliomielitis y aglutinación de salmonella.

La Ig G puede también unirse a la superficie de los macrófagos, formando lo que se conoce como anticuerpo citofílico, el cual, puede aumentar la habilidad de los macrófagos para fagocitar y eliminar organismos virulentos.

Ig A.- Esta clase de inmunoglobulina tiene mayor contenido de carbohidratos, pero es similar en estructura a la Ig G, excepto por que las cadenas pesadas alfa reemplazan a las cadenas gama de la Ig G.

Las moléculas de Ig A tienden a polimerizarse fácilmente en complejos con coeficientes de sedimentación 9, 11 y -- 13S.

La Ig A predomina en las secreciones externas tales como saliva, calostro, lágrimas, mucosa nasal, fluido intestinal e inclusive orina. De este modo, la concentración de Ig A en la saliva de la parótida es 100 veces mayor que la de Ig G y la relación de Ig A a Ig G en la saliva de la parótida es 400 veces mayor que la relación en el suero normal. La concentra--

ción de Ig A en la saliva de la parótida está inversamente relacionada con el flujo promedio.

Mucha de la Ig A es producida localmente por células plasmáticas en las membranas mucosas. En la glándula parótida, las células plasmáticas están presentes en pequeños racimos adyacentes a los conductos o diseminados entre los acinos y casi todos secretan Ig A dimérica. Aparte de la síntesis local, mucha de la Ig se almacena en el tejido conectivo del estroma glandular.

Durante la secreción selectiva de moléculas de Ig A y glicoproteína epitelial (peso molecular 50 000), conocido como componente secretorio, pieza secretoria o pieza transportadora, se conjuga con cada dímero. El componente secretor muestra gran afinidad por los dímeros de Ig A y algunos polímeros de Ig M. La combinación de Ig A con componente secretorio se efectúa por medio de uniones disulfidas y en grado menor por interacciones no covalentes, resultando una estructura cuaternaria compacta. Esta estructura bien podría explicar la singular resistencia de la Ig A secretoria (Ig AS) a la digestión por una variedad de enzimas proteolíticas.

Recientemente se ha visto que la Ig A y la Ig M secretorias contienen una cadena polipéptida adicional, la cadena

"J" (peso molecular 25 000), cuya función es aún desconocida.

Los anticuerpos de la clase Ig A son anticuerpos naturales y tienen actividad antibacterial y antiviral.

La infección local y vacunación son más efectivas - para estimular la respuesta Ig A que la vacunación parenteral. La fuerza y duración de la respuesta depende de la persistencia local del antígeno.

Ahora se considera que la Ig AS es capaz de activar al complemento en presencia de lisozima y frecuentemente la Ig-AS y la lisozima se encuentran juntas en muchas secreciones externas.

Ig M.- Esta clase de anticuerpos son frecuentemente llamados macroglobulinas dado su alto peso molecular (----- 900 000) y valencia.

Son consideradas las más primitivas inmunoglobulinas y están bien adaptadas para realizar eficiente aglutinación y citolisis.

La Ig M es particularmente eficiente en la activación del complemento y sólo se necesita una molécula para efectuar la lisis celular.

Los anticuerpos producidos en la respuesta inmunológica primaria son de la clase Ig M y se caracterizan por sus propiedades antibacterianas, antivirales y antitoxina.

Algunos de los antígenos de histocompatibilidad se encuentran dentro de la clase de las Ig M, lo mismo que las aglutininas en contra de las células rojas y los anticuerpos contra el antígeno somático de la salmonella.

El factor reumatoide es también un anticuerpo Ig M dirigido en contra de una Ig G.

Ig D.- Esta inmunoglobulina tiene un coeficiente de sedimentación 7S y peso molecular 185 000. No fija el complemento y se ha encontrado que actúa como anticuerpo sólo en raras ocasiones. La actividad de Ig D como anticuerpo se ha detectado hacia la insulina, albúmina bovina y penicilina. Se ha demostrado la presencia de anticuerpos Ig D antinuclear y anti-tiroideo.

Ig E.- Se encuentra presente en bajas concentraciones. Forma la mayor parte de los anticuerpos sensibilizadores de piel involucrados en las reacciones anafilácticas.

Tiene peso molecular de 200 000 y coeficiente de sedimentación 8S. Las cadenas pesadas no fijan el complemento

ro se unen ávidamente a los mastocitos y leucocitos basófilos.

2.- Complemento.

El sistema complemento es una sucesión ordenada de factores proteínicos lábiles al calor, presentes en el suero -- fresco y necesarios para efectuar la lisis de eritrocitos o bacterias por anticuerpos específicos.

El complemento se activa cuando un anticuerpo reacciona con un antígeno; a continuación, los diversos componentes del complemento se combinan con el complejo Ag-Ac en sucesión -- ordenada y producen diversos efectos biológicos.

Hay nueve componentes del complemento que actúan en cadena, de los cuales, el primero posee tres subunidades: C1 q, C1 r y C1 s.

Hay también un número de inhibidores en el suero capaces de controlar cada parte de la activación en cascada del -- complemento.

La activación en cascada es, en efecto, una reacción en cadena entre los componentes que se amplifica en cada -- porción, de modo que la activación inicial de una sola molécula de complemento (C1), puede provocar lisis celular (fig. 4).

PAPEL DE LOS COMPONENTES DEL COMPLEMENTO
AL INICIAR UNA REACCION INFLAMATORIA

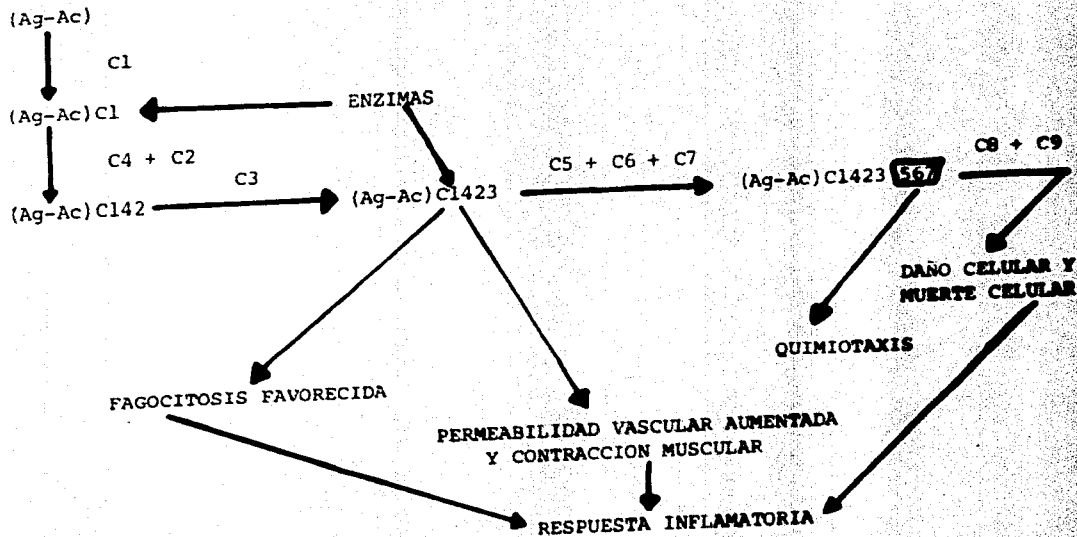


Fig. 4

Del primer componente, C 1, y del segundo, C 2, puede demostrarse que poseen actividad estereasa y que probablemente la cascada es una sucesión biológica de actividad enzimática y coenzimática.

El tercer componente, C 3, el cual, bajo circunstancias normales es activado por complejos Ag-Ac a través de C 1, C 4 y C 2, es capaz de favorecer la fagocitosis, aumentar la permeabilidad vascular y suavizar la contracción muscular; sin embargo, puede también ser activado alternativamente por endotoxinas bacterianas a través de otra proteína sérica llamada properdina.

C 3 se fija en el sitio de las reacciones alérgicas involucrando al complemento y el nivel sérico se reduce en la glomerulonefritis, inducido por la deposición del complejo inmune.

C 5, C 6 y C 7, son quimiotácticos para los leucocitos polimorfonucleares.

La cascada completa, incluyendo C 8 y C 9, es necesaria para la aniquilación de las bacterias y la lisis de las células rojas.

La fijación de los componentes del complemento por complejos inmunes es la base de la prueba de fijación del com-

plemento usada en los laboratorios clínicos para detectar anticuerpos para los antígenos virales o autoanticuerpos contra los extractos lípidos del músculo cardíaco, presentes en sujetos -- con actividad sífilítica (reacción de Wassermann)

Se usa un sistema indicador consistente en células-rojas de oveja cubiertas de anticuerpo de caballo o conejo en -- contra de las células rojas; si ocurre una reacción Ag-Ac, el-- complemento se fija y no puede disponerse más de él. Como re-- sultado, las células de la oveja en el sistema indicador no son destruidas. Si el antígeno o el anticuerpo están ausentes, el-- complemento no se fija y está libre para destruir las células - rojas de oveja (fig. 5)

3.- Anormalidades en la síntesis de inmunoglobulinas.


Las concentraciones elevadas de inmunoglobulinas en el suero pueden ser policlónicas o monoclonicas. El término po licl óni co indica una elevación general en el nivel de inmunoglo bulinas de una clase particular e implica una estimulación gene ral de todas las colonias (clonas) de células plasmáticas, ha-- ciendo esa clase particular de inmunoglobulina. Las gamopatías policlónicas ocurren en infecciones crónicas como son malaria, lepra, Kala-azar y endocarditis bacteriana sub-aguda; en desór-

PRUEBA DE FIJACION DEL COMPLEMENTO

SISTEMA INDICADOR:

- E.- Eritrocitos de borrego
 A.- Anticuerpo dirigido contra los eritrocitos
 C.- Complemento

$E + A \rightarrow EA \rightarrow$ No hay lisis (de eritrocitos) 

$EA + C \rightarrow$ Hay lisis de eritrocitos 

LAS PRUEBAS:

PRUEBA POSITIVA

Nivel 1: Complejos inmunes fijan al complemento

$(Ag + Ac + C')$ $(Ag + Ac + C')$
 $(Ag + Ac + C')$

Nivel 2: Adición del sistema indicador

$(Ag + Ac + C')$ EA $(Ag + Ac + C')$
 EA $(Ag + Ac + C')$ EA


 NO LISIS

PRUEBA NEGATIVA

Nivel 1: No hay formación de complejo inmune
 No hay fijación del complemento

No antígeno

Ac C' Ac
 C' Ac C'

no anticuerpos en suero

Ag C' Ag
 C' Ag C'

Nivel 2: Adición del sistema indicador

No antígeno

Ac (EA + C') Ac
 (EA + C') Ac (EA + C')
 Ac (EA + C')

no anticuerpos en suero

Ag (EA + C') Ag
 (EA + C') Ag (EA + C')
 (EA + C') Ag

LISIS 

LISIS 

denes crónicos autoinmunes, tal como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Un aumento monoclonico de inmunoglobulina está indicado por un aumento localizado del patrón electroforético de inmunoglobulina, formando lo que se conoce como proteína "M". Se piensa que ésta es el resultado de la mutación de una sola clona. Muchas proteínas M, resultado de gamopatías monoclonicas, tienen lugar en personas adultas y no necesariamente indican la presencia de una enfermedad. Sin embargo, una gamopatía monoclonica es uno de los rasgos característicos del mieloma múltiple, el cual, es un neoplasma proliferativo de las células plasmáticas. La inmunoglobulina producida en el mieloma múltiple es siempre de una clase; la Ig G es la forma más común y los más raros son los mielomas de Ig D o E. En muchos casos, se ha encontrado que algunas son específicas para los estreptococos, estafilococos e inclusive el grupo dinitrofenol.

El crecimiento excesivo de células sintetizantes de Ig M es menos peligroso que el de aquellas fabricando otra clase de inmunoglobulinas y se denomina macroglobulinemia de Waldenstrom.

B) REACCIONES REGULADAS CELULARMENTE.

Las reacciones inmunológicas mediadas por células T, se presentan en un gran número de procesos biológicos. Estos incluyen mecanismos de defensa contra ciertos microorganismos - inaccesibles a los anticuerpos humorales, reacciones contra los tumores e inclusive reacciones alérgicas responsables de daño tisular severo. En muchos casos, las reacciones alérgicas y -- los mecanismos de defensa se encuentran asociados.

Las reacciones alérgicas se usan frecuentemente tanto en pruebas in vivo como en pruebas in vitro para el diagnóstico de infecciones provocadas por organismos que dan lugar a reacciones mediadas por las células T. La inyección intradérmica de un antígeno específico (tuberculina) en un individuo que padece tuberculosis, induce una reacción alérgica típica conocida como hipersensibilidad retardada. Estas reacciones de hipersensibilidad retardada alcanzan su intensidad máxima después de 24 a 48 horas de la inyección intradérmica del antígeno.

Macroscópicamente, estas reacciones se caracterizan por eritema y endurecimiento. Microscópicamente, el infiltrado es típicamente mononuclear, consistiendo en una mezcla de linfocitos y macrófagos cuya distribución es fundamentalmente peri--

vascular. El endurecimiento que se observa macroscópicamente, se ha demostrado que se encuentra asociado microscópicamente -- con la tumefacción de la colágena.

Un estado de hipersensibilidad retardada a un antígeno tal como la tuberculina, no puede ser transferido en forma pasiva de individuo a individuo por medio del suero, ya que la reacción no está mediada por anticuerpos humorales. Sin embargo, la sensibilidad puede ser transferida por medio de poblaciones de células mononucleares conteniendo linfocitos T sintetizados específicamente. Estas incluyen leucocitos de sangre periférica, exudados mononucleares obtenidos de la cavidad peritoneal y suspensiones de células de nódulo linfático o bazo, pero no por medio de suspensiones de células derivadas del timo o de la médula ósea.

Las reacciones celulares más estudiadas han sido la de la reacción de la tuberculina, sensibilidad por contacto químico y rechazo de injertos cutáneos. Una respuesta T, la cual conduce particularmente a una hipersensibilidad retardada es mejor inducida por un antígeno fijado en la periferia (ej., injerto de piel; la piel se vuelve antigénica por el uso de un sensibilizador de contacto o por un parásito intracelular vivo como el M. tuberculosis). Se ha sugerido que el proceso de activa-

ción de los linfocitos T consiste en reconocer al antígeno en la periferia (sensibilización periférica) antes de pasar a las áreas paracorticales de los nódulos linfáticos o el área periarteriolar de la pulpa blanca del bazo, donde proliferan y se diferencian en células efectoras.

Hay un periodo latente de por lo menos cuatro días entre el primer contacto con el antígeno y la presencia de las células T efectoras en la sangre periférica capaces de reaccionar con el antígeno. Durante este tiempo, gran parte de la actividad celular puede encontrarse en el tejido linfático drenando hacia el sitio de aplicación del antígeno. Los nódulos linfáticos locales aumentan de tamaño debido a la salida disminuida de linfocitos de las áreas paracorticales. Se pueden observar acúmulos de linfocitos en los senos drenando estas áreas hacia la médula. Al mismo tiempo, el área paracortical es el sitio de proliferación linfocítica masiva. Después del cuarto día, los nódulos linfáticos empiezan a disminuir de tamaño mientras que los linfocitos sensibilizados comienzan a salir hacia la periferia. Estas células son ahora capaces de reaccionar con el antígeno.

Una vez que el linfocito T efector específico ha sido puesto en circulación, debe localizar el sitio de deposición

del antígeno. No hay duda que estas células pueden ser directamente citotóxicas para determinadas células in vitro (target -- cells). Sin embargo, el grado en el cual es proporcionada protección en contra de organismos invasores y células cancerosas o la producción de daño tisular alérgico, no se conoce.

La íntima asociación entre linfocitos y macrófagos en todos los infiltrados celulares producidos por inmunidad celular, indica un papel significativo de los macrófagos en estas reacciones. La incubación de linfocitos sensibilizados con antígenos específicos, da por resultado la liberación de agentes que se ha visto modifican el comportamiento de los macrófagos. A estas sustancias se les ha dado nombres tales como producto de linfocitos activados, productos de activación linfocítica, linfoquinas y mediadores de inmunidad celular.

In vitro, puede demostrarse que inhiben la migración normal de macrófagos de los tubos capilares (factor inhibidor de migración, FIM). Cuando se inyecta intraperitonealmente, provoca que los macrófagos se adhieran a la pared peritoneal y cuando se inyecta intradérmicamente, provoca reacciones eritematosas y de endurecimiento que reflejan a aquellas de hipersensibilidad retardada (factor de reacción epitelial). Otras actividades de estas células son la inducción de transformar blas-

tecitos en linfocitos (factor blastogénico) y toxicidad para algunos tumores celulares en cultivos tisulares (linfotoxina).

Los macrófagos tratados con productos de activación celular, muestran inicialmente evidencia morfológica de reducción de actividad metabólica. Más tarde, sin embargo, hay evidencia de metabolismo aumentado y parecido morfológico a las células epiteloides con aumento de actividad de hidrolasa lisosómica.

La viscosidad aumentada de los macrófagos reduce su habilidad para migrar a través de los tubos capilares (en la prueba FIM), lo cual, se ha visto, se encuentra asociado con una reducción de la carga electrostática en la superficie de la membrana.

1.- Formación de granuloma.

Un granuloma se puede definir como una colección focal de histiocitos y macrófagos en los tejidos.

Los granulomas pueden desarrollarse como resultado de un proceso inmunológico. Sin embargo, la formación del granuloma ocurre comúnmente en ausencia de una reacción inmunológica subsiguiente a la deposición de ciertos materiales tóxicos en los tejidos.

Los macrófagos en un granuloma pueden tener vida -- corta o larga. Ellos derivan principalmente de las células en la médula ósea y en los granulomas son reemplazados relativamente rápido al principio, debido a la estimulación inmunológica -- crónica. Bajo ciertas circunstancias, los macrófagos pueden -- formar agregados y convertirse en células gigantes.

Los granulomas estimulados inmunológicamente, pue-- den desarrollarse a partir de reacciones inmunes mediadas celularmente, reacciones inducidas por medio de anticuerpos o ambas. Recientemente se ha visto que se puede inducir la formación de granulomas en tejidos después de la inyección subcutánea de complejos inmunes formados cuando el antígeno y el anticuerpo son precipitados "equivalentemente".

La presencia de linfocitos alrededor del tejido del granuloma indica que éste es el sitio de una reacción inmune celular crónica.

Las células plasmáticas en el infiltrado pueden desarrollarse de linfocitos que llegan como parte de la reacción-- humoral en respuesta a un estímulo antigénico local.

Los granulomas debidos a la deposición de sustan--- cias inorgánicas pueden derivarse inmunológicamente en sujetos--

previamente sensibilizados a la sustancia (ej. hipersensibilidad al circonio), aunque a pesar de que el berilio es un poderoso agente sensibilizador por contacto, no hay evidencia de que los granulomas formados en los pulmones por esta sustancia sean debidos a un proceso de sensibilización.

