

SAM · MEDICINA INTERNA

6

Inmunología

11 artículos

I ORGANOS Y CELULAS DEL SISTEMA INMUNE

DR. JOHN DAVID

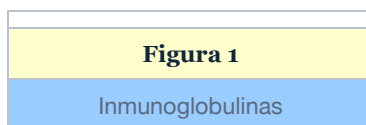
DR. COX TERHORST, PH.D.

Características del sistema inmune

El sistema inmune media la relación del individuo con el ambiente. La inmunidad incluye respuestas innatas o naturales, y adquiridas o específicas. La diferencia esencial entre los dos tipos de inmunidad es la manera como se reconocen los microorganismos. En la inmunidad innata, carbohidratos (principalmente) que son únicos de los organismos infecciosos son reconocidos por receptores e superficie celular en los macrófagos y células asesinas naturales (NK) o por el sistema del complemento. En la inmunidad adquirida los linfocitos emplean receptores de antígenos muy específicos para reconocer a los agentes infecciosos. Una vez que un individuo normal ha tenido una infección como varicela o sarampión, el sistema inmunológico la reconoce y evita su recurrencia. Además, el sistema inmune tiene una marcada capacidad para discriminar entre los antígenos, incluso si sus estructuras son muy semejantes.

Linfocitos

Existen dos grupos principales de linfocitos, las células T (también denominados linfocitos dependientes del timo o linfocitos T) y las células B (linfocitos derivados de la médula ósea o linfocitos B) [ver figura 1]. Ni las células T ni las B constituyen una población homogénea de células, cada grupo consiste en un número de subgrupos que pueden diferenciarse por sus marcadores de superficie y su función. Además, existe un grupo heterogéneo de linfocitos que no está formado por células T o B. La unión de anticuerpos monoclonales a los marcadores de superficie es la técnica más específica en la actualidad para identificar los principales tipos de estas células.



CELULAS T

Todas las células T maduras y los timocitos de la médula expresan CD2 y CD3. CD4 se expresa en solo el 50 a 65% de las células T periféricas y CD8 en el 25 a 35% de las células T periféricas. Aunque CD4 y CD8 se expresan juntos en los timocitos en fase II, solo uno u otro se expresan en los subtipos complementarios de células T maduras (células T CD4⁺ y CD8⁺). Las células T CD4⁺ reconocen antígenos cuando están presentes en asociación con moléculas del CPH de clase II (antígenos HLA-D); las células T CD8⁺ reconocen antígenos en el contexto de moléculas clase I (antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-C).

Las células T CD4⁺ cooperadoras pueden diferenciarse en Th1 y Th2 según las citocinas que producen.^{1,2} Las células TH1 producen IL-2 e interferón gama, que son importantes para la inmunidad mediada por células. Las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que son cruciales para la producción de anticuerpos. Las linfocinas producidas por cada uno de estos tipos celulares influyen en el otro tipo celular. El interferón gama

producido por las células Th1 puede inhibir la función de las células Th2, mientras que la IL-10, que es producida por las células Th2 (así como por monocitos, macrófagos y células B) puede inhibir la función de las células Th1.

Es importante mencionar que el CD4 en las células T cooperadoras actúa como un correceptor para el VIH, junto con un receptor quimocina. El CCR5, un receptor CC (cisteína-cisteína) o beta-quimocina para RANTES (regulado por la activación y expresado y secretado por las células T normales), o proteína inflamatoria de macrófagos-1a (MIP-1a) y la MIP-1b, es el correceptor para las cepas tempranas del VIH. El uno por ciento de las personas de raza blanca son homocigotas para un defecto en este receptor y son resistentes a la infección por VIH. El CCR5 también se observa en los macrófagos. El CCR4, un receptor alfa-quimocina específico de células T, que es un receptor del factor 1 derivado de células del estroma (SDF-1), participa en la infección de las cepas tardías del VIH.

3-5

CELULAS B

Los linfocitos B son las células productoras de inmunoglobulinas del sistema inmune, y pueden ser identificadas por la presencia de inmunoglobulinas en su superficie. Estas células con receptores para inmunoglobulinas positivos en la superficie de su membrana (SmIg⁺) constituyen del 5 al 15 por ciento de los linfocitos en sangre periférica [ver figura 1]. La mayor parte de las células B tienen IgM e IgD en su superficie y cerca de la cuarta parte del total de estas células sólo poseen inmunoglobulinas de alguna de estas dos clases. Uno por ciento de las células B muestra IgG o IgA. Los linfocitos T y B constituyen del 80 al 95 por ciento de los linfocitos en sangre periférica. El resto de los linfocitos presentes en sangre periférica constituyen una población heterogénea de células.

Sobre la superficie de las células B se encuentra un receptor del complemento llamado receptor 2 del complemento (CR2), que se une a los factores C3d, C3dg y al factor iC3b.

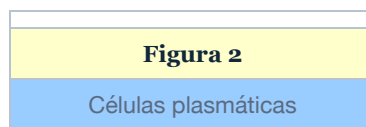
Las células B también poseen receptores para el virus de Epstein-Barr y para la porción Fc de la IgG. La molécula CD20, una fosfoproteína de 35 kd que se encuentra sobre la superficie de las células B, es un marcador de los linfocitos B utilizado con frecuencia. Algunos aloantígenos están presentes sobre la superficie de los linfocitos B, pero no sobre la superficie de los linfocitos T. Algunos precursores de las células B carecen del receptor SmIg, pero poseen estos aloantígenos.

Es importante recordar que las inmunoglobulinas producidas por las células B pueden fijarse de modo pasivo a las membranas de superficie de las células no B. Por ejemplo, las células con receptores Fc fijan complejos de inmunoglobulina, además, los anticuerpos fluorescentes contra las inmunoglobulinas, que se usan con frecuencia para identificar células SmIg⁺, pueden fijarse también a los receptores Fc. Los anticuerpos contra células T aumentarán el número de células SmIg⁺ que se confunden con células B. Se han encontrado estos anticuerpos antilinfocito en diversas enfermedades, incluyendo lupus eritematoso generalizado, mononucleosis infecciosa, neumonía atípica, artritis reumatoide y varios trastornos linfoproliferativos.

Un subgrupo de células B, los llamados linfocitos B1, se desarrollan en fases tempranas y tienen vida media muy prolongada.⁶ Se encuentran progenitores de células B1 en el hígado fetal y en el epiplón embrionario, pero no en la médula ósea adulta. Las células B1 que expresan CD5 en su superficie se conocen como B1a, y las que no, se denominan células B1b. Las células B1 se asocian con frecuencia con producción de autoanticuerpos. También elaboran grandes cantidades de IL-10.

CELULAS PLASMATICAS

Por la influencia de los antígenos, los linfocitos T y células accesorias, las células B se diferencian en células plasmáticas, que son células maduras productoras de anticuerpos. Estas células son de mayor tamaño que los linfocitos y se caracterizan por un núcleo redondo y excéntrico con heterocromatina gruesa distribuida en un patrón en rueda de carreta. Las células plasmáticas tienen un citoplasma altamente basófilo, y un retículo endoplásmico bien desarrollado, con frecuencia organizado en capas concéntricas. Las células plasmáticas pueden estar repletas de material granular, que corresponde al anticuerpo que está produciendo [*ver figura 2*]. Algunas veces, una o más de las cisternas del retículo endoplásmico se encuentran distendidas por grandes inclusiones llamadas cuerpos de Russell; éstos son agregados de moléculas de inmunoglobulinas formadas de manera incompleta. Las células plasmáticas no tienen ya inmunoglobulinas en su superficie. Estas células son terminales, lo que significa que no se dividen. Los precursores inmaduros de las células plasmáticas, los plasmoblastos, son difíciles de distinguir de los linfoblastos y de los linfocitos grandes. En condiciones normales no se encuentran células plasmáticas en sangre periférica.



CELULAS ASESINAS NATURALES

Las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés, n. del t.) son linfocitos granulares de gran tamaño que no poseen el complejo RCT-CD3 característico de las células T ni el SmIg de las células B. In vitro, estas células pueden destruir diversas células tumorales o infectadas por virus de modo no específico. Esto es, no requieren de una sensibilización previa o de la presencia de anticuerpos para ser citotóxicas. Sus gránulos contienen proteínas formadoras de poros que pueden mediar la lisis celular. Las células NK no tienen memoria ni muestran restricción de CPH. No se conoce con precisión al precursor de las células NK, pero se piensa que es diferente a la célula tronco tímica (precursora de los linfocitos T) y a la célula pro-B (precursora de los linfocitos B). La IL-12 estimula las células NK para proliferar y producir interferón gama, que es importante en muchas reacciones inmunológicas.
7,8

Las células NK poseen varios marcadores de superficie, incluyendo el CD56, una glucoproteína de 140 kd también denominada NKH1; el CD2, que también está presente en las células T y el CD16, un receptor Fc. El CD16 se asocia con la cadena γ del complejo RCT-CD3. Esta cadena participa en la transducción de señales desencadenada por los anticuerpos que se fijan al CD16, lo que activa la célula.

Un gran adelanto ha sido la identificación de receptores NK para las moléculas de clase I del CPH por medio de clonas de células NK-CD3-. Estos receptores difieren en sus pesos moleculares y muestran especificidad alélica para los tres tipos principales de moléculas humanas de clase I codificadas por el HLA-A, HLA-B y HLA-C. Los receptores difieren de los RCT en que no sufren rearreglo de genes y por lo tanto tienen menos diversidad.⁹ Al igual que los RCT, los 13 receptores que han sido clonados son proteínas transmembrana de una sola cadena que pertenecen a la superfamilia de los genes de las inmunoglobulinas. Se unen a las moléculas propias de clase I del CPH e inhiben la respuesta citotóxica NK, por lo que se denominan receptores inhibidores de células asesinas. Por otro lado, existen otros receptores en las células NK que pertenecen a la misma superfamilia de genes y que activan a la célula NK cuando se liga a las moléculas de clase I del CPH, denominándose receptores activadores. Se piensa que las alteraciones en las moléculas propias de clase I, sea por virus o por transformación maligna,

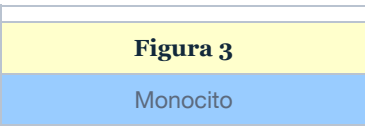
pueden evitar la detección del automarcador deficiente por los receptores inhibidores de las células NK y permitir que la célula destruya su blanco.⁹

Una población de células T citotóxicas no restringida por el CPH puede lisar algunas de las mismas células blanco que destruyen las células NK. Estas células T citotóxicas tienen un marcador de superficie que puede detectarse por medio del anti-CD56, pero no por anti-CD16. Además, expresan el complejo RCT-CD3.¹⁰

Una pequeña proporción de las células nulas de la sangre son precursores mieloides y precursores de los linfocitos T y B inmaduros.

MONOCITOS Y MACROFAGOS

Los monocitos pertenecen al sistema fagocítico mononuclear, antes llamado sistema reticuloendotelial. Son grandes células mononucleares que constituyen del 3 al 8 por ciento de los leucocitos en sangre periférica. Su citoplasma es mucho más abundante que el de los linfocitos. Su núcleo es a menudo excéntrico y oval o reniforme [ver figura 3]. Los lisosomas llenos de enzimas degradantes aparecen como pequeñas vacuolas en el citoplasma. Los monocitos se originan a partir de los promonocitos, los cuales son precursores con una tasa elevada de división y que se encuentran en la médula ósea. Cuando las células maduras entran a la sangre periférica son llamadas monocitos; cuando abandonan la sangre e infiltran los tejidos, sufren cambios adicionales y entonces son conocidas como macrófagos.



Los macrófagos desempeñan un papel importante en la inducción de la respuesta inmunológica al ser uno de los tipos de células que presenta el antígeno a los linfocitos. También actúan como células efectoras, atacando ciertos microorganismos y células neoplásicas, y eliminando material extraño.

Los macrófagos contienen receptores específicos para anticuerpos y complemento, lo que incrementa su capacidad para fagocitar microorganismos cubiertos con estas moléculas. Los receptores de anticuerpos son para las porciones Fc de la IgG1 y de la IgG3; existe también un receptor Fc para la IgE. Tienen dos receptores del complemento: CR1 y CR3. El CR1 tiene alta afinidad por el componente C3b del complemento y menor afinidad por iC3b y C4b. El CR3, también llamado MAC-1, interactúa con iC3b y con ciertas moléculas de carbohidratos, incluyendo los antígenos que contienen carbohidratos del protozoario *Leishmania*.

Una pequeña proporción de los antígenos de clase II del CPH está presente en los monocitos; la expresión de las moléculas de clase II del CPH se incrementa considerablemente cuando se activan los macrófagos, lo cual puede ocurrir por varias linfocinas, incluyendo el interferón gama, el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM), el factor activador de los macrófagos (FAM) y el factor inhibidor de la migración (FIM). Citocinas como la interleucina-4 y el factor-β transformador del crecimiento (FCT-β) antagonizan esta activación. El antígeno Mo3e, una proteína de 50 kd, es un receptor de urocinasa. Este antígeno ha sido identificado por medio de anticuerpos monoclonales y parece ser específico de los macrófagos activados. El Mo3e no se ha encontrado en otras células hematopoyéticas.¹¹

Los macrófagos producen un gran número de sustancias solubles que son importantes en la respuesta inmunológica y en el proceso de inflamación.¹² Estas sustancias incluyen enzimas como el factor activador del

plasminógeno y la elastasa, factores de crecimiento como el FEC-GM, citocinas como la interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-10, IL-12 y el factor de necrosis tumoral- α (FNT- α), factores que son críticos para combatir a los microorganismos, como los metabolitos del oxígeno y el óxido nítrico, componentes del complemento de la vía clásica y alterna, proteínas inflamatorias de macrófagos (PIM), y factores que facilitan la reparación tisular, como el factor de crecimiento de fibroblastos (FCF).

Organos linfoides y circulación de linfocitos

El sistema inmune consta de diversos órganos linfoides, incluyendo el timo, los ganglios linfáticos, el bazo y las amígdalas, agregados de tejido linfático en órganos no linfoides, como las placas de Peyer en el intestino, grupos de células linfoides dispersas en todos los tejidos conjuntivos y epiteliales del organismo, así como en la médula ósea y la sangre, y una variedad de células individuales que circulan entre los diversos órganos linfoides y el resto del organismo. Aunque las células inmunológicamente activas de este sistema son los linfocitos, que se dividen en varios tipos, muchas otras células, incluyendo monocitos, macrófagos, granulocitos (i.e., neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células cebadas) y plaquetas, desempeñan funciones accesorias importantes en el sistema inmunológico [ver figura 4].

Figura 4
Desarrollo de las células del sistema inmunológico

TIMO

El timo, que se origina en el embrión a partir de la tercera y cuarta bolsas faríngeas, se localiza en el mediastino anterior y está formado por múltiples lóbulos, cada uno de los cuales tiene una médula y una corteza [ver figura 5].

Figura 5
Estructura del timo

Las células pre-T derivadas de la médula ósea entran al timo. Sus células hijas pueden expresar el complejo RCT-CD3 (RCD es el receptor de la célula T y CD significa grupo de diferenciación) y posteriormente adquieren la capacidad de reaccionar con diferentes péptidos unidos al complejo principal de histocompatibilidad (CPH). Estos timocitos sufren después un proceso de selección negativa o positiva. Solo un pequeño porcentaje de los timocitos con selección positiva, la mayoría de los cuales tienen restricción por el CPH (ver adelante, Propio y no propio), migran a la médula y después se movilizan hacia el sistema linfoide periférico.

Dos a 3 días después de que las células tronco entran al timo los linfocitos migran a través de la pared de las vénulas poscapilares de la médula, después ingresan al torrente sanguíneo y se albergan en los órganos linfoides periféricos. Una vez ahí los linfocitos dejan la circulación, de nuevo a través de las vénulas poscapilares y entran a regiones dependientes del tipo en el sistema linfoide periférico: la corteza interna de los ganglios linfáticos, las vainas periarteriales del bazo y las áreas intranodulares en las placas de Peyer, las amígdalas y el apéndice.

Algunas células T en la mucosa intestinal (linfocitos intraepiteliales) pueden no derivar del timo y diferenciarse in situ.

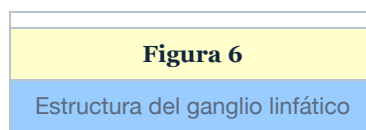
Si no existe timo al nacimiento el paciente tendrá linfocitopenia, con depleción marcada o ausencia de células T. Las áreas dependientes del timo del sistema linfático periférico tampoco contienen linfocitos. Existe alteración franca en la inmunidad celular y las respuestas de anticuerpo que requieren cooperación de las células T (excepto la respuesta IgM) son deficientes.

El timo involuciona con la edad, lo que puede explicar el desarrollo de deficiencias del sistema inmunológico en los ancianos.

Las evidencias actuales indican que en los humanos las células tronco se diferencian a células B en la médula ósea [ver figura 4] y en los órganos linfoides periféricos.

GANGLIOS LINFÁTICOS

El principal sitio de activación inicial de la célula T es el ganglio linfático, en donde convergen linfocitos provenientes de la sangre y antígenos de la linfa, mediadores solubles y otras células [ver figura 6]. Los linfáticos aferentes llevan la linfa y células al ganglio y entran en la región subcapsular vaciando su contenido al seno subcapsular. La linfa y las células salen a través de los linfáticos eferentes en el hilio.



La infraestructura del ganglio linfático consiste en una red extensa en donde las células presentadoras de antígeno (CPA) y los linfocitos T se encuentran e interactúan. Por ejemplo, las células dendríticas en la piel captan el antígeno y viajan a través de los linfáticos hacia el ganglio linfático que drena. Las células migran entonces a través del piso del seno subcapsular del ganglio linfático, por las regiones interfoliculares y se establecen en la red de la paracorteza en forma de células dendríticas interdigitantes (CDI). Las células T de la sangre migran a través de vénulas poscapilares especializadas, conocidas como vénulas endoteliales altas (VEA) y migran a lo largo de la misma red, en donde se ponen en contacto con numerosas CDI presentadoras de antígeno.¹³

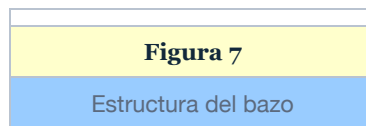
Los centros germinales contienen células B y células dendríticas foliculares (CDF) características, que no derivan de la médula ósea y que pueden retener complejos antígeno-anticuerpo durante mucho tiempo. Los centros germinales activos son rodeados por un manto de células B (células foliculares en manto) que expresan IgD en su superficie y que pueden madurar hacia células plasmáticas que producen solo anticuerpos de IgM. Las células B en el centro germinal (centrocitos) sufren un cambio de clase para producir otros isotipos, como IgG, IgA e IgE. Las células B con anticuerpos de alta afinidad en su superficie parecen ser seleccionadas al unirse a las CDF que retienen antígenos. Los linfocitos B que no son seleccionados sufren apoptosis (muerte celular programada). La célula B más madura, la célula de memoria, se localiza en el centro germinal y puede evolucionar a células plasmáticas productoras de todos los isotipos.

Las células dendríticas derivadas de la médula ósea, que se encuentran en las áreas paracorticales del ganglio linfático, tienen un papel importante para iniciar respuestas inmunológicas dependientes de células T.¹⁴ Estas células se encuentran también como células inmaduras en los órganos no linfoides, en especial en la epidermis (en donde se denominan células de Langerhans). Fagocitan y procesan antígenos y expresan receptores de superficie

de clase II del CPH, Fc y de manosa. Las citocinas inflamatorias como la interleucina-1b (Il-1b) y el factor de necrosis tumoral-a (FNT-a), promueven la migración de las células dendríticas por los linfáticos aferentes a los ganglios linfáticos, en donde maduran, pierden su capacidad para fagocitar y expresan moléculas coestimuladoras cruciales como CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2), dando a las células dendríticas la capacidad para presentar antígenos a las células T. También se encuentran células dendríticas inmaduras en los ganglios linfáticos, en donde pueden fagocitar antígenos que provienen de los linfáticos aferentes y que después maduran a CDA.

BAZO

En el bazo los linfocitos se concentran en la pulpa blanca que rodea a las arteriolas centrales [ver figura 7].



OTROS TEJIDOS LINFOIDES

Los linfocitos se encuentran también en otros lugares. El tejido linfoide relacionado con el intestino incluye las placas de Peyer y el apéndice. Estos tejidos contienen regiones con predominio de linfocitos T o B semejantes a los encontrados en los centros germinales. Las células epiteliales especializadas denominadas células M parecen tener una capacidad única para captar y presentar antígenos a los linfocitos adyacentes.¹⁵ Las células M se encuentran cercanas a las placas de Peyer. Otros linfocitos en el intestino son los linfocitos de la lámina propia (LLP), los encontrados en las vellosidades y los linfocitos intraepiteliales (LIE), que se encuentran entre las células epiteliales. La migración y adherencia de los LLP depende en parte de las integrinas y las selectinas. Las células linfoides asociadas a las mucosas se localizan en las vías respiratorias y genitourinarias, pero no en estructuras inductivas reconocidas.

CIRCULACION DE LINFOCITOS

Existen tres tipos principales de circulación de los linfocitos: (1) la siembra de las células tronco provenientes del hígado fetal o de la médula ósea en los órganos linfoides primarios y la subsecuente diferenciación y distribución de estas células en el sistema linfoide periférico, (2) la recirculación sangre-linfa-sangre de linfocitos y (3) la distribución de células efectoras a regiones particulares del organismo. Los linfocitos circulan en forma continua de la sangre a los tejidos y de regreso a la sangre. Sin embargo, el tráfico de los linfocitos vírgenes (CD45RA) es diferente al de las células efectoras activadas o de memoria (CD45RO). Los linfocitos nativos recirculan a través de los tejidos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas y las placas de Peyer, hacia microambientes especiales en los que se encuentran antígenos, citocinas y otras células que ocasionan su activación. Por el contrario, las células efectoras activadas o de memoria pueden tener también tráfico a sitios extralinfoides en diversos tejidos, como la piel y la lámina propia del intestino.¹⁶

La disposición de los linfocitos se controla por la expresión de diversos receptores en la superficie celular y contrarreceptores en el endotelio vascular [ver figura 8]. Para detener el flujo de células en los vasos, ocurre una adhesión inicial entre los receptores de los linfocitos y los de las microvellosidades de las células, como la L-selectina y su contrarreceptor en el endotelio, la adresina de ganglios linfáticos periféricos (PNAd). Si la interacción inicial no es seguida de interacciones subsecuentes, una proteasa desnaturizará la L-selectina, liberando a la célula.¹⁷ Otros receptores celulares permitirán la fijación a la E-selectina y P-selectina endoteliales.

Posteriormente las células pueden fijarse y rodar usando sus receptores de superficie de integrina-Ig, como $\alpha 4\beta 7$ y $\alpha 4\beta 1$, que se fijan a la molécula de adhesión celular adresina-1 de la mucosa endotelial (MAdCAM-1) y la molécula-1 de adhesión vascular (VCAM-1), respectivamente. Estas interacciones pueden causar una detención estable que incluye un receptor que desencadena la adhesión a través de señales intracelulares que involucran una proteína fijadora de guanosina trifosfato (GTP). La cooperación entre las interacciones de los receptores es indispensable porque la interacción inicial con la L-selectina puede ser demasiado débil para inducir una interacción estable LFA-1/ICAM-1 (antígeno asociado a la función leucocitaria-1/molécula de adhesión intercelular-1) y por lo tanto se requiere la interacción $\alpha 4\beta 7$ /MAdCAM-1. Por el contrario, cuando los tejidos expresan niveles altos del receptor L-selectina, el contacto y rodamiento mediado por la L-selectina puede ser suficiente para lograr una detención estable mediada por LFA-1. Las citocinas producidas durante la inflamación pueden aumentar la expresión de receptores de adhesión y así incrementar la infiltración de células al sitio.

Figura 8
Modelo de reconocimiento y reclutamiento de linfocitos

Al parecer las variaciones en estos mecanismos se deben a los diferentes subtipos de linfocitos que responden en diversos microambientes en el ganglio linfático, como los centros germinales, las áreas paracorticales y la zona T, en donde las células, los antígenos y los factores solubles provocan una respuesta inmunológica particular. Estos microambientes son regulados además por diversas citocinas, como el factor de transformación de crecimiento $\beta 1$ (FTC- $\beta 1$), que puede aumentar la expresión de integrinas y mediar la unión de las células B a las CPA. Las citocinas como la IL-2 y la IL-10, y en especial las muchas quimocinas generadas por el proceso inflamatorio, también regulan a los receptores de adhesión linfocitaria como el CD44, y otras citocinas influyen en la actividad de los linfocitos al atravesar los tejidos.

Memoria y especificidad inmunológica

La capacidad de los linfocitos T y de los anticuerpos producidos por los linfocitos B para discriminar entre los antígenos está determinada por los genes de la región variable conocidos como V (variable), D (diversidad) y J (de unión). Durante la maduración de los linfocitos T y B ocurre rearrreglo de las secuencias de ADN en estos genes, además de mutaciones somáticas adicionales en las células B. Los varios cientos de genes de las regiones V, D y J codifican las inmunoglobulinas (anticuerpos) y los RCT, que pueden distinguir alrededor de un billón de diferentes especificidades antigénicas. Cada linfocito tiene un receptor de superficie que reconoce un solo determinante antigénico o epítipo. Los receptores de las células B reconocen antígenos nativos. Después de que las células B interactúan con un antígeno, proliferan y se diferencian en células de memoria y en células plasmáticas para la producción de anticuerpos.

Antes de ser reconocido por las células T, el antígeno es captado por una célula presentadora de antígeno (CPA) (v.gr., una célula dendrítica o un macrófago), que lo fragmenta en péptidos pequeños. En la CPA ciertos fragmentos o epítopes son tomados por las moléculas clase II del CPH y transportados hacia la superficie de la CPA. La necesidad de que el antígeno sea presentado en asociación con una molécula del CPH se denomina restricción del CPH. Por lo tanto, los RCT no reconocen antígenos nativos, sino solo partes procesadas del mismo. Después de que las células T interactúan con un antígeno, proliferan y se diferencian a células de memoria.

También se vuelven reguladoras en la producción de anticuerpos por las células B y en las respuestas efectoras mediadas por células de otras células T.

AMPLIFICACION

Una característica de la respuesta inmunológica es su capacidad para incrementar el número de linfocitos antígeno-específicos después de un estímulo antigénico; por lo tanto, una exposición posterior al mismo antígeno proporciona una respuesta más rápida y de mayor intensidad (i.e., respuesta anamnésica). La base de esta respuesta aumentada es la proliferación de linfocitos antígeno-específicos y la producción de células de memoria después de la interacción con el antígeno. Estas respuestas están mediadas por la producción de citocinas por los linfocitos y otras células. Los mecanismos de respuesta inmunológica también se amplifican por la liberación de sustancias mediadoras de células cebadas y basófilos cubiertos de anticuerpos, por la activación de proteínas del complemento y por la expresión de moléculas de integrina en las células. La alteración en la permeabilidad vascular, la expresión de receptores para leucocitos en las células endoteliales y la liberación de factores quimiotácticos por estos mecanismos secundarios atrae otros tipos de célula a la reacción. Estas células contribuyen en mucho al proceso inflamatorio al incrementar el proceso fagocítico y la eliminación de antígenos extraños.

RESPUESTA ANAMNESICA

Un grupo de células B, las células de memoria, aumentan la respuesta inmunológica a los antígenos ya conocidos, lo que se conoce como respuesta inmune secundaria, respuesta anamnésica o respuesta de refuerzo. Estas células B de memoria sufren mutación somática en las regiones variables de sus genes de inmunoglobulina. Cuando ocurre esta mutación somática en los centros germinales de los ganglios linfáticos que contienen antígenos unidos a células dendríticas, origina la selección de células B de memoria que tienen receptores de alta afinidad para los antígenos.

PROPIO Y NO PROPIO

Es importante que la respuesta inmunológica sea capaz de distinguir entre lo propio y lo no propio. Cuando no, las células T y los anticuerpos atacarán en forma constante a células y componentes tisulares autólogos. En los años 50, Sir Frank Macfarlane Burnet propuso por primera vez que en el estado prenatal la interacción de los autoantígenos con los linfocitos específicos para estos antígenos causaba la eliminación de los linfocitos autorreactivos¹⁸ y tolerancia inmunológica. Cuando la tolerancia inmunológica se pierde los anticuerpos y células sensibilizados (reactivos contra antígenos) que están dirigidos contra autoantígenos causan las enfermedades autoinmunes.¹⁹

CONTROL GENETICO

Las respuestas inmunológicas están controladas por tres grandes familias de genes: (1) los genes que codifican para los elementos variables de las inmunoglobulinas, (2) los genes que codifican los RCT y (3) los genes que codifican los antígenos del CPH. En cada persona existe un número enorme de genes que codifican para los elementos variables de las inmunoglobulinas y de los RCT, permitiendo el reconocimiento específico de millones de antígenos. Sin embargo, la extrema variabilidad del CPH se aplica a las poblaciones como un todo y existen muy pocas variaciones en un individuo determinado.

Los genes que controlan la producción de los antígenos del CPH (también conocidos como antígenos de histocompatibilidad o antígenos HLA, en los humanos) se localizan muy cerca entre sí en el cromosoma 6. Los antígenos del HLA identifican a las células autólogas como propias y las distinguen de las de otros individuos. El

gen *Ir* en el ratón y en gen HLA en los humanos constituyen parte del CPH, que tiene un papel crucial en la respuesta inmunológica. Las características del CPH explica por qué algunos individuos pueden no responder a ciertos antígenos. Por ejemplo, aunque los RCT reconocen epítopes que están unidos a las moléculas del CPH, algunos péptidos antigénicos pueden no acomodarse en el surco de la molécula CPH específica de un individuo. Por lo tanto, el tipo apropiado de célula T no reaccionará al epítope y el individuo no será capaz de montar una respuesta inmunológica en su contra.

REARREGLO GENETICO DEL RECEPTOR DE LA CELULA T

Los genes que codifican para el rearreglo de los RCT y los genes de los segmentos V, D, J y C (constante) interaccionan para formar dos tipos de RCT, cada uno consistente en dos cadenas. Cada tipo de RCT se asocia con una especificidad particular. Los genes que codifican las cadenas g y d se rearreglan para formar RCT-gd y los que codifican para las cadenas a y b constituyen RCT-ab. Después de que ocurre el rearreglo genético el RCT se expresa en la superficie de la célula T, junto con las proteínas CD3. Al mismo tiempo que ocurre el rearreglo genético se expresan varias moléculas accesorias importantes, incluyendo CD4, CD8, CD2 y CD3.^{20,21} Relativamente pocas células T evolucionan a CD4-CD8⁺ RCT-gd, cuya función no se conoce del todo. La mayoría de las células T se vuelven RCT-ab que expresan primero tanto CD4 como CD8(y después de la selección positiva se vuelven CD4⁺CD8-RCT-ab (cooperadoras) o CD4-CD8⁺RCT-ab (con función citotóxica, supresora o ambas). Los timocitos maduros CD4⁺, CD8⁺ expresan niveles altos del complejo RCT-CD3.

SELECCION POSITIVA

La selección positiva está controlada por células epiteliales de la corteza tímica y CPA dirigidas, como macrófagos, células dendríticas y células interdigitantes. Muchas de estas células del estroma se localizan en la unión corticomedular.²² Debido a que las células T pueden reaccionar con antígenos solo en asociación con el CPH propio, solo las células T que tengan un RCT que pueda unirse con el CPH propio serán seleccionadas. Cuando estas células reaccionan con el CPH propio en las células tímicas del estroma, las células CD4⁺CD8⁺ RCT-ab que se unen a moléculas de clase II del CPH se transforman en células CD4⁺CD8⁻, desapareciendo la expresión de CD8 y aumentando la del complejo RCT-CD3. Por el contrario, las células CD4⁺CD8⁺ que se unen a moléculas de clase I del CPH disminuyen su expresión de CD4 y se transforman en células CD4⁻CD8⁺ RCT-ab. De esta manera se seleccionan las células CD4⁺RCT-ab y las células CD8⁺RCT-ab restringidas por el CPH. Se supone que las células T que se unen incluso en forma débil a las moléculas del CPH por medio del ligando CD4 o CD8(serán capaces de fijarse en forma más intensa a las CPA, por lo que no se necesita la presentación de los antígenos extraños para la selección positiva. La mayoría de las células T no interactúan con el CPH propio y sufren muerte programada, o apoptosis.

SELECCION NEGATIVA

El proceso de selección negativa elimina las células T que tienen un RCT con afinidad intensa por los autoantígenos. Si no se eliminan, estas células pueden causar enfermedad autoinmune seria. Existen muchos autoantígenos en las células del epitelio tímico y los estudios muestran que ciertos autoantígenos pueden ser presentados por diversas CPA en el timo, como los macrófagos y las células dendríticas. Es posible que la selección negativa de ciertos autoantígenos ocurra cuando las células T se trasladan al sistema linfático periférico dejando el timo. Esta interacción de alta afinidad entre el autoantígeno presentado por el CPH y el RCT sobre la célula T inmadura al parecer desencadena la muerte celular. Por el contrario, la interacción entre el antígeno presentado en la molécula del CPH y el RCT en la célula T madura causa activación. Se desconoce la manera como se seleccionan los RCT gd en forma positiva o negativa.

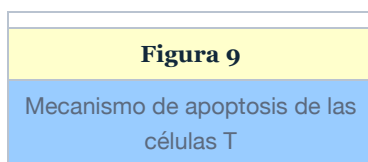
APOPTOSIS

La apoptosis tiene un papel crucial en el desarrollo y función del sistema linfoide. Las señales apoptóticas que actúan sobre la membrana celular ocasionan formación de ampollas, encogimiento de la célula y condensación y destrucción de la cromatina nuclear. En minutos a horas la célula es destruida y eliminada por macrófagos.

Los principales receptores sobre las células linfoides para la apoptosis son Fas (CD95/APO-1), activado por el ligando de Fas,²³ y el receptor del factor de necrosis tumoral-1 (RFNT-1), activado por el FNT-a y la linfotóxina-a. También puede participar el receptor de la linfotóxina b. Es importante mencionar que el RFNT-1 puede iniciar vías que ocasionan la activación del factor nuclear kB (FN-kB), que protege contra la apoptosis,^{24,25} y de la cinasa terminal Jun N (JNK), que activa genes y no participa en la apoptosis. Estas respuestas están mediadas por vías independientes.²⁶

Las señales de apoptosis eventualmente actúan sobre una familia de proteasas de cisteína semejantes a la enzima convertidora de IL-1b (ECI), el prototipo que actúa sobre el precursor de la citocina IL-1b y que lo convierte en la citocina activa. Las proteasas relacionadas a la ECI activan otras proteasas, que después actúan sobre diversos sustratos y a su vez causan apoptosis.

Las células T citotóxicas también usan las vías apoptóticas de Fas y RFNT-1 para destruir células blanco. Además de esta vía no secretora, las células T citotóxicas pueden mediar la apoptosis en sus células blanco por una vía secretora a través de perforinas, que facilitan la entrada de proteasas citotóxicas como granzima A y B a la célula blanco [ver figura 9]. La granzima B ha demostrado activar el CPP32, el precursor de la proteasa responsable de escindir la poli (ADP-ribosa) polimerasa.²⁷ La apoptosis también puede ser inducida en las células B y T por esteroides. Uno de los mecanismos por los que los esteroides inducen apoptosis es por aumentar la expresión del receptor tipo 3 de inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃R3) en la membrana plasmática.²⁸ El IP₃R3 permite el aumento en el calcio intracelular que facilita la apoptosis de las células T y B.



Reconocimientos

Figura 1 Cortesía del Dr. Curtis B. Wilson, Scripps Clinic and Research Foundation.

Figuras 2 y 3 Cortesía del Dr. Arthur T. Skarin, Harvard Medical School and Dana-Farber Cancer Institute.

Figuras 4, 5, 6, 8 y 9 Seward Hung.

Figura 7 Carol Donner.

Bibliografía

1. Mosmann TR, Coffman RL: Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Adv Immunol* 46:111, 1989
2. Romagnani S: Human T_H1 and T_H2 subsets: doubt no more. *Immunol Today* 12:256, 1991
3. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, et al: HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 272:872, 1996 [PMID 8629022]
4. Choe H, Farzan M, Sun Y, et al: The b-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 85:1135, 1996 [PMID 8674119]
5. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al: A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the b-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2 as fusion cofactors. *Cell* 85:1149, 1996 [PMID 8674120]
6. Qin XF, Schwers S, Yu W, et al: Secondary V(D)J recombination in B-1 cells. *Nature* 397:355, 1999 [PMID 9950428]
7. Wolf SF, Temple PA, Kobayashi M, et al: Cloning of cDNA for natural killer cell stimulatory factor, a heterodimeric cytokine with multiple biologic effects on T and natural killer cells. *J Immunol* 146:3074, 1991 [PMID 1673147]
8. Williams NS, Klem J, Puzanov IJ, et al: Natural killer cell differentiation: insights from knockout and transgenic mouse models and in vitro systems. *Immunol Rev* 165:47, 1998 [PMID 9850851]
9. Rolstad B, Naper C, Vaage JT: Natural killer (NK) cell recognition of MHC class I molecules. *The Immunologist* 4:165, 1996
10. Lanier LL, Le AM, Cwirla S, et al: Antigenic, functional, and molecular genetic studies of human natural killer cells and cytotoxic T lymphocytes not restricted by the major histocompatibility complex. *Fed Proc* 45:2823, 1986 [PMID 3095151]
11. Todd RF III, Liu DY: Mononuclear phagocyte activation: activation-associated antigens. *Fed Proc* 45:2829, 1986
12. Auger MJ, Ross JA: The biology of the macrophage. *The Macrophage*. Lewis CE, McGee JO'D, Eds. Oxford University Press, Oxford, England, 1992, p 1

13. Gretz JE, Kaldjian EP, Anderson AO, et al: Sophisticated strategies for information encounter in the lymph node: the reticular network as a conduit of soluble information and a highway for cell traffic. *J Immunol* 157:495, 1996 [PMID 8752893]
14. Austyn JM: New insights into the mobilization of phagocytic activity of dendritic cells. *J Exp Med* 183:1287, 1996
15. Neutra MR, Frey A, Kraehenbuhl J-P: Epithelial M cells: gateways for mucosal infection and immunization. *Cell* 86:345, 1996 [PMID 8756716]
16. Watson SR, Bradley LM: The recirculation of naive and memory lymphocytes. *Cell Adhes Commun* 6:105, 1998 [PMID 9823460]
17. Steeber DA, Tang ML, Zhang XQ, et al: Efficient lymphocyte migration across high endothelial venules of mouse Peyer's patches requires overlapping expression of L-selectin and beta 7 integrin. *J Immunol* 161:6638, 1998 [PMID 9862692]
18. Burnet M: *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. Cambridge University Press, London, 1959
19. Ring GH, Lakkis FG: Breakdown of self-tolerance and pathogenesis of autoimmunity. *Semin Nephrol* 19:25, 1999 [PMID 9952278]
20. Knapp W, Dörken B, Gilks WR, et al, Eds: *Leukocyte Typing IV: White Cell Differentiation Antigens*. Oxford University Press, Oxford, England, 1989
21. Schlossman SF, Boumsell L, Gilks W, et al: Update: CD antigens 1993. *J Immunol* 152:1, 1994 [PMID 7902854]
22. Cosgrove D, Chan SH, Waltzinger C, et al: The thymic compartment responsible for positive selection of CD4⁺ T cells. *Int Immunol* 4:707, 1992 [PMID 1352128]
23. Fraser A, Evan G: A license to kill. *Cell* 85:781, 1996 [PMID 8681372]
24. Beg AA, Baltimore D: An essential role for NF- κ B in preventing TNF- α -induced cell death. *Science* 274:782, 1996 [PMID 8864118]

25. Van Antwerp DJ, Marting SJ, Kafri T, et al: Suppression of TNF- α -induced apoptosis by NF- κ B. Science 274:787, 1996 [PMID 8864120]
26. Lui Z-g, Hsu H, Goeddel DV, et al: Dissection of TNF receptor 1 effector functions: JNK activation is not linked to apoptosis while NF- κ B activation prevents cell death. Cell 87:565, 1996
27. Darmon AJ, Nicholson DW, Bleackley RD: Activation of the apoptotic protease CPP32 by cytotoxic T-cell-derived granzyme B. Nature 377:446, 1995 [PMID 7566124]
28. Khan AA, Soloski MJ, Sharp AH, et al: Lymphocyte apoptosis: mediation by increased type 3 inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor. Science 273:503, 1996 8662540

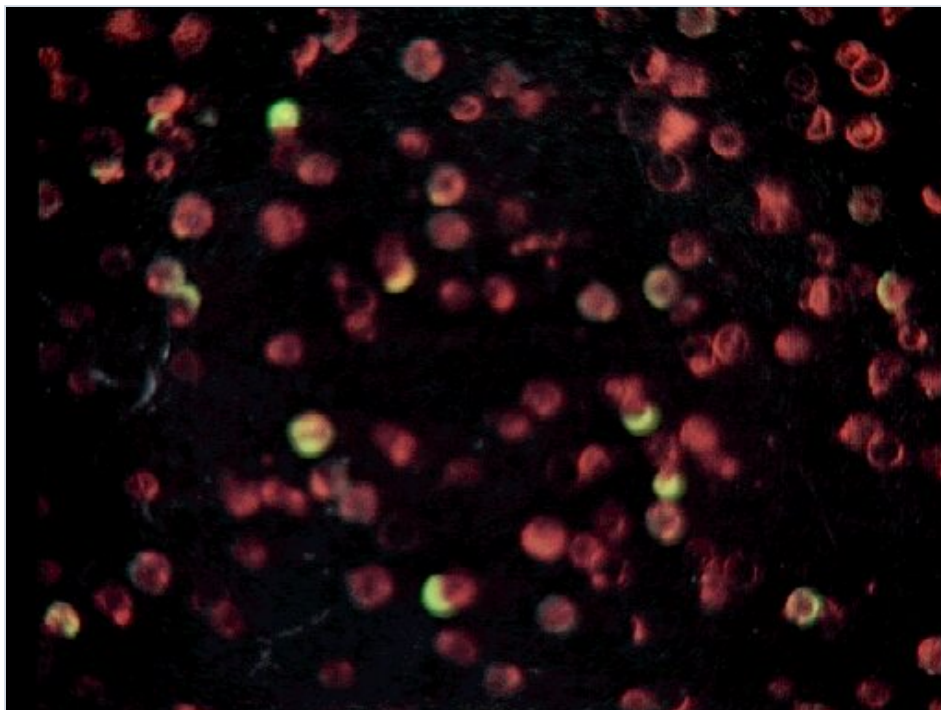


Figura 1 Inmunoglobulinas Las inmunoglobulinas pueden demostrarse en la superficie de los linfocitos por medio de microscopía con inmunofluorescencia; estos linfocitos se denominan células positivas para inmunoglobulinas de superficie en la membrana (Smlg +). El patrón de inmunofluorescencia en algunas células es en placas, mientras que en otras la tinción se localiza en uno de los polos de las células en un proceso llamado corona. Los linfocitos que se muestran aquí son de bazo de ratón.

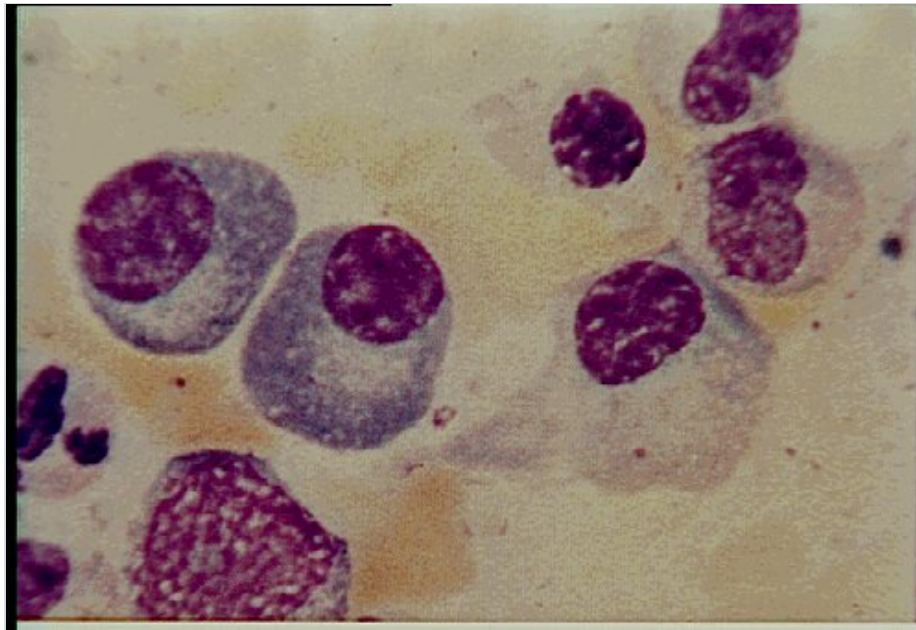


Figura 2 Células plasmáticas Las células plasmáticas son las células productoras de anticuerpos del sistema inmunológico. Se originan a partir de los linfocitos B y tienen un diámetro de 6 a 20 μm , con un núcleo excéntrico intensamente basófilo y un área yuxtanclear prominente y clara, que contiene el aparato de Golgi y el diplosoma.

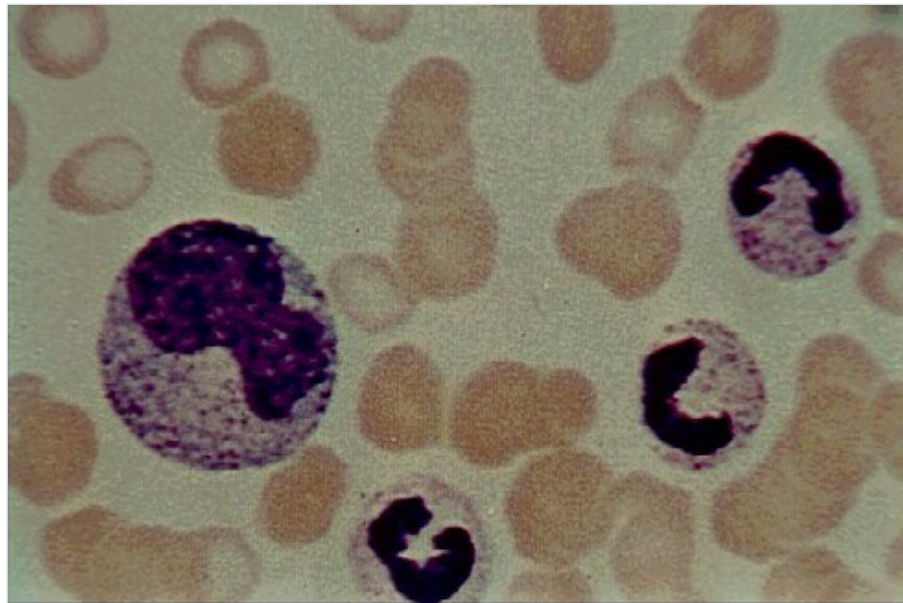


Figura 3 Monocito El monocito (la célula grande a la izquierda), que puede alcanzar un diámetro de 17 μm , tiene un citoplasma basófilo abundante y un gran núcleo excéntrico.

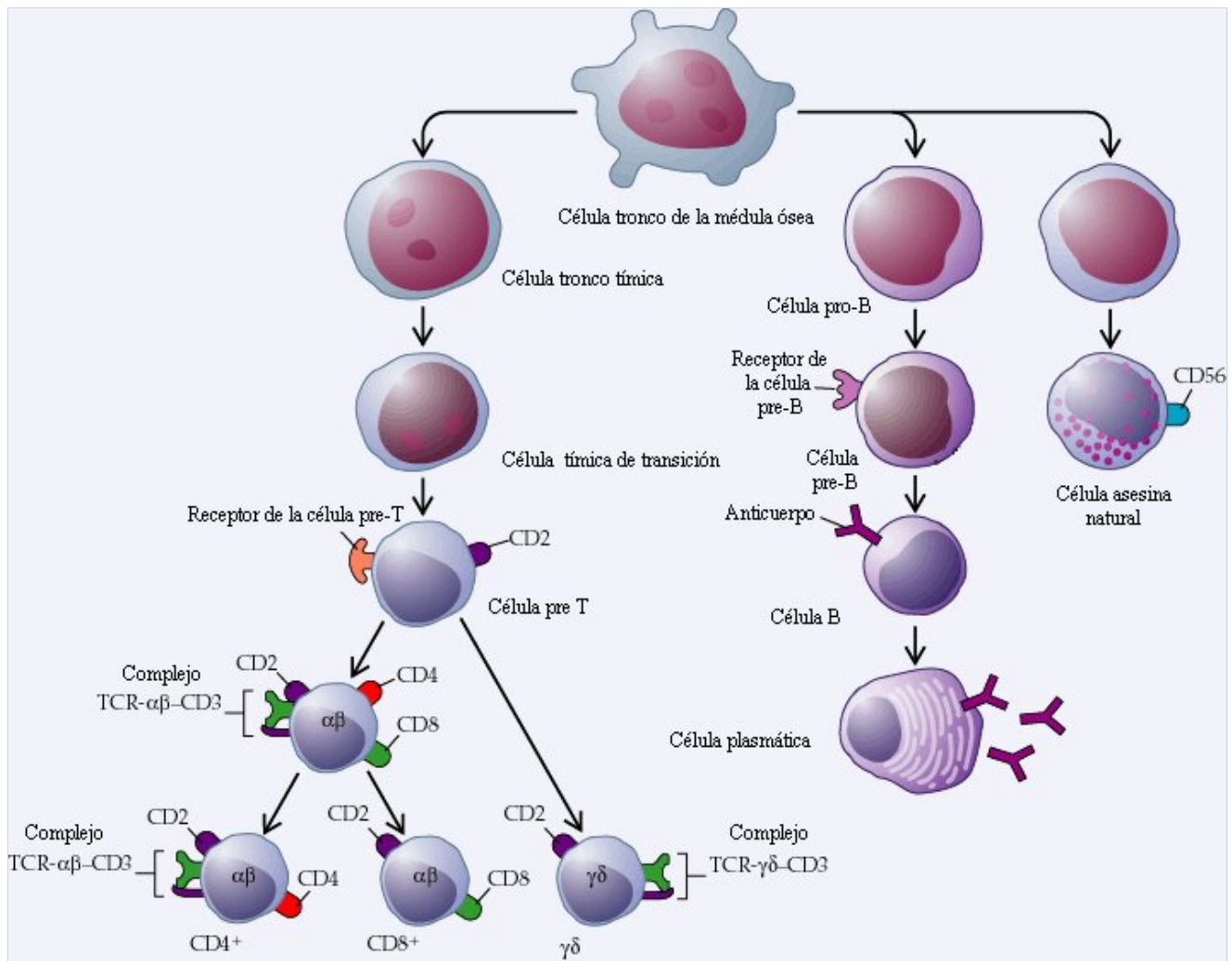


Figura 4 Desarrollo de las células del sistema inmunológico Los linajes de las células del sistema inmunológico y de las células sanguíneas comienzan en una célula tronco. Las células tronco que se diferencian para formar células B residen en la médula ósea y las que producen células T migran de la médula ósea hacia el timo. La maduración de las células T incluye la expresión progresiva de marcadores específicos de superficie celular y la activación de varios genes, incluyendo los genes α , β , γ y δ que codifican para las cadenas que forman los receptores de la célula T (RCT) $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$.

