



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I: ASMA.

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

MAYARI CORDERO ARROYO

**TUTOR: CD. DANIEL QUEZADA RIVERA
ASESORA: CD. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL**

MÉXICO, D.F.

2008



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.

A mis papas:

MARÍA O. ARROYO MARTÍNEZ
JESÚS ESPINOSA ESPINOSA

A mis hermanos:

ANGELICA CORDERO ARROYO
LUIS A. CORDERO ARROYO
JESÚS R. ESPINOSA ARROYO

A ellos mi familia que siempre me apoyaron, que siempre estuvieron conmigo en este largo camino, por su confianza, lealtad, amor, comprensión, por sus buenos ejemplos, y su gran corazón. A mi mamá que es una persona muy especial, que siempre ha luchado por nosotros, gracias a toda mi familia por ser parte de este gran triunfo.....MIL GRACIAS.

A mi esposo y a mi hijo:

A ALBERTO GUERRERO GALÁN por estar conmigo en estos últimos años, que me ha dado su apoyo, amor y sobre todo que ya es parte de mi vida, gracias. A mi hijo ALBERTO GUERRERO CORDERO y al nuevo ser que viene en camino.

A mis abuelitos Sira Martínez y Agustín Arroyo, María Espinosa y Manuel Espinosa.

A mis suegros que estuvieron conmigo en estos tres años: Jesús Guerrero Campos y Marcela Galán Vega, gracias.

A mis amigos que en el transcurso de este camino me han dado la dicha de compartir el deseo de superación.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme ser parte de ella, ser orgullosamente una universitaria.

A la facultad de odontología por abrirme la puertas hacia un mejor futuro.

A mis profesores de quienes recibí las bases y conocimiento, para un buen desarrollo en el campo laboral, y muy en especial al C.D DANIEL QUEZADA RIVERA y a la C.D LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL quienes fueron parte de este ciclo.

Í N D I C E

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNE.....	7
▪ Mecanismos de defensa.....	10
▪ Respuesta Inmune Humoral.....	18
▪ Anticuerpos (estructura).....	19
▪ Tipos y características.....	20
▪ Excesos de la inmunidad.....	26
3. ASMA.....	37
▪ Definición.....	37
▪ Etiopatogenia.....	38
▪ Fisiopatología.....	39
▪ Diagnóstico y cuadro clínico.....	41
▪ Exámenes de laboratorio y gabinete.....	43
▪ Tratamiento.....	43
4. CONCLUSIONES.....	45
5. GLOSARIO.....	46
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

Í N D I C E D E F I G U R A S

FIGURA 1. Todas las células del sistema inmune provienen de células hematopoyéticas pluripotenciales. NK (natural Killer): linfocito citolítico natural, linfocitos B que también son células presentadoras de antígenos.

FIGURA 2. Múltiples tejidos, células y moléculas intervienen de manera coordinada en la respuesta inmune. Nótese que la inmunidad innata es mucho más efectiva cuando actúa en colaboración con la adaptativa

FIGURA 3. . El sistema de complemento. Activación por la vía clásica y alternativa. MBL: Lectina que se une a la manosa; MASP: serinoproteasa asociada a MBL.

FIGURA 4. Reconocimiento, activación y efectos de la inmunidad celular innata y adaptativa

FIGURA 5. La respuesta inmune humoral está mediada por moléculas de anticuerpo que son secretadas por células plasmáticas. Cada isotipo se especializa en ciertas funciones.

FIGURA 6. A) Estructura primaria de una inmunoglobulina, B) La digestión con ciertas proteasas rompe las Igs en dos fragmentos, C) Estructura de los dominios de una Ig.

FIGURA 7. Isotipos de las inmunoglobulinas. En la parte superior se muestra la estructura de los diferentes isotipos de Igs. En la tabla inferior se muestran las características de los diferentes isotipos de inmunoglobulinas y sus funciones. C: Activación del complemento. N: Neutralización de patógenos. FcR: Unión a receptores de Fc que inducen endocitosis (en fagocitosis) y exocitosis (en NK, mastocitos o eosinófilos).

FIGURA 8. A) Estructura pentamérica de la IgM humana. B) Estructura dimérica de la IgA secretora humana, típica de mucosas.

FIGURA 9. La destrucción innata de patógenos pequeños (bacterias) o grandes (parásitos) implica a células distintas. La inflamación ayuda a reclutar a otras células y moléculas.

FIGURA 10. Los anticuerpos hacen más manejables a los antígenos y a los patógenos. En este ejemplo un patógeno (virus) va a ser fagocitado por un macrófago cuyos FcR han sido entrecruzados.

FIGURA 11. Ejemplos de enfermedades causadas por reacciones de hipersensibilidad frente a distintas categorías de antígenos, que se indican entre paréntesis.

FIGURA 12. Ejemplo de hipersensibilidad tipo IV; dermatitis por contacto.

FIGURA 13. Subtipos de linfocitos y sus funciones biológicas. Los signos positivos intracelulares representan activación.

FIGURA 14. Subtipos de linfocitos y sus funciones biológicas. Los signos positivos intracelulares representan activación.

FIGURA 14. Presentamos un paciente con Angioedema idiopático, un caso representativo de la odontología; ejemplo de hipersensibilidad tipo I.

FIGURA 15. Quimiocinas implicadas en los procesos inflamatorios generados durante las alergias de tipo I. Las quimiocinas participan en el reclutamiento y favorecen la degranulación de los eosinófilos, uno de los principales responsables del daño que se produce durante la reacción tardía.

1. INTRODUCCIÓN

Comenzaremos con la descripción de generalidades del sistema inmune, donde es importante mencionar que el cuerpo humano día a día se ha desarrollado para combatir infecciones causadas por agentes patógenos, y su función se ve reflejada en el gran número de infecciones persistentes que padecen los individuos con inmunodeficiencias ya sea que las heredaron o las adquirieron durante su vida.

Después mencionamos la hipersensibilidad tipo I, también llamada hipersensibilidad inmediata, alergia atópica o simplemente atopia (que significa reacción anómala o fuera de lugar). El organismo reacciona frente a alérgenos solubles, mediante una respuesta de la IgE. Este tipo de reacción es prácticamente inmediata, desarrollándose la respuesta en segundos o minutos.

Pero también existe una gran proporción de individuos que elaboran una respuesta inmune frente a sustancias inofensivas para el organismo. Este tipo de respuestas ante sustancias extrañas no infecciosas pueden producir una patología clínica que se conoce como reacción alérgica, reacción de hipersensibilidad o simplemente alergia.

Un ejemplo muy importante es el asma alérgico que es causada si el alérgeno penetra hasta las vías respiratorias inferiores. La contracción del músculo liso y la secreción exagerada de moco en las cavidades bronquiales puede llegar a poner en dificultad la respiración; teniendo como consecuencia un asma crónico que reaccione ante agentes inespecíficos (el frío, la polución, el ejercicio, etc.), que perpetúan la reacción inflamatoria incluso en ausencia de una reexposición al alérgeno,

2. GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune se ha desarrollado en el cuerpo humano para combatir las infecciones causadas por virus, bacterias, hongos, etc. Estos patógenos pueden ser responsables de infecciones **intracelulares** o **extracelulares**, para las cuales la respuesta inmune debe ser diferente. De hecho, el sistema inmune ha generado una variedad de respuestas apropiadas para combatir cada tipo de patógeno de forma eficaz, al mismo tiempo que mantiene la tolerancia a los componentes del propio organismo.

La principal prueba de la función del sistema inmune (combatir la infección) se ve reflejada en el gran número de infecciones persistentes que sufren los individuos que padecen alguna de las inmunodeficiencias, ya sea heredadas o adquiridas, y que afectan a algún componente de la respuesta inmune. Para eliminar un patógeno que haya establecido una infección (atravesando las barreras físicas) lo primero que debe de hacer el sistema inmune es reconocerlo como tal y seguidamente desarrollar una respuesta adecuada para destruirlo. Para ello el sistema inmune ha desarrollado dos tipos de mecanismos, **innatos y adaptativos**, cuya diferencia principal reside en las estructuras de reconocimiento de los patógenos, ya que los mecanismos efectores de destrucción son esencialmente similares.

En la respuesta inmune participan múltiples tejidos, células y moléculas de manera coordinada. Para poder eliminar totalmente algunos patógenos es necesaria la participación integrada de todos los componentes del sistema inmune. Existen diversas células inmunes aunque todas ellas se desarrollan en la médula ósea a partir de las células hematopoyéticas pluripotenciales que se diferencian a través de las líneas principales:

1. El linaje mieloide, que produce fagocitos, mastocitos, eritrocitos y plaquetas;
2. El linfoide, que produce linfocitos T, B y NK. Aunque las células sanguíneas son las responsables de la respuesta inmune, necesitan de la cooperación de otras células del organismo, como, por ejemplo, las células

endoteliales de los vasos sanguíneos (que expresan moléculas llamadas de adhesión) que participan en el tráfico leucocitario entre sangre y tejidos. (fig.1)

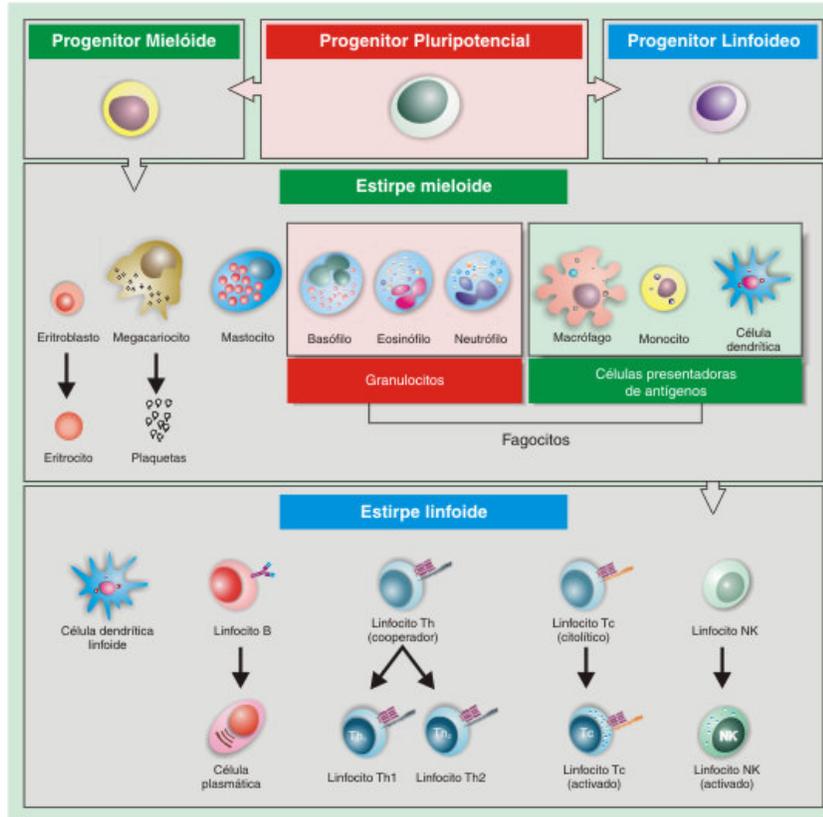


Fig.1. Todas las células del sistema inmune provienen de células hematopoyéticas pluripotenciales. NK (natural Killer): linfocito citolítico natural, linfocitos B que también son células presentadoras de antígenos.