2.- Reacciones de hipersensibilidad retardada en piel.

a) Picaduras de insectos.- Bajo condiciones naturales, las reacciones típicas de hipersensibilidad retardada pueden producirse en piel después de picaduras de insectos. La reacción de endurecimiento y enrojecimiento que ocurre en piel 24 horas después de una picadura de insecto, es una manifestación de hipersensibilidad retardada hacia un antígeno presente en la saliva del mosquito. Las picaduras de pulga también producen hipersensibilidad retardada. Las reacciones a agujones de abejas, avispas, avispones son por lo general de tipo anafiláctico. Una anafilaxis sistémica severa y fatal, puede surgir como resultado de picaduras de éstos insectos en individuos sensibilizados.

b) Sensibilidad por contacto químico.- La sensibilidad por contacto químico es una de las principales causas de mortalidad industrial. Muchas de estas sustancias químicas, a-

menudo de peso molecular no mayor de 200 a 300, se vuelven anti-
génicas al unirse covalentemente con las proteínas de la piel.
Como resultado, el área de la piel con la cual han estado en --
contacto es desconocida como propia y atacada como si fuera un-
injerto. Hay proliferación de linfocitos T en el nódulo linfá-
tico de drenaje y después de cinco a seis días, los linfocitos-
específicamente sensibilizados son liberados hacia la periferia.
Estos son capaces de reaccionar con el antígeno específico y --
producir sustancias tales como factor de reacción epitelial y -
factores de activación macrofágica. Como resultado, se desarro-
lla una reacción de hipersensibilidad cada vez que el individuo
sensibilizado se pone en contacto con el agente químico, aunque
sea a un nivel que normalmente no causa reacción. La tendencia
a volverse sensibilizado de esta manera, está bajo control ge-
nético y por lo tanto no se desarrolla al mismo grado en todos-
los individuos.

Un individuo que ha reaccionado por contacto a una-
sustancia química en particular, es más susceptible de reaccio-
nar a exposiciones futuras con una inflamación aguda en el si--
tio de contacto original, el cual puede, desde entonces, sufrir
una inflamación aguda después de la absorción sistémica del hap-
teno específico. Este es uno de los posibles mecanismos conoci-
dos como erupción de fijación farmacológica.

Otro tipo de reacción que puede ocurrir después de la absorción sistémica del sensibilizador químico es una erupción generalizada, la cual puede ser debida ya sea al desarrollo de complejos inmunes circulantes conteniendo anticuerpo humoral como en la enfermedad del suero, o bien, a reacción con linfocitos T sensibilizados específicamente.

F) FALTA DE RESPUESTA INMUNOLOGICA.

La falta de respuesta inmunológica puede ser antígeno-específica o no específica.

En la primera, la falta de respuesta está dirigida hacia un antígeno en particular; la segunda es general.

La falta de respuesta inmunológica específica incluye aquellas condiciones tales como tolerancia inmunológica y reforzamiento de la inmunidad y es inducida por inyección de antígenos específicos, lo cual provoca cambios en una población específica de linfocitos potencialmente activos.

La falta de respuesta no específica puede ser debida a un defecto hereditario en la respuesta inmunológica; puede ser secundaria a otra enfermedad o ser resultado de tratamientos con agentes inmunosupresivos.

En ambos estados la falta de respuesta, tanto específica como inespecífica, pueden verse afectadas las células B y T o algún tipo de linfocito individualmente.

1.- Falta de respuesta específica.

a) Tolerancia inmunológica.- Es una inhibición activa de la respuesta inmunológica ante un antígeno específico. La tolerancia se puede producir al presentar a un animal ante un antígeno de manera que no se induzca una respuesta inmune.

El mantenimiento de un estado de tolerancia requiere exposiciones repetidas al antígeno y posee diferente mecánica para los linfocitos T y B; mientras que la tolerancia en células T se efectúa rápidamente a partir del segundo día de exposición a una dosis de antígeno y permanece completa por lo menos durante seis meses, la tolerancia en células B toma aproximadamente siete días para desarrollarse.

El mecanismo por medio del cual las clonas de linfocitos T y B no producen respuesta ante un antígeno, no se conoce. Siendo que es posible la recuperación, a menos que haya exposición repetida al antígeno, la eliminación clónica no puede postularse, a pesar de que es posible una reducción temporal en el número de linfocitos potencialmente activos.

En muchas situaciones, la tolerancia es inducida -- por exposición a una alta dosis de antígeno (dosis suprainmunogénica), aunque también puede ser inducida por exposición a dosis bajas. Se ha sugerido que una dosis baja de antígeno puede ser localizada, de preferencia, en áreas de alta concentración de células B tal como son los folículos linfoides y centros germinales, donde habitualmente existe una gran concentración de células antígeno-reativas. Otra explicación es que se forma un supresor específico de células T que inhibe el desarrollo de una respuesta inmune.

Se ha dado el nombre de tolerágeno a toda sustancia química que produce un estado de tolerancia y habitualmente es antigénico para otro miembro de la misma especie.

b) Reforzamiento de la inmunidad.- Este término se usa para describir una falta de respuesta inducida por células T y se aplica al reforzamiento del crecimiento tumoral. El reforzamiento de la inmunidad tumoral se produce si hay inhibición específica de función de células T. El reforzamiento se puede inducir al inmunizar un animal con antígeno tumoral soluble que estimula de preferencia la función de células B. La producción de anticuerpo humoral es entonces capaz de bloquear la respuesta de células T cuando células tumorales vivas se in-

yectan subsecuentemente.

Se puede demostrar que anticuerpo humoral inyectado pasivamente suprime la función de células T y por lo tanto, produce reforzamiento. La función de células T es afectada por anticuerpos, ya sea en el arco aferente o eferente de la respuesta inmune.

En el arco aferente, el bloqueo de los determinantes antigénicos en las células tumorales evita el reconocimiento por las células T y su subsecuente proliferación y diferenciación no se producen.

En el arco eferente, el revestimiento de anticuerpos en los determinantes antigénicos de las células tumorales, las protege de la lisis por células T.

El anticuerpo humoral puede formar complejos con el antígeno tumoral soluble y estos complejos pueden combinarse y bloquear a grupos receptores de células T.

c) Falta de respuesta específica durante estados patológicos.- En algunos padecimientos tales como lepra, kala-azar, blastomicosis sudamericana y candidiasis mucocutánea, pudiera existir una falta específica de inmunidad celular, considerando que la producción de anticuerpos está aumentada en mu-

chos de los casos.

Como resultado, hay una falla en los mecanismos inmunes para mantener al organismo infectivo bajo control a pesar de que en la circulación hay anticuerpos capaces de reaccionar con antígenos derivados de los organismos infectivos.

La falla en la función de células T en presencia de función normal de células B, puede surgir ya sea por un estado de tolerancia inmunológica que afecte sólo a las células T y conocido como desviación inmune, o bien, por un estado de reforzamiento inmunológico en donde la función de las células T es suprimida por medio de anticuerpos humorales.

2.- Falta de respuesta no-específica.

La falta de respuesta inmunológica no-específica -- puede desarrollarse como resultado de una deficiencia congénita de función linfocítica o puede ser adquirida como resultado de una enfermedad o tratamiento con drogas, las cuales, supriman directamente la función linfocítica.

Las deficiencias, ya sean congénitas o adquiridas, pueden afectar tanto a las células B y T o sólo a alguno de los dos tipos celulares.

La deficiencia de ambos tipos celulares puede ser -

resultado de una deficiencia que afecta desde el origen de las células, en cuyo caso, está afectada tanto la inmunidad celular como la humoral.

En presencia de deficiencias de células B, los mecanismos de defensa dependientes de la función celular T son normales.

Cuando existen deficiencias de células T, los anticuerpos humorales se producen normalmente pero hay deficiencia de los mecanismos de defensa dependientes de las células T y de las reacciones de hipersensibilidad retardada.

a) Defectos congénitos de la función linfocítica.-

Las deficiencias combinadas de células T y B resultan de aplasia de las células madres en la médula ósea. Hay casi ausencia completa de linfocitos en todo el tejido linfoide. Esta condición se presenta ya sea como autosómica recesiva o -- bien, ligada al sexo, al cromosoma X; en este último caso, sólo se presenta en varones.

Las deficiencias de células T con síntesis normal de inmunoglobulinas pueden deberse a un defecto del tercer arco branquial durante el desarrollo embriológico y no está controlado genéticamente. Se encuentra aplasia tímica y ausencia de -

glándulas paratiroides (síndrome de Di George).

b) Defectos adquiridos de la función linfocítica.-

Los defectos en la función T, demostrables por inhabilidad para manifestar las reacciones de hipersensibilidad retardada en piel, rechazo prolongado de injertos y respuesta disminuida de los linfocitos a la fitohemaglutinina, in vitro, pueden verse asociados con tumores y condiciones granulomatosas -- del sistema reticuloendotelial tal como linfosarcoma, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis y carcinoma gástrico, pero no carcinoma bronquial; también se observan en deficiencias nutricionales proteínico-calóricas.

Los defectos en la función linfocítica B (hipogamaglobulinemia), pueden ser secundarios a numerosas condiciones. Estas incluyen estados catabólicos donde existe proteinuria, como en el síndrome nefrótico; enteropatía proteínica y desnutrición severa; desórdenes de la médula ósea, incluyendo hipoplasia medular y metástasis ósea extensa; como resultado de factores tóxicos provocados por insuficiencia renal; tirototoxicosis y diabetes mellitus.

La función linfocítica B puede también ser defectuosa en neoplasmas primarios del sistema reticuloendotelial.

Puede también presentarse hipogamaglobulinemia fisiológica en bebés prematuros y en estados de madurez retardada.

CAPITULO II**ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE INFECCION**

A) INMUNIDAD INNATA E INMUNIDAD ADQUIRIDA.

Parte de la resistencia de un huésped es innata o congénita y tal inmunidad es controlada genéticamente; por supuesto, deberá distinguirse entre inmunidad innata e inmunidad adquirida al contacto con antígenos provenientes de microorganismos y sus metabolitos. Ambos tipos de inmunidad, en muchos casos, pueden aumentar su capacidad por medio de contactos futuros con el antígeno.

La inmunidad innata a la infección puede variar incluso dentro de una misma especie. En el hombre, ocasionalmente hay rasgos genéticos asociados con variaciones en la resistencia. Un ejemplo importante es la resistencia aumentada a la malaria asociada con las células falciformes. También se ha sugerido que las personas del grupo sanguíneo O ó B son más resistentes a la viruela que las del grupo A.

La inmunidad también puede ser condicionada por influencias del medio interno, particularmente la presencia de infecciones recurrentes y el balance hormonal. Los procesos inmunológicos dependen de la síntesis de proteínas, la cual está sujeta a cambios por el estado dietético y endócrino del indivi

do. Hay evidencias de que la maduración endócrina e inmunológica suceden paralelamente y de que ésta última también se encuentra bajo influencia hipofisiaria.

La maduración de la inmunidad humoral puede ser controlada hasta cierto grado por mediciones graduales de niveles de inmunoglobulina en suero y secreciones externas después del nacimiento. El desarrollo de este tipo de inmunidad no puede verificarse tan rápidamente durante la vida fetal, pero es claramente funcional en el neonato.

Los niveles séricos de Ig G se elevan rápidamente durante el último trimestre de vida fetal para alcanzar los niveles del adulto normal al nacimiento. Esta adquisición de anticuerpo es pasiva.

El tejido linfoide fetal, el cual está normalmente apartado de los antígenos microbianos, puede ser estimulado para producir anticuerpos después de la décimoctava o vigésima semana de vida intrauterina por una infección fetal. Usualmente, los anticuerpos producidos son Ig M e Ig A.

Los neonatos no infectados poseen un nivel bajo pero detectable de Ig M en el suero del cordón, lo cual podría ser indicio de una respuesta a un antígeno derivado de la madre.

Después del nacimiento el niño obtiene Ig AS en forma pasiva por medio del calostro y leche materna. La Ig G materna es catabolizada más rápidamente de lo que el niño es capaz de sintetizar su propia Ig G, por lo que los niveles séricos de ésta caen rápidamente entre el nacimiento y los tres meses de edad. Al mismo tiempo, hay un rápido aumento en los niveles de Ig M, los cuales pueden alcanzar los valores del adulto antes de la edad de un año.

Hay evidencias que sugieren que los niveles de Ig - AS también maduran rápidamente. La Ig G aumenta después de los tres meses y puede alcanzar los niveles adultos a los tres años. La Ig A, D y E séricas no alcanzan la madurez completa sino hasta la adolescencia.

El origen de los anticuerpos naturales aglutinantes y bactericidas en el suero de individuos jóvenes es materia de controversia. Se ha sugerido que éstos se desarrollan como función genética, especialmente porque el patrón de aparición de los anticuerpos naturales parece ser específico para cada especie en particular.

De cualquier modo, animales de laboratorio estériles no pueden desarrollar estos anticuerpos y tienen un nivel bajo de inmunoglobulina circulante y tejido linfóide poco desa-

rrollado. Esta evidencia sugiere que en individuos normales -- los anticuerpos naturales se desarrollan como resultado de estimulación antigénica durante la primera infancia. La fuente de antígenos pueden ser bacterias intestinales o productos alimenticios.

Los anticuerpos naturales contra agentes patógenos -- con los cuales el individuo parece no haber estado en contacto -- pueden derivar de reacción cruzada en la superficie de comensales no patógenos con antígenos estrechamente relacionados.

Hay, sin embargo, poca duda de que la presencia de anticuerpos naturales está, hasta cierto grado, sujeta a control genético, lo cual, pudiera influir en el grado de respuesta del tejido linfóide del huésped a la flora natural de microorganismos.

El papel de los anticuerpos naturales antibacterianos en la protección contra las infecciones varía de organismo a organismo; es probable que, en algunos casos, ellos contribuyan significativamente a esa protección. De todos modos, se -- han registrado muestras de animales altamente susceptibles a infecciones por un organismo en particular a pesar de la presencia relativamente alta de anticuerpos naturales en el suero en -- contra del organismo en cuestión.

Nota: Debe hacerse distinción entre anticuerpos naturales y anticuerpos estimulados por infecciones subclínicas, - las cuales pasan desapercibidas (inmunidad adquirida)

B) LA ELIMINACION INMUNE DE LOS MICROORGANISMOS.

La eliminación de infección se ve claramente reforzada en un huésped inmunizado, pero los microorganismos pueden ser matados y eliminados del huésped por medio de mecanismos -- sin especificidad inmunológica. De hecho, las reacciones inmunológicas pudieran sólo servir para generar y aumentar mecanismos efectores de eliminación no específicos. Estos incluyen, a nivel celular, fagocitos (polimorfos y macrófagos), y a nivel humoral, agentes activados o liberados por las células durante -- las reacciones inmunológicas (complemento, lisozimas y linfocinas).

Algunos microorganismos requieren inmunidad celular para su eliminación, pero los antígenos que inducen a la inmunidad celular también pueden inducir la producción de anticuerpos durante el curso de una infección. Estos anticuerpos pueden tener poca influencia en la eliminación del microorganismo, pero pueden también ser los responsables de daño en las reacciones hipersensibles.

En el caso de bacterias productoras de enfermedad -- por medio de sus exotoxinas (difteria, tétanos), la efectividad de la inmunidad depende de la presencia de antitoxinas y la eliminación de la infección local sería un problema secundario. Esta discusión, sin embargo, se enfoca más a la eliminación de los microorganismos que a su actividad antitóxica.

Antes de seguir adelante, deberá considerarse que:

a) A pesar de que parece haber una clara división-- entre los dos componentes del sistema inmune, ahora se sabe que la producción de anticuerpos hacia muchos antígenos es reforzada por actividad sinérgica de las células T, algunas veces llamadas células auxiliares.

b) Es necesario hacer una clara distinción entre -- los resultados obtenidos de experimentos in vitro, experimentos sobre animales de laboratorio y datos derivados de investigaciones en enfermedades humanas. En un fenómeno como lo es el inmunológico, la información obtenida a través de estas tres fuentes de investigación deberá ser manejada tomando en consideración la interrelación existente entre cada una de ellas.

1.- Bacterias.

Pocas bacterias son eliminadas o lisadas in vitro--

por suero rico en anticuerpos en el cual las sustancias lábiles al calor han sido inactivadas. De estas sustancias, el complemento es considerado el más importante y hay evidencias del modo preciso en que la interacción entre complemento y anticuerpo en combinación con el antígeno bacteriano conduce a la bacteriolisis.

La bacteriolisis es el evento terminal de la activación bioquímica en cascada del complemento, involucrando los componentes C 8 y C 9, los cuales son generados en la superficie de la célula bacteriana.

El paso esencial que precede a este evento es la de posición de C 3 en la superficie bacteriana. Este paso, que es inducido a través de la activación de C 1 4 2 por un complejo de superficie Ag- Ac, es fundamental para la elaboración futura de varias reacciones atribuibles a la fijación del complemento.

Algunas veces, la fijación del complemento puede -- ser un fenómeno considerado "de paso", de modo que, por ejemplo, C 8, presente en la membrana linfocitaria, puede ser activado -- directamente en las reacciones citotóxicas de la respuesta celu lar, en donde parece ser el agente citolítico y C 9, refuerza -- su función.

C 8 tiene actividad de fosfolipasa y la formación de fosas negativas en las paredes celulares (observables al microscopio electrónico), se interpreta como indicativo de sitios de actividad enzimática. En el caso del complemento unido a la superficie celular por Ig M, se cree que cada fosa corresponde al sitio de combinación con una sola molécula de inmunoglobulina.

Existe especulación en cuanto al mecanismo final de lisis después de efectuado el daño a la pared celular. La membrana celular expuesta contiene el sustrato mucopéptido de lisozimas y sitios susceptibles a esta enzima también se encuentran en la pared alterada. La penetración de la pared celular por la actividad sinérgica de los componentes del complemento y de la lisozima podría conducir a colapso en el abastecimiento celular y dispersión de la membrana, ambos sucesos producirán un organismo osmóticamente frágil.

La bacteriolisis dependiente de la activación del complemento, tal como se demostró en el laboratorio, se limita a organismos Gram negativos como E. coli, el vibrión del cólera y Shigella dysenteriae. La resistencia relativa de los Gram positivos se atribuye a la ausencia de lípidos en la pared celular.

Ahora se sabe que la activación del complemento puede ocurrir a través de una vía alterna, algunas veces llamada -vía de la properdina, la cual no es activada mediante un complejo inmune a pesar de que la reacción es aparentemente reforzada en presencia de anticuerpos específicos, sino que la cascada es activada directamente a nivel de C 3 por medio de una sustancia proactivadora, de modo que la reacción básica asociada con la fijación de C 3 puede desarrollarse igual que por la vía convencional.

La properdina se deriva del plasma normal por absorción y levigación del cimosan que es un componente del fermento de la pared celular.

En general, se acepta que los factores del tipo de la properdina se encuentran involucrados en la activación de -- las vías alternas en los fenómenos de infección natural.

De particular relevancia con respecto a la enfermedad infecciosa es el hallazgo de que las superficies bacterianas pueden activar las vías alternas y que un cierto número de sustancias derivadas de la pared celular de organismos Gram negativos conocidos como endotoxinas pudieran ejercer una acción similar. Algunos ejemplos los constituyen organismos presentes en la placa bacteriana tales como *Veillonella alcalescens*, F. -

fusiformis y Actinomyces viscosus.

Una vez efectuada la lisis por la activación del -- complemento, el siguiente paso es la fagocitosis. Existen factores séricos conocidos como opsoninas que refuerzan la fagocitosis. La actividad opsonínica reside en componentes plasmáticos calórico-lábiles (complemento) y calórico-estables (anticuerpos). Su mecanismo se ha explicado como un proceso que aumenta el poder contactante y adhesivo entre la superficie del fagocito y el microorganismo. Esta capacidad de adhesión se debe a receptores colocados en la membrana celular del fagocito, los cuales proveen de enlaces específicos, ya sea para la molécula modificada de C 3, o para el componente FC de algunas subclases de Ig G.