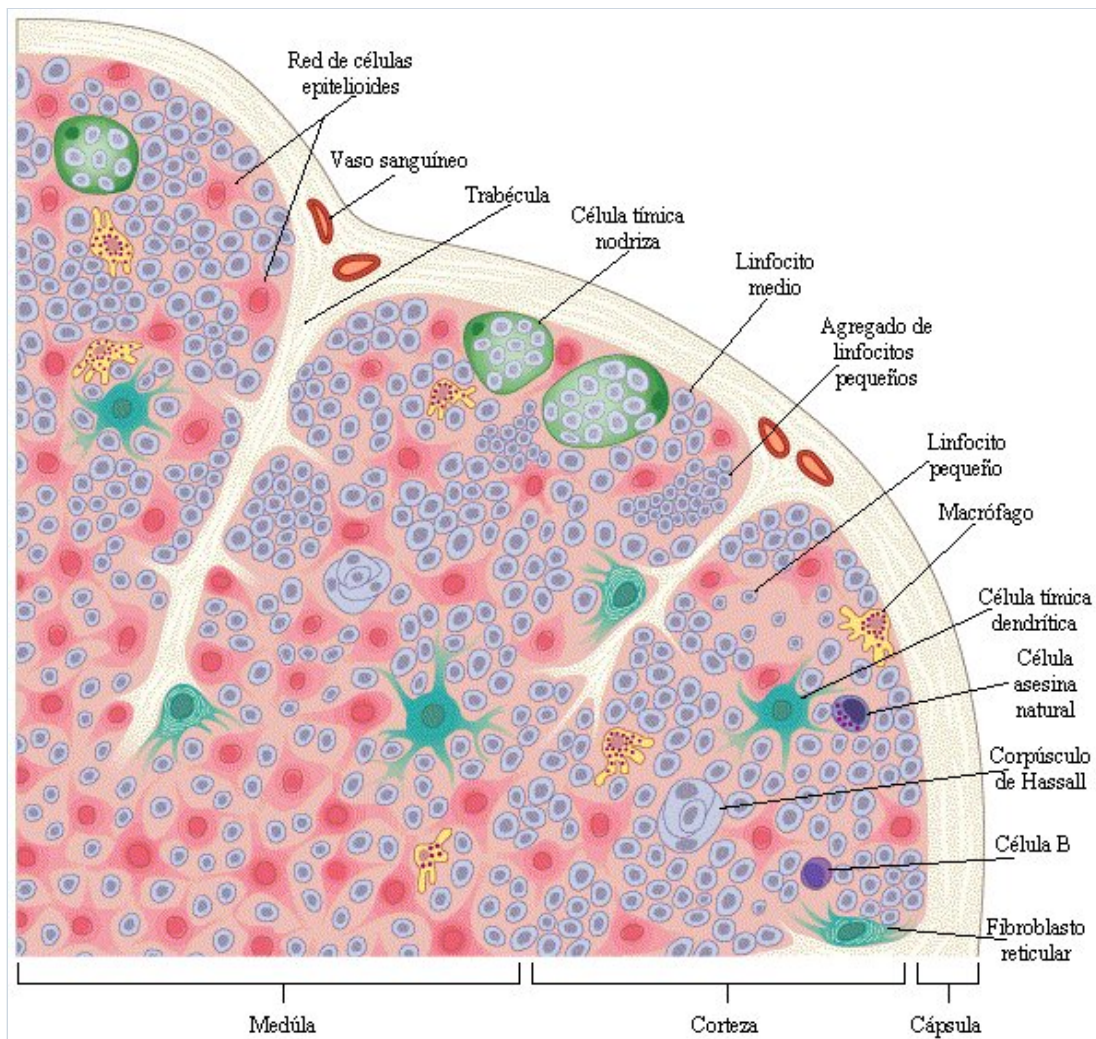


Figura 5 Estructura del timo El timo está formado por muchos lóbulos. La mayoría de los linfocitos en la corteza son células inmaduras con una tasa elevada de división y pueden ser destruidos con facilidad por la cortisona. Durante la maduración dichas células se mueven hacia la médula, donde se vuelven inmunocompetentes y resistentes a la cortisona. A partir de ahí emigran hacia los órganos linfoides secundarios, incluyendo los ganglios linfáticos y el bazo. La división y maduración celular es influenciada por las células epiteliales, cuyos agregados forman unos cuerpos conocidos como corpúsculos de Hassall.

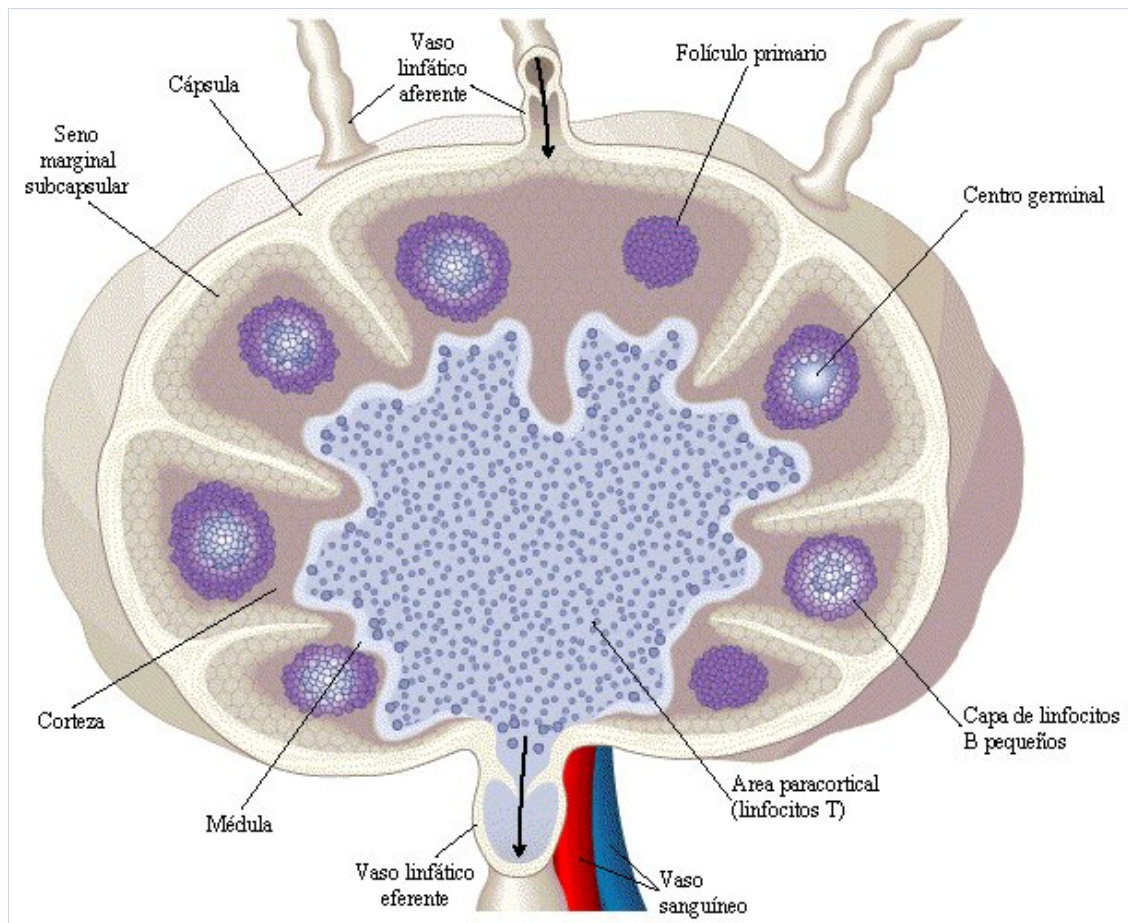


Figura 6 Estructura del ganglio linfático Las células y las macromoléculas errantes que han penetrado los capilares linfáticos en tejidos vecinos entran a los ganglios linfáticos a través de los vasos linfáticos aferentes. En los ganglios linfáticos esta gran variedad de moléculas y células quedan expuestas a una serie de células del sistema inmune. Los linfocitos T se encuentran sobre todo en las áreas paracorticales, mientras que los linfocitos B se encuentran dentro de los centros germinales y alrededor de éstos, en la corteza. Las células plasmáticas se encuentran sobre todo en la médula, y los macrófagos se distribuyen en todo el trayecto de los sinusoides del ganglio linfático. La presencia de antígenos unidos a los macrófagos estimula la proliferación de linfocitos en los ganglios linfáticos.

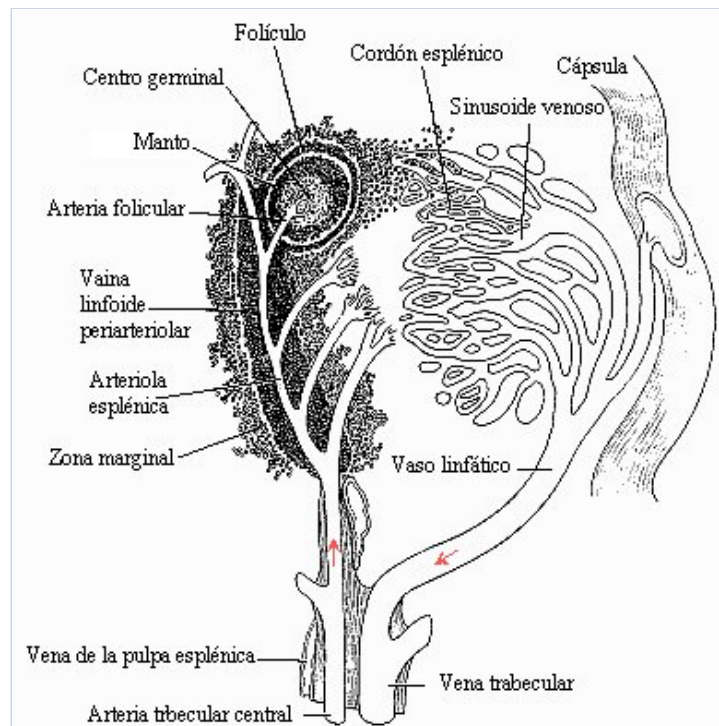


Figura 7 Estructura del bazo En el bazo las células linfoides rodean la arteriola esplénica formando la vaina linfoides periarteriolar, que es en forma predominante una región dependiente del timo. El folículo, con un centro germinal, contiene linfocitos B. Las células T se encuentran principalmente en la región central de las vainas linfoides periarteriolas, mientras que las células B en los centros germinales se concentran más hacia la periferia. Los linfocitos entran y dejan las vainas linfoides periarteriolas a través de capilares de las arteriolas centrales en la zona marginal.

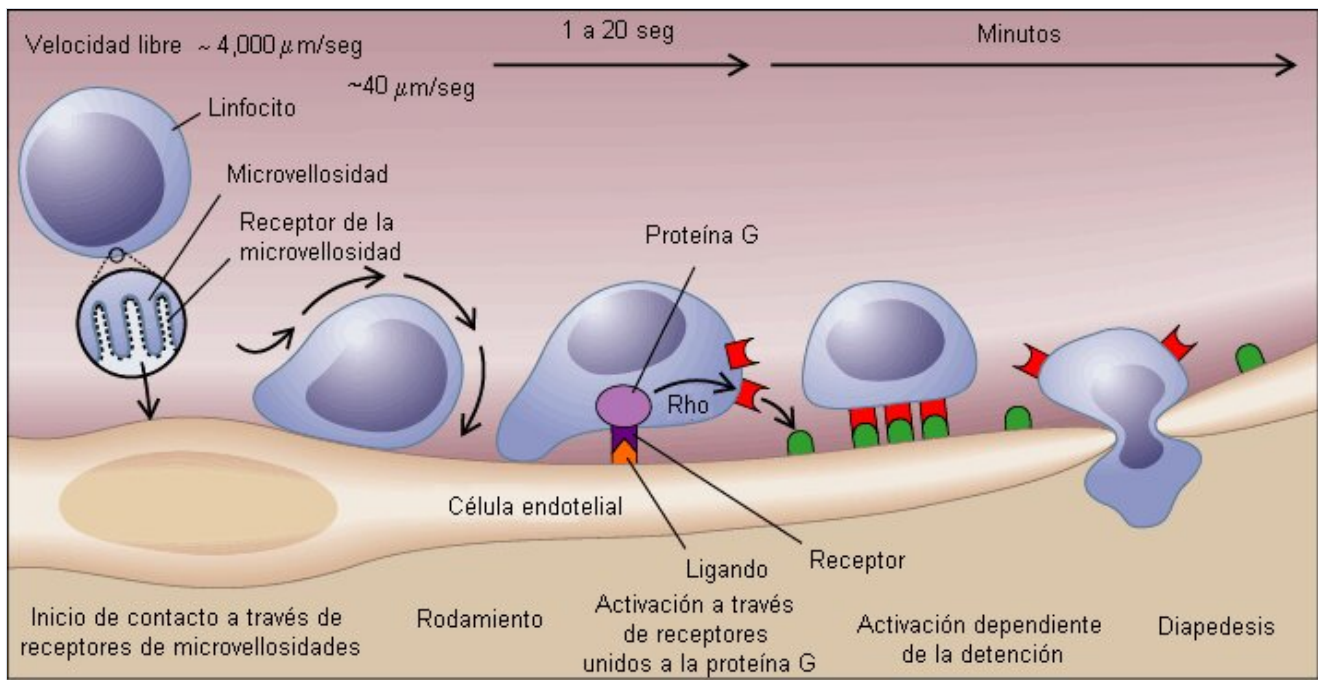


Figura 8 Modelo de reconocimiento y reclutamiento de linfocitos Este es el modelo de varios pasos de reconocimiento entre el linfocito y la célula endotelial y reclutamiento de linfocitos de la sangre periférica. Las velocidades mostradas derivan de observaciones realizadas en vena endotelial alta de placas de Peyer y pueden diferir en otros lechos vasculares.

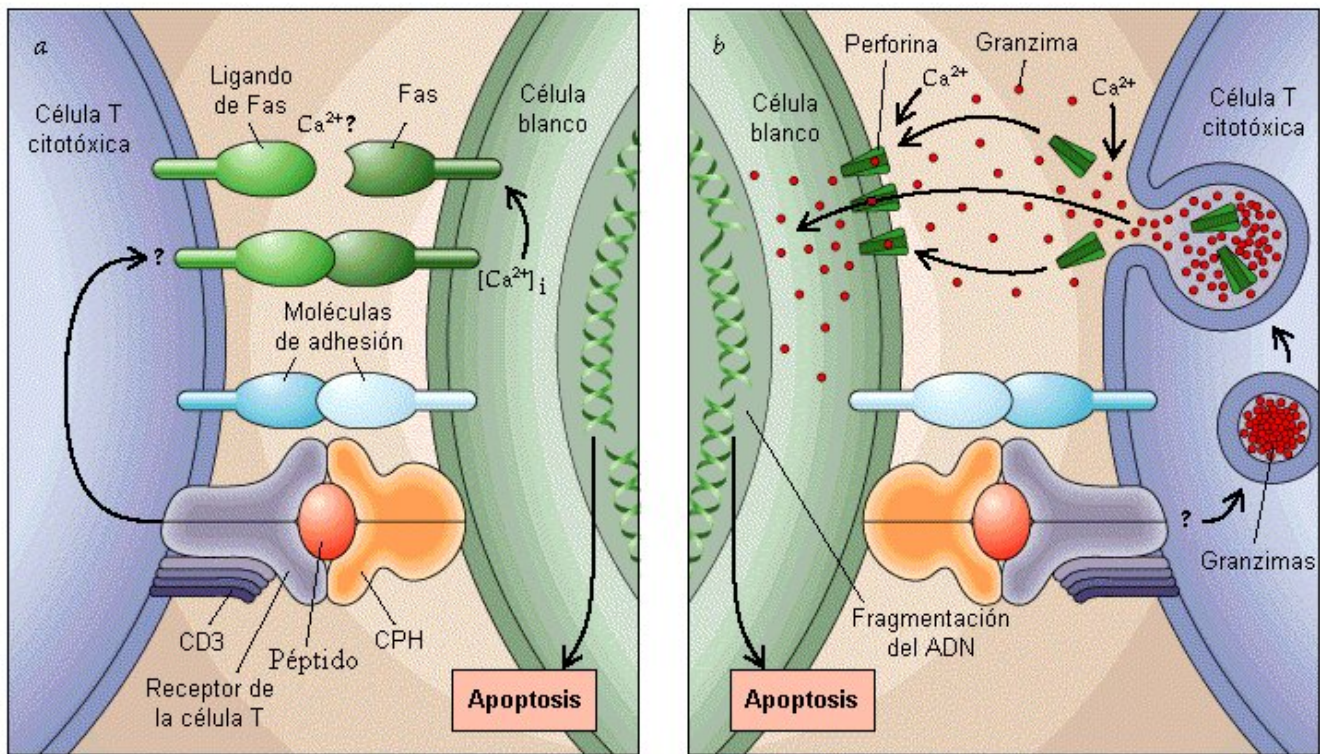


Figura 9 Mecanismo de apoptosis de las células T Las células T citotóxicas reconocen marcadores de superficie en las células que van a destruir. (a) Apoptosis iniciada por la célula T citotóxica a partir de la interacción de Fas no secretor-Fas ligando. (b) Apoptosis desencadenada por la célula T citotóxica por medio de mecanismos secretores iniciados por perforina y granzimas.

Antígenos, anticuerpos y receptores de células T

II ANTIGENOS, ANTICUERPOS Y RECEPTORES DE CELULAS T

DR. COX TERHORST, PH.D.

DR. JOHN DAVID

Antígenos

Un antígeno es cualquier sustancia capaz de generar una respuesta inmune, esto es, de reaccionar con células T y células B para inducir la formación de anticuerpos y linfocitos sensibilizados, que reaccionan con esos anticuerpos y células una vez que son formados. Los primeros antígenos estudiados fueron diversas proteínas extrañas y de microorganismos, y sigue siendo válido que las proteínas son antigénicas en forma casi universal. Las bases de la inmunogenicidad de las proteínas se desconocen, pero es probable que se relacionen con su configuración única y estable. En la actualidad se sabe que en condiciones apropiadas un amplio rango de moléculas pueden inducir una respuesta inmune y que en situaciones anormales el organismo incluso desarrollará una respuesta inmune contra sus propios antígenos.

Los polisacáridos pueden inducir la formación de anticuerpos cuando se acoplan con proteínas, y algunos polisacáridos purificados son antígenos eficaces por sí solos. Un ejemplo lo constituye el polisacárido purificado del neumococo, que puede utilizarse como vacuna contra la cepa de neumococo en particular de la que se obtuvo el polisacárido. Se ha demostrado que los anticuerpos humanos contra los polisacáridos son sobre todo de la clase IgG, aunque también se detectan cantidades menores de IgM e IgA [*ver adelante*, Clasificación de las inmunoglobulinas]. Aunque la mayor parte de los antígenos son macromoléculas, algunas moléculas pequeñas también son antigénicas. En los pacientes con lupus eritematoso generalizado, enfermedad de Crohn o esclerosis lateral amiotrófica ocurren anticuerpos contra ADN o ARN.

RECONOCIMIENTO ANTIGENICO

Los antígenos no sólo son reconocidos por anticuerpos sino también a través de receptores específicos de células B (RCB) [*ver adelante*, receptores de células B] y receptores de células T (RCT) [*ver adelante*, receptores de células T], que se localizan en las superficies extracelulares de las células B y T, respectivamente. En general, los RCT y las inmunoglobulinas reconocen diferentes determinantes antigénicos.

Existen dos tipos diferentes de receptores de células T: RCT-ad y RCT-gd. Los diversos tipos de células T tienen mecanismos diferentes para reconocer los antígenos. Por ejemplo, los RCT-ab reconocen antígenos que han sido procesados por células presentadoras de antígenos (CPA) para convertirse en fragmentos peptídicos unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase I o clase II en la superficie de las CPA. En contraste, los RCT-gd parecen no requerir la presentación de antígeno por el CPH. Las células T cooperadoras solo reconocen fragmentos peptídicos unidos a moléculas del CPH de clase II, mientras que las células T citotóxicas reconocen antígenos procesados virales presentados tanto en moléculas de clase I como II del CPH sobre la superficie de las células humanas infectadas por los virus. Se ha demostrado que los lípidos puros de micobacterias pueden presentarse como antígenos al RCT-ab por las moléculas CD1 en lugar de las moléculas clase I o II del CPH.

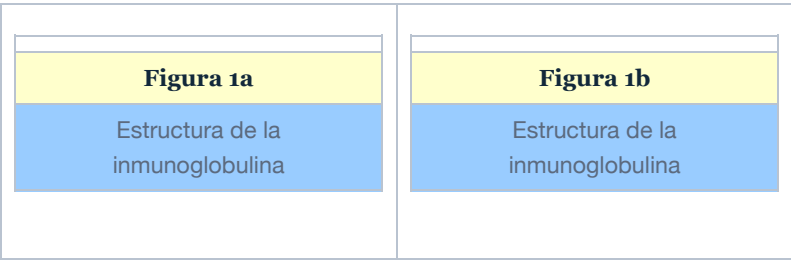
ADYUVANTES

Los adyuvantes son sustancias capaces de aumentar la inmunogenicidad de los antígenos y son de gran importancia para la producción de las vacunas. Muchos productos microbianos se han empleado como adyuvantes,¹ incluyendo sustancias de *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo de Calmette-Guérin (BCG), *Corynebacterium parvum*, *Brucella abortus* y *Bordetella pertussis*, así como toxoides de *Vibrio cholerae* y *Clostridium tetani*. Se han derivado adyuvantes del virus vaccinia y de otros poxvirus, BCG y *Salmonella*, cada uno transfectado con genes para un antígeno de interés. Otros son derivados de lipopolisacáridos, como el lípido monofosforil A. El adyuvante completo de Freund, que consiste en micobacterias muertas en aceite emulsificado con un antígeno en solución acuosa, se usa en la actualidad con poca frecuencia porque en general causa una intensa reacción inflamatoria local. Otros adyuvantes incluyen extractos de jabón del árbol de tejo (*Quillaja saponaria*), polímeros (v.gr., inulina), péptidos complejos y diversas citocinas. Por ejemplo, la interleucina-12 (IL-12) parece actuar como un promotor intenso de las reacciones inmunológicas mediadas por células en los ratones.² La sal de aluminio alumbre también está autorizada para usarse como adyuvante en humanos.

Anticuerpos

Los anticuerpos son un grupo heterogéneo de proteínas séricas denominadas inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas son secretadas por células B diferenciadas denominadas células plasmáticas. De acuerdo con la teoría de Sir Francis MacFarlane Burnett de la selección clonal, una sola célula plasmática produce un solo anticuerpo específico. Esta teoría se ilustra en forma clara en el mieloma múltiple, en el que ocurre proliferación maligna de células plasmáticas en la médula ósea. La célula plasmática del mieloma múltiple produce una inmunoglobulina monoclonal anormal denomina proteína del mieloma. Su homogeneidad es claramente visible en la electroforesis, en la que se forma una sola banda densa. Ciertos anticuerpos que se producen en respuesta a antígenos muy homogéneos, como el polisacárido estreptocócico, pueden ser también homogéneos.

Los monómeros de inmunoglobulina están formados por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras que son idénticas [ver figura 1a]. Cada cadena ligera está unida a una cadena pesada por puentes disulfuro (S-S) y las cadenas pesadas también están unidas entre sí por uno o más puentes S-S. Las secuencias de aminoácidos en las cadenas pesadas y ligeras están divididas en regiones que son constantes o variables [ver figura 1b]; además, cada región variable contiene secuencias que son hipervariables.



CLASIFICACION DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Existen cinco clases principales de inmunoglobulinas y cada clase está compuesta de una cadena pesada específica: la IgG tiene dos cadenas g; la IgM, dos cadenas μ; la IgA, dos cadenas a; la IgD, dos cadenas d y la IgE, dos cadenas e [ver tabla 1]. Así mismo, existen dos tipos de cadenas ligeras, k y l, las cuales pueden diferenciarse por medio de antígenos. La forma secretada de IgM es un pentámero compuesto de cinco monómeros [ver figura 2]; la IgM también puede existir como monómero unido a superficies. La IgA se encuentra en dos formas, como

monómero o como dímero. Las inmunoglobulinas poliméricas, IgM e IgA, tienen una cadena J adicional (de unión), que ayuda en su polimerización.

Figura 2
Forma pentamérica de la IgM.

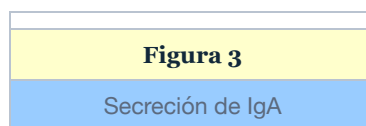
Tabla 1 Propiedades físicas, químicas y biológicas de las inmunoglobulinas humanas						
Propiedad	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE	
Constante de sedimentación	7S	Monómero 7S Dímero 11S	19S	7S	8S	
Peso molecular x 10 ⁻³	160	170-340	970	184	188	
Concentración media en el suero (mg/dl)	1,250	280	120	0.3-30	0.002-0.2	
Porcentaje de carbohidratos	3	8	12	13	12	
Cadenas ligeras	k , l	k , l	k , l	k , l	k , l	
Cadenas pesadas (subgrupos)	g1, g2, g3, g4	a1, a2	m	d	e	
Cadena J	No	En el dímero	Sí	No	No	
Vida media en el suero (días)	23	6	5	3	2.5	
Sitio de localización	Suero,líquido amniótico amniótico	Suero, secreciones, calostro, saliva, lágrimas, tubo digestivo	Suero	Suero	Suero	

IgG La IgG es la inmunoglobulina principal en el suero, donde se encuentra en forma de monómero. Tiene una vida media en sangre cercana a 23 días y es el principal anticuerpo que se eleva después de un reto antigénico. Existen cuatro subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), cada una con estructura y propiedades biológicas diferentes. Por ejemplo, solo la IgG1 y la IgG3 fijan al primer componente del complemento y se adhieren a los monocitos. Los anticuerpos que cubren a los microorganismos haciéndolos más susceptibles a la fagocitosis (i.e., opsonización) son de la clase IgG. Los anticuerpos IgG también neutralizan toxinas, como la toxina diftérica, y pueden neutralizar virus. Aunque el feto no produce esta clase de inmunoglobulina, la IgG cruza con facilidad la placenta, por lo que los anticuerpos de IgG que se encuentran en el recién nacido provienen de la madre.

Clínicamente la IgG se ha empleado con éxito para reconstituir la inmunidad de enfermos con agammaglobulinemia y para prevenir la enfermedad hemolítica del recién nacido. Las mujeres con grupo sanguíneo Rh negativo que tienen un feto con eritrocitos Rh1 positivos, pueden ser sensibilizadas durante el primer parto por los eritrocitos Rh1 positivos del feto. Entonces la madre producirá anticuerpos IgG anti-Rh1 que atravesarán la placenta durante embarazos subsecuentes; estos anticuerpos reaccionarán con los eritrocitos fetales, ocasionando la enfermedad hemolítica. La eritroblastosis fetal puede prevenirse inyectando anticuerpos anti-Rh positivos, ricos en IgG (RhoGAM) a la madre Rh1-negativa, durante el parto o poco tiempo después de éste o de un aborto. Los anticuerpos parecen combinarse con cualquier eritrocito fetal Rh1-positivo presente, evitando que éstos inmunicen a la madre.

La IgG puede separarse en tres fragmentos por la enzima proteolítica papaína [ver figura 1a]. Dos de los fragmentos son similares y se denominan Fab, el tercero se llama Fc. La porción Fc es la responsable de la actividad biológica de las diversas inmunoglobulinas. Entre otras cosas, la porción Fc controla la capacidad de las inmunoglobulinas de fijarse a células, fijar complemento y atravesar la placenta. Otra enzima proteolítica, la pepsina, separa la molécula IgG por detrás de los puentes S-S que enlazan las cadenas pesadas, dejando un fragmento grande, F(ab)₂, que es capaz de unirse y precipitar al antígeno por su bivalencia y capacidad para formar una red.

IgA La IgA es la inmunoglobulina predominante en las secreciones, donde suele encontrarse en forma de dímero y es liberada como tal por las células plasmáticas que se encuentran en la cercanía. La IgA monomérica constituye el 15 por ciento de las inmunoglobulinas séricas, en el suero tiene una vida media de 5 a 6 días. Existen dos subclases de IgA, IgA1 e IgA2. El dímero se combina con una cadena polipeptídica, denominada pieza secretora, que es producida por las células epiteliales locales. De esta forma, es muy resistente a la digestión proteolítica. A diferencia de la IgA sérica, la IgA combinada con la pieza secretora se transporta en forma activa a través del epitelio mucoso por endocitosis [ver figura 3].



La IgA está presente en saliva, lágrimas y calostro. También se encuentra en el aparato respiratorio y digestivo, en la vagina y en la próstata. Los mayores niveles de anticuerpos contra antígenos de la dieta en personas con deficiencia de IgA sugieren que este tipo de inmunoglobulina limita en condiciones normales la absorción de dichos antígenos.

Se cree que la IgA juega un papel importante en la inmunidad local al neutralizar virus y al combinarse con virus y bacterias, impidiendo la adherencia de estos microorganismos a la superficie de las mucosas. Aunque la IgA no fija complemento, puede activar a la vía alterna. Uno de los componentes del complemento generado por esta vía, C3b, puede ayudar en la opsonización de las bacterias, aumentando su captación y destrucción por los fagocitos.

IgM La mayoría de las células B tienen IgM monomérica en su superficie. Sin embargo, la IgM existe principalmente como un pentámero que se encuentra en el suero, donde forma el 10 por ciento de las inmunoglobulinas. En la respuesta inmunológica, la IgM es la primera inmunoglobulina en elevarse tras el estímulo antigénico. Las células que producen IgM o sus precursores no se convierten en células de memoria, por lo que una segunda exposición a un antígeno no produce una mayor cantidad de anticuerpos IgM que el primer

estímulo. Debido a que la respuesta de IgM contra antígenos es de corta duración, su presencia también puede ser de ayuda para establecer el diagnóstico de una infección en particular. El feto elaborará anticuerpos IgM contra ciertos microorganismos lo que puede ser de ayuda en el diagnóstico de la toxoplasmosis, la rubéola o la sífilis fetal; sin embargo, no todos los fetos infectados por esos microorganismos producen tales anticuerpos.

Como un pentámero, la IgM es muy eficiente para fijar complemento. Molécula por molécula, es 20 veces más efectiva en aglutinar bacterias y eritrocitos y 1,000 veces más activa en las reacciones bactericidas que la IgG. Las isohemaglutininas, como la anti-A y la anti-B, son de la clase IgM, y la macroglobulinemia de Waldenström es un padecimiento que representa la producción monoclonal de IgM.

IgD La IgD, que es un monómero, existe en el suero en cantidades mínimas. Se encuentra en concentraciones relativamente elevadas en la sangre del cordón umbilical. La mayoría de las células B de la sangre del cordón umbilical tienen IgD en su superficie y la mayoría de las células B del adulto tienen, en su superficie tanto IgD como IgM. Se han encontrado células plasmáticas productoras de IgD en las amígdalas y adenoides, aunque su existencia es muy rara en otros tejidos linfoides.

IgE La IgE se encuentra presente en cantidades mínimas en el suero, constituyendo sólo el 0.004 por ciento de las inmunoglobulinas séricas. La IgE es el anticuerpo termolábil (que se conocía en el pasado como reagina) que desempeña una función principal en la hipersensibilidad inmediata, es decir, la reacción inmunológica que se presenta en la fiebre del heno, el asma extrínseco, la urticaria y la anafilaxia. La IgE se une fuertemente a las células cebadas y a los basófilos; cuando estas células cubiertas con IgE interactúan con antígenos específicos (alergenos) liberan potentes sustancias mediadoras de la hipersensibilidad inmediata, incluyendo a la histamina, la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) y un factor quimiotáctico eosinofílico. Los niveles de IgE son mayores de lo normal en personas con atopia y los antígenos IgE específicos contra un alergeno en particular también están elevados, correlacionando con la susceptibilidad del individuo. En las alergias los anticuerpos IgE específicos se detectan por medio de radioinmunoanálisis (RAST o prueba radioalergosorbente).

La IgE se une a las células cebadas o a los basófilos por medio de su porción Fc. El calor destruye la capacidad de la porción Fc de unirse a la célula. Se encuentran células plasmáticas productoras de IgE en las amígdalas, adenoides y la mucosa de los aparatos respiratorio y gastrointestinal. Receptores precisos para la IgE se localizan sobre la superficie de las células cebadas, las células B, las células T, los macrófagos y los eosinófilos.

Se desconoce la función exacta de la IgE. Ciertamente, las manifestaciones de la hipersensibilidad inmediata, como la fiebre del heno o el asma extrínseco, no parecen tener un propósito útil para el individuo afectado o para la especie en general. Por lo tanto, la observación de que los niveles de IgE se encuentran elevados en ocasiones en personas que viven en las regiones tropicales y en especial en aquéllas afectadas por parásitos helmintos, fue considerada por algunos inmunólogos como una posible indicación de la función de la IgE, es decir, que tiene un papel protector contra los parásitos. Los mediadores liberados podrían afectar a los parásitos, ya sea de manera directa o al producir incremento en la permeabilidad vascular y liberar factor quimiotáctico eosinofílico, lo cual podría causar el acúmulo de otros anticuerpos (v.gr., IgG) y células necesarios para atacar al parásito. En este contexto es de interés el hecho de que los eosinófilos pueden mediar un daño dependiente de IgG contra esquistosómulas (la forma larvaria del parásito *Schistosoma mansoni*). Además, complejos inmunes de IgE específicos contra parásitos pueden inducir citotoxicidad mediada por macrófagos contra organismos esquistosómulas.

Diferencias antigénicas de las inmunoglobulinas

Existen tres tipos de determinantes serológicos (antigénicos) en las inmunoglobulinas: isotípicos, alotípicos e idiotípicos.

Determinantes isotípicos Los determinantes isotípicos establecen la diferencia entre las regiones constantes de las diversas clases y subclases de cadenas ligeras; representan diferentes genes de la región constante [ver *tabla 1*]. Por ejemplo, en un individuo existen cuatro isotipos de la cadena pesada de IgG: g1, g2, g3 y g4, que representan las subclases IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, respectivamente. Hay un sólo isotipo de la cadena ligera k y un isotipo de la cadena ligera l.

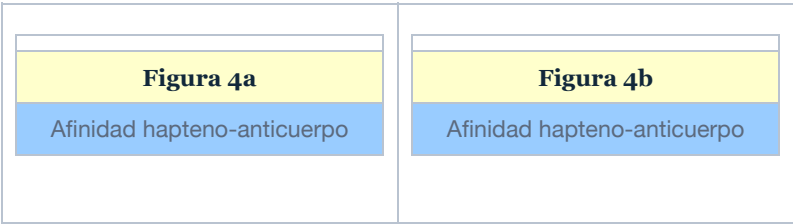
Determinantes alotípicos Los determinantes alotípicos distinguen entre las inmunoglobulinas de un isotipo en particular, representan alelos diferentes de los genes de las inmunoglobulinas y, por lo tanto, se determinan genéticamente de acuerdo con las leyes mendelianas de manera muy similar a la que determina los grupos sanguíneos ABO. Las moléculas de cadena pesadas g de un individuo pueden tener varios marcadores diferentes, mientras que no se conocen marcadores alotípicos para las cadenas pesadas μ , d y e o para las cadenas ligeras l. Las cadenas pesadas g poseen más de 20 marcadores alotípicos distintos, que se determinan en forma colectiva Gm. Además, las cadenas ligeras k contienen un grupo de tres marcadores alotípicos llamados Km.

Determinantes idiotípicos Un idiotipo se define como un determinante antigénico único localizado en la región variable de un anticuerpo. Un idiotipo es la expresión antigénica de la región variable de un anticuerpo. Los determinantes idiotípicos distinguen a una inmunoglobulina de otra del mismo alotipo.

Origen genético de la diversidad de los anticuerpos

Las mitades carboxi terminales de todas las cadenas ligeras k tienen secuencias de aminoácidos casi idénticas, por lo que esta porción de la molécula se denomina dominio constante o C. La mitad amino terminal tiene una secuencia variable de aminoácidos y se denomina dominio variable o V [ver *figura 1*]. Los primeros 110 aminoácidos de la porción amino terminal de la cadena ligera l y de la cadena pesada también son variables. El 75 por ciento restante de la cadena pesada es contante y contiene tres regiones homólogas.

Dentro de las regiones variables, tres áreas, conocidas como regiones hipervariables o determinantes de la complementaridad, muestran una variación aún mayor; estas áreas corresponden al sitio de unión entre el antígeno y el anticuerpo [ver *figura 4*]. El análisis de rayos X ha demostrado que las moléculas de inmunoglobulina están formadas de unidades globulares compactas conectadas por segmentos cortos de cadenas polipeptídicas más o menos lineales [ver *figura 1*]. Como es de esperarse, las regiones hipervariables se localizan en la interfase entre la inmunoglobulina y el antígeno.



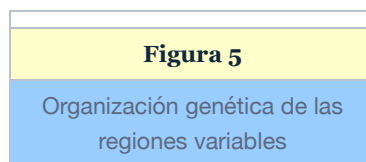
El aspecto más intrigante del control genético de la síntesis de inmunoglobulinas es la diversidad del producto: las células plasmáticas pueden producir anticuerpos que reaccionan con un número indefinido de sitios antigénicos

diferentes. ¿Cómo puede el ADN codificar contra un número tan grande de antígenos, muchos de los cuáles existen (en la escala de la evolución) desde hace muy poco tiempo?

RECOMBINACION VDJ

En todas las células, el ADN de la cadena ligera k codifica más de 300 regiones variables (V), cinco regiones de unión (J) y una región constante (C). Las regiones V y J se encuentran separadas del segmento C por una porción de ADN. Por lo tanto, el ADN embrionario tiene la capacidad para formar al menos 1,500 combinaciones diferentes de V y J; en otras palabras, por lo menos 1,500 cadenas ligeras k diferentes.

La aparición de estas líneas celulares individuales es el resultado de la recombinación somática en el ADN y de la unión del ARN [ver figura 5]. Al diferenciarse las células pre-B en células plasmáticas, delecciones en el ADN hacen que uno de los genes V, escogidos al azar, sea adyacente a uno de los genes J. Esta unidad V-J y el resto de las regiones J están separadas del gen C por una porción corta de ADN. En el siguiente paso, el ADN es transcrito al ARN nuclear y la secuencia queda lista para un segundo rearrreglo.



Este evento se inicia cuando una enzima rompe el ARN nuclear para producir ARN mensajero (ARNm). En un proceso denominado unión del ARN, el segmento que separa a la región o unidad V-J de la región C es removido junto con los segmentos J sobrantes. El segmento V-J-C restante se traduce en una de las 1,500 o más proteínas de las cadenas ligeras k . En realidad el número es mayor por el hecho de que la unión de cualquier porción V con J puede afectar alguna entre una variedad de secuencias de bases apareadas en el sitio de recombinación.

La variabilidad en la cadena pesada también contribuye de manera importante a la especificidad de un anticuerpo. Esta variabilidad es consecuencia de un proceso que incluye la recombinación somática y la unión de ARN, similares al proceso que crea la variabilidad en las cadenas ligeras. El ADN embrionario lleva las instrucciones para la formación de varios cientos de genes V de cadena pesada, seis genes J, 10 a 20 regiones D (diversidad) y nueve genes C (estos genes C codifican las clases de cadenas pesadas: IgM, IgD, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 e IgE). La delección de ADN, su transcripción al ARN nuclear y la unión del ARN producen la secuencia V-D-J-C final en el ARNm, que es codificada por los ribosomas a una proteína de cadena pesada. Este proceso de ensamble produce más de 18,000 variedades posibles en las proteínas de las cadenas pesadas (la especificidad del anticuerpo no varía con la clase del mismo, por lo que los nueve genes C no entran en el cálculo).

La combinación de las más de 1,500 variedades de cadenas ligeras con las 18,000 variedades de cadenas pesadas podría producir más de 27 millones de anticuerpos diferentes con sitios de combinación para antígenos diferentes. Además, ocurre mutación somática, en especial durante la maduración de la afinidad y la velocidad de la mutación somática es relativamente alta (un par de bases por 1,000 divisiones celulares). Por lo tanto, el número potencial de anticuerpos específicos en una persona es indefinido.

Aunque algunos de los mecanismos del rearrreglo V-D-J son característicos de las células B (y de las células T porque la síntesis de los RCT ocurre por un mecanismo semejante [ver adelante, Receptores de las células T]), también participan los mecanismos generales de reparación del ADN.³ Dos de los genes incluidos en el rearrreglo V-D-J en las células T y B son los genes activadores de la recombinación *rag1* y *rag2*.⁴⁻⁶ La ruptura de estos genes

causa un bloqueo en el desarrollo de las células B antes de la transición de células pro-B a pre-B, como se observa en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia combinada severa o de Omenn.⁷ Del mismo modo, la alteración del gen de la IgM de superficie, de la región J de la cadena pesada o de la región J de la cadena ligera κ causa un bloqueo parecido en el desarrollo de las células B.

EXCLUSION ALELICA

En cada célula B individual solo uno de los cromosomas sufre recombinación V-D-J completa, causando la expresión de cadenas pesadas y ligeras. Existe un mecanismo que evita que el otro cromosomas se rearregle y por lo tanto se exprese en la misma célula. A esto se denomina exclusión alélica. Este proceso evita que una célula B exprese dos inmunoglobulinas o RCB totalmente diferentes. En las células T opera un mecanismo semejante durante la síntesis del RCT [*ver adelante*, Receptores de células T].

Respuestas de anticuerpos primaria y secundaria

Cuando un antígeno se introduce por primera vez en el organismo ocurre una respuesta primaria que se caracteriza por una fase de latencia que dura varios días y durante la que no se detectan anticuerpos. Aparecen cantidades cada vez mayores del anticuerpo IgM en el suero, que suelen alcanzar su máximo después de 7 días. Después de 6 o 7 días se detecta también anticuerpo IgG. El título de IgM comienza a disminuir antes de que se alcance el título máximo de IgG, alrededor de 10 a 14 días después de que se introdujo el antígeno. Después disminuye el título de anticuerpo y 4 o 5 semanas después de la administración de una sola dosis de antígeno se detecta muy poco anticuerpo.

Si el antígeno se introduce por segunda ocasión ocurre una respuesta secundaria (también denominada anamnésica o de refuerzo) por la existencia de células B de memoria. En este caso los títulos tanto de IgM como de IgG aumentan en forma exponencial, si la fase de latencia observada en la respuesta primaria. Mientras que el nivel máximo de IgM puede ser igual o un poco mayor que el observado en la respuesta primaria, el nivel máximo de IgG durante la respuesta secundaria es mucho mayor y dura más. Esta variación en la respuesta es una ilustración obvia de la memoria inmunológica y es causada por proliferación de las células B específicas de antígeno y de las células T cooperadoras durante la respuesta primaria. Las características de las respuestas primaria y secundaria explican la necesidad de administrar dosis de refuerzo en los programas de inmunización.

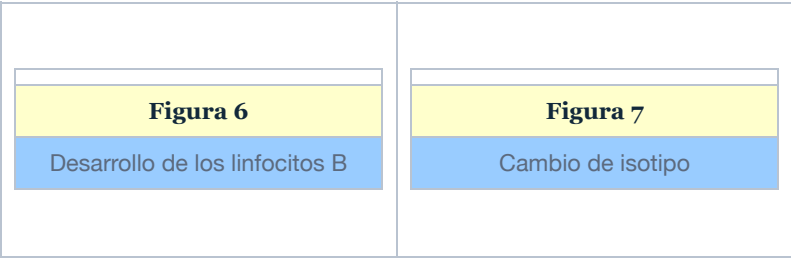
MADURACION DE LA AFINIDAD

Las propiedades de unión del anticuerpo cambian con el tiempo. A este proceso se le denomina maduración de la afinidad, e incluye el proceso de maduración somática y de selección. Después del estímulo primario, los anticuerpos tienen una afinidad cada vez mayor por el antígeno según va pasando el tiempo, y forman complejos antígeno-anticuerpo con una mayor estabilidad. Además, los anticuerpos se vuelven menos específicos y presentan más reacciones cruzadas con antígenos relacionados. En realidad, la disminución en la especificidad refleja el hecho de que las reacciones cruzadas, que previamente eran muy débiles para ser detectadas, se vuelven aparentes al tener el anticuerpo mayor afinidad por el antígeno.

CAMBIO DE CLASE DE LA INMUNOGLOBULINA

Los genes que codifican para las cadenas pesadas de IgM e IgD (genes μ y d , respectivamente), tienen un papel crucial en la respuesta inmune primaria. Mientras que los anticuerpos de IgM son incapaces de actuar en muchos tejidos del organismo, la IgG y la IgA tienen funciones en el sistema inmunológico periférico. El cambio de clase significa que la misma región variable puede transferirse de la cadena pesada de una IgM a una de otro anticuerpo. En el cambio de producción de IgM a IgG que constituye la respuesta secundaria, genes de la región

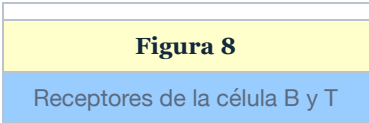
constante sufren delección antes de que el ADN se transcriba al ARN [ver figura 6].^{7,8} Si la célula cambia para producir IgG3, por ejemplo, los genes para m y d sufren delección [ver figura 7]. Después de la transcripción, la unión del ARN produce un ARNm con la secuencia V-D-J-C_{g3}, que se traduce a la proteína.



Receptores de inmunoglobulinas

RECEPTORES DE CELULAS B

Además de secretarse, las inmunoglobulinas pueden expresarse en la superficie de las células B, en donde actúan como receptores de antígenos.⁹ Estas inmunoglobulinas de superficie de membrana (IgSm) difieren de las inmunoglobulinas secretadas en que tienen un dominio transmembrana y son monoméricas. La primera IgSm que expresa una célula B es IgM, en una fase más avanzada del desarrollo se expresa en forma conjunta IgD. La IgSm no viaja a la superficie celular por sí misma, sino que el proceso requiere la formación de un complejo consistente en la Ig y dos cadenas polipeptídicas denominadas Iga e Igb en el retículo endoplásmico [ver figura 8a]. El RCB resultante se une al antígeno y esto provoca la maduración de la célula B. La estimulación de la célula T cooperadora activa a la célula B, haciendo que se diferencie a una célula de memoria o plasmática, que produce anticuerpos secretorios específicos para el antígeno encontrado. Después de la diferenciación terminal no se expresan más Iga o Igb. La célula plasmática madura cesa de expresar IgSm, a pesar de que mantenga el ARNm para ésta.



El RCB tiene un papel importante en la regulación de la respuesta inmunológica. La respuesta de la célula B al antígeno puede volverse anérgica, proporcionando un mecanismo de control para las respuestas de las células B y la producción de anticuerpos. Se piensa que un precursor del RCB que se expresa en la superficie de las células pre-B controla la conclusión alélica. Además, los RCB interactúan con receptores Fc.

RECEPTORES Fc

Los receptores para Fc fijan la porción Fc de una inmunoglobulina, se expresan en múltiples células, incluyendo células cebadas, macrófagos, eosinófilos y células tumorales. Los receptores para Fc constituyen una familia de moléculas. El receptor de Fc para la IgE (FcεRI) sirve como modelo para todos los receptores de este tipo, y consiste en tres cadenas polipeptídicas, designadas como α, β, y γ. El FcεRI media la transducción de señales en la célula cebada cuando la IgE se une al receptor. La cadena α es el sitio de unión para la porción Fc de la IgE. La cadena β es una molécula transmembrana que conecta a FcεRI α con FcεRI γ, la cadena responsable de reclutar las moléculas encargadas de las señales de transducción.^{10,11} El FcγRIIb, otro receptor Fc se expresa en las células B y

proporciona una señal de retroalimentación negativa al RCB, lo que produce la terminación de las respuestas inmunes humorales.¹²

Anticuerpos creados por ingeniería

HIBRIDOMAS DE LINFOCITOS

El desarrollo del hibridoma de linfocitos, productos de fusión celular, tiene implicaciones revolucionarias para la inmunología y la medicina clínica. Los hibridomas de linfocitos constituyen el medio por el cual pueden producirse títulos muy altos de anticuerpos puros, muy específicos, para fines experimentales. El hibridoma de linfocitos, tal y como fue desarrollado por Köhler y Milstein,¹³ es el producto de la fusión de una célula de mieloma de ratón y un linfocito obtenido del bazo de un ratón inmunizado con un antígeno específico. Los hibridomas pueden ser clonados y seleccionados para la producción específica anticuerpos.

ANTICUERPOS MONOCLONALES HUMANOS

En la actualidad existen varios métodos para elaborar anticuerpos monoclonales humanos. El primero consiste en tomar el ADN complementario que codifica un anticuerpo monoclonal murino y remplazar en forma sistemática las secuencias murinas con secuencias humanas. El ADN que codifica para las regiones constantes de las cadenas pesadas y ligeras humanas reemplaza las secuencias de ADN murinas de las regiones variables con humanas por medio de mutagénesis, dejando las regiones hipervariables intactas. Una desventaja de este método es que puede afectar la afinidad.

Otro método de humanizar anticuerpos monoclonales murinos consiste en crear un ratón transgénico que contenga grandes segmentos de ADN humano, incluyendo varias regiones variables y todas las regiones constantes humanas.¹⁴ Debido a que este ratón tiene aún sus propias regiones de inmunoglobulinas, se cruza con un ratón en el que exista ruptura dirigida de la región J de los genes de las cadenas pesadas de Ig y ligeras k. La progenie de esta cruce puede inyectarse con cualquier antígeno y se producirán anticuerpos monoclonales humanizados. Debido a que el ratón transgénico contiene un número limitado de regiones variables humanas, la potencia de estos anticuerpos depende de la mutación somática natural y la maduración de la afinidad que ocurra en el ratón.

Un tercer método de generar anticuerpos monoclonales humanos consiste en construir bibliotecas (inventarios) de regiones variables humanas en bacterias o en bacteriófagos. En teoría, pueden clonarse todas las regiones variables. El anticuerpo puede expresarse en la superficie de la bacteria o el bacteriófago y seleccionarse por afinidad al antígeno de interés.

Los anticuerpos monoclonales se están empleando en muchos tratamientos. Por ejemplo, se han empleado con éxito anticuerpos monoclonales humanizados contra factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. En otras aplicaciones, se emplean anticuerpos monoclonales para eliminar células T y células tumorales antes del trasplante de médula ósea y durante el rechazo agudo de trasplantes. Otros usos potenciales de los anticuerpos monoclonales son la producción de anticuerpos anti-IgE y receptores anti-hormonas para prevenir alergias y modular alteraciones endócrinas, respectivamente.

Receptores de células T

A diferencia de los receptores de inmunoglobulinas de las células B, que pueden reconocer antígenos libres, los receptores de células T sólo reconocen antígenos combinados con antígenos autólogos del complejo principal de histocompatibilidad, por lo general sobre la superficie de los macrófagos, aunque pueden estar también sobre la superficie de una célula B, una célula dendrítica o una célula endotelial. Las células T cooperadoras CD4⁺ (así

como las pocas células T citotóxicas CD4⁺), requieren moléculas clase II del CPH, y las células T citotóxicas CD8⁺ requieren moléculas clase I del CPH. Este fenómeno se conoce como restricción del CPH. La capacidad de las células T para reconocer estas moléculas del CPH propias se establece durante el desarrollo en el timo antes de que los linfocitos se expongan al antígeno.

Las moléculas que forman el RCT y los genes que codifican estas moléculas han sido ya aisladas y clonadas. El RCT está compuesto de seis polipéptidos distintos conocidos como complejo CD3-RC T.¹⁵⁻¹⁷ Del 85 al 95 por ciento de los linfocitos de la sangre periférica tienen receptores RCT-ab y sólo el 5 al 15 por ciento tienen RCT-gd. La porción del complejo RCT-ab que reconoce al antígeno está compuesta de dos cadenas polipeptídicas glucosiladas, denominadas RCT-a y RCT-b, que están unidas por puentes disulfuro, formando un heterodímero. Las cadenas polipeptídicas correspondientes en el complejo RCT-gd consisten en RCT-g y RCT-d. Cada una de las cadenas RCT-a, RCT-b, RCT-g y RCT-d contienen porciones variables (V) y constantes (C) análogas a las observadas en las inmunoglobulinas.

Los heterodímeros de RCT-ab y RCT-gd están muy relacionados con las proteínas del CD3: CD3-g, CD3-d, Cd3-e y CD3-s [ver figura 8b]. Las proteínas CD3 están presentes en todas las células T de sangre periférica y en el 90 por ciento de los timocitos. Las expresiones del CD3 y de los complejos RCT sobre la superficie celular son mutuamente dependientes: no se observa ninguno de estos complejos en la superficie celular sin el otro. Datos estructurales y funcionales sugieren que las actividades del RCT se distribuyen entre las subunidades del complejo RCT-CD3: los polipéptidos RCT (a, b, g y d) se fijan al antígeno y productos del CPH y las proteínas CD3 transfieren la señal al citoplasma de la célula T lo que activa sus funciones.

Al usar ratones que contienen mutaciones espontáneas o creadas de RCT se ha confirmado la vía de desarrollo de la célula T [ver figura 9]. La organización de los genes que codifican el RCT-a, -b, -g y -d es análogo al de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas: existen segmentos V, D y J, que están limitados por secuencias de reconocimiento que median la recombinación local específica [ver antes, Anticuerpos]. Por lo tanto, la diversidad de os RCT se genera por muchos de los mismos mecanismos que son usados por las células B para la producción de las imunoglobulinas. De hecho, es posible que las células T y B usen la misma enzima de recombinación, la recombinasa.

Figura 9
Vía de desarrollo de una célula T

Las secuencias genómicas que codifican la cadena b del RCT contienen dos genes muy semejantes en la región constante, Cb₁ y Cb₂, cada uno de los cuales se asocia con un grupo de 6 o 7 genes J y un solo gen D. Existen por lo menos 70 genes Vb que se asocian con los dos genes Cb. Estas regiones variables son diferentes a las regiones variables de las inmunoglobulinas. El rearreglo de los segmentos del gen de la cadena b puede permitir la producción de alrededor de 3,600 cadenas b diferentes.

Los genes de las cadenas a del RCT se rearreglan diferente. Un solo gen Ca es precedido por una tira muy grande de ADN que contiene por los menos 50 genes J diferentes. No se ha demostrado en forma directa un gen Da. Algunos genes Va se organizan como familias de genes relacionados. El rearreglo de los segmentos genéticos de la

cadena a puede causar alrededor de 2,500 polipéptidos diferentes. No se han detectado mutaciones somáticas en los RCT. Por lo tanto, pueden formarse alrededor de 10^7 RCT-ab. Los genes para CD3g, CD3d, CD3e y CD3s se transcriben en todas las células; sin embargo, no sufren rearrreglos.

Reconocimientos

Figura 1a Talar Agasyan

Figura 1b Dana Burns-Pizer. Modelo gráfico de computadora por A. J. Olson, Ph.D. c 1985 Research Institute of Scripps Clinic. Usado con autorización.

Figuras 2, 3, 6, 8 y 9 Seward Hung.

Figura 4 Albert Miller.

Figura 5 Seward Hung.

Figura 7 Dana Burns-Pizer.