Debido a la gran variabilidad de linfocitos diferentes y a que los patógenos pueden penetrar en nuestro organismo por múltiples sitios, la posibilidad de que el antígeno y su linfocito específico se encuentren dentro de nuestro organismo sería en principio muy remota y pequeña. En realidad la respuesta inmune adaptativa no se realiza en cualquier parte, sino en unos órganos o tejidos específicos denominados linfoides. Existen dos tipos de órganos linfoides:

- a. Primarios (médula ósea y timo), donde los linfocitos adquieren la capacidad de reconocer antígenos a través del BCR y TCR.

b. Secundarios (bazo, ganglio linfático, y el tejido linfoide asociado a mucosas o MALT), donde los linfocitos (que migraron desde los órganos linfoides primarios) reconocen los antígenos y se fragua la respuesta inmune. La médula ósea es simultáneamente órgano primario y secundario, ya que es donde tiene lugar la producción de anticuerpos.(Fig.2)

Inmunidad innata		Inmunidad adaptativa (semanas)	
Inmediata (sg)		Inducida (horas/días)	
Moléculas	Complemento Lisozima	Citocinas Mediadores de la inflamación Proteínas de fase aguda (SAP, CRP, MBL, LBP) Interferones Defensinas	Citocinas Anticuerpos Citolisinas Moléculas HLA
Células	Macrófagos Mastocitos	Linfocitos NK Eosinófilos Basófilos Endotelocitos Neutrófilos	Linfocitos T Células dendríticas (T) Linfocitos B FDC (B)
Órganos y tejidos de interacción	Zonas infectadas, barreras físicas		Bazo Ganglios MALT
Órganos y tejidos de producción	Hígado (complemento, fase aguda, citocinas) Médula ósea (leucocitos)		Timo (T) Médula ósea (B)
Sistemas de circulación	Sangre		Linfa Sangre

Fig.2

. Múltiples tejidos, células y moléculas intervienen de manera coordinada en la respuesta inmune. Nótese que la inmunidad innata es mucho más efectiva cuando actúa en colaboración con la adaptativa.

Para aumentar la posibilidad de que encuentren a su antígeno específico, los linfocitos pasan su vida recirculando por los diferentes órganos linfoides secundarios. Cuando se produce una infección que no puede ser eliminada por los mecanismos innatos y es necesaria una respuesta adaptativa, el antígeno es transportado al bazo por vía sanguínea, a los ganglios por vía linfática, y es allí donde se produce el reconocimiento del antígeno por los linfocitos que están recirculando.

La organización de dichos órganos permite la interacción necesaria entre las distintas células del sistema inmune para que se pueda generar una respuesta adaptativa. En los órganos linfoides secundarios es, por tanto, donde se produce la activación y proliferación de los linfocitos. A continuación, una vez

diferenciados los linfocitos con la consiguiente adquisición de su función efectora (todo ello mediado por interacciones celulares así como por mediadores solubles, citocinas, secretadas por dichas células), se produce una migración desde el órgano linfoide secundario al lugar de infección, mediado por interacciones entre distintas moléculas de adhesión expresadas por leucocitos y células endoteliales de los vasos sanguíneos que irrigan los tejidos infectados.

MECANISMOS DE DEFENSA

➤ INMUNIDAD INNATA

La inmunidad innata consiste en reconocer un grupo de patrones moleculares altamente conservados comunes a un grupo o familia entera de patógenos. Por ello todos los individuos de una misma especie nacen con la capacidad innata e inmediata de reconocer y destruir numerosos microorganismos con los que hemos entrado en contacto previamente. La inmunidad innata es, por tanto, capaz de destruir la infección desde el mismo momento de su inicio y durante sus primeras fases con gran eficacia (aproximadamente de 0-5 días). Si estos mecanismos no consiguen eliminar la infección, al menos la mantienen bajo control mientras se desarrolla el otro tipo de mecanismo, el adaptativo, que requiere aproximadamente una semana para desarrollarse.

La inmunidad innata se basa en la activación tanto de moléculas preformadas, las **proteínas del complemento**, y de células como los **fagocitos** (monocitos, macrófagos y neutrófilos) y **células cebadas** que tienen receptores innatos para múltiples patógenos. Algunos mecanismos innatos no actúan inmediatamente, sino que se inducen en respuesta a la infección, como son las células citolíticas naturales (los linfocitos NK), o ciertas moléculas como los interferones (especialistas en defendernos de los virus) las citocinas y otros mediadores que producen inflamación.

La inmunidad innata es muy eficaz, sin embargo no puede protegernos de todas las infecciones. La mayoría de los patógenos son seres unicelulares que se dividen rápidamente y, por tanto, pueden evolucionar muy rápido y llegar a evadir las defensas innatas de los vertebrados, cuya evolución es mucho más pausada.

La inmunidad innata se basa en la activación de los fagocitos, las células cebadas, los linfocitos NK y el complemento.

El primero y el más elemental mecanismo de defensa frente a las infecciones es el de los epitelios y mucosas, que constituyen barreras mecánicas, químicas (defensinas, lisozima) y microbiológicas contra las infecciones. Si los patógenos logran atravesar estas barreras y establecer una infección, existen dos mecanismos innatos preexistentes, que actúan inmediatamente para erradicarla: uno HUMORAL (el sistema del complemento, sistema de interferón), y otro CELULAR, (formado por fagocitos, linfocitos NK y células cebadas).

El sistema de complemento está formado por una serie de proteínas séricas que se activan en respuesta a las infecciones. La activación del complemento produce una serie de reacciones en cascada de sus componentes que lleva a la eliminación de patógenos y el inicio de la inflamación, mecanismo por el que se pretende reclutar más moléculas y células inmunológicas al foco infeccioso. Existen tres formas de activación del sistema del complemento.

La VÍA ALTERNATIVA, se activa espontáneamente por las paredes celulares de ciertos microorganismos (en ausencia de anticuerpos unidos a estos) y constituye una respuesta innata inespecífica inmediata.

La VÍA DE LAS LECTINAS, que se activa de manera innata inducida tras la síntesis de una proteína capaz de unirse a azúcares de hongos y bacterias.

LA VÍA CLÁSICA, que se activa por anticuerpos unidos a patógenos, lo que implica una respuesta adaptativa.

Los fagocitos (monocitos-macrófagos, y neutrófilos) son los componentes celulares innatos del sistema inmune. Son capaces de reconocer directamente patrones moleculares altamente conservados presentes en numerosos patógenos, de ingerirlos y destruirlos por diversos mecanismos (físicos, químicos y enzimáticos). Además, en el caso de los macrófagos o los mastocitos, cuando interactúan con los microorganismos (puedan o no destruirlos) secretan citocinas y otros mediadores de la inflamación que atraen a otras células y moléculas inmunológicas al lugar de la infección. Otra función importante de los macrófagos es la de contribuir a las respuestas adaptativas. Los linfocitos T responden a los patógenos solamente una vez que han sido reconocidos por las células denominadas presentadoras de antígeno (como los macrófagos y células dendríticas), que les presentan fragmentos de este patógeno a través de las moléculas MHC. Los linfocitos NK detectan y eliminan células infectadas por virus por mecanismos innatos en los que intervienen las moléculas MHC.(Fig.3)

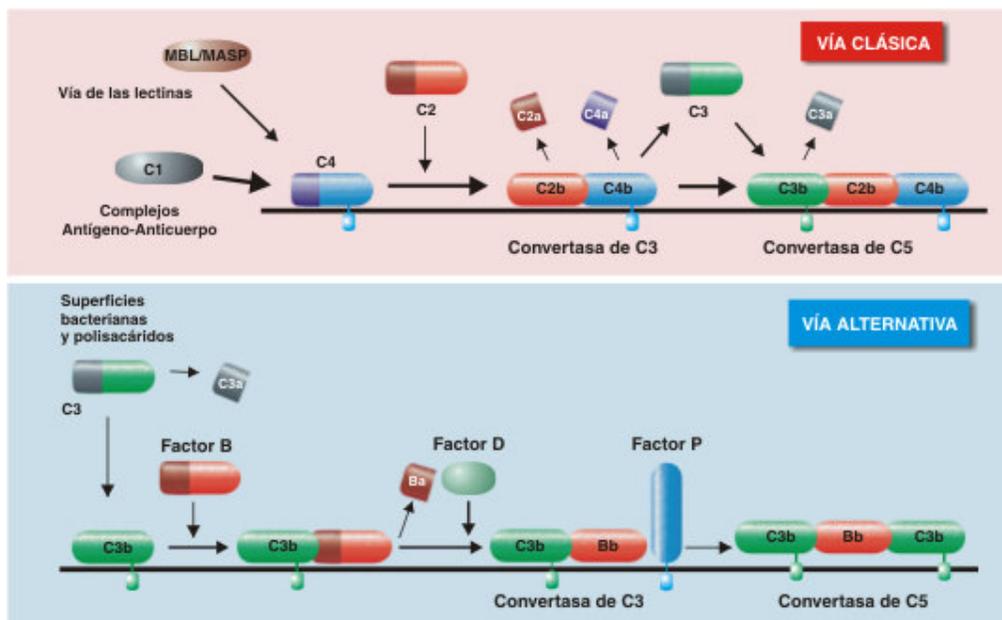


Fig.3

. El sistema de complemento. Activación por la vía clásica y alternativa. MBL: Lectina que se une a la manosa; MASP: serinaproteasa asociada a MBL.

➤ INMUNIDAD ADQUIRIDA

Para evitarlo los vertebrados han desarrollado una estrategia de reconocimiento que se conoce como inmunidad adaptativa, específica o adquirida que le permite reconocer patógenos con los que nunca ha entrado en contacto, e incluso patógenos que ni siquiera todavía existen. Los responsables principales de la inmunidad adaptativa son un tipo de leucocitos denominados **linfocitos T y B**, que tienen unos receptores de reconocimiento del patógeno extremadamente específico (denominados TCR y BCR respectivamente). Los linfocitos son capaces de reconocer a los patógenos tanto fuera (linfocitos B) como dentro de las células del organismo (linfocitos T. La base del reconocimiento de los diferentes patógenos es la gran variabilidad de los linfocitos B y T diferentes, presente en nuestro organismo. Existen 10^{11} linfocitos B y T distintos, cada uno de los cuales porta un receptor específico para un antígeno diferente lo que les permite reconocer prácticamente cualquier estructura molecular de una forma específica. De esta manera, por mucho que mute o cambie un microorganismo siempre existirán algunos linfocitos capaces de reconocerlo. La generación de tanta variabilidad de linfocitos tiene sin embargo, una desventaja, y es que en realidad existen muy pocos específicos para cada patógeno. Por ello es necesario que los linfocitos se multipliquen previamente antes de adquirir suficiente número para eliminar al patógeno (por eso el nombre de la inmunidad adquirida). Este periodo de proliferación requiere al menos una semana para desarrollarse, durante la cual el control de la infección por los mecanismos innatos es esencial para supervivencia del individuo. Sin embargo, la inmunidad adaptativa es la base de la memoria inmunológica (no se produce en la respuesta innata). Resistimos mejor infecciones que hemos experimentado previamente que las nuevas porque se conservan como células de memoria un número suficiente de linfocitos que han proliferado, lo que permite una respuesta secundaria más rápida y eficaz que la primaria. La memoria inmunológica se utiliza con fines terapéuticos en la vacunación.