En realidad, la eliminación inmune de una infección requiere de la presencia de ciertos factores séricos y fagocitos en las porciones extravasculares. Esto se lleva a cabo gracias a la respuesta inflamatoria y es importante hacer énfasis que la activación del complemento genera factores quimiotácticos para los polimorfos y anafilatoxinas que facilitan la liberación de histamina, afectando así indirectamente la permeabilidad vascular. Está claro que las reacciones inmunes intervienen en la evolución de la respuesta inflamatoria, sobre todo, -

en las primeras fases de un proceso infeccioso local.

Mientras que la eliminación de una infección depende de la fagocitosis, la ingestión de las bacterias no siempre es seguida de muerte intracelular y digestión, ya que éstas presentan ciertas características que las hacen particularmente resistentes a la fagocitosis.

Dos son especialmente importantes:

La primera, la presencia en la superficie celular de un constituyente llamado proteína M (ej. Streptococo alfa-hemolítico).

La segunda es el parasitismo intracelular facultativo (ej. M. Tuberculosis, M. Lepae).

En este tipo de infecciones es de mayor importancia los factores inmunes de tipo celular como mecanismos eliminatorios; por ejemplo, en tuberculosis, los anticuerpos parecen no ejercer papel alguno, sin embargo, los linfocitos T sensibilizados y macrófagos parecen estar implicados y los primeros ayudan a aumentar la capacidad fagocítica de los macrófagos por medio de las linfoquinas y esta capacidad fagocítica de los macrófagos no siempre posee la misma especificidad.

2.- Virus.

A pesar de que aún no se ha dilucidado el papel de la respuesta inmune en la recuperación de infecciones virales primarias, no hay duda de la función protectora de los anticuerpos en contra de subsecuentes infecciones, particularmente aquellas que producen enfermedad sistémica diseminada acompañada de viremia. Así mismo, hay clara evidencia de que infecciones virales que se desarrollan a través de superficies seromucosas, tal como poliomelitis e influenza, estimulan la producción de Ig AS y este anticuerpo puede conferir inmunidad más efectivamente que una alta concentración de inmunoglobulina sérica.

Los anticuerpos en la infección viral actúan principalmente por neutralización y el mecanismo parece ser el siguiente:

El anticuerpo, al cubrir al virus, interfiere la fijación y penetración de éste en la célula. Sin embargo, las combinaciones virus-anticuerpo pueden seguir siendo infectivas y pueden encontrarse en circulación en infecciones virales crónicas según se ha podido observar en animales de experimentación.

Con respecto a la actividad de los componentes del complemento en la neutralización, se supone que éstos ayudan a aumentar la capacidad del anticuerpo para cubrir al virus. El-

anticuerpo neutralizante sólo puede atacar al virus directamente cuando éste se encuentra fuera de la célula y por lo tanto, no puede interrumpir la replicación viral intracelular. Dado que existen algunos virus como el del Herpes simplex, el cual no requiere pasar a través de los fluidos extracelulares para invadir otras células, se ha sugerido la existencia de otros mecanismos de eliminación viral, los cuales, pueden deberse a --- reacciones defensivas no específicas (sistema interferón), o --- reacciones inmunes que afectan a las células del huésped dentro de las cuales el virus se ha replicado.

Hay evidencias de que las infecciones virales se encuentran asociadas con el desarrollo de respuestas celulares -- clásicas y de que los antígenos virales pueden inducir reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada y transformación -- linfocítica.

La inmunidad celular parece ser esencial en la eliminación inmune de virus como el de herpes, viruela y mixovirus y las interacciones macrófago-anticuerpo parecen ser importantes en la eliminación de infecciones virales asociadas con viremia.

3.- Hongos y protozoarios.

Los hongos patógenos pueden producir enfermedad ---

tan amplia y variadamente como las bacterias y muchos de los mecanismos de eliminación inmune discutidos en relación con las bacterias son aplicables al caso de las micosis.

Muchas infecciones micóticas están confinadas a las superficies epiteliales por lo que la estimulación antigénica es muy débil. Parece ser que la estimulación antigénica sólo afecta el tejido linfoide regional y se supone que en el hombre el anticuerpo antifúngico sólo contribuye a evitar la diseminación por el torrente vascular.

Se considera que la opsonización es importante para que se efectúe la fagocitosis de los hongos, así como la presencia de una enzima bactericida presente en los neutrófilos, la mieloperoxidasa.

La localización y persistencia de parásitos protozoarios tal como toxoplasma y leishmania dentro de las células fagocíticas durante por lo menos parte del curso natural de una infección, sugiere que los organismos pueden encontrarse aislados del anticuerpo y de que el huésped depende de factores celulares para una adecuada defensa. Un ejemplo de enfermedad asociada con una inmunodeficiencia celular es la leishmaniasis; -- aunque la complejidad de la estructura y ciclo vital del protozoo puede dar lugar a una gran variedad de respuestas inmu--

nes. Los factores humorales y celulares pueden también intervenir en las respuestas inmunes relacionadas con malaria, a pesar de que el ciclo vital del parásito puede aislarlo de los procesos inmunes durante ciertos periodos.

C) ELIMINACION INMUNE EN LAS SUPERFICIES SEROMUCOSAS.

La estimulación antigénica en ciertas superficies seromucosas, incluyendo la cavidad bucal, puede dar lugar a una reacción inmunológica por medio de estimulación del tejido linfoide local.

En la cavidad bucal pueden encontrarse poblaciones de células B en el tejido intersticial de las glándulas salivales, siendo la Ig A una de sus secreciones más importantes, así como la molécula dimérica Ig AS. La fuerza y duración de la formación de anticuerpo depende de la persistencia local del antígeno.

La actividad inmunológica de agregados linfoides locales está aparentemente separada de la de tejidos más distantes, particularmente con respecto a la respuesta de células B. La inoculación parenteral de antígeno, por lo general no produce anticuerpo secretorio a pesar de que en ocasiones los sitios

de producción local de anticuerpo pueden ser estimulados por an
tígeno circulante. Contrariamente, en infecciones experimenta-
les de intestino, por ejemplo, sólo se produce anticuerpo secre
torio.

Más importante aún es el hallazgo de que una adecua
da inmunidad para ciertas infecciones como polio, cólera y shi-
gella, se correlaciona mejor con la producción de anticuerpo se
cretorio que sérico y que la inmunización hacia éstas y otras -
infecciones relacionadas puede efectuarse por vía oral.

Todas estas observaciones han llevado al concepto -
de inmunidad local, ya como parte importante en la primera lí-
nea de defensa en contra de antígenos, ya como un mecanismo eli
minatorio de infección en las superficies seromucosas.

1.- Caries dental.

El esmalte dental es un tejido avascular y por lo -
tanto inmunológicamente inerte, por lo que la fuente de anti-
cuerpos en contra de organismos de la placa pudiera proceder,
bien de los fluidos salivales, o del exudado crevicular.

Ya que la saliva posee fracciones de inmunoglobuli-
na, y que la caries es un proceso infeccioso, sería lógico de-
tectar un aumento en la fracción globulina de la saliva. Así,

Lehner encontró niveles elevados de Ig A en la saliva de un grupo "caries-resistente", en contraste con niveles bajos en sujetos del grupo "caries-propenso".

Más recientemente, Zengo y colaboradores reportaron niveles elevados de Ig A en la saliva submandibular de sujetos sin caries, en comparación con sujetos susceptibles; en la saliva de parótida no se encontraron diferencias.

Otros investigadores, sin embargo, no encontraron--diferencias algunas no importando el estado carioso de los individuos y, tomando en consideración que con la cantidad de flujo salival varía la cantidad de inmunoglobulina y que además esto puede verse influido por las aportaciones del fluido crevicular y otras circunstancias, se hace difícil el llegar a conclusiones definitivas.

Dada la significancia del *S. mutans* en la etiología de la caries dental, se han hecho diversos intentos para identificar anticuerpos específicos dirigidos contra él. Se recolectó suero de pacientes jóvenes y se probó la capacidad de éste para aglutinar un cierto grupo de microorganismos, incluyendo al *S. mutans*. En la mayoría de los pacientes cuyo suero se --utilizó, se encontró actividad aglutinante para varias cepas cariogénicas, incluyendo *S. mutans*. El porcentaje de anticuer--

pe fue mayor en individuos de más edad.

Ya que no todas las investigaciones realizadas hasta la fecha coinciden unas con otras y que la colonización y manifestaciones patogénicas del *S. mutans* están aparentemente -- restringidas a la superficie dental, sería lógico pensar que -- los factores salivales, más que los factores séricos, son los -- que están más directamente involucrados en este proceso.

Todas las evidencias parecen sugerir una correla--- ción existente entre un anticuerpo salival dirigido en contra-- del *S. mutans* (se cree que la presencia de Ig AS ataca a la en-- zima glucosiltransferasa del *S. mutans*, evitando así que éste-- se adhiera a la superficie del esmalte) y una reducción en el - índice carioso, pero el carácter multifactorial del proceso ca-- rioso no permite adoptar la sólo conclusión de que la presencia del anticuerpo es tanto necesaria como suficiente para demos--- trar sus efectos sobre la patogénesis de este microorganismo.

A pesar de que los anticuerpos salivales están con-- siderados como el punto clave en las interacciones inmunológi-- cas de la cavidad bucal, el papel del anticuerpo sérico no pue-- de ser ignorado, ya que éste se encuentra al alcance de la cavi-- dad bucal vía los fluidos creviculares y que últimamente se ha correlacionado su presencia con el retardo del desarrollo del -

proceso cariioso en modelos de primates. Por lo tanto, la inmunización experimental destinada a desarrollar una respuesta inmune local ayuda a interpretar estos efectos adecuadamente. Los procedimientos incluyen instalación intraductal de antígeno en la glándula parótida; al mismo tiempo, estimulación antigénica en glándulas salivales menores, ya que la secreción de IgAS por éstas glándulas es tan importante como en las glándulas mayores porque éstas secretan más directamente sobre la superficie dental (labios y carrillos)

La necesidad de ampliar los conocimientos sobre el tema nace también de la base de que los procedimientos de inmunización comúnmente empleados pueden estimular tanto la inmunidad celular como la humoral y por lo tanto sería útil estudiar los efectos de la patogénesis del *S. mutans* en modelos en los cuales alguno de los mecanismos inmunes se encuentra inhibido; esto asociado con factores dietéticos, por ejemplo, de modo que los experimentos sean cada vez más específicos, pues se ha propuesto que los mecanismos inmunes constituyen un posible medio de control cariogénico.

D) INMUNODEFICIENCIA E INFECCION.

Aquellas infecciones que se presentan en asociación

con inmunodeficiencias proveen evidencias adicionales de la importancia de las reacciones inmunes ya celulares, ya humorales en los mecanismos eliminatorios.

Los estados de deficiencias primarias de células T son raros y están determinados por factores genéticos y ambientales. Hasta ahora se consideraron como intratables y los pacientes morían víctimas de infecciones sistémicas por hongos o virus. Este tipo de infecciones también predominan en el no menos raro estado de deficiencia de células madres (estado de inmunodeficiencia combinada).

Las deficiencias de células B que conducen a estados de hipogamaglobulinemia son más comunes y no necesariamente incompatibles con la vida. Los pacientes afectados desarrollan infecciones piógenas recurrentes y algunas otras provocadas por organismos Gram negativos.

Las enfermedades del sistema linfóide dan lugar a inmunodeficiencias secundarias. Un ejemplo de deficiencia secundaria de células T es la enfermedad de Hodgkin, la cual se caracteriza por una condición que afecta tejidos timo-dependientes, haciendo a los pacientes más propensos a infecciones por organismos que proliferan en un medio intracelular (ej. bacilo tuberculoso, brucella y criptococcus). También muestran defec-

tos en el desarrollo de reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada ante la presencia de nuevos antígenos y ante aquellos que se sabe han sido anteriormente expuestos.

A nivel celular, está disminuida la capacidad de transformación de linfocitos tanto en presencia de mitógenos no específicos como la fitohemaglutinina como en presencia de antígenos específicos.

Las inmunodeficiencias secundarias de células B se presentan en el caso del mieloma, en donde se encuentran globulinas atípicas en circulación y células neoplásicas desplazan a células B normales y en la leucemia crónica (esta proliferación neoplásica puede involucrar también células T).

Ambas enfermedades pueden verse complicadas por infecciones piógenas neumococcicas. La leucemia mieloide aguda puede predisponer a infecciones piógenas mediante una reducción en el número de polimorfos maduros. Además, el tratamiento prolongado con corticoesteroides puede suprimir la inmunidad celular normal y aquellas infecciones cuya eliminación requiere adecuada función celular T pudieran asumir rasgos atípicos.

El uso de esteroides, drogas citotóxicas y radiaciones como medidas paliativas pueden provocar un estado de inmunosupresión.

deficiencia inducida que afecta a ambos tipos celulares.

Por otra parte, ciertas alteraciones, en particular de la inmunidad celular, pueden ser provocadas por la misma infección. Estas alteraciones pueden ser no específicas o aparentemente específicas al tomar la forma de una falta de respuesta antígeno-dependiente. El hecho de que no existe aumento aparente en la incidencia de otras infecciones o tumores, sugiere que los mecanismos inmunes de vigilancia no se encuentran dañados - en esta enfermedad.

En sífilis primaria y secundaria se puede demostrar la disminución del poder de transformación linfocítica en presencia de mitógenos no específicos. Es posible que exista también un factor en el suero del paciente que disminuya la respuesta de linfocitos provenientes de un individuo no infectado, lo cual, indica que, algunas veces, los factores humorales pueden promover una respuesta no específica. Además, el efecto de ciertas infecciones sobre la estructura de los tejidos linfoides debe de influenciar las manifestaciones de la inmunidad celular. Por ejemplo, se halla una marcada disminución de linfocitos en bazo y nódulos linfáticos de neonatos con sífilis congénita.

En las enfermedades virales se observa una deficiencia similar atribuible al efecto citolítico directo del virus sobre las células linfoides.

Por último, un aspecto importante de falta de respuesta no específica es la relación entre malnutrición, infección e inmunodeficiencia.

La malnutrición debida a insuficiencia dietética -- puede propiciar una reducción de la respuesta celular, mientras que ciertos estados específicos de malnutrición pueden originarse debido a infecciones (en especial de tracto respiratorio o digestivo). Así, el sarampión tiende a precipitar la aparición de kwashiorkor y puede existir una interdependencia cíclica entre las dos condiciones, ya que pacientes de kwashiorkor, a menudo desarrollan una infección letal por sarampión. Esta forma especial de malnutrición también se encuentra ligada con un deterioro en la inmunidad celular. A menudo se observan cambios atróficos en los tejidos linfoides asociados con esta condición. El doble papel de malnutrición e infección interrecurrente en la exacerbación de enfermedades crónicas tales como leishmaniasis, puede ser de gran importancia.

1.- Falta de respuesta antígeno-específica.

En muchas enfermedades, muchas de ellas causadas -- por parásitos intracelulares, se puede observar un defecto específico en la respuesta celular a antígenos del agente causal -- mientras que la producción de anticuerpos permanece intacta y -- ejerce poca influencia en el curso de la infección.

En ejemplos bien definidos de falta de respuesta -- antígeno no-específica se puede demostrar una correlación entre variaciones en la severidad del defecto y el espectro de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Este espectro es horizontal o vertical, cada uno con un polo de alta y baja resistencia.

En el espectro horizontal, ejemplificado por lepra, leishmaniasis y blastomycosis sudamericana, hay un potencial de movimiento en dos direcciones entre los dos polos.

En el espectro vertical, tal como se ve en sífilis y enfermedad de Chagas, el movimiento es unidireccional, de baja a alta resistencia y por último otra vez a baja resistencia en la enfermedad terciaria.

a) Lepra y leishmaniasis.- La lepra es una enfermedad de poca importancia directa en odontología si no fuera --

por el frecuente involucramiento del nervio facial y huesos faciales en el proceso crónico granulomatoso.

Las formas polares de la lepra son la tuberculoide (alta resistencia) y la lepromatosa (baja resistencia). Entre ambas existe una categoría límite definida arbitrariamente y -- dentro de la cual caen la mayoría de los casos y en la cual, se ejemplifica el movimiento en dos direcciones a través del espectro de la enfermedad por variaciones frecuentes en la sintomatología.

La lepra tuberculoide se asocia con una marcada inmunidad celular: La prueba de la lepronina es positiva y hay transformación linfocítica demostrable en presencia del antígeno M. leprae; las lesiones granulomatosas contienen macrófagos los cuales muestran cambios epiteloideos y pocas micobacterias intracelularmente; los macrófagos se acompañan de una densa infiltración linfocítica y sólo se detecta anticuerpo antimicobacteriano en una minoría de los pacientes.

Al atravesar el espectro hacia el polo lepromatoso, se encuentra una relación inversa entre el contenido linfocítico de la lesión y el número de bacterias (forma lepromatosa más bacterias que linfocitos, a la inversa en la forma tuberculoide), de modo que las lesiones en el polo lepromatoso están do--

minadas por células leprosas, macrófagos indiferenciados conteniendo bacilos no digeridos y poca infiltración linfocítica.

Las observaciones histológicas e inmunológicas han sugerido que el estado de alta resistencia al bacilo de la lepra que se presenta en el extremo tuberculoide del espectro es función de las células T sensibilizadas efectuada a través de macrófagos activados.

Contrariamente, la enfermedad lepromatosa de baja resistencia aparece para demostrar un defecto específico de células T, el cual depende de la alta concentración de antígeno dentro de las células fagocíticas.

Las razones precisas para la supresión de la función celular T en la lepra lepromatosa permanece desconocida, aunque no se descarta la posibilidad de factores predisponentes genéticos o familiares.

Hay por lo menos dos posibles modos en que se puede producir falta de respuesta antígeno-específica. En la primera, una alta concentración de antígeno puede suprimir directamente la potencialidad responsiva de clonas de linfocitos T, dando lugar a una tolerancia inmunológica del tipo de dosis elevada.

La segunda posibilidad es que una clona de células-

supresoras específicas (ya sea T o B), prolifera y compete con las células T efectoras, bloqueando así la respuesta celular.

La compatibilidad de estas teorías es incierta, en particular la primera, pues en la lepra lepromatosa el defecto de las células T es permanente y no se ve afectado por reducción en la cantidad de bacilos después de la quimioterapia. Sin embargo, en casos menos severos, tal tratamiento promueve una reinstauración de la respuesta celular.

Ya que la lepra lepromatosa se presenta acompañada de niveles elevados de anticuerpo, se ha sugerido que éste sería un factor que bloqueara la función celular T.

Mientras que estos hallazgos no confirman el papel del anticuerpo en la supresión de la función en la lepra, hay evidencias experimentales de que células B y factores séricos ejercen un papel activo en la eliminación de leishmaniasis, la cual, en cierto modo posee un espectro similar al de la lepra.

b) Candidiasis mucocutánea crónica.- Se han demostrado varios defectos de inmunidad celular en pacientes que sufren de candidiasis, particularmente candidiasis mucocutánea crónica (CMCC).

Se distinguen cuatro tipos de CMCC, todas ellas pro

sentan como rasgo en común candidiasis oral. En tres de los -- grupos las lesiones se presentan en etapas tempranas de la vida y tienden a ser diseminadas e intratables.