Bibliografía

1. Furlong ST, David JR: Adjuvants. Therapeutic Immunology. Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS, Eds. Blackwell Scientific Publications, Cambridge, 1996
2. Afonso LC, Scharton TM, Vieira LQ, et al: The adjuvant effect of interleukin-12 in a vaccine against *Leishmania major*. Science 263:235, 1994 [PMID 7904381]
3. Frank KM, Sekiguchi JM, Seidl KJ, et al: Late embryonic lethality and impaired V(D)J recombination in mice lacking DNA ligase IV. Nature 396:173, 1998 [PMID 9823897]
4. Oettinger MA, Schatz DG, Gorka C, et al: RAG-1 and RAG-2, adjacent genes that synergistically activate V(D)J recombination. Science 248:1517, 1990 [PMID 2360047]
5. Hofker MH, Walter MA, Cox DW: Complete physical map of the human immunoglobulin heavy chain constant region gene complex. Proc Natl Acad Sci USA 86:5567, 1989 [PMID 2501792]
6. Seidl KJ, Manis JP, Bottaro A, et al: Position-dependent inhibition of class-switch recombination by PGK-neor cassettes inserted into the immunoglobulin heavy chain constant region locus. Proc Natl Acad Sci USA 96:3000, 1999 [PMID 10077626]

7. Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al: Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. *Cell* 93:885, 1998 [PMID 9630231]
8. Rolink A, Melchers F, Andersson J: The SCID but not the RAG-2 gene product is required for S mu-S epsilon heavy chain class switching. *Immunity* 5:319, 1996 [PMID 8885865]
9. Kurosaki T: Genetic analysis of B cell antigen receptor signaling. *Annu Rev Immunol* 17:555, 1999
10. Kinet JP: The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol* 17:931, 1999
11. Metzger H: It's spring, and thoughts turn to...allergies. *Cell* 97:287, 1999
12. Scharenberg AM, Kinet JP: PtdIns-3,4,5-P3: a regulatory nexus between tyrosine kinases and sustained calcium signals. *Cell* 94:5, 1998 [PMID 9674420]
13. Köhler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256:495, 1975
14. Lonberg N, Taylor LD, Harding FA, et al: Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications. *Nature* 368:856, 1994 [PMID 8159246]
15. Terhorst C, Spits H, Staal F: T lymphocyte signal transduction. *Molecular Immunology*. Hames BD, Glover DM, Eds. IRL Press, Washington, DC, 1995, p 237
16. Garcia KC, Teyton L, Wilson IA: Structural basis of T cell recognition. *Annu Rev Immunol* 17:369, 1999 [PMID 10358763]
17. Davis MM, Boniface JJ, Reich Z, et al: Ligand recognition by alpha beta T cell receptors. *Annu Rev Immunol* 16:523, 1998 [PMID 9597140]
18. Tonegawa S: The molecules of the immune system. *Sci Am* 253(4):122, 1985
19. Gally JA: Structure of Immunoglobulins. *The Antigens*. Sela M, Ed. Academic Press, New York, 1973

20. Frangione B: Immunogenetics and Immunodeficiency, 2nd ed. Medical and Technical Publishing Co, London, 1975
21. Kabat EA: Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, 2nd ed. Holt, Rinehart & Winston, New York, 1976
22. Underdown BJ, Schiff JM: Immunoglobulin A: strategic defense initiative at the mucosal surface. *Annu Rev Immunol* 4:389, 1986 [PMID 3518747]
23. Cohn M, Blomberg B, Geckeler W, et al: First order considerations analyzing the generator of diversity. *The Immune System: Genes, Receptors, Signals*. Sercarz EE, Williamson AR, Fox CF, Eds. Academic Press, New York, 1974
24. Kabat EA, Bilovsky H, Wu TT: Data Compiled by the Prophet Computer System of the National Institutes of Health (unpublished)
25. Wu TT, Kabat EA: An analysis of the sequences of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity. *J Exp Med* 132:211, 1970 [PMID 5508247]
26. Janeway CA Jr, Travers P: Immunology. *The Immune System in Health and Disease*, 3rd ed. Current Biology Ltd, London, 1997
27. Cooper M, Lawton AR III: The development of the immune system. *Sci Am* 231(5):50, 1974
28. Mombaerts P, Iacomini J, Johnson RS, et al: RAG-1-deficient mice have no mature B and T lymphocytes. *Cell* 68:869, 1992 [PMID 1547488]

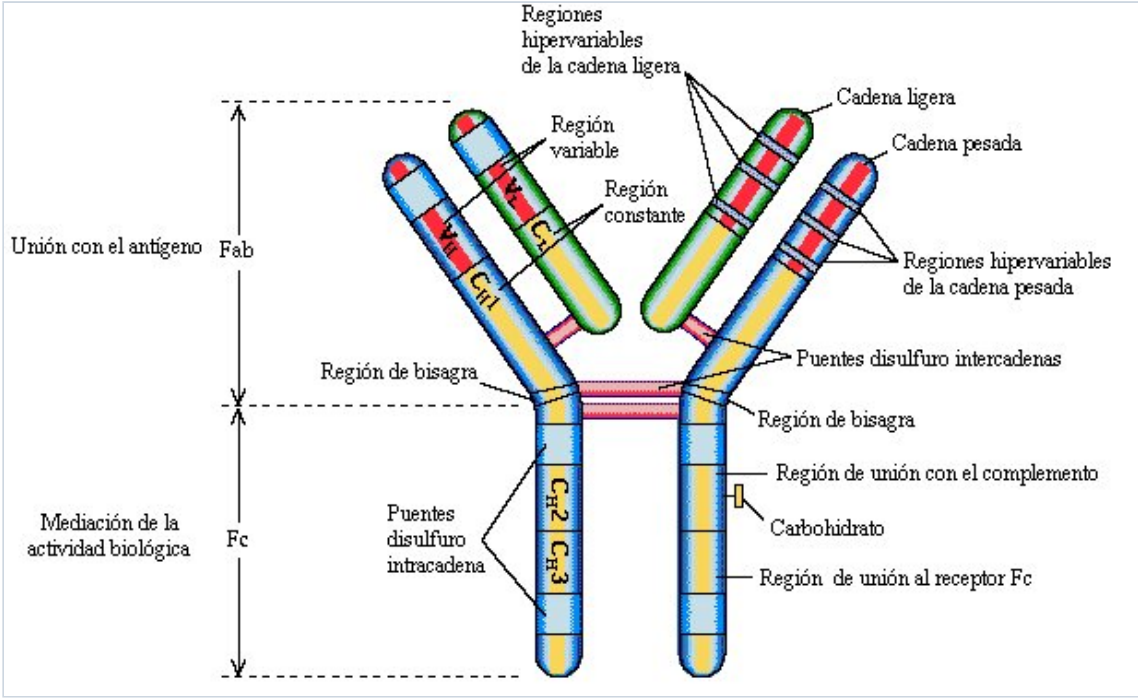


Figura 1a Estructura de la inmunoglobulina (a) La molécula de inmunoglobulina es una proteína en forma de Y constituida por cuatro cadenas polipéptidas. Dos cadenas pesadas (azul) están unidas a dos cadenas ligeras (verde) por puentes disulfuro. Los cuadros azules representan los puentes S-S intracadenas; las barras azules indican los puentes S-S intercadenas. Las cadenas pesadas se extienden de la base de la Y hacia el brazo y las dos cadenas ligeras se localizan en los brazos. Cada polipéptido tiene regiones cuyas secuencias de aminoácidos son constantes (blanco y amarillo) y variables (rojo). Las regiones variables contienen también regiones hipervariables. Todos los anticuerpos de un tipo determinado tienen las mismas regiones constantes, pero las regiones variables difieren de una clona de una célula B a otra. Las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras se doblan para crear el sitio de unión al antígeno. (b) Modelo esquemático de la estructura de dominios de una molécula de anticuerpo. Los dominios tienen un patrón de pliegue característico, que también se observa en el receptor de la célula T y en las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad. 18

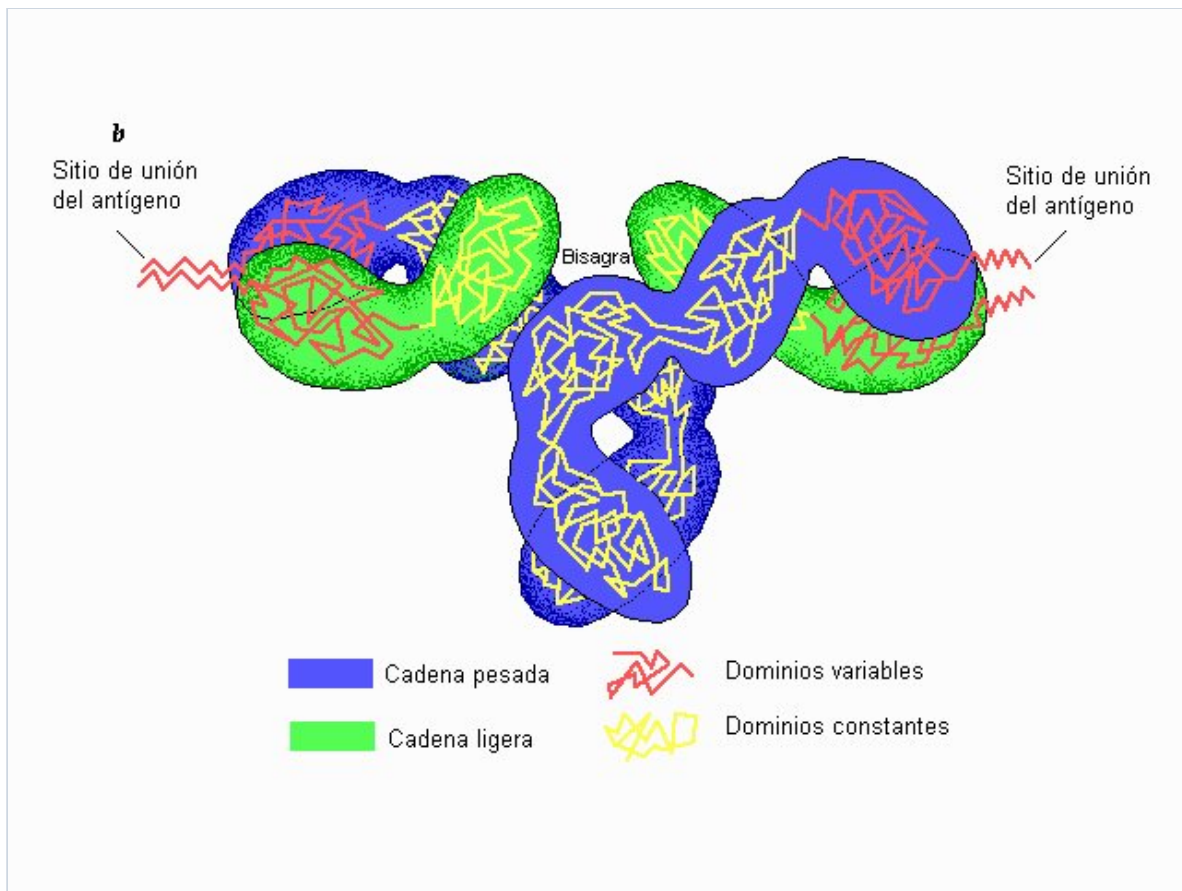


Figura 1b Estructura de la inmunoglobulina (a) La molécula de inmunoglobulina es una proteína en forma de Y constituida por cuatro cadenas polipéptidas. Dos cadenas pesadas (azul) están unidas a dos cadenas ligeras (verde) por puentes disulfuro. Los cuadros azules representan los puentes S-S intracadenas; las barras azules indican los puentes S-S intercadenas. Las cadenas pesadas se extienden de la base de la Y hacia el brazo y las dos cadenas ligeras se localizan en los brazos. Cada polipéptido tiene regiones cuyas secuencias de aminoácidos son constantes (blanco y amarillo) y variables (rojo). Las regiones variables contienen también regiones hipervariables. Todos los anticuerpos de un tipo determinado tienen las mismas regiones constantes, pero las regiones variables difieren de una clona de una célula B a otra. Las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras se doblan para crear el sitio de unión al antígeno. (b) Modelo esquemático de la estructura de dominios de una molécula de anticuerpo. Los dominios tienen un patrón de pliegue característico, que también se observa en el receptor de la célula T y en las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad. 18

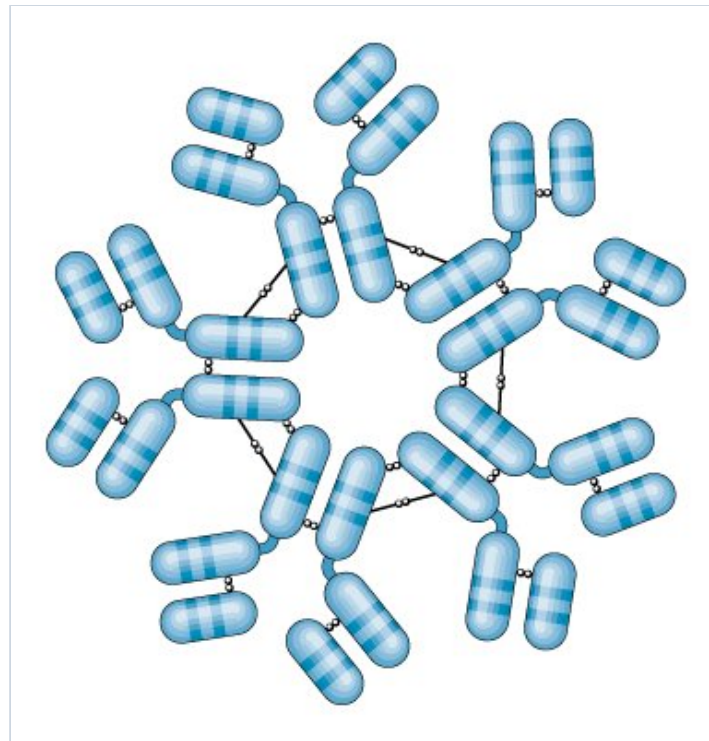


Figura 2 Forma pentamérica de la IgM. Se muestra la estructura pentamérica de la forma secretada de IgM. Las barras indican puentes disulfuro intercadena. El pentámero de IgM se estabiliza por una cadena J asociada (que no se muestra). 19-21

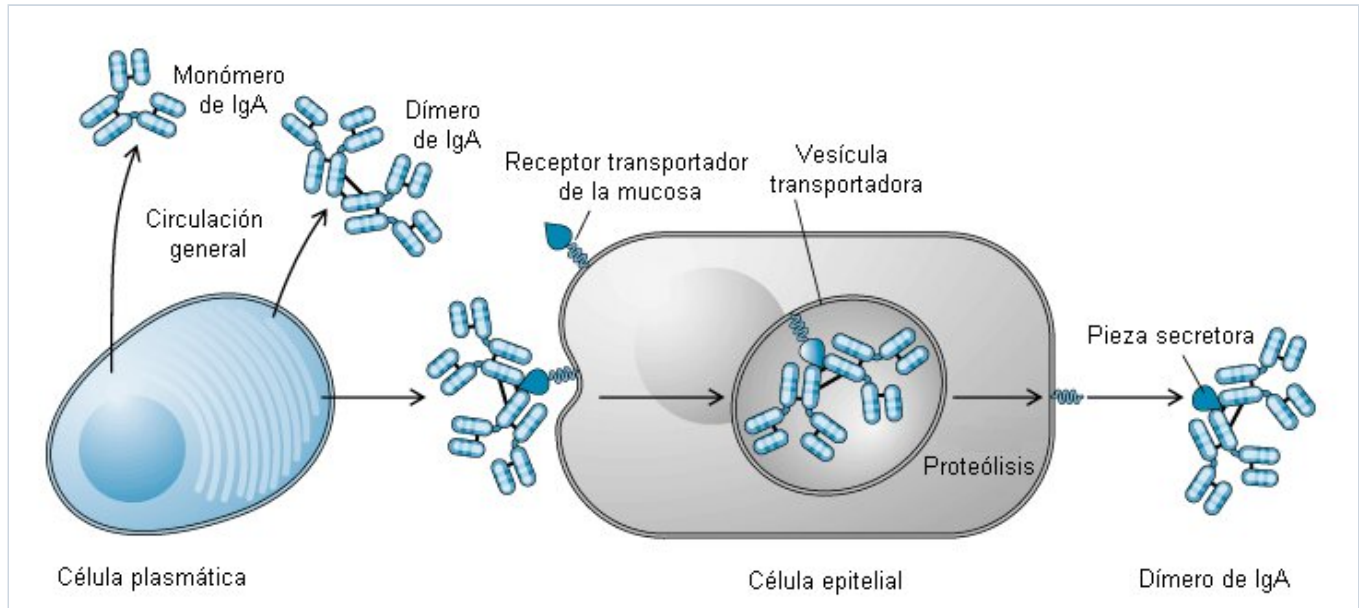


Figura 3 Secreción de IgA Las células plasmáticas secretan moléculas IgA en la circulación general como monómeros o dímeros. El dímero circulante puede combinarse con un receptor transportador de la mucosa de la superficie de la célula epitelial. Al transportarse el complejo receptor-anticuerpo a través de la célula, el receptor se divide. La porción del receptor que permanece unida al dímero de anticuerpos se denomina pieza secretora. La pieza secretora es unida a la región constante de la IgA por puentes disulfuro. El receptor transportador de la mucosa contiene cinco dominios parecidos a las inmunoglobulinas y está anclado en la membrana por un segmento proteolíticamente lábil. 22

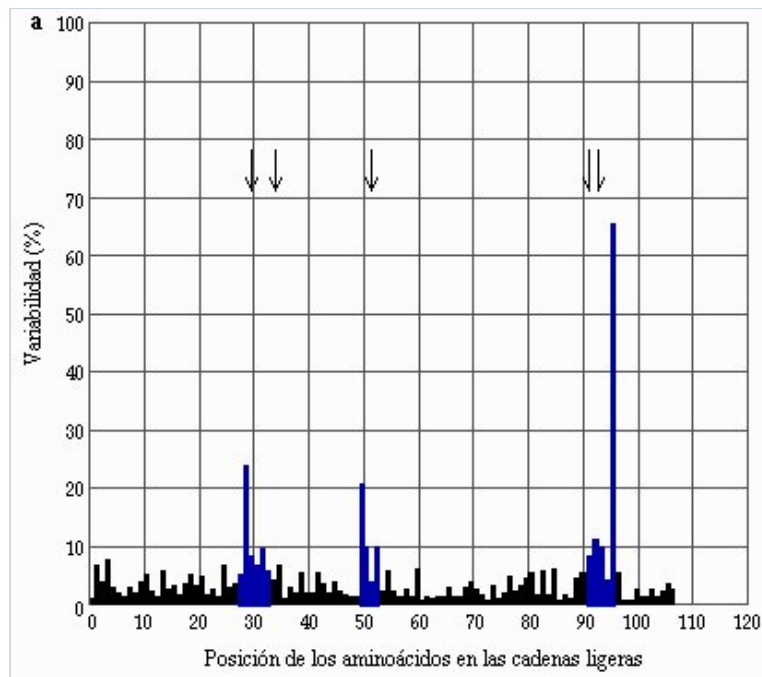


Figura 4a Afinidad hapteno-anticuerpo En los experimentos de afinidad, el hapteno se encuentra unido de manera irreversible a una inmunoglobulina. Después de la digestión y colocación de aminoácidos en secuencia, puede verse que el sitio de combinación hapteno-anticuerpo (flechas) coincide con las regiones hipervariables (barras azules) tanto de las cadenas ligeras (a) como de las pesadas (b) del anticuerpo. La capacidad de las inmunoglobulinas para responder de manera específica a una gran cantidad de antígenos puede explicarse por la presencia de estas secuencias hipervariables de aminoácidos en el sitio de combinación. 23-25

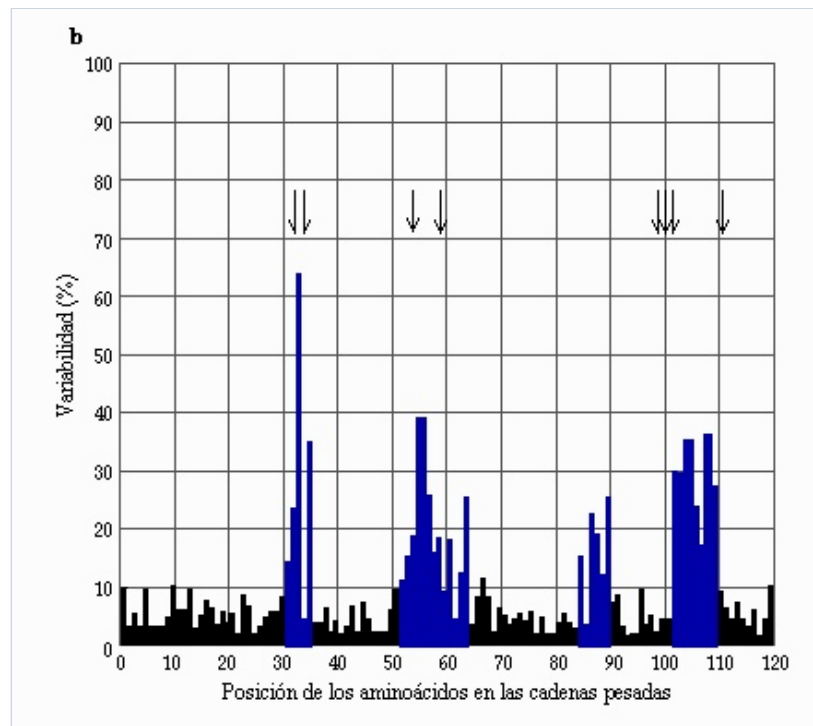


Figura 4b Afinidad hapteno-anticuerpo En los experimentos de afinidad, el hapteno se encuentra unido de manera irreversible a una inmunoglobulina. Después de la digestión y colocación de aminoácidos en secuencia, puede verse que el sitio de combinación hapteno-anticuerpo (flechas) coincide con las regiones hipervariables (barras azules) tanto de las cadenas ligeras (a) como de las pesadas (b) del anticuerpo. La capacidad de las inmunoglobulinas para responder de manera específica a una gran cantidad de antígenos puede explicarse por la presencia de estas secuencias hipervariables de aminoácidos en el sitio de combinación. 23-25

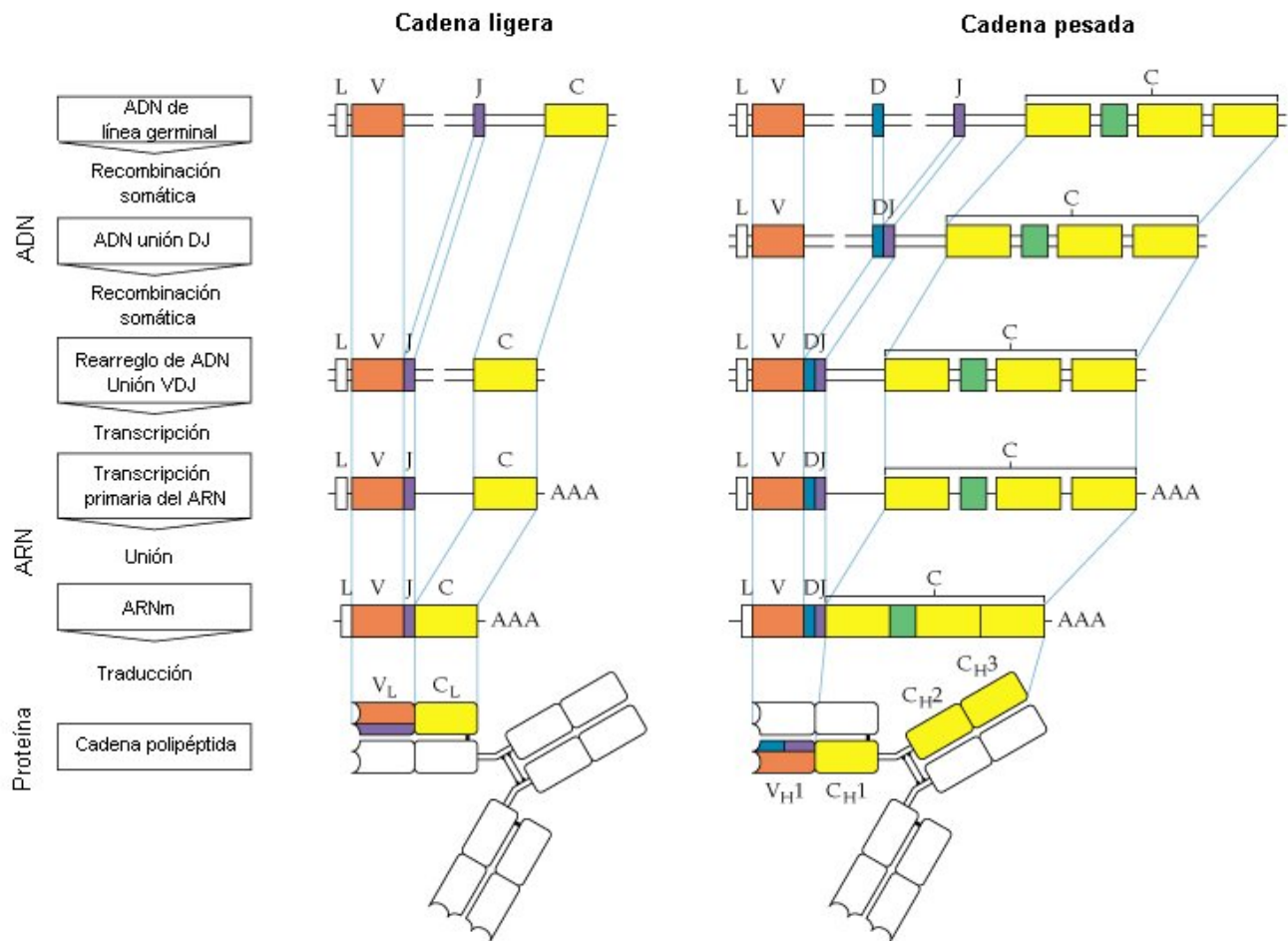


Figura 5 Organización genética de las regiones variables Los genes de las regiones variables se forman a partir de varios segmentos. Los genes de las cadenas ligeras dependen de dos segmentos (panel del centro). Un segmento variable (V) y un segmento de unión (J) en el ADN genómico se unen para formar una región completa de región variable de la cadena ligera. La región constante se codifica en un exón independiente y se une al gen de la región variable por unión del ARN, de modo que se eliminan los intrones L de V y J de C. Las cadenas de inmunoglobulinas son proteínas extracelulares y el segmento del gen V es precedido por un exón que codifica un péptido líder (L), que dirige la proteína hacia su vía secretora de la célula y después es eliminado. Las regiones variables de las cadenas pesadas se forman por tres segmentos genéticos (panel derecho). Primero se unen los segmentos de diversidad (D) y J y después se combina el segmento V a la secuencia DJ, todo a nivel de ADN genómico. Las secuencias genéticas de la región constante de la cadena pesada son codificadas en varios exones: observe el exón independiente que codifica el dominio de bisagra (púrpura). Los exones de la región constante, junto con la secuencia L son unidos a la secuencia del dominio variable durante el procesamiento de transcripción del ARN. Las modificaciones postraducción eliminan la secuencia L y agregan moléculas de carbohidratos. 26

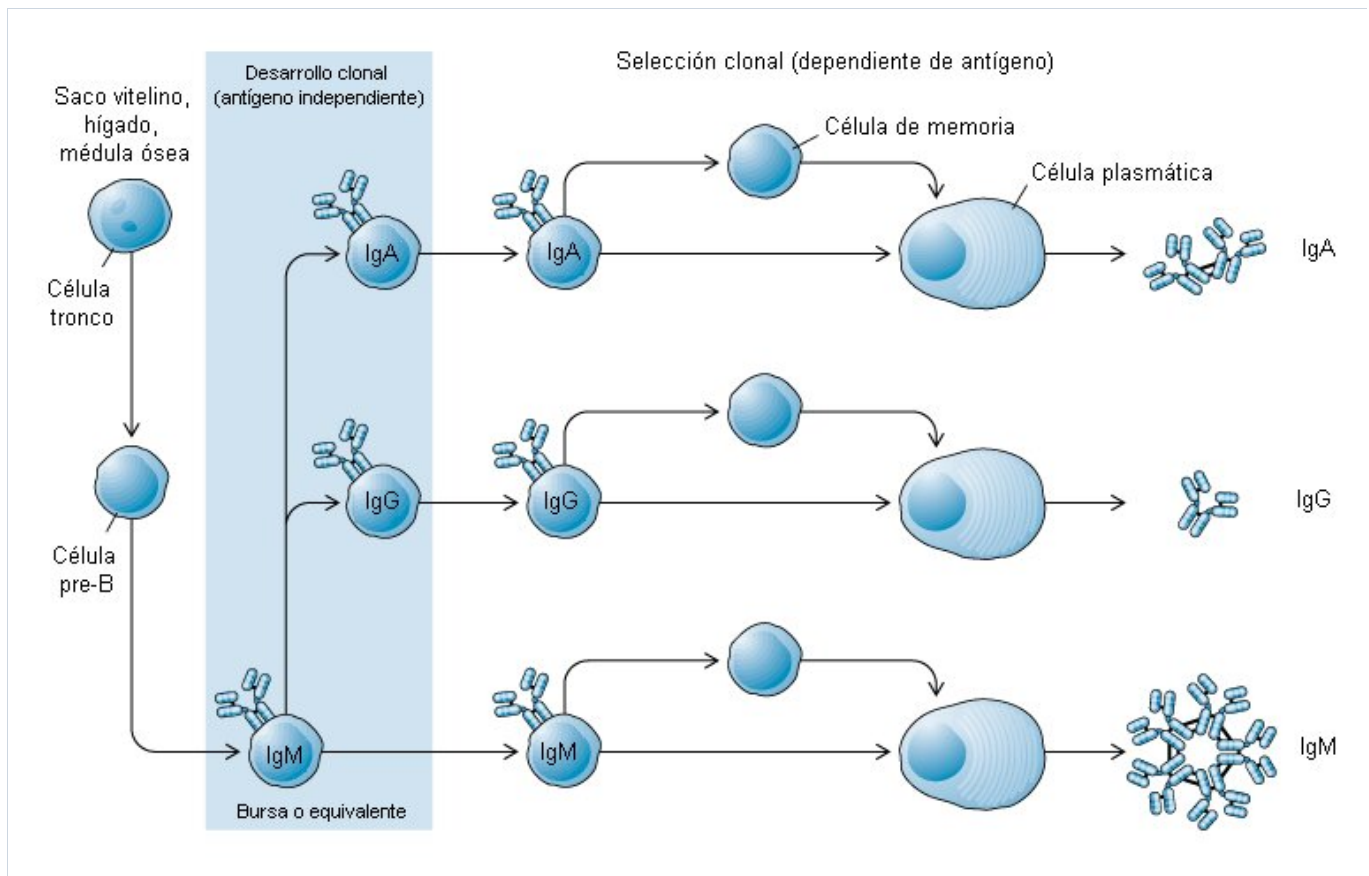


Figura 6 Desarrollo de los linfocitos B. Células tronco formadas en el saco vitelino, el hígado y la médula ósea (izquierda) migran hacia los ganglios linfáticos y el bazo, en donde las líneas celulares pre-B individuales sufren un desarrollo clonal independiente de la estimulación por un antígeno. Los diversos tipos de células B se distinguen por el tipo de inmunoglobulina que producen (IgA, IgG o IgM). La mayoría de las células al inicio producen IgM, pero algunas cambian después a producción de IgG o IgA, no se sabe si las células que producen IgG pueden cambiar su producción a IgA (centro). Una vez que las células B son liberadas a la circulación y alcanzan los tejidos linfoides periféricos son capaces, si se estimulan por un antígeno, de diferenciarse a células plasmáticas que pueden producir anticuerpos específicos para el antígeno con el que se contactan. Otras células de la misma clona se convierten en células de memoria (derecha), con la capacidad de responder con el anticuerpo apropiado al ponerse de nuevo en contacto con el antígeno. 27

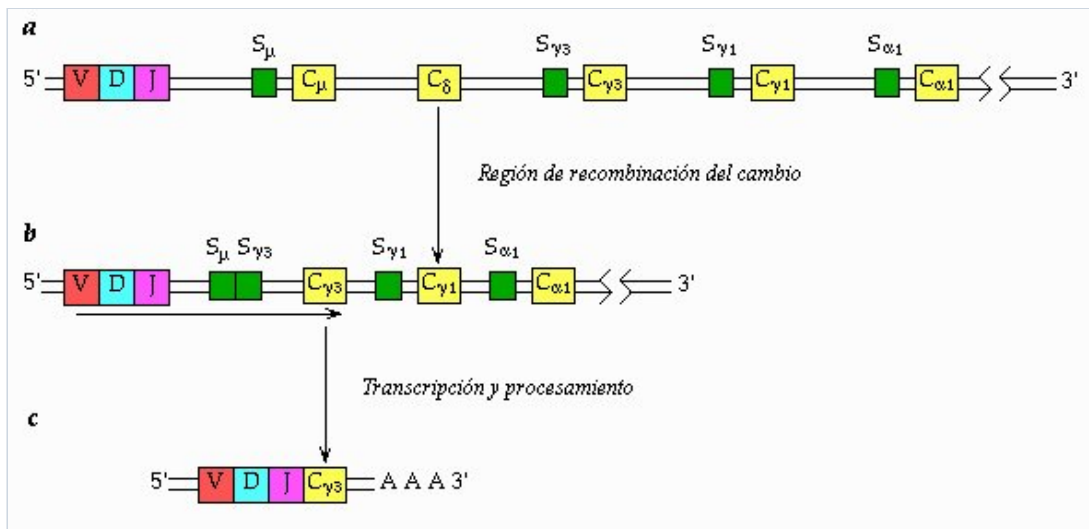


Figura 7 Cambio de isotipo En la respuesta secundaria la célula plasmática puede cambiar su producción de IgM a IgG, un proceso denominado cambio de isotipo. En este modelo hipotético del cambio de isotipo de cadena pesada de C g 3, el exón de la región C de la cadena pesada se reúne (amarillo) y se indican las regiones que cambian (verde claro) (a) . La región de cambio es un tira de ADN que dirige los eventos de delección. En este modelo ocurre recombinación de las regiones de cambio S μ y S g 3 y delección del ADN que interviene para producir primero una secuencia de ADN en la que el gen C g 3 es trasladado a la proximidad del segmento V-D-J (b) . Un mayor procesamiento y transcripción de este ADN hace que el ARN mensajero (ARNm) codifique la IgG3 (c) .

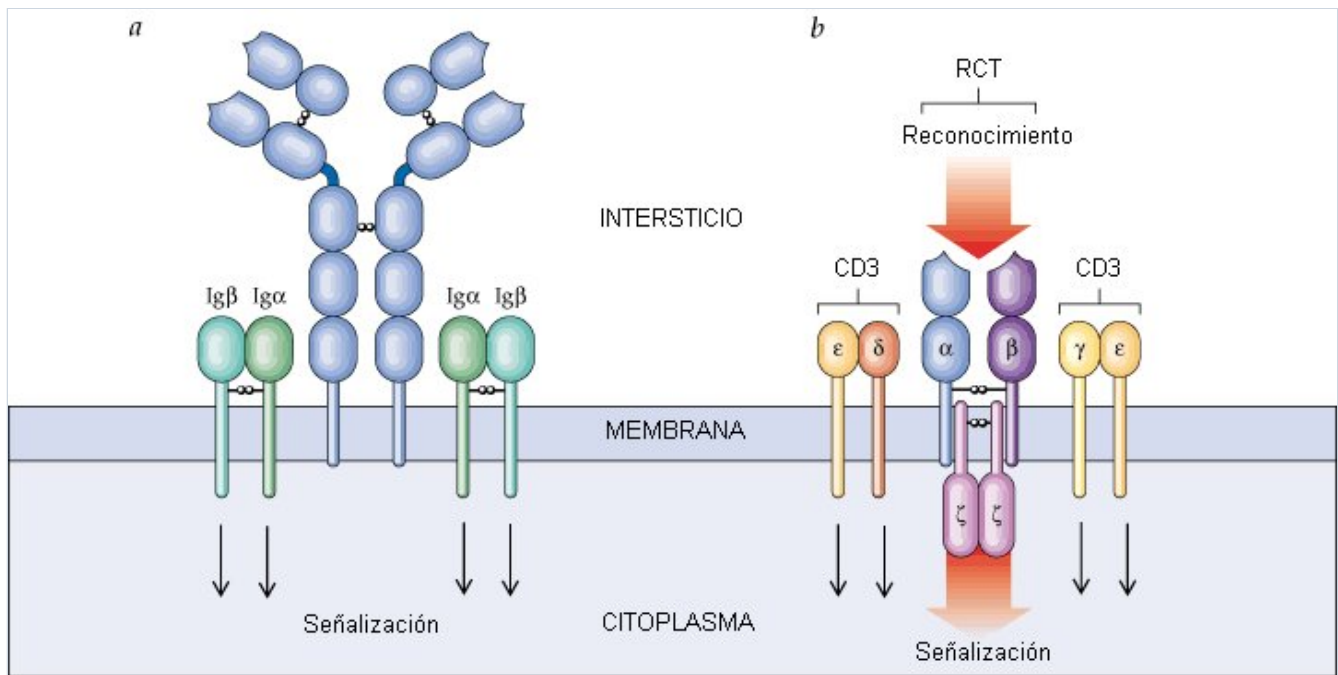


Figura 8 Receptores de la célula B y T (a) Las inmunoglobulinas de superficie en la membrana celular forman un complejo con las proteínas Ig α e Ig β . Estas se unen por puentes disulfuro, aunque se desconoce la estequiometría exacta o la relación exacta de estas dos proteínas a cada molécula de inmunoglobulina. (b) Se muestra el complejo RCT-CD3. El receptor de la célula T para el antígeno está compuesto de seis cadenas diferentes de polipéptidos. Dos de las cadenas, α y β , son las cadenas unidas por puentes disulfuro del heterodímero RCT que se une al antígeno. Las otras cuatro (γ, δ y dos cadenas ε) se denominan en forma colectiva CD3. El CD3 se asocia con el RCT y lo transporta hacia la superficie de la célula T. Cuando el antígeno se une al RCT, el CD3, junto con un homodímero de cadenas ζ, envía una señal al núcleo por medio de vías de señalización intracelulares. Se transcriben genes específicos y se producen citocinas, quimocinas y otras moléculas inmunomoduladoras que median la respuesta inmunológica específica al antígeno.

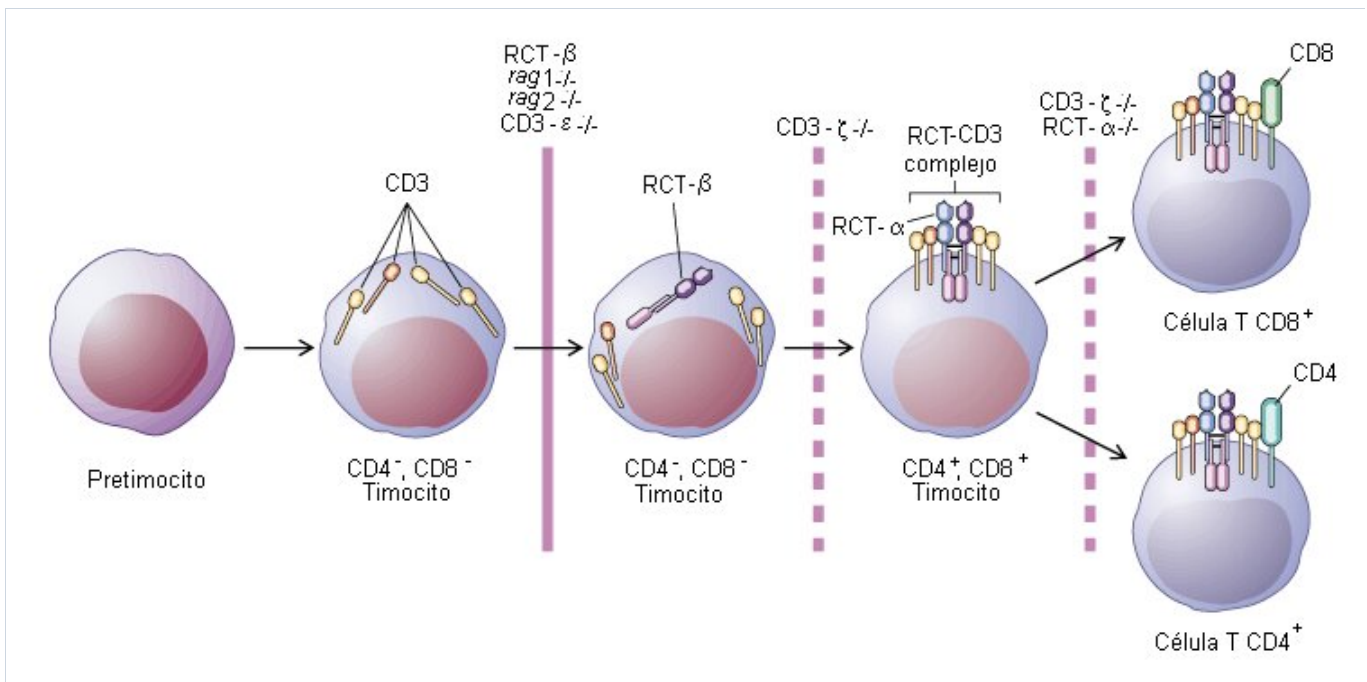


Figura 9 Vía de desarrollo de una célula T La vía de desarrollo de la célula T se ha confirmado a través de mutaciones tanto espontáneas como producidas de los receptores de la célula T (RCT) en ratones. Los timocitos murinos en los que los genes *rag1*, *rag2* u otros genes que gobiernan el locus RCT-β fueron alterados por procedimientos específicos (-/-) mostraron un bloqueo en el desarrollo (primera barra) en el estadio temprano de timocito CD4⁻, CD8⁻, que no expresaron RCT-β. Los ratones en los que se alteró el gen *CD3-ε* expresaron RCT-β, pero se bloqueó el desarrollo posterior (segunda barra). El complejo RCT-CD3, incluyendo la cadena RCT-α, se expresa en la superficie de la membrana celular de los timocitos CD4⁺, CD8⁺, pero el desarrollo posterior se bloqueó en los ratones en los que se alteraron los genes que controlan el *CD3-ζ* y el RCT-α (tercera barra). El bloqueo en el desarrollo de *CD3-ζ* es parcial, y algunas células prosiguen para volverse positivas únicas. Si ninguno de los genes se altera, los timocitos continúan el proceso de selección positiva o negativa y, si se seleccionan de modo positivo, se convierten en células T CD4⁺ o CD8⁺. 28

Mecanismos de la respuesta inmune

III MECANISMOS DE LA RESPUESTA INMUNE

DR. JOHN DAVID

COX TERHORST, PH.D.

La respuesta inmune se define por los principios de discriminación entre lo propio y lo no propio, la especificidad y la memoria. Ante la exposición a un patógeno u otra fuente de antígenos, los macrófagos y las células dendríticas inician una respuesta que estimula la migración de células T y B hacia los sitios inflamatorios y a los ganglios linfáticos que los drenan. Los antígenos se concentran en los macrófagos y células dendríticas y en estas células son procesados a péptidos. Estas células presentadoras de antígenos (CPA) presentan los antígenos procesados en su superficie extracelular en un complejo con las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase I o de clase II.

El primer paso crítico en la respuesta inmune específica a un antígeno es el reconocimiento y unión del complejo péptido antigénico-molécula del CPH en la superficie de las CPA al receptor de la célula T (RCT) en la superficie de las células T cooperadoras $CD4^+$ y $CD8^+$. Este evento influye en el núcleo de la célula T cooperadora por una cascada de moléculas de señal citoplásmica. En el núcleo la activación de factores específicos de transcripción estimula la expresión de los genes que codifican factores solubles o citocinas, que median la respuesta inmune.

Las células T $CD4^+$ ab activadas secretan citocinas que inducen que las células B estimuladas por antígenos se diferencien a células plasmáticas secretoras de anticuerpos (respuesta humoral) y causa que las células T $CD8^+$ se diferencien a células efectoras citolíticas (respuesta mediada por células). Además, las células T y B son inducidas a expandirse y controlar la infección inicial y a producir células de memoria para la inmunidad adquirida duradera.

Respuestas de las células T a los antígenos

La diversidad de las regiones variables en los RCT facilita en mucho las respuestas a los antígenos. Las células T prototipo, T ab, tienen un RCT formado por cadenas a y b, que se expresan en asociación con CD3. Un subtipo de células T periféricas, las células T gd, tienen un RCT formado por cadenas gama y delta. Estas células T gd no parecen requerir la presentación de antígenos por las moléculas del CPH.

LOS RECEPTORES DE LAS CELULAS T RECONOCEN COMPLEJOS ANTIGENO-CPH

Los productos de los genes que forman el CPH constituyen un complejo de glucoproteína de membrana que se une al péptido antigénico dentro de una CPA y los transporta a la superficie celular por interacción con las células T [ver adelante, Procesamiento del antígeno].¹ Existe un gran polimorfismo en el CPH (i.e., un gran número de alelos por locus), dentro de la población humana; sin embargo, cada individuo expresa solo un pequeño número de moléculas diferentes del CPH. Para asegurar una respuesta inmunológica adecuada contra un gran número de antígenos no propios, cada molécula del CPH debe ser capaz de unirse a un gran número de péptidos diferentes.

Las moléculas del CPH de clase I consisten en una cadena pesada a y una cadena ligera de microglobulina-b2 (b2M), mientras que las moléculas del CPH de clase II consisten en cadenas a y b de un tamaño semejante. Las dos clases de moléculas tienen una estructura parecida: dos dominios semejantes a los de las inmunoglobulinas y un sitio de unión al péptido formado por una placa plisada b con 8 cadenas y dos regiones helicoidales a. Mientras las moléculas de clase I fijan solo péptidos pequeños de longitud definida (8 a 11 aminoácidos), las moléculas de clase

II fijan péptidos más largos, sin restricción aparente en su longitud. Un dato interesante es que ciertos péptidos se fijan solo a alelos específicos de moléculas del CPH de clase I o de clase II. Por lo tanto, las personas que no tienen un alelo particular pueden no desarrollar una respuesta inmune al péptido asociado.

Los péptidos que se fijan a las moléculas de clase I del CPH están unidas a sus terminales amino y carboxilo por una red de uniones de hidrógeno a residuos conservados de aminoácidos en el sitio de unión del péptido de la molécula de clase I del CPH. La unión de los péptidos a las moléculas de clase II del CPH es un poco diferente porque estos péptidos tienden a ser mayores y de longitudes arbitrarias. La cadena principal del péptido se fija en la mayor parte de su longitud por medio de enlaces de hidrógeno a los residuos conservados de aminoácidos colocados a través del sitio de unión del péptido.

Las diferencias en la unión de los péptidos entre las moléculas del CPH de clase I y II se debe a pequeñas diferencias estructurales dentro del marco relativamente fijo del sitio de unión del péptido y quizá también a diferencias fundamentales en el mecanismo de procesamiento del péptido, que tiene lugar en el retículo endoplásmico (RE) para las moléculas de clase I y en los endosomas y lisosomas para las moléculas de clase II.

Procesamiento del antígeno

FORMACIÓN DE COMPLEJOS ANTIGENO-CPH

Vía endógena de la clase I

El procesamiento del antígeno asociado con las moléculas del CPH de clase II consiste en tres pasos: (1) generación de péptidos antigénicos en el citosol de la CPA, (2) transporte de los péptidos hacia el RE y (3) ensamble de los complejos péptido-CPH de clase I. Los complejos formados migran a través del aparato de Golgi hacia la superficie celular y se fusionan a la membrana plasmática para su presentación en la superficie extracelular [ver figura 1a].

Figura 1
Vías de formación de los complejos antígeno-molécula del CPH

Las proteínas antigénicas, proteínas nucleares y citosólicas endógenas del huésped, así como proteínas introducidas por patógenos intracelulares, como las proteínas virales, se fijan primero por conjugación ubicua antes de sufrir degradación proteolítica en los proteosomas. Una gran endoproteasa con múltiples subunidades, el proteosoma, es el principal mecanismo de degradación proteica no lisosómica y se encuentra en el núcleo y el citoplasma de todas las células eucariotas. Además de generar péptidos antigénicos, los proteosomas eliminan el exceso de proteínas sintetizadas por las células.

Para alcanzar el sitio de unión del péptido de la molécula de clase I del CPH en la luz del RE, los péptidos atraviesan la bicapa lipídica del RE por medio de un sistema de bomba dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) que consiste en las proteínas TAP1 y TAP2 (TAP significa proteína asociada al transportador). Un tercer componente, denominado tapasina (TAP-A) influye en la asociación de la molécula de clase I con la TAP y en el ensamble del complejo péptido-molécula de clase I del CPH. ² El ensamble de la cadena pesada a de clase I y de la

cadena ligera b2M en el RE requiere la presencia del péptido. Si no se forma el complejo péptido-ab2M, las moléculas de clase I del CPH no viajan a la superficie celular y son degradadas en la luz del RE.

Vía exógena de la clase II

El ensamble del complejo péptido antigénico-molécula de clase II del CPH requiere de cuatro pasos: (1) captación de antígenos exógenos por las vesículas proteolíticas (endosomas, lisosomas y quizá subcompartimientos endosómicos no definidos) en la CPA, (2) degradación proteolítica de las proteínas en el endosoma, (3) ensamble de las moléculas de clase II del CPH en el RE y migración de estas moléculas a través del aparato de Golgi a los endosomas, y (4) ensamble de los complejos péptido-molécula clase II del CPH en el endosoma. Después de que los péptidos se unen a las moléculas de clase II del CPH, el endosoma que contiene estos complejos migra a la superficie celular y se fusiona a la membrana plasmática [ver figura 1b]. Es importante que las proteínas antigénicas parcialmente desdobladas pueden fijarse a las moléculas de clase II antes de sufrir degradación proteolítica. Esto puede explicar porqué la longitud de los péptidos unidos a las moléculas de clase II es muy variable.

Dos proteínas críticas controlan las interacciones péptido-molécula de clase II del CPH: la cadena invariante (Ii) y el producto genético del HLA-DM. La Ii tiene un papel importante en el ensamble y transporte intracelular de las moléculas de clase II del CPH y la selección de los péptidos. La Ii bloquea el sitio de unión al péptido durante el ensamble de las subunidades a y b de las moléculas de clase II en el RE, evitando así la unión de péptidos procesados en el RE. La Ii se degrada en forma parcial en un compartimiento endosómico, dejando un pequeño fragmento que se denomina péptido Ii asociado a la clase Ii (CLIP) en el sitio de unión al péptido de la molécula de clase II del CPH. La eliminación del CLIP cataliza la unión de los péptidos antigénicos.^{3,4} El HLA-DM facilita la eliminación del CLIP.

COMPLEJOS ALTERNATIVOS DE PRESENTACION DEL ANTIGENO

Un tercer grupo de moléculas presentadoras de antígeno son las proteínas no polimórficas de clase I del CPH parecidas a la b2M, que incluyen los productos de los genes *CD1* no polimórficos. Las moléculas *CD1* fijan antígenos lípidos y glucolípidos para presentarlos a una gran variedad de células T. Por ejemplo, las moléculas *CD1* presentan glucolípidos de *Mycobacterium tuberculosis* a células T ab que no portan *CD4* o *CD8*.⁵ Este ejemplo de reconocimiento de un antígeno microbiano no proteico sugiere que las células T ab reconocen un rango mucho mayor de antígenos de lo que se pensaba. Las células T con restricción de *CD1* con frecuencia son autorreactivas y han sido implicadas en padecimientos autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente) y el lupus eritematoso. Se ha sugerido que participan en la fase innata temprana de estas respuestas inmunes.⁶

Otro método de presentación de antígeno incluye a las moléculas de clase II del CPH y los superantígenos, una clase de proteínas inmunoestimuladoras derivadas de agentes microbianos (v.gr., proteínas virales y toxinas producidas por *Staphylococcus aureus* que causan síndrome de choque tóxico e intoxicación alimentaria). Los superantígenos se unen a las moléculas de clase II del CPH fuera del sitio convencional de unión de antígeno y estimulan a las células T.⁷ Por ejemplo, el superantígeno bacteriano intacto enterotoxina B de *S. aureus* se une al dominio a1 de la subunidad a de la molécula humana de clase II del CPH HLA-DR1, creando un sitio de unión al RCT novedoso adyacente al sitio convencional de unión antígeno-CPH. Los diferentes alelos de clase II del CPH tienen diferentes constantes de unión para los superantígenos, por lo que éstos pueden activar segmentos diferentes del repertorio de células T.

CELULAS PRESENTADORAS DE ANTIGENO PROFESIONALES

Mientras que las moléculas de clase I del CPH se expresan en la superficie de todas las células eucarióticas, las moléculas de clase II tienen una distribución tisular restringida. De hecho, ciertas células, incluyendo células B, células dendríticas, macrófagos, células de Langherhans y células endoteliales, se denominan CPA profesionales porque presentan al péptido antigénico con las moléculas de clase II del CPH en forma más eficiente que otras CPA.⁸ Esta eficacia se atribuye a su capacidad para procesar antígenos endocitados. Las CPA profesionales también interactúan con células T en forma más eficaz porque tienen varios marcadores de superficie celular que se fijan a moléculas coestimuladoras en la superficie de las células T (ver adelante). Las CPA más potentes son las células dendríticas, que presentan el antígeno solo al madurar y migrar a los ganglios linfáticos. Este proceso es desencadenado por la captación del antígeno.

MECANISMO DE PRESENTACION DEL ANTIGENO A LAS CELULAS T

El reconocimiento del antígeno por la célula tiene dos fases diferentes: un paso inespecífico de adhesión intercelular entre una célula T de una clona que expresa un tipo de RCT ab y una CPA, seguido de la interacción específica entre el RCT y el complejo antígeno-CPH. Este proceso destaca dos propiedades fundamentales de las células T: su capacidad para migrar por todo el organismo a muchos tipos de células y su gran especificidad por antígenos particulares.