Para combatir a los patógenos extracelulares o sus productos, los linfocitos B secretan una forma soluble del receptor de membrana por el que reconoció al

patógeno, que se denomina **anticuerpo**. Las estructuras de los patógenos reconocidas por los anticuerpos se denominan **antígenos**. Los anticuerpos no eliminan directamente al patógeno o al antígeno, sino que facilitan su destrucción por los mecanismos de inmunidad innata (complemento y fagocitos).

Los linfocitos T no reconocen el antígeno en forma soluble, sino que reconocen pequeños fragmentos de ellos asociados a las denominadas **moléculas de histocompatibilidad o MHC**. Según la naturaleza del antígeno reconocido se pueden activar diferentes subpoblaciones de linfocitos T: los **linfocitos T cooperadores** ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos y a los macrófagos a destruir patógenos fagocitados por éstos, y los **linfocitos T citolíticos** que destruyen células infectadas por virus.

La inmunidad específica se basa en la selección clonal de los linfocitos T y B. La respuesta adaptativa se basa en la generación de linfocitos capaces de reconocer cualquier antígeno mediante el TCR o BCR. El antígeno simplemente selecciona entre dos linfocitos B o T aquellos que son capaces de reconocerlo de modo que:

- a) El sistema inmune es capaz de reconocer aproximadamente 10^{11} antígenos diferentes, que correspondería con el número de receptores específicos para el antígeno que pueden ser generados por los linfocitos T y B. Cada clon de linfocitos procede de la proliferación de un único linfocito B o T precursor y es capaz de reconocerlo y responder a un único antígeno. Este antígeno es diferente del reconocido por otros linfocitos de otro clon distinto.
- b) La generación del repertorio de linfocitos ocurre por azar antes e independientemente de la exposición al antígeno. A la vez que se realiza este proceso se produce la eliminación de los clones de linfocitos autorreactivos, de modo que el repertorio de linfocitos que no pueda reaccionar contra componentes del propio organismo, pero sí contra antígenos extraños. Una vez seleccionado el clon por su antígeno

específico se activa, prolifera y se diferencia a células efectoras y de memoria. Las respuestas inmunes secundarias son más rápidas y potentes que las primarias como consecuencia de la selección clonal, que hace que proliferen y se expandan los linfocitos específicos de los antígenos con los que hemos entrado en contacto.

- c) La estructura responsable del reconocimiento específico de potenciales antígenos por los linfocitos es el receptor para antígeno (BCR y TCR para linfocitos B y T, respectivamente). Cada clon de linfocitos tiene un receptor para antígeno diferente de otros clones de linfocitos.

El trabajo de los linfocitos T o B puede dividirse en 3 fases: reconocimiento, activación y función efectora. Si su patógeno logra traspasar las eficaces barreras inmunes innatas y establecer una infección se ponen en marcha los mecanismos de inmunidad adaptativa. A menudo ésta se pone en marcha de todos modos, simplemente para reforzar la inmunidad innata en futuras infecciones. Las respuestas adaptativas comienzan con el reconocimiento del antígeno, a continuación se produce la activación de los linfocitos B y T y su posterior proliferación para alcanzar un número de linfocitos mínimo tal que, al diferenciarse y adquirir su función efectora, sean capaces de eliminar el antígeno (patógeno). A la vez que se generan linfocitos de memoria.

RECONOCIMIENTO: Consiste en la unión del antígeno a los receptores específicos para antígeno de los linfocitos maduros y se produce exclusivamente en los órganos linfoides secundarios. Los linfocitos B reconocen antígenos de los patógenos extracelulares o sus productos solubles en su conformación nativa (proteínas, carbohidratos o lípidos) por medio de su receptor para antígeno o BCR. Los linfocitos T reconocen el antígeno por medio del TCR, de estructura homóloga al BCR, pero a diferencia del linfocito B no lo hace en forma soluble, sino que reconoce pequeños péptidos unidos a las moléculas de histocompatibilidad o MHC propias de cada individuo. Lo que diferencia realmente a los linfocitos del resto de las células efectoras del sistema inmune (además de la memoria inmunológica) es su sutil capacidad

para reconocer los antígenos derivados de los patógenos que sean distintos de los propios (para los cuales es tolerante) dichos antígenos muchas veces son imposibles de distinguir por los mecanismos de inmunidad innata.

ACTIVACIÓN: Se produce a continuación de un correcto reconocimiento del antígeno. Normalmente, para la completa activación del linfocito se requiere que se den simultáneamente sobre él dos tipos de señales: la primera proviene del antígeno y la segunda se la da una célula coestimuladora o accesoria. Si se produce un reconocimiento del antígeno sin señal coestimuladora (por ejemplo si se reconoce una molécula propia) no solo se activa el linfocito, sino que se puede convertir en inactivo o anérgico, y ya no responder más a dicho antígeno. Este mecanismo proviene de las respuestas inmunes contra antígenos propios o autoinmunidad. Una vez activado apropiadamente el linfocito, comienzan los procesos de proliferación conducentes a la expansión de los clones de los linfocitos específicos de antígeno, para generar un número de linfocitos suficiente para eliminar al patógeno. Esta fase necesita una semana aproximadamente. Una vez alcanzado un número de linfocitos suficientes se produce su diferenciación (mediada por citocinas diferentes a las de la proliferación) con lo que adquieren su función efectora definitiva. Una pequeña parte de los linfocitos proliferantes permanecen como células de memoria que nos protegerán de futuras infecciones por el mismo microorganismo.

FUNCIÓN EFECTORA: Los linfocitos B se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos, que se unen al antígeno en el medio extracelular y activan los mecanismos de eliminación de los antígenos dependientes de anticuerpos. Los linfocitos T se diferencian a los linfocitos T cooperadores (que ayudan a los macrófagos a la lisis de patógenos fagocitados por estos, o ayudan a los linfocitos B en la producción de anticuerpos), o bien a linfocitos T citolíticos con capacidad de lisis de células infectadas intracelularmente. (Fig.4)

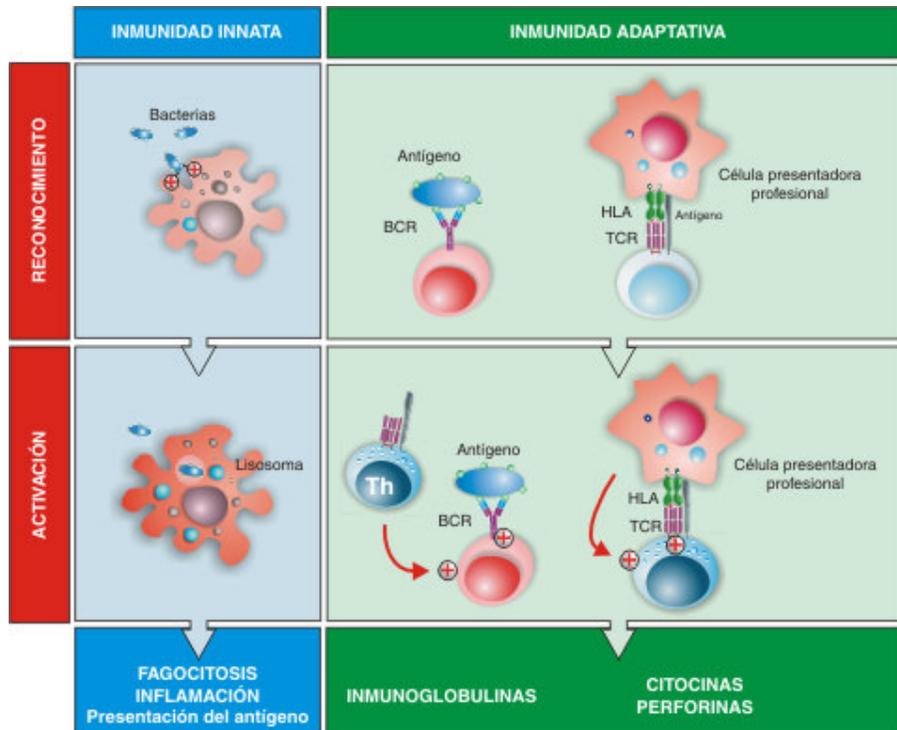


Fig.4.Reconocimiento, activación y efectos de la inmunidad celular innata y adaptativa

RESPUESTA INMUNE HUMORAL

El reconocimiento del antígeno es la base sobre la que se asienta la respuesta inmune específica, tanto en el caso de respuestas mediadas por los linfocitos B como en el caso de las respuestas mediadas por los linfocitos T. Las inmunoglobulinas (Ig) son las moléculas específicas para antígeno producidas por los linfocitos B, y el principal papel de estas células en la respuesta inmune es, por tanto, la síntesis de dichas moléculas.

Las inmunoglobulinas son un grupo amplio de proteínas presentes en el suero y fluidos tisulares de todos los mamíferos, y pueden encontrarse en forma soluble –anticuerpos- o ancladas a la membrana de los linfocitos B constituyendo el receptor para antígeno de estas células. El nombre de inmunoglobulinas se debe a que son globulinas (proteínas séricas distintas de la albúmina) inmunitarias. (Fig.5)

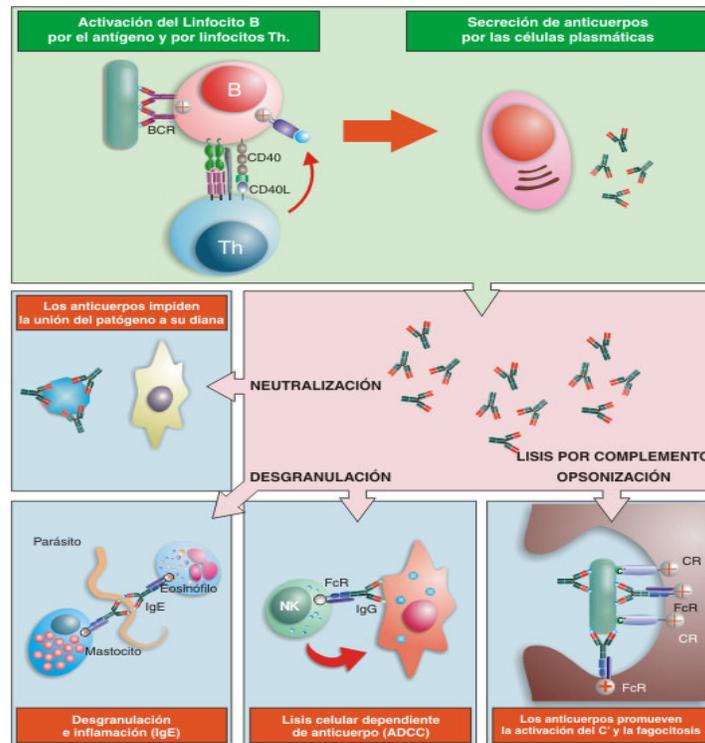


FIG.5. La respuesta inmune humoral está mediada por moléculas de anticuerpo que son secretadas por células plasmáticas. Cada isotipo se especializa en ciertas funciones.