Aparentemente, dos de los grupos son de carácter au tosómico-recesivo; en uno, las lesiones mucocutáneas son el rag go más característico y la otra se caracteriza por endocrinopa tía multifocal o síndrome de candidiasis endócrina. Debe hacer se notar que no hay evidencia distintiva de un defecto genético en la respuesta inmune.

El tercer grupo parece no estar ligado con factores genéticos y se asocia con lesiones cutáneas pseudo-granulomato sas muy extensas con una mayor susceptibilidad a infecciones -- bacterianas y fúngicas.

El cuarto grupo se presenta en etapas tardías de la vida, no está ligado a factores genéticos y predominan las le- SIONES ORALES, abarcando aquellas conocidas como leucoplasia -- candidea.

En cada uno de los grupos, los pacientes manifies-- tan defectos de la inmunidad celular aunque exista un nivel ele vado de anticuerpo anticandideo. Algunos casos muestran defi-- ciencias de anticuerpo humoral o deficiencia selectiva de Ig AS.

Ninguna forma de la enfermedad está marcada por una determinada deficiencia, sin embargo, se ha sugerido que hay -- una correlación entre el grado de inmunodeficiencia y la severidad de la infección, de modo que puede encontrarse un espectro en la CMCC.

La transformación linfocítica al antígeno candido está alterada y la transformación ante fitohemaglutinina es variable. La primera puede estar influenciada por un factor sérico.

Estos hallazgos pueden ser explicados en términos de tolerancia de alta zona y en las formas menos severas de la enfermedad, la reducción en el nivel de antígeno por quimioterapia puede llevar a una mejoría clínica y a una reinstauración de las respuestas celulares.

Recientemente, se han efectuado tratamientos mediante inyección de factor de transferencia que es una sustancia -- que se extrae de los linfocitos sensibilizados de un donador y puede transmitir la sensibilidad celular a un huésped anteriormente no respondiente a un antígeno en particular. El relativo éxito de este tratamiento puede tomarse como evidencia adicional del papel de la inmunidad celular en el control de la infección candida.

Hay, sin embargo, suficiente evidencia de que se --
presenta un defecto separado y poco usual en otro de los grupos.
En estos pacientes hay transformación linfocítica normal a mitó-
genos no específicos y al antígeno candido, pero in vitro esta
transformación no se asocia con el mediador (FIM), el cual inhi-
be la migración de macrófagos en el cultivo tisular.

Se ha tratado de relacionar esta deficiencia con la
anergia cutánea que puede presentarse en estos pacientes, ya --
que es posible considerar al FIM como un mediador de hipersensi-
bilidad cutánea retardada.

No obstante, la anergia cutánea o ausencia específi-
ca de hipersensibilidad retardada a candida se observa frecuen-
temente en CMCC, tanto en casos de respuesta normal a FIM como-
en casos de defectos de transformación linfocítica.

Estos hallazgos remarcan que las respuestas in vi--
tro de los linfocitos no siempre se correlacionan adecuadamente
con los estados de hipersensibilidad retardada y también sugie-
ren que cualquier significado funcional pudiera ser atribuido a
deficiencias de FIM en la CMCC.

De todos modos, es de interés significativo que la
candidiasis crónica generalizada del paladar, conocida como "es

tomatitis dental", se asocia en algunos pacientes con anomalías similares de la inmunidad celular. Esto pudiera ser expresado como una baja incidencia de hipersensibilidad retardada a los extractos candidicos e inhibición disminuida de migración leucocítica in vitro. Se ha demostrado la reinstauración de estas respuestas después de terapia con antimicóticos tópicos.

Siendo que esta forma de candidiasis raramente se asocia con una invasión demostrable del epitelio por el organismo, los hallazgos inmunológicos parecen indicar que la respuesta celular puede ser afectada por infecciones superficiales. Por lo tanto, es posible que la potencia y persistencia del antígeno, más que la extensión de la infección, influyan en las alteraciones de la inmunidad celular que acompañan a la CMCC.

Debe tomarse en consideración que en estos pacientes es frecuente encontrar deficiencias latentes de hierro sin anemia. Ya sea que esta deficiencia sea fundamental y tal vez determinada por factores genéticos está aún por demostrarse, pero la deficiencia se presenta ciertamente en las formas ya dichas de la enfermedad, las cuales parecen no estar ligadas a factores genéticos. Es posible que la deficiencia férrica actúe a través de reducción de enzimas ricas en fierro, iniciando así la distrofia epitelial, la cual consiguientemente predispo-

ne a la infección candida. De cualquier manera, una reducción en la cantidad de hierro disponible para actividad enzimática y para síntesis normal de DNA pudiera ejercer cierto efecto sobre la función linfocítica. Es posible también que la inflamación crónica inflencie el metabolismo férrico y en particular su dinámica sérica. Todas estas observaciones pudieran ser de ayuda efectiva para unificar los datos aparentemente desconectados -- unos de otros.

Parece ser que la actividad macrofágica durante la respuesta inflamatoria da por resultado una redistribución de hierro al sistema reticuloendotelial y esto posiblemente es parte esencial de una respuesta normal.

Está claro que la infección puede sufrir un cambio regresivo durante terapia con hierro, pero ésto aún constituye una paradoja, pues el hierro es un importante factor de crecimiento en los cultivos de candida.

Las deficiencias nutricionales, sin embargo, favorecen el cambio de esporas a formas micélicas en estos hongos y la patogenicidad de CMCC se asocia con una invasividad por hifas principalmente. In vitro, esta forma se observa en condiciones adversas de crecimiento.

A pesar de que el ejemplo de CMCC plantea muchas --
cuestiones aún sin respuesta acerca de las interacciones hués-
ped-parásito, ésta ilustra claramente las probabilidades de po-
sibles relaciones directas o indirectas entre metabolismo alte-
rado e inmunidad alterada.

c) Sífilis.- Se ha mencionado anteriormente que --
las manifestaciones clínicas de la sífilis se mueven a lo largo
de un espectro vertical en el cual el avance desde la lesión --
inicial es implacable y unidireccional.

Junto con el espectro clínico, se observa un espec-
tro inmunológico con un polo de baja resistencia representado --
por la enfermedad primaria y etapas primarias de la enfermedad-
secundaria. En este nivel la inmunidad celular es defectuosa y
la presencia de un factor en el suero del paciente reduce el po-
der blastogénico de los linfocitos. Este deterioro de la inmu-
nidad celular, que no es claramente antígeno-específico, pero --
que está posiblemente relacionado con altos niveles de antígeno,
se asocia con proliferación descontrolada de espiroquetas en --
presencia de anticuerpo al treponema.

Puede presentarse una aparente reinstauración de la
inmunidad celular durante las etapas tardías de la sífilis se-
cundaria; disminuye la infectividad, las lesiones se tornan tu-

larvales y es demostrable la hipersensibilidad retardada al antígeno de treponema. Entonces sobreviene un periodo latente de duración variable en el cual es difícil hallar al microorganismo, pero aún hay producción de anticuerpo. Parece existir un estado de equilibrio entre el huésped y el patógeno, pero -- este balance es interrumpido, tal vez por infección interrecurrente, entonces la enfermedad entra en la fase terciaria.

A diferencia del espectro horizontal, la inmunidad celular en este polo del espectro vertical no está necesariamente en lo máximo, por lo tanto, mientras que la enfermedad gomosa se asocia con una marcada hipersensibilidad retardada y niveles discretos de anticuerpo, algunas formas de neurosífilis -- se asocian con una baja de la hipersensibilidad retardada y un alto nivel de anticuerpo, entonces los organismos son indetectables en las lesiones.

Estos ejemplos de infección asociadas con inmunodeficiencias, ilustran la manera en que las investigaciones inmunológicas pueden ayudar a explicar las variaciones de las respuestas del huésped en presencia de infecciones crónicas. Los datos no conducen a un concepto uniforme de las causas de inmunodeficiencia y parece ser que muchos factores aún desconocidos se encuentran involucrados.

Se ha sugerido que la tolerancia de alta zona se --
efectúa por la acción directa del antígeno sobre las células --
linfoides sin el procesamiento previo del antígeno por los ma--
crófagos, el cual se supone es el procedimiento habitual. Al--
mismo tiempo, está claro que la actividad macrofágica es impor--
tante para la eliminación inmune en estas enfermedades a pesar--
de que la parasitización de los macrófagos no es un rasgo impor--
tante de candidiasis o sífilis. Algunos investigadores piensan
que la citotoxicidad celular, más que la activación macrofágica
es el mecanismo efector más importante en la leishmaniasis.
Por otra parte, los factores séricos que pueden influenciar las
características de transformación de los linfocitos aún no han
sido determinados. Se ha sugerido que pueden ser enzimas, pro--
ductos provenientes de microorganismos, inmunocomplejos o anti--
cuerpos.

2.- Enfermedad parodontal crónica.

La incógnita que rodea la interpretación del fenó--
meno inmunológico en la infección crónica por un sólo microor--
ganismo se extiende a hallazgos relacionados con la enfermedad--
parodontal crónica.

En esta condición, la etiología parece ser multifac--
torial y la infección mixta de la placa es sólo superficial com

parada con la del tejido gingival.

Diversos estudios han demostrado que puede inducirse transformación linfocítica por fracciones extraídas de la placa dental. Preparaciones separadas de bacterias Gram negativas comúnmente encontradas en la placa también causan transformación linfocítica y hay evidencias que sugieren que el grado de transformación aumenta en relación con la severidad clínica de la enfermedad.

Un estudio realizado ha demostrado una aparente disminución de transformación en la enfermedad parodontal severa. La transformación linfocítica en estos experimentos también provoca actividad del FIM y actividad citotóxica en contra de eritrocitos de pollo.

Los factores séricos parecen influenciar la transformación, ya que el suero obtenido de sujetos con enfermedad parodontal incipiente refuerza la respuesta de los linfocitos obtenidos de sujetos con enfermedad parodontal avanzada y el suero de éstos últimos es inhibitorio con respecto a los linfocitos de los primeros.

Por lo tanto, la transformación disminuida descrita en la enfermedad severa dependería de factores séricos o sería-

lógico pensar que se trata de una forma de tolerancia.

La aparente relación existente entre el aumento en la severidad de la enfermedad parodontal y la estimulación aumentada de los linfocitos podría ser también indicador de que el fenómeno de hipersensibilidad celular está involucrado en este fenómeno.

Existen similitudes entre la producción de lesiones destructivas hacia los polos de alta resistencia en el espectro horizontal de la enfermedad y respuesta del tejido a los antígenos de la placa, aunque se requieren más estudios para confirmar el papel de las reacciones inmunes en la enfermedad parodontal crónica.

3.- Alergia e hipersensibilidad.

Es evidente que el daño tisular puede ser resultado del fenómeno inflamatorio y que la extensión de este daño puede exceder a aquel producido por productos microbianos. Solamente, muchas de las manifestaciones de hipersensibilidad o alergia -- son atribuibles a la respuesta inflamatoria inducida por reacciones inmunológicas.

El concepto de alergia deriva de las observaciones de reacciones aparentemente excesivas a las estimulación antigé

en un huésped previamente inmunizado. El estado de enfermedad y la ocasional mortalidad asociada con la enfermedad alérgica evocan el cuadro de una respuesta excesiva y paradójica.

Esta paradoja se observa en la hipersensibilidad resultante de infección, en la cual las lesiones pueden ser más definidas y extensas que las provocadas por la propia infección. En muchas enfermedades infecciosas, sin embargo, las manifestaciones de hipersensibilidad guardan una compleja relación con el curso de la infección y las circunstancias en que se presentan no pueden interpretarse como una hiperactividad inmunológica casual. La hipersensibilidad sin síntomas evidentes puede acompañar a muchas enfermedades y ocasionalmente beneficiar al huésped.

De las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato que se originan de la combinación Ag-Ac, la respuesta complejo-mediada parece ser de gran importancia en la enfermedad infecciosa. De la combinación del antígeno soluble, anticuerpo y complemento fijado, que originan un complejo inmune, se genera la liberación de mediadores de la inflamación aguda a nivel de C 3 y C 5, responsables de los cambios vasculares y la migración de los polimorfos.

Los cambios vasculares están íntimamente ligados --

con la patogénesis de las lesiones causadas por los complejos -
inmunes, ya que éstos tienden a localizarse en las paredes de -
los vasos, particularmente en plexos venosos pequeños como los
de la dermis, glomérulos renales o iris.

Parece ser que son varios los factores que determi-
nan la localización de un complejo. El tamaño promedio de los-
complejos disminuye a medida que lo hace el antígeno y el prom
edio de anticuerpo aumenta, de modo que los complejos solubles -
formados en presencia de exceso de antígeno, que se sabe son re
tenidos en la circulación, son probablemente más pequeños que -
los complejos formados equivalentemente, los cuales, son rápida
mente eliminados.

Hay, sin embargo, un tamaño mínimo de complejo ca-
paz de iniciar daño. En contraste con los complejos solubles -
que causan lesiones diseminadas (como en la enfermedad del sue-
ro), los complejos formados en presencia de exceso de anticuer-
po, precipitan rápidamente ante la presencia de antígeno. Las-
lesiones así formadas, si son subcutáneas, se asemejan a la --
reacción experimental de Arthus.

La extensión del daño vascular en la enfermedad in-
muno-compleja depende de la activación de varios sistemas ade--
más de los mediadores activados por el complemento. Se cree --

que el factor de Hageman se activa por complejos, de modo que el sistema de las quininas de los mediadores de la inflamación se ve involucrado en la respuesta.

Similarmente, la agregación plaquetaria puede proporcionar aminas vasoactivas e inducir trombosis local.

Otro factor importante del daño tisular, especialmente en lesiones seguidas de necrosis, es la actividad de enzimas proteolíticas derivadas de los polimorfos.

En el hombre la formación de complejos inmunes como causa de enfermedad debería incluir la demostración de la intervención de los componentes del complejo en la lesión y en el caso de complejos circulante, la demostración de tales complejos en el suero, de preferencia junto con una caída en los niveles séricos de complemento.

A pesar de demostrar la presencia de depósitos de inmunoglobulina y complemento en las paredes de los vasos por inmunofluorescencia y considerarse ésto como evidencia de enfermedad inmuno-compleja, debe hacerse notar que puede presentarse una observación similar en el caso de daño vascular de etiología no relacionada, particularmente si la pérdida de proteínas séricas es extensa. Contrariamente, en situaciones experimenta

los, los complejos inmunes desaparecen rápidamente de la lesión, de modo que su ausencia no necesariamente indica que no estén involucrados.

Un ejemplo de estos problemas diagnósticos se encuentra en la gingivitis ulcerativa aguda, algunos de cuyos rasgos recuerdan a la reacción de Arthus, a pesar de que la gran cantidad de organismos presentes sugiere la presencia de exceso de antígeno, ni siquiera la apariencia histológica es convincentemente similar a una lesión experimental del tipo de la reacción de Arthus.

En biopsias tomadas de gingivitis ulcerativa crónica y por inmunofluorescencia, se ha encontrado la presencia de Ig G y componentes del complemento, aunque la distribución del material fluorescente no es típica de formación compleja y puede ser fácilmente dispersada por levigación. Se ha sugerido -- que estos hallazgos añaden evidencias en contra de lesiones complejo-mediadas de la gingivitis ulcerativa aguda.

Existen varios padecimientos humanos que ejemplifiquen el fenómeno inmuno-complejo, muchos de ellos de origen infeccioso. Se han propuesto como ejemplos, lesiones diseminadas de las articulaciones y fiebre reumática. La consiguiente asociación de esta enfermedad con una infección localizada de la--

garganta por estreptococos del grupo A sugiere que los complejos se forman alrededor de la exotoxina estreptococcica en un individuo previamente sensibilizado. Las manifestaciones propias de la endocarditis bacteriana aguda se atribuyen a inmunocomplejos circulantes. Por ejemplo, los nódulos de Osler, histológicamente aparecen como vasculitis necrotizante aguda a nivel de las anastomosis arterio-venosas; no se detectan bacterias ni evidencias de trombosis o embolias. La glomerulonefritis que frecuentemente acompaña a esta enfermedad proporciona signos histológicos asociados con la enfermedad inmuno-compleja y un nivel sérico de complemento bajo.

Evidencias recientes sugieren que la artritis y la vasculitis cutánea que se presenta cinco o más días después de la aparición de meningitis meningococcica severa es también un ejemplo de enfermedad inmuno-compleja, aunque en este caso no está claro si las lesiones cutáneas derivan de la deposición de los complejos circulantes o de una reacción de Arthus directa.

Un ejemplo de fenómeno del tipo de la reacción de Arthus en infecciones humanas son los lepromas que usualmente se presentan durante la quimioterapia más que espontáneamente. La apariencia clínica es la de una erupción nodular, rojiza y dolorosa que se une para formar placas o ulceraciones. Histo-

lógicamente muestran daño vascular y abundante infiltrado poli-
morfonuclear y micobacterias. Estos factores pueden constituir
la fuente de antígenos los cuales reaccionan a través de las --
paredes vasculares con el alto contenido de anticuerpos en esta
porción del espectro leproso, dando así lugar a una reacción de
Arthus.

En la hepatitis viral también se ha demostrado la -
presencia de complejos inmunes en el suero y niveles bajos de -
complemento.

En el eritema multiforme, cuya etiología permanece-
incierta, la presencia de complejos inmunes constituye una ----
atractiva hipótesis que explicaría la aparición de esta enferme
dad después de sufrir infecciones del tipo de Herpes simplex, -
micoplasma e infecciones no específicas del tracto respiratorio
superior.

Antes de abandonar el tema de hipersensibilidad en-
relación con la fijación de complemento, debe hacerse mención -
de las lesiones inflamatorias atribuibles a endotoxinas bacte--
rianas. Se incluye aquí el fenómeno experimental conocido como
la reacción de Shwartzman, el cual no es considerado como una -
reacción inmunológica de hipersensibilidad, pero guarda cierta
analogía con ésta, ya que el efecto dañino de la respuesta in--

flamatoria bien vale por el beneficio que se obtiene en la eliminación de la infección. Si se inyecta subcutáneamente una -- preparación de endotoxina se produce una lesión inflamatoria -- (probablemente mediante la activación del complemento por las -- vías alternas); si 24 horas después se inyecta endotoxina endovenosa, se produce una necrosis en el sitio de inyección inicial. Este es el fenómeno local de Shwartzman, pero puede obtenerse un efecto general conocido como fenómeno de Sanarelli--- Shwartzman si ambas administraciones se hacen por vía intravenosa.

Esta aparente hipersensibilidad es no específica y desprovista de bases inmunológicas, ya que la endotoxina usada en la segunda administración no necesariamente debe ser igual a la de la primera. Hay pocas evidencias de que este fenómeno -- juegue un papel importante en las enfermedades infecciosas, aun que no puede ser del todo descartado, pues, como se recordará, muchas de las bacterias de la placa dental contienen endotoxinas y sin duda existe una asociación etiológica entre placa y gingivitis crónica. Sin embargo, la penetración bacteriana en los tejidos no es común en la gingivitis y se supone que algunos de los eventos inflamatorios a nivel gingival resultan de la acción de las endotoxinas liberadas de la placa.

La paradoja de hipersensibilidad retardada en las--

reacciones inmunológicas productoras de daño, demuestra que --- otros mecanismos de defensa y la alergia están íntimamente asociados.