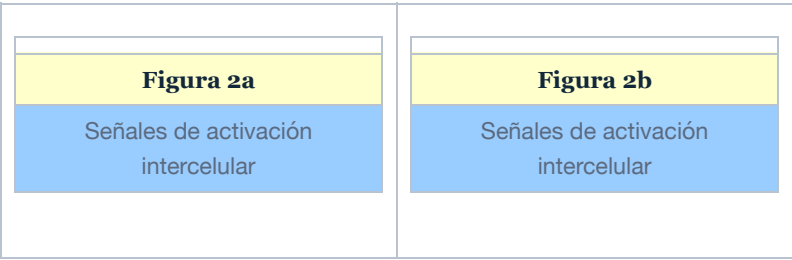
Las CPA procesan en forma simultánea muchos péptidos antigénicos, por lo que expresan en sus superficies celulares un gran número de diferentes complejos antigénicos. Solo un número pequeño de estos complejos puede ser reconocido por una clona específica de células T ab. A través de la adhesión intercelular, las células T buscan CPA, la adhesión se pierde en ausencia del reconocimiento específico del antígeno por el RCT y se intensifica cuando se realiza el contacto correcto RCT-péptido-molécula CPH. Al adherirse los complejos RCT-CD3 se agregan en la superficie de la célula T y se unen a los complejos antígeno-CPH que se han colocado en la superficie de la CPA. La regulación inhibitoria de las moléculas de adhesión permite la separación celular. En ausencia de reconocimiento del antígeno los complejos RCT-CD3 son incapaces de acumularse y la separación ocurre de inmediato.

Las interacciones entre una clona de células T cooperadoras y una CPA o entre una célula T citotóxica y su célula blanco siguen el mismo patrón general. Debido a que la constante de unión entre el RCT y el complejo antígeno-CPH es baja, solo un pequeño número de complejos inicia la unión con RCT específicos en un área del contacto intercelular establecido por la adhesión. En consecuencia, los complejos RCT-CD3 y las moléculas del CPH que portan el péptido antigénico correcto migran hacia la región de contacto célula T-CPA. Esto establece una alta densidad local de RCT, que promueve la unión al antígeno y la activación de las células T. La existencia de estos RCT acumulados se ha demostrado usando microscopía confocal y anticuerpos monoclonales dirigidos en estudios de la interfase entre una clona de células T cooperadora y una CPA específica de antígeno.⁹ Además, los acúmulos de RCT pueden observarse usando tetrámeros fluorescentes de complejos antígeno-CPH.¹⁰ Esta técnica novedosa ha permitido estudios incisivos sobre las respuestas de las células T específicas contra epítopes en infecciones con virus Epstein-Barr o VIH.¹¹

MOLECULAS COESTIMULADORAS

La activación aberrante del RCT puede iniciar una respuesta inmune desastrosa, como la observada en las enfermedades autoinmunes y otras inmunopatologías. Por lo tanto, el reconocimiento del antígeno por el RCT y la transducción subsecuente de señales son controlados en forma positiva o negativa por otras moléculas de superficie de la célula T [ver figura 2].¹² Las moléculas coestimuladoras participan tanto en la adhesión como en

la transducción de señales de las células T y tienen un papel importante en la coordinación y regulación cinética de la activación de la célula T.



Las moléculas CD4 y CD8 son correceptores del RCT que interactúan con moléculas del CPH en la superficie de las CPA. Esta interacción puede influir en la generación de células T CD4⁺ y CD8⁺ en el timo. Debido a que tanto el CD4 como el CD8 son parte de los complejos RCT-CPH y se asocian con la proteína tirosina cinasa Lck, influyen en forma directa en la transducción de señales iniciada por el RCT (ver adelante). Otros coestimuladores clave son las moléculas de adhesión CD2 y CD11/CD18. El ligando natural en la superficie de la CPA para CD2 es CD58, mientras que los ligandos para CD11/CD18 son la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1, también denominado CD54), el componente del complemento iC3b y las proteínas de la matriz extracelular.

CD28 y CTLA-4 proporcionan la segunda señal más importante, iniciando una vía de transducción de señales que es diferente y con frecuencia independiente de la vía mediada por el complejo RCT-CD3. CD28 es una glucoproteína de superficie celular que se expresa esencialmente en todas las células T CD4⁺ y en la mayoría de las CD8⁺. CD28 se fija a B7-1 (CD-80), que se expresa en baja densidad en las CPA (aunque su expresión puede aumentar). La unión de CD28 a B7-1 o a una segunda contraestructura, B7-2 (CD86), causa una señal de transducción coestimuladora y activación y proliferación consecuente de las células T. Por el contrario, la expresión de CTLA-4, que es homóloga a CD28, aumenta después de la activación de las células T. La unión de CTLA-4 a B7-1 o B7-2 brinda una señal inhibitoria que causa regulación inhibitoria de la proliferación de las células T. Debe enfatizarse que las investigaciones que consisten en manipulación de las interacciones de CD28/CTLA-4 con sus ligandos naturales han producido resultados novedosos en trasplantes y tratamiento tumoral y pueden constituir un tratamiento potencial para enfermedades como la artritis, la esclerosis múltiple y el asma, así como para proteger contra la infección por VIH.¹³

La molécula coestimuladora CD27 se expresa durante la activación de las células T y actúa en forma sinérgica con la activación asociada al RCT para inducir proliferación de linfocitos T. La CD27 en las células T constituye un miembro de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (RFNT), mientras que su ligando, CD70, que se encuentra en las células activadas T y B, es miembro de la familia del FNT.

Otro miembro de la familia del RFNT, Fas (también denominado APO-1 y CD95) ha sido implicado en eventos de señales tanto positivos como negativos por su interacción con el ligando de Fas (CD95L) que se expresa en efectores citolíticos. La unión de Fas en las células T a CD95L típicamente causa su muerte celular programada (i.e., apoptosis, ver adelante). Sin embargo, el ligando de Fas a un anticuerpo monoclonal anti-Fas ha demostrado que Fas puede funcionar como una molécula coestimuladora para la activación RCT-CD3. Por lo tanto, una sola molécula puede provocar diferentes resultados en las diferentes fases del desarrollo de la célula T.

Transducción de la señal de la célula T durante el reconocimiento del antígeno

En respuesta al reconocimiento del antígeno las células T en reposo sufren una serie compleja de eventos conocidos como activación de las células T.^{14,15} El evento extracelular, reconocimiento y unión del RCT a los complejos antígeno-CPH y de las moléculas coestimuladoras a sus ligandos apropiados, es seguida de una cascada intracelular de eventos bioquímicos (i.e., transducción de señales) que al final alcanza genes específicos en el núcleo. La producción específica de citocinas, quimocinas y otras moléculas inmunomoduladoras causa proliferación y diferenciación celular, así como expresión de funciones efectoras únicas.

La mayoría de los eventos bioquímicos que ocurren inmediatamente después del contacto del RCT con el complejo antígeno-CPH ya se han definido [ver figura 3]. El primer paso es el reclutamiento de una de dos proteínas tirosina cinasas de la familia Src, Lck y Fyn, a los elementos del CD3 (CD3-g, CD3-d, CD3-e y CD3-s) del complejo RCT-CD3. Estas enzimas fosforilan residuos de tirosina específicos en las secuencias llamadas motivo de activación basado en el inmunorreceptor de tirosina (ITAM) que se encuentra en las colas citoplásmicas del CD3. El nivel de fosforilación de CD3-s depende de la avidéz entre el complejo antígeno-CPH y el RCT ab.^{16,17}

Figura 3
Vías de señales después de la estimulación del RCT

Un ciclo de fosforilación y defosforilación de tirosina regula la activación de las células T inducida por antígeno. La defosforilación y prevención de la fosforilación de la tirosina son llevadas a cabo por fosfatasa de tirosina (v.gr., CD45) y por el inactivador-Src Csk, respectivamente. Se ha demostrado que Csk inhibe la activación genética del RCT inducida por citocinas por fosforilación de los sitios de regulación inhibitoria en Lck y Fyn, causando la inactivación de estas dos enzimas.

Después de la fosforilación en los sitios de anclaje de las colas citoplásmicas del CD3, una de dos proteínas tirosina cinasa de membrana, Syk o ZAP-70, se agregan al complejo. Estas cinasas activan las proteínas de señales citoplásmicas, que inducen la activación de factores de transcripción que controlan la expresión de genes que median la función efectora de la célula T (v.gr., el gen para la citocina interleucina-2 [IL-2]) [ver figura 3]. Por lo tanto, la interacción exquisita clona célula T-RCT específico conecta, a través de diversas moléculas intermediarias, con vías universales de transducción de señales.

Citocinas y subtipos de células T

Las citocinas, un grupo diverso de proteínas producido por diferentes tipos celulares, son cruciales en la regulación de las respuestas inmunes. También son importantes en la diferenciación celular. En general, las citocinas no se almacenan en las células, sino que se sintetizan con el estímulo apropiado. El ARN mensajero (ARNm) resultante tiene vida media corta. En algunos casos la citocina activa se libera a partir de un precursor inactivo por proteólisis. Después de su secreción, las citocinas suelen actuar en forma local uniéndose a receptores en las superficies celulares. Las citocinas pueden actuar en muchas células diferentes y las diversas citocinas pueden tener actividades semejantes. Los receptores de citocinas con frecuencia están compuestos de las mismas cadenas proteicas. Por ejemplo, los receptores de citocinas IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-13R e IL-15R tienen en común una cadena α . La mayoría de las citocinas forma una red que regula la activación de las células y la producción de otras citocinas.¹⁸ A través de la unión a receptores en las superficies celulares las citocinas ejercen sus efectos al activar mecanismos intracelulares de señales que originan la expresión de genes particulares (v.gr.,

genes para sí mismas u otras citocinas). Los principales transductores intracelulares de las señales de las citocinas son la proteína tirosina cinasa Jak (cinasa Janus) y la familia de factores de transcripción STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción).

CELULAS T COOPERADORAS

Las citocinas tienen un papel muy importante en el desarrollo y regulación de las células T. De hecho, dos subtipos de células T cooperadoras, Th1 y Th2, se definen por las citocinas que producen. La Th1 y la Th2 tienen papeles clave para determinar el equilibrio entre dos resultados inmunológicos: la resistencia del huésped y la inmunopatología.¹⁹ Las respuestas Th1 son potencialmente eficaces para erradicar agentes infecciosos, pero cuando una respuesta dominada por Th1 es poco eficaz o demasiado prolongada puede producirse daño al huésped. Las respuestas Th2 participan principalmente en las reacciones alérgicas, la producción de anticuerpos y el cambio de clase de anticuerpos. Pueden limitar las respuestas mediadas por Th1 potencialmente dañinas y ser parte de los mecanismos supresores para respuestas Th1 inapropiadas o exageradas.²⁰

Cada uno de los dos subtipos de células T cooperadoras inhibe el desarrollo y función del otro. El interferón gama producido por las células Th1 inhibe el desarrollo y función de las células Th2. Por el contrario, la IL-4 y la IL-10 producidas por las células Th2 inhiben el desarrollo y función de las células Th1. La IL-4 actúa en parte inhibiendo la expresión del receptor de IL-12, IL-12Rb, cuya expresión aumenta por el interferón gama [ver figura 4]. La IL-12 aumenta la función celular porque es un potente factor de crecimiento para las células asesinas naturales (NK), que también producen interferón gama. El hecho de que las células Th2 inhiban las respuestas inmunes Th1 y que las células Th1 inhiban las respuestas de anticuerpos mediadas por Th2 puede atribuirse al hecho de que ambos subtipos producen inflamación, que debe ser controlada [ver adelante, Citocinas e inflamación].

Figura 4
Regulación de las respuestas de la célula T cooperadora

Los estudios sobre las respuestas inmunes a parásitos *Schistosoma* han demostrado que un carbohidrato de superficie, la lacto-N-fucopentaosa-III (LNFP-III) puede cambiar una respuesta protectora Th1 mediada por células en una respuesta Th2 mediada principalmente por anticuerpos.²¹ La LNFP-III estimula la expresión de células B₁ y causa que secreten grandes cantidades de IL-10. Al actuar a través de los macrófagos, la IL-10 inhibe las células Th1 y favorece la respuesta Th2. La IL-12 bloquea la expansión de las células B₁ por los carbohidratos. Este fenómeno tiene implicaciones importantes para la inmunidad de muchos organismos porque este carbohidrato, que contiene Lewis^x, existe en otros parásitos y en las células neoplásicas. El microorganismo o la célula cancerosa podría usar este carbohidrato para inhibir la respuesta inmune protectora mediada por células del huésped. Los carbohidratos podrían también inhibir las enfermedades autoinmunes controladas por Th1.

CELULAS T DE MEMORIA

Al exponerse nuevamente al antígeno, las células de memoria median una respuesta inmunológica más rápida e intensa que las células T vírgenes o nativas. Comparado con las células T vírgenes, las células de memoria responden de modo diferente y tienen otro patrón de marcadores de superficie. CD45RO es el marcador encontrado en las células de memoria. Estas células secretan gran variedad de citocinas y pueden mostrar la misma polarización que las células Th1 y Th2.¹² Los requerimientos de proliferación y producción de citocinas en

las células de memoria no son tan estrictos como para las células T nativas, pero la respuesta óptima requiere de coestimulación.²² Las células T de memoria migran en forma selectiva a tejidos no linfoides específicos como el intestino, la piel y el pulmón. Las que llegan al intestino tienen integrinas especializadas (moléculas de adhesión) en su superficie denominadas $\alpha 4\beta 7$ que median esta migración. Las células de memoria parecen persistir en ausencia de estimulación antigénica como células que no se dividen. El reencuentro con un antígeno puede expandir la población a un nivel más alto y estable, la competencia por otro antígeno puede disminuir la población.²²

CELULAS T REGULADORAS

La activación crónica de las células T CD4⁺ humanas en presencia de IL-10 da origen a un subtipo de clones de células T CD4⁺ antígeno específicas con baja capacidad de proliferación y que producen niveles altos de IL-10, niveles bajos de IL-2 y nada de IL-4. Estas células T, llamadas células T reguladoras (Tr1), suprimen la proliferación de las respuestas inmunes antígeno-anticuerpo y ejercen regulación inhibitoria activa sobre la respuesta inmune patológica.²³

Citocinas e inflamación

CITOCINAS PROINFLAMATORIAS

Factor de necrosis tumoral- α

Las citocinas son cruciales en el proceso inflamatorio. El FNT- α , una citocina proinflamatoria prominente, es una de las sustancias más abundantes producidas por los macrófagos después de la estimulación con interferón gama, factor inhibitorio de migración (FIM) o lipopolisacárido bacteriano (LPS). El FNT- α también es producido por células T activadas, células NK y células cebadas.

La respuesta inflamatoria comienza con la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1, molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1) y E-selectina (ELAM-1) en las células del endotelio vascular. Estas moléculas promueven la adhesión de neutrófilos, monocitos y linfocitos a la pared del vaso, del que se extravasan hacia los tejidos. En concentraciones bajas el FNT- α aumenta la respuesta inflamatoria protectora, activando y aumentando la función de varios leucocitos, incluyendo neutrófilos, macrófagos y eosinófilos. Esto puede estimular la producción de citocinas por los macrófagos, incluyendo el FNT- α per se, la IL-1, la IL-6 y diversas citocinas quimiotácticas [ver adelante, Quimocinas]. El FNT- α aumenta la expresión de moléculas de clase I del CPH, potencia la lisis celular inducida por células T citotóxicas, funciona como un pirógeno endógeno (i.e., el FNT- α induce fiebre, junto con IL-1 e IL-6, por medio de acciones directas e indirectas en el cerebro), activa el sistema de coagulación y la producción de proteínas de fase aguda por el hígado y puede causar inmunodeficiencia por la supresión de la médula ósea. El FNT- α causa también caquexia cuando está presente por periodos prolongados.

El FNT- α tiene un papel importante en la respuesta del huésped ante bacterias gram negativas, la fuente de la endotoxina, y al LPS. El LPS causa la liberación de FIM, que a su vez aumenta la producción de FNT- α por los macrófagos. Ante concentraciones bajas de LPS, el FNT- α media una respuesta protectora. Sin embargo, en concentraciones altas el FNT- α media la coagulación intravascular diseminada (parte de la cual se conoce como reacción de Shwartzman) y la muerte por choque.

La inmunidad protectora contra ciertos organismos intracelulares, como *Leishmania*, está aumentada por el FNT- α y éste tiene potente actividad antiviral también. Sin embargo, muchos de los síntomas del paludismo, en especial

del cerebral y algunos síntomas de la infección por VIH pueden estar mediados por FNT-a. Se ha autorizado ya el uso de anticuerpos contra FNT-a para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.²⁴

Linfotoxina

Producida en forma casi exclusiva por células T activadas (células Th1), la linfotóxina tiene muchas de las mismas propiedades biológicas del FNT-a y se le conoce también como FNT-b. Al igual que el FNT-a, la linfotóxina lisa células tumorales pero no células normales, activa neutrófilos y aumenta la adhesión vascular y la extravasación de los leucocitos. Los efectos de la linfotóxina dependen de la unión de esta proteína con otra, la linfotóxina-b para formar un complejo. Este utiliza el mismo receptor celular que el FNT-a. Además, la linfotóxina es importante en el desarrollo del tejido linfóide.

Interleucina-1 e interleucina-6

La IL-1 es producida principalmente por monocitos y macrófagos, pero también por otras células, como las células epiteliales y endoteliales. Es un pirógeno endógeno y muchas de sus funciones son semejantes a las del FNT-a. Induce la producción de IL-1 adicional y de IL-6 a partir de los macrófagos, así como síntesis de glucocorticoides y liberación de prostaglandinas, colagenasa y proteínas de fase aguda. La IL-1 aumenta la expresión de moléculas de superficie en las células endoteliales, causando adhesión de leucocitos y coagulación, y estimula la producción de quimocinas de macrófagos que a su vez activan a los neutrófilos. La IL-1 difiere del FNT-a en que no produce necrosis de tumores o lesión tumoral, aumenta la expresión del CPH o, por sí misma, media la reacción de Shwartzman.

Los macrófagos producen un antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) que es estructuralmente semejante a la IL-1 y se fija al receptor, pero es inactivo. El IL-1ra, junto con el receptor de IL-1 se liberan de las células activadas, inhiben a la IL-1 y actúan de esa forma como un regulador. Estos inhibidores naturales de la IL-1 han sido investigados como agentes potenciales para su uso clínico con objeto de contrarrestar ciertos procesos inflamatorios.

La IL-6 es inducida por la IL-1 y el FNT-a a partir de los macrófagos y a su vez inhibe la producción por estas células de IL-1 y FNT-a. La IL-6 actúa sobre las células hepáticas para producir proteínas de fase aguda como fibrinógeno, α_2 -macroglobulina y proteína de amiloide sérico A. Esta citocina puede inhibir también la activación de los macrófagos.

Interferón gama

El interferón gama, producido por las células T y las NK, es el principal factor activador de macrófagos (FAM) y por lo tanto una citocina potente en la inmunidad mediada por células. Los macrófagos activados producen muchas citocinas y quimocinas que participan en forma íntima en la inflamación, incluyendo FNT-a, IL-1, IL-6 y FIM. Otros FAM incluyen el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) y el FIM. La IL-1 y el FNT-a tienen actividad débil de FAM. La IL-12 estimula a las células NK para producir mayores cantidades de interferón gama, aumentando las acciones dependientes de estas sustancias. Per se y por aumentar los efectos del FNT-a, el interferón gama causa la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células del endotelio vascular, causando adhesión y extravasación de células T.

Los efectos proinflamatorios del interferón gama son contrarrestados por el factor de transformación de crecimiento-b (FTC-b) y la IL-10, que inhibe la activación de los macrófagos. El interferón gama se ha usado con éxito para tratar la enfermedad granulomatosa crónica y la leishmaniasis visceral resistente a fármacos.²⁵

Factor inhibidor de la migración

El FIM fue la primera citocina descubierta que derivaba de células T producida después de la estimulación de estas células sensibilizadas con el antígeno específico. Su nombre deriva del hecho de que inhibe la migración aleatoria de los macrófagos. El FIM actúa como una hormona endógena que contrarresta la acción de los esteroides.²⁶ Los macrófagos y las células T liberan FIM en respuesta a los esteroides y otros estímulos proinflamatorios. El FIM supera los efectos inmunosupresores de los esteroides sobre los macrófagos y la producción de citocinas por las células T.²⁶

El gen del FIM es un gen temprano retardado que se expresa en muchos tejidos diferentes.²⁷ Se encuentran grandes cantidades del mismo en los macrófagos y células de la hipófisis. De hecho, el LPS estimula la liberación de FIM por la hipófisis. Cuando se administra a ratones, el FIM aumenta mucho la mortalidad por LPS, por el contrario, los anticuerpos anti-FIM revierten por completo la letalidad del LPS.²⁸ Se ha demostrado que el FIM recombinante activa a los macrófagos para que destruyan a *Leishmania* y los estimulan para producir FNT-a y óxido nítrico. Los ratones que no tienen el gen para FIM muestran mayor resistencia a los efectos letales de dosis altas de LPS y enterotoxina de *S. aureus*, sí como *Pseudomonas aeruginosa*, pero son susceptibles a *Leishmania*.

²⁹

Es importante mencionar que en la actualidad se desarrollan tratamientos anti-FIM. El objetivo es incrementar las propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias de los esteroides de liberación endógena, disminuyendo así la necesidad de tratamiento esteroideo en diversos padecimientos autoinmunes e inflamatorios.²⁶

INTERLEUCINA-5

La IL-5 afecta principalmente el reclutamiento y activación de los eosinófilos. La IL-5 es producida por las células Th2 y células cebadas activadas y estimula el crecimiento y diferenciación de los eosinófilos. Los eosinófilos son activados por la IL-5, el FNT-a y el factor incrementador de citotoxicidad de eosinófilos derivado de los monocitos. Los eosinófilos activados producen daño tisular en los estados alérgicos y destruyen parásitos helmínticos.

CITOCINAS ANTINFLAMATORIAS

Interleucina-4 e interleucina-13

La IL-4 estimula la expresión de VCAM en las células endoteliales, causando unión de eosinófilos, linfocitos, neutrófilos y monocitos con su subsecuente extravasación. Sin embargo, también actúa como una citocina antiinflamatoria, inhibiendo los macrófagos activados y disminuyendo la producción de FNT-a y óxido nítrico.

La IL-13 tiene la capacidad de realizar algunas de las funciones de la IL-4. Ambas citocinas inducen síntesis de IgE en las células B y diferencian células T a células Th2, pudiendo suprimir el proceso inflamatorio inducido por las células Th1. La IL-4 y la IL-13 realizan sus efectos a través de la unión a receptores sobre células blanco (IL-4R e IL-13R, respectivamente) y activan la transducción intracelular de señales a través de las cinasas Jak y el factor de transcripción STAT6, que media la transcripción de genes que responden a IL-4. Estas citocinas actúan también sobre los macrófagos para suprimir diversas citocinas proinflamatorias, quimocinas y factores de crecimiento hematopoyético, incluyendo IL-1, IL-8, FNT-a, proteína inflamatoria de macrófagos-1a (PIM-1a) y FEC-GM. Este provoca la inhibición de los receptores Fc sobre los macrófagos y la inhibición de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (CCDA) y la producción de óxido nítrico.

Las células cebadas y basófilos activados producen más IL-4. Es importante que la IL4 mutada puede inhibir la síntesis de IgE por IL-4 e IL-13 y ser útil para el tratamiento de algunos estados alérgicos.

Factor de transformación de crecimiento-b

El FTC-b es producido por diversas células, incluyendo plaquetas, linfocitos, macrófagos activados y células de la placenta. Es una citocina antiinflamatoria importante porque inhibe la activación de los macrófagos y la maduración de las células T citotóxicas, controlando los efectos de muchas citocinas.

Interleucina-10

La IL-10 es producida por las células T CD4+ y CD8+, las células B, los macrófagos, las células cebadas activadas y los queratinocitos. Aunque suele asociarse con actividad de las células Th2, la IL-10 puede también ser producida por células Th1. La IL-10 suprime las respuestas de linfocitos al regular en forma inhibitoria las citocinas de macrófagos, incluyendo IL-1, FNT-a, IL-6, IL-8, FEC-GM y factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G), e inhibir la producción de óxido nítrico.

Quimocinas

Las quimocinas son una superfamilia de citocinas de bajo peso molecular que median la migración direccional de los leucocitos en el estado normal y el proceso inflamatorio.³⁰ Tienen un papel importante para atraer granulocitos hacia los sitios de inflamación. Existen cuatro familias diferentes de quimocinas que se distinguen con base en la posición de sus dos primeros residuos conservados de cisteína: CXC (las primeras dos cisteínas están separadas por un aminoácido), CC, C y CX3C. Los receptores para quimocinas son receptores proteicos acoplados a la membrana G y constituyen una de las clases más grandes de moléculas de señal.

Las quimocinas CXC activan principalmente neutrófilos.³¹ Esta familia incluye a la IL-8, la tromboglobulina-b (TG-b), gro-a, gro-b, gro-g y factor plaquetario 4. Suelen ser producidas por monocitos, algunas son producidas por otras células, incluyendo células T, células endoteliales y plaquetas. La IL-8 induce la expresión de integrinas de unión a neutrófilos en las células endoteliales, provocando la acumulación rápida de este tipo de células en los tejidos. La quimocina gro (producto génico relacionado con el crecimiento) estimula también el acúmulo de neutrófilos, así como la liberación de enzima lisosómicas que contribuyen a la respuesta inflamatoria local. El factor plaquetario 4 y la TG-b se liberan de plaquetas agregadas y fibroblastos estimulados, necesarios en sitios de reparación de hemorragia o trombosis.

Las quimocinas CC activan a células T, monocitos y eosinófilos. Esta familia incluye a las RANTES (factor regulado, expresado y secretado en las células T normales activadas), el factor quimiotáctico y activador de macrófagos (FQAM), PIM-1a y PIM-1b. Las quimocinas CC son producidas por células T y monocitos activados. RANTES es un potente quimiotáctico para las células T de memoria (pero no para las nativas) y también atrae monocitos. El FQAM actúa solo sobre los monocitos, atrayéndolos, activándolos y regulando la expresión de integrinas en su superficie. Los PIM-1a y 1b atraen solo monocitos. Las quimocinas CC, eotaxina, eotaxina-2 y proteína quimioatrayente de monocitos-4 (PQM-4) activan en forma predominante eosinófilos.³¹

Los receptores de quimocinas tienen un papel importante como correceptores para el VIH. El virus actúa primero sobre el CD4 en las células T, pero requiere un correceptor para penetrar la membrana celular. El receptor-5 de la quimocina CC (CCR5) que media la activación de las células T y los macrófagos es el principal correceptor para algunas cepas de VIH-1. Los ligandos naturales para el CCR5 incluyen al RANTES, PIM-1a y PIM-1b.³² El receptor-4 de quimocina CXC (CXCR4) parece ser importante en la fase tardía de la infección por VIH.³³

Respuestas de las células B al antígeno

Cuando un receptor de célula B (RCB) se une al antígeno soluble ocurre uno de dos eventos: apoptosis o proliferación y maduración posterior de la célula. Las señales para estos procesos son generadas intracelularmente por Iga e Igb. Estas proteínas se asocian con el RCB del mismo modo como las proteínas CD3 se asocian con el RCT. La Iga y la Igb reclutan moléculas de señales de transducción en forma semejante a la del complejo RCT-CD3, principalmente dos cascadas de tirosina cinasas, la primera que consiste en Lyn, Fyn y Btk y la segunda que consiste en Syk. Algunas de las mismas proteínas que participan en la activación de la célula T son reclutadas (v.gr., PI-3 cinasa, Vav, Ras, Raf-1, MEK, PLC-b y PLC-g). La vía de activación de las células B es semejante, pero no idéntica a la de las células T.

Se sabe relativamente poco sobre las señales que tienen lugar en las células B cuando éstas presentan el antígeno a una célula T cooperadora que lo reconoce. La interacción célula T-célula B puede también causar apoptosis o proliferación de las células B. Sin embargo, con la ayuda de la célula T la proliferación provoca la generación de varias clases diferentes de células B.

SUBTIPOS DE CELULAS B

Células del manto folicular

Las células del manto folicular expresan IgD (IgD⁺, CD38⁻) en su superficie y pueden madurar a células plasmáticas que producen solo anticuerpos de IgM. Estas células producen IgM que muestran gran heterogeneidad, pero las células no sufren mutación somática para generar números más grandes de moléculas heterogéneas de anticuerpo.

Centroцитos

El proceso que causa la mutación somática ocurre en los centroцитos, que son células B IgD⁻, CD38⁺ que han sufrido cambio de isotipo para producir IgG. El paso de maduración de célula B IgD⁺, CD38⁻ a IgD⁻, CD38⁺ depende del contacto intercelular con células T específicas de antígeno y citocinas. En especial la IL-4 es de gran importancia para los eventos que provocan cambio de clase.

Células B de memoria

La célula B más madura, la célula de memoria, no expresa IgD o CD38, pero se distingue por otros marcadores de superficie y por su localización dentro del centro germinal. Las células de memoria pueden también evolucionar a células plasmáticas, produciendo IgM, IgG, IgA e IgE. En general, la generación de células plasmáticas a partir de las células B de memoria es independiente de la ayuda de las células T.

INTERACCIONES CELULA T- CELULA B

CD40 es un receptor de superficie celular que pertenece a la familia del RFNT y que fue identificado por primera vez en las células B. El ligando natural de CD40, CD40L (también llamado CD154) es una glucoproteína de tipo 2 en la superficie de la célula T relacionada al FNT. La expresión temporal de CD40L en la superficie de las células T es inducida por la unión del RCT al complejo antígeno-CPH y por la unión de B7 a CD28 o CTLA-4. La unión CD40-CD40L estimula el cambio de isotipo de inmunoglobulina en la célula B. Esto se demostró mejor por la detección de un defecto molecular en una inmunodeficiencia genética denominada síndrome de hiper-IgM. Una mutación en el gen que codifica CD40L es responsable del cambio defectuoso de isotipo de anticuerpo en este síndrome. Las respuestas de la célula B independientes de la célula T y las respuestas inducidas por un anti-CD40 no se afectan en esta mutación. Por lo tanto, la ayuda de la célula T para la activación de la célula B está mediada principalmente por una vía coestimuladora CD40-CD40L. Las personas con síndrome de hiper-IgM son

susceptibles a patógenos que producen infecciones oportunistas como las que ocurren en el SIDA y que normalmente dependen de células T, lo que resalta el papel de la coestimulación de CD40L en la activación normal de las células T. La ausencia de CD40L tiene un efecto más dramático sobre el cambio de clase de Ig que la ausencia de células T. Por lo tanto, parece ser que CD40L puede expresarse en otras células además de las T, que pudieran inducir el cambio de clase de inmunoglobulinas en las células B a través de la unión de CD40.

Mecanismos efectores en la inmunidad mediada por células

La inmunidad mediada por células provoca la destrucción de microorganismos invasores como bacterias, virus, hongos y parásitos, la destrucción de células tumorales, el rechazo de injertos tisulares y la lesión de tejidos en diversos estados patológicos, incluyendo autoinmunidad. Las reacciones inmunes mediadas por células pueden ser inducidas también por contacto con antígenos, como las encontradas en la intoxicación con hiedra venenosa y numerosos fármacos. Los fármacos provocan reacciones mediadas por células con más frecuencia cuando se aplican tópicamente y no por vía sistémica.

La mayoría de las reacciones inmunes mediadas por células incluyen una interacción inicial entre células T sensibilizadas y antígenos en las células presentadoras. Esta reacción puede despertar varias vías efectoras, incluyendo la activación de células T citotóxicas, la estimulación de la producción de citocinas por la célula T que activan macrófagos y promueven la proliferación de células NK y la producción de anticuerpos que participan en la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos por las células NK y otros tipos celulares. Aunque las reacciones inmunes mediadas por células diferentes a la CCDA no requieren la presencia de anticuerpo o complemento, pueden modificarse por estos factores humorales. Los eventos subsecuentes requieren de la cooperación entre diferentes subtipos de células, las reacciones que participan son controladas por diversas citocinas.

Los mecanismos de inmunidad mediada por células incluyen interacciones célula T-macrófago que pueden ser tanto protectoras (causando destrucción de microorganismos invasores) como dañinas (causando inflamación y destrucción tisular). En ocasiones ambas van de la mano, por ejemplo, en la tuberculosis tanto la destrucción del bacilo como la producción de cavidades en los pulmones son consecuencia de interacciones célula T-macrófago.

APOPTOSIS

Las células T citotóxicas y las células NK son la principal defensa del organismo contra las células infectadas por virus y tumorigénicas. Estas células asesinas inducen muerte celular programada por dos mecanismos. El mecanismo clásico es la apoptosis mediada por gránulos. Un segundo mecanismo es la apoptosis mediada por receptores. En respuesta a la unión del ligando expresado en la célula asesina, los receptores de superficie celular se agregan en la célula blanco, lo que causa reclutamiento de las proteínas citoplásmicas a los receptores y transducción de una señal de muerte a la célula blanco.³⁴

Célula T citotóxica

Las células T citotóxicas son células efectoras específicas de antígeno que son importantes para atacar agentes infecciosos, en especial los virus presentes en células diferentes a los macrófagos, destruir células tumorales y rechazar aloinjertos. La mayoría de las células T citotóxicas son CD8⁺ que reconocen antígenos presentados por moléculas de clase I del CPH, aunque un número considerable de células T CD4⁺ son capaces de destruir células blanco.

Una fase de adhesión célula T citotóxica-célula blanco, dependiente de Mg²⁺ es seguida de una fase dependiente de Ca²⁺ que causa la llegada de químicos citotóxicos a la célula blanco. La célula T citotóxica se disocia entonces

de la célula blanco y ocurre la muerte en ausencia de la célula T citotóxica, que se recicla para atacar otra célula blanco. Si la célula T citotóxica se adhiere a una célula que no porta la combinación correcta péptido antigénico-molécula del CPH, no se liberan químicos citotóxicos y las células se disocian con más rapidez.

Las células T citotóxicas desarrollan gránulos que contienen moléculas citotóxicas, incluyendo perforinas (proteínas que producen orificios o poros en la superficie de la membrana celular), proteasas de serina (granzima A y granzima B) y estereasas de serina. De estas, las perforinas son las más importantes, como se ha demostrado en ratones en los que se ha eliminado el gen que codifica la perforina. Un segundo mecanismo de destrucción incluye la interacción ligando de Fas en la célula T citotóxica y Fas en la célula blanco. Este es el único mecanismo de destrucción disponible para el ratón nulo a perforina y se usa preferencialmente (aunque no en forma exclusiva) en las células T CD4⁺ citotóxicas.

En respuesta a los virus se produce un gran número de células T citotóxicas específicas. Esto se demuestra en forma evidente durante las respuestas iniciales a las células B infectadas con virus Epstein-Barr. Se ha encontrado que las clonas de células T citotóxicas específicas para algún complejo antígeno-CPH son muy abundantes, constituyendo alrededor del 50 por ciento de todas las células T citotóxicas.¹¹ Cuando la respuesta de la célula T citotóxica disminuye estas clonas abundantes de células T parecen eliminarse por mecanismos de apoptosis.

Células asesinas naturales

Las células NK son los efectores citolíticos del sistema inmunológico innato. La IL-12 es un inductor potente de la activación y proliferación de las células NK; el interferón gama y la IL-2 también activan estas células. La IL-2 aumenta la capacidad tumoricida de las células NK, lo que causa desarrollo de células asesinas activadas por linfocinas (LAK). Las células NK pueden secretar también interferón gama, que actúa en forma autoactiva para incrementar la actividad de las células NK. El FNT- α puede contrarrestar el desarrollo de las células NK inducido por IL-12.

La fijación mediada por receptor de las células NK a la célula blanco ocurre en forma Ca²⁺ independiente. Sin embargo, una vez que las células NK se activan requieren de iones Ca²⁺ para la lisis. La citólisis se inicia cuando las células NK orientan sus gránulos hacia la célula blanco y liberan perforinas y enzimas proteolíticas. El mecanismo de acción es semejante al de las células T citotóxicas. La destrucción de las células NK, a diferencia de la destrucción por células T citotóxicas, no es bloqueada por anticuerpos monoclonales anti-CD3 o anti-CD8, pero sí por anticuerpos contra la molécula de adhesión LFA-1.

Las células NK también son sujeto de inhibición de la función efectora mediada por receptores.³⁵ Las señales inhibitorias se transducen por receptores en las células NK que detectan moléculas de clase I del CPH en las células blanco. Al unirse el ligando al receptor inhibitorio ocurre una secuencia de fosforilación del motivo de inhibición basado en el inmunorreceptor tirosina (ITIM), lo que proporciona un sustrato para la unión de las proteínas fosfatasa de tirosina SHP-1 y SHP-2. Estas fosfatasas median la transducción citoplásmica de una señal negativa que causa la inhibición de la citotoxicidad y la expresión de citocinas. También se encuentran receptores inhibitorios en la superficie de ciertas células T citotóxicas, lo que indica que las respuestas de estas células también pueden afectarse por miembros de la superfamilia de receptores inhibitorios.^{35,36}

Información adicional

En la Red Mundial de Internet se ha colocado una extensa lista de designaciones para los antígenos CD. La URL para esta lista es www.cx.unibe.ch/dkf6/immunology/info/cd_table.htm. Las ilustraciones de las estructuras conocidas

de las citocinas, determinadas por cristalografía de rayos x o espectroscopía magnética nuclear multidimensional pueden también conocerse en la red y la URL de este sitio es www.psynix.co.uk/cytweb/cyt_strucs/struc_class.html.

Reconocimientos

Figuras 1 a 4 Dimitry Schidlovsky.

Bibliografía

1. Davis MM, Boniface JJ, Reich Z, et al: Ligand recognition by alpha beta T cell receptors. Annu Rev Immunol 16:523, 1998 [PMID 9597140]
2. Li S, Paulsson KM, Sjogren HO, et al: Peptide-bound major histocompatibility complex class I molecules with tapasin before dissociation from transporter associated with peptide processing. J Biol Chem 274:8649, 1999 [PMID 10085102]
3. Ploegh HL: Viral strategies of immune evasion. Science 280:248, 1998
4. Barrera CA, Almanza RJ, Ogra PL, et al: The role of the invariant chain in mucosal immunity. Int Arch Allergy Immunol 117:85, 1998 [PMID 9784651]
5. Beckman EM, Porcelli SA, Morita CT, et al: Recognition of a lipid antigen by CD1-restricted alpha beta+ T cells. Nature 372:691, 1994 [PMID 7527500]
6. Park SH, Chiu YH, Jayawardena J, et al: Innate and adaptive functions of the CD1 pathway of antigen presentation. Semin Immunol 10:391, 1998 [PMID 9799714]
7. Jardetzky TS, Brown JH, Gorga JC, et al.: Three-dimensional structure of a human class II histocompatibility molecule complexed with superantigen. Nature 368:711, 1994
8. Banchereau J, Steinman RM: Dendritic cells and the control of immunity. Nature 392: 245, 1998 [PMID 9521319]
9. Viola A, Schroeder S, Sakakibara Y, et al: T lymphocyte costimulation mediated by reorganization of membrane microdomains. Science 283:680, 1999 [PMID 9924026]

10. Altman JD, Moss PAH, Goulder PJR, et al: Phenotypic analysis of antigen-specific T lymphocytes. *Science* 274:94, 1996 [PMID 8810254]
11. McMichael AJ, O'Callaghan CA: A new look at T cells. *J Exp Med* 187:1367, 1998 [PMID 9565629]
12. Van Parijs L, Abbas AK: Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science* 280:243, 1998 [PMID 9535647]
13. Ward SG: The complexities of CD28 and CTLA-4 signalling: PI3K and beyond. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 47:69, 1999
14. Bolen JB, Brugge JS: Leukocyte protein tyrosine kinases: potential targets for drug discovery. *Annu Rev Immunol* 15:371, 1997 [PMID 9143693]
15. Rao A, Luo C, Hogan PG: Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. *Annu Rev Immunol* 15:707, 1997 [PMID 9143705]
16. Kersh GJ, Kersh EN, Fremont DH, et al: High- and low-potency ligands with similar affinities for the TCR: the importance of kinetics in TCR signaling. *Immunity* 9:817, 1998 [PMID 9881972]
17. Itoh Y, Hemmer B, Martin R, et al: Serial TCR engagement and down-modulation by peptide: MHC molecule ligands: relationship to the quality of individual TCR signaling events. *J Immunol* 162:2073, 1999 [PMID 9973480]
18. O'Garra A: Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity* 8:275, 1998
19. Sher A, Gazinelli RT, Jankovic D, et al: Cytokines as determinants of disease and disease interactions. *Braz J Med Biol Res* 31:85, 1998 [PMID 9686183]
20. Granger DN: Cell adhesion and migration: II. Leukocyte-endothelial cell adhesion in the digestive system. *Am J Physiol* 275:G982, 1997
21. Velupillai P, Harn DA: Oligosaccharide-specific induction of interleukin 10 production by B220+ cells from schistosome-infected mice: a mechanism for regulation of CD4+ T-cell subsets. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:18, 1994 [PMID 7904066]

22. Dutton RW, Bradley LM, Swain SL: T cell memory. *Annu Rev Immunol* 16:201, 1998 [PMID 9597129]
23. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al: A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 389:737, 1997 [PMID 9338786]
24. Baert FJ, Rutgeerts PR: Anti-TNF strategies in Crohn's disease: mechanisms, clinical effects, indications. *Int J Colorectal Dis* 14:47, 1999 [PMID 10207730]
25. Locksley RM, Fowell DJ, Shinkai K, et al: Development of CD4+ effector T cells and susceptibility to infectious diseases. *Adv Exp Med Biol* 452:45, 1998 [PMID 9889958]
26. Bucala R: Neuroimmunomodulation by macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Ann NY Acad Sci* 840:74, 1998
27. Lanahan A, Williams JB, Sanders LK, et al: Growth factor-induced delayed early response genes. *Mol Cell Biol* 12:3919, 1992 [PMID 1508193]
28. Bernhagen J, Calandra T, Mitchell RA, et al: MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia. *Nature* 365:756, 1993 [PMID 8413654]
29. Bozza M, Satoskar AR, Lin G, et al: Targeted disruption of migration inhibitory factor gene reveals its critical role in sepsis. *J Exp Med* 189:341, 1999 [PMID 9892616]
30. Baggiolini M, Dewald B, Moser B: Human chemokines: an update. *Annu Rev Immunol* 15:675, 1997 [PMID 9143704]
31. Petering H, Gotze O, Kimmig D, et al: The biologic role of interleukin-8: functional analysis and expression of CXCR1 and CXCR2 on human eosinophils. *Blood* 93:694, 1999 [PMID 9885232]
32. Olbrich H, Proudfoot AE, Opperman M: Chemokine-induced phosphorylation of CC chemokine receptor 5 (CCR5). *J Leukoc Biol* 65:281, 1999 [PMID 10080528]
33. Choe H: Chemokine receptors in HIV-1 and SIV infection. *Arch Pharm Res* 21:634, 1998
34. Darmon AJ, Bleackley RC: Proteases and cell-mediated cytotoxicity. *Crit Rev Immunol* 18:255, 1998 [PMID 9637413]

35. Lanier LL: NK cell receptors. *Annu Rev Immunol* 16:359, 1998

36. Bruhns P, Marchetti P, Fridman WH, et al: Differential roles of N- and C-terminal immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs during inhibition of cell activation by killer cell inhibitory receptors. *J Immunol* 162:3168, 1999 [PMID 10092767]

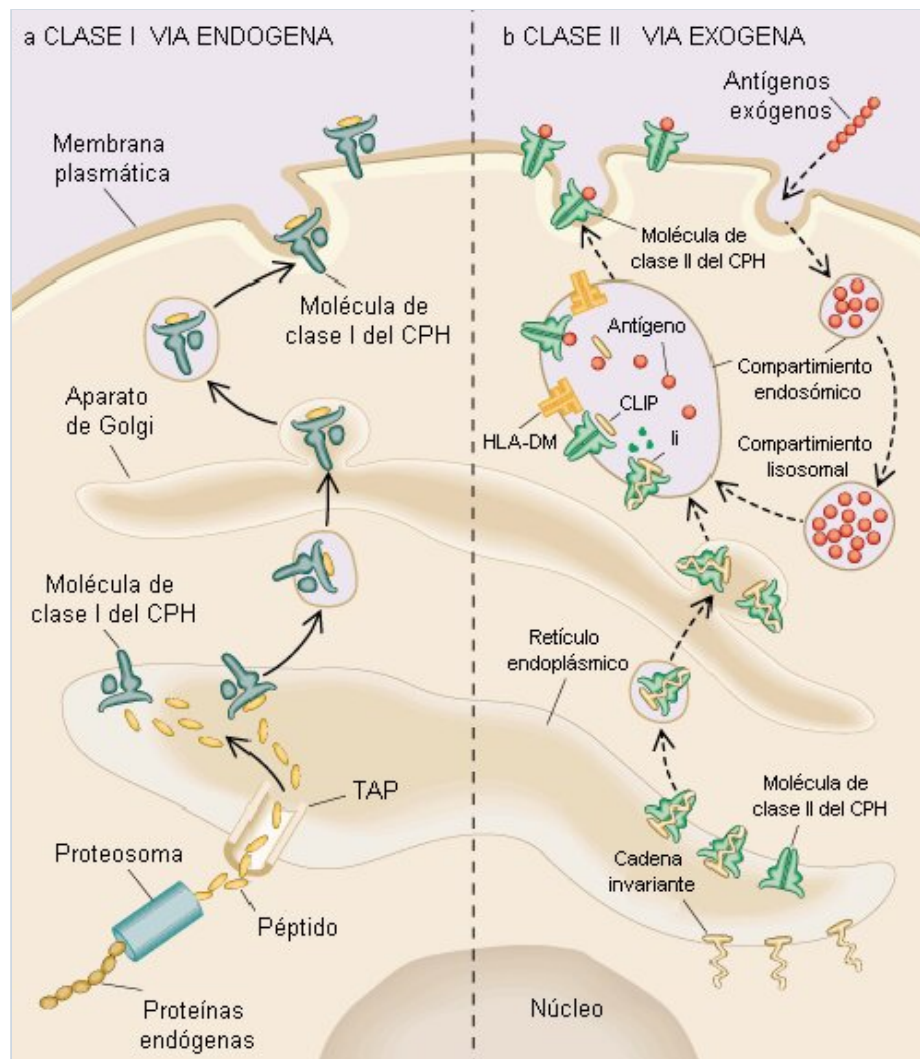


Figura 1 Vías de formación de los complejos antígeno-molécula del CPH Se ejemplifican las vías para la formación de los complejos péptido antígeno-molécula del CPH en las células presentadoras de antígeno. (a) En la vía de las moléculas de clase I, las proteínas endógenas se degradan por los proteosomas en péptidos más pequeños. En el retículo endoplásmico (RE) un péptido antígeno se une al sitio de unión al péptido en una molécula de clase I del CPH. El complejo péptido-CPH migra a través del aparato de Golgi hacia la superficie celular. (b) En la vía de la molécula de clase II las subunidades a y b de la molécula del CPH se unen a la cadena invariante (Ii) en el RE. La Ii es degradada en forma parcial en un compartimiento endosómico. La porción de Ii que ocupa el sitio de unión del péptido antígeno en la molécula de clase II del CPH (denominada CLIP) se elimina con ayuda del HLA-DM, liberando la molécula para su unión con el antígeno procesado. Una vez que el péptido antígeno se ha unido a la molécula de clase II, el complejo migra a la superficie celular.

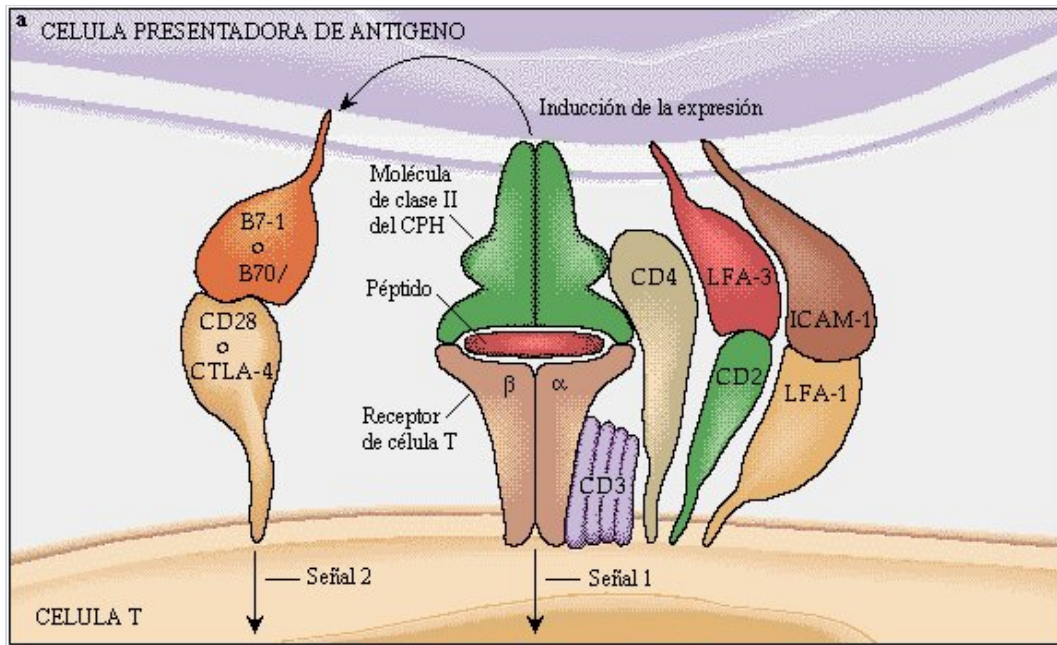


Figura 2a Señales de activación intercelular (a) Se requieren dos señales para la activación de una célula T específica contra un antígeno por una célula presentadora de antígeno (CPA). La señal 1 se inicia por la interacción entre el antígeno unido al complejo de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) y el receptor de la célula T y su correceptor (en este ejemplo CD4). Las moléculas coestimuladoras B7-1 y B7-2 se expresan en forma temporal en la superficie de las CPA denominadas profesionales y parecen ser inducidas por señales provenientes del complejo antígeno-CPH. Por lo tanto, la señal 2 es iniciada por la unión de CD28 sobre la célula T a B7-1 o B7-2. CTLA-4, que es homóloga a CD28, aumenta su expresión después de la activación de la célula T.