➤ ANTICUERPOS (ESTRUCTURA)

Los anticuerpos son proteínas que constan de cuatro cadenas. Todas las moléculas de anticuerpo comparten el mismo patrón estructural y poseen características físico-químicas muy similares. Cada molécula de anticuerpo está formada por cuatro cadenas polipeptídicas iguales dos a dos unidas por puentes disulfuro. Las cadenas de uno de los pares tienen pesos moleculares que oscilan entre 55 y 77 Kda-cadenas ligeras-. Las dos cadenas pesadas de la molécula inmunoglobulina se unen la una a la otra directamente por un número variable de puentes de azufre. Cada una de ellas está unida a su vez – también por puentes disulfuro- a una de las cadenas ligeras. Ambas cadenas pesadas por un lado y las cadenas ligeras por otro son idénticas y nunca se encuentran inmunoglobulinas híbridas para ninguna de ellas.(Fig.6)

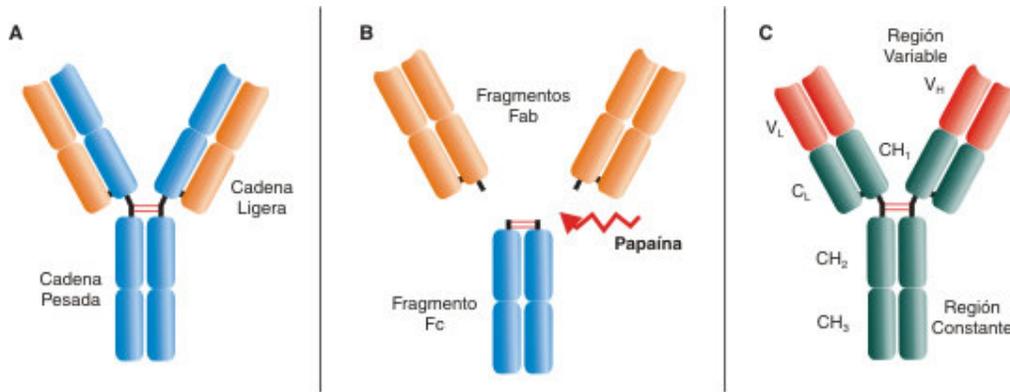
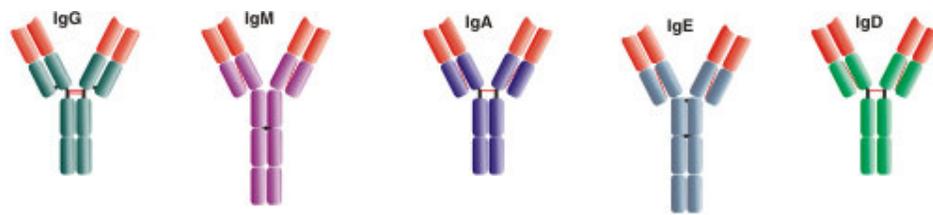


Fig.6. A) Estructura primaria de una inmunoglobulina, B) La digestión con ciertas proteasas rompe las Igs en dos fragmentos, C) Estructura de los dominios de una Ig.

➤ TIPOS Y CARACTERÍSTICAS

Hay nueve versiones o isotipos de cadenas pesadas y dos de cadenas ligeras. Existen pequeñas variaciones en la secuencia de aminoácidos de las regiones constantes de las cadenas ligeras y pesadas que pueden implicar variaciones en tamaño, carga y solubilidad de dichas cadenas. Se conocen cinco clases o isotipos principales de cadenas pesadas y dos de cadenas ligeras. Las inmunoglobulinas formadas por cada uno de estos tipos de cadenas pesadas se conocen como IgM, IgD, IgG, IgA, e IgE respectivamente, y pueden contener cualquiera de los tipos de cadenas ligeras. Las cadenas κ y λ son funcionalmente idénticas. Pequeñas variaciones dentro de las moléculas de los isotipos IgG e IgA permiten diferenciar cuatro subclases de inmunoglobulinas IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4: cadenas $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$ respectivamente) y dos inmunoglobulinas IgA (IgA1, IgA2; cadenas α_1 y α_2). Por tanto, en conjunto hay nueve isotipos de Igs, cada uno de los cuales pueden contener cadenas ligeras κ y λ . (Fig.7)



Anticuerpo	Subtipo	Estructura	Función principal	Actividad biológica				
				C	N	Fagocitos	FcR de NKs	Mastocitos
IgA	IgA1 IgA2	Monómero Dímero	Inmunidad de mucosas	+	+	+		
IgD		Monómero	Desconocida					
IgE		Monómero	Respuesta a parásitos					+
IgG	IgG1 IgG2 IgG3 IgG4	Monómero	Respuesta secundaria a patógenos Inmunidad neonatal	+	+	+	+	+
IgM		Pentámero	Respuesta primaria a patógenos	+	+			

Fig.7. Isotipos de las inmunoglobulinas. En la parte superior se muestra la estructura de los diferentes isotipos de Igs. En la tabla inferior se muestran las características de los diferentes isotipos de inmunoglobulinas y sus funciones. C: Activación del complemento. N: Neutralización de patógenos. FcR: Unión a receptores de Fc que inducen endocitosis (en fagocitosis) y exocitosis (en NK, mastocitos o eosinófilos).

Todas las cadenas pesadas de los anticuerpos comparten amplias regiones, y son estas secuencias las responsables de las propiedades físico-químicas e inmunológicas comunes a las inmunoglobulinas. Pero existen regiones únicas en cada isotipo, que les confieren la capacidad de unirse a determinados receptores celulares o a otras moléculas (complemento) y con ello la posibilidad de activar determinadas funciones efectoras del sistema inmune.

Cuando se corta una molécula de inmunoglobulina con distintas proteasas se liberan dos fragmentos proteicos **-Fab-** y **-Fc-** funcional y estructuralmente diferentes. El primero de ellos conserva la capacidad de interaccionar específicamente con antígeno y el segundo las funciones efectoras asociadas al isotipo del anticuerpo.

Las diferentes inmunoglobulinas se pueden encontrar anclados a la membrana de los linfocitos B o pueden ser secretadas al suero y fluidos tisulares. Cuando están ancladas a la membrana se encuentran siempre en forma monomérica. Sin embargo cuando son secretadas, la IgM e IgA pueden polimerizarse. La

IgM se encuentra en el plasma en forma de pentámeros, mientras que en las secreciones mucosas (no en el plasma) la IgA se encuentra en forma de dímeros.(Fig.8)

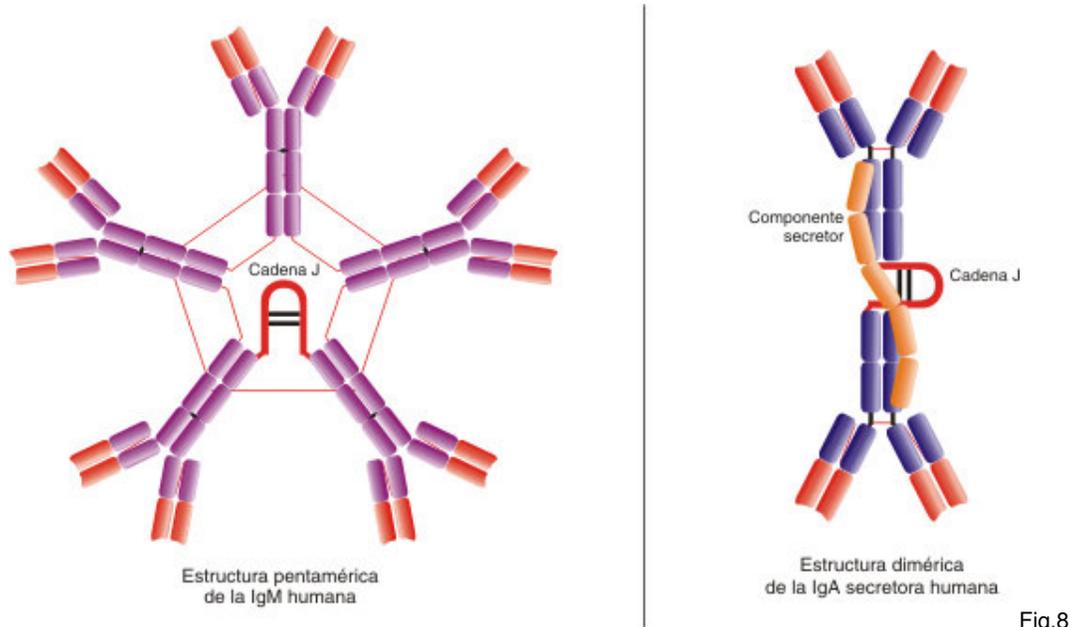


Fig.8

. A) Estructura pentamérica de la IgM humana. B) Estructura dimérica de la IgA secretora humana, típica de mucosas.