A diferencia de la hipersensibilidad humoral, las lesiones, por lo general, no son diseminadas pero están íntimamente asociadas con el foco infeccioso. Sin embargo, esta estrecha relación conduce a la conclusión de que la inmunidad celular, la alergia y la eliminación inmune forman parte del mismo espectro de cambios.

La hipersensibilidad retardada a la tuberculina es una clásica manifestación de alergia dependiente más de factores celulares que humorales. En el curso de la tuberculosis humana el estado de resistencia aumentada o inmunidad parcial parece estar correlacionado con el desarrollo de un resultado positivo en la prueba de la tuberculina, aunque se puede demostrar que existe inmunidad celular a la micobacteria en ausencia de alergia a la tuberculina, seguida por la desensibilización y que se puede obtener un alto grado de alergia a la tuberculina sin desarrollo de inmunidad. Se cree que las bases de esta aparente disociación entre inmunidad adquirida e hipersensibilidad retardada radica en la acción de diferentes antígenos micobacterianos.

Hay pruebas suficientes de que la producción de linfocinas por las células T sensibilizadas es responsable del daño tisular asociado con la hipersensibilidad retardada. Por lo tanto, en aquellas enfermedades con un espectro de respuestas celulares, el fenómeno de hipersensibilidad se presenta en la porción del espectro asociada con la efectiva expresión de la inmunidad celular. Un ejemplo es la lesión de la lepra tuberculoides en que los macrófagos se activan por las linfocinas y adquieren características epiteloides asociadas con la eliminación de una gran proporción de micobacterias infectivas. Sin embargo, continúa la acumulación de macrófagos y linfocitos en respuesta al estímulo del antígeno residual y la lesión se asocia con daño tisular, el cual, deberá considerarse como hipersensibilidad al quedar pocos organismos viables.

Si en realidad los macrófagos son células efectoras en estas reacciones de hipersensibilidad, uno de los mecanismos productores de daño tisular sería la liberación de enzimas proteolíticas. En este sentido, la hipersensibilidad celular y la hipersensibilidad complejo-mediada tienen un rasgo en común, ya que, en la última, la liberación de enzimas por los polimorfos podría ser también una de las más importantes causas de daño tisular.

CAPITULO III
AUTOINMUNIDAD

A) CONCEPTO BASICO.

El concepto de enfermedad autoinmune se basa sobre la premisa de que los elementos inmunes del huésped pierden su capacidad para distinguir entre lo "propio" y lo "no propio". Tal error de identificación activa el sistema inmune contra los propios tejidos, lo cual, en alguna forma provoca daño tisular.

Un gran número de enfermedades de la mucosa bucal - parecen ser de naturaleza autoinmune, aunque el mecanismo exacto de la lesión tisular aún no se conoce. Dentro de las enfermedades autoinmunes se incluyen lesiones vesiculobulosas como - pénfigo; lesiones ulcerativas como estomatitis aftosa; enfermedades degenerativas de la colágena como lupus eritematoso y enfermedades de las glándulas salivales como el síndrome de ----- Sjögren.

B) POSIBLES CAUSAS.

Se consideran dos posibles mecanismos por medio de los cuales el organismo desarrolla anticuerpos en contra de sus propios antígenos. El primero postula un defecto en el mecanis

no de producción de los anticuerpos: "Incapacidad para eliminar clonas anormales de células productoras de anticuerpos".

La segunda hipótesis supone que los mecanismos inmunes del cuerpo están intactos, pero reciben estímulos antigénicos anormales.

1.- Incapacidad para eliminar clonas anormales.

Burnet propuso que el cuerpo es capaz de producir - un gran número de clonas de linfocitos, cada una con un potencial de proliferación al encontrarse en contacto con el antígeno adecuado, sean estos "propios" o "no propios", sólo que aquellas clonas dirigidas en contra de antígenos "propios" son eliminadas durante los últimos estadios de la vida fetal y primeros de la vida neonatal antes de que el cuerpo haya desarrollado su completa capacidad para producir una respuesta inmune. Este proceso de tolerancia inmunológica hacia lo "propio" se desarrolla sólo durante el periodo de inmadurez inmunológica y en respuesta a una dosis masiva de antígeno como lo es la presente en el cuerpo entero. Si falla el mecanismo en contra de clonas dirigidas contra antígenos "propios", se producen linfocitos, ya sean mediadores de la inmunidad celular o humoral, pero capaces de reaccionar en contra de los tejidos del propio organismo.

Los postuladores de esta hipótesis suponen, así mismo, que el timo juega un papel clave en la eliminación de clones aberrantes que puedan desarrollarse en etapas posteriores de la vida, posiblemente por mutación somática.

Fue así que se encontraron anomalías tímicas en varias enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, en el lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide se descubrió falta de diferenciación entre corteza y médula, presencia de centros germinales, aumento en el número de células plasmáticas y cambios en los corpúsculos de Hasall. También se encontraron centros germinales en el timo de pacientes con tirotoxicosis y otras enfermedades tiroideas asociadas con el fenómeno autoinmune, así como en la miastenia grave.

Ahora se cree que los centros germinales presentes en el timo de pacientes que sufren enfermedades como las mencionadas en el párrafo anterior, son los sitios de proliferación de las clonas anormales; sin embargo, en el ratón se ha observado que la enfermedad se desarrolla aún cuando el timo es extirpado al momento del nacimiento y en el hombre, la timectomía no afecta el curso del lupus eritematoso, de la artritis reumatoide o de la tiroiditis.

La relación entre timo y procesos autoinmunes es --

compleja y no hay evidencias reales, ya sea de que la función -
tímica destruya clonas aberrantes, o de que estas clonas proli-
feran en el timo en aquellas enfermedades asociadas con proce-
sos autoinmunes.

2.- Modificación antigénica de las células del ---
huésped por microorganismos.

Se ha considerado la posibilidad de que ciertos mi-
croorganismos, en especial los virus, modifiquen la naturaleza-
antigénica de las células de modo de que se desencadene una ---
reacción inmunológica en contra de ellas como si se tratara de-
antígenos extraños. Por ejemplo, la neuraminidasa, una enzima-
que poseen el virus de la influenza y el de las paperas y otras
enzimas similares portadas por *Clostridium welchii* y el vibrión
del cólera, son capaces de exponer antígenos de las superficies
celulares, los cuales, normalmente, no se encuentran expuestos-
al sistema inmune de reconocimiento.

En otros casos, el contacto de las células con vi-
rus, producen modificaciones independientemente de la acción en
zimática al ser incorporados virus dentro de la célula o asocia-
dos con la pared celular, de modo que el tejido se modifica an-
tigénicamente. En realidad este proceso no es auténticamente -
autoinmune, pues de hecho, la reacción inmune se encuentra diri-

gión hacia el virus.

Se ha considerado también casos como el de la menin goencefalitis u orquitis, en que tanto el cerebro como los tes tículos se hallan fuera del alcance del aparato inmune, pero du rante la replicación viral, los virus incorporan dentro de sus partículas antígenos del huésped; el virus, es entonces libera- do hacia la circulación y viaja hasta el tejido linfoide en don de es capaz de estimular una respuesta inmune no sólo en contra de sus antígenos virales, sino también en contra de los antíge- nos del huésped que ha incorporado dentro de sí, los cuales, co mo se ha mencionado, se encontraban separados del aparato inmu- ne por barreras fisiológicas.

Otra posibilidad más es que cuando los tejidos nor- males son dañados por un agente infectivo, se liberan hacia la- circulación ciertos componentes tisulares, los cuales, si no -- han estado en contacto con el aparato inmune (determinantes an- tigénicos ocultos), desencadenan una respuesta inmune.

3.- Reacción cruzada entre antígenos portados por- microorganismos y componentes tisulares normales.

Algunas bacterias poseen determinantes antigénicos-- tan similares a los antígenos tisulares del huésped, que los an

ticuerpos producidos por el huésped en contra de las bacterias pueden reaccionar "cruzadamente" con los tejidos del propio huésped, desencadenando así una enfermedad autoinmune.

Tal es el caso del estreptococo beta-hemolítico del grupo A, cuyos antígenos asemejan a los del tejido cardíaco humano, pudiendo, por medio de una reacción cruzada, causar daño cardíaco como es el caso de los pacientes que sufren fiebre reumática.

4.- Modificación antigénica por medios físicos y químicos. Alteraciones del ácido desoxirribonucleico.

Los antígenos manifestados por una célula pueden ser modificados por alteraciones del DNA, las cuales, suelen ser resultado de ataques virales, ya mencionados, o bien, ciertos agentes físicos como la luz ultravioleta y radiaciones ionizantes que alteran la estructura y/o síntesis de DNA, provocando consiguientemente, modificaciones inmunogénicas.

Algunas drogas pueden también provocar cambios tisulares y sufrir combinaciones con ellos de modo de provocar un fenómeno autoinmune. Tal es el caso de anemia hemolítica autoinmune que se presenta en pacientes a quienes se les ha administrado alfa-metildopa, sustancia que produce un cambio en la su-

perficie celular de los eritrocitos, haciendo que éstos se vuelvan inmunogénicos.

La autoinmunización puede también derivar de alteraciones en las proteínas por medio de la unión de grupos químicos extraños de bajo peso molecular, haciendo que la reacción esté dirigida, tanto en contra del hapteno, como en contra de la proteína portadora.

C) ENFERMEDADES AUTOINMUNES CON MANIFESTACIONES BUCALES.

Las enfermedades autoinmunes pueden considerarse como sistémicas cuando el involucramiento tisular es extenso y abarca varios órganos sistémicos; o bien, como órgano-específicas, en cuyo caso es un órgano o tejido el afectado primariamente.

1.- Enfermedades sistémicas autoinmunes.

a) Lupus eritematoso.- Es una enfermedad sistémica y en general se acepta que es de etiología autoinmune.

Durante muchos años se utilizó el término de enfermedad de la colágena para referirse al lupus eritematoso y otras enfermedades que comprendían degeneración de la colágena-

en varios órganos, así como en piel y mucosas.

El lupus eritematoso se manifiesta en dos formas:

1.- Una alteración mucocutánea relativamente benigna: Lupus eritematoso discoide crónico.

2.- Una enfermedad severa generalizada: Lupus eritematoso sistémico, que involucra corazón, riñones y otros órganos mayores, incluyendo piel.

Las lesiones orales se observan en el 20-25% de los pacientes con lupus eritematoso discoide como placas elevadas, blancas y queratóticas, a menudo con estriaciones radiales que emanan desde el centro de la lesión. En el lupus eritematoso sistémico, estas lesiones se acompañan de erosiones y ulceraciones.

El estudio microscópico de las lesiones revela un cuadro característico de paraqueratosis, infiltración linfocítica perivascular, degeneración colágena y degeneración hidrópica de la capa basal del epitelio.

b) Escleroderma.- Esta enfermedad se caracteriza por una induración primaria y edema de la piel en áreas localizadas o difusas y posterior atrofia y pigmentación.

Las manifestaciones orales se caracterizan por con

trastura de tejidos parodontales y lengua, lo cual, dificulta las funciones fisiológicas como fonación y deglución.

c) Dermatomiositis.- Enfermedad rara, aguda, subaguda o crónica caracterizada por dolores musculares y debilidad, edema, dermatitis e inflamación por degeneración de los músculos.

En la cavidad bucal, las manifestaciones clínicas se limitan casi siempre a lengua, tornándola atrófica.

d) Síndrome de Sjögren.- Es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres. Se caracteriza por la triada de xeroftalmía, xerostomía (con o sin agrandamiento glandular) y artritis reumatoide. Las glándulas salivales muestran una densa infiltración linfocítica y degeneración eventual de los acinos.

2.- Enfermedades autoinmunes órgano-específicas.

a) Sangre.-

Anemia perniciosa.- Encía y mucosa pálidas y susceptibles a la ulceración; lengua atrófica, por lo que se ve lisa, roja y brillante.

Leucopenia.- Ulceras y propensión a infecciones.

Púrpura trombocitopénica.- Petequias y vesículas--

hemorrágicas, en especial en paladar y mucosa bucal. La encía está hinchada, blanda y friable. El sangrado se produce espontáneamente o a la más leve provocación y su control es difícil.

b) Sistema endócrino.-

Enfermedad de Addison.- Pigmentación melanínica.

Hipoparatiroidismo.- Predisposición a candidiasis.

c) Tracto gastrointestinal.-

Colitis ulcerativa.- Proctomatitis

Ileitis regional (enfermedad de Crohn).- Úlceras--
y granulomas.

d) Piel y mucosa bucal.-

Pénfigo.- Es una enfermedad severa crónica, vesicúlobulosa que afecta piel y mucosa en adultos casi exclusivamente. Tanto al microscopio de luz como al microscopio electrónico se observa disolución de la sustancia intercelular y destrucción de los desmosomas.

La enfermedad se inicia por lo regular con lesiones localizadas vesiculobulosas en la cavidad bucal y piel. Cuando las lesiones son detectadas primeramente en boca (como sucede en la mayoría de los casos) e inmediatamente se recurre a tratamiento con antimetabolitos y corticoesteroides (son agentes in-

manchas) se evita que las lesiones se extiendan a piel. Las lesiones de la piel consisten en erupciones vesiculobulosas seguidas de ulceraciones e infección secundaria con cicatrización defectuosa.

Las lesiones vesiculobulosas bucales se desarrollan intraepitelialmente por separación del estrato germinativo del sinuso, en donde ocurren cambios acantóticos, las células se separan unas de otras y degeneran, presentando núcleos hipercrómicos. Las lesiones pueden presentarse en cualquier área de la cavidad bucal y en diferentes etapas de desarrollo.

En el caso del pénfigo severo y extenso en que la terapia ha resultado bien, las lesiones bucales son las últimas en cicatrizar e inclusive pueden persistir aunque en grado mucho menor y sufrir exacerbación periódica.

El desarrollo de las lesiones bucales puede ser estimulado por influencias traumáticas como abrasión de la mucosa por alimentos ásperos.

Penfigoide buloso.- Enfermedad crónica y bulosa de la piel con algunos rasgos clínicos similares al del pénfigo, - pero carente de los rasgos histológicos característicos de acantosis y vesículas intraepiteliales encontrados en el pénfigo-

verdadero.

Las lesiones penfigoides se desarrollan como vesículas subepiteliales con una clara separación del epitelio escamoso estratificado del tejido conectivo subyacente.

Las lesiones de la piel consisten en múltiples vesículas y bulbos que se rompen para formar úlceras, las cuales cicatrizan gradualmente después de varias semanas o meses.

Las complicaciones bucales del penfigoide buloso -- son poco usuales, se presentan sólo en 15% de los casos y éstas se caracterizan, además de vesículas, erosiones y úlceras, por una gingivitis descamativa.

El cuadro microscópico de las lesiones bucales consiste en vesiculación subepitelial y no hay evidencias de acantosis.

Penfigoide mucomembranoso.-- Es una enfermedad vesiculobulosa relativamente rara de los tejidos mucosos, principalmente en mujeres entre los 50 y 60 años de edad.

En esta enfermedad, la mucosa bucal se encuentra -- afectada casi siempre en forma severa y son las lesiones bucales las que preceden a otras lesiones en otras partes del cuer-

El aspecto característico de la mucosa bucal es una gingivitis descamativa y en otras áreas de la mucosa bucal, donde las lesiones suelen ser más frecuentes, las lesiones son más bien vesiculobulosas que descamativas. Histológicamente, las lesiones son vesiculaciones subepiteliales no específicas acompañadas de un infiltrado inflamatorio crónico.

Estomatitis aftosa.- También llamada estomatitis aftosa recurrente, úlceras aftosas recurrentes, úlceras dolorosas. Son las lesiones más comunes de los tejidos blandos.

Clinicamente se presentan como áreas ulceradas concentricas en forma de cráteres llenos de un material necrótico de color blanco amarillento. Los bordes de las lesiones son eritematosos, por lo que la lesión se ve rodeada por un anillo rojo.

La apariencia histológica de las lesiones aftosas-- se caracteriza por un infiltrado de células linfocíticas que sugiere la existencia de una respuesta celular similar a la de las reacciones de hipersensibilidad retardada. Dos estudios in vitro así lo demuestran; el primero está basado en el hallazgo de que linfocitos sensibilizados sufren blastogénesis cuando son expuestos a un antígeno sensibilizador. El segundo demue

tra que si células T sensibilizadas reaccionan con las células -
contra las cuales están dirigidas, ocurre lisis de éstas úti--
mas.

En un estudio destinado a probar la respuesta proli-
ferativa de linfocitos provenientes de pacientes con lesiones -
aftosas, Lehner obtuvo linfocitos de la sangre periférica de pa-
cientes con lesiones aftosas activas, de pacientes con lesiones
no aftosas o libres de lesiones bucales. Hizo reaccionar estas
células con tejido fetal y midió la cantidad de proliferación -
linfocítica.

En diez de los pacientes con historia de lesiones -
aftosas, midió la transformación linfocítica en periodos de re-
misión y exacerbación de las úlceras en respuesta a células es-
timuladoras de la mucosa bucal fetal, piel, hígado y colon.

Los resultados demostraron que la transformación --
linfocítica, en especial en respuesta al tejido de la mucosa bu-
cal, aumenta notablemente durante los periodos de exacerbación;
la síntesis de DNA, medida por medio de la respuesta linfoprol-
ferativa, aumentaba y decrecía hasta cero en casi todos los ca-
sos cuando la boca estaba casi llena de úlceras. Todos estos -
datos sugieren que linfocitos provenientes de pacientes con le-
siones aftosas responden a un antígeno de la mucosa bucal.

Los linfocitos de pacientes con estomatitis aftosa-recurrente son capaces de mediar in vitro lisis de células bucales alogeneicas.

Dolby aisló linfocitos de pacientes con estomatitis aftosa y de sujetos controlados y comparó el efecto de éstos sobre la viabilidad de células gingivales alogeneicas. Los linfocitos de pacientes aftosos reducían el número de células viables, mientras que el suero de los mismos no afectaba en nada, descartando la posibilidad de una respuesta humoral en esta enfermedad.

Los resultados obtenidos de estudios in vitro acerca de la inmunidad celular mediada por linfocitos de pacientes con estomatitis aftosa, sugieren que existe un antígeno común presente en la mucosa oral hacia el cual las células sensibilizadas responden por blastogénesis.

Lehner ha sugerido que los antígenos bacterianos -- que reaccionan cruzadamente con las células de la mucosa oral, pueden producir la sensibilización necesaria para que el dicho fenómeno ocurra, aunque debe hacerse notar que en estos estudios se han utilizado células de la mucosa fetal, que supuestamente no contienen antígenos bacterianos y que aún así los linfocitos de pacientes aftosos responden más fuertemente al tejido

do de la mucosa bucal que a cualquier otro tipo de tejido.

Síndrome de Behcet.- Enfermedad caracterizada por ulceración bucogenital e inflamación ocular. Su curso puede -- verse complicado por artritis e involucrar sistema nervioso cen-
tral. Las manifestaciones bucales se caracterizan por úlceras.

CAPITULO IV**ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE CANCER**

A) INMUNOLOGIA TUMORAL.

Ningún otro aspecto de la investigación biomédica - ha recibido mayor atención en los últimos años que el cáncer. Uno de los aspectos más importantes relacionados con su diagnóstico, pronóstico, tratamiento y patología es la Inmunología, sobre la esperanza de que por medio de esta ciencia se obtengan avances importantes en el diagnóstico y manejo del cáncer.