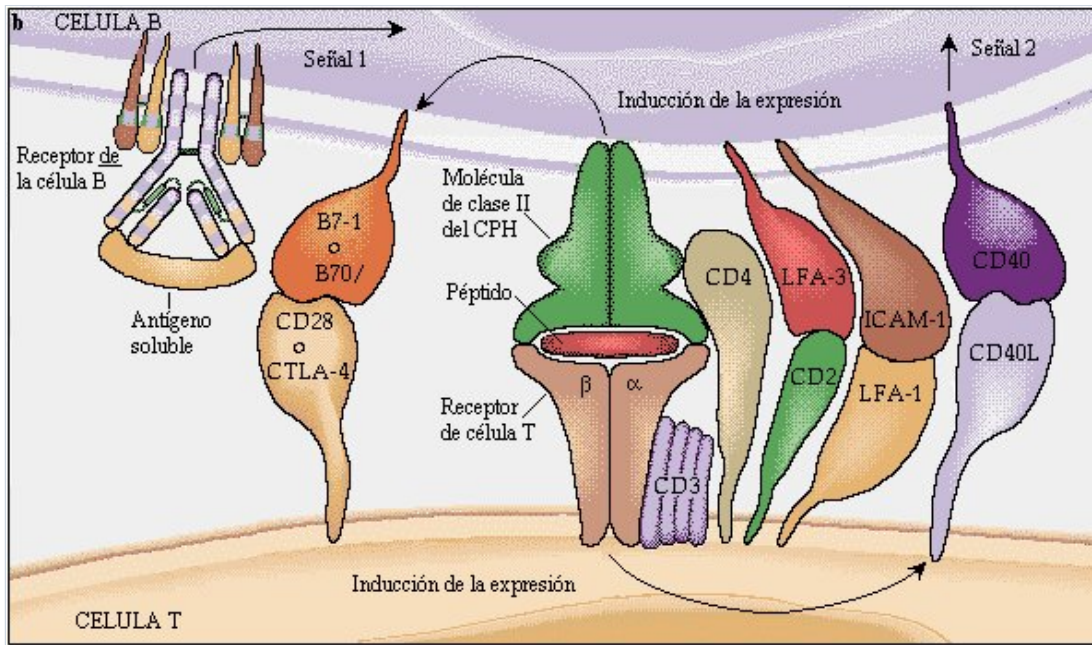


Figura 2b Señales de activación intercelular (b) La activación de las células B puede ocurrir en presencia de las células T cooperadoras o del antígeno soluble. La unión del antígeno soluble al receptor de la célula B, una inmunoglobulina de superficie celular asociada con Ig a e Ig b , puede causar proliferación de la célula B o apoptosis. En forma alternativa, las células B pueden procesar al antígeno para su presentación a los RCT en las células T. La unión del complejo antígeno-CPH al RCT induce la expresión del ligando CD40 (CD154) en la superficie de la célula T, lo que a su vez induce la expresión de CD40 sobre la superficie de la célula B. Esto provoca proliferación de la célula B y es indispensable para el cambio de isotipo de inmunoglobulinas y quizá para la mutación somática. La señal CD154 también tiene un papel importante en la maduración de las células dendríticas. (ICAM-1, molécula de adhesión intercelular; LFA-1, antígeno asociado a la función leucocitaria)

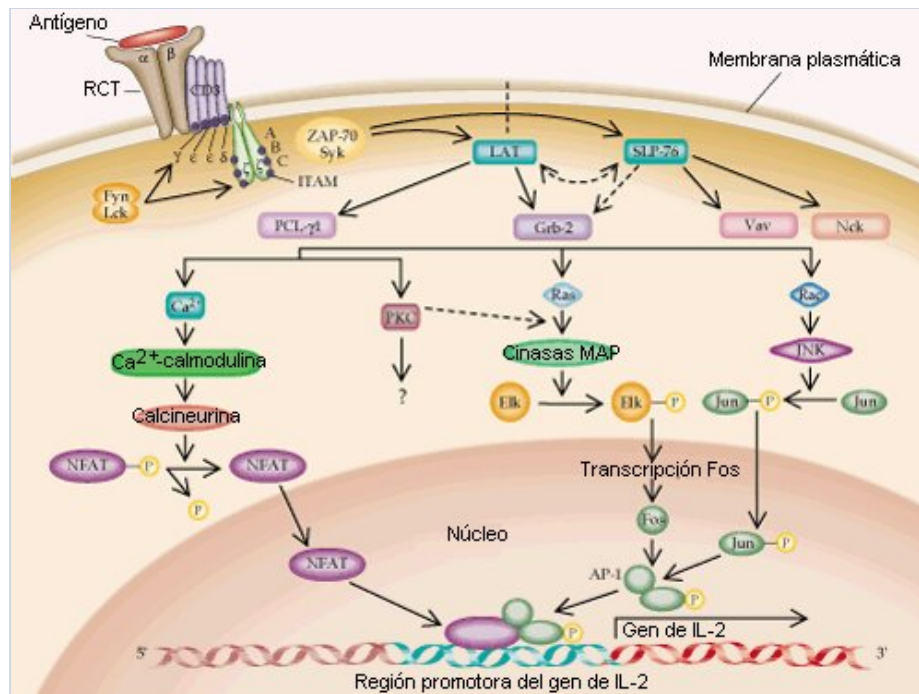


Figura 3 Vías de señales después de la estimulación del RCT. Se muestran las vías de señales inducidas después de la estimulación del RCT. La fosforilación de las colas citoplásmicas de CD3- γ , CD3- δ , CD3- ϵ y CD3- ζ por la Src cinasa Fyn o Lck recluta las cinasa Syk o ZAP-70, que transmite la señal de unión del RCT a través de la fosforilación de tirosina de dos proteínas adaptadoras, LAT y SLP-76. Nck es una proteína adaptadora asociada con SLP-76. Estas proteínas adaptadoras actúan sobre componentes de las vías de transducción de señales clásicas, incluyendo la fosfolipasa C- γ 1 (PLC- γ 1), la proteína-2 unida al receptor de factor de crecimiento (Grb-2, una cinasa de tirosina que se une a un receptor proteico), la subunidad p85 de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI-3 cinasa) y quizá Vav (un factor de intercambio guanosina trifosfato/guanosina difosfato [GTP/GDP] para las GTPasas de la familia Rho, incluyendo Ras y Rac). La activación de PLC- γ causa la liberación de diacilglicerol, que a su vez activa la proteína cinasa C (PCC). La PCC participa en el inicio de la cascada de otras sinasas serina-treonina, incluyendo Raf-1, la cinasa de proteína activada por mitógenos (MAP) y la cinasa cinasa de MAP (MEK). La molécula central de transducción de señal Ras parece participar en los eventos tardíos después de la activación de PCC. Las vías de Ras y Rac y de cinasa de serina-treonina están acopladas, activan genes tempranos, como el jun y fos. La enzima dependiente de Ca^{2+} generada por PLC- γ 1 activa otra cascada, la vía de la calcineurina. La calcineurina, una fosfatasa de serina-treonina, es una enzima dependiente de calcio y calmodulina que participa en la inducción del factor de transcripción NFAT (factor nuclear para células T activadas). La cinasa PI-3 es una enzima ubicua en la señal de mitógenos y apoptótica de las proteínas cinasas de tirosina tanto receptor como no receptor. Estas diversas vías de señales convergen al llevar un grupo de factores de transcripción, incluyendo Jun, Elk, NFAT, Fos y AP-1 (todas proteínas que se unen al ADN), a la región promotora del gen IL-2 , estimulando la expresión del gen y la producción de IL-2.

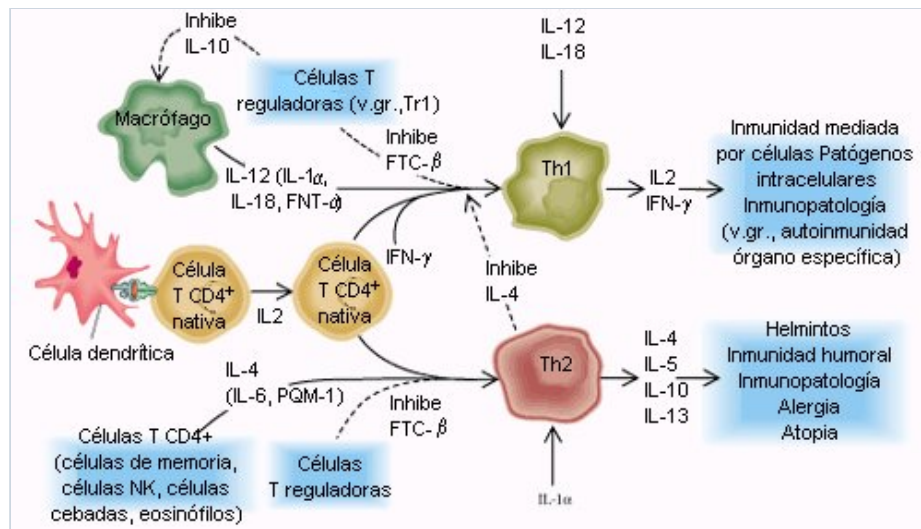


Figura 4 Regulación de las respuestas de la célula T cooperadora En respuesta a la IL-12 y a cofactores como IL-18 e IL-1α, las células T CD4+ nativas pueden convertirse en células Th1 responsables de la inmunidad mediada por células, la diferenciación depende de interferón gamma (IFN-γ). Las células Th1 producen IFN-γ e IL-2. Las respuestas Th1 son antagonizadas en forma directa por IL-4 e indirecta por IL-10, al inhibir la producción de IL-12 e IL-18 por los macrófagos. Las células Th2, que son responsables de inducir la producción de anticuerpos por las células B y de las respuestas alérgicas, dependen de IL-4 para su diferenciación a partir de las células T CD4+ nativas. Las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. El FTC-β puede inhibir el desarrollo tanto de Th1 como de Th2. (PQM-proteína quimiotáctica de monocitos, FTC-factor transformador de crecimiento)

Sistema del complemento

IV SISTEMA DEL COMPLEMENTO

DR. DOUGLAS FEARON

DR. JOHN DAVID

Componentes del sistema del complemento

El sistema del complemento, compuesto por 18 proteínas plasmáticas, es el principal efector humoral de la inflamación inducida por mecanismos inmunológicos [ver tabla 1]. Desempeña un papel fundamental en la resistencia a infecciones, tanto mediadas inmunológica-mente como inespecíficas, así como en la patogenia de lesiones tisulares. Los productos de la activación del complemento regulan varios eventos biológicos, incluyendo la liberación de mediadores químicos por parte de las células cebadas, que aumentan la permeabilidad vascular. Los factores activados del complemento promueven también la contracción del músculo liso y la quimiotaxis de neutrófilos, células mononucleares y eosinófilos, además de favorecer la fagocitosis por adherencia inmune. Entre otros efectos de la activación del complemento se encuentran la solubilización de complejos inmunes, la lisis de membranas celulares, la neutralización de virus y la destrucción de ciertas bacterias.

Tabla 1 Características Fisiológicas de las Proteínas del Sistema del Complemento

<i>Proteína</i>	<i>Peso molecular aproximado (daltons)</i>	<i>Movilidad electroforética</i>	<i>Concentraciones séricas (µg/ml)</i>
Vía clásica y secuencia efectora			
C1q	390,000	g ₂	70
C1r	95,000	b	35
C1s	87,000	a ₂	35
C4	209,000	b ₁	430
C2	117,000	b ₂	30
C3	190,000	b ₁	1,200
C5	206,000	b ₁	75
C6	128,000	b ₂	60
C7	120,000	b ₂	55
C8	163,000	g ₁	80
C9	79,000	a	160
Vía alterna de activación y amplificación			
P (properdina)	223,000	g ₂	25
D	25,000	a	2
B	100,000	b ₂	240
Proteínas de regulación			
C1INH	105,000	a ₂	180
I (C3bINA)	90,000	b ₂	50
H (βIH)	150,000	b ₁	520
C4-bp	1,200,000	b	250

La activación del complemento se puede iniciar por cualquiera de dos vías: la clásica o la alterna. Aunque ambas vías culminan con la formación de enzimas que activan el mismo componente crucial, C3, al parecer cada vía tiene una función distinta en la protección del organismo, ya sea contra enfermedades autoinmunes o contra

infecciones. Los individuos con deficiencias genéticas de los componentes de la vía clásica están predispuestos a las enfermedades moduladas por complejos inmunes, mientras que las personas con deficiencias de los componentes de la vía alterna sufren ciertas infecciones bacterianas. La función de las dos vías se relaciona con los mecanismos por los cuales se activan: la vía clásica se activa por anticuerpos en forma de complejos antígeno-anticuerpo, mientras que la vía alterna se activa por bacterias en presencia, e incluso en ausencia, de anticuerpos.

La nomenclatura del sistema del complemento es compleja. A los componentes del complemento activados por la vía clásica, es decir por anticuerpos, así como a aquéllos que constituyen la vía lítica terminal, que lisa las células, se les denomina con las claves C1 a C9. A los componentes de la vía alterna, o de la properdina, se les asignan letras; de esta manera, la properdina se denomina P y el factor B se denomina simplemente B. La colocación de una barra sobre la clave de un componente, por ejemplo, C $\bar{1}$ indica que dicho componente ha sido activado. A los productos de la fragmentación de un componente se les asignan letras minúsculas junto con la clave original; por ejemplo, C3 C3a + C3b. Cuando un componente o fragmento ha sido inactivado, se le añade la letra i al principio o al final de su clave, como en iC3b o Bbi.

Los componentes de las vías clásica y alterna participan en una cascada de reacciones proteolíticas limitadas. Típicamente, la separación de una unión polipeptídica en una molécula precursora inactiva libera un fragmento menor, que puede tener actividad biológica propia, y un fragmento mayor. El fragmento mayor puede participar de nuevo en una reacción proteolítica o puede unirse y modificar la especificidad de una proteasa previamente formada, lo cual conduciría a la fragmentación de la siguiente proteína en la cascada. Algunas de las reacciones que pertenecen a la secuencia lítica terminal entrañan la formación de complejos proteína-proteína que no da como consecuencia la separación de uniones polipeptídicas.

Tanto la vía clásica como la alterna provocan la fragmentación de C3. Este paso inicia una secuencia terminal común que genera la mayor parte de las actividades biológicas del sistema del complemento. Aunado a ello, algunos componentes de la vía alterna desempeñan un papel importante en la amplificación de la actividad del complemento [*ver figura 2*].

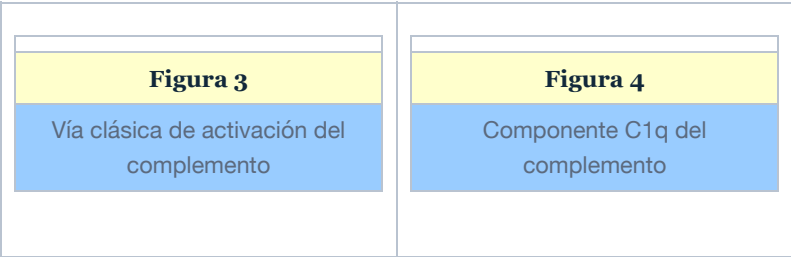
Figura 2
Ruptura de C3: vía clásica y alterna del complemento

Una vez que el sistema del complemento ha sido activado, es controlado por cierto número de proteínas. Además, las enzimas que fragmentan a C3 y C5, denominadas convertasa de C3 de C5, disminuyen rápidamente.

La vía clásica

La vía clásica del complemento puede ser activada por IgM, IgG1, IgG2 e IgG3 unidas a antígenos. Debido a que la IgM es un pentámero (por lo que tiene cinco sitios de unión por molécula), una sola molécula de IgM es suficiente para fijarse al primer componente del complemento, C1. Por el contrario, se necesitan dos moléculas adyacentes de IgG para establecer la misma unión con C1. Por tanto, la activación por IgG es menos eficiente que por IgM.

C1 está compuesto por tres proteínas, o subcomponentes, denominados C1q, C1r₂ C1s₂. El factor C1q está formado por 18 cadenas polipeptídicas, mientras que las otras dos proteínas son dímeros polipeptídicos. Cada subcomponente posee una función única: C1q se une a la inmunoglobulina, C1r₂ activa a C1s₂ y C1s₂ activa a C4 [ver figuras 3a a 3e]. La estructura de C1q semeja la de seis tulipanes entrelazados por sus tallos [ver figura 4]. Las estructuras en forma de flor son las porciones globulares de la molécula, que se unen a la región Fc de la IgM o de la IgG y le dan a C1q una valencia potencial de seis. Las estructuras en forma de tallo recuerdan a la colágena y proporcionan los sitios de interacción de C1q con C1r₂ y C1s₂. C1r₂ y C1s₂ son proteasas de serina que se convierten de sus precursores a sus formas activas por reacciones proteolíticas. C1r₂ se activa en forma autocatalítica y C1s₂ se activa por C1r₂. La activación autocatalítica de C1r₂ suele evitarse por el inhibidor de C1 (C1-INH). Sin embargo, cuando C1q se fija a una inmunoglobulina que está unida al antígeno, se evita el acceso de C1-INH a C1r₂, ocurriendo la autoactivación. C1s₂ también está sujeta a inhibición por C1-INH, lo cual limita el número de moléculas de C4 y C2 que este subcomponente puede activar [ver figura 2].



C1 activado, primera enzima de la vía clásica, divide a C4 en un fragmento menor (C4a) y uno mayor (C4b). Esta reacción proteolítica expone un sitio del fragmento mayor que permite a C4b unirse en forma covalente a la membrana celular. Una sola molécula C1 genera muchos fragmentos C4a y C4b. Las concentraciones altas de C4a pueden inducir la liberación de histamina por las células. C1 también fragmenta a C2, esta acción produce una porción grande (C2a) que se fija a C4b en presencia de Mg²⁺, formando la segunda enzima, C4b2a (o simplemente C42). Esta enzima, a la que se denomina convertasa de C3, fragmenta dicha molécula y tiene un sitio proteolítico en la porción C2a. La actividad de la convertasa de C3 está abolida por los efectos combinados de la proteína fijadora de C4 (C4-bp, por sus siglas in inglés, n, del t.) e I (antes llamada C3b INA). C4-bp se une a C4b y desplaza a C2a, al que inactiva (C2ai). El factor I fragmenta proteolítica-mente a C4b en sus fragmentos C4c y C4d.

La convertasa C42 actúa fragmentando a C3 en dos partes [ver figura 3f]. El fragmento menor (C3a), que es liberado en la fase líquida, es un péptido que puede liberar mediadores de las células cebadas, siendo muy activo en concentraciones bajas. El otro fragmento (C3b) tiene la capacidad de establecer uniones covalentes con las membranas celulares. Si se une por contiguidad a C42, modifica la especificidad de la enzima, permitiéndole actuar sobre C5. Al C42 modificado por C3b se le denomina convertasa de C5. Además de lo anterior, C3b adherido a la membrana celular induce inmuno-adherencia, es decir, facilita la unión de una célula cubierta de C3b a fagocitos con receptores para dicha proteína, con lo cual estimula la fagocitosis. La C3b es inactivada por I en presencia de H (antes llamado β1H).

La secuencia terminal

La convertasa de C5, C423b, divide a C5 en un fragmento pequeño, C5a ,y uno mayor, C5b. C5a tiene propiedades

similares a las de C3a, además de que es quimiotáctico para leucocitos. C5b se une a C6; la fracción C5b6 formada de este modo puede unirse a C7, ya sea mientras está unida a la convertasa de C5 o en la fase líquida. El complejo C5b67 puede separarse de la convertasa de C5 y unirse a la membrana celular en otro punto. Además, se puede unir a membranas de células no sensibilizadas, en un proceso conocido como lisis reactiva, lo cual extiende los efectos citolíticos del complemento a células llamadas observadoras inocentes. Cuando C5b67 no se une a una membrana celular, se convierte en C5i67, molécula liticamente inactiva.

Cuando el complejo C5b67 entra a la membrana, se une a una molécula de C8, produciendo daño a la membrana y permitiendo el flujo de iones hacia el interior. Este nuevo complejo puede unirse hasta a seis moléculas de C9, proceso que induce una lisis rápida. Si esta secuencia se efectúa en una bacteria gram negativa, ésta será destruida por el complejo de ataque terminal.

La cadena de eventos desde la fijación de C1q hasta la fijación de C9 y la lisis de la célula entraña la acción de muchas proteínas, pero de solo dos nuevos complejos enzimáticos, C1 y C4b2a. Este último se modifica en presencia de C3b para formar la convertasa de C5. El resto de la secuencia de eventos ocurre mediante interacciones proteína-proteína.

La vía alterna

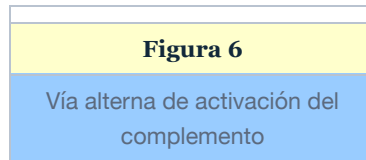
La incubación en suero fresco con diversas bacterias, hongos, algunos parásitos, células heterólogas de mamífero o complejos inmunes insolubles producirá fragmentación de C3, activando la secuencia terminal del complemento. A este sistema de activación del sistema del complemento se le ha llamado la vía alterna. Dado que esta vía no requiere de anticuerpos, puede tener un papel predominante en la defensa no inmunológica inicial contra infecciones.

Se ha utilizado extensamente el zimosán, un polisacárido insoluble de las levaduras, para estudios de la vía alterna. La adición de zimosán a un suero que contenga Mg^{2+} produce activación de C3 aún en ausencia de C1, C4 y C2. Se requiere de varias proteínas séricas, incluyendo las proteínas P; B que es una proteína similar a C2; D, enzima que fragmenta a B en Bb; y C3.

En esta vía se forman dos tipos de convertasa de C3, una preliminar y otra amplificadora. La función de la convertasa de C3 preliminar es aportar la pequeña cantidad de C3b necesaria para producir la convertasa amplificadora. La convertasa preliminar se genera a partir del componente C3. El C3 contiene un tioéster interno entre los residuos de glutamilo y cisteinilo que es sometido lenta y espontáneamente a hidrólisis. Aquellas moléculas de C3 cuyo tioéster ha sido hidrolizado adquieren una estructura semejante a la del C3b y pueden unirse a B en forma reversible en presencia de Mg^{2+} . El B fijo es separado por D para formar C3, Bb, la convertasa preliminar de C3. Esta enzima separa a las moléculas adicionales de C3 en sus fragmentos C3b y C3a.

En presencia de Mg^{2+} C3b se une a B (en forma similar a la unión de C4b con C2), formando C3b, B [ver figura 6]. D separa una porción de B para formar C3b,Bb, la convertasa amplificadora de C3. Esta enzima es capaz de fragmentar cantidades mucho mayores de C3 y de activar la secuencia terminal. Conforme C3b, Bb fragmenta a C3, se produce una mayor cantidad de C3b, que a su vez se une a más B. Las moléculas adicionales de C3b,Bb formadas de este modo pueden fragmentar más C3, amplificando la reacción. P aumenta la reacción al unirse y estabilizar a C3b,Bb. Las moléculas adicionales de C3b producidas por la fragmentación de C3 se unen también a

la membrana celular en sitios adyacentes a C3b,Bb, con lo cual le confieren a esta molécula especificidad para C5, lo cual permite la activación de la secuencia terminal del complemento.



La acción de dos proteínas reguladoras, H e I, hace posible que no toda la C3b generada por la fragmentación preliminar de C3 pase a formar parte de la convertasa amplificadora y automáticamente fragmente una mayor cantidad de dicho componente. H se une a C3b, bloqueando la captación de B e incluso produciendo la disociación de B o Bb que ya se encuentre unida a C3b. De esta manera, H bloquea la formación y funcionamiento de la convertasa de C3 amplificadora. I es una proteasa de serina que convierte a C3b en iC3b, forma inactiva de dicha proteína. Para este efecto de I se requiere de la presencia simultánea de H. Es posible que H altere reversiblemente la conformación de C3b y exponga el sitio sobre el que actúa I. La extracción de cualquiera de estas dos proteínas del suero afecta la regulación de la convertasa de C3 amplificadora, conduciendo a la rápida fragmentación de C3 y B.

La activación de la vía alterna del complemento significa que hay un defecto en el control de la convertasa de C3 amplificadora. La unión de C3 a ciertas superficies celulares interfiere con el control de C3b mediado por H. La C3b que se encuentra en la fase líquida o unida a una superficie no activadora de la vía se une a H con una afinidad 100 veces mayor que aquella con la que se une a B. Dicha C3b unida a H puede entonces ser inactivada por I. Por el contrario, la C3b que está unida a la superficie de un activador de la vía alterna, como el zimósán, tiene una afinidad menor por H, lo que hace posible la unión con B para formar C3b,Bb. La convertasa de C3 así formada fragmentará entonces a C3, formando C3b, con lo cual perpetuará la reacción de amplificación.

El ácido siálico de la superficie celular, presente en glucoproteínas, glucolípidos y polisacáridos, aumenta la afinidad por H de la C3b unida a esa superficie celular. Por lo tanto, las células que contienen cantidades abundantes de ácido siálico no activan la vía alterna del complemento, mientras que aquellas células que carecen de dicho carbohidrato son activadoras. La mayor parte de las bacterias y todos los vegetales carecen de ácido siálico. Por lo tanto, la capacidad de la vía alterna del complemento para responder a células que son deficientes en dicho carbohidrato puede estar relacionada con el papel natural de dicha vía en la resistencia a infecciones. En apoyo a esta teoría tenemos el hecho de que algunas especies bacterianas que sí contienen ácido siálico son más patógenas para los recién nacidos que organismos similares que carecen de dicho carbohidrato; entre las bacterias con ácido siálico en su cápsula se encuentran *Streptococcus* tipo III del grupo B, *Neisseria meningitidis* de los grupos B y C y *Escherichia coli* K1.

Los parásitos humanos como *Leishmania major* y *Trypanosoma cruzi* han desarrollado varias estrategias para evadir el reconocimiento por la vía alterna, incluyendo la síntesis de glucoproteínas que contienen ácido siálico, la rápida degradación del factor C3b unido y la síntesis de una proteína que compite con el factor B por la unión a C3b.

Las células de huésped están protegidas de los efectos de la activación del complemento cuando menos por tres proteínas de membrana: el factor acelerado de la degradación (FAD), la proteína cofactor de membrana (PCM) y

el CD59. El FAD y la PCM interactúan con C4b y C3b unidos a las células y evitan la activación de la vía clásica y alterna. El CD59 inhibe la unión de C9 al complejo C5b678, con lo cual evita la formación del complejo de ataque C5b-C9.

Tanto el FAD como el CD59 se fijan en la bicapa lipídica por uniones glucolípidas. Esta estructura facilita la rápida difusión lateral de estas proteínas y con ello permite a las moléculas individuales la protección de grandes áreas de la membrana. Una deficiencia en estas dos proteínas causa la mayor sensibilidad de los eritrocitos a la lisis mediada por células que es característica en la hemoglobinuria paroxística nocturna, un defecto adquirido que afecta a células hematopoyéticas con relación clonal. Actualmente se sabe que la hemoglobinuria paroxística nocturna es causada por una mutación somática en las células hematopoyéticas tronco a nivel del gen *PIG-A* del cromosoma X. El producto del gen *PIG-A* actúa en la biosíntesis del anclaje glucofosfatidilinositol (GPI) de las proteínas de la membrana. Por lo tanto, la progenie celular de las clonas afectadas no tiene FAD ni CD59, las dos proteínas de anclaje-GPI que protegen a las células del ataque del complemento.

Algunos pacientes con glomerulonefritis membrano-proliferativa y la mayoría de los pacientes con lipodistrofia parcial con o sin glomerulonefritis, muestran un mecanismo poco frecuente de activación de la vía alterna del complemento mediada por anticuerpos. Estos individuos muestran un perfil del complemento sérico indicativo de activación de la vía alterna, es decir, niveles bajos de C3 y concentraciones normales de C1, C4 y C2. En el suero de estos pacientes también puede detectarse un anticuerpo de IgG, denominado factor nefrítico C3, que es específico para determinantes antigénicos expresados por la amplificación de la convertasa de C3. Una molécula de factor nefrítico C3 se une a una de C3b,Bb, creando una enzima trimolecular estable. Una vez estabilizada de ese modo, la convertasa de C3 amplificadora puede resistir la disociación de la subunidad Bb mediada por H y activar sin obstáculos la secuencia terminal del complemento.

Actividad biológica del sistema del complemento

Los fragmentos proteolíticos de los factores del complemento, sobre todo de C5a, desempeñan papeles importantes en la inflamación aguda. C5a, mediante la unión a receptores específicos, proporciona la señal para que los neutrófilos, monocitos y otros leucocitos migren hacia los sitios de activación del complemento. La unión de C5a aumenta el número de receptores sobre monocitos y neutrófilos que identifican otros factores, incluyendo C3b e iC3b. C5a y C3a estimulan a las células cebadas para que liberen histamina y otros moduladores de la inflamación, que ayudan al movimiento de neutrófilos a través del endotelio. C3e, un fragmento de C3b, incrementa el número de neutrófilos en la sangre periférica disponibles para ser reclutados a los sitios de activación del complemento, al promover la liberación de estas células a partir de la médula ósea y las reservas marginales.

La actividad de estos fragmentos del complemento suele ser benéfica cuando se relaciona con la defensa contra la infección microbiana. Sin embargo, estas acciones pueden ser dañinas cuando se asocian con activación excesiva del complemento en forma local o sistémica. Por ejemplo, ciertos tipos de membranas de diálisis activan la vía alterna y generan grandes cantidades de C5a, lo que provoca la formación de agregados leucocitarios que son atrapados de manera transitoria en el lecho capilar pulmonar. La producción excesiva de C5a y el atrapamiento de leucocitos también contribuye al daño endotelial pulmonar que ocurre en pacientes con el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto. Otro ejemplo se observa en pacientes con quemaduras, que muestran activación extensa del sistema del complemento por el tejido lesionado; los neutrófilos son activados en forma sistémica por la producción excesiva de C5a. Es probable que los efectos favorables de la supresión de C3 en

modelos animales de infarto agudo del miocardio resulten de la ausencia en la producción de C5a y la menor infiltración del miocardio isquémico por neutrófilos.

Los receptores de C3b, C3dg e iC3b se denominan receptores del complemento 1, 2 y 3 (CR1, CR2 y CR3), respectivamente [ver *tabla 2*]. Estos receptores son importantes porque los fragmentos de C3 con los que interactúan se unen a los sitios blanco de la activación del complemento, como bacterias o complejos inmunes. Por ejemplo, CR1 y CR3 refuerzan la capacidad de neutrófilos, eosinófilos y monocitos para fagocitar bacterias cubiertas con C3b e iC3b. La unión de C5a aumenta la concentración de CR1 y CR3. La mayor expresión de CR3 también promueve la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales, un paso fundamental en la localización de los neutrófilos en el sitio de la activación del complemento. El papel crucial del CR3 se demuestra en pacientes con deficiencia hereditaria de CR3, que sufren infecciones bacterianas repetidas, debido a que está deteriorada la capacidad de los neutrófilos para acumularse en el sitio de la infección.

Tabla 2 Distribución celular y función de los receptores del complemento		
Receptor	Tipo celular	Función
C3a	Células cebadas	Secreción
C5a	Células cebadas Neutrófilos Eosinófilos	Secreción Quimiotaxis, estallido respiratorio, adherencia, mayor expresión del CR1 y CR3, secreción de gránulos secundarios
CR1 (C3b, CD35)	Neutrófilos Monocitos Eosinófilo Eritrocitos Células B Podocitos glomerulares	Fagocitosis de partículas cubiertas de C3b Depuración de complejos inmunes cubiertos por C3b Genera el ligando de CR2 Desconocida
CR2 (C3dg, CD21)	Células B Células dendríticas foliculares	Se asocia con CD19, proliferación receptor para VEB Posible presentación del antígeno
CR3 (iC3b,CD11b/18)	Neutrófilos Monocitos Eosinófilos Linfocitos granulares grandes	Adhesión a y fagocitosis de las partículas cubiertas con iC3b Reforza la citólisis de los blancos de las células asesinas naturales

CR1 también permite la unión de los eritrocitos a complejos inmunes circulantes que se unen a C3b, y con ello evitan la difusión de estos complejos a los tejidos. La unión de C3b a CR1 causa la formación de C3dg, que es transferido al CR2. Este último se asocia con el CD19, una proteína de membrana de las células B que disminuye el número de receptores antigénicos que deben estar ocupados para que ocurra la activación celular. La consecuencia de estas interacciones es una respuesta intensa de anticuerpos a dosis bajas de antígenos. Resulta interesante señalar que la molécula CR2 de los linfocitos B sirve como receptor para el virus de Epstein-Barr (VEB), modulando la infección y la immortalización (el VEB se relaciona con el linfoma de Burkitt en África y con el carcinoma nasofaríngeo). El papel primario del CR2 en la patogenia de la infección por el virus de Epstein-Barr se demuestra por la observación de que las células L murinas que se han transferido con ADNc para el CR2 son susceptibles a la infección por VEB.

Dos de los efectos biológicos del complemento no incluyen receptores específicos de membrana: la citólisis de las células blancas por la introducción del complejo C5b-C9 en la membrana celular y el mantenimiento de la solubilidad de los complejos antígeno-anticuerpo. El primer mecanismo representa una vía por la cual el sistema del complemento contribuye a la defensa del huésped, mientras que el último resulta importante en la prevención de la enfermedad por complejos inmunes; ambos mecanismos requieren que se encuentre intacta la vía clásica de la activación del complemento.

En resumen, el sistema de complemento, activado ya sea por anticuerpos o por la vía alterna, entraña una serie de reacciones vitales para la defensa del organismo. Este grupo de reacciones produce inicialmente un aumento en la permeabilidad vascular, lo cual permite que una mayor cantidad de componentes del complemento y anticuerpos penetren al sitio de reacción y amplifiquen el proceso de activación. El componente activado C5a atraerá entonces células efectoras como neutrófilos y monocitos, y la unión de C3b al complejo antígeno-anticuerpo extraño facilitará aún más el proceso de fagocitosis. Algunos organismos y células son lisados directamente. Sin embargo, al igual que los sistemas de defensa humoral y celular, el sistema del complemento es como una hoja de dos filos: puede aumentar la resistencia del organismo a la infección, pero también puede producir daño tisular.

Artículos de revisión

Calkins HR, Rasmussen FS: Complement deficiencies. *Annu Rev Immunol* 10:809, 1992

Fearon DT: The CD19-CR2-TAPA-1 complex, CD45 and signaling by the antigen receptor of B lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 5:341, 1993

Fearon DT, Ahearn JM: Complement receptor type 1 (C3b/C4b receptor; CD35) and complement receptor type 2 (C3d/Epstein-Barr virus receptor; CD21). *Curr Opin Microbiol Immunol* 15:83, 1990

Figuerola JE, Densen P: Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 4:359, 1991

Frank MM: The mechanism by which microorganisms avoid complement attack. *Curr Opin Immunol* 4:14, 1992

Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al: Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 73:703, 1993

Tomlinson S: Complement defense mechanisms. *Curr Opin Immunol* 5:83, 1993

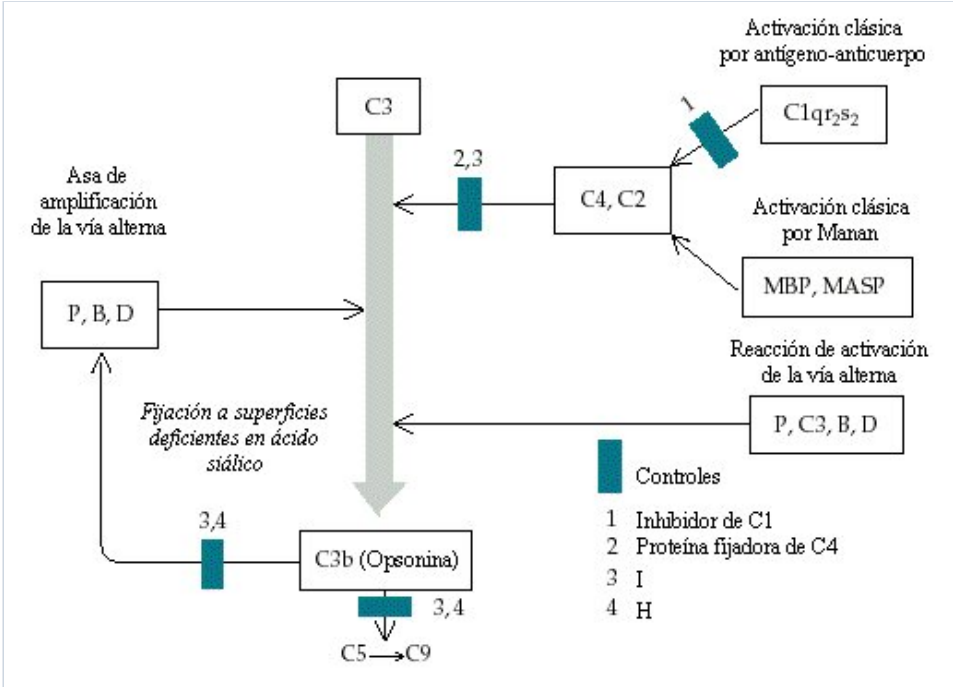


Figura 2 Ruptura de C3: vía clásica y alterna del complemento La activación del complemento, ya sea por la vía clásica o la alterna, entraña la fragmentación de la importante proteína C3. La activación por la vía clásica requiere de los componentes C1q, 2, s, 2, C4 y C2 y es controlada en forma negativa por el inhibidor C1-inhibitor (C1-), C4-binding protein (C4-bp) e I. La activación de la vía alterna ocurre cuando el C3b generado en la reacción preliminar se une a una superficie celular deficiente en ácido siálico. El C3b unido a tal superficie es resistente a los efectos reguladores de H y I e inicia la curva de amplificación. C3b también confiere actividad de fragmentación de C5 a las convertasas de C3 tanto clásica como amplificadora, lo cual permite la activación de la secuencia terminal hasta C9.

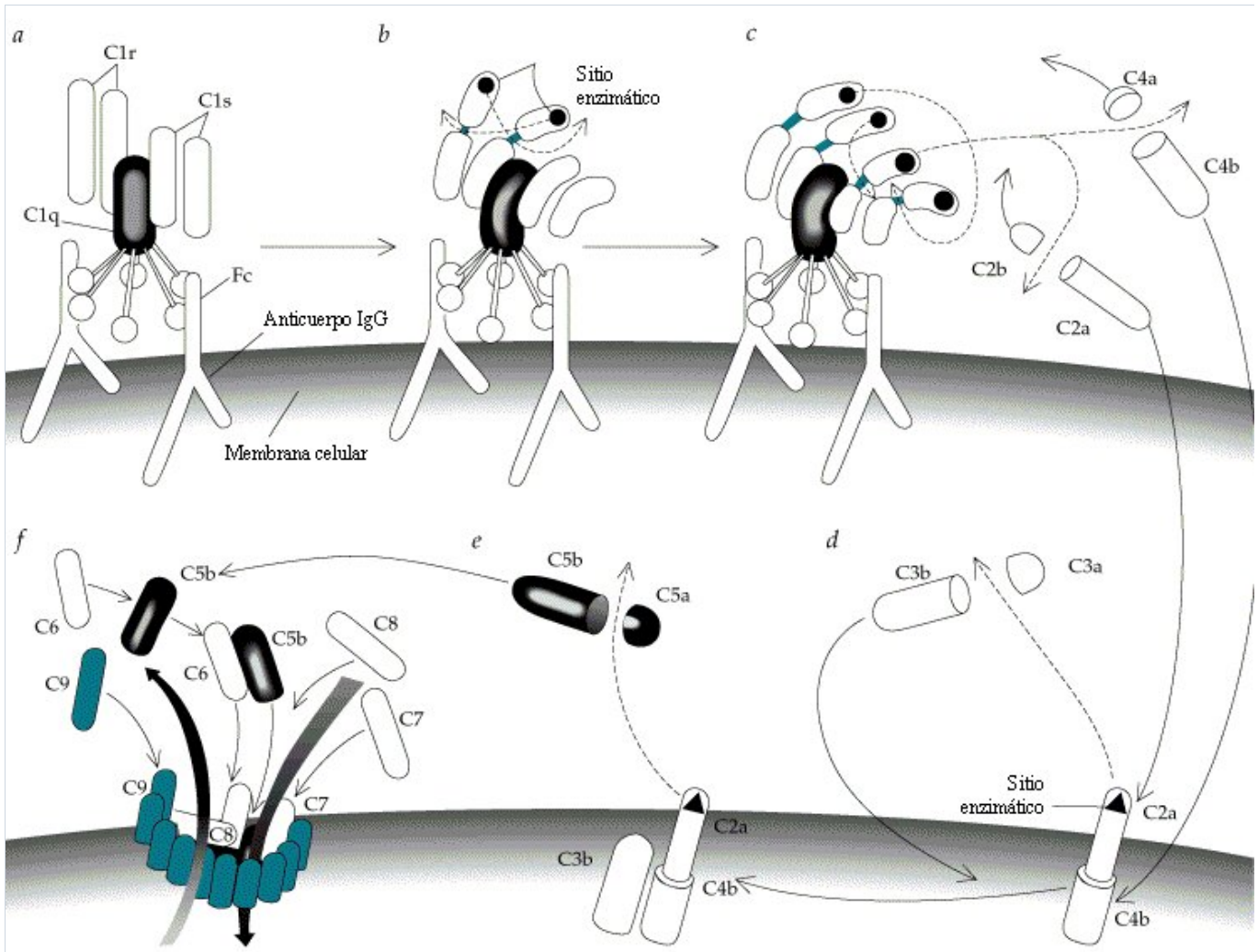


Figura 3 Vía clásica de activación del complemento Al principio de la activación del complemento por la vía clásica (a), los anticuerpos reconocen y se unen a un antígeno (v.gr., cuerpo extraño o bacteria). El componente C1 del complemento, que consiste en las subunidades C1q, C1r 2 y C1s 2 , se une a dos moléculas adyacentes de anticuerpo IgG. La unión de C1q al anticuerpo altera su configuración; este cambio en C1q produce a su vez cambios de conformación en C1r 2 y expone un sitio para proteólisis en dicha molécula (b). Como consecuencia de ello, una sola unión peptídica es separada en cada una de las moléculas C1r, con lo cual se generan dos sitios enzimáticos en C1r. Estos sitios enzimáticos actúan sobre C1s 2 exponiendo dos nuevos puntos enzimáticos (c). C1s 2- fragmenta entonces a otros dos componentes del complemento, C4 y C2, permitiendo que el fragmento C4b se adhiera a la membrana celular. Enseguida C2a se une a C4b, produciendo C4b2a- (convertasa de C3), que fracciona a C3(d). Cuando C3b se une cerca de la convertasa de C3 en la membrana celular, altera la especificidad del sitio enzimático en la molécula C2a; posteriormente dicha convertasa de C3 alterada puede fraccionar a C5, por lo cual se le llamará convertasa de C5 (e). C5b se une a C6 y C7 y se adhiere a la superficie celular. C8 y C9 se combinarán entonces con C5b67. La entrada de este último complejo en la membrana celular permite un flujo rápido de iones que finalmente conducirá a la lisis celular (f).

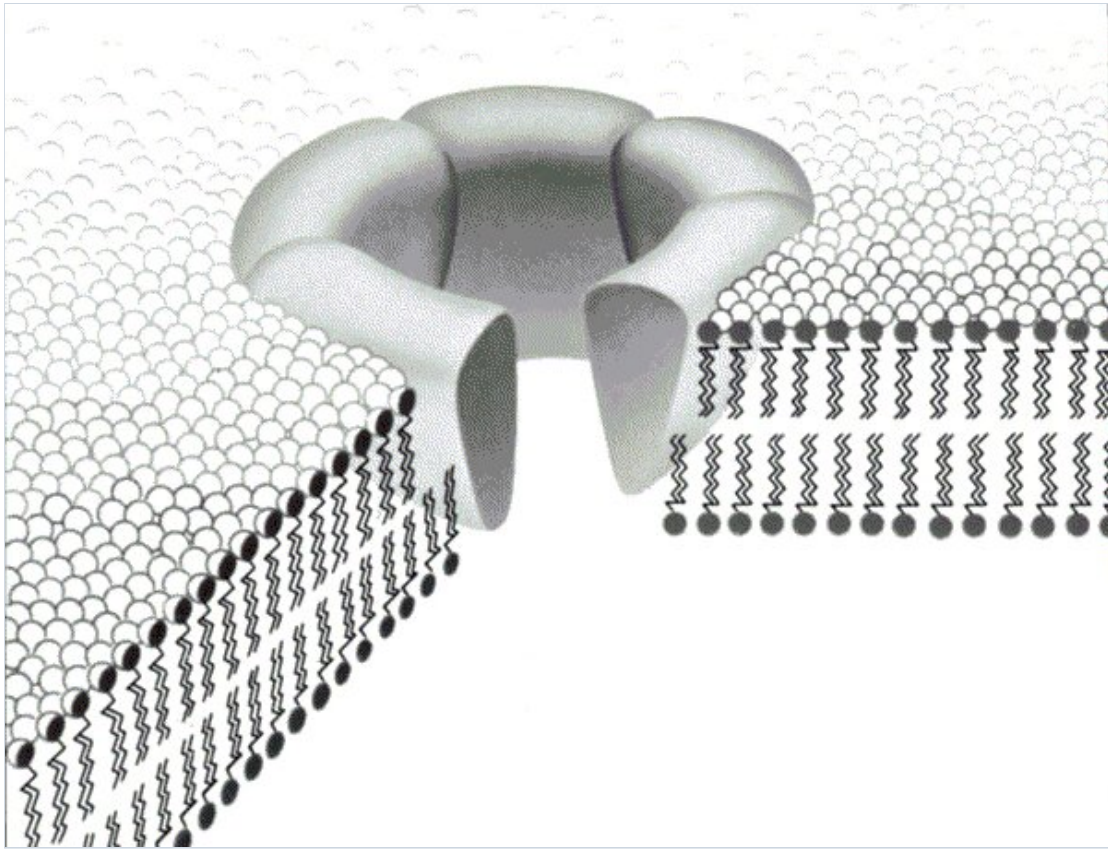


Figura 4 Componente C1q del complemento El componente C1q del complemento (mostrado en estas microfotografías electrónicas) consiste en una porción central y seis halos radiados; cada uno de estos halos es una hélice polipeptídica de tres cadenas. El punto de unión de los halos al centro se muestra a la izquierda, y la disposición radiada de la molécula se muestra a la derecha.

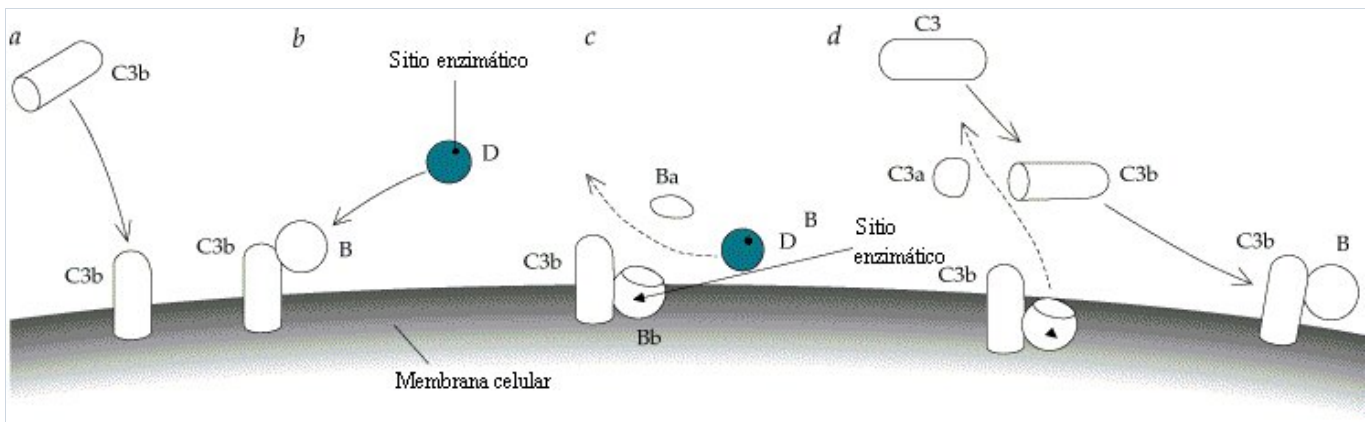


Figura 6 Vía alterna de activación del complemento La vía alterna del complemento, o de la properdina, se activa cuando el componente C3b del complemento, formado a partir de C3 por la convertasa preliminar, se une a una superficie celular deficiente en ácido siálico (a). A continuación, el componente B se une a C3b y es activado por una esterasa de serina, D, para formar la convertasa amplificadora C3b,Bb (b, c). El sitio enzimático en Bb fragmenta más C3, generando C3b adicional, que nuevamente se une a la membrana (d) .

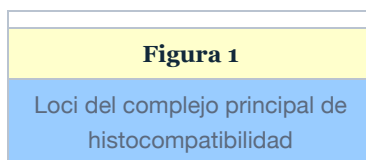
V ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y GENES DE LA RESPUESTA INMUNE

DR. CHARLES B. CARPENTER

Estructuras y antígenos del complejo principal de histocompatibilidad

Los resultados de los estudios de transplante de tumores e injertos en ratones dieron lugar a la ciencia de la inmunogenética. Si un ratón singénico proveniente de una cepa A era sometido a la aplicación de un injerto de un ratón de la cepa B, rechazaría dicho injerto. De manera similar, el ratón A produciría anticuerpos que podrían destruir a las células del ratón B (en presencia de complemento). Los antígenos de membrana reconocidos por tales anticuerpos son codificados por genes situados en *loci* estrechamente relacionados en el cromosoma 17, en una región conocida como *H-2*. A esta región cromosómica, cuyos análogos son también responsables del rechazo de injertos en otros mamíferos, se le denomina complejo principal de histocompatibilidad (CPH).

En los humanos se encuentran anticuerpos contra antígenos codificados por el CPH en el suero de multíparas y en los receptores de múltiples transfusiones sanguíneas. Estos sueros aglutinan o producen lisis de leucocitos de algunas personas, pero no de otras. En los humanos, el CPH se denomina con las siglas HLA y comprende diversos loci situados en el brazo corto del cromosoma 6 [ver figura 1].



Existen dos tipos estructurales de moléculas en el CPH, moléculas de clase I y de clase II. Las moléculas de ambas clases participan en el reconocimiento de antígenos y ayudan a enfocar las defensas inmunológicas contra las invasiones de microorganismos. También participan en la comunicación entre las células durante la respuesta inmune. Las moléculas del CPH actúan mediante la unión a antígenos potenciales, que suelen ser fragmentos de péptidos que han sido procesados en las células presentadoras de antígenos. Los receptores antígenicos situados en las células T, determinados en forma clonal, reconocen y se unen a complejos peptídicos específicos del CPH, desencadenando la respuesta inmune apropiada. Los segmentos de las moléculas del CPH muestran secuencias homólogas con inmunoglobulinas, antígenos receptores de células T y moléculas de interacción de la célula T como CD4 y CD8, lo cual indica que todas estas moléculas comparten un origen común en la evolución.

ANTIGENOS DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

De manera tradicional, el término antígeno del CPH se ha aplicado al producto de un locus genético que muestra polimorfismo en una población de individuos. En la actualidad se ha dilucidado en forma extensa la secuencia y

estructura de las moléculas que portan los antígenos del CPH, y se ha determinado que las porciones polimórficas, o antigénicas, de las moléculas del CPH son muy pequeñas. De hecho, las porciones polimórficas con frecuencia consisten en sólo una a cuatro sustituciones de aminoácidos codificadas en regiones de la secuencia hipervariable de nuclétidos del ADN. La configuración específica en una molécula del CPH causada por las sustituciones de aminoácidos determinados se conoce como epítope.

Antígenos clase I del CPH

Los antígenos clase I del CPH consisten en dos cadenas polipeptídicas unidas entre sí por enlaces no covalentes. Una cadena es pesada y glucosilada (44 kd), y determina la especificidad antigénica. La porción extracelular de esta cadena pesada clase I se divide en tres dominios designados α_1 , α_2 y α_3 . La otra cadena es una proteína pequeña (11.5 kd) conocida como β_2 -microglobulina [ver figura 2]. En los ratones, los antígenos de clase I son codificados por genes de loci denominados H-2K y H-2D, así como en otros loci.

Figura 2
Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad

En los humanos las cadenas pesadas de clase I son los productos de los genes de tres loci del CPH denominados *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*. Existen muchos alelos para cada locus y, por consiguiente existe considerable polimorfismo [ver tabla 1]. La β_2 -microglobulina se codifica en un gen situado en el cromosoma 15. Tanto la β_2 -microglobulina como el dominio α_3 de la cadena glucosilada pesada de los antígenos de clase I del CPH muestran una semejanza estructural considerable en la región constante de la cadena pesada de la IgG (C_H3).

Tabla 1 Antígenos en el sistema HLA*

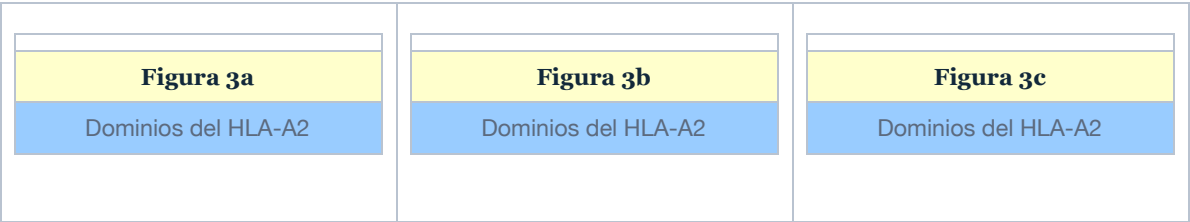
	<i>Genes</i>	<i>Número de alelos (secuencia de ADN)</i>	<i>Número de antígenos (polimorfismo serológico)</i>
Clase I	HLA-A	50	39
	HLA-B	97	46
	HLA-C	34	15
	HLA-E	4	0
Clase II	HLA-G	4	0
	HLA-	2	0
	DRA	106	14 ⁺
	HLA-	4	1
	DRB1	5	1
	DRB3	5	1
	DRB4	15	0
	DRB5	26	7
	HLA-	8	0
	DQA1	59	6
	DQB1		
	HLA-		
	DPA1		
	DPB1		

* Principales genes expresados de los que se conocen sus secuencias.

⁺33 alelos Dw se definen por respuestas de proliferación de células T in vitro. Se determinan por diferencias de clase II, con epítopes contribuyentes en varias combinaciones de *DRB1*, *DRB3*, *DRB4*, *DRB5*, *DQA1* y *DQB1*.

La moléculas de clase I ya se han cristalizado y su estructura se ha determinado mediante difracción de rayos-X a una resolución de 3.5 Å [ver figura 3].¹ Se encontró que dos de los dominios de las cadenas pesadas, α_1 y α_2 , se localizan en la porción distal de la membrana de la cadena pesada y forman un surco a lo largo de la superficie superior de la molécula. Los lados del surco están compuestos de hélices-alfa de los dominios α_1 y α_2 , y la base se compone de ocho placas antiparalelas con plegamiento β de estos dominios. Las regiones hipervariables (antigénicas) se encuentran sobre todo a lo largo de los lados del surco, pero existe también cierta variabilidad en la región de la placa β . El resto de la molécula muestra mínima variabilidad en relación con otras moléculas del mismo locus HLA. En los cristales estudiados el surco que se encuentra fuera de la membrana celular y tiene una longitud aproximada de 25 Å por 10 Å de ancho, contiene una molécula no identificada que al parecer representa antígeno procesado (i.e., fragmentos peptídicos). Cuando se separan estos péptidos de las moléculas de clase I purificadas, y se determina su secuencia, muestran patrones de aminoácidos, denominados motivos, que se fijan a grupos especiales de moléculas de clase I del HLA.² Estos datos ayudan a confirmar la hipótesis de que las moléculas del CPH unen y presentan antígenos procesados a las células T que responden, y que el receptor de células T (RCT) reconoce a los antígenos extraños como un péptido en el contexto de autoantígenos; esto es, que

se une a una superficie compuesta por el CPH y por el péptido unido.



Los antígenos de clase I del CPH se expresan en todos los tipos celulares, con excepción de los eritrocitos y el trofoblasto, y pueden detectarse por medio de tinción con anticuerpos marcados. En condiciones normales, las células del músculo estriado y del parénquima hepático son negativas para los antígenos de clase I (i.e., carecen de moléculas de clase I o sólo las expresan en baja densidad). Sin embargo, en estados inflamatorios estas células se vuelven muy positivas para los antígenos de clase I.