Los receptores para las inmunoglobulinas son proteínas de membrana con capacidad de transmitir señales intracelulares. Distintos leucocitos e incluso plaquetas expresan en su membrana receptores específicos de isotipo para las moléculas de inmunoglobulina, que se unen a ellos a través de su extremo Ct (región Fc). Por esta razón se llaman receptores para Fc o FcR. La mayoría de los FcR solo se unen a la Ig cuando esta unida al antígeno, ya que entonces esta sufre un cambio conformacional en la región Fc que lo permite. Otras veces su afinidad por la Ig es tan alta que la célula que los expresa va armada con las Igs que hay a su alrededor en cada momento. Los receptores para las inmunoglobulinas poseen colas citoplasmáticas implicadas en transducción de señal o bien se asocian a cadenas especializadas en transducción de señales. La naturaleza de la respuesta iniciada por la unión de la molécula de anticuerpo depende del isotipo de inmunoglobulina reconocido y del tipo de célula que exprese el receptor. En todo caso, es necesario el entrecruzamiento de los receptores para que se pueda iniciar esos procesos de señalización. Las

respuestas inducidas por medio de los receptores para inmunoglobulinas son variadas, y entre ellas se encuentran la **endocitosis** (fagocitosis de patógenos para su destrucción y presentación de sus antígenos a los linfocitos T) la **exocitosis** (secreción de citocinas para la destrucción de células infectadas, secreción de sustancias inflamatorias o citocinas) y la inhibición (por ejemplo de los linfocitos B o de los mastocitos). (Fig.9)

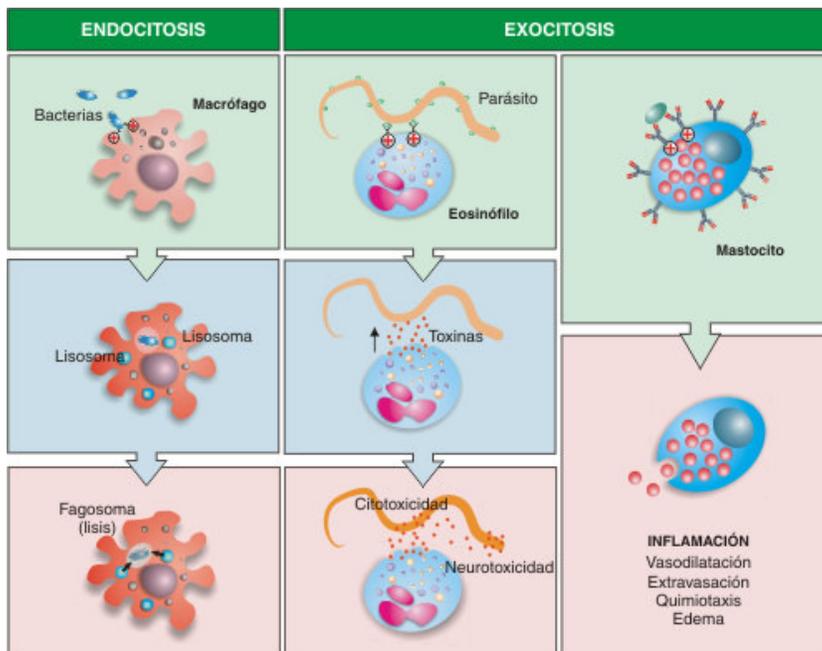


Fig.9. La destrucción innata de patógenos pequeños (bacterias) o grandes (parásitos) implica a células distintas. La inflamación ayuda a reclutar a otras células y moléculas.

➤ FUNCIÓN

Las inmunoglobulinas reconocen antígeno en estado nativo y lo hacen más manejable. La función principal de los anticuerpos es unirse de forma específica a un determinado antígeno y facilitar su eliminación. Se llama antígeno a cualquier sustancia que pueda inducir y unirse de forma específica a un anticuerpo. Ciertas moléculas de pequeño tamaño son incapaces de inducir anticuerpos por si mismas, pero unidas a otra más grande se comportan como antígenos. Dichas moléculas reciben el nombre de haptenos. Algunos de las

antígenos más inmunogénicos (que inducen muchos anticuerpos) son polisacáridos bacterianos, pero la mayoría de los antígenos frente a los que se desencadena una respuesta inmune son de tipo proteico, como las cubiertas de los virus. Debido a que las moléculas antigénicas son mucho más grandes que su región de unión con el anticuerpo éste se une únicamente a ciertas regiones denominadas **epítotos** o **determinantes antigénicos**. Existen múltiples determinantes antigénicos por antígeno, y cada uno de ellos puede ser reconocido por un anticuerpo distinto.

Los distintos isotipos de inmunoglobulinas tienen distintas funciones biológicas. El sistema del complemento es un mecanismo innato de defensa del organismo que media muchos de los efectos inflamatorios y de la lisis de los patógenos os tipo IgG e IgM e IgA inducen su activación por vía clásica, a la que prestan su especificidad.

El proceso de **fagocitosis** tanto mediada por fagocitos mononucleares como por granulocitos supone la ingestión del antígeno por la célula efectora y su posterior degradación en el interior de esta. Implica la existencia de contacto directo entre la célula efectora y el antígeno, y dicho contacto es mucho más eficaz si la célula fagocítica puede reconocer de forma específica la sustancia a degradar. Por ello los fagocitos expresan en su membrana receptores para IgA e IgG. De este modo, cuando dichas Igs recubren la superficie del antígeno para el que son específicas, actúan como potenciadores de la fagocitosis. El papel de la IgG se conoce como **opsonización**, o preparación para la fagocitosis. (Fig.10)

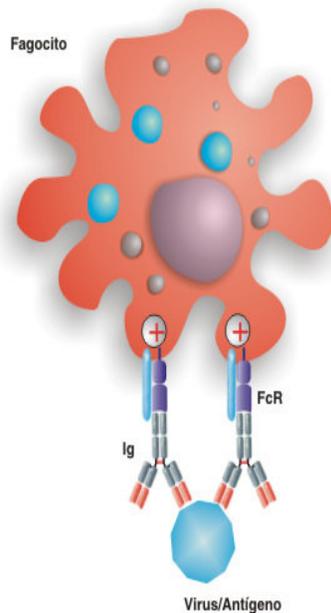


Fig.10. Los anticuerpos hacen más manejables a los antígenos y a los patógenos. En este ejemplo un patógeno (virus) va a ser fagocitado por un macrófago cuyos FcR han sido entrecruzados.

La **citólisis** no es un mecanismo exclusivo de los linfocitos T, sino que otras células blancas –neutrófilos, eosinófilos, fagocitos mononucleares o linfocitos NK- pueden destruir distintos tipos celulares e incluso grandes parásitos por este proceso. La lisis de la célula diana requiere un recubrimiento previo de su superficie por moléculas de inmunoglobulina, en un proceso similar a la opsonización que termina con su destrucción en el que pueden participar anticuerpos tipo IgG (en la mayoría de los casos) o IgE (cuando la célula efectora es un eosinófilo) este mecanismo de lisis celular se conoce como **citólisis celular dependiente de anticuerpo**.

EXCESOS DE LA INMUNIDAD: HIPERSENSIBILIDAD TIPO I Y ALERGIAS

Existe una gran proporción de individuos que elaboran una respuesta inmune adaptativa frente a sustancias inofensivas para el organismo. Este tipo de respuestas inmunes ante sustancias extrañas no infecciosas pueden producir una patología clínica que se conoce como reacción alérgica, reacción de hipersensibilidad o simplemente alergia (que significa respuesta extraña). Otro término muy utilizado es atopia (fuera de lugar) o intolerancia (para alimentos).

A los antígenos extraños inofensivos que desencadenan las reacciones de hipersensibilidad se les denominan alergenos.

Las alergias se caracterizan porque generalmente el primer contacto con el alérgeno no origina ningún tipo de reacción, ya que los alergenos son catabolizados o atacados rápidamente (diferencia de los patógenos que se multiplican en el foco infeccioso). Por ello el primer contacto o fase de sensibilización no produce ningún tipo de manifestación clínica, aunque si se generan células de memoria específicas para ese alérgeno de tal forma que tras una reexposición al mismo alérgeno se producirá la reacción alérgica con sintomatología clínica.

Podemos agrupar las alergias en cuatro tipos distintos atendiendo a los componentes del sistema inmune adaptativo que inician la respuesta y a la naturaleza del alérgeno (soluble o asociada a membranas celulares).

Las alergias son respuestas inmunes exageradas a antígenos extraños inofensivos (alergenos) en individuos sensibilizados.

Las reacciones alérgicas están originadas por el reconocimiento de determinadas moléculas extrañas inofensivas, o alergenos, que en condiciones normales no deben inducir ninguna respuesta inmune, ya que son inocuas para el organismo.

La exposición inicial del individuo a estos alergenos (polen, alimentos, ácaros, determinados antibióticos, restos de distintos animales, etc.) origina una respuesta inmune adaptativa, en la que se produce una activación de linfocitos T que coordinan la síntesis de anticuerpos y la activación de distintos tipos celulares. Esta respuesta inicial lleva tiempo, y normalmente no causa ningún síntoma clínico. Una vez producidos los anticuerpos o las células T que reaccionan contra el alérgeno, cualquier exposición posterior al mismo alérgeno originará una reacción alérgica con diversos síntomas: por ejemplo; reacciones asmáticas, hasta un choque anafiláctico y muerte en respuesta a picaduras o mordeduras de ciertos animales (en individuos altamente sensibilizados).

Hay cuatro tipos de alergia según las moléculas o células implicadas en la respuesta inmune. A igual que ocurre con la respuesta específica frente a patógenos, las reacciones alérgicas frente a sustancias inocuas pueden originar respuestas de tipo humoral o celular, dependiendo del tipo de alérgeno y de cómo es presentado a las células del sistema inmune. Así podemos diferenciar cuatro tipos de respuestas alérgicas, las tres primeras mediadas por anticuerpos y la cuarta mediada por células.(Fig.11)(Fig.12)

Mecanismos de hipersensibilidad	Alérgenos	Patógenos	Aloantígenos	Autoantígenos
Tipo I (IgE/mastocitos, inmediata)	Rinitis alérgica (polen)	Choque anafiláctico (rotura de quiste)		
Tipo II (IgG)	Anemia hemolítica (penicilina)		Reacción transfusional (ABO, Rh)	Miastenia grave (receptor de acetilcolina)
Tipo III (inmunocomplejos)	Pulmón de granjero (hongo de la paja)	Glomerulonefritis (post-estreptococos)		Lupus (DNA)
Tipo IV (linfocitos T, retardada)	Dermatitis por contacto (níquel)	Lepra tuberculoides (micobacterias)	Rechazo agudo (HLA)	Diabetes insulino dependiente (células β)

Fig.1

1. Ejemplos de enfermedades causadas por reacciones de hipersensibilidad frente a distintas categorías de antígenos, que se indican entre paréntesis.



Fig. 12. Ejemplo de hipersensibilidad tipo IV; dermatitis por contacto.

Solamente abarcaremos hipersensibilidad tipo I: También llamada hipersensibilidad inmediata, alergia atópica o simplemente atopia (que significa reacción anómala o fuera de lugar). La más común es la rinitis alérgica primaveral que sufren todos los alérgicos al polen durante la estación. El organismo reacciona frente a alérgenos solubles, mediante una respuesta IgE Fc dependiente. Este tipo de reacción es prácticamente inmediata, desarrollándose la respuesta en segundos o minutos.⁽¹⁾

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA (TIPO I)

La hipersensibilidad inmediata, o de tipo I, es una reacción inmunológica que se desarrolla rápidamente y que ocurre en minutos tras la combinación de un antígeno con un anticuerpo ligado a mastocitos en individuos previamente sensibilizados al antígeno.