El objeto del estudio de las respuestas inmunes a enfermedades malignas es comprender aquellos defectos de los mecanismos inmunes del huésped que permiten la instalación y el progreso de un tumor y las posibilidades de erradicar tumores por medio de inmunoterapia.

1.- Demostración de antígenos tumorales específicos.-

El requisito para demostrar que una respuesta inmune está dirigida en contra de un tejido específico consiste en demostrar la presencia de antigenicidad en contra de dicho tejido. Por lo tanto, era imperativo demostrar la presencia de antígenos tumorales específicos en los estudios de inmunología tumoral.

Un notable avance en estos estudios se logró con el desarrollo de cepas singeneicas de ratones, de modo de descartar respuestas inmunes en éstos debidas a antígenos de histocompatibilidad.

Se indujo el crecimiento tumoral en estos animales por medio de carcinógenos químicos (metilcolantreno y dimetilbencetraceno) y se demostró la antigenicidad por un método que ha llegado a ser "clásico": Las células tumorales fueron tratadas para detener su división (casi siempre por medio de radiaciones), para que al ser colocadas en el receptor, éste no fuera aniquilado debido al crecimiento y propagación de las mismas. Las células tratadas se inyectaron en los animales singeneicos y después de cierto periodo de tiempo, los animales fueron inyectados con células tumorales vivas y no tratadas. Los ratones inmunizados con células tratadas no desarrollaban tumores o lo hacían en grado mucho menor que los animales no inmunizados. Este efecto se atribuyó a la presencia de antígenos tumorales - específicos.

2.- Demostración de inmunidad tumoral in vitro.-

Después de haberse demostrado que el crecimiento tumoral podía ser detenido o disminuido en animales inmunizados, se efectuaron estudios in vitro para identificar los elementos-

inmunes responsables de la inmunidad tumoral. Primero se usó una prueba de neutralización en que linfocitos o suero y complemento de animales inmunes se incubaba con células tumorales. Estas células se inyectaban en animales y se medía la incidencia y proporción de crecimiento tumoral. Las investigaciones demostraron que tanto los linfocitos inmunes como el antisuero neutralizaban el crecimiento tumoral.

En otra serie de estudios, los linfocitos y antisuero de animales inmunizados fue transferido pasivamente a huéspedes no tratados, los cuales, fueron inyectados con células tumorales vivas. Mientras que los animales inmunizados con linfocitos mostraban una reducción en el crecimiento tumoral, aquellos tratados con suero mostraban crecimiento más acelerado. Esto se explicó posteriormente por el descubrimiento en el suero de factores o agentes bloqueadores (ver más adelante).

Otros dos estudios in vitro utilizados para estudiar las reacciones entre sistema inmunológico y tumores son:

El primero, desarrollado por Hellströmes en la década de los '60s, consiste en incubar linfocitos o suero con un número conocido de células tumorales. El efecto de los primeros sobre la viabilidad de las células tumorales se cuantifica microscópicamente por conteo de las células tumorales supervi-

vientes. La desventaja de esta técnica es que durante los prolongados periodos de cultivo que requiere pueden ocurrir cambios celulares que modifiquen los resultados.

El segundo estudio, desarrollado por Brünner, consiste en marcar el citoplasma de las células tumorales con cromo y hacer reaccionar estas células con linfocitos o suero. La cantidad de cromo liberado de las células destruidas se cuantifica y se obtiene una proporción. Esta es una prueba rápida -- (4 a 8 horas) y cuantitativa, pero no tan sensible como las descritas previamente.

B) RESPUESTAS INMUNES IN VIVO E INMUNIDAD CELULAR.

Es frecuente encontrar en pacientes cancerosos respuestas de hipersensibilidad retardada en piel a extractos de tumores malignos. El antígeno responsable parece estar localizado en la membrana plasmática de las células malignas y no se encuentra en el tejido normal del mismo tipo. La respuesta alcanza su máxima intensidad a las 48 horas después de la inyección del extracto, indicando que el paciente está presensibilizado por su propio tumor. La intensidad de la respuesta varía de acuerdo al curso de la enfermedad y disminuye en intensidad a medida que la enfermedad progresa.

El estudio histológico de porciones de tumor revela una marcada infiltración mononuclear (linfocitos) y una proporción variable de monocitos y células plasmáticas. Aunado ésto con la presencia de reacciones de hipersensibilidad retardada en piel a extractos de tumor, es prueba de que existe una respuesta inmune similar a la que se desarrolla en contra de un aloinjerto.

1.- Citotoxicidad linfocítica.

Las pruebas de citotoxicidad son la evidencia más importante de que existe una respuesta inmune en contra de tumores. Para poder efectuar estas pruebas, se separan células tumorales malignas viables y se cultivan. Estas células son luego expuestas a linfocitos obtenidos del mismo paciente. El resultado es que las células tumorales son eliminadas. Células normales o provenientes de otro tipo de tumor no son afectadas, demostrando que la citotoxicidad es específica.

2.- Transformación linfocítica e inhibición de migración macrofágica.

El poder blastogénico de los linfocitos sólo ha sido estudiado in vitro y se detecta en casos de estimulación autoctona en pacientes con carcinoma, pero en número mucho menor.

que iguales con linfocitos citotóxicos y parece ser que la fuerza de esta respuesta decrece a medida que avanza la enfermedad.

La estimulación de linfocitos de pacientes cancerosos con el antígeno apropiado da por resultado la liberación de un factor que reduce el poder de movilidad de los macrófagos en un campo eléctrico. La naturaleza del antígeno es oscura, sólo se sabe que es una proteína básica que se encuentra no sólo en tejidos malignos, sino también en el cerebro humano normal.

C) EL PAPEL DEL SUERO EN LA INMUNIDAD TUMORAL.

Después de leer los reportes de que linfocitos provenientes de pacientes con tumores destruyen, in vitro, células tumorales del mismo paciente, es lógico preguntarse porqué in vivo el tumor continúa creciendo hasta provocar la muerte del paciente. La respuesta se encuentra en el suero del paciente.

El suero de pacientes y animales con tumores posee la habilidad de bloquear (in vitro) la destrucción celular mediada por linfocitos sensibilizados. Esta observación parece concordar con el hallazgo in vivo de que los tumores crecen más rápidamente en animales tratados pasivamente con suero de otros

animales con tumores.

Originalmente se postuló que era un anticuerpo el responsable y se le llamó anticuerpo bloqueador. Se creía que tal anticuerpo se unía a los antígenos de las células tumorales y evitaba que éstas fueran reconocidas por los linfocitos sensibilizados. Sin embargo, trabajos más recientes suponen que más bien los complejos inmunes formados por el antígeno tumoral y el anticuerpo antitumoral se unen a los receptores antigénicos de los linfocitos sensibilizados previendo así su interacción con los antígenos de las células tumorales. Se han obtenido evidencias a favor de este concepto al observar que los linfocitos de pacientes que normalmente no reaccionan con un tumor in vitro, lo hacen por medio de citotoxicidad después de tratamientos con enzimas o lavados, los cuales, supuestamente, remueven cualquier componente bloqueador de su superficie.

Obviamente, cualquier tratamiento para el cáncer -- que involucre modificaciones en las respuestas inmunes del húeped puede ejercer cierto efecto en la frecuencia y composición de la formación de complejos.

Los complejos formados cuando un tumor está en desarrollo dan lugar a complejos formados en exceso de antígeno. Tales complejos podrían reaccionar con los receptores antigéni-

ses de las células T y evitar así la interacción con el tumor.

Si la carga de antígeno decrece por resección quirúrgica del tumor o radioterapia, pero los antígenos siguen produciéndose, se forman complejos en exceso de anticuerpo. Tales complejos probablemente no pueden reaccionar con las células T, ya que no hay sitios antigénicos libres y por lo tanto no es posible efectuar el bloqueo. Los complejos inmunes formados en exceso de anticuerpo pueden ser capaces de hacer a las células no inmunes (no células T) citotóxicas.

La identificación y aislamiento de los complejos inmunes es aún objeto de estudio dentro del campo de investigación del cáncer.

D) VIGILANCIA INMUNE.

El concepto de vigilancia inmune fue propuesto por Ehrlich, quien postuló que en todos los individuos normales pueden desarrollarse células malignas o tumores pequeños a intervalos regulares, pero que éstos son destruidos por el sistema inmune antes de que crezcan y proliferen y lleguen a ser de importancia clínica.

De esto se deriva que un tumor se desarrolla sólo--

cuando existe alguna falla en los mecanismos inmunes de defensa o bien mediante un mecanismo que protege al tumor; así, un tumor puede escapar a la destrucción inmune, crecer y convertirse en dañino.

En el primer caso, las inmunodeficiencias, ya congénitas o adquiridas se acompañan de un aumento en la incidencia de tumores malignos. Por ejemplo, la incidencia de tumores malignos en pacientes con inmunodeficiencias congénitas es 10 000 veces mayor que en la población normal y en las inmunodeficiencias de aparición tardía se observa un predominio del 10% de tumores malignos, la mayoría de ellos encontrados en el sistema linforreticular.

Así mismo, aquellos pacientes que se encuentran recibiendo terapia inmunosupresiva por trasplante de órganos, presentan un índice elevado de malignidad hasta 100 veces mayor. Sin embargo, los pacientes que reciben terapia inmunosupresiva por otras causas que no sean injertos, presentan un índice de malignidad ligeramente mayor comparado con el de la población normal, pero comparativamente mucho menor que el de receptores de injertos.

Debe hacerse notar que en los estados de inmunodeficiencias son más comunes los linfomas que los carcinomas, los -

reales, son más frecuentes en la población normal y, aunque la relación de inmunodeficiencias con el desarrollo tumoral favorece la teoría de vigilancia inmune, debe considerarse que la activación prolongada de linfocitos da lugar a hiperplasias, con lo cual, la asociación entre cáncer e inmunodeficiencias no favorece por completo la teoría de vigilancia inmune.

E) INMUNODEFICIENCIAS EN CANCER.

Se ha reportado que pacientes que sufren de cáncer avanzado son incapaces de rechazar injertos cutáneos de donadores no afines y que además, injertos de tejidos malignos, rechazados por sujetos normales, son aceptados por ellos, por lo tanto, debe haber una deficiencia inmunológica tanto celular como humoral.

En los pacientes cancerosos está disminuida la capacidad de respuesta de hipersensibilidad retardada y esta incapacidad se correlaciona con el grado de avance de la enfermedad.

Se efectuaron pruebas con sensibilizadores por contacto y los resultados correlacionaban con el pronóstico. Si los tumores se hubieran desarrollado en presencia de fallas en las respuestas de hipersensibilidad retardada, estas respuestas

continuarían siendo defectuosas aún en pacientes restablecidos, pero la presencia de respuestas normales en pacientes sobrevivientes sugiere que la falla es más bien resultado que causa de desarrollo tumoral.

Se han efectuado también estudios in vitro para evaluar la inmunocompetencia celular por medio del poder blastogénico de los linfocitos en presencia de agentes mitógenos como la fitohemaglutinina. En pacientes con enfermedades malignas la respuesta de los linfocitos es menor que la de linfocitos de sujetos normales. El motivo de estos resultados se desconoce, pero se ha visto que ciertos factores presentes en el suero de pacientes cancerosos reduce la respuesta a la fitohemaglutinina de linfocitos de sujetos normales. Se cree que este factor reside en la fracción Ig G y que complejos Ag-Ac también podrían estar involucrados y que además, los linfocitos pudieran estar defectuosos intrínsecamente.

1.- Inmunoterapia.

Los métodos inmunoterápicos se han clasificado de tres maneras:

a) Inmunización pasiva.- Consiste en transferir -- linfocitos de pacientes que han experimentado regresión tumoral.

b) Immunización activa.- Se hace por medio de células tumorales vivas y radiadas y por medio de extractos tumorales del mismo paciente con o sin adyuvantes para propiciar la presencia de anticuerpos tumorales circulantes, linfocitos citotóxicos, reacciones de hipersensibilidad retardada e infiltración linfocítica de los tumores.

c) Estimulación no específica de la inmunidad.- Se logra por la inyección de BCG que estimula a los mecanismos inmunes del huésped. Otro método no específico consiste en sensibilizar a un paciente con un determinado agente, el cual, es -- después aplicado directamente al tumor. Este tratamiento ha tenido éxito en tumores de bajo grado de malignidad y lesiones -- premalignas, preferentemente las de piel y mucosas.

F) LEUCOPLASIA Y CARCINOMA BUCAL.

Es bien sabido que algunas formas de leucoplasia sufren transformación maligna, por lo tanto, ésta se usa como modelo para estudiar la transformación carcinomatosa.

La leucoplasia de la mucosa bucal se presenta en -- forma de lesiones blanco-grisáceas aplanadas, escamosas, con variaciones que van hasta placas gruesas, irregulares y queratino

mas. Histológicamente, presenta espesamiento del epitelio con hiperqueratosis, acantosis y cierto grado de disqueratosis.

Su etiología es desconocida, pero se atribuye a --- irritaciones crónicas, tabaquismo, sífilis, candidiasis crónica y posiblemente Herpes simplex latente. De estar involucrados-- agentes microbianos, fúngicos o virales, las respuestas inmunes jugarían un importante papel en el desarrollo de la leucoplasia y su transformación carcinomatosa.

Se han efectuado biopsias de diferentes lesiones de la mucosa bucal, incluyendo leucoplasia, candidiasis y líquen - plano. Las lesiones hiperqueratósicas o paraqueratósicas sin - acantosis muestran el menor número de linfocitos y células plasmáticas que cualquier otra lesión. En aquellas lesiones que desarrollan acantosis (con o sin hiperqueratosis), aumenta el número de linfocitos y células plasmáticas y la proporción de ambos tipos celulares aumenta notablemente en lesiones como leuco plasia y a su vez aumentan más a medida que la lesión progresa hacia la malignidad, lo cual pone de manifiesto que factores inmunológicos se encuentran involucrados en el desarrollo de la enfermedad.

1.- Respuestas inmunes a agentes microbianos en --
leucoplasia y carcinoma.

a) Sífilis.- Se encuentra leucoplasia en la fase -
terciaria de la enfermedad y se dice que ocurre transformación-
maligna más frecuentemente en la leucoplasia sifilítica que en-
cualquier otro tipo de leucoplasia.

b) Candidiasis hiperplásica crónica.- Su relación-
con leucoplasia puede resumirse como sigue:

Las lesiones aparecen como placas blancas, difusas,
irregulares, difíciles de desprender, rodeadas de mucosa infla-
mada. Se presentan más frecuentemente en carrillos, labios y -
dorso de la lengua.

Los cultivos de las lesiones descubren la presencia
de *Candida albicans* y el exámen citológico muestra hifas de *Cand*
ida.

La biopsia revela hiperplasia, algunas veces con --
áreas de atrofia e infiltración por hifas de *Candida* en las ca-
pas superficiales del epitelio. La lámina propia se encuentra
densamente infiltrada por linfocitos e histiocitos y hay predo-
minio de células plasmáticas.

Por inmunofluorescencia, se descubren anticuerpos - en contra de *C. albicans*, aumento de Ig A salival y de Ig G sérica.

Respuesta citotóxica negativa e inhibición de la -- migración macrofágica. Reacción de hipersensibilidad retardada positiva, pero el poder blastogénico de los linfocitos se halla disminuido.

Los agentes antifúngicos erradican las lesiones candidias crónicas, pero éstas reinciden si la droga es suprimida. La mejoría en la leucoplasia que se observa durante la administración de drogas antifúngicas sólo es efectiva si se encuentra candidiasis crónica y esto puede ser utilizado como prueba diagnóstica.

A pesar de las evidencias de que puede presentarse un tipo de leucoplasia provocado por *Candida*, no hay pruebas de que el hongo por sí mismo produzca transformación carcinomatosa.

Este concepto nació del aumento de frecuencia en la asociación entre hifas candidias y atipia epitelial, comparado con otros tipos de leucoplasia, pero como *Candida* prolifera especialmente bien en tejidos alterados, su presencia podría ser indicio de infección secundaria.

c) Herpes simplex latente.- Se atribuyen propiedades oncogénicas al virus del Herpes simplex debido a la presencia de un antígeno diferente al que le confiere sus propiedades infectivas (antígeno no viral) y el cual, supuestamente, actúa en conjunto con el antígeno viral, haciendo que las respuestas inmunológicas varíen y a veces no concuerden, favoreciendo así la malignidad.

También es posible que adyuvantes inmunológicos y supresores presentes en la cavidad bucal como componentes de la placa bacteriana, actúen como moduladores de las respuestas inmunes hacia los virus.

2.- Respuestas celulares en el carcinoma bucal.

Se han efectuado estudios secuenciales en pacientes con carcinoma incipiente y leucoplasia que muestran evidencias de deterioro de la capacidad de sus linfocitos para responder a mitógenos y antígenos.

Esto se explica mejor por la respuesta a la fitohemaglutinina, ya que, en un periodo de tres años, se encontró -- una respuesta por abajo del 50% de lo normal en dos de cuatro -- pacientes con queratosis y/o acantosis; tres de cuatro con atipia epitelial y cuatro de cinco con carcinoma, dos de los cua--

les. murieron posteriormente.

La sólo estimación de transformación linfocítica no muestra en verdad la capacidad de la respuesta linfocítica en el cáncer, pues hay muchas variaciones no controlables. En cambio, al obtener datos secuenciales y estandarizar una técnica, se pueden hacer comparaciones.

Un descenso en la población de linfocitos T responsables en los pacientes precancerosos sugiere que puede ocurrir alguna disfunción de los linfocitos T durante la transformación carcinomatosa y la subsecuente depresión en linfocitos T de pacientes con carcinoma podría deberse a la radioterapia o a la farmacoterapia.

Se han aplicado también pruebas de citotoxicidad al carcinoma bucal y han resultado positivas, lo mismo que en aquellos pacientes que muestran leucoplasia con evidencias de atipia epitelial.

3.- Concepto unificado de la patología de la leucoplasia y transformación carcinomatosa.

Todas las investigaciones inmunopatológicas de la leucoplasia han llevado al desarrollo de una hipótesis que propone que el desarrollo inicial de la leucoplasia y su subsecuen

La transformación a carcinoma es inducida por agentes microbianos y/o químicos. La fase inductiva atraviesa un prolongado período latente (años), durante el cual, la continua exposición a la infección crónica (*T. pallidum*, *C. albicans*), o infección viral latente, inicia la reacción epitelial local y reacciones inmunes locales y sistémicas. Los cambios epiteliales de queratosis, acantosis, atipia y carcinoma aparecen secuencialmente o en cualquier nivel. Todos estos factores se asocian con la adquisición de antígenos epiteliales alterados.

El inicio y desarrollo de cualquier grado de leucoplasia y carcinoma podría depender de respuestas celulares y modulaciones humorales. Una inmunodeficiencia celular podría jugar un papel en la candidiasis crónica, sífilis o infección viral y los efectos del tabaquismo durante las fases iniciales de la transformación carcinomatosa.

Parece ser que la atipia epitelial se encuentra asociada con el reforzamiento de las respuestas celulares al herpes. Estos cambios se relacionan con un aumento de infiltración linfocítica, células plasmáticas y monocitos en el sitio de localización de la patología. La iniciación de cambios neoplásicos es independiente de la presencia de hiperqueratosis.

CAPITULO V

TRASPLANTE DE TEJIDOS

A) BASES INMUNOLÓGICAS DEL RECHAZO DE INJERTOS.