Antígenos de clase II del CPH

Algunos anticuerpos obtenidos por inmunización con células histocompatibles reaccionan con una variedad limitada de células, sobre todo linfocitos B, monocitos, células dendríticas y linfocitos T activados. En condiciones normales se ha demostrado que solo estas células poseen antígenos de clase II del CPH. Sin embargo, al igual que con los antígenos de clase I, los estados inflamatorios hacen que muchos otros tejidos expresen antígenos de clase II.

Los antígenos de clase II consisten en dos polipéptidos glucosilados introducidos en la membrana y denominados alfa (34 kd) y β (28 kd); estos polipéptidos se encuentran unidos en forma no covalente [ver figura 2]. La porción extracelular de la cadena alfa se divide en dos dominios denominados α_1 y α_2 ; la porción extracelular de la cadena β también se divide en dos dominios β_1 y β_2 . En los ratones los antígenos de clase II del CPH son codificados por un gen en la región referida con la letra I. En los humanos, los antígenos de clase II son codificados por genes de la región *HLA-D*, la cual se divide cuando menos en tres subregiones: *HLA-DP*, *HLA-DQ* y *HLA-DR* [ver figura 1].

Los estudios cristalográficos indican que las moléculas de clase II del CPH poseen una estructura similar a las moléculas de clase I del CPH, formando un surco con los dominios α_1 y β_1 , en el que las placas β forman la base y las hélices alfa forman los lados [ver figura 3].³ Al igual que las moléculas de clase I del CPH, las regiones hipervariables (antigénicas) se localizan sobre todo a lo largo del surco, lo que indica la existencia de una base molecular para el correconocimiento por el RCT del antígeno extraño y del CPH propio.

Los ratones poseen genes para dos tipos de moléculas de clase II, uno en el locus *I-A* (que contiene genes para las subunidades A_{α} y A_{β}) y otro en el locus *I-E* (que codifica las subunidades E_{α} , E_{β} y $E_{\beta 2}$). La subdivisión de la región clase II del ratón ha sido establecida por estudios realizados en ratones congénicos, apareados de manera que sean genéticamente idénticos excepto en porciones del complejo principal de histocompatibilidad. Es posible aparear ratones con alelos idénticos *K* y *D* (clase I) pero con diferencias en las regiones II. Mediante inmunización cruzada se obtienen anticuerpos contra diversos antígenos codificados en el loci *A* y *E* de la región de clase II.

En los humanos pueden identificarse antígenos similares utilizando sueros de mujeres múltiparas que reaccionan sobre todo con linfocitos B. Los sueros se exponen primero a plaquetas obtenidas de un reservorio de muchos individuos, ya que las plaquetas contienen antígenos de clase I pero no de clase II, por lo que adsorberán los anticuerpos contra los antígenos de clase I, dejando a los anticuerpos contra los antígenos de clase II en el suero. En la actualidad, la nomenclatura de los genes de la región HLA-D se basa en el conocimiento de la bioquímica de los antígenos expresados y en la creciente base de datos de la secuencia de nucleótidos del ADN. Por ejemplo, el gen que codifica la cadena alfa del HLA-DR se denomina *DRA*. De manera similar, los genes ligados estrechamente que codifican las cadenas β se han denominado *DRB1* (que codifica las cadenas β para DR1 a DR18), *DRB3* (que codifica las cadenas β para DRw52), *DRB4* (que codifica las cadenas β para DRw53) y *DRB5* (que codifica una cadena β para Dr51). Debido a que *DRB2* no expresa productos proteicos, se le denomina pseudogén. Cada una de las cadenas β del HLA-DR se relaciona con la cadena alfa común no polimórfica para formar moléculas funcionales de clase II del HLA-DR. En vista de que las cadenas alfa del *DRA* son siempre las mismas, la diferencia en los alelos del HLA-DR se explica por las variaciones en los genes que codifican las cadenas β del DR. La subregión HLA-DQ contiene los genes *DQA1*, *DQB1*, *DQA2* y *DQB2*. Al parecer *DQA2* y *DQB2* son pseudogenes, mientras que los productos de *DQA1* y *DQB1*, que son las cadenas alfa y β del HLA-DQ, son polimórficas. La organización del gen *HLA-DP* es semejante a la del *HLA-DQ* [ver figura 1].

Análisis de la secuencia y nomenclatura del HLA

La mayoría de los alelos del sistema *HLA* pueden identificarse por medio del análisis de fragmentos de restricción de longitud polimórfica (FRLP), una técnica que consiste en la electroforesis de los fragmentos del ADN después de que éste se ha expuesto a diversas endonucleasas de restricción.⁴ La técnica de reacción en cadena de la polimerasa proporciona un método más preciso y adecuado para tipificar a los alelos del *HLA* que el análisis de los FRLP. En este procedimiento los oligonucleótidos principales específicos para ciertos locus (v.gr., *DRB1*, *DQA1*) son utilizados para estimular de manera selectiva la amplificación de los segmentos del ADN que incluyen las regiones variables que codifican para alelos específicos. Enseguida el ADN amplificado es combinado en las sondas de oligonucleótidos para detectar la presencia de una secuencia específica.⁵ El método de RCP tiene la ventaja de requerir un número muy pequeño de células y, con modificaciones adicionales, debe proporcionar resultados tan rápidos como las pruebas serológicas ordinarias.

En la actualidad la información sobre las secuencias del ADN es tan amplia que los alelos del *HLA* son definidos de manera oficial por sus secuencias, más que por sus patrones serológicos. Se están empezando a definir las bases estructurales para la especificidad de la alorreactividad con los nuevos datos acumulados. Algunos alelos nuevos, los cuales todavía no han sido definidos serológicamente, se han identificado por análisis de secuencia [ver tabla 1]. Las diferencias de aminoácidos puede presentarse en diversos sitios sobre la hélice alfa o las placas β [ver figura 3]. Aunque existen tres o cuatro regiones en la molécula de HLA que tienen mayor probabilidad de variar (las denominadas regiones hipervariables), solo una o dos sustituciones de aminoácidos son suficientes para producir una diferencia serológica. La formación de secuencias también proporciona cierto grado de información acerca de los polimorfismos del *HLA-Dw*, el cual se ha definido de manera clásica solo por su reactividad en la reacción mixta de linfocitos en cultivos de tejidos (ver adelante). En la nueva nomenclatura el acuerdo es anotar primero el locus, seguido por un asterisco (*) y después por un número de cuatro dígitos. Los primeros dos dígitos son el número del alelo, y los dos últimos dígitos indican una secuencia única para las variantes. Por ejemplo, las cuatro variantes más comunes del *HLA-A2* ahora se designan como *A*0201*, *A*0202*, *A*0203* y *A*0204*. Solamente las secuencias únicas se ajustan a la nueva nomenclatura. Otro ejemplo es el *DR2*,

que es el antígeno predecesor de los fragmentos serológicos *DRw15* y *DRw16*. Ahora se sabe que existen cuatro cadenas de *DRB1* para *DR2*. En la nomenclatura, basada en la secuencia de nucleótidos, el *DR2* se designa como *DRB1*1501*, *DRB1*1502*, *DRB1*1601*, o *DRB1*1602*. Los fragmentos 01 y 02 representan a las cuatro especificaciones conocidas previamente como *HLA-Dw*: *DW2*, *Dw12*, *Dw21* y *Dw22*, respectivamente. Hay muchos ejemplos de correlación celular (i.e., *HLA-Dw*) y serológica con las secuencias *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *DRB1*, *DRB3*, *DRB4*, *DRB5*, *DQA1*, *DQB2* y *DPB1*, pero no todas las secuencias pueden definirse por técnicas de tipificación serológica.⁶

Frecuencia de los diferentes alelos del HLA

Dos términos, haplotipo y desequilibrio de unión, describen asociaciones importantes entre los genes del CPH. Haplotipo se refiere al conjunto de genes de cualquier cromosoma. Cada individuo posee dos haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad, uno de cada progenitor. Cada haplotipo posee una serie de antígenos en particular, determinada por los loci *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DR* y por otros más.

El segundo término, desequilibrio de unión, se refiere a la observación de que algunos antígenos del HLA coinciden con un solo haplotipo con mucha mayor frecuencia que la esperada. Si se distribuyen genes aislados en forma independiente a través de la población, la frecuencia con la que se combinaría cualquier par de antígenos relacionados, codificados en locus diferentes dentro de un haplotipo, sería simplemente el producto de su frecuencia en la población. Sin embargo, el antígeno *HLA-A1* y el antígeno *HLA-B8* se asocian con una frecuencia de seis a 21 veces mayor de lo esperado por la frecuencia de sus genes. Este desequilibrio de unión tal vez ocurra porque no ha transcurrido suficiente tiempo en la evolución para que los genes que gobiernan los antígenos se distribuyan en forma normal, o porque tal relación resulte en una ventaja para el individuo. La recombinación, o entrecruzamiento, tiene lugar durante la meiosis y se presenta en cerca del 1.5 por ciento de las veces entre los locus de clase I y de clase II [ver figura 1]. Después de muchas generaciones, estas recombinaciones llegan a un equilibrio entre los alelos asociados en una población, a menos que la influencia selectiva favorezca la supervivencia de ciertos haplotipos. Un ejemplo hipotético de esta selección lo representa la supervivencia de individuos relacionados con haplotipos *HLA* que le confieren resistencia a padecimientos epidémicos, como la viruela o la peste. Las diferencias raciales se reflejan en las variaciones observadas en la frecuencia de ciertos antígenos y haplotipos *HLA*. Pocos, aunque a menudo notables, son los ejemplos de estas diferencias que se han observado en varios grupos étnicos.

Función del CPH en la respuesta inmune

REACCION MIXTA DE LINFOCITOS

Cuando se cultivan los linfocitos de un individuo junto con los de otro, las células son estimuladas para dividirse. Esta división, que puede medirse vigilando la velocidad de captación de timidina marcada con ³H en el ADN celular, se denomina reacción mixta de linfocitos (RML). Impidiendo la división de un grupo de estas células mediante tratamiento con mitomicina o irradiación, es posible estudiar a los antígenos de membrana de las células tratadas que estimulan esta respuesta proliferativa. En los ratones, las moléculas de clase II codificadas en la subregión *I-A* e *I-E* portan los antígenos de la RML. En los humanos, después de que se definieron en forma serológica los loci de clase II *HLA-DR*, *HLA-DP* y *HLA-DQ*, se encontró que los determinantes antigénicos *HLA-DR* parece ser los que más influyen en la evocación de una RML primaria. Los antígenos *HLA-DQ* desempeñan

algún papel, mientras que los antígenos *HLA-DP* no parecen participar en la RML primaria. Sin embargo, los linfocitos de respuesta que se han preparado por exposición previa a antígenos *HLA-DR*, *HLA-DQ* o *HLA-DP* proliferan en forma vigorosa cuando vuelven a exponerse al mismo antígeno en una RML secundaria. Por lo tanto, las células T se comportan como si ya fueran inmunes a otro *HLA-DR* individual, lo que sugiere que la presentación de péptidos por moléculas DR tiene gran posibilidad de causar inmunidad.

PROCESO Y PRESENTACION DEL ANTIGENO

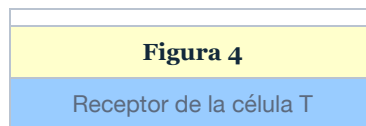
La transformación de proteínas en fragmentos peptídicos es una parte importante del proceso por medio del cual los antígenos son presentados a las células T y a otras células de la respuesta inmune. Las moléculas del CPH de la superficie celular se comportan como si tuvieran péptidos ya fijados. El desplazamiento por péptidos adheridos puede observarse en las moléculas de clase II, pero no en las moléculas de clase I. Por lo tanto, parece ser que las proteínas son primero degradadas en el interior, y los fragmentos peptídicos se unen a moléculas de clase I y de clase II del CPH dentro de la célula. Las moléculas de clase I se expresan en prácticamente todos los tejidos. Las células infectadas por virus son reconocida principalmente por células T con restricción de clase I, por lo general los que tienen función citotóxica. Por el contrario, las células T dirigidas contra moléculas de clase II interactúan con células presentadoras de antígeno del sistema inmune (i.e., células B, macrófagos, células dendríticas o células de Langerghans) que se ocupan especialmente de la defensa contra agentes infecciosos externos. Debido a que las células que poseen antígenos de clase II también expresan antígenos clase I, pueden actuar como células presentadoras de antígeno para proteínas tanto endógenas como exógenas.

Los antígenos exógenos y endógenos alcanzan la superficie celular por diferentes vías.⁷ Las proteínas exógenas son captadas por los endosomas o los lisosomas, donde son catabolizadas. Por lo general, estos péptidos de las proteínas exógenas se unen a las moléculas de clase II del CPH, y enseguida los complejos péptido-molécula clase II del CPH son llevados a la superficie para su presentación a las células T. Los péptidos de las proteínas endógenas (v.gr., proteínas secretadas o productos de infecciones virales) parecen formar complejos en el retículo endoplásmico con las moléculas clase I del CPH. Genes que también se localizan en la región del CPH, llamados *LMP*, codifican proteínas que son las responsables de fragmentar las proteínas en pequeños péptidos (con longitud de ocho a 10 aminoácidos); los genes *TAP*, muy relacionados, codifican chaperones que transportan los péptidos a través de las membranas intracelulares [ver figura 1].⁸ El sistema lleva péptidos de origen intracitoplásmico a las moléculas de clase I recién formadas. Como ya se mencionó, ciertas secuencias de los péptidos son características de los péptidos obtenidos de moléculas purificadas de un determinado alelo del CPH. Estos datos indican que las diferencias en la secuencia alélica en los márgenes del surco de unión del péptido determinarán qué péptido se une. Los péptidos unidos a moléculas clase I suelen tener nueve aminoácidos, con residuos en sitios especiales que tienen una carga similar o hidrofobicidad (v.gr., en las posiciones 1, 3 y 9)^{2,9} para diferentes grupos de alelos *HLA*. Además, un número de péptidos sintéticos que representan porciones inmunogénicas de agentes infecciosos u otras proteínas extrañas también se alinean en motivos comunes semejantes. Los péptidos obtenidos de moléculas purificadas de clase II varían en longitud hasta 25 residuos y tienen una longitud mínima de 13 a 14 aminoácidos.¹⁰ Los motivos para el DR1 tienen un residuo con carga positiva en la posición 1, un donador de enlace hidrógeno en la 6 y un residuo hidrofóbico en la 10. En el futuro podrá ser posible predecir la afinidad de una secuencia de unión determinada para cada molécula del CPH.

SELECCION CLONAL DE LAS CELULAS T

El reconocimiento simultáneo del CPH propio y de los fragmentos de un antígeno (X) unido en el surco de las moléculas de clase I o II parece requerir que la superficie de unión del receptor de la célula T y la superficie de unión formada por el CPH más péptido se fijen en múltiples puntos. Cada clona de células T es específica para el CPH propio más X y de manera general no tiene suficiente afinidad para unir al CPH o al X en forma aislada. Hay numerosos datos de que el desarrollo de la variedad de células T en el timo inicia en el periodo fetal y continúa así hasta la vida adulta, cuando nuevas células precursoras de la médula ósea son preparadas en el timo. En este proceso muchas clonas potenciales son destruidas y otras son seleccionadas para madurar. Posteriormente las clonas de células T seleccionadas se desplazan para poblar al resto del organismo.¹¹

El CPH del huésped desempeña una función importante en la selección: las clonas de células T que son muy autorreactivas a moléculas de CPH propios son eliminadas, sobreviviendo aquellas clonas con débil afinidad al CPH propio. En vista de que los supervivientes tienen una gran variedad de distribuciones de los receptores de células T, persiste la variedad necesaria de clonas de células T que pueden reconocer al CPH propio más el péptido antigénico. La cristalización exitosa de un complejo que consiste en un RCT humano, su péptido viral y la molécula HLA-A2 que se une a éste, ha revelado la configuración y extensión de la superficie de unión entre el RCT y el CPH más el péptido.¹² El eje del RCT es diagonal al de las hélices del CPH, y cubre una gran porción de ambas hélices alfa y al péptido localizado entre ellas [*ver figura 4*]. Aunque los muchos polimorfismos del CPH aumentan la probabilidad de que un fragmento peptídico determinado pueda ser unido y reconocido por las células T, un individuo determinado tiene una variedad relativamente pequeña de sitios de unión de CPH en comparación con las múltiples posibilidades de combinación en el complejo del gen del RCT. Sin embargo, la transmisión hereditaria de múltiples locus HLA de los dos padres aumenta la posibilidad de reconocer un número mayor de complejos CPH propios más péptidos diferentes y, por lo tanto, aumenta la probabilidad de que un individuo sobreviva a una infección determinada.



La alorrespuesta, que es la respuesta inmune desarrollada contra células de otro individuo, es un caso especial. Excepto por activación directa de grupos de células T con superantígenos bacterianos (v.gr., exotoxinas estafilocócicas) la proliferación in vitro de células T en las RML es la respuesta antígeno-específica más intensa que se conoce en vista de que no requiere preparación necesaria para inducir la proliferación contra los antígenos microbianos. Por supuesto el trasplante es un modelo clínico y experimental que no habría surgido por sí durante la evolución; solo el embarazo tiene el potencial para exponer las células de un individuo a otro de diferente haplotipo HLA. La alobarrera pudo haber hecho difícil o imposible el embarazo durante la evolución, excepto por la presencia de varios mecanismos mal definidos a nivel placentario que protegen al feto del rechazo. La existencia de estos mecanismos sugiere que la necesidad de los polimorfismos del CPH es muy importante y que se requiere protección especial en la interfase madre-feto.

Se sabe que las células T alorreactivas perciben en forma indirecta a los alopéptidos-CPH presentados sobre las moléculas del CPH propio o reconocen de manera directa a las moléculas del alo-CPH intactas que contienen a los péptidos propios.¹³ En vista de que varios péptidos derivados de proteínas endógenas probablemente ocupan los sitios de unión del CPH todo el tiempo, estos péptidos propios no necesitan ser polimórficos o únicos para un

individuo. En la actualidad se investiga el significado funcional de las vías tanto indirectas como directas en el trasplante, y se ha demostrado en forma experimental que la inmunización con alopéptidos solos puede acelerar el rechazo de injerto,¹⁴ mientras que la administración de estos péptidos por vía oral o intratímica aumenta la tolerancia para los autoantígenos.¹⁵

PRODUCCION DE LINFOCITOS T CITOTOXICOS

Para que una RML conduzca a la producción de linfocitos T citotóxicos se requieren dos tipos de linfocitos T que respondan. El proceso comienza con una célula estimuladora (linfocito B, célula dendrítica o monocito) que posee moléculas de clase I y de clase II del CPH en su superficie. La molécula de clase II estimula ciertos subtipos de linfocitos T para que proliferen y se transformen en células T cooperadoras; este subtipo de linfocitos T está marcado por el antígeno CD4. Las moléculas de clase I sensibilizan a un segundo subtipo de linfocitos T, que se transforman en células citotóxicas si son estimuladas por los linfocitos T cooperadores en proliferación. Una de estas señales estimuladoras es modulada por la linfocina interleucina-2. Este segundo subgrupo está marcado por el antígeno CD8. Las células T citotóxicas que se desarrollan contra células que difieren sólo en sus antígenos de clase II son portadoras del marcador CD4. Los dos estímulos, aquel que induce la proliferación de linfocitos T cooperadores y el que sensibiliza a los linfocitos para que se vuelvan citotóxicos, pueden ser transmitidos por células diferentes [*ver tabla 2*]. Se supone que este tipo de interacción celular es un reflejo de los eventos in vivo que conducen al rechazo de injertos por los linfocitos T citotóxicos e ilustra la necesidad de que el donador y el receptor compartan los antígenos celulares de clase I y de clase II.

Tabla 2 Linfólisis mediada por células en cultivo mixto

<i>Antígenos linfocíticos confrontados entre las células respondedoras*</i>		<i>Reacción de cultivo mixto de linfocitos</i>	<i>Linfólisis mediada por células</i>
<i>Clase II</i>	<i>Clase I</i>		
Sí	Sí	No	No
No	No	Sí	Sí
No	Sí	Sí	No ⁺
Sí	No	No	No
{ Sí No	No ⁺⁺ Sí }	Sí	Sí

* Las células estimuladoras que inducen proliferación de las células T respondedoras de la reacción mixta de cultivo de linfocitos también sirven como blancos de las células citotóxicas que se desarrollan a partir de la población de respuesta (medidas por ensayo de linfólisis mediada por células).

⁺ Pueden desarrollarse cantidades pequeñas de células T citotóxicas contra los antígenos clase II.

⁺⁺ Células estimuladoras de ambos individuos se mezclan con células respondedoras de un solo individuo.

Antes se consideraba que las células T CD4⁺ representaban tan solo linfocitos cooperadores y que las células T CD8⁺ eran linfocitos citotóxicos o supresores, pero estas divisiones funcionales no parecen ser tan claras. Se están realizando estudios moleculares que indican que la molécula de superficie CD4 se relaciona estrechamente con el receptor de células T y guía la interacción entre las células T y las células presentadoras de antígenos, al unirse a una región no polimórfica de las moléculas de clase II del CPH. De manera similar, la molécula CD8 se relaciona en forma estrecha con las moléculas de clase I del CPH sobre las células presentadoras de antígenos. Las moléculas CD4 y CD8 también aumenten la potencia con la que el complejo RCT se une al complejo entre el antígeno y el CPH. Además, estas moléculas de superficie pueden participar en la activación de la célula T adherente. Al considerar las funciones supresoras, la evidencia indica que las células T CD4⁺ inducen a las células T CD8⁺ supresoras, pero la relación entre las moléculas de superficie CD4 y CD8 con las moléculas del CPH todavía no se ha aclarado.

Genes de la respuesta inmune

Como ya se mencionó, muchas líneas de evidencia indican que las moléculas de clase II del CPH son los productos expresados de los genes de la respuesta inmune (Ir); en otras palabras, la respuesta al parecer es una función directa de la presentación del antígeno. Si un fragmento de antígeno no se une a la molécula de clase II, el sistema inmune del individuo no es capaz de reconocerlo. Algunas enfermedades de los animales, incluyendo formas de

leucemia inducidas por virus, tumores mamarios y coriomeningitis linfocítica, se han relacionado con los genes de clase II del CPH. Sin embargo, no se ha demostrado la capacidad de antígenos específicos del HLA para conferir susceptibilidad a agentes infecciosos importantes desde el punto de vista clínico. Es posible que la evolución haya causado la selección de los alelos del CPH que son capaces de unirse cuando menos a algunas porciones de las moléculas antigénicas de los agentes infecciosos. Además, la duplicación de los genes de clase II con la expresión de los grupos de moléculas HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP aumenta la probabilidad de que una respuesta sea iniciada en un caso determinado. En especial, los polimorfismos en las cadenas tanto alfa como beta del HLA-DQ y HLA-DP proporcionan variación considerable en las configuraciones de unión, en especial cuando los dímeros alfa/beta están compuestos de cadenas heredadas de ambos padres; por ejemplo $\alpha_{\text{madre}}/\beta_{\text{padre}}$ puede proporcionar una molécula de unión a un péptido no presente en ninguno de los dos padres. También existen muchas influencias no relacionadas al CPH en la respuesta inmune, y ninguna de éstas ha sido bien caracterizada aún desde el punto de vista clínico.

Los estudios en humanos han sugerido también la capacidad del CPH para suprimir las respuestas inmunológicas a agentes ambientales, como infección estreptocócica, esquistosomiasis y lepra, así como antígenos del polen del cedro y de la vacuna de la hepatitis B. Por lo tanto, se ha postulado la participación de genes inmunosupresores (Is). Como en el caso de los genes Ir, al parecer está implicada la región de los antígenos de clase II del CPH. Por ejemplo, la respuesta in vitro de la IgE al antígeno del polen del cedro es suprimida por células T de individuos portadores de HLA-DQ3,¹⁶ pero los mecanismos de esta supresión mediada por células T no está bien definida.

GENES DE LOS FACTORES DEL COMPLEMENTO

Varias proteínas del complemento son codificadas por genes ligados al CPH. Estas proteínas incluyen C2 y el factor B (FB) que están muy relacionados e incluso son similares desde el punto de vista estructural, lo que sugiere duplicación de genes. Además, dos loci que codifican submoléculas de C4 (C4A y C4B) están muy ligados a C2 y FB. La deficiencia de C2 asociada con lupus eritematoso generalizado se relaciona con el haplotipo Aw25-B18. De hecho, se han descrito haplotipos extendidos en los que los mismos tipos de antígenos *HLA-B*, *HLA-DR*, *HLA-DQ* y complemento se encuentran en personas aparentemente no relacionadas, que padecen la misma enfermedad. Estas circunstancias podrían resultar de una mutación que ocurrió en un antepasado común. En forma alternativa, puede haber presión selectiva para mantener en estrecha proximidad genes que producen proteínas que actúan en conjunto.

FUNCIONES NO INMUNOLOGICAS DE LOS GENES DEL CPH

Los genes del CPH al parecer también tienen importancia en diversas reacciones intercelulares que no son propiamente inmunológicas. En 1976 se dio a conocer un estudio en el cual se demostró que un ratón macho que se apareaba con dos hembras congénicas H-2 en etapa de celo prefería aparearse con hembras que tuvieran el tipo *H-2* diferente al propio; estudios ulteriores mostraron que el macho hacía esta distinción por medio del olfato. La ventaja más aparente en este ejemplo de atracción entre polos opuestos es que la heterocigocidad de los genes de la región *H-2*, sobre todo de los genes Ir garantiza un mayor número de defensas inmunológicas para el producto híbrido de dichos apareamientos. Sin embargo, no existen evidencias de que los humanos pueden percibir los antígenos HLA. Aunque los antígenos de superficie controlados por el CPH pueden tener también un papel importante en la organogénesis y diferenciación, existen evidencias contrarias para esta hipótesis provenientes de estudios de ratones que no tienen expresión del CPH en la superficie de las células.

Complejo principal de histocompatibilidad y enfermedades

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL HLA

Se han relacionado muchas enfermedades con ciertos antígenos específicos del CPH [*ver tabla 3*].¹⁷ Estas asociaciones per se muestran solo que las moléculas del CPH, o algunos otros genes estrechamente relacionados con la región *HLA*, tienen una influencia sobre el inicio o expresión de la enfermedad. Por ejemplo, un riesgo relativo de 5 significa solo que existe un incremento de cinco veces en la posibilidad de la enfermedad en un individuo con un antígeno HLA particular, comparado con alguien que no tiene ese antígeno. Una explicación para estas asociaciones es que la enfermedad en cuestión está relacionada con una deficiencia en la respuesta inmune a un organismo causal en particular. Sin embargo, existe evidencia creciente de que las enfermedades órgano específicas asociadas al HLA, como la diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), la enfermedad de Graves, las glomerulonefritis, la enfermedad celiaca, la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide, tienen un componente de autoinmunidad importante.

***Tabla 3* Enfermedades que muestran relación positiva con antígenos
HLA²²**

	<i>Enfermedad</i>	<i>Antígeno HLA</i>	<i>Riesgo relativo*</i>
<i>Reumatológicas</i>	Espondilitis anquilosante	B27	69.1
	Síndrome de Reiter	B27	37
	Uveítis anterior aguda	B27	8.2
	Artritis reactiva (<i>Yersinia, Salmonella, gonococo</i>)	B27	18
	Artritis psoriásica, central	B38 B38	10.7 9.1
	Artritis psoriásica, periférica	B27 B38	2.0 6.5
	Artritis reumatoide juvenil	B27	3.9
	Artritis reumatoide juvenil, pauciarticular	DR5	3.3
	Artritis reumatoide	Dw4/DR4	3.8
	Síndrome de Sjögren	Dw3	5.7
	Lupus eritematoso generalizado	DR3	2.6
<i>Gastrointestinales</i>	Enteropatía por gluten	DR3	11.6
	Hepatitis crónica activa	DR3	6.8
	Colitis ulcerativa	B5	3.8
	Deficiencia de IgA	DR3	13.0
<i>Hematológicas</i>	Hemocromatosis idiopática	A3 B14 A3, B14	6.7 90.0 2.7
	Anemia perniciosa	DR5	5.4
	Enfermedad de Hodgkin (blancos)	DP3	2.0
<i>Cutáneas</i>	Dermatitis herpetiforme	DR3	17.3
	Psoriasis vulgar	Cw6	7.5
	Psoriasis vulgar (japoneses)	Cw6	8.5
	Pénfigo vulgar (judíos)	DR4 A26	14.6 4.8
	Enfermedad de Behcet (blancos)	B5	3.8
	Enfermedad de Behcet (japoneses)	B51	12.4
<i>Endócrinas</i>	Diabetes mellitus insulínica dependiente (juvenil)	DR4 DR3 DR2 BfF1 ⁺	3.6 4.8 0.2 15.0
	Enfermedad de Graves	B8 DR3	2.5 3.7

	Enfermedad de Graves (japoneses)	B35	4.4
	Enfermedad de Addison	Dw3	10.5
	Tiroiditis (de Quervain)	B35	13.7
	Tiroiditis de Hashimoto	DR5	3.2
	Hiperplasia suprarrenal con g�nita	Bw47	15.4
<i>Neurológicas</i>	Miastenia gravis (sin timoma)	B8	3.3
	Esclerosis múltiple	Dw2/DR2	6.0
	Trastornos maniacodepresivos	B16	2.3
	Narcolepsia	DR2	130.0
	Esquizofrenia	A28	2.3
<i>Renales</i>	Glomerulonefritis membranosa idiopática	DR3	5.7
	Síndrome de Goodpasture (anti-MBG)	DR2	15.9
	Enfermedad de cambios mínimos (con respuesta a esteroides)	DR7	4.2
	Nefropatía por IgA (francesa, japonesa)	DR4	3.1
	Nefropatía por oro o penicilamina	DR3	14.0
	Enfermedad renal poliquística	B5	2.6
<i>Infeciosas</i>	Lepra tuberculoide (asiáticos)	B8	6.8
	Polio paralítica	B16	4.3
	Respuesta leve vs. grave al virus de la vaccinia	Cw3	12.7

* Riesgo relativo = $\frac{(\% \text{ pacientes con el antígeno})}{(\% \text{ pacientes sin el antígeno})} \cdot \frac{(\% \text{ controles sin el antígeno})}{(\% \text{ controles con el antígeno})}$

+ BfF1 es un alelo del sistema del complemento que está ligado a HLA, pero que no es un antígeno.

En los modelos animales en los que se han realizado estudios apropiados, se ha demostrado que los estados autoinmunes dependen de cinco a 15 genes segregados en forma aleatoria, uno de los cuáles se encuentra en el CPH. La etiología poligénica de la autoinmunidad humana es muy probable, pero los componentes del HLA pueden ser blancos adecuados para intervención, en especial en las enfermedades en las que la presentación del HLA de un autop ptido inmunogénico es el evento clave.¹⁸ Además, con el desarrollo de inflamación, la expresión de novo de las moléculas del HLA de clase II en las células de los tejidos puede proporcionar el estímulo inmunológico para la perpetuación del proceso autoinmune. Por ejemplo, los pacientes con tiroiditis tienen expresión aberrante del HLA-DR en las células tiroideas, lo que proporciona un posible mecanismo por el que el antígeno tiroideo podría presentarse a las células T.

Existen progresos en la definición de qué enfermedades pueden relacionarse en forma directa con la presentación de los péptidos inmunogénicos. El análisis de las secuencias de los genes que codifican las moléculas de clase II

del CPH de los pacientes con DMID sugiere que la herencia de los alelos específicos del *HLA* es importante para determinar la susceptibilidad a esta enfermedad, que puede incluir una respuesta autoinmune mediada por células T a los antígenos de los islotes pancreáticos. La resistencia a la DMID se asocia en forma estrecha con la presencia de aspartato en la posición 57 de la cadena beta del *HLA-DQB*.¹⁹ En los individuos con el haplotipo *HLA-DR2*, por ejemplo, el riesgo relativo para DMID cae a 0.2 [ver tabla 3]. El *HLA-DR2* está en desequilibrio de unión con los alelos beta *HLA-DQB*, como el *DQB1*0602*, que codifica aspartato en la posición 57. Por el contrario, cuando no existe aspartato en la posición 57, en especial en individuos con el haplotipo *HLA-DR3* o *HLA-DR4*, existe un mayor riesgo de DMID. El residuo aminoácido 57 en la cadena beta del *HLA-DQB* puede colocarse en un extremo del surco; el aspartato en esta posición puede influir en la unión de un péptido a esta molécula de clase II, causando reducción de las respuestas de las células T cooperadoras o activación de las respuestas de las células T supresoras a los antígenos de los islotes pancreáticos. Muchos estudios entre grupos étnicos han demostrado que la mayor susceptibilidad a la DMID se relaciona con el *HLA-DQ*. El heterodímero *DQA/DQB DQA1*0301/DQB1*0201* se asocia con un mayor riesgo. Lo interesante aquí es que este heterodímero es poco común, excepto en individuos que han heredado el gen *DQA* de un padre y *DQB* del otro. Mientras que los *DQA1*0301* y *DQB1*0201*, por lo general encontrados en los haplotipos *DR4* y *DR3*, respectivamente, aumentan en forma independiente el riesgo de DMID, juntos son responsables del mayor riesgo de la enfermedad. Como se mencionó antes, con la molécula *HLA-DQ* ocurre la formación de un heterodímero a partir del producto de genes heredados de ambos padres. La hipótesis consiste en que este sitio de unión para el péptido será más eficaz para presentar el autoantígeno de los islotes pancreáticos. La definición de los motivos de unión en este sitio puede proporcionar la clave sobre cuál es el antígeno. Existen otros efectos adicionales e independientes del *HLA-DR*, en especial de los alelos *DR4*, algunos de los cuales aumentan y otros suprimen el riesgo de DMID. Las diferencias de aminoácidos en las regiones hipervariables de las moléculas clase II del CPH también se han asociado con trastornos autoinmunes como pénfigo vulgar y artritis reumatoide.

La asociación de la narcolepsia con el antígeno *HLA-DR2 (DRB1*1501)* es mayor del 90, pero la asociación es mayor con el *HLA-DQA1*0102/DQB1*0602*.¹⁹ El efecto del sistema HLA es dominante, no recesivo, y no existe indicación de un defecto inmunológico en individuos afectados. Se ha postulado una alteración en un neurotransmisor o en su receptor, pero se desconoce la relación con los genes de la región *HLA-D*.

Entre el 80 y el 90 por ciento de los casos de enfermedad celiaca se asocian con el *HLADQA1*0501/DQB1*0201*.²⁰ El surco de unión de esta molécula se une a un péptido de la proteína del trigo gliadina, factor potencializador, si no etiológico, en esta enfermedad.

Aunque una molécula HLA puede determinar la especificidad a un autoantígeno en particular, es posible que los genes que controlan otros factores (v.gr., la producción de receptores de antígenos, subgrupos específicos de células reguladoras, o moléculas cooperadoras y supresoras) sean responsables de una tendencia general a una respuesta inmunológica anormal. Estudios adicionales del papel del sistema HLA en la inmunidad podrán revelar los mecanismos de la enfermedad autoinmune que no se conocen aún.

ENFERMEDADES LIGADAS AL SISTEMA HLA

Unas cuantas enfermedades están claramente ligadas a haplotipos específicos del sistema HLA en familias, teniendo en ocasiones alelos comunes en la población general y heredándose como defectos autosómico recesivos. Un ejemplo es la hiperplasia suprarrenal congénita, un defecto autosómico recesivo de la enzima 21-hidroxilasa

que provoca una síntesis deficiente de cortisol y producción excesiva de hormonas androgénicas. Esta condición puede asociarse con el haplotipo *HLA-B47-BFF-DR7*. De manera similar, la hemocromatosis idiopática es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por absorción excesiva de hierro en la dieta y se relaciona con el haplotipo *A3-B14*. La enfermedad de Hodgkin en familias también se asocia con un patrón recesivo ligado al *HLA*. Debido a que la asociación con alelos específicos es débil [ver *tabla 3*], puede ser que exista una mutación común que ocurre en varios fundadores.

Reconocimientos

Figura 1 Laura Brown.

Figuras 2 y 3A Tom Moore.

Figura 4 Dimitry Schidlovsky.

Bibliografía

1. Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, et al: Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 329:506, 1987 [PMID 3309677]
2. Sidney J, Grey HM, Kubo RT, et al: Practical, biochemical and evolutionary implications of the discovery of HLA class I supermotifs. *Immunol Today* 17:261, 1996 [PMID 8962628]
3. Brown JH, Jardetzky TS, Gorga JC, et al: Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature* 364:33, 1993 [PMID 8316295]
4. Mytilineos J, Scherer S, Opelz G: Comparison of RFLP-DR beta and serological HLA-DR typing in 1500 individuals. *Transplantation* 50:870, 1990 [PMID 1978425]
5. Mytilineos J, Lemoert M, Middleton D, et al: HLA class I typing of 215 "HLA-A,-B,-DR zero mismatched" kidney transplants. *Tissue Antigens* 50:355, 1997 [PMID 9349619]
6. Bodmer JG, Marsh SGE, Albert ED, et al: Nomenclature for factors of the HLA system, 1996. *Genetic Diversity of HLA: Functional and Medical Implication*, Vol 1. Charron D, Ed. EDK, Paris, 1997, p 505
7. Harding CV, Unanue ER: Cellular mechanisms of antigen processing and the function of class I and II major histocompatibility complex molecules. *Cell Regulation* 1:499, 1990
8. Powis SH, Tonks S, Mockridge I, et al: Alleles and haplotypes of the MHC-encoded ABC transporters TAP1 and TAP2. *Immunogenetics* 37:373, 1993 [PMID 8428770]

9. Hunt DF, Michel H, Dickinson TA, et al: Peptides presented to the immune system by the murine class II major histocompatibility complex molecule I-A_d. Science 256:1817, 1992 [PMID 1319610]
10. Chicz RM, Urban RG, Gorga JC, et al: Specificity and promiscuity among naturally processed peptides bound to HLA-DR alleles. J Exp Med 178:27, 1993 [PMID 8315383]
11. Von Boehmer H: Positive selection of lymphocytes. Cell 76:219, 1994
12. Garboczi DN, Ghosh P, Utz U, et al: Structure of the complex between human T-cell receptor, viral peptide and HLA-A2. Nature 384:134, 1996 [PMID 8906788]
13. Sayegh MH, Watschinger B, Carpenter CB: Mechanisms of T cell recognition of alloantigen: the role of peptides. Transplantation 57:1295, 1994 [PMID 8184464]
14. Fangmann J, Dalchau R, Fabre JW: Rejection of skin allografts by indirect allorecognition of donor class I major histocompatibility complex peptides. J Exp Med 175:1521, 1992
15. Sayegh MH, Khoury SJ, Hancock WW, et al: Induction of immunity and oral tolerance by polymorphic class II major histocompatibility complex allopeptides in the rat. Proc Natl Acad Sci USA 89:7762, 1992 [PMID 1502196]
16. Matsushita S, Muto M, Suemura M, et al: HLA linked nonresponsiveness to *Cryptomeria japonica* pollen antigen: I. Nonresponsiveness is mediated by antigen-specific suppressor T cells. J Immunol 138:109, 1987
17. Thorsby E: HLA-associated disease susceptibility: which genes are involved? The Immunologist 3:51, 1995
18. Todd JA, Acha-Orbea, Bell JI, et al: A molecular basis for MHC class II-associated autoimmunity. Science 240:1003, 1988 [PMID 3368786]
19. Thorsby E: HLA-associated diseases. A summary of the 12th International Histocompatibility Workshop component. Genetic Diversity of HLA: Functional and Medical Implication, Vol 2. Charron D, Ed. EDK, Paris, 1997, p 91
20. Sollid LM, Marjussen G, Ek J, et al: Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ a/b heterodimer. J Exp Med 169:345, 1989 [PMID 2909659]
21. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: The major histocompatibility complex. Cellular and Molecular Immunology, 2nd ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994, p 96
22. Carpenter CB: The major histocompatibility gene complex. Harrison's Principles of Internal Medicine, 11th ed. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al, Eds. McGraw-Hill Book Co, New York, 1987, p 341

Figuras

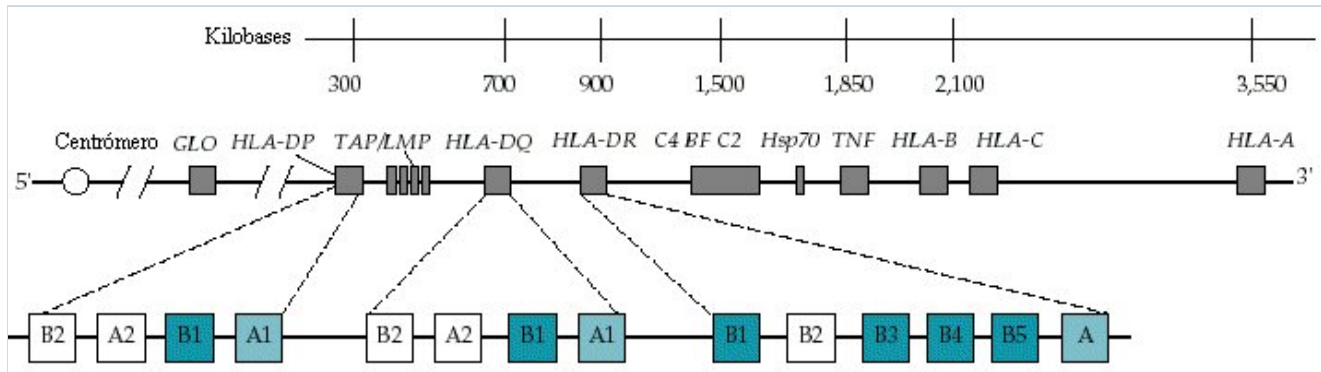


Figura 1 Loci del complejo principal de histocompatibilidad. Se muestran los loci mejor caracterizados del complejo principal de histocompatibilidad (CPH), localizados en la región HLA del brazo corto del cromosoma 6. Las distancias se muestran en unidades de recombinación (centimorgans), determinadas por la frecuencia de entrecruzamiento en estudios de familias, y en kilobases, determinadas mediante el análisis de la secuencia de fragmentos producidos por DNAsas que poseen sitios de división definidos. Las moléculas de clase II del CPH son codificadas por los genes HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR, y las moléculas de clase I del CPH se codifican en los genes HLA-B, HLA-C y HLA-A. Un grupo de genes del complemento estrechamente ligados C4, BF y C2 se encuentran en el centro de la región. Hay dos genes estructurales para C4, entremezclados con dos genes para la enzima suprarrenal 21-hidroxilasa. A continuación se encuentre el gen de la proteína de choque térmico Hsp70, seguida de los genes del factor de necrosis tumoral (FNT), A y B. La orientación del grupo del complemento y del grupo FNT no se ha establecido, pero una imagen extendida de esta región podría describirse así: (C4-21OHA-C4B-21OHB-BF-C2)-(HSP70)-(FNTA-FNTB). GLO representa un marcador genético de la enzima glioxilasa. Una expansión de la región de la clase II se muestra en la porción inferior de la figura. Cada molécula de clase II es un heterodímero de una cadena alfa y de una cadena beta, que son codificadas por los genes A y B, respectivamente. Los pseudogenes, que no se expresan en la superficie celular, aparecen como cuadros de color blanco. HLA-DP y HLA-DQ tienen un heterodímero expresado, A1B1; HLA-DR tiene una sola cadena A pero nueve genes para cadenas B (cuatro se muestran en la figura). Los principales heterodímeros expresados para HLA-DR son AB1, AB3, AB4 y AB5. En la región entre HLA-DP y HLA-DQ se encuentran los genes relacionados TAP1, TAP2, LMP2 y LMP7. Los genes TAP codifican péptidos transportadores, mientras que los genes LMP codifican proteosomas que fragmentan proteínas en péptidos. Este sistema citoplásmico parece ser responsable de la producción y entrega de las moléculas de clase I del CPH antes de su movimiento hasta la superficie celular.

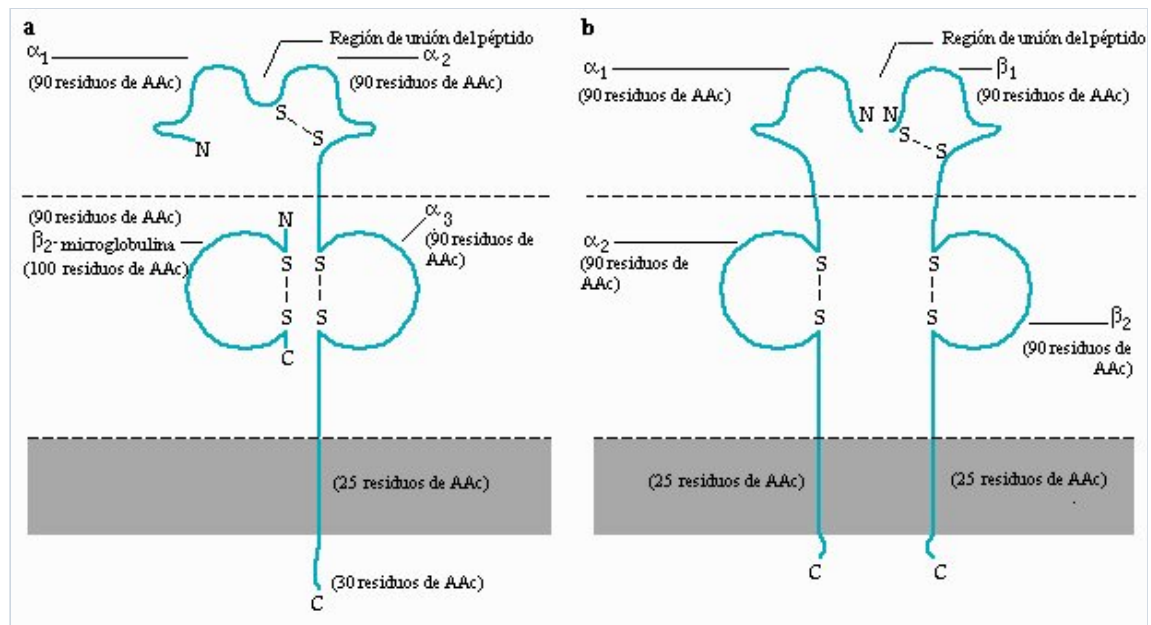


Figura 2 Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad Las moléculas del CPH son de dos tipos estructurales con sitios de unión a péptidos muy semejantes en la superficie distal de la membrana. (a) Las moléculas de clase I consisten en una cadena formada por tres dominios polipéptidos (alfa 1 , alfa 2 y alfa 3) y una cadena ligera unida en forma no covalente, la β_2 -microglobulina. (b) Las moléculas de clase II del CPH son heterodímeros formados de cadenas alfa y beta con una estructura global y sitio de unión para péptidos muy similar. N es el extremo amino, C es el extremo carboxilo, SS representa uniones disulfuro intracadena. AAc-aminoácidos. 21

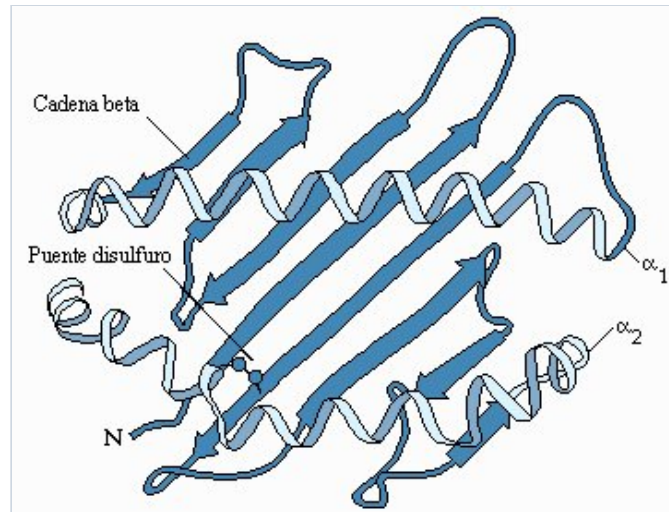


Figura 3a Dominios del HLA-A2 (a) Vista superior de los dominios alfa 1 y alfa 2 del HLA-A2 que revela un surco en el que se unen los antígenos para presentarse a las células T. El surco posee una base compuesta de ocho cadenas β . El puente disulfuro que se muestra conecta la primera cadena β de alfa 2 a la hélice alfa 2 . El extremo amino (N) marca el comienzo del dominio alfa 1 . Se encuentra polimorfismo a lo largo de los bordes de las hélices y de la base. (b) Un cristalograma de la estructura central de la molécula HLA-DR1 de clase II (azul) sobrepuesta a la molécula HLA-A2 de clase I (rojo) muestra la similitud general de sus sitios de unión a péptidos. 3 (c) Un cristalograma de los péptidos unidos a la DR1 cristalina muestra la superficie como es probable que se exhiba a la célula T. La hélice alfa 1 está en la parte superior, el dominio beta 1 en la inferior y el extremo amino terminal abajo a la izquierda. El rojo indica la densidad de electrones de la colección de péptidos endógenos unidos, y el azul indica las fuerzas de van der Waals de superficie de DR1. 3

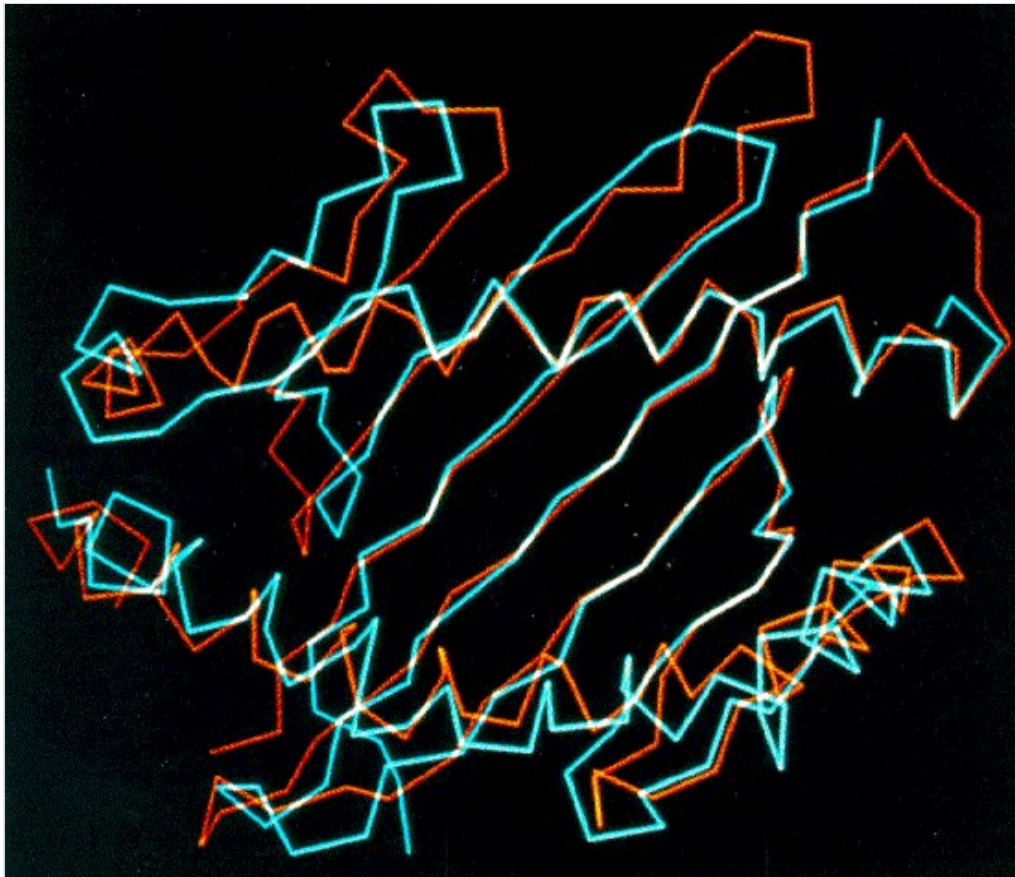


Figura 3b Dominios del HLA-A2 (a) Vista superior de los dominios alfa 1 y alfa 2 del HLA-A2 que revela un surco en el que se unen los antígenos para presentarse a las células T. El surco posee una base compuesta de ocho cadenas β . El puente disulfuro que se muestra conecta la primera cadena β de alfa 2 a la hélice alfa 2 . El extremo amino (N) marca el comienzo del dominio alfa 1 . Se encuentra polimorfismo a lo largo de los bordes de las hélices y de la base. (b) Un cristalograma de la estructura central de la molécula HLA-DR1 de clase II (azul) sobrepuesta a la molécula HLA-A2 de clase I (rojo) muestra la similitud general de sus sitios de unión a péptidos. 3 (c) Un cristalograma de los péptidos unidos a la DR1 cristalina muestra la superficie como es probable que se exhiba a la célula T. La hélice alfa 1 está en la parte superior, el dominio beta 1 en la inferior y el extremo amino terminal abajo a la izquierda. El rojo indica la densidad de electrones de la colección de péptidos endógenos unidos, y el azul indica las fuerzas de van der Waals de superficie de DR1. 3

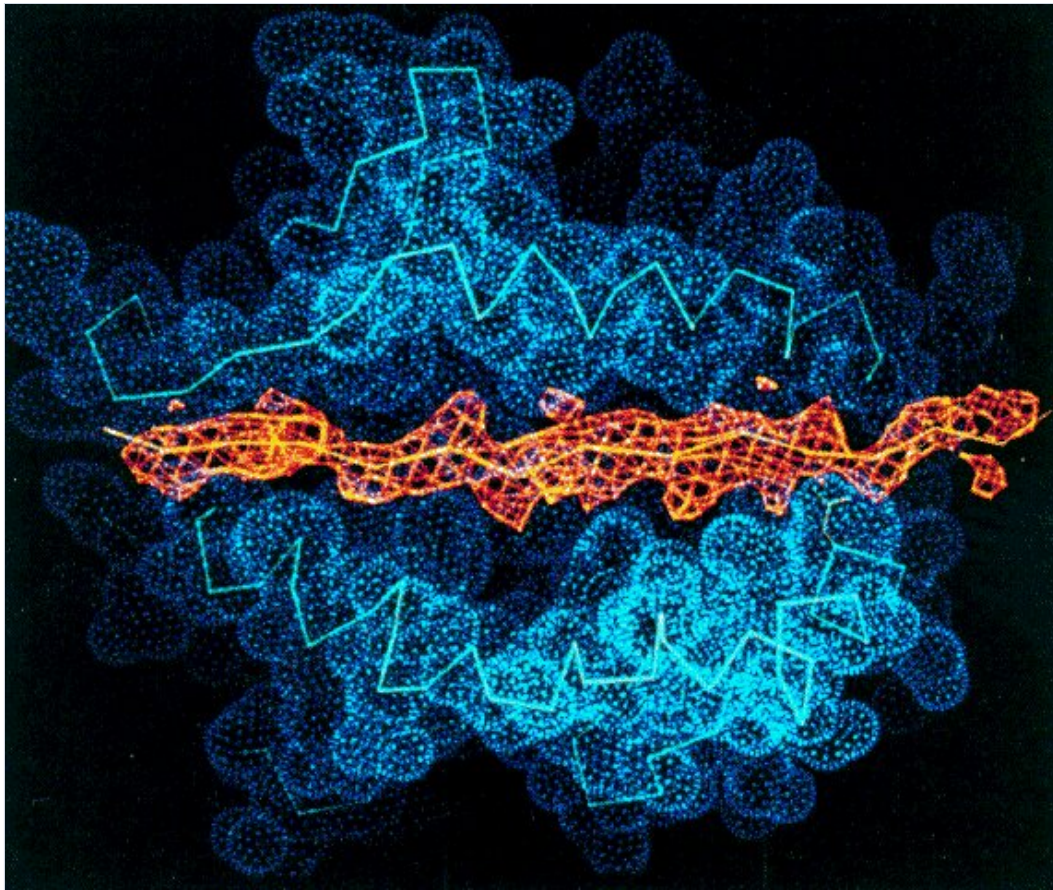


Figura 3c Dominios del HLA-A2 (a) Vista superior de los dominios alfa 1 y alfa 2 del HLA-A2 que revela un surco en el que se unen los antígenos para presentarse a las células T. El surco posee una base compuesta de ocho cadenas β . El puente disulfuro que se muestra conecta la primera cadena β de alfa 2 a la hélice alfa 2 . El extremo amino (N) marca el comienzo del dominio alfa 1 . Se encuentra polimorfismo a lo largo de los bordes de las hélices y de la base. (b) Un cristalograma de la estructura central de la molécula HLA-DR1 de clase II (azul) sobrepuesta a la molécula HLA-A2 de clase I (rojo) muestra la similitud general de sus sitios de unión a péptidos. 3 (c) Un cristalograma de los péptidos unidos a la DR1 cristalina muestra la superficie como es probable que se exhiba a la célula T. La hélice alfa 1 está en la parte superior, el dominio beta 1 en la inferior y el extremo amino terminal abajo a la izquierda. El rojo indica la densidad de electrones de la colección de péptidos endógenos unidos, y el azul indica las fuerzas de van der Waals de superficie de DR1. 3

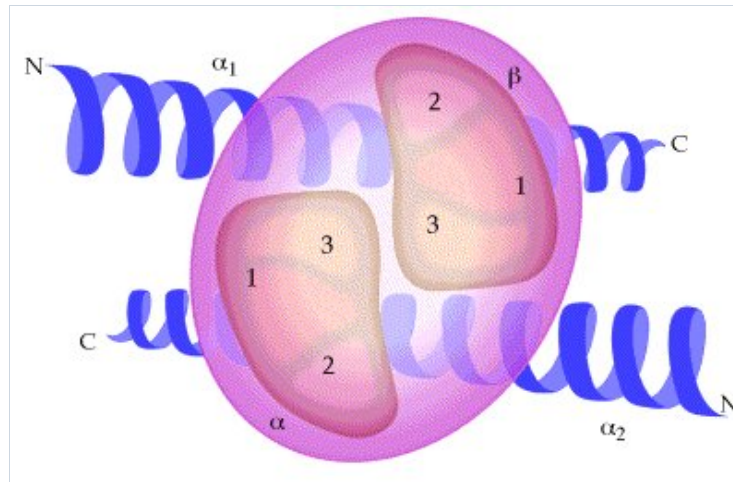


Figura 4 Receptor de la célula T El receptor de la célula T se une en forma diagonal a través de las regiones helicoidales de las moléculas de clase I y II del CPH, cubriendo el péptido unido. Se muestra la huella digital global de las cadenas alfa y beta del receptor de la célula T. Cada cadena tiene tres regiones hipervariables que reconocen las porciones variables del CPH y el péptido unido.