Las reacciones de hipersensibilidad local de tipo I tienen dos fases bien establecidas. La **respuesta inmediata o inicial**, que se caracteriza por vasodilatación, permeabilidad vascular y dependiendo de la localización, espasmo del músculo liso o secreciones glandulares. Por lo general, estos cambios se hacen evidentes de los 5 a 30 minutos tras la exposición de un alérgeno y tienden a remitir en 60 minutos. En muchos casos (por ejemplo; rinitis alérgica y asma bronquial). Una **segunda reacción, fase tardía**, se inicia entre 2 y 24 horas más tarde sin exposición adicional al antígeno y puede durar varios días. Esta reacción de respuesta tardía se caracteriza por infiltración de tejidos con eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos y células T CD4+, así como destrucción del tejido, típicamente en forma de daño de la célula epitelial de la mucosa. (Fig.13)

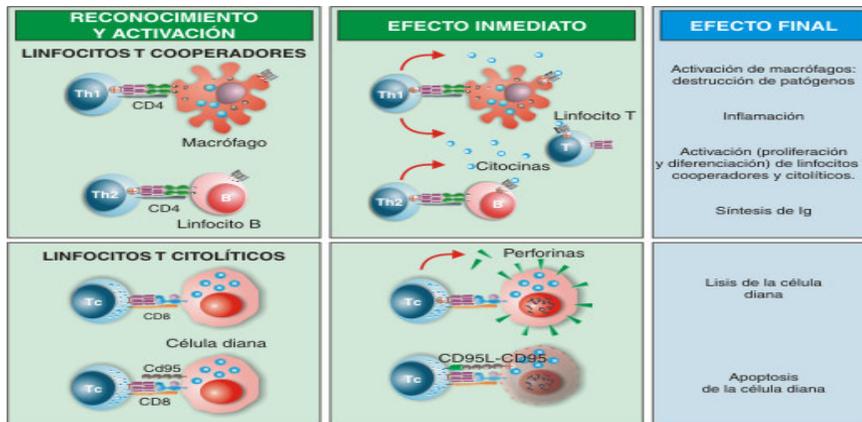


Fig.13. Subtipos de linfocitos y sus funciones biológicas. Los signos positivos intracelulares representan activación.

Los mastocitos son el punto central para el desarrollo de la hipersensibilidad inmediata. Los mastocitos son células derivadas de la médula ósea ampliamente distribuidas en los tejidos. Se encuentran predominantemente cerca de los vasos sanguíneos, de los nervios y en localizaciones subepiteliales, donde tienden a ocurrir las reacciones de hipersensibilidad inmediata local. Los mastocitos tienen gránulos citoplasmáticos ligados a la membrana que contienen diversas moléculas con actividad biológica. Además, los gránulos de los mastocitos contienen proteoglicanos ácidos que fijan los colorantes básicos tales como azul de toluidina. Dado que los gránulos teñidos a menudo adquieren un color diferente de los colorante nativo, se denominan gránulos metacromáticos. Los mastocitos (y basófilos) se activan por el enlace cruzado de receptores Fc de IgE de alta afinidad; además, los mastocitos son activados por varios otros estímulos, tales como componentes del complemento, C5a y C3a (anafilotoxinas), actuando ambas mediante la unión a sus receptores en la membrana del mastocito.

Los basófilos son similares a los mastocitos en muchos aspectos, incluyendo la presencia de receptores Fc de IgE en la superficie celular así como gránulos citoplasmáticos. Sin embargo, en contraste con los mastocitos, los basófilos no están presentes normalmente en los tejidos sino más bien circulan en la sangre en números extremadamente bajos.

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad inmediata están mediadas por anticuerpos IgE. Las células B que segregan IgE se diferencian desde

células B vírgenes (que expresan IgM e IgD en la membrana), y este proceso depende de la actividad de las células T colaboradoras CD44+ del tipo TH2. De aquí que las células TH2 sean el punto central de entrada en la patogenia de la hipersensibilidad de tipo I. El primer paso en la síntesis de IgE es la presentación del antígeno a las células T CD4+ vírgenes por las células dendríticas que capturan el antígeno en su puerta de entrada. En respuesta al antígeno y a otros estímulos, incluyendo citocinas producidas en el sitio local, las células T se diferencian de las células TH2. Las células TH2 recién creadas producen un conjunto de citocinas ante el encuentro subsiguiente con el antígeno; como mencionábamos antes, las citocinas de este subgrupo son IL-4, IL-5, e IL-13. La IL-4 es esencial para la conversión de células B productoras de IgE y para mantener el desarrollo de las células TH2. La IL-5 activa los eosinófilos que, son efectores importantes de la hipersensibilidad de tipo I. La IL-13 promueve la producción de IgE y actúa sobre las células epiteliales para estimular la secreción de moco. Además, las células TH2 y las células epiteliales producen quimiocinas que atraen más células TH2 así como eosinófilos y ocasionalmente basófilos al sitio de reacción.

En el primer paso de esta secuencia, el antígeno (alérgeno) se une a los anticuerpos IgE previamente unidos a los mastocitos. Los antígenos multivalentes se unen a más de una molécula IgE y, de esta manera, establecen un enlace cruzado de anticuerpos IgE y de sus receptores IgE Fc subyacentes. La formación de puentes entre moléculas de IgE activa las vías de transducción de señal desde la porción citoplasmática de los receptores IgE Fc. Estas señales inician dos procesos paralelos e interdependientes, uno que origina la degranulación del mastocito con descarga de mediadores preformados (primarios) que almacenan en los gránulos, y otro que implica la síntesis de novo y la liberación de mediadores secundarios.

Estos mediadores son directamente responsables de los síntomas iniciales, a veces explosivos, de hipersensibilidad inmediata y también ponen en movimiento los acontecimientos que dan lugar a la respuesta de fase tardía. Además de inducir la liberación y producción de mediadores, las señales de los receptores IgE Fc favorecen la supervivencia de los mastocitos y pueden

potenciar la expresión del receptor Fc proporcionando un mecanismo de amplificación.⁽²⁾

Las alergias mediadas por IgE producen síntomas distintos según la naturaleza y vía de entrada del alérgeno. Constantemente la mayoría de los individuos inhalan ciertos alergenos (por ejemplo polen) sin que se produzca respuesta inmunológica o, en todo caso, se producen pequeñas cantidades de IgG contra el alérgeno inhalado. Sin embargo, existen individuos, denominados atópicos, que tienen una tendencia genética a desarrollar intensas respuestas mediadas por IgE contra estos alergenos.

Las respuestas mediadas por IgE se observan fisiológicamente durante las manifestaciones por helmintos y no se conocen las razones por las que ciertos alergenos evocan este tipo de respuestas, pero debido a sus características bioquímicas (suelen ser enzimas y en muchos casos proteasas) se ha sugerido que se debe a su posible semejanza con los patrones moleculares que son reconocidos por el sistema inmune en estos parásitos.

La fase de sensibilización se produce la primera vez que entramos en contacto con estos alergenos. Los alergenos que son inhalados o atraviesan la piel o mucosas son captados por las células presentadoras de antígeno, principalmente las células de Langerhans, que los transportan a los ganglios linfáticos donde son presentados a los linfocitos Th2 a través de las moléculas de MHC de clase II.

Los linfocitos Th2 promueven la proliferación y diferenciación de los linfocitos B específicos del alérgeno y favorecen mediante la secreción de citocinas- principalmente la IL4 y IL13 su cambio de isotipo hacia células productoras de IgE. El resultado de la fase de sensibilización es por tanto la producción de IgE específica que se va unir al receptor FcεRI en la superficie de los mastocitos que se encuentran localizados debajo de la piel y mucosas y asociados a los vasos sanguíneos.(Fig.14)(15)

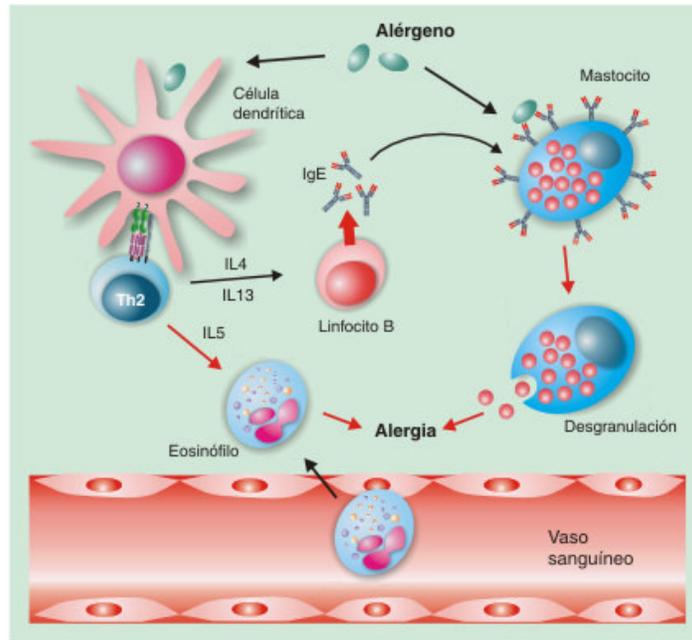


Fig.14. Subtipos de linfocitos y sus funciones biológicas. Los signos positivos intracelulares representan activación.



Fig.15. Presentamos un paciente con Angioedema idiopático, un caso representativo de la odontología; ejemplo de hipersensibilidad tipo I.

La fase de sensibilización no va a producir ninguna sintomatología clínica, pero si un individuo previamente sensibilizado es expuesto al mismo alérgeno, su reconocimiento por la IgE va a causar la degranulación de los mastocitos

produciendo una reacción inflamatoria inmediata (en segundos o minutos). Dependiendo de la cantidad de alérgeno se puede continuar con una reacción tardía (de 6 a 9 horas) mas o menos intensa.

La reacción inmediata depende fundamentalmente de la secreción de sustancias vasoactivas preformadas y almacenadas en los gránulos de los mastocitos como la histamina y triptasa, mediadores lipídicos derivados de su membrana como leucotrienos, prostaglandinas y el factor activador de plaquetas. Su liberación produce un rápido aumento de flujo sanguíneo local, aumento de la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso.

Esta respuesta es idéntica a la que se produce en respuesta a una infección, y lo que pretende es reclutar elementos de la respuesta inmune al lugar de la inflamación. La contracción del músculo liso pretende la expulsión del patógeno, en este caso el alérgeno, y sus manifestaciones varían desde la secreción de moco (por contracción de la musculatura lisa de las glándulas mucosas) hasta la tos, los vómitos o las diarreas.

La reacción tardía se produce por la síntesis inducida de nuevos mediadores como leucotrienos y numerosas quimiocinas y citocinas como la IL4, IL5, IL9, IL13, TNF α , ect. que prolongan la reacción inflamatoria y reclutan a eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos al foco inflamatorio. Las células reclutadas secretan sustancias vasoactivas que prolongan la inflamación inicial y son responsables del daño tardío y la producción de moco asociado con las reacciones alérgicas.

Aunque en las respuestas alérgicas de este tipo siempre están involucradas la IgE y los mastocitos, la forma de entrada y dosis del antígeno soluble, determinaran el desarrollo de distintas formas de reacciones alérgicas con una sintomatología muy variada.