Las razones que llevan al rechazo de injertos son resultado de diferencias genéticas entre donador y receptor. La confirmación de este hecho se basa en que individuos genéticamente iguales (gemelos idénticos), no rechazan injertos el uno del otro, mientras que, injertos efectuados entre miembros de la misma especie, pero genéticamente diferentes, al principio parecen ser funcionales, pero después de diez a catorce días son rechazados. Este rechazo se debe a la presencia de antígenos de histocompatibilidad en el tejido injertado y contra los cuales reaccionan las células T.

Los antígenos de histocompatibilidad (antígenos H), generalmente son glicoproteínas que se encuentran sobresaliendo de la membrana plasmática de todas las células. Existen muchos grupos de estos antígenos, cada uno codificado por un diferente locus en el genotipo. Los antígenos de histocompatibilidad son extremadamente polimórficos y dentro de una misma especie se pueden encontrar múltiples variantes en cada locus (alelos), lo cual, hace casi imposible que dos individuos posean los mismos antígenos H en todos los loci.

En cada especie estudiada uno de estos loci es "más fuerte" que el resto. Aquellos individuos que difieren en este locus mayor muestran tiempo de sobrevivencia de los injertos -- más corto, mientras que las diferencias en loci menos fuertes, o menores, permiten mayor tiempo de sobrevivencia. En el hombre, el locus más importante se conoce como H1-A, junto con los antígenos de histocompatibilidad relacionados con los grupos -- sanguíneos y el factor Rh.

Como en otras respuestas inmunes, la exposición previa a un tejido injertado produce una respuesta secundaria más acelerada a exposiciones subsecuentes del mismo y no de otro tejido. Esta memoria inmunológica, junto con la especificidad son pruebas irrefutables del papel de la respuesta inmunológica en los trasplantes.

B) CLASIFICACION DE LOS INJERTOS.

Según la relación que exista entre donador y receptor, los injertos se han clasificado de la siguiente manera:

- a) Autoinjertos.- El donador es el mismo individuo.
- b) Isoinjertos.- El donador es un individuo genéticamente idéntico al receptor.

c) Aloinjerto.- El donador es de la misma especie que el receptor, pero genéticamente diferente.

d) Xenoinjerto.- El donador es un individuo de especie diferente al receptor.

De acuerdo a la relación que exista entre la zona dadora y la zona receptora, se considera a los injertos como:

a) Injertos pediculados.- Son aquellos que permanecen unidos a la zona dadora por una base o pedículo. El injerto es transferido al sitio receptor mediante deslizamiento ---- (transposición), o por rotación sobre su base.

b) Injertos libres.- Se refiere a tejidos completamente eliminados de un lugar y transferidos a otro sin conservar conexión con la zona dadora.

Según las estructuras que abarcan, los injertos se clasifican en mucoperiósticos (de espesor total), que constan de epitelio superficial y tejido conectivo más el periostio del hueso subyacente. Un injerto mucoso (de espesor parcial), consta de epitelio y una capa fina de tejido conectivo subyacente.

C) EVENTOS MICROSCOPICOS Y CELULARES EN EL RECHAZO DE INJERTOS.

Las reacciones de rechazo de injertos se encuentran íntimamente asociadas con el fenómeno de hipersensibilidad retardada. Se observan reacciones similares de tipo celular en las áreas timo-dependientes y en los nódulos linfoides regionales y ambas respuestas se ven afectadas por timectomía en el recién nacido.

1.- Histología y fisiología.

Por lo regular, un autoinjerto de piel de ratón tarda doce días en cicatrizar. Para este tiempo, la nueva epidermis ha formado una cubierta continua sobre la dermis subyacente y se han desarrollado nuevos folículos pilosos; la vascularización y población celular es ya casi igual a la de la piel normal.

Durante la fase primaria del rechazo de un injerto, existe un periodo inicial de más o menos dos días, idéntico al del caso del autoinjerto, en donde se observa un infiltrado polimorfonuclear en el lecho del injerto.

Entre el tercero y noveno días, hay un aumento de infiltración de monocitos y linfocitos que se inicia principal-

mente alrededor de los vasos de la base dérmica del injerto y luego se extiende hasta la epidermis. No es frecuente observar células plasmáticas maduras, aunque algunas se presentan alrededor del séptimo día.

Entre el séptimo y octavos días se inicia una necrosis reconocible histológicamente y visible macroscópicamente -- después de dos días más; poco antes de esto es frecuente observar edema intracelular y células epidermoides.

En un animal previamente sensibilizado, el injerto no se vasculariza y por lo tanto, no ocurre infiltrado celular en el injerto, pero se observa una acumulación masiva de células a lo largo de la línea dérmica del injerto, pero en los tejidos del huésped. Es común observar histiocitos y células plasmáticas inmaduras.

Se ha utilizado el ejemplo de injerto de piel por ser el más usado experimentalmente por su técnica relativamente fácil y sus resultados fácilmente observables, aunque se supone que los mismos principios operan en la destrucción de otros tipos de injertos.

2.- El papel de los anticuerpos en el rechazo de injertos.

Los anticuerpos dirigidos en contra de los antígenos H del donador se encuentran al cuarto día después del trasplante y alcanzan su máximo nivel al mismo tiempo que se completa la destrucción del injerto.

Se ha logrado acelerar el rechazo de injertos de piel en roedores por medio de la inyección de antisuero en contra del injerto cerca del sitio de implantación del mismo. La presencia de anticuerpos séricos a linfocitos de un donador en receptores de aloinjertos renales, previo trasplante, da por resultado un rechazo acelerado o hiperagudo.

Existen tres tipos básicos de rechazo de injertos, dependiendo del tiempo que tardan en aparecer y de sus mecanismos. Estos pueden ser modificados por terapia inmunosupresiva y son: Hiperagudo, agudo y crónico.

El rechazo hiperagudo, por lo general, deriva de incompatibilidades sanguíneas por sensibilización previa del receptor con antígenos ambientales que llevan al desarrollo de anticuerpos que reaccionan cruzadamente con los antígenos H del donador. Estos anticuerpos, presentes en el suero al momento--

del trasplante, se adhieren al endotelio de los pequeños vasos del injerto. El complemento es fijado por estos complejos Ag-Ac y polimorfos se adhieren a la base del complejo. El endotelio es destruido por sustancias liberadas, ya por la activación del complemento, o por los leucocitos. Hay también adhesión plaquetaria y subsecuente trombosis intravascular que culmina con muerte del injerto. Este tipo de reacciones pueden ser evitadas asegurando la ausencia de anticuerpo en el suero del receptor en contra de antígenos del donador antes del trasplante.

El rechazo agudo puede ser prevenido por terapia inmunosupresiva o controlada durante cierto tiempo, inclusive años, dependiendo de la terapia, de la respuesta del huésped, grado de stress del paciente y desarrollo de tolerancia al injerto.

La lesión del rechazo agudo se caracteriza por infiltrados mononucleares, particularmente alrededor de vasos de pequeño y mediano calibre. La destrucción del injerto es llevada a cabo por células T sensibilizadas o por trombosis.

El rechazo crónico se observa en pacientes que reciben aloinjertos y que han estado sometidos a un prolongado tratamiento inmunosupresivo. Este tipo de reacción, parece es-

tar mediada por anticuerpos séricos por la vía de una reacción del tipo inmunocompleja con moderado infiltrado mononuclear.

D) METODOS UTILIZADOS PARA PROLONGAR LA SUPERVIVENCIA DE INJERTOS.

1.- Radiaciones.

Los cambios que se obtienen con dosis subletales -- (300-600 r.), incluyen desintegración masiva de linfocitos seguido de fagocitosis de los fragmentos. El tejido linfoide se regenera por completo después de unas semanas. Otros elementos linfoides como son los macrófagos y los corpúsculos de Hassall, células plasmáticas maduras e inmaduras parecen ser resistentes a las radiaciones.

Las dosis supraletales de radiación pueden ser seguidas por trasplante de células madres en el tejido hematopoyético, el cual, si es genéticamente idéntico, restaura el poder de la respuesta inmune. Cuando el trasplante no es genéticamente idéntico, el huésped es incapaz de rechazar este trasplante y las células inmunocompetentes en él pueden reaccionar en contra del huésped.

El hecho de que las dosis subletales permiten la --

recuperación de la respuesta inmunológica y por lo tanto, el po
der de destrucción del injerto y que las dosis supraletales pue
den resultar a la larga más dañinas para el huésped, convierten
a la radioterapia en un recurso pobre para terapia inmunosupre-
siva en los humanos.

2.- Antimetabolitos.

Los antimetabolitos actúan por inhibición de la sín
tesis de ácidos nucleicos o por interferencia en varios puntos-
de la cadena biosintética. La desventaja de este método es que
no presenta especificidad sobre el metabolismo celular.

3.- Suero antilinfocítico.

Se obtiene al inmunizar animales de diferentes espe
cies con linfocitos de otras especies que se encuentren bajo --
control. Se utiliza para inhibir las reacciones de rechazo in-
clusive de xenoinjertos, suprime las reacciones de la tuberculi
na en animales sensibilizados y en general, parece estar dirigi
do en contra de reacciones celulares o del tipo de hipersensibi
lidad retardada.

Las porciones del tejido linfoide afectadas por la-
acción del suero son las áreas timo-dependientes de los nódulos
linfáticos, con una disminución transitoria en la población de-

linfocitos periféricos. Parece ser que son los linfocitos T -- los más afectados y la producción de anticuerpos sólo se encuentra alterada cuando las células B requieren de la cooperación T, lo cual, puede suceder con determinados antígenos.

4.- Reforzamiento de la inmunidad.

Se ha visto que en algunos casos, altos niveles de anticuerpo sérico a un antígeno prolongan la permanencia de un injerto. Esto se ha logrado producir experimentalmente por inmunización activa de los receptores antes del trasplante con -- preparaciones no vivas obtenidas del donador. Estas preparaciones promueven el desarrollo de fuertes respuestas humorales, pero no de respuestas celulares efectivas.

5.- Tolerancia.

Esta puede ser inducida ya sea por contactos fetales con el antígeno o por administración de dosis muy altas o -- muy bajas de antígeno.

E) TEJIDOS PRIVILEGIADOS.

Un buen ejemplo de tejido privilegiado lo constituye el aloinjerto de cartílago. Al principio, se hipotetizó que

los condrocitos poseían poca cantidad de antígenos H en su superficie, pero se observó que suspensiones dispersas de condrocitos inyectadas en animales presensibilizados eran seguidas de una respuesta celular y destrucción del injerto, se producía rechazo a pesar de la rápida producción de matriz nueva, dando -- por resultado secuestros cartilagosos.

Este experimento demostró la presencia de una concentración inmunogénica en las membranas condrocíticas, por lo tanto, la prolongada supervivencia de aloinjertos de cartilago se atribuyó a que los condrocitos se encuentran aislados de las defensas del huésped por la matriz madura.

F) TRASPLANTE DE HUESO Y DIENTES.

1.- Requisitos del injerto ideal.

- a) De fácil adquisición y económico.
- b) Que pueda ser fácilmente almacenado durante periodos razonables de tiempo.
- c) Quirúrgicamente estéril.
- d) Que no provoque reacción en el huésped.

e) Que restaure forma y función.

f) Que provea los elementos para estimular el crecimiento y desarrollo de hueso nuevo. Esta condición no se aplica al caso de trasplante de dientes.

2.- Trasplante de Hueso.

Los injertos óseos ayudan a restaurar la estructura y función normales por diversos mecanismos.

Los elementos celulares presentes en el injerto pueden sobrevivir al trasplante y producir hueso nuevo por osteogénesis. También se ha demostrado que el hueso trasplantado induce la formación de hueso nuevo en el sitio de implantación (osteoinducción). Otro de los mecanismos que actúa, conocido como osteoconducción consiste en que el injerto óseo funciona como una matriz la cual respalda el crecimiento de hueso nuevo a partir de los tejidos del huésped.

Se ha visto que los aloinjertos congelados son menos inmunogénicos que los injertos frescos y que la liofilización es aún más eficiente para reducir la inmunogenicidad.

El hueso cortical tiende a ser menos inmunogénico, mientras que el hueso esponjoso, con o sin médula, aumenta las-

probabilidades de una respuesta por parte del huésped.

Los aloinjertos de hueso descalcificado son menos - inmunogénicos que los de hueso fresco, pero aún conservan su capacidad para estimular una respuesta.

Actualmente, los materiales de implante más comúnmente usados son hueso autógeno obtenido del maxilar del paciente y médula ósea de cadera, la cual, conserva su capacidad para diferenciarse en osteoblastos y combinada con hueso autógeno, parece enriquecer su potencial osteógeno.

3.- Trasplante de dientes.

El trasplante de dientes se divide en dos aspectos generales:

Trasplante de dientes desarrollados y trasplante de gérmenes dentales.

El trasplante de dientes completamente desarrollados involucra ruptura de conexiones vasculares y nerviosas. Ahora se sabe que dientes extraídos y reinsertados en el mismo alveolo, o inclusive en otro, quedan firmemente adheridos por regeneración del ligamento parodontal.

Aunque el esmalte y la dentina pueden considerarse-

como tejidos inertes inmunológicamente, la pulpa no puede ser-- considerada de éste modo, por lo que los alotrasplantes de dien tes invariablemente fallan, ya que los mecanismos de rechazo se dirigen hacia las estructuras pulpares y el alveolo no es un te jido privilegiado.

En el autotrasplante de gérmenes dentales se ha --- practicado el trasplante de gérmenes de terceros molares al sitio del primer molar, y por éste método se han obtenido numerosos éxitos, principalmente en pacientes adolescentes.

Los factores que conducen al fracaso de dientes --- trasplantados pueden ser resumidos de la siguiente manera:

a) Absorción radicular.- Es la complicación más -- común. Inicialmente se detecta en las radiografías como una ra diolucidez a nivel del ápice. La absorción progresa en perio-- dos que van desde dos meses hasta varios años; no se asocia ni con dolor ni con movilidad marcada. Se considera que para evi-- tar la absorción de dientes trasplantados, deberá conservarse, hasta donde sea posible, la integridad del ligamento parodontal y evitar que el diente permanezca fuera de la cavidad bucal por mucho tiempo.

b) Anquilosis.- Es también un problema común a to

dos los trasplantes y se cree que es resultado del daño que se produce al ligamento parodontal. Por lo general, durante los procesos de reparación y regeneración se produce un tejido del tipo osteocemento u osteodentinario que tiende a unirse al hueso alveolar en los espacios dejados por la absorción, dando por resultado la obliteración del espacio del ligamento parodontal.

c) Inmunogenicidad.- Este factor puede ser disminuido por medio de un adecuado almacenamiento, pues se ha visto que los dientes almacenados pierden su poder inmunogénico, comparados con los dientes trasplantados directamente. Asimismo, es importante cotejar el grupo sanguíneo del donador con el del receptor y efectuar una adecuada preparación quirúrgica del alveolo.

Como se podrá observar, la absorción radicular es el problema más grave que se afronta en el trasplante de dientes. Se ha propuesto el siguiente mecanismo para explicar este problema:

a) La subsiguiente inflamación perirradicular que se observa después de un implante, se asocia con desmineralización y liberación gradual de proteínas de la matriz cementaria.

b) Algunas de estas glicoproteínas estimulan al sis

tema inmune, el cual, al principio da una respuesta de baja intensidad, ya sea debido a la poca concentración de antígeno o por que éstos sean débiles inmunológicamente.

c) Los anticuerpos o las células sensibilizadas se combinan con los antígenos a nivel de la raíz expuesta por la desmineralización dando por resultado aún más desmineralización y solubilización de la matriz por activación de los componentes del complemento y de productos celulares.

d) La continua desmineralización libera más cantidades de antígeno, provocándose un círculo vicioso que causa la entera absorción radicular.

CAPITULO VII**ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA ENFERMEDAD PARODONTAL**

A) ASPECTOS NORMALES DEL PARODONTO.

El parodonto está formado por cuatro tejidos conectivos:

Dos mineralizados, el cemento y el hueso alveolar y dos tejidos conectivos suaves que son el ligamento parodontal y la lámina propia de la encía. Estos, a su vez, están cubiertos por epitelio que posee diferentes características según la zona que cubre.

El cemento es el tejido calcificado de origen mesenquimatoso que se interpone entre el ligamento parodontal y la dentina de la porción radicular de los dientes, funcionando como medio de unión y soporte. Hay dos tipos de cemento, el acelular o primario que cubre la mitad coronal de las raíces y el celular que cubre la mitad apical. Las porciones de las fibras parodontales que quedan atrapadas en el cemento se conocen como fibras de Sharpey y éstas son más numerosas en la porción correspondiente al cemento acelular.

El proceso alveolar es el hueso que forma y sostiene los alveolos dentarios. Se compone de la pared interna del alveolo, de hueso delgado compacto denominado hueso alveolar --

propinamente dicho (lámina cribiforme), el hueso de sostén que consiste en trabéculas reticulares (hueso esponjoso) y las tablas vestibular y palatina de hueso compacto. El tabique interdentario consta de hueso de sostén encerrado en un borde compacto.

Las fibras del ligamento parodontal que anclan al diente en el alveolo están incluidas a una distancia considerable dentro del hueso alveolar, donde se les denomina fibras de Sharpey.

El ligamento parodontal es la estructura de tejido conectivo que ocupa el espacio parodontal y proporciona continuidad entre el cemento y el hueso alveolar, y es la fuente principal de las células responsables de los mecanismos homeostáticos en el parodonto. El ligamento parodontal y la lámina propia de la encía son continuos a nivel de la cresta alveolar.

Los elementos celulares del ligamento parodontal son:

Restos epiteliales de Malassez, fibroblastos, células endoteliales, cementoblastos, osteoblastos y macrófagos.

El tejido gingival es la porción de la mucosa oral que rodea los cuellos de los dientes y cubre los procesos alveolares.

lares. Clínicamente e histológicamente el tejido gingival se considera dividido en tres porciones:

Encía libre o marginal, encía insertada y papila interdientaria.

La encía libre rodea los cuellos de los dientes a modo de collar y se halla demarcada de la encía insertada por una depresión lineal poco profunda, el surco marginal. Este, por lo general, es de un ancho algo mayor que un milímetro, forma la pared blanda del surco gingival y puede ser separado de la superficie dentaria mediante una sonda roma.

El intersticio gingival es una hendidura en forma de V alrededor del diente, limitado por la superficie dentaria y el epitelio que tapiza el margen libre de la encía y unida en su base al diente por la adherencia epitelial.

En continuación con la encía libre, se encuentra la encía insertada, firme, resilente y estrechamente unida al hueso alveolar subyacente. Esta porción de la encía cubre el aspecto vestibular de los maxilares hasta encontrar la mucosa alveolar, de la cual se halla separada por la línea mucogingival. En la porción lingual, se continúa imperceptiblemente con la mucosa palatina y lingual respectivamente.

Es característico de la encía insertada un puntillito que le da aspecto de cáscara de naranja y el cual se debe a la proyección interpapilar entre el tejido conectivo y el epitelio.

La encía interdentaria es la estructura piramidal que se encuentra ocupando el espacio interproximal de los dientes. Consta de una papila vestibular y otra lingual, ambas unidas por una depresión que recibe el nombre de col.

La adherencia epitelial es una banda a modo de collar, de epitelio escamoso estratificado, que se une al esmalte del diente por medio de hemidesmosomas.