VI TOLERANCIA INMUNOLOGICA Y AUTOINMUNIDAD

DR. DWIGHT R. ROBINSON

Uno de los conceptos centrales de la inmunología lo constituye el concepto de que las reacciones autoinmunes son nocivas para el huésped. Alrededor de 1900, Ehrlich postuló que el sistema inmune adquiere un estado de tolerancia para los antígenos propios; además, propuso que el rompimiento de la tolerancia conduciría a la autodestrucción, estado que describió como horror autotóxico. Cerca de 50 años más tarde, Burnet indicó que las células inmunes autorreactivas son destruidas por los órganos linfoides en las etapas tempranas del desarrollo del individuo, lo que conduce a la tolerancia de los autoantígenos.

Las respuestas inmunológicas a los organismos extraños están estrictamente controladas para minimizar el daño a los tejidos propios. El sistema inmunológico se enfrenta a la enorme tarea de destruir los organismos extraños potencialmente dañinos sin lesionar los tejidos del huésped. La falla del sistema inmunológico para responder en forma adecuada a los organismos extraños puede causar infecciones graves y, por otro lado, las reacciones inmunológicas contra los tejidos del huésped pueden originar enfermedades autoinmunes. El mecanismo por el que el sistema inmunológico controla la especificidad e intensidad de estas reacciones es complejo y no se conoce bien, pero se han hecho importantes adelantos en el conocimiento de la autoinmunidad en los años recientes.

Tolerancia

La tolerancia puede definirse como un estado de no respuesta inmunológica a los antígenos. El reconocimiento antigénico tiene lugar en receptores específicos en las células T y B del sistema inmune. Estos encuentros pueden ocasionar activación o inhibición de los linfocitos, dependiendo de diversas condiciones en el momento del contacto. Puede adquirirse tolerancia ante antígenos extraños, y la autotolerancia es una forma especial que se aplica a los autoantígenos. La tolerancia es una consecuencia de uno de dos efectos sobre las células T y B: (1) deleción clonal, en la que el encuentro con el antígeno causa eliminación o muerte de los linfocitos específicos, o (2) anergia clonal, en la que los linfocitos no son destruidos sino que se vuelven no respondedores ante un antígeno específico.¹⁻³

Burnet propuso la teoría de la selección clonal, la cual establece que en el sistema inmune existen clonas de células inmunes capaces de reaccionar genéticamente con todo inmunógeno potencial; de este modo, la producción de la respuesta inmune es el resultado de la amplificación y proliferación de clonas específicas. Burnet también postuló que la tolerancia puede ocurrir cuando los inmunocitos fetales se exponen y reconocen a un antígeno específico y que este proceso conduce a la deleción de dichas clonas. El apoyo al modelo de la eliminación clonal proviene de experimentos realizados por Billingham y Medawar; sus investigaciones demostraron que la infusión de células linfoides de una cepa murina (cepa B) a ratones recién nacidos de una segunda cepa (cepa A), permitía que la cepa A madura aceptara injertos de piel de los ratones de la cepa B.¹

La tolerancia es inmunológicamente específica; puede inducirse hacia una estructura antigénica específica aunque

se conserve la reactividad inmunológica contra otros antígenos. La tolerancia está mediada tanto por células T como B, por lo que afecta la inmunidad tanto humoral como celular. Los linfocitos inmaduros son más susceptibles a la inducción de tolerancia que los maduros. La tolerancia central se adquiere cuando los linfocitos inmaduros encuentran antígenos en sus órganos generadores, el timo (células T) y la médula ósea (células B). La tolerancia puede ser inducida en linfocitos maduros si éstos encuentran antígenos en tejidos fuera del timo o la médula ósea bajo ciertas condiciones especiales. A esto se le denomina tolerancia periférica. Tres factores generales pueden causar tolerancia periférica:

1. La forma del antígeno y su vía de administración. Los antígenos en dosis altas, administrados por vía oral y administrados en dosis bajas en forma repetida, pueden causar tolerancia. Los antígenos con alta afinidad por sus receptores antigénicos pueden también inducir tolerancia en lugar de activación.
2. El estado de la célula presentadora de antígeno (CPA). Las células presentadoras de antígeno, como los macrófagos, requieren coestimuladores, como la molécula de superficie B7, antes de que puedan activar a la célula T que reconoce al antígeno procesado que es presentado al receptor de la célula T por el antígeno leucocitario humano (HLA) en la superficie de la CPA. La exposición de las células T al antígeno en las CPA que no tienen B7 u otro estimulador puede causar tolerancia. Las células T que encuentran antígenos en las CPA en ausencia de coestimuladores permanecen tolerantes a estos antígenos, incluso si las células T se exponen después a CPA con antígenos en presencia de coestimuladores. Algunas CPA emiten también señales inhibitorias para la activación de la célula T.
3. La presencia de un subtipo de células T denominadas células T supresoras.

Los mecanismos anteriores se aplican a la inducción de tolerancia de células T, pero la tolerancia puede también ser ocasionada por las células B. En vista de que las respuestas inmunológicas, incluyendo la producción de anticuerpos, son dependientes de células T, el principal mecanismo de tolerancia de células B es la ausencia de la célula T cooperadora durante la presentación del antígeno a las células B. Las respuestas humorales o de células B a antígenos no proteicos (principalmente carbohidratos, como los antígenos de los grupos sanguíneos), son independientes de las células T. La tolerancia de las células B a antígenos T independientes puede ser inducida por ciertas formas de antígeno, antígenos en dosis muy altas y antígenos polivalentes.¹⁻³

AUTOTOLERANCIA

La tolerancia del sistema inmunológico a los antígenos propios es indispensable para la salud. La ruptura de la autotolerancia es la base de las enfermedades autoinmunes. En las personas sanas existen antígenos potencialmente inmunogénicos en los tejidos del huésped que son expuestos al sistema inmune, y los tejidos propios no causan respuestas inmunológicas dañinas. La autotolerancia es adquirida, más que heredada, ya que todos los individuos heredan los mismos genes receptores de antígeno.

Durante la maduración de las células T llegan células tronco de la médula ósea hacia el timo, en donde los genes del receptor antigénico se recombinan para formar una variedad casi infinita de receptores antigénicos, algunos de los cuales son específicos para los autoantígenos. En una fase inmadura del desarrollo linfocitario, el encuentro con los antígenos causa tolerancia como resultado de anergia o delección clonal, mientras que en una fase de mayor madurez se produce activación linfocitaria y expansión clonal. Las células T inmaduras del timo y las células B inmaduras de la médula ósea se encuentran con autoantígenos que son procesados y presentados a linfocitos que

tienen receptores específicos para ellos. Los linfocitos que han desarrollado receptores que reconocen autoantígenos son eliminados del repertorio de receptores linfocíticos, y solo los linfocitos que no reconocen autoantígenos pueden dirigirse hacia los órganos linfoides periféricos. Por lo tanto, las clonas de linfocitos que reconocen autoantígenos son eliminadas (delección clonal) o inactivadas (anergia clonal) en un proceso general denominado selección negativa.⁴

Las señales bioquímicas que determinan si las células sufren delección o anergia se desconocen. Este proceso no es totalmente eficaz; algunas clonas autorreactivas escapan hacia los órganos linfoides periféricos, en donde pueden ser inactivadas por mecanismos que inducen tolerancia periférica (ver antes). La base más importante para la tolerancia a los antígenos proteicos es la tolerancia por parte de células T, debido a que la delección o anergia de células T es insuficiente para prevenir la inmunidad celular y la activación de células B.¹⁻⁴

Además, no se sabe porqué y cómo, las células T dirigidas contra los autoantígenos son seleccionadas en forma negativa, ni se sabe cómo otras células T que no son autorreactivas son seleccionadas en forma positiva y dejan el timo para poblar los órganos linfoides. Tampoco está clara la manera como se mantiene la autotolerancia al madurar la persona, ya que el timo parece atrofiarse en los adultos. Para las células T autorreactivas que escapan a la delección o inactivación en el timo, la tolerancia puede ser inducida en los órganos linfoides periféricos, por mecanismos que parecen ser semejantes a los de la inducción de tolerancia periférica a antígenos extraños (ver antes). Se ha postulado que la presentación de antígenos por CPA deficientes en coestimuladores es un mecanismo importante de tolerancia periférica. La presencia de inflamación puede inducir reacciones autoinmunes al activar CPA, ya que la activación puede inducir moléculas coestimuladoras.

La presencia de células T inhibitoras puede también mantener la tolerancia periférica. Por ejemplo, el subtipo de célula T_{H1} media las reacciones de hipersensibilidad tardía, pero la actividad de estas células puede ser inhibida por el subtipo T_{H2} . Es posible que otras células T supresoras puedan también suprimir la autorreactividad inmunológica.¹

Durante la maduración las células B pasan a través de un estado en el que expresan IgM, su primer receptor antigénico. Si la célula B se encuentra con autoantígenos en la médula ósea que reaccionan con sus receptores IgM en esta fase, sufre delección o anergia clonal. Las células B inmaduras que no se encuentran con antígenos específicos continúan madurando a una fase más tardía en la que expresan receptores antigénicos tanto IgM como IgD. A continuación entran a los tejidos linfoides periféricos, en donde la exposición a antígenos causa su activación. Como en el caso de las células T, el grado de maduración de las células B determina si al encontrarse con el antígeno sufren anergia, delección o activación clonal. Las células B más maduras localizadas en los órganos linfoides periféricos han sido seleccionadas de las autorreactivas, y por lo general se activan al exponerse a antígenos en presencia de células T.¹⁻³

Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes afectan a uno a dos por ciento de la población, y se presentan en forma de trastornos muy diversos [ver tabla 1]. Sin embargo, es importante distinguir entre los fenómenos autoinmunes y las enfermedades autoinmunes.

Tabla 1 Enfermedades autoinmunes

Enfermedades órgano específicas	
Enfermedad	Objetivo de los anticuerpos
Miastenia gravis	Receptores de acetilcolina
Enfermedad de Graves	Receptor de hormona estimulante de tiroides
Tiroiditis	Tiroides
Diabetes insulino-resistente con acantosis nigricans	Receptores de insulina
Diabetes insulino-resistente con ataxia telangiectasia	Receptores de insulina
Rinitis alérgica, asma y alteraciones autoinmunes	Receptores α_2 -adrenérgicos
Diabetes juvenil insulino dependiente	Células de los islotes pancreáticos, insulina
Anemia perniciosa	Células parietales gástricas, sitio de unión de la vitamina B ₁₂ al factor intrínseco
Enfermedad de Addison	Células suprarrenales
Hipoparatiroidismo idiopático	Células paratiroides
Infertilidad espontánea	Esperma
Insuficiencia ovárica prematura	Células intersticiales, células del cuerpo amarillo
Pénfigo	Sustancia intercelular de piel y mucosas
Pénfigo buloso	Membrana basal de piel y mucosas
Cirrosis biliar primaria	Mitocondrias
Anemia hemolítica autoinmune	Eritrocitos
Púrpura trombocitopénica idiopática	Plaquetas
Neutropenia idiopática	Neutrófilos
Vitiligo	Melanocitos
Otoesclerosis y enfermedad de Menière	Colágena tipo II
Hepatitis crónica activa	Núcleo de hepatocitos
Enfermedades sistémicas (no órgano específicas)	
Enfermedad	Objetivo de los anticuerpos
Síndrome de Goodpasture	Membranas basales
Artritis reumatoide	Gamaglobulinas, antígenos relacionados con el virus de Epstein Barr, colágena tipos II y III
Síndrome de Sjögren	Gamaglobulinas, SSA (Ro), SS-B(La)

Lupus eritematoso sistémico	Núcleos, ADN de doble cadena, ADN de cadena única, Sm, ribonucleoproteínas, linfocitos, eritrocitos, neuronas gamaglobulinas
Esclerodermia	Núcleo, Scl-70, SS-A(Ro), SS-B(La), centrómero
Polimiositis	Núcleo, Jo-1 PL-7, histidil-ARNt sintetasa, treonil-ARNt sintetasa, PM-1, Mi-2
Fiebre reumática	Miocardio, válvulas cardíacas, plexos coroides

Los fenómenos autoinmunes pueden desarrollarse en diversas enfermedades aunque tengan poco que ver con la patogenia de la enfermedad. Las enfermedades que causan lesión o muerte de los tejidos (v.gr., infarto del miocardio) pueden ocasionar la liberación de antígenos tisulares inmunogénicos que habían estado secuestrados y escondidos del sistema inmune. La respuesta inmune, incluyendo los anticuerpos producidos, es incidental y tiene poco que ver con la patología miocárdica causada por una oclusión coronaria.

En las enfermedades autoinmunes la autoinmunidad es un elemento importante en la patogenia de la enfermedad. Las enfermedades autoinmunes son causadas por ruptura de la tolerancia inmunológica a los autoantígenos. La pérdida de la autotolerancia puede deberse a uno o más de varios mecanismos, incluyendo la ausencia de eliminación de las clonas autorreactivas, la activación de las células anérgicas autorreactivas o la liberación de autoantígenos secuestrados que normalmente son inaccesibles al sistema inmunológico. Es claro que múltiples factores contribuyen al desarrollo de las enfermedades autoinmunes, incluyendo la constitución genética del huésped y la infección con ciertos microorganismos. Debido a la diversidad de mecanismos y factores del huésped que participan en las enfermedades autoinmunes, se piensa que son un gran número de padecimientos los que ocurren debido a la autoinmunidad [*ver tabla 1*].

Las enfermedad autoinmune se clasifican como órgano específicas o sistémicas (i.e., no órgano específicas) con base en la localización principal del daño. Sin embargo, estas dos categorías, representan dos extremos; algunas enfermedades órgano específicas pueden afectar más de un órgano o producir efectos sistémicos, y algunas enfermedades sistémicas pueden dañar más un órgano que a otros. Por ejemplo, los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, que se caracteriza por una reacción inflamatoria en la tiroides y por anticuerpos antitiroglobulina, también producen anticuerpos contra antígenos no tiroideos, como los presentes en las células gástricas parietales. Sin embargo, estos anticuerpos no suelen causar manifestaciones relacionadas con la mucosa gástrica, como anemia perniciosa. No obstante, la mayor parte de las enfermedades órgano específicas afectan solamente uno o unos cuantos órganos.

PATOGENIA DE LA LESION TISULAR

Tres mecanismos son los principales responsables de la inflamación y daño tisular en las enfermedades autoinmunes: lisis celular y liberación de moduladores inflamatorios estimulados por autoanticuerpos, enfermedad por complejos inmunes, e inmunidad modulada por células.

En el primer mecanismo, los autoanticuerpos circulantes reaccionan con antígenos modificados o no modificados

sobre las superficies celulares. A continuación, los anticuerpos unidos estimulan la liberación de moduladores de la inflamación, activan la vía del complemento o activan células citotóxicas del sistema inmune que poseen receptores para la porción Fc de la IgG, como los macrófagos y una subpoblación de linfocitos granulares grandes conocidos como células K. Los últimos dos procesos provocan lisis celular.

En el segundo mecanismo, se forman complejos entre autoanticuerpos y antígenos en la circulación o en los líquidos intracelulares. Estos complejos inmunes se depositan después en varios tejidos, incluyendo glomérulos, articulaciones y vasos sanguíneos; en forma subsecuente fijan complemento y causan inflamación y daño tisular. El sitio del depósito se determina por las propiedades físicas del complejo inmune, como el tamaño y la carga.

En el tercer mecanismo, las células T sensibilizadas dañan a las células directamente o liberan linfocinas que amplifican la respuesta inflamatoria (v.gr., al aumentar la llegada de otras células inflamatorias). Aunque la lesión tisular causada por mecanismos modulados por células puede ser importante en las enfermedades autoinmunes, su papel no se ha esclarecido hasta la fecha.^{1,2}

Mecanismos de autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes son causadas por alteraciones en la función de los linfocitos. Las alteraciones en la función de las células T pueden causar enfermedades a través de inmunidad mediada por células, y la actividad de las células T cooperadoras en la producción de anticuerpos puede contribuir a la formación de autoanticuerpos. El papel central de las células T cooperadoras en la enfermedad autoinmune se demuestra por la asociación que tienen muchas de estas enfermedades con ciertas moléculas de HLA, ya que el reconocimiento de los antígenos procesados presentados por las moléculas de HLA es crítico para la activación de los linfocitos T cooperadores. La falla de uno o más pasos para mantener la tolerancia puede causar autoinmunidad.

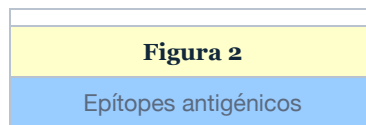
FALLA DE LA TOLERANCIA CENTRAL

El proceso de selección negativa de las células T autorreactivas en el timo es el principal mecanismo de la autotolerancia, y la falla de esta selección negativa puede permitir que sobrevivan células T autorreactivas. Sin embargo, existen pocas evidencias directas de que este mecanismo sea responsable de la enfermedad humana autoinmune.

FALLA DE LA TOLERANCIA PERIFÉRICA

Un mecanismo de tolerancia periférica consiste en la presentación de un autoantígeno por una CPA que no tenga coestimuladores, como B7. En ciertas condiciones (v.gr., inflamación), las CPA pueden activarse para expresar coestimuladores, proporcionando así las condiciones necesarias para activar las células T específicas para autoantígenos. En un estudio, la interacción entre las moléculas accesorias B7 y CD28 fue bloqueada en ratones Nueva Zelanda por medio de la administración de una proteína de fusión que contenía el dominio extracelular CD28 unido a la porción Fc de la IgG. El bloqueo de esta interacción alivió la enfermedad autoinmune en estos ratones, que sirven como modelos del lupus eritematoso sistémico (LES) humano.⁵ En otro estudio, el tratamiento de los ratones con anticuerpos contra una proteína de 39 kd, la gp39, que es una molécula accesoria en las células T CD4+, evitó el desarrollo de artritis inducida por colágena tipo II.⁶ También se ha demostrado que la sobreproducción de la interleucina-2 (IL-2) impide la tolerancia en células T autorreactivas.

Otro mecanismo que se ha sugerido para superar la tolerancia periférica es la presencia de un antígeno con múltiples determinantes que contenga un epítipo que parece un autoantígeno y otro que es extraño. Por ejemplo, un antígeno multivalente puede tener un epítipo reconocido por una célula B. Debido a que las células B pueden ser también CPA, el mismo epítipo antigénico u otro diferente puede ser procesado por la célula B y presentado en la molécula HLA sobre la superficie celular. Cuando el epítipo presentado proviene de un autoantígeno, la célula T cooperadora lo reconoce como propio, y no proporciona la ayuda necesaria para la generación de clonas reactivas que proliferen en células B productoras de anticuerpos [ver figura 2]. Por otro lado, si el antígeno multideterminante contiene un epítipo propio y uno extraño, la célula B puede reconocer el epítipo propio y no reaccionar. Si el epítipo extraño es procesado y presentado a las células T cooperadoras, las células reconocerán el antígeno como extraño y estimularán a las células B para que maduren en una célula que produzca anticuerpos contra el autoepítipo. Esta hipótesis propone que las células B con receptores para antígenos propios pueden no reaccionar por tolerancia de las células T cooperadoras. Sin embargo, la misma célula B puede estimularse para producir anticuerpos si el antígeno contiene también un epítipo antigénico extraño que sea presentado por las células B y reconocido por otras células T cooperadoras específicas para ese epítipo extraño. Aunque no existen evidencias directas de que este mecanismo cause enfermedades autoinmunes, constituye una posible explicación para la hipótesis denominada mimetismo molecular.^{1,2}



MIMETISMO MOLECULAR

Los antígenos extraños y los autoantígenos que comparten epítopes antigénicos similares o idénticos proporcionan la base para la hipótesis del mimetismo molecular. Existen varios ejemplos de bacterias y virus que contienen proteínas con secuencias cortas de aminoácidos que son idénticas a secuencias de aminoácidos en las proteínas del huésped. Se ha propuesto que estas secuencias de aminoácidos estructuralmente idénticas permiten que el organismo invasor induzca reacciones autoinmunes en el huésped. El huésped en cuestión debiera ser tolerante al epítipo del microorganismo que es idéntico a un epítipo propio. Muchos investigadores han propuesto que esta similitud causa autoinmunidad. Un posible mecanismo para la autoinmunidad basada en el mimetismo molecular es la presencia de antígenos complejos o multivalentes que presentan autoepítopes del huésped como si fueran epítopes extraños [ver figura 2]. Otra posibilidad es que las diferencias en los aminoácidos adyacentes a la secuencia idéntica de aminoácido sea considerada por el sistema inmunológico como semejante pero no idéntica (suficientemente parecida como para causar anticuerpos que tengan reacción cruzada con los epítopes, pero lo bastante diferente para que los autoepítopes evadan la tolerancia).

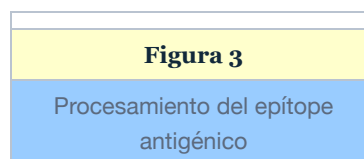
Se ha propuesto un ejemplo de mimetismo molecular en el síndrome de Reiter. Este consiste en uretritis o balanitis, artritis inflamatoria, conjuntivitis y/o dermatitis secundarias a la infección por enterobacterias patógenas (v.gr., organismos *Shigella*) o micoplasmas de adquisición venérea. El síndrome suele ocurrir en personas que portan el antígeno HLA-B27 del complejo principal de histocompatibilidad (CPH). Las cepas artritogénicas de *Shigella* contienen un plásmido de 2 Md (megadalton) que tiene una secuencia corta de aminoácidos idéntica a la secuencia de la región hipervariable del HLA-B27. Se ha sugerido que las infecciones

por *Shigella* en personas con el antígeno HLA-B27 causan síndrome de Reiter al inducir una reacción autoinmune con base en el mimetismo molecular entre estos epítopes, lo que causa reacciones autoinmunes contra las moléculas HLA-B27 del huésped.⁷ También la fiebre reumática representa una forma de mimetismo molecular. En este caso, la enfermedad reumática cardíaca puede ser causada por anticuerpos antistreptococos que tienen reacción cruzada con antígenos miocárdicos.¹

ACTIVACION POLICLONAL DE LINFOCITOS

Los linfocitos pueden ser activados por estímulos diferentes a los de los antígenos que se unen a sus receptores antígenicos. Las células B anérgicas autorreactivas pueden proliferar en respuesta a la endotoxina bacteriana, también llamada lipopolisacárido. De esta manera, ciertas infecciones bacterianas pueden estimular reacciones autoinmunes; sin embargo, no se ha demostrado que ninguna enfermedad humana conocida sea causada por este mecanismo.¹

Los superantígenos bacterianos son una clase de activadores policlones que actúan sobre ciertas células T al unirse a las regiones variables de las cadenas β (regiones V β) del receptor de antígeno de la célula T, en lugar de unirse al surco fijador de antígeno constituido por las cadenas α y β de los receptores [ver figura 3]. Cada familia de receptores de células T que contienen V β incluye a receptores para muchos antígenos que se unen en forma convencional dentro del surco fijador de antígenos entre las cadenas α y β , debido a que la especificidad del receptor del antígeno está determinada por la recombinación de cada región V β con diferentes regiones D (diversidad) y J (de unión) y con las mismas cadenas α . Por lo tanto, la activación de todas las células T dentro de una familia de receptores T que contienen V β , como el V β 7+, activa células con un gran número de especificidades antígenicas, algunas de las cuales pueden ser autoantígenos. Por lo menos algunas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad mediada por enterotoxina, como el síndrome de choque tóxico, pueden ser originadas por este mecanismo.¹



Las enterotoxinas se unen a las moléculas clase II del CPH en las CPA. Las células T con una cierta región V β reconocen al complejo superantígeno sobre la CPA, se unen a él y se activan. Las evidencias sugieren que algunas enfermedades autoinmunes pueden ser secundarias a la estimulación del superantígeno en las células T. En un estudio, los pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), una enfermedad en la que existe destrucción autoinmune de los islotes pancreáticos mediada por células T, tuvieron evidencia de un infiltrado de células T CD4+ rico en receptores celulares T de la familia V β 7 en el islote pancreático, lo que sugiere que el superantígeno participa en la patogenia de la destrucción de los islotes en la DMID.⁸ La participación del superantígeno implica a su vez a bacterias o virus, ya que los superantígenos suelen asociarse con microorganismos.⁹

REGULACION DEFICIENTE POR CELULAS T

Se ha postulado que el desequilibrio en las subpoblaciones de linfocitos puede ser el responsable de la autoinmunidad, aunque no existen evidencias directas de este mecanismo en alguna enfermedad autoinmune humana. Este desequilibrio puede incluir mayor actividad de células T supresoras o una alteración entre los subtipos T_{H1} y T_{H2} de las células T cooperadoras.

La exposición de los antígenos proteicos a las células linfoides en el intestino puede inducir tolerancia periférica que parece evitar las respuestas sistémicas inmunes a las proteínas de la dieta. La tolerancia por vía oral es inducida por lo menos por dos mecanismos. Uno es la supresión inmunológica por células T CD8+ específicas. Un segundo mecanismo es la supresión inmunológica por células T CD4+ del subtipo T_{H2} , que secretan IL-4, IL-10 y factor de transformación del crecimiento- β (FTC- β). La tolerancia oral puede relacionarse con la capacidad de las células linfoides derivadas del intestino para inducir, ante la exposición al antígeno, un subtipo principal de células T CD4+ que secretan ciertas citocinas, incluyendo IL-4 y FTC- β , que suprimen a las células T_{H1} . Un estudio mostró que la tolerancia oral a la proteína básica de mielina suprime la encefalomiелitis experimental autoinmune, un modelo animal que equivale a la esclerosis múltiple en humanos.¹⁰ Los resultados de estos estudios preliminares de tolerancia inducida por vía oral han sugerido que puede ser benéfico aplicar este mecanismo en la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide.^{1,40}

DEFECTOS EN LAS VIAS DE APOPTOSIS

La apoptosis, o muerte celular programada, es indispensable para la delección de linfocitos autorreactivos. El proceso se inicia por una de varias interacciones ligando-receptor y continúa por la activación de endonucleasas como consecuencia de la generación de mensajeros intracelulares. La apoptosis también puede iniciarse por la ausencia de factores de crecimiento como la IL-2.

Es posible que el sistema Fas-Fas ligando sea importante en la enfermedad autoinmune. (Fas es una proteína de la superficie celular que media la apoptosis, mientras que el ligando Fas es una proteína de membrana tipo II relacionada con el factor de necrosis tumoral que se fija a Fas.) Las lesiones genéticas que causan alteraciones y disfunción de Fas o del ligando Fas se asocian con enfermedad autoinmune murina. En uno de estos modelos animales (la cepa MRL que porta en gen *lpr* [de linfoproliferación]) se acumulan gran número de linfocitos en los órganos linfoides como resultado de una apoptosis defectuosa relacionada con una proteína Fas anormal. Este dato puede ser importante en el lupus humano, ya que se ha visto que los pacientes con LES tienen mayor producción de una forma soluble de molécula Fas causada por la delección de la porción transmembrana de la molécula. La proteína Fas circulante puede inhibir la interacción Fas-Fas ligando necesaria para la apoptosis normal y puede permitir la persistencia de células autorreactivas. Las lesiones en el sistema Fas y en otros sistemas requeridos para la apoptosis normal pueden contribuir a la patogenia de otras enfermedades autoinmunes. Varios medicamentos inmunosupresores y citotóxicos actúan a través de la inducción de apoptosis. La investigación relacionada con el sistema Fas-Fas ligando puede permitir el desarrollo de agentes que induzca una apoptosis más específica que la inducida por los agentes actuales.^{11,12}

Susceptibilidad del huésped a las enfermedades autoinmunes

Los clínicos han observado desde hace mucho tiempo que los factores hereditarios parecen contribuir a la incidencia de las enfermedades autoinmunes. Varios estudios han demostrado una alta tasa de concordancia en gemelos monocigotos comparada con gemelos dicigotos. Sin embargo, la concordancia de varias enfermedades

autoinmunes, incluyendo la DMID, el LES y la artritis reumatoide, es cercana al 15 a 30 por ciento en la mayoría de los estudios. Por lo tanto, los factores genéticos son importantes en la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes, pero incluso las personas con genomas idénticos difieren en su susceptibilidad. La pregunta entonces es, ¿qué factores diferentes a los controlados por la genética pueden ser responsables de estos trastornos? Los factores ambientales podrían ser importantes, incluyendo a ciertas infecciones, pero también se ha sugerido que elementos estocásticos, no genéticos, relacionados con la maduración de los linfocitos, pueden influir en la susceptibilidad a la enfermedad. Por ejemplo, la recombinación de los segmentos genéticos para los receptores de las células T y B no se encuentra bajo control genético, sino que ocurre en forma aleatoria. Sin embargo, el reconocimiento antigénico por las células T requiere del sistema HLA, que está definido genéticamente.¹³

PAPEL DE LOS ANTIGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS

Se han definido muchas asociaciones entre las enfermedades autoinmunes y los antígenos del HLA. Estas varían desde asociaciones leves, con riesgos relativos de 1 o 2, hasta la asociación más estrecha, la de la espondilitis anquilosante con el HLA-B27, que confiere un riesgo relativo de 90 a 100 [*ver tabla 2*]. La interpretación de estas asociaciones sigue siendo difícil, y se han propuesto muchas explicaciones. Una posible explicación para la asociación de una enfermedad con un antígeno HLA es que el antígeno HLA puede ser más eficaz que otros para apoyar el reconocimiento de las células T de un autoantígeno. Otra posibilidad es que ciertos antígenos HLA sean menos eficaces que otros para apoyar la respuesta inmunológica contra un agente infeccioso, que puede iniciar la enfermedad autoinmune. Además, se ha postulado que un agente infeccioso puede utilizar un cierto antígeno HLA en la superficie de las células como un receptor para entrar a la célula, en la misma manera que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) utiliza a la molécula CD4 para la invasión celular.^{1,2,14}

Tabla 2 Enfermedades inmunológicas asociadas con antígenos HLA

<i>Enfermedad</i>	<i>Alelo HLA</i>	<i>Riesgo relativo*</i>
Artritis reumatoide	DR4	6
Diabetes mellitus insulino dependiente	DR3	5
	DR4	6-7
	DR3/DR4	20
	DR3,DQw8/DQw2	30
	DR2	0
Pénfigo vulgar	DR4	24
Hepatitis activa crónica	DR3	14
Síndrome de Sjögren	DR3	10
Enfermedad celiaca	DR3	12
Espondilitis anquilosante	B27	90

* Posibilidad de que personas con uno o más alelos HLA desarrollen una enfermedad, comparado con personas que no tienen estos alelos.

Algunas asociaciones entre los antígenos HLA y las enfermedades autoinmunes representan asociaciones estrechas entre otros antígenos HLA que se encuentran en desequilibrio de unión; esto es, dos alelos HLA están lo bastante cerca uno de otro en el cromosoma para heredarse juntos. Un ejemplo sucede en la DMID, que se asocia tanto con DR3 como con DR4. Sin embargo, la DMID se asocia en forma más estrecha con un alelo DQ, el DQ3.2, que se encuentra en desequilibrio de unión con DR3 y DR4. Aún más, cada antígeno HLA definido serológicamente, como el DR4, es una familia de alelos estructuralmente semejantes, aunque no idénticos. El análisis molecular de estos alelos ha revelado algunos requerimientos estructurales para las asociaciones con enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, en por lo menos un grupo poblacional, las cadenas β del DQ asociado a la DMID tienen uno de tres aminoácidos (alanina, valina o serina) cerca del sitio de ruptura de unión del péptido en la posición 57 del alelo, mientras que los alelos de las cadenas β del DQ que no se asocian con DMID tienen ácido aspártico en esa posición. Estas observaciones sugieren que la susceptibilidad a la DMID está determinada, en parte, por la estructura de la región de unión al péptido de la molécula DQ que determina la capacidad del alelo DQ para presentar ciertos antígenos a las células T.

Otro ejemplo de requerimientos estructurales discretos de las moléculas de clase II del HLA para la susceptibilidad a la enfermedad es la asociación de la artritis reumatoide con el antígeno DR4. Se ha determinado por análisis estructural de las moléculas individuales DR4 que ciertas secuencias de aminoácidos (en la región VB cerca de los sitios de combinación con el antígeno y las regiones de contacto con células T de estas moléculas) se asocian con la artritis reumatoide, mientras que otras secuencias no tienen esta asociación. Además, la asociación entre artritis reumatoide y DR1 en otras poblaciones se basa en una semejanza estructural de los aminoácidos entre el DR1 y el DR4.¹³

Es posible que el sistema HLA en sí pueda no ser responsable de la susceptibilidad genética a una enfermedad autoinmune y que otros genes que se encuentran en desequilibrio de unión con los genes HLA sean los responsables. Sin embargo, es probable que las moléculas HLA per se sean las directamente responsables en vista de su función para dirigir las respuestas inmunológicas. Las principales evidencias al respecto provienen de los trabajos de Taurog y colaboradores. Estos investigadores han mostrado que líneas transgénicas de ratas que expresan el HLA-B27 humano en forma espontánea desarrollan lesiones inflamatorias semejantes a las del síndrome de Reiter humano que, como la espondilitis anquilosante, se asocia en forma estrecha con el HLA-B27.^{15,16}

Es claro, a partir de los análisis genéticos de las enfermedades autoinmunes murinas, que varios genes participan en la patogenia de una sola enfermedad.² Las enfermedades autoinmunes humanas tienen la misma complejidad, y es posible que varios rasgos genéticos sean responsables de la susceptibilidad del huésped. Las infecciones con agentes virales o bacterianos parecen iniciar por lo menos algunas enfermedades autoinmunes, pero no se encuentran estos microorganismos en los tejidos lesionados en las etapas subsiguientes de la enfermedad. Existen varios mecanismos posibles por los que las infecciones pueden desencadenar autoinmunidad (ver antes). Por ejemplo, las infecciones pueden activar la detección inmune de células autorreactivas a través de la expresión de coestimuladores, como el B7, sobre las CPA o a través de la activación de la producción de citocinas. Las infecciones pueden exponer al sistema inmune a autoantígenos previamente secuestrados, a los cuales el sistema inmunológico no tiene tolerancia. La lesión tisular puede crear también neoantígenos que inciten reacciones inmunológicas. La exposición hormonal puede modificar la autoinmunidad, según indica la dependencia genética de muchas enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, alrededor del 90 por ciento de los casos de LES ocurren en mujeres, mientras que un porcentaje semejante de casos de espondilitis anquilosante se presentan en varones. No son claros los motivos para este sesgo en función del sexo en las enfermedades autoinmunes.^{1,2}

PAPEL DE LOS AUTOANTICUERPOS

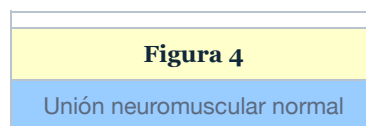
Con frecuencia existen autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunes, pero puede ser difícil establecer que estos anticuerpos contribuyen en forma significativa a la patogenia de las enfermedades autoinmunes. Los autoanticuerpos que contribuyen con más probabilidad en la patogenia son los dirigidos contra antígenos de la superficie celular. Los autoanticuerpos dirigidos contra antígenos extracelulares pueden ser o no patogénicos. Por lo general se acepta que los anticuerpos no pueden reaccionar con antígenos en localizaciones intracelulares, pero las reacciones de los anticuerpos con antígenos intracelulares pueden contribuir a la enfermedad en ciertas circunstancias. Es posible que los antígenos intracelulares causen reacciones patógenas con autoanticuerpos si los antígenos son liberados y pueden fijarse a la superficie celular o a localizaciones extracelulares, o si los antígenos son traslocados a áreas accesibles de la superficie celular, ya sea que sean específicos o tengan reacción cruzada. Algunos ejemplos de enfermedades autoinmunes ilustran estos principios (ver adelante).¹⁷

Autoanticuerpos contra moléculas de la superficie celular

El pénfigo es una enfermedad cutánea bulosa relacionada con acantolisis, o pérdida de la adhesión de las células epidérmicas y que se asocia con anticuerpos contra los desmosomas (moléculas de la superficie celular epidérmica que participan en la adhesión intercelular). Varias líneas de evidencia apoyan el papel patológico de estos autoanticuerpos en el pénfigo. Primero, es lógico suponer que la menor función de adhesión de los desmosomas

epidérmicos puede causar acantolisis. Segundo, existen anticuerpos antidesmosomas en forma constante en los pacientes con pénfigo (y los niveles de anticuerpos correlacionan con la actividad de la enfermedad) y la eliminación de los anticuerpos séricos por plasmaféresis causa mejoría de los síntomas. Tercero, la transferencia pasiva de suero de pacientes con pénfigo vulgar causa lesiones semejantes en ratones. Cuatro, los recién nacidos de madres con pénfigo tienen una enfermedad transitoria causada por la transmisión transplacentaria de los anticuerpos maternos.¹⁷

Casi todos los pacientes con miastenia gravis tienen autoanticuerpos contra receptores de acetilcolina (RAC) en el músculo esquelético [ver figura 4]. Sin embargo, el grado de bloqueo neuromuscular observado en esta enfermedad no siempre es paralelo a los niveles de anticuerpos anti-RAC. La inyección de anticuerpos contra RAC puede inducir debilidad miasténica en animales de experimentación. Los anticuerpos anti-RAC en los pacientes con miastenia gravis causan destrucción del RAC, pero rara vez bloquean el sitio de fijación de la acetilcolina. Los anticuerpos son policlonales y reaccionan con varios idiotipos en el RAC, así como con porciones no-RAC de la unión neuromuscular. No existe una buena correlación entre la severidad de la enfermedad y los niveles de anticuerpos anti-RAC; sin embargo, la respuesta de la enfermedad a la plasmaféresis sugiere que algunos, pero no todos, los anticuerpos, pueden ser responsables de la enfermedad.^{17,18}



Los anticuerpos contra varios receptores hormonales pueden ocasionar endocrinopatías. Los niveles altos de anticuerpos contra el receptor periférico de insulina se asocian con DMID, quizá como resultado de la degradación de los receptores por mecanismos autoinmunes. En forma paradójica, los niveles bajos de anticuerpos pueden estimular al receptor de insulina al reproducir el efecto de la insulina, ocasionando hipoglucemia.

La enfermedad autoinmune de la tiroides se asocia con anticuerpos dirigidos contra tres antígenos: peroxidasa tiroidea microsomal, tiroglobulina y receptor tiroideo de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Los anticuerpos contra el receptor de TSH pueden tener la misma acción de esta hormona, ocasionando enfermedad de Graves. Otra enfermedad autoinmune de la tiroides, la tiroiditis de Hashimoto, se asocia con anticuerpos contra el receptor de TSH, pero su papel patogénico en esta enfermedad no es claro. Es menos frecuente que los anticuerpos contra el receptor de TSH puedan bloquear la acción de la TSH y causar hipotiroidismo. No se ha establecido el papel patogénico de las otras dos clases de autoanticuerpos antitiroideos.¹⁷

Autoanticuerpos contra moléculas extracelulares

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF) consiste en trombosis recurrente, pérdidas fetales y trombocitopenia asociadas con anticuerpos contra cardiolipina u otros fosfolípidos de carga negativa, y alteraciones de ciertas pruebas de coagulación, conocidas como anticoagulante lúpico. El SAF puede ser primario, en ausencia de una enfermedad asociada, o secundario, casi siempre asociado a LES o sus variantes. No es claro si el anticuerpo antifosfolípido induce las trombosis en forma directa, aunque la asociación de estos anticuerpos con el SAF es muy estrecha. Los anticuerpos no se unen a los fosfolípidos aislados, sino a un complejo de fosfolípidos y un cofactor del plasma, la β_2 -glicoproteína I. El anticoagulante lúpico se refiere a la capacidad de los anticuerpos

antifosfolípidos para interferir con varias pruebas de la coagulación in vitro, pero in vivo estos anticuerpos promueven la trombosis, en lugar de inhibirla. Otros autoanticuerpos contra las moléculas extracelulares incluyen anticuerpos anti-insulina que pueden ser espontáneos o secundarios a la administración de insulina, así como anticuerpos contra la colágena tipo II que se asocian con la artritis reumatoide humana y la policondritis. Los anticuerpos contra colágena tipo II son casi siempre secundarios al daño en el cartílago, pero pueden contribuir a la inflamación en el cartílago de articulaciones y otras estructuras.

Autoanticuerpos contra moléculas intracelulares

Aunque los autoanticuerpos contra antígenos intracelulares se asocian mucho con enfermedades, suele ser difícil determinar si estos anticuerpos contribuyen a la patogenia de la enfermedad. La cirrosis biliar primaria (CBP) se asocia con forma estrecha con la presencia de anticuerpos antimitocondriales, y estos anticuerpos son muy específicos para la enfermedad. A pesar de la amplia distribución de las mitocondrias, la patología en la CBP se limita en forma casi exclusiva a los conductos biliares intrahepáticos. Los anticuerpos antimitocondriales se dirigen contra un epítipo en el complejo multienzimático piruvato deshidrogenasa. A pesar de la especificidad de estos anticuerpos para la CBP, parece muy poco probable que estos anticuerpos puedan causar la CBP, por la inaccesibilidad del antígeno al anticuerpo circulante.

Otro ejemplo de asociación muy específica de autoanticuerpos con significado patogénico dudoso es el de la presencia de anticuerpos anti-aminoacil-ARNt sintetasa en la polimiositis. Estas enzimas están presentes en el ARN citoplásmico y son muy importantes para la síntesis proteica. Los niveles de anticuerpos contra sintetasa de ARNt correlacionan con la actividad de la enfermedad, pero la plasmaféresis es ineficaz. Existen autoanticuerpos contra varios componentes nucleares en diversas enfermedades autoinmunes reumatológicas, incluyendo el LES, la esclerodermia y el síndrome de Sjögren. Estos anticuerpos están dirigidos hacia ribonucleoproteínas nucleares pequeñas que participan en la separación del ARN mensajero, los componentes nucleares del centrómero y otras proteínas nucleares. Ninguno de estos anticuerpos han demostrado tener un papel definido en la patogenia de las enfermedades asociadas.¹⁷

Los autoanticuerpos pueden reaccionar con proteínas intracelulares que también aparecen en las superficies celulares o en localizaciones extracelulares. Ocurren anticuerpos contra las proteínas ribosomales P en el LES, sobre todo en pacientes con depresión o psicosis. Es interesante que estos anticuerpos reaccionan también con una proteína en la superficie celular que es semejante en tamaño al antígeno proteico ribosomal. No es claro si la proteína de superficie celular es la proteína ribosomal que ha sido transportada a la superficie celular o es otra proteína semejante. Sin embargo, la presencia del antígeno sobre la superficie celular sugiere que los anticuerpos contra proteínas ribosomales P pueden contribuir a las manifestaciones neurológicas del LES. En enfermos con LES y síndrome de Sjögren se presentan anticuerpos contra las pequeñas nucleoproteínas antigénicas SS-A (también llamada Ro), y SS-B (o La) lo mismo que en pacientes con lupus neonatal y bloqueo cardiaco congénito. Estos dos últimos trastornos del recién nacido se asocian con el paso transplacentario de anticuerpos maternos. Se ha demostrado que los anticuerpos anti-Ro reaccionan con y alteran la permeabilidad del tejido cardiaco fetal, pero no el tejido cardiaco de los adultos.

Otro anticuerpo dirigido contra un antígeno intracelular que quizá contribuye a la enfermedad es el anticuerpo contra citoplasma de neutrófilos (ANCA). Este anticuerpo está dirigido contra la proteinasa-3, que existe en los lisosomas primarios de neutrófilos y monocitos. Al liberarse estos lisosomas durante la activación celular, su contenido se expone lo suficiente como para reaccionar con los anticuerpos y las células inmunológicas. Desde el

punto de vista experimental, los neutrófilos se activan al exponerse a citocinas y liberan sus gránulos y otras sustancias inflamatorias al exponerse a los ANCA. Se ha sugerido que en estos experimentos, la activación causa exposición de proteinasa-3 e inmunización o formación de complejos inmunes con anticuerpos específicos, y que estos complejos pueden contribuir a la vasculitis y la lesión tisular. Los anticuerpos ANCA son específicos para la granulomatosis de Wegener y un pequeño número de enfermedades con patología renal semejante. La proteinasa-3 podría contribuir a la patología de estas enfermedades, ya sea por su movimiento hacia la superficie celular o por su liberación hacia el ambiente extracelular, con la subsecuente activación de los neutrófilos por los complejos inmunes. La activación de los neutrófilos puede entonces dañar las paredes vasculares y los tejidos circundantes.