Si el alérgeno penetra hasta las vías respiratorias inferiores produce un síndrome más grave llamado asma alérgico. La contractura de la musculatura

lisa de las vías aéreas inferiores y la secreción exagerada de moco en las cavidades bronquiales, puede llegar a poner en dificultad la respiración.

Una consecuencia inevitable del asma crónico es la hiperreactividad de las vías aéreas ante agentes inespecíficos (el frío, la polución, el ejercicio, etc.), que perpetúan la reacción inflamatoria incluso en ausencia de una reexposición al alérgeno, por lo que muchas veces es muy difícil discernir cual es la causa de este tipo de reacciones.

Las quimiocinas participan en los procesos inflamatorios generados por alergia. Aunque existen diferentes factores que contribuyen al daño y el desarrollo de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, los procesos inflamatorios parecen implicados en las respuestas más severas.

El infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos y basófilos es característico de las reacciones alérgicas y de las infecciones parasitarias, estando prácticamente ausente en otro tipo de infecciones. Las quimiocinas están implicadas en este proceso, a través del control de migración de diferentes poblaciones de linfocitos.

Las células que contribuyen fundamentalmente en la producción de quimiocinas en los asmáticos son células residentes epiteliales y macrófagos pulmonares. La liberación de quimiocinas tiene un efecto inmediato sobre el ambiente celular relacionado con el tejido pulmonar.⁽¹⁾(Fig.16)

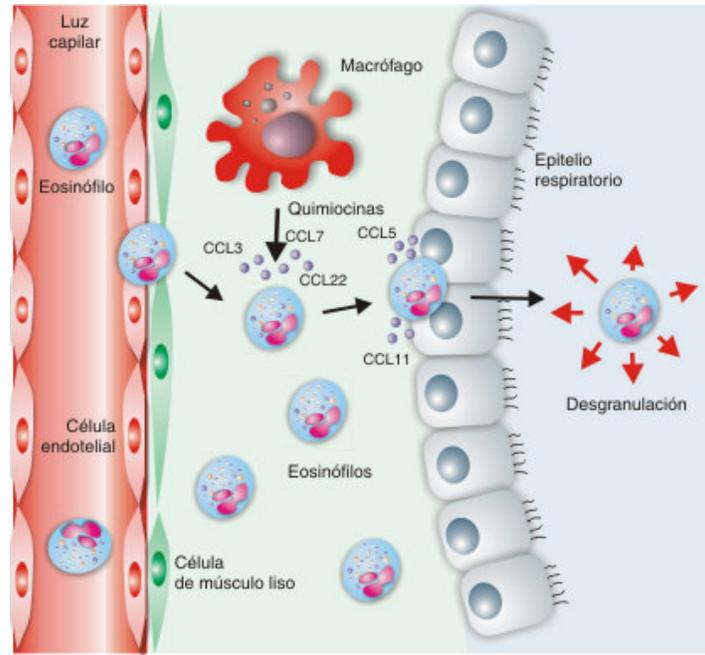


Fig.16. Quimiocinas implicadas en los procesos inflamatorios generados durante las alergias de tipo I. Las quimiocinas participan en el reclutamiento y favorecen la degranulación de los eosinófilos, uno de los principales responsables del daño que se produce durante la reacción tardía.

3. ASMA BRONQUIAL

➤ DEFINICIÓN

1. Enfermedad pulmonar caracterizada por la obstrucción reversible de la vía aérea, con inflamación de la misma y aumento de su capacidad de respuesta a diversos estímulos.⁽³⁾
2. El asma es una enfermedad crónica que se caracteriza por la obstrucción reversible del flujo aéreo dentro de los pulmones.⁽⁶⁾
3. El asma es una manifestación clínica de un estado patológico del árbol bronquial: la hiperreactividad.⁽⁴⁾

Hiperreactividad respuesta exagerada y descontrolada de las vías aéreas inferiores ante estímulos que en la población normal no tienen repercusión clínica, si no que son mecanismos de defensa limitados al tipo y grados de la agresión, no causando por lo tanto molestias apreciables.

En esta respuesta se involucran células y tejidos de diferente índole: células inflamatorias, musculatura lisa, glándulas bronquiales, epitelio bronquial, sistema nervioso y vasculatura.

Una vez que se inicia el proceso se desencadenan una serie de eventos, con lo que se conforman círculos de retroalimentación que amplían y perpetúan el problema, siendo difícil por lo tanto detectar cuál de ellos fue el elemento iniciador o principal. Funcionalmente el resultado es la obstrucción de la vía aérea, lo que puede llevar a cuadros graves de insuficiencia respiratoria, aunque en muy pocas ocasiones, a la muerte.

En algunos pacientes, el estrechamiento de las vías respiratorias puede ser parte de una reacción alérgica que produce la liberación de mediadores biológicamente activos. En otros pacientes estímulos específicos

desencadenan los episodios y sugieren una relación etiológica (ejercicio, enfriamiento de la vía respiratoria o estrés).⁽⁶⁾

El tratamiento médico deberá encaminarse básicamente a quitar o a disminuir la base de la enfermedad, es la hiperreactividad y no limitarse a disminuir las molestias o a controlar la crisis.

➤ ETIOPATOGENIA

El estado actual del conocimiento no nos permite saber la etiología básica de esta entidad, no podemos decir con seguridad si se trata de una enfermedad o de un síndrome. Podría ser que la deficiencia principal se encontrara en una célula que al descontrolarse acarreará consigo el descontrol del resto, o que se tratara de una deficiencia bioquímica básica que haría que varias o todas las células involucradas se vieran afectadas. Por tanto algunos tipos de asma son probables que compartan una alteración bioquímica, una deficiencia inmunológica, problemas de conformación epitelial, etc. Con una manifestación clínica común, en este caso estaríamos ante un síndrome.

El hecho observacional de que el asma se dé con frecuencia en forma familiar y que en estas familias la expresión clínica de hipersensibilidad puede ser en diferentes órganos, ha hecho postular que se trata de una enfermedad genéticamente controlada.

El tener historia familiar de atopia o de asma hace más probable que la enfermedad (sea o no desencadenada por vía inmunológica) se presente. Esta predisposición genética parece tener diferentes modalidades, ya que no se asocia directamente con un gen o un grupo de genes. En una familia los enfermos de asma comparten las mismas combinaciones genéticas, diferentes a las combinaciones de otros miembros con otras manifestaciones de atopia.

Aún cuando se este predispuesto genéticamente, parece ser que es necesario que existan además factores ambientales que lo desenmascaren, como son la exposición temprana a alérgenos, vivir en ambientes de alto riesgo, infecciones virales recurrentes y posiblemente la exposición a la contaminación ambiental.

En la luz se observan moco y células epiteliales desprendidas y en la pared de la vía respiratoria se observa un infiltrado de células inflamatorias, sobre todo eosinófilos. El edema en la pared de la vía respiratoria también es un hallazgo destacado. Estudios recientes de las biopsias en asmáticos mostraron cantidades aumentadas de linfocitos T (células CD4 +), células cebadas, macrófagos, y eosinófilos respecto de los normales.⁽⁶⁾

➤ FISIOPATOLOGÍA

La resistencia aumentada al flujo aéreo es una condición sine qua non del ataque asmático. El aumento de resistencia de la vía respiratoria se debe en gran parte a la contracción de las células del músculo liso de estas vías, pero otros mecanismos contribuyen a la obstrucción del flujo aéreo, de manera notable el engrosamiento de los conductos respiratorios por el edema y la infiltración celular, así como colecciones intraluminares de moco, secreciones y detritos celulares. Los cambios pequeños en el diámetro de la vía respiratoria tienen efectos notables en la resistencia de la misma. Un aumento en la resistencia al flujo aéreo causa una serie de alteraciones fisiológicas, que incluyen anormalidades de la mecánica pulmonar y del intercambio gaseoso.⁽⁶⁾

Una vez desencadenada la hiperreactividad, puede pasar desapercibida por el sujeto o manifestarse clínicamente. En todos los casos el elemento funcional básico será la obstrucción bronquial por disminución del calibre de los bronquios y su ocupación por inflamación y secreciones.

Al obstruirse el bronquio, la espiración se verá dificultada en mayor grado que la inspiración, produciendo un recambio inadecuado de gases en las terminales alveolares.

Estas deficiencias de ventilación producirán una mala relación ventilación / perfusión y por consiguiente, hipoxemia. La hipoxemia a su vez producirá una respuesta central de hiperventilación, por lo que en asmáticos en crisis moderada encontraremos hipoxemia con hipocapnia. Si la obstrucción es mayor y persistente, los gases alveolares empezarán a parecerse más a los del capilar, dificultándose el intercambio gaseoso al perderse el gradiente alveoloarterial: la hipoxemia aumentará y se presentaran cortocircuitos, habrá vasoconstricción local en las zonas mal ventiladas, los diversos tejidos empezarán a manifestar datos de hipoxia (lo que agravará las lesiones), la relación ventilación-perfusión empeorará hasta que se presente, en casos de extrema gravedad, retención de CO₂ y acidosis respiratoria.

El diagnóstico de hiperreactividad se hace mediante la provocación del bronquiolo con algún elemento que desencadene el espasmo, por ejemplo un agonista colinérgico (metacolina), ejercicio o inhalación de soluciones hipo o hipertónicas. Si existe hiperreactividad bronquial se conseguirá la caída de los flujos medidos en espirometría con agresiones mucho menores a las que requiere un individuo normal.

➤ **DIAGNÓSTICO Y CUADRO CLÍNICO**

Asma es un diagnóstico básicamente clínico, en el cual el principal apoyo es la historia clínica. Se trata de episodios recurrentes de obstrucción bronquial manifestada por disnea, tos, expectoración casi siempre difícil de eliminar, sibilancias bilaterales y, en casos graves, datos de insuficiencia respiratoria.

Estos cuadros pueden variar de paciente a paciente y pueden presentarse todos los elementos o faltar alguno, por ejemplo, la expectoración.

Es importante recordar que no todo lo que silba es asma ni todas las asmas silban. Por otra parte, en casos de crisis severa, la obstrucción puede ser de tal magnitud que dejen de escucharse las sibilancias, este dato es de mal pronóstico y nunca debe confundirse con mejoría.

Las formas de presentación del asma bronquial son muy variadas en frecuencia, intensidad, tiempo de duración de crisis, tipo de desencadenantes que lo provocan, tiempo transcurrido entre la agresión y los síntomas, respuesta a medicamentos, edad de inicio, edad de desaparición o de reaparición de los datos clínicos.

Se han propuesto varias clasificaciones para la forma de presentación del asma, basadas en el tiempo de duración de la crisis, de la gravedad de los síntomas, o el tipo de desencadenante.

La clasificación clásica de intrínseca y extrínseca se refiere a la vía de llegada del agresor al bronquio. La de asma inmunopatogénica no inmunopatogénica, se basa en el tipo de agresor que desencadena la crisis.