El tejido conectivo de la encía es conocido como lámina propia. Es dénsamente colágeno, con pocas fibras elásticas y se divide en dos capas. La primera es la llamada capa papilar, que es subyacente al epitelio y está formada por la parte del tejido conectivo que se interdigita con las papilas epiteliales. La otra capa es la reticular, que es contigua al periostio del hueso alveolar.

El líquido crevicular, contenido dentro del surco gingival, contiene un líquido que se filtra dentro de él desde el tejido conectivo gingival a través de la delgada pared del -

Intersticio. Sus funciones son:

- a) Limpiar el material del intersticio.
- b) Contiene proteínas plasmáticas adhesivas que pueden mejorar la adhesión de la adherencia epitelial al diente.
- c) Posee propiedades antimicrobianas.
- d) Puede ejercer actividad de anticuerpo en defensa de la encía.
- e) También sirve de medio para la proliferación bacteriana y contribuye a la formación de la placa dental y cálculos.

El líquido gingival se produce en pequeñas cantidades en los surcos de la encía normal, indicando que es un producto de filtración fisiológico de los vasos sanguíneos, modificado a medida que se filtra a través del epitelio del surco. Sin embargo, prevalece la opinión de que el líquido gingival es un exudado inflamatorio.

La composición del fluido crevicular es similar a la del suero sanguíneo, excepto en la proporción de sus componentes. Contiene electrolitos (K^+ , Na^+ , Ca^{++}), aminoácidos, -- proteínas plasmáticas, factores fibrolíticos, Ig G, Ig A, Ig M,

albúmina, lisosina, fibrinógeno y fosfatasa ácida. También se encuentran microorganismos, células epiteliales descaamadas y -- leucocitos.

B) NATURALEZA DE LA ENFERMEDAD PARODONTAL.

Enfermedad parodontal es el término comúnmente usado para describir aquellas condiciones que afectan a las estructuras de soporte y sostén del diente y que, cuando no se detiene su avance, llevan a la pérdida de los dientes. Por lo general, su evolución es lenta y se ve influenciada por factores sistémicos, hormonales y locales.

La enfermedad parodontal se presenta en individuos de cualquier edad, pero la prevalencia y severidad de ésta aumentan con la edad. Esto no quiere decir que la edad sea causa de la enfermedad, sino que refleja la acumulación de una serie de factores propios del envejecimiento como son cambios regresivos y atróficos y mayor tendencia a la acumulación de placa bacteriana y cálculos.

Dentro de la etiología multifactorial de la enfermedad parodontal, un aspecto de relevante importancia es la condición de higiene oral. No hay duda de que la presencia de placa

bacteriana agrava o propicia la aparición de enfermedad paradontal. De aquí, es consecuencia lógica considerar el papel de la flora bacteriana dentro de su etiología; además, las condiciones orales son tales, que los microorganismos se ven inevitablemente involucrados en su desarrollo.

Independientemente de estos posibles factores etiológicos, en los últimos años se ha dado gran importancia al papel de la respuesta inmune en la etiología de la enfermedad paradontal.

La existencia del componente inflamatoria en la enfermedad paradontal es bien conocida, la evidencia, es la presencia en los tejidos paradontales de un denso infiltrado inflamatorio compuesto principalmente por células plasmáticas, linfoblastos y células linfocíticas. El proceso inflamatorio en su intento de confinar y neutralizar el material extraño puede --- ejercer un efecto nocivo sobre los tejidos del huésped. Es así que, cualquier circunstancia que de lugar a un proceso inflamatorio, repercute en daño al parodonto.

Los primeros indicios de inflamación se pueden observar a los dos o cuatro días de acumulación de placa bacteriana con las siguientes características:

a) Vasodilatación.

b) Adherencia de leucocitos en la superficie interna de los vasos sanguíneos.

c) Polimorfos en los tejidos conectivos extravasculares.

d) Acumulación de leucocitos en la adherencia epitelial.

e) Aumento de migración de neutrófilos a la cavidad bucal vía la adherencia epitelial y el intersticio.

f) Edema.

g) Alteraciones en las fibras colágenas perivasculares, resultando en pérdida de colágena.

h) Todos los factores anteriores localizados en la región del surco gingival.

Entre los cuatro y siete días se observa:

a) Infiltrado de formas monocíticas, la mayoría pequeños linfocitos en la base del intersticio gingival.

b) Aumenta la infiltración leucocítica a nivel de -

la adherencia epitelial.

c) Vasodilatación persistente.

d) Alteraciones en fibroblastos y fibras colágenas.

Entre las dos y cuatro semanas se observa:

a) Infiltrado confinado al tejido conectivo adyacen
te al epitelio crevicular.

b) 1.- Células plasmáticas, linfocitos, macrófagos
y fibroblastos.

2.- Células plasmáticas (maduras e inmaduras),
confinadas a los tejidos gingivales.

3.- Pocos neutrófilos.

c) Inmunoglobulina extravascular en los tejidos co-
nectivos y en la adherencia epitelial.

d) Migración apical de la adherencia epitelial.

Es evidente que la carga antigénica en la superfi--
cie parodontal es muy grande, tanto en variedad como en volumen,
esto es lo que ha llevado a pensar que los productos derivados
de la placa bacteriana son los responsables del daño parodontal,
sea por la acción de las endotoxinas bacterianas, o bien, por -

la exposición repetida a los antígenos de la placa que propiamente el desarrollo de una reacción del tipo de la reacción de Arthus, es decir, la formación de complejos Ag-Ac da lugar a inflamación persistente.

La inmunoglobulina secretoria puede causar también efectos dañinos al formar agregados bacterianos, pero más que nada, la destrucción parodontal pudiera ser una manifestación de hipersensibilidad retardada en la cual los macrófagos sean los responsables de la disolución de los elementos del tejido conectivo.

Es bien sabido que las bacterias no penetran en los tejidos gingivales, sino que sus productos son capaces de atravesar la barrera epitelial, probablemente por endocitosis, transporte activo o difusión. En el parodonto, las áreas que facilitan la difusión se encuentran en los espacios intercelulares de las células epiteliales. La adherencia epitelial es bastante permeable y parece ser que es por aquí por donde se filtra el líquido crevicular. Es muy probable que se la adherencia epitelial la vía de penetración de las macromoléculas.

En la placa se pueden encontrar una gran variedad de sustancias (enzimas, toxinas), capaces de provocar daño directo al epitelio. Este daño inicial lleva a un estado de per-

neabilidad aumentada que facilita la instalación del proceso inflamatorio, aumentando aún más la permeabilidad.

1.- Células inmunocompetentes en el tejido gingival.

Parece ser que el tejido gingival de pacientes con lesiones parodontales establecidas está infiltrado de una proporción considerable de células B ricas en contenido de inmunoglobulina, principalmente Ig G, y menor cantidad de Ig A e Ig M, siguiendo un patrón similar al de las respuestas secundarias sistémicas.

Los linfocitos de pacientes con gingivitis moderada parecen no contener inmunoglobulina detectable en sus superficies y se observan pocas células plasmáticas, mientras que en las biopsias obtenidas de pacientes con parodontitis, los linfocitos mostraban una apreciable cantidad de Ig G y células plasmáticas que contienen en su interior Ig G principalmente.

Debe hacerse notar que mientras que el contenido principal en sangre periférica es de células T, las células que predominan en la lesión parodontal establecida son del tipo B.

2.- Potencial destructivo de la respuesta inmune.

Se sabe que la respuesta inmune constituye un mecanismo defensivo, pero es posible que ésta posea también un potencial destructivo en contra de los tejidos parodontales.

En la tabla 1, se encuentran resumidos tanto los potenciales protectores, como los potenciales destructivos de cada uno de los factores inmunes.

3.- Papel de la Ig AS en la enfermedad parodontal.

Los niveles de Ig As en la saliva de sujetos con enfermedad parodontal es mayor comparada con los niveles de sujetos normales. Lo mismo, los niveles de Ig G e Ig M, también aumentan. El aumento en estos niveles puede ser atribuido a las aportaciones del líquido crevicular.

La Ig A posee propiedades de anticuerpo bloqueador, actividad antibacteriana y es muy resistente a la proteólisis, lo cual es indicio de que pudiera intervenir en la formación de la placa dental. Así, el anticuerpo secretorio reduce la carga antigénica y la subsecuente sensibilización de las células T y B.

FACTOR	MECANISMO PROTECTOR	MECANISMO DESTRUCTOR
Ig AS	Aspectos bloqueadores	?
Ig A	?	?
Ig G	Opsonización Fijación de complemento Fagocitosis-interferencia en la penetración antigénica	Liberación de lisozimas Anafilatoxina, histamina quimiotaxis Complejos inmunes
Ig M	Respuesta temprana Fijación de complemento	Fijación de complemento
Ig E	?	Degranulación de mastocitos, liberación de histamina
Complemento	Opsonización bactericida quimiotaxis (neutrófilos)	Lisis celular Quimiotaxis-lisozimas. Anafilatoxina Resorción ósea complemento-mediada
Neutrófilos	Fagocitosis y muerte	Liberación de lisozimas y enzimas hidrolíticas
Macrófagos	Fagocitosis y muerte intracelular	Liberación de lisozimas y enzimas hidrolíticas y producción de colagenasa
Linfocitos	Muerte directa. FIM	FIM (linfoquinas) FAO Linfotoxina

C) LOS MECANISMOS INMUNOPATOLÓGICOS.

Se supone que ciertos microorganismos inmunes interviene en el cuadro de la enfermedad parodontal, principalmente por medio de respuestas de hipersensibilidad retardada, manifestaciones alérgicas y anafilácticas e hipersensibilidad complej^o mediada.

Ultimamente se ha dado especial importancia a la inmunidad celular (hipersensibilidad retardada), sobre la base de que bacterias de la flora bucal y placa dental inducen la -- transformación de linfocitos de sangre periférica humana en los cultivos. Este poder de transformación indica una sensibilización previa, pues en aquellos pacientes que no se observan signos de enfermedad parodontal, no existe poder blastogénico de -- sus linfocitos. Además, se ha visto que los linfocitos sensibi -- lizados poseen la capacidad de generar factores solubles tal co -- mo son las linfoquinas, que pueden ser responsables de algunos -- de los mecanismos patogénicos y destructivos de la enfermedad -- parodontal. Algunas de las linfoquinas presentes en la enferme -- dad parodontal humana son la linfotoxina, el factor de inhibi -- ción macrofágica, el factor de actividad osteoclastica y un fac -- tor que estimula la producción de colagenasa por los macrófagos.

A la linfotoxina se atribuye el poder de destrucción de algunos de los componentes fibroblásticos del tejido conectivo. Parte del daño que se produce al epitelio crevicular y a la membrana parodontal se atribuye a la citotoxicidad linfocítica.

Con respecto al factor inhibidor de migración macrofágica, éste es responsable del infiltrado macrofágico observado en las reacciones de hipersensibilidad retardada y de la hiperactividad que éstos presentan en contra de antígenos extraños. Así, las reacciones de hipersensibilidad retardada involucran poca cantidad de linfocitos específicos activados, comparado con el número de macrófagos no específicos, pero ambos elementos son necesarios.

A pesar del poder destructivo de los macrófagos, algunos agentes tal como la micobacteria, requieren para su neutralización de macrófagos activados que contienen niveles elevados de lisozimas y son más fagocíticos, por lo que su actividad bactericida es mayor. Así, la producción del factor inhibidor por los linfocitos parece ser tanto protector como destructivo. Posiblemente estos mecanismos se presentan en diferentes estadios de la enfermedad parodontal.

Los macrófagos parecen tener diversas funciones en-

El desarrollo del fenómeno inmune, aparentemente son necesarios para la proliferación de linfocitos estimulados antigénicamente y para la producción de algunos mediadores derivados de los linfocitos, aunque no se sabe cuando, o como, un determinado tipo-linfocítico recibe ayuda de los macrófagos.

Se supone que las células T y B requieren de diferentes estímulos para su activación y para poder recibir cooperación de los macrófagos. Los estimulantes de las células B -- (que también inician síntesis de linfoquinas) y antígenos, pueden activar directamente a las células B en ausencia de macrófagos, mientras que las células T requieren de su cooperación para producir linfoquinas y proliferar en respuesta a los antígenos específicos.

A su vez, los macrófagos contienen enzimas proteolíticas, al ser estimulados por los linfocitos liberan estas enzimas que incluyen hidrolasa ácida, beta glucoronidasa, beta galactolasa, beta n-acetilglucosaminidasa y fosfatasa ácida, las cuales, causan alteraciones tisulares propias de las reacciones de hipersensibilidad retardada. También los macrófagos activados por endotoxinas producen colagenasa y lo mismo sucede cuando son activados por células linfoideas activadas por mitógenos o antígenos, es decir, producen linfoquinas.

Es posible también que los linfocitos activados produzcan un factor quimiotáctico que atrae a los macrófagos al sitio de la inflamación, en donde son detenidos por el FIM y activados, siendo entonces responsables de la destrucción de tejido conectivo que se observa en la enfermedad parodontal.

Otro componente importante de la enfermedad parodontal es la pérdida ósea. Horton y colaboradores detectaron la presencia de una linfoquina soluble a la que llamaron factor de activación osteoclástica, la cual, en cultivos orgánicos, induce la absorción de hueso fetal. Este factor es posiblemente un producto de la interacción linfocitos-macrófagos y su existencia da pruebas de como las reacciones inmunológicas se encuentran involucradas en la pérdida ósea que acompaña a la enfermedad parodontal.

Todos estos estudios nos hacen preguntarnos como es que los tejidos parodontales resisten este potencial inmunopatológico. Pues bien, la respuesta reside en los mecanismos homeostáticos del huésped, los cuales, controlan la inmunidad celular. Se supone que el plasma o el suero de los pacientes que sufren enfermedad parodontal severa contiene un factor inhibidor que suprime la respuesta linfocítica a los antígenos. Probablemente son anticuerpos bloqueadores que compiten con los re

ceptores de la superficie linfocítica.

En resumen, los productos microbianos pueden penetrar el tejido gingival si hay degeneración o separación a nivel del epitelio crevicular causada por enzimas proteolíticas presentes en la placa bacteriana, aumenta la penetración antigénica a través de los canales linfáticos del tejido gingival, resultando la sensibilización inicial del huésped. La continua penetración de antígenos da lugar a un infiltrado mononuclear. Una parte de estas células, que ha sido previamente sensibilizada, responde al antígeno y produce linfoquinas.

En las lesiones crónicas o establecidas hay células ricas en Ig G, y en menor cantidad Ig A, Ig M e Ig E. El anticuerpo sintetizado y segregado por estas células podría estar involucrado en las reacciones anafilácticas, citotóxicas o de hipersensibilidad. Recientes estudios sugieren que las células B también pueden producir linfoquinas, y, por lo tanto, intervenir en la destrucción celular.

En conclusión, los agentes microbianos presentes en la placa son los causantes iniciales de enfermedad paradontal por medio de la penetración de sus productos. Las lesiones inflamatorias caracterizan la respuesta del tejido gingival; en estas lesiones son características las células linfoides, a me-

dida que la enfermedad avanza, aumenta el número de células ---
plasmáticas. En la lesión parodontal establecida predominan --
las células B, las cuales, actúan para controlar el daño provo-
cado por las respuestas inmunes celulares.

CONCLUSIONES.

Con la aparición de los antibióticos y antibacterianos, se abrió, a los ojos de los investigadores, un campo nuevo que prometía el alivio de todos aquellos males que aquejaban y aquejan a la humanidad, siendo relegados los estudios sobre inmunología. Pero, poco tiempo después, la aparición de cepas -- bacterianas resistentes reveló que los antibióticos tan sólo -- constitúan un método de control, no permanente, y sí peligroso por el potencial mutante de las diferentes cepas bacterianas.

Fue entonces que el uso de los antibióticos se vió controlado y relegado, al mismo tiempo que el descubrimiento de nuevos mecanismos inmunológicos hizo comprender a los investigadores que el hombre cuenta con sus propios mecanismos defensivos, que bien, si no invencibles, sí a un mismo nivel biológico. Esto, aunado a la iniciación de la época de los trasplantes de órganos y el descubrimiento de la relación cáncer-Inmunología, han permitido realizar importantes avances sobre el tema.

El objeto del presente trabajo ha sido dar una descripción general de los mecanismos inmunológicos que operan en el organismo humano, y su posible aplicación clínica en el cam-

po de la Odontología, pues, el aparato estomatognático, como --
parte integrante del organismo humano, coloca al odontólogo en
una posición tal, que le obliga a contar con las bases científicas
necesarias para lograr un buen diagnóstico y poder así, llegar
al paciente a un estado de salud integral.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- BASU M. K., et al, Salivary Ig G and Ig A Before and After Periodontal Therapy. A Preliminary Report. Journal of Periodontal Research, 11 (4). Julio, 1976.
- 2.- BEESON B. PAUL, MCDERMOTT WALSH, Tratado de Medicina Interna de Cecil-Loeb, traducido al español por el Dr. Alberto Folch y Pi. 13a. Ed., 2a. reimpression. Editorial Interamericana, S. A. México, 1973.
- 3.- BROWN A. BARBARA, Hematology: Principles and Procedures. Lea & Febiger. Philadelphia, s/a.
- 4.- BYRD LAMAR, FORREST STEPHEN, MCDONALD RALPH, GOLDMAN ---- HENRY, EDITORS, Current Therapy in Dentistry, Vol. III. C. V. Mosby Co. Saint Louis, 1968.
- 5.- CAPUCCINO C. CARLETON, MELLER M. SAMUEL, SHAW H. JAMES, SWENEY A. EDWARD, Textbook of Oral Biology. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1978.
- 6.- COHEN BERTRAM, KRAMER R. H. IVOR, Scientific Foundations of Dentistry. Year Medical Publishers Inc. ---- Great Britain, 1976
- 7.- FORD P. M, MACLEAN D., Lecture Notes on Clinical Medicine and Surgery for Dental Students. Blackwell ---- Scientific Publications. Great Britain, 1972
- 8.- GLICKMAN IRVING, Periodontología Clínica, traducido al español por Marina Beatriz González de Grandi. --- 4a. Ed., 2a. reimpression. Editorial Interamericana, S. A. México, 1976.

- 9.- **HEM W. ARTHUR**, Tratado de Histología, traducido al español por el Dr. Alberto Folch y Pi. 6a. Ed. Editorial Interamericana, S. A. México, 1975.
- 10.- **NOAG PHILIP, PANLAK ELIZABETH**, Essentials of Periodontics. C. V. Mosby Co. Saint Louis, 1976.
- 11.- **LEHNER T.** Immunological Aspects of Dental Caries and Periodontal Disease. British Medical Bulletin, -- 31 (2). Mayo, 1973.
- 12.- **LEVY BARNET, SHAPER WILLIAM**, A Textbook of Oral Pathology. 2a. Ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1973.
- 13.- **ROBBINS L. STANLEY**, Tratado de Patología, traducido al español por el Dr. Homero Vela Treviño. 3a. Ed., 1a. reimpresión. Editorial Interamericana, S. A. México, 1970
- 14.- **ROJAS M. WILLIAM**, Inmunología, 2a. Ed. Editorial Colina. Medellín, Colombia, 1974.
- 15.- **RUDY BERNARDO**, Conceptos Generales sobre Inmunología. Revista de la Facultad de Medicina, Vol. XII, (1). Enero-febrero de 1969.