Una crisis que se desencadena a los minutos de la agresión involucra principalmente a mediadores de rápida acción como la histamina, bradiquinina, tromboxanos y agonistas neuronales; la célula blanco en ese momento será la muscular, con gran espasmo y poca inflamación y edema.

Si los síntomas persisten o se inician después de unas horas de haber llegado el agresor, están involucradas principalmente células inflamatorias y mediadores de acción prolongada, así como factores quimiotácticos y lesión tisular. En este caso habrá inflamación, edema e hipersecreción bronquial además de espasmomuscular.

A la primera fase se le llama inmediata y a la segunda tardía. La fase inmediata por lo general es de fácil control. La fase tardía es la que producirá crisis severas y prolongadas, que difícilmente ceden solo broncodilatadores.

GRADO I: El paciente está libre de síntomas la mayor parte del tiempo y cuando se presentan son de fácil control; no limitan las actividades normales. Deberá ser manejado en el primer nivel de atención a la salud.

GRADO II: El enfermo presenta con frecuencia síntomas, que pueden acompañarse de datos clínicos ligeros de insuficiencia respiratoria; limitan la actividad normal. Deberá ser atendido en segundo o tercer nivel de acuerdo a la dificultad del manejo.

GRADO III: Paciente que presenta insuficiencia respiratoria moderada a severa; limita todo tipo de actividades. Deberá ser atendido en un servicio de urgencias con personal y equipo adecuados para tratar la insuficiencia respiratoria grave.

GRADO IV: Estado asmático. Paciente con acidosis respiratoria e hipoxemia severa. Deberá ser atendido en un servicio de cuidados intensivos.

Se realizó un estudio en pacientes infantiles monitoreando las sibilancias que presentaban, y hubo una gran variabilidad en cada uno de ellos que podría utilizarse para clasificar la severidad de la enfermedad.⁽⁷⁾

Las sibilancias son un signo muy frecuente en niños de tres años de edad y aparecen en una gran cantidad de procesos con manifestaciones clínicas similares, pero que varían en su etiología, pronóstico y respuesta al tratamiento.⁽¹⁰⁾

➤ **EXÁMENES DE LABORATORIO Y GABINETE**

Entre los exámenes que nos pueden ser útiles para estudiar el asma, no para hacer diagnóstico, se encuentran la medición de inmunoglobulinas, la presencia de eosinofilia en moco nasal y en expectoración, la visualización de elementos formes en la expectoración, con detritos epiteliales, moco y células inflamatorias, especialmente eosinófilos.

La medición de sub-poblaciones linfocitarias y, en casos especiales, las pruebas de reto inhalatorio con antígenos y otros agresores.

Las pruebas funcionales respiratorias son una ayuda para hacer el diagnóstico, pero no son diagnósticas por sí mismas. La radiografía de tórax mostrará, durante el cuadro agudo datos de atrapamiento aéreo, además de ser útil para descartar otras patologías.

➤ **TRATAMIENTO**

- Hasta el momento no contamos con medicamentos capaces de curar el asma, pero sí con medicamentos capaces de controlarla.
- Como broncodilatadores usamos a los estimulantes beta 2 adrenérgicos específicos y a las xantinas.
- Como preventivos, al cromoglicato de sodio y al ketotifeno.
- Como antiinflamatorios a los corticoides.
- El bromuro de ipratropio y los bloqueadores de calcio, serían medicamentos intermedios entre los broncodilatadores y los preventivos.
- Preventivos: Contamos por el momento con dos: el cromoglicato de sodio (cromolín) y el Ketotifeno. Ambos son capaces de estabilizar membranas, en especial la de la célula cebada.

1. CONCLUSIONES

Con esta recopilación de información, podemos darnos cuenta que actualmente las enfermedades del sistema inmune que se presentan en el ser humano no tienen un agente etiológico específico, por lo tanto muchas de ellas son idiopáticas y aún el paciente no sabe si es alérgico a alguna sustancia.

En individuos previamente sensibilizados sus respuestas inflamatorias inmunitarias son mediadas por la inmunoglobulina IgE. La gravedad de la reacción depende de los siguientes factores: concentración de IgE en el paciente, susceptibilidad de los mastocitos a la degranulación, sensibilidad de las células endoteliales y otras células diana ante los mediadores liberados y presencia de suficientes mediadores neutralizantes. Estos varían en cada paciente y muchos están determinados genéticamente. Por ello algunos individuos son más propensos a sufrir reacciones graves y recidivantes que otros.

Por ejemplo el Angioedema es una presentación clínica común en el grupo de patologías alérgicas de diversa etiología que se presenta en odontología, la tumefacción cede rápidamente por sí sola, generalmente en 24 a 48 horas.

Entonces debemos estar preparados para cualquier caso que se presente y saber identificar el alérgeno que está causando la alergia, porque aún cuando el paciente ya haya estado expuesto a este, puede desencadenar síntomas inesperados.

GLOSARIO

ANTICUERPO: Molécula de inmunoglobulina que tiene una solución específica de aminoácidos, por virtud de la cual reacciona únicamente con el antígeno que produjo su síntesis en las células de la serie linfoide (especialmente células plasmáticas) o con antígeno íntimamente relacionado.

ANTÍGENO: Cualquier sustancia que tiene la facultad en circunstancias adecuadas, de producir respuesta inmunitaria específica y de reaccionar con los productos de esta respuesta, esto es, con anticuerpo específico, linfocitos T específicamente sensibilizados o ambos. Los antígenos pueden ser sustancias solubles, como toxinas y proteínas extrañas, o en partículas como bacterias y células. Sin embargo, sólo la parte de la proteína o de la molécula polisacárida que se llama determinante antigénico se combina con el anticuerpo o con un receptor específico sobre un linfocito.

ALERGIA: Alteración específica, adquirida de la reactividad biológica, iniciada por la exposición a un alérgeno y después de un periodo de incubación; se caracteriza por la evocación de la reactividad alterada frente a la exposición del mismo alérgeno.

ALÉRGENO: Estado de hipersensibilidad adquirida por exposición a un alérgeno particular, en el cual la reexposición restituye la capacidad de reaccionar.

ATOPIA: Estado clínico de hipersensibilidad o de alergia que es predisposición hereditaria; es decir, se hereda la tendencia a presentar alguna forma de alergia, pero no se hereda la forma clínica específica; por ejemplo: el ASMA participa un tipo poco corriente de anticuerpo, llamado reagina que es de la clase de inmunoglobulinas E (IgE).

CITÓLISIS: Disolución o destrucción de las células. Inmunitaria. Lisis celular producida por anticuerpo con participación de complemento.

FAGOCITOSIS: Ingestión de microorganismos, otras células y partículas extrañas por los fagocitos.

HELMINTO: Cualquier gusano parásito

HIPOCAPNIA: Deficiencia de bióxido carbónico en la sangre, que resulta de hiperventilación y por último conduce a alcalosis.

HIPOXEMIA: Oxigenación deficiente de la sangre.

INFLAMACIÓN: Reacción protectora localizada, desencadenada por traumatismo o destrucción de los tejidos, que sirve para destruir, diluir o tabicar (secuestrar) tanto el agente dañino como el tejido lesionado. Se caracteriza, en la forma aguda, por los signos clásicos de dolor, calor, rubor y tumor, y por pérdida de la función.

INMUNIDAD: Estado caracterizado por ser inmune; seguridad contra una enfermedad en particular; no susceptible a los efectos invasores o patógenos de microorganismos extraños o al efecto tóxico de sustancias antigénicas.

INMUNOGLOBULINA: Proteína de origen animal dotada de actividad conocida como anticuerpo, y sintetizada por los linfocitos y las células plasmáticas. Las inmunoglobulinas funcionan como anticuerpos específicos y se encargan de los aspectos humorales de la humanidad. Se encuentran en el suero y en otros líquidos y tejidos corporales, entre ellos orina y líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos, bazo, etc.

POLUCIÓN: Acción de vaciar o contaminar.

SUERO: Parte clara de cualquier líquido animal separada de sus elementos más sólidos; en especial el líquido claro (suero sanguíneo) que se separa al coagularse la sangre del coágulo y los corpúsculos.

TOXOIDE: Exotoxina bacteriana modificada que ha perdido toxicidad pero conserva las propiedades de combinarse con antitoxinas o de estimular la formación de estas.

VACUNA: Suspensión de microorganismos atenuados o muertos (bacterias, virus o rickettsias), que se administra para prevenir, mejorar o tratar las enfermedades infecciosas. Atenuada, vacuna que se prepara a partir de microorganismos o virus vivos cultivados bajo condiciones adversas, lo que hace que pierdan su virulencia pero conserven su capacidad para inducir inmunidad en el receptor. Autógena, vacuna preparada a partir de microorganismos que se han aislado recientemente de la lesión del paciente que va tratarse con ella.

INTERFERÓN: Clase de proteínas pequeñas y solubles que producen y liberan las células invadidas por virus; en células no infectadas induce la formación de una proteína antiviral que inhibe la multiplicación viral; aunque no específicos de virus, los interferones son más eficaces en las células animales de la misma especie que los produjeron.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. R. Regueiro González. C. López Larrea. S. González Rodríguez. E. Martínez Naves. Inmunología Biología y patología del sistema inmune. Tercera edición. Madrid : Editorial Médica panamericana, 2002. Pp.1-6, 29-36, 147-151.
2. Vinay Kumar, MBBS, MD, FRC Path. Abulk, ABBAS, MB BS. Nelson Fausto, MD. Patología estructural y funcional. Séptima edición. Editorial Elsevier, 2005. Pp.209-214.
3. Mark H. Brees, M.D. Robert Berkow, M.D. Manual de Merck de diagnóstico y tratamiento. Décima edición. Editorial Harcourt, 1999. Pp.558-570.
4. Barnes P J, Chung K F, Page CP: Inflammatory mediators and asthma. Pharmacología Review 1988; 40 (1) 49-84.
5. Dorland. Diccionario enciclopédico ilustrado de medicina. Vigésima octava edición. Editorial interamericana Mc Graw-Hill. Pp. 67, 120,122, 192, 371, 736, 892, 949, 958, 1000, 1005, 1007, 1016.
6. Alfred P. Fishman. Jack A. Elías. Jay Fishman. Fishman's pulmonary diseases and disorderstercera edición. Editorial Mc Graw-Hill 1998. Pp.157-174.
7. Pérez-Yarza EG, Cobos N, de la Cruz JJ; Variability in peak expiratory flow does not classify asthma according to severity. Arch Bronconeumol. 2007 Oct; 43(10):535-41. Links. perezyar@chdo.osakidetza.net
8. Hinshaw WD, Neyman GP, Olmstead SM. Hypersensitivity Reactions, Delayed. Medicine Journal. Last updated: 2005. Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic1100.htm>.

9. Dodds N, Sinert R. Angioedema. eMedicine Journal. Last updated: September 2007. Available at: <http://www.emedicine.com/emerg/topic32.htm>.

10. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25:1-17.