Se observan anticuerpos contra ADN desnaturalizado o de una cadena en diversas enfermedades autoinmunes, pero su papel patogénico no es claro. Los anticuerpos contra el ADN nativo o de doble cadena son bastante específicos del LES, y es posible que participen en la enfermedad. En alguna ocasión se pensó que complejos inmunes de ADN nativo-antiADN viajaban en la circulación y se depositaban en los tejidos, como en otras enfermedades por complejos inmunes, como la enfermedad del suero. Sin embargo, estudios posteriores sugieren un mecanismo diferente. El glomérulo normal contiene heparán sulfato, un polisacárido aniónico que puede formar complejos con histonas catiónicas, y se ha sugerido que estas moléculas unidas a histonas pueden a su vez captar al ADN en los complejos circulantes ADN-antiADN, fijando los complejos al glomérulo. Sin embargo, el papel de los complejos ADN-antiADN en el LES no se ha comprobado aún. La actividad de la enfermedad no siempre correlaciona con las concentraciones de anticuerpos anti-ADN, y la plasmaféresis ha sido ineficaz en la nefritis por LES.¹⁷

Los pacientes con DMID desarrollan autoanticuerpos contra varias proteínas de las células de los islotes pancreáticos. Entre los primeros anticuerpos encontrados antes del desarrollo de la diabetes se encuentran los anticuerpos contra la proteína de 64 kd presente tanto en el citoplasma como en las superficies celulares. Los pacientes con el síndrome diabético de hombre rígido, una enfermedad rara que consiste en diabetes, epilepsia y espasticidad muscular, desarrollan también anticuerpos contra el mismo antígeno de 64 kd. Este antígeno parece ser la decarboxilasa del ácido glutámico, una enzima que convierte el ácido glutámico al neurotransmisor gamma-aminobutírico en ciertas neuronas. La decarboxilasa del ácido glutámico se encuentra también en los islotes pancreáticos, aunque se desconoce su función en estas células. Una secuencia de 24 aminoácidos de esta enzima tiene homología estructural con la proteína P2-C de un picornavirus (el coxsackievirus B4), que se ha implicado como agente etiológico de la DMID. La plasmaféresis puede ser benéfica en el síndrome de hombre rígido, lo que sugiere que la decarboxilasa del ácido glutámico tiene un papel patogénico.¹⁸ El síndrome de hombre rígido se presenta también como un complejo paraneoplásico asociado con cáncer de mama. Sin embargo, en estos pacientes se desarrolla un anticuerpo contra la proteína neuronal de 128 kd que se concentra cerca de las sinapsis, más que contra la decarboxilasa del ácido glutámico.¹⁹

En el ratón diabético no obeso, un modelo para la DMID humana, se desarrolla una respuesta de células T_{H1} contra un epítipo en la decarboxilasa del ácido glutámico al inicio de la insulinitis; después se presenta reactividad de las células T a otros epítopos de la decarboxilasa del ácido glutámico, lo mismo que reactividad contra otros antígenos de las células de los islotes. La inducción de tolerancia de las células T a la decarboxilasa del ácido glutámico evita la autoinmunidad contra otros antígenos de las células de los islotes, lo mismo que la insulinitis y la diabetes. Estos datos sugieren que la autoinmunidad contra una porción especial de la decarboxilasa del ácido glutámico es un factor importante en la patogenia de la DMID murina.²⁰

Bibliografia

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology , 2nd ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994
2. Steinberg AD: Mechanisms of disordered immune regulation. Basic and Clinical Immunology , 8th ed. Stites DP, Terr AI, Parslow TG, Eds. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1994, p 380
3. Nossal GJV: Immunologic tolerance: collaboration between antigen and lymphokines. Science 245:147,1989
4. Shortman K, Scollay R: Death in the thymus. Nature 372:44,1994
5. Finck BK, Unsley PS, Wofsy D: Treatment of murine lupus with CTLA41g. Science 265:1225, 1994
6. Durie FH, Fava RA, Foy TM, et al: Prevention of collagen-induced arthritis with an antibody to gp39, the ligand for CD40. Science 261:1328, 1993
7. Stieglitz H, Lipsky P: Association between reactive arthritis and antecedent infection with *Shigella flexneri* carrying a 2-Md plasmid and encoding an HLA-B27 mimetic epitope. Arthritis Rheum 36:1387,1993
8. Conrad B, Weidmann E, Trucco G, et al: Evidence for superantigen involvement in insulin-dependent diabetes mellitus aetiology .Nature 371:351, 1994
9. Torres BA, Griggs ND, Johnson HM: Bacterial and retroviral superantigens share a common binding region on class II MHC antigens. Nature 364:152, 1993 .
10. Chen Y, Kuchroo VK, Inobe J-i, et al: Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. Science 265:1237,1994
11. MountzJD, Wu J,ChengJ,etal: Autoimmune disease: a problem of defective apoptosis. Arthritis Rheum 37:1415, 1994

12. Takahashi T, Tanaka M, Brannan CI et al: Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell* 76:969, 1994
13. Kotzin BL: Twins and T-cell responses. *Nature* 364:187,1993
14. Schwartz BD: Infectious agents, immunity , and rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 33:457,1990
15. Breban M, Hammer RE, Richardson JA, et al: Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment. *J Exp Med* 178:16JJ7, 1993
16. Taurog JD, Maika SD, Simmons W A, et al: Susceptibility to inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rat lines correlates with the level of B27 expression. *J Immunol* 150:4168, 1993
17. Nanarstek Y, Plotz PH: The role of autoantibodies in autoimmune disease. *Annu Rev Immunol* 11:79, 1993
18. Protti MP, Manfredi AA, Horton RB, et al: Myasthenia gravis: recognition of a human autoantigen at the molecular level. *Immunol Today* 14:363,1993
19. Folli F, Solimena M, Cofield R, et al: Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 328:546,1993
20. Kaufman DL, Clare-Salzler M, Tian J, et al: Spontaneous loss of T-cell tolerance to glutamic acid decarboxylase in murine insulin-dependent diabetes. *Nature* 366:69,1993

Figuras

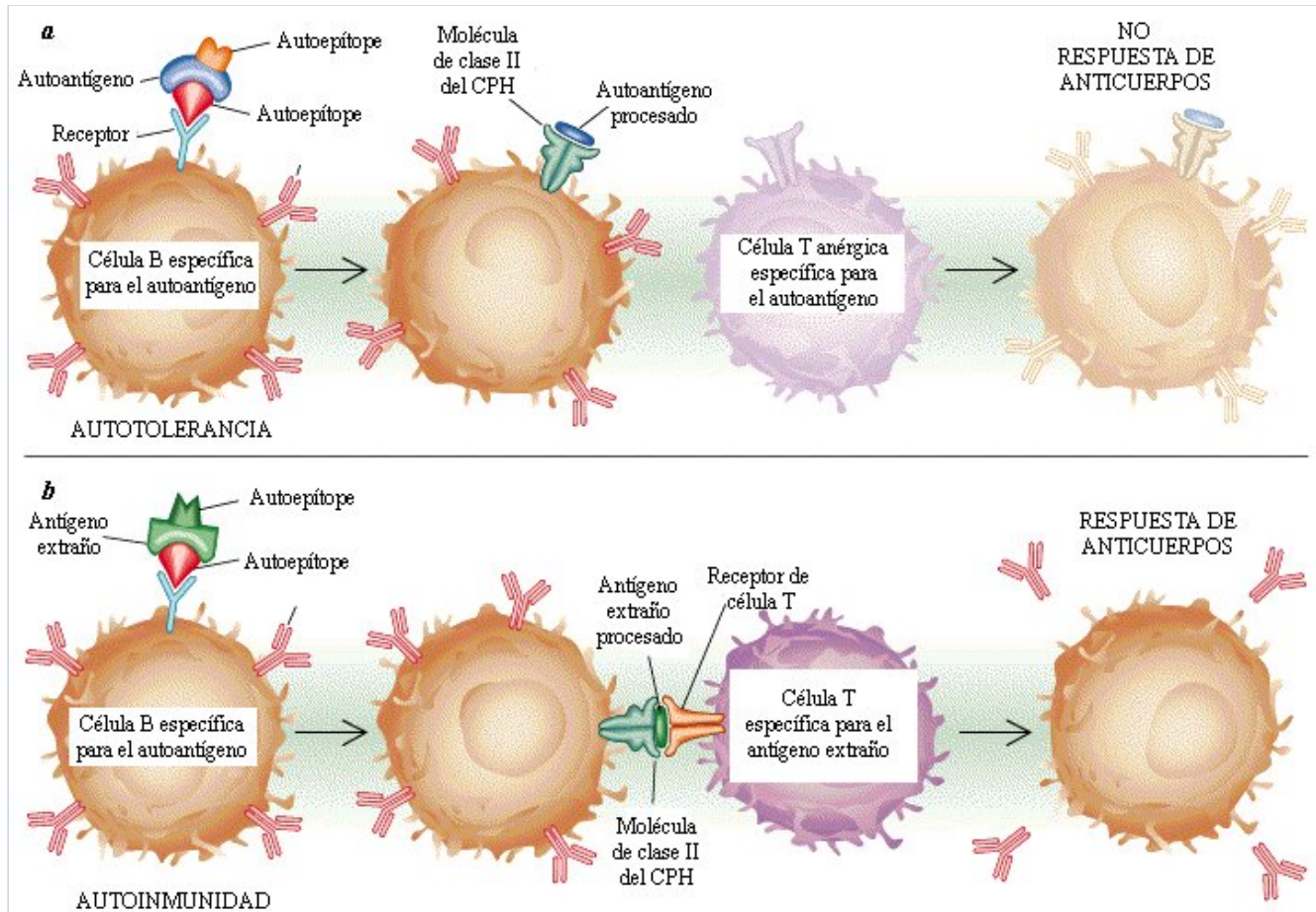


Figura 2 Epítopes antigénicos Los antígenos complejos pueden presentar dos o más epítopes antigénicos al sistema inmunológico. En un ejemplo de autotolerancia (a), un autoantígeno presenta dos autoepítopes a una célula B específica. La célula B es potencialmente reactiva y reconoce uno de los epítopes, pero se mantiene la tolerancia porque el antígeno procesado no despierta la ayuda de la célula T (la célula T que reconoce al autoantígeno ha sido eliminada o es anérgica). En un ejemplo de mimetismo molecular, un mecanismo hipotético de autoinmunidad (b), uno de los dos epítopes presentados por un antígeno extraño a una célula B semejan un autoepítipo por tener una secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia de aminoácidos del autoantígeno específico. El segundo epítipo extraño es procesado por la célula B y presentado a la célula T cooperadora que reconoce el antígeno extraño procesado. La célula T activada estimula a la célula B para producir anticuerpos contra el autoepítipo.

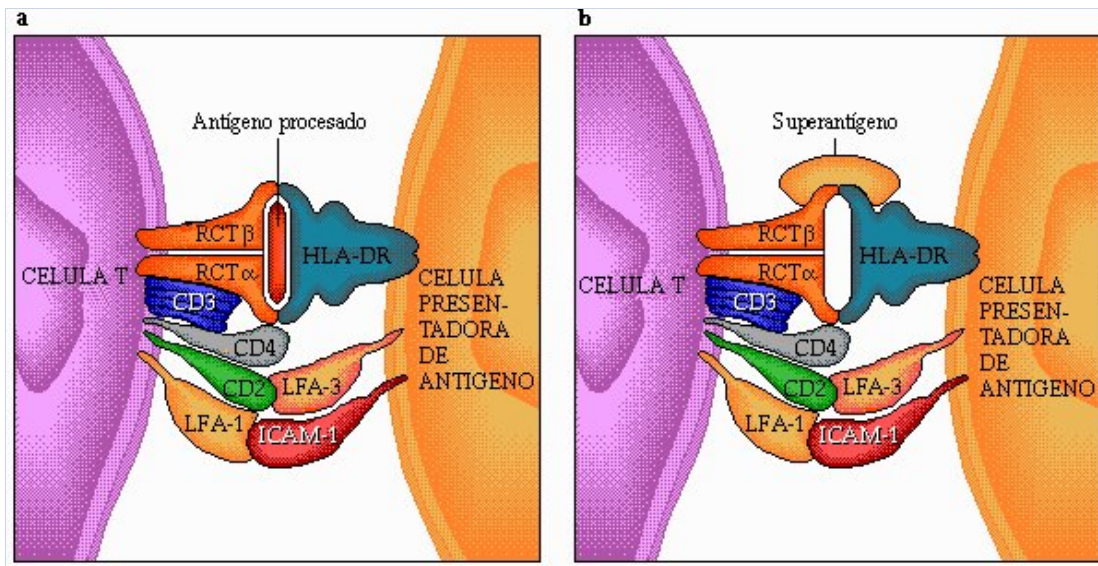


Figura 3 Procesamiento del epítipo antigénico Un epítipo antigénico convencional es procesado por una célula presentadora de antígeno (CPA) y presentado a la célula T específica en el sitio de unión de antígenos de la molécula de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) en la superficie de la CPA (a). Las cadenas α y β del receptor de la célula T (RCT α y RCT β) son muy específicas para el complejo formado por el antígeno procesado y la molécula clase II del CPH, y se unen con el fragmento antigénico en el surco de fijación de antígeno. Por comparación, los superantígenos son capaces de activar todas las células T que tengan la misma cadena RCT β (b). El superantígeno reconoce y se une a la cadena RCT β y a la molécula clase II del CPH, pero no interactúa con el sitio de unión habitual del antígeno.

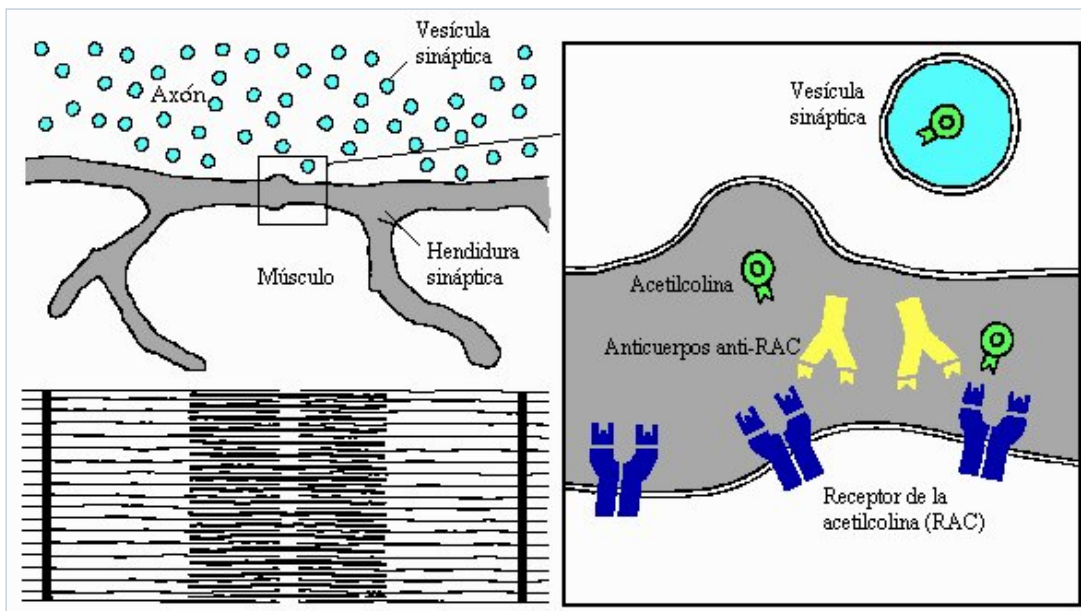


Figura 4 Unión neuromuscular normal En la unión neuromuscular normal, las vesículas sinápticas liberan acetilcolina cuando se estimula la célula nerviosa. La acetilcolina atraviesa la hendidura sináptica y se une al receptor de la acetilcolina (RAC), produciendo la contracción muscular. Los pacientes con miastenia gravis producen autoanticuerpos contra el RAC, lo cual reduce el número de receptores presentes sobre la membrana de las células musculares y produce debilidad muscular y en ocasiones la muerte.

VII ALERGIA

DR. DENNIS J. BEER

DR. ROSS E. ROCKLIN

DR. JOHN DAVID

Hipersensibilidad inmediata

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata se manifiestan en término de segundos o minutos después de la interacción entre el antígeno y el anticuerpo. Estas reacciones constituyen la base de los ataques de anafilaxia, rinitis alérgica (fiebre del heno), urticaria y asma alérgica (extrínseca). La hipersensibilidad inmediata es modulada por anticuerpos en ocasiones llamados anticuerpos homocitotrópicos, que se unen a las células cebadas y a los basófilos. En los humanos la hipersensibilidad inmediata se encuentra modulada por la inmunoglobulina IgE termolábil. La IgE se encuentra en cantidades muy pequeñas en el suero de las personas sanas pero sus niveles aumentan en algunos individuos con atopia.

Las células cebadas y los basófilos poseen receptores específicos que forman uniones no covalentes con la porción Fc de la molécula de IgE. Se calcula que un basófilo presenta de 10,000 a 40,000 de estos receptores. La vida media normal de la IgE en el suero es de dos a tres días. Sin embargo, la IgE puede permanecer unida a las células durante semanas. Al calentar la IgE a 56°C durante 30 minutos se destruye su capacidad para unirse a las células blanco. Para desencadenar la liberación de moduladores de la célula cebada o del basófilo, el antígeno debe interactuar cuando menos con dos moléculas de IgE adyacentes. Este enlace cruzado produce cambios locales en la membrana, iniciando la liberación de los mediadores. Las células cebadas recubiertas de IgE también pueden ser estimuladas en forma experimental mediante la inducción de enlaces cruzados con anti-IgE.

Existen dos tipos de receptores de IgE. El receptor de IgE de alta afinidad sobre basófilos y células cebadas se ha denominado Fc_ER I; el Fc_ER II posee afinidad baja para IgE y se encuentra en diversos leucocitos, incluyendo monocitos, macrófagos, eosinófilos, plaquetas y células T y B. Los receptores de alta o baja afinidad de IgE son diferentes desde el punto de vista antigénico; tienen distinta estructura y son codificados por genes separados. El Fc_ER I está compuesto de tres cadenas de polipéptidos,¹ mientras que el Fc_ER II consiste de una sola cadena polipeptídica.^{2,3} Es probable que el Fc_ER II desempeñe un papel importante en la inmunidad contra las infecciones parasitarias y en la regulación isotipo-específica de la síntesis de IgE.^{4,5} El hallazgo inesperado de que el Fc_ER II es idéntico al marcador de superficie celular leucocitario CD23 ha aumentado el interés en esta molécula debido a que se ha demostrado que el CD23 regula la diferenciación y activación de las células B.⁶

Los estudios indican que la interacción entre la IgE y el receptor Fc_ER I puede ser interrumpida por un péptido compuesto de 76 aminoácidos.⁷ La estructura de este péptido corresponde a una porción de la molécula IgE en la unión de los dominios C_E2 y C_E3 (residuos 301 a 376). Los estudios *in vitro* han demostrado que este péptido bloquea la unión de IgE al receptor Fc_ER I e impide la liberación de histamina. *In vivo*, este péptido evita la

transferencia pasiva de las reacciones cutáneas de hipersensibilidad inmediata. Estos péptidos pueden representar un método potencial para el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

La hipersensibilidad inmediata puede transferirse de manera pasiva con suero que contenga IgE. Cuando el suero de individuos alérgicos al antígeno de ambrosía se inyecta en la piel de un sujeto normal, la IgE se une a las células cebadas de la piel. Si el antígeno de ambrosía se inyecta en el mismo sitio días o incluso meses después, reaccionará con las células cebadas cubiertas de anticuerpos ocasionando la liberación de moduladores y produciendo una pápula con hiperemia local también conocida como reacción de Prausnitz-Küstner. Ya no se utiliza esta prueba por el riesgo de hepatitis sérica y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La IgE humana puede sensibilizar la piel de especies muy relacionadas como chimpancés y monos, pero no la de especies más distantes.

REGULACION DE LAS RESPUESTAS DE IgE EN LOS INDIVIDUOS ATOPICOS

Debido a que se han encontrado alteraciones genéticas en los individuos atópicos, algunos investigadores han sugerido un fenotipo llamado alérgico. Esta idea se basa en que los individuos atópicos tienen una mayor respuesta a los alérgenos, que depende de genes específicos ligados al locus de los antígenos de histocompatibilidad (HLA, por sus siglas en inglés, n. del t.), y un aumento en la producción total de IgE, que no es dependiente del HLA. Al parecer, los mecanismos reguladores responsables de controlar la síntesis de IgE en individuos atópicos son múltiples y tienen una base genética.

Las células dendríticas desarrolladas de la mucosa respiratoria, que poseen moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) funcionan como trampas intraepiteliales para los alérgenos inhalados. El número de estas células dendríticas en el epitelio nasal de los pacientes alérgicos al polen es significativamente mayor durante la primavera.⁸ Las moléculas de HLA clase II que son características de las personas atópicas y que se encuentran sobre la superficie de las células dendríticas pueden unirse en forma preferente a péptidos alérgénicos para formar complejos bimoleculares que pueden ser reconocidos por receptores localizados sobre linfocitos T sensibilizados. Por lo tanto, las personas atópicas pueden heredar secuencias específicas de aminoácidos dentro de sus moléculas de HLA de clase II que, cuando se expresan sobre la membrana de las células dendríticas de la mucosa respiratoria, se unen en forma estable y preferente a algunos péptidos alérgénicos. Las interacciones de estos complejos antígeno-CPH con los receptores de linfocitos T sensibilizados en forma adecuada puede desencadenar la proliferación de estos linfocitos T y la producción de citocinas que participan en la producción de IgE.

Otra alteración característica de las personas atópicas es el desarrollo progresivo de una mayor proporción de clonas semejantes al T_{H2} que son capaces de producir grandes cantidades de interleucina-4 (IL-4), pero que producen muy poco o nada de interferón gama, una condición que parece favorecer las respuestas de IgE. Las clonas de células T $CD4^+$ de personas atópicas que responden a alérgenos específicos favorecen la síntesis de IgE por los linfocitos B autólogos, mientras que las clonas de linfocitos T $CD4^+$ de individuos no alérgicos que responden al mismo alérgeno, no lo hacen.⁹ Esta actividad cooperadora de las células T es dependiente de IL-4, porque sólo las clonas de células T que expresan ARNm detectable para la IL-4 pueden inducir la síntesis de IgE sin la adición de IL-4 exógena.

El desequilibrio entre el número de subgrupos de linfocitos T que producen IL-4 y el de los que producen

interferón gama puede ser una de las alteraciones responsables de la hipersecreción de IgE en los individuos atópicos. Este desequilibrio ha sido demostrado en tejidos que contienen infiltrados inflamatorios inducidos por IgE. Por ejemplo, la mayoría de los linfocitos T aislados de los infiltrados conjuntivales de pacientes con conjuntivitis primaveral son linfocitos T_{H2} , que son capaces de secretar IL-4 e inducir síntesis de IgE. Por el contrario, el número de linfocitos T_{H1} , que producen interferón gama, es bajo en estos tejidos.¹⁰ Además, las clonas de linfocitos T específicos a alérgenos, derivados de personas atópicas, secretan principalmente IL-4 e interleucina-5 (IL-5), y sólo pequeñas cantidades de interleucina-2 (IL-2) e interferón gama. Por el contrario, en los pacientes atópicos, las clonas de linfocitos T sensibilizados por antígenos bacterianos secretan principalmente IL-2 e interferón gama, con cantidades limitadas de IL-4 e IL-5.^{11,12} Sin embargo, las clonas de células T derivadas tanto de personas atópicas como no atópicas son principalmente de tipo T_{H1} para los agentes infecciosos y T_{H2} para los parásitos, aunque en respuesta a los aeroalérgenos, las clonas de linfocitos T derivados de individuos no atópicos son sobre todo T_{H1} y las derivadas de individuos atópicos son T_{H2} .^{13,14} Estos hallazgos sugieren que durante la inmunización natural a ciertos agentes infecciosos ocurre una expresión preferente semejante de subtipos de linfocitos T_{H1} o T_{H2} en personas atópicas y no atópicas. Sin embargo, por su predisposición genética, los individuos atópicos parecen desarrollar mayor número de células T_{H2} en respuesta a aeroalérgenos, lo que aumenta la producción de IgE. Por el contrario, las personas no atópicas pueden no desarrollar células T_{H2} , o sobre todo T_{H1} , en respuesta a aeroalérgenos, favoreciendo la producción de IgG.

La elección del isotipo de la inmunoglobulina ocurre en etapas muy tempranas durante la respuesta inmunológica, y está determinada por el orden en que se secretan varias citocinas. En personas atópicas, la expresión preferente de moléculas de HLA que se unen a péptidos aeroalérgénicos, actúa en conjunto con un microambiente particular (determinado por la puerta de entrada, la dosis del alérgeno y la frecuencia del estímulo, así como por las propiedades de las células presentadoras del antígeno y el patrón de producción de citocinas), para influir en la diferenciación de las células T_H hacia el llamado fenotipo alérgico.

Interleucina-4

El cultivo por tiempo prolongado de células T cooperadoras derivadas de ratones produce diferenciación hacia una de dos tipos de clonas que tienen patrones específicos de secreción de linfocinas.¹⁵ Las clonas T_{H1} secretan IL-2, interferón gama y linfoxina, también llamado factor de necrosis tumoral- β (FNT- β). Las clonas T_{H2} secretan IL-4 e IL-5. Las células T_{H1} participan en las reacciones de hipersensibilidad tardía y en la síntesis de IgM y de algunas subclases de IgG. Se observa respuesta de las células T_{H2} en las reacciones alérgicas y en la respuesta del huésped contra algunos parásitos. Sin embargo esta respuesta no suele ser benéfica, y la respuesta protectora del huésped ante los parásitos con frecuencia depende de las células T_{H1} .

La IL-4 inhibe la proliferación y maduración de los linfocitos T_{H1} , y el interferón gama inhibe el crecimiento y expansión de los linfocitos T_{H2} . Además, se ha demostrado que una citocina producida por las células T_{H2} , llamada interleucina-10 (IL-10), suprime la producción de citocinas por las clonas T_{H1} .¹⁶

Los estudios realizados muestran que la IL-4 estimula la producción de IgE y el interferón gama la inhibe. Algunos investigadores consideran que el desequilibrio en la cantidad o en la función de las células T cooperadoras T_{H1} y T_{H2} puede ocasionar aumento en la predisposición de atopia. En la actualidad esta hipótesis está siendo

evaluada.

La IL-4, que posee un peso molecular de 20 kd, originalmente se denominó factor estimulador 1 de las células B porque podía promover la proliferación de células B estimuladas por anticuerpo anti-IgM. Los estudios iniciales demostraron que la IL-4 incrementaba en forma selectiva la producción de IgG1 e IgE y suprimía la producción de IgG2b e IgG3 por las células B murinas que fueron estimuladas *in vitro* con polisacárido.¹⁷ Otros estudios iniciales mostraron de manera indirecta que la IL-4 está implicada en la producción de IgE *in vivo*. Los ratones infectados con la larva de *Nippostrongylus brasiliensis*, un helminto, desarrollan un incremento de 100 veces en el nivel sérico de IgE a las dos semanas de la inoculación. Este aumento fue bloqueado por la administración de anticuerpos anti-IL-4.¹⁸

En la actualidad ya se ha producido el gen de la IL-4 por clonación en ratones y en humanos.^{19,20} Los experimentos realizados en ratones, en los que se administró IL-4 recombinante purificada en una gran variedad de dosis, confirmaron que esta interleucina aumentaba la secreción de IgG1 e IgE y suprimía la secreción de IgM y de los otros isotipos de IgG.²¹ Estos efectos ocurren en diferentes concentraciones; en concentraciones de 100 y 10,000 U/ml la IL-4 produce elevaciones máximas en la secreción de IgG1, mientras el aumento gradual de la concentración de IL-4 causa un incremento progresivo en la secreción de IgE. En humanos, la IL-4 produce un aumento parecido en la síntesis y en la secreción de IgE por las células B.²²⁻²⁴ En algunos casos esta respuesta puede ser inhibida por anticuerpos contra IL-4 y por interferón gama.

Parece que la IL-4 funciona como un factor de transformación, convirtiendo a las células productoras de IgM en células productoras de IgE, más que estimulando nuevamente la síntesis de IgE.²⁵ Mientras la administración de anticuerpos anti-IL-4 puede bloquear la producción de IgE en ratones, no produce el mismo efecto en humanos con alergias. Este hallazgo junto con otros datos experimentales (ver adelante) ha llevado a los investigadores a concluir que la IL-4 es necesaria, pero no suficiente, para transformar a las células B precursoras productoras de IgM en células productoras de IgE. Se requieren una o más señales para estimular la secreción de IgE por las células B.

Se ha propuesto que uno de los mecanismos responsables del control de la producción de IgE en los humanos consiste en la comunicación, o interacción intercelular, entre los linfocitos T y B. De acuerdo con este modelo, se requieren dos señales para inducir la secreción de IgE. La primera, la exposición del linfocito B a la IL-4, induce la transcripción de línea germinal de la cadena-E. La segunda señal, que consiste en la interacción entre las células T y B, inicia la expresión de ARNm-E maduro, lo que causa que los linfocitos B se diferencien en células plasmáticas productoras de IgE. Esta interacción intercelular está restringida por el CPH.²⁷ El modelo también explica porqué los anticuerpos contra IL-4 tienen dificultades para bloquear la producción de IgE en los humanos. La transferencia de IL-4 de linfocitos humanos T a B puede ocurrir a nivel de la membrana celular, y si estas células mantienen un contacto directo, es posible que los anticuerpos no puedan evitar que ocurra la transferencia. Otros factores que pueden promover la síntesis de IgE dependiente de IL-4 incluyen a la infección de las células B por virus Epstein-Barr y la acción del antígeno de superficie CD40 sobre las células B.²⁸ Las citocinas como el interferón gama, el interferón alfa y el factor- β de transformación del crecimiento (FTC- β), así como el eicosanoide prostaglandina E₂ (PGE₂), inhiben también la síntesis de IgE dependiente de IL-4.^{29,30}

Debido a que la IL-4 desempeña varias funciones en la síntesis de anticuerpos, parece que fármacos con diferentes actividades podrían utilizarse para controlar enfermedades alérgicas: aquellos que interfieren con la secreción de

IL-4, los que bloquean su unión al receptor de IL-4, o los que contrarrestan sus efectos sobre las células B, como el interferón gama. Además, debido a que el efecto estimulador de la IL-4 sobre la secreción de inmunoglobulinas depende de la concentración de IL-4 y es específico para cada clase de inmunoglobulina, deberá ser posible disminuir en forma selectiva los efectos de la estimulación antigénica productora de alergia sin comprometer otras respuestas de anticuerpos. En experimentos realizados en animales se ha encontrado que varios agentes suprimen la respuesta de IgE. Estos agentes incluyen anticuerpos anti-idiotípicos, factores supresores solubles específicos de IgE y antígenos modificados (antígenos E de la ambrosía desnaturalizado con urea, ácido dinitrofenil-D-glutámico o DFG, alcohol dinitrofenil-polivinil, ovalbúmina-DFG y ovalbúmina-polietilenglicol).

ALERGENOS

Los alérgenos son antígenos que inducen, de manera preferente, la formación de IgE. Todos los alérgenos son proteínas, pero hasta donde se sabe no presentan características físicoquímicas comunes que permitan clasificarlos en una categoría distinta a la de otros antígenos; esto ha sido verificado por el análisis molecular de la estructura primaria y terciaria de varios alérgenos. Los datos de laboratorio apoyan el concepto de que el bajo peso molecular y rápida solubilidad de los alérgenos, así como la vía de administración y dosis, son factores clave que influyen en el desarrollo de anticuerpos de IgE en el humano.³¹ Es interesante hacer notar que la mayor parte de los helmintos inducen la producción específica de cantidades elevadas de IgE, ocasionando un aumento en los niveles séricos de esta inmunoglobulina, quizá por la acción de factores inespecíficos de las células T cooperadoras. Se pueden inducir en forma experimental concentraciones elevadas de IgE específica al inyectar a un animal antígenos y helmintos parásitos, como los del género *Ascaris*. Por el contrario, puede suprimirse la producción de IgE específica al inyectar al animal el antígeno combinado con adyuvante completo de Freund, una emulsión de antígeno en agua y aceite a la que se añaden micobacterias muertas. La diferencia entre los niveles de IgE producidos por la mezcla que contiene el parásito y la que contiene el adyuvante completo de Freund es consecuencia del tipo de factor producido por la célula T. La inyección de la mezcla del parásito provoca sobre todo la formación de factores glucosilados (potenciadores), mientras que la administración de la mezcla con el adyuvante ocasiona la formación de factores no glucosilados (supresores).

Aunque los antígenos que ocasionan la producción de IgE no parecen poseer características comunes, la capacidad del huésped para responder al antígeno mediante la producción de IgE se encuentra bajo control genético. En los humanos existe una notable predisposición familiar para los trastornos atópicos. La herencia se encuentra ligada a un determinado locus del haplotipo HLA dentro de cualquier familia. Además, la producción específica de IgE ante un antígeno en algunos individuos de raza blanca está relacionada con algunos haplotipos específicos del sistema HLA. Por ejemplo, la ambrosía Ra3 se relaciona con los antígenos HLA-A2 y HLA-A28, la ambrosía Ra5, con los antígenos HLA-Dw2 y HLA-B7, y el pasto de centeno I con los antígenos HLA-B8 y el HLA-Dw3. El análisis secuencial del ADN genómico de individuos que responden a los pólenes del pasto y de los que no responden, indica que la respuesta de anticuerpos está muy relacionada con la secuencia glu-try-ser-thr-ser (EYSTS), que está presente en las primeras regiones polimórficas de las cadenas polipeptídicas DRB1 del HLA-DR3, HLA-DR5 y HLA-DRw6. Este hallazgo sugiere que la secuencia EYSTS es importante en la presentación de un epítipo del polen del pasto.³²

La IgE sérica total y la IgE específica para un antígeno en particular pueden medirse con técnicas de radioinmunoanálisis que detectan cantidades tan pequeñas como 100 pg de IgE.

MEDIADORES DE LA HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Las células cebadas y los basófilos contienen diversos moduladores preformados con potente actividad biológica [ver *tabla 1*] Las células cebadas contienen quimasa, una enzima semejante a la quimiotripsina, mientras que los basófilos contienen una esterasa semejante a la calicreína. Otros moduladores son generados después de que las células cebadas son activadas. Cuando se liberan, los moduladores pueden aumentar la permeabilidad vascular, aumentar la secreción de las glándulas mucosas nasales y bronquiales y la contracción del músculo liso en bronquiolos y vasos sanguíneos pequeños. Los eosinófilos y los neutrófilos son convocados a esta zona y la bradisinina se genera por una esterasa similar a la calicreína. El aumento en la permeabilidad capilar origina la entrada de proteínas plasmáticas hacia el tejido, incluyendo anticuerpos, complemento, proteínas coagulantes y generadores de cininas, que incrementan la inflamación. La manifestación clínica final de estas reacciones depende del sitio afectado. Las manifestaciones incluyen anafilaxia sistémica, urticaria, asma, rinitis, vasculitis e infiltrados celulares en los bronquios o en pólipos nasales.

Tabla 1 Mediadores de la hipersensibilidad inmediata en humanos

	<i>Mediador</i>	<i>Características</i>	<i>Estudios</i>	<i>Funciones</i>
N o a l m a c e n a d o s (d e r i v a d o s d e l í p i d o s)	Histamina	β -Imidazoletilamina PM =111	Contracción del íleon encobayos Radioligando específico Inmunofluorescencia	Aumento de la permeabilidad vascular Elevación del AMPc Contracción del músculo liso Quimiocinesis
	Factor quimiotáctico de neutrófilos de alto peso molecular	PM $\geq$ 750,000	Movimiento directo de neutrófilos por un filtro debido a un gradiente	Quimiotaxis e inactivación de neutrófilos
	Heparina	Proteoglucano macromolecular ácido PM= 60,000-250,000	Activación de antitrombina III Metacromasia	Anticoagulación Acción anticomplemento Estabiliza las proteasas de los gránulos
	Condroitín sulfato E	Glucosaminoglucanos Acido D-Glucorónico (GlcUA)-N-acetil-D- galactosamina (GalNAc)-4,6-disulfato	Cromatografía líquida de alta presión	Estabiliza las proteasas de los gránulos
	Triptasa	Endoproteasa de serina (el precursor activo de un tetramero, PM=140,000)	Separación de sustratos semejantes a tripsina (péptidos sintéticos)	Genera C3a a partir de C3 Ruptura de fibrinógeno Aumenta la contractilidad del músculo liso en respuesta a la histamina
	Quimasa	Endoproteasa de serina; PM=30,000	Separación de sustratossemejantes a quimotripsina	Inactiva la bradicinina Convierte angiotensina I en angiotensina II
	Catepsina G	Proteasa neutra ; PM=28,000-30,000	Inmunohistoquímica	Desconocida
	CarboxipeptidasaA	Homóloga a las carboxipeptidasas pancreáticas A y B;PM=35,000	Separación de los residuos fenilalanina y leucina carboxiterminales de la angiotensina I	Fragmenta neuropéptidos
	Factor de necrosistumoral-	Proteína no helicoidal rica en regiones	Bioensayo (lisis de las células L murinas)	Citólisis/citoestasis Activación de

	<i>alfa</i> (FNT- <i>alfa</i>)	laminares <i>beta</i> ; PM=17,000	Inmunoensayo	leucocitos Cicatrización de las heridas
P r e f o r m a d o s (a s o c i a d o s g r á n u l o s)	Leucotrienos C ₄ , D ₄ y E ₄ (sustancia de reactivación lenta de anafilaxia, SRL-A)	Cisteinil eicosatetraenoato, productos del metabolismo del ácido araquidó PM = 439- 625	Radioinmunoensayo Cromatografía líquida de alta presión	Contracción de los bronquiolos humanos Aumento de la permeabilidad vascular
	Factor activador de plaquetas (AGEPC)	Estructura similar a lípidos PM = 300-500	Liberación de C ¹⁴ - 5HT de las plaquetas	Quimiotaxis de eosinófilos Secreción Agregación
	Factor quimiotáctico lipídico Factor quimiocinético lipídico	Productos lípidos del metabolismo de ácido araquidónico PM = 360	Atracción quimiotáctica de neutrófilos Atracción quimiocinética de neutrófilos	Movimiento e inactivación de neutrófilos
	Prostaglandina D ₂	Lípidos cíclicos producto del metabolismo del ácido araquidónico PM = 305	Radioinmunoensayo Bioensayo	Efectos vasoactivos en músculo liso
	Leucotrieno B ₄	Eicosatetraenoato, producto del metabolismo del ácido araquidónico PM = 336	Radioinmunoensayo Cromatografía líquida de alta presión	Aumento de la permeabilidad vascular Quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos Aumento en la adherencia de los neutrófilos
N o a l m a c e n a d o s (c	Interlucina I (IL-1)	Hormonas polipeptídicas (IL- 1 <i>alfa</i> , IL-1 <i>beta</i> , IL-1 <i>ra</i>); PM=17,500	Bioensayo (producción de IL-2 por células T murinas) Inmunoensayo	Actúa como pirógeno Agente proinflamatorio Promueve la reabsorción ósea Estimula la cicatrización de las heridas
	Interleucina-3 (IL-3)	Polipéptido, PM=15,000-17,000	Bioensayo (apoyo al crecimiento de células que responden a la IL-3) Inmunoensayo	Aumenta la proliferación y diferenciación de las células cebadas Estimula la hematopoiesis

i t o c i n a s)				(célula tronco pluripotenciales)
	Interleucina-4 (IL-4)	Polipéptido PM=15,000	Bioensayo (proliferación de células T) Expresión de CD23 en las líneas celulares B Inmunoensayo	Promueve la síntesis de IgE Disminuye la producción de citocinas (antinflamatorio)
	Interleucina-5 (IL-5)	Polipéptido PM=18,000	Bioensayo (proliferación de células de eritroleucemia) Inmunoensayo	Promueve la diferenciación de eosinófilos e induce eosinofilia Estimula el crecimiento y diferenciación de las células B
	Interleucina-6 (IL-6)	Polipéptido PM=21,000-26,000	Bioensayo (estimula la producción de Ig, promueve el crecimiento de líneas celulares hibridomas dependientes de IL-6) Inmunoensayo	Promueve el crecimiento y diferenciación de muchos tipos celulares Induce respuestas de fase aguda
	Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM)	Polipéptido, PM=18,000-32,000	Bioensayo (crecimiento clonal de células progenitoras, proliferación de células blanco) Inmunoensayo	Factor de crecimiento que estimula el desarrollo clonal de progenitores de granulocitos y macrófagos normales Favorece la función de las células efectoras maduras

PM - peso molecular AGEPC- acetil gliceril éter fosforil colina AMPc- monofosfato cíclico de adenosina
¹⁴C-5-HT-carbono 14-5 hidroxitriptamina

Se ha identificado un grupo importante de moduladores secundarios, los leucotrienos.^{33,34} Tres de estos compuestos, los leucotrienos C₄, D₄ y E₄, constituyen lo que se ha conocido durante mucho tiempo como la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A); éstos son broncoconstrictores y estimuladores muy potentes de la permeabilidad vascular. El leucotrieno B₄ tiene atracción quimiotáctica y quimiocinética para los leucocitos.

El nombre leucotrienos se deriva de un grupo característico de tres dobles enlaces conjugados que ocurren dentro de la cadena de un ácido graso no ramificado de 20 átomos de carbono. Los leucotrienos C₄, D₄ y E₄ también

contienen de uno a tres aminoácidos entre los que se encuentra la cisteína; los leucotrienos se forman después de que la enzima 5-lipoxigenasa actúa sobre el ácido araquidónico para generar los compuestos inestables intermedios necesarios. Las prostaglandinas también se derivan del ácido araquidónico, pero a través de la acción de la cicloxigenasa, y desarrollan funciones relacionadas con la inflamación.

La mayor parte de los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ácido acetilsalicílico, inhiben la cicloxigenasa bloqueando de esta forma la síntesis de prostaglandinas pero no de leucotrienos. Los esteroides inhiben la liberación de ácido araquidónico y suprimen la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, lo que explica algunos de sus efectos antiinflamatorios adicionales. El conocimiento actual de la estructura molecular y el origen biológico de los leucotrienos pueden llevar al desarrollo de agentes terapéuticos que afecten de manera específica su actividad. Por ejemplo, se están estudiando medicamentos que inhiben a la enzima 5-lipoxigenasa y a los antagonistas del receptor del leucotrieno D₄ para el tratamiento del asma.

Los estudios indican que las células cebadas secretan diversas linfocinas (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, interferón gama y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos [FEC-GM]) después de la interacción específica entre el antígeno y la IgE sobre la superficie de las células cebadas. La liberación de linfocinas también puede ser inducida por estímulos inespecíficos, como la exposición de la membrana de las células cebadas a ionóforos de calcio.³⁵ Los múltiples mediadores de las células cebadas tienen una gran variedad de acciones. Cuando estas linfocinas son liberadas en sitios de inflamación pueden reclutar, preparar y activar neutrófilos, eosinófilos y macrófagos; aumentar la secreción de inmunoglobulinas y potenciar la producción y la diferenciación de más células cebadas. Por consiguiente, las células cebadas pueden desempeñar una función importante para perpetuar la inflamación crónica que caracteriza a las enfermedades respiratorias alérgicas.

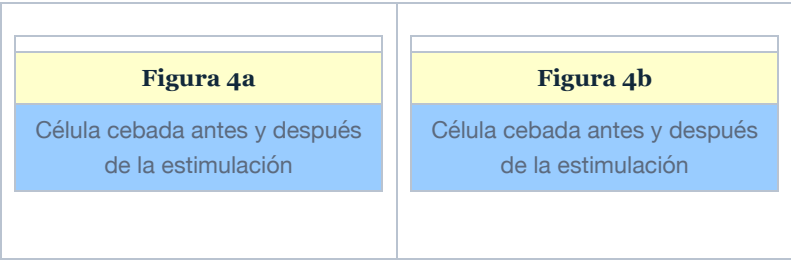
Algunos de los moduladores de la hipersensibilidad inmediata pueden liberarse de otras células, como neutrófilos o monocitos. Además, otros mecanismos pueden estimular la liberación de linfocinas de las células cebadas. Los complejos antígeno-anticuerpo que contienen anticuerpos fijadores de complemento pueden desencadenar la vía clásica del complemento generando anafilatoxinas C_{3a} y C_{5a}, que pueden estimular la liberación de los moduladores de las células cebadas. La activación de la vía alterna del complemento mediante otros estímulos, incluyendo la agregación de IgE, tendrá los mismos efectos. Los leucocitos polimorfonucleares y mononucleares contribuyen de manera importante a la inflamación inducida por complejos inmunes y a la resistencia inespecífica contra la entrada de cuerpos extraños. Durante la fagocitosis liberan mediadores incluyendo SRL-A, factor quimiotáctico indistinguible del factor quimiotáctico de anafilaxia de los eosinófilos, y péptidos vasoactivos. Estas sustancias producen síntomas similares a aquellos ocasionados por los moduladores de las células cebadas. Algunos componentes de los eosinófilos, como la proteína básica principal, también pueden tener efectos tóxicos sobre células del epitelio bronquial y contribuir a la respuesta inflamatoria crónica que caracteriza al asma.

Al igual que las células cebadas, los basófilos pueden ser estimulados para secretar histamina y otros mediadores después de la interacción del antígeno con la IgE unida a la superficie o a través de otros mecanismos, incluyendo la exposición a las anafilatoxinas C_{3a} y C_{5a}. Otro mecanismo para la liberación de mediadores de las células cebadas y de los basófilos que está adquiriendo cada vez más relevancia es la acción de los factores liberadores de histamina (FLH) inducidos por linfocinas. Los FLH fueron descritos por primera vez en 1979.³⁶ Desde entonces, están bajo estudio intensivo los tipos de células que producen estas citocinas y la identidad de los factores específicos involucrados. Las células T, las células B y los macrófagos pueden elaborar FLH y diversas formas moleculares del grupo heterogéneo de factores descrito.³⁷ La IL-3 y el FEC-GM pueden estimular la liberación de

histamina, aunque la relación entre estas sustancias y los FLH anteriormente descritos sigue siendo desconocida. Además, la IL-3 y el interferón gama (pero no el interferón alfa o el interferón beta) pueden potenciar la liberación de histamina inducida por otros estímulos. Por otra parte, las células de donadores alérgicos responden con más intensidad a los FLH que las células de donadores sin atopía. Es importante destacar que un tipo de FLH, IgE⁻ funciona de manera independiente a la IgE, mientras otro tipo de FLH, IgE⁺, se une a la IgE y es dependiente de esta inmunoglobulina. Estos hallazgos indican que cuando los factores de liberación de histamina están presentes en sitios de inflamación de tipo alérgico, algunas linfocinas (v.gr., IL-3 e interferón gama) incrementarán la liberación de histamina por los basófilos y participarán en la patogenia de la alergia respiratoria.

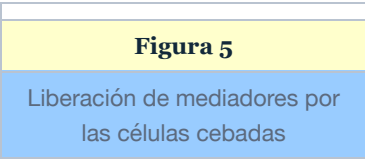
MECANISMOS REGULADORES DE LA HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Los enlaces cruzados de la IgE producida por los antígenos sobre las células cebadas activan una esterasa de serina, ocasionando la degranulación explosiva de las células. La activación comprende una serie compleja de etapas bioquímicas que incluyen la transmetilación de los fosfolípidos de la membrana, la activación de cinasas proteicas y de adenil ciclasa, la elevación temprana de los niveles intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) y la apertura de los canales del Ca²⁺. Los estudios de microscopía electrónica indican que durante la degranulación los gránulos periféricos se hinchan, pierden su electrodensidad y se fusionan; salen de la célula cebada a través de los canales formados por la fusión de las membranas de los gránulos con la membrana de la superficie celular [ver figura 4]. A continuación, la histamina y otros moduladores se liberan de los gránulos mediante el intercambio de cationes con iones de sodio.



Este proceso está regulado en varios niveles:

1. La intensidad de la reacción depende de la cantidad de IgE que se une a las células, la afinidad del anticuerpo por el antígeno y la cantidad de antígeno presente. Asimismo, influyen sobre la intensidad las células T supresoras y los anticuerpos IgG bloqueadores.
2. La liberación de mediadores es regulada por nucleótidos cíclicos intracelulares. Los agentes que producen elevación prolongada del AMPC llevan finalmente a la disminución de los mediadores; los agentes que aumentan el monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) producen el efecto opuesto. Estos agentes actúan mediante receptores localizados en la superficie celular [ver figura 5].



3. La histamina puede ejercer un control de retroalimentación negativa mediante el estímulo de adenilciclase que incrementa los niveles de AMPc, de tal forma que se evita mayor liberación de histamina por las células cebadas.

4. Se considera que los eosinófilos, atraídos al área por factores quimiotácticos, poseen una función de control. Contienen histaminasa, que destruye la histamina, y fosfolipasa D que actúa sobre el factor activador de las plaquetas (FAP), también denominado acetil gliceril éter fosforil colina (AGEPC). Enzimas provenientes de otras células, incluyendo neutrófilos, también participan en la degradación de los mediadores.

El tratamiento de las enfermedades atópicas aprovecha algunos de estos mecanismos de control. Las siguientes formas de tratamiento son algunos ejemplos: disminución de la exposición al antígeno, combinado con inmunoterapia, prevención de la liberación de histamina mediante la administración de cromoglicato sódico, el uso de catecolaminas, como epinefrina e isoproterenol, o de metilxantinas para elevar los niveles de AMPc y disminuir la liberación de mediadores, y el empleo de antihistamínicos para bloquear el efecto de la histamina sobre el órgano blanco.

MECANISMOS EFECTORES DE LA INFLAMACION ALERGICA

Las investigaciones sugieren que mecanismos celulares y moleculares complejos inducen, amplifican y mantienen la inflamación de las vías respiratorias mediada por IgE. Estos mecanismos suelen separarse en los componentes de fase temprana y tardía, y entre las células que participan en los mismos se incluyen las células cebadas, los linfocitos T, los macrófagos, los eosinófilos y los neutrófilos.

Tanto los estudios histológicos como farmacológicos sugieren que la liberación de factores quimiotácticos (v.gr., LTB₄ y FAP) por las células cebadas, debe ser considerada como un mecanismo inductor porque estos factores quimiotácticos son en parte responsables del reclutamiento de células inflamatorias infiltrantes. La liberación de estos factores forma parte de la fisiopatología de las reacciones de fase inmediata y tardía, por lo que une ambas fases.³⁸ Además, las células cebadas, al igual que los linfocitos T_{H2}, liberan citocinas proinflamatorias como IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 y FEC-GM.

Durante las primeras horas en las que ocurren las reacciones mediadas por IgE en la piel y los pulmones, se acumulan linfocitos T, y existe evidencia directa e indirecta de que ocurre activación de éstos durante las fases tardías. Los linfocitos T son atraídos a los sitios de inflamación mediada por IgE, en donde se activan e inducen cambios fenotípicos en las células endoteliales. Además, se ha demostrado una asociación estrecha entre el número de células T CD4⁺ que existen en las lesiones y el número de eosinófilos activados en las mismas lesiones.³⁹ Como se describió antes, los linfocitos T_{H2} producen IL-3 e IL-4, que promueven el crecimiento de células cebadas; IL-5, que facilita el crecimiento y diferenciación de los eosinófilos; y FEC-GM, que actúa en forma sinérgica con la IL-5 y la IL-6.

Los monocitos y los macrófagos son capaces de iniciar y mantener la inflamación mediada por IgE. Los macrófagos alveolares aislados de pacientes asmáticos expresan receptores Fc_εR II y pueden ser estimulados por los alérgenos para liberar mediadores.⁴⁰ Además, el líquido del lavado bronquial de enfermos asmáticos que han inhalado un alérgeno demuestra un aumento importante en las enzimas secretoras de los macrófagos, y en el número de monocitos dentro de las vías respiratorias; también existen monocitos circulantes con mayor expresión

de receptores del complemento. Por lo tanto, los macrófagos broncoalveolares se activan por la exposición de alérgenos específicos a través de la unión de la IgE a sus receptores Fc_εR II; a continuación secretan LTB₄, FAP, citocinas y enzimas proteolíticas, los cuales facilitan la formación de un infiltrado inflamatorio en la mucosa bronquial.

Los mecanismos de amplificación que pueden participar después del inicio del proceso inflamatorio mediado por IgE incluyen (1) el reclutamiento y activación de eosinófilos y neutrófilos, (2) la liberación de factores liberadores de histamina por células T y macrófagos, (3) la perpetuación de la inflamación por las células epiteliales, (4) la activación de células endoteliales y fibroblastos, y (5) la actividad hematopoyética de citocinas liberadas por células infiltrantes, que promueve la producción de más precursores de leucocitos, en especial de eosinófilos. Se cree que las proteínas derivadas de los gránulos de los eosinófilos (v.gr., proteína catiónica, neurotoxina y proteína básica principal) tienen un papel importante en el desarrollo de lesiones epiteliales durante la inflamación mediada por IgE.⁴¹ Aún más, las células epiteliales contribuyen a este proceso inflamatorio al liberar productos de la vía de la 15-lipoxigenasa, que promueven la liberación de neuropéptidos y de factores de crecimiento y diferenciación para basófilos y células cebadas.

Alergia y atopia

La alergia se refiere a un trastorno en el que las respuestas inmunológicas ante antígenos ambientales causan inflamación tisular y disfunción orgánica. Las características clínicas de cada enfermedad alérgica reflejan la respuesta inflamatoria mediada inmunológicamente en los órganos o tejidos afectados. La diversidad de expresión de la enfermedad alérgica surge de distintos mecanismos inmunológicos efectores, que evocan patrones específicos de daño tisular. En los casos de alergia mediada por anticuerpos de tipo IgE, los factores secuenciales que determinan la expresión de la enfermedad incluyen exposición a un alérgeno (un antígeno capaz de inducir una respuesta alérgica) y sensibilización subsecuente (generación de una respuesta inmunológica), reintroducción del agente sensibilizante y respuesta del órgano blanco. En esta secuencia está implícito el precepto de que un estado clínico de alergia se desarrolla solo en los individuos susceptibles que se enfrentan a antígenos particulares.

En el contexto de la inflamación inducida inmunológicamente por la vía de mediadores de células cebadas-IgE, el término atopia se refiere a un estado genéticamente determinado de producción de anticuerpos IgE dirigidos contra alérgenos ambientales. La atopia afecta al 10 a 30 por ciento de la población de los Estados Unidos, y la rinitis y el asma alérgicos son las manifestaciones clínicas más comunes. La dermatitis atópica es menos común, y la gastroenteropatía alérgica es rara. Los anticuerpos de IgE pueden también causar enfermedades alérgicas no atópicas, como la anafilaxia, la urticaria y el angioedema. Aunque estos procesos patológicos son causados por anticuerpos IgE, no se asocian con propensión genética ni con la hiperreactividad del órgano blanco que caracteriza a la atopia, ni tienen tampoco predilección por el individuo atópico. Además, la rinitis, el asma, la dermatitis eccematosa, la anafilaxia y la urticaria y angioedema pueden ser todos causados por mecanismos diferentes a los anticuerpos IgE.

DIAGNOSTICO GENERAL Y PRINCIPIOS TERAPEUTICOS

Historia clínica y examen físico

La parte más importante de la evaluación clínica en la enfermedad alérgica posiblemente mediada por IgE es la

historia clínica. Esta no solo proporciona información diagnóstica, sino que dirige las pruebas y el tratamiento.

Una vez que se detallan las principales molestias, debe preguntarse sobre otros síntomas de origen alérgico. A pesar de que el paciente puede no atribuir los diversos síntomas alérgicos a una etiología común, con frecuencia existe un complejo sintomático. Debe investigarse la presencia de erupciones cutáneas, cefalea, prurito nasal, estornudos, rinorrea, descarga posnasal, congestión nasal, pólipos, irritación ocular, pérdida de la audición, disnea, tos, sibilancias y sensibilidad a la aspirina. Si el paciente tiene varios de estos síntomas es posible que exista alergia; sin embargo, si existen estornudos, rinorrea y congestión nasal sin prurito nasal o irritación ocular, los síntomas pueden no tener origen alérgico. De igual modo, los síntomas nasales u oculares rara vez son manifestaciones de alergia. Los síntomas alérgicos suelen ocurrir en forma intermitente, e incluso cuando son continuos, se caracterizan por periodos de intensidad variable.

Debido a que la propensión para generar anticuerpos de IgE al exponerse a alérgenos está determinada genéticamente, la mayoría de los pacientes alérgicos tienen historia familiar de atopía. Una historia que revela una respuesta clínica positiva al tratamiento previo con antihistamínicos, cromolín, esteroides o inyección de alérgenos sugiere una diátesis alérgica. Aún más, la historia de medicamentos recibidos puede sugerir que los síntomas del paciente se deben a un medicamento en particular. Los aerosoles nasales alfa-simpaticomiméticos, la rauwolfia, los anticonceptivos orales, los betabloqueadores, los antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos pueden ser la causa principal de obstrucción nasal. Varias fórmulas de betabloqueadores, incluyendo preparaciones oculares tópicas, pueden causar disnea, tos o sibilancias. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) también pueden causar angioedema o tos. Si el médico no pregunta en forma exhaustiva sobre la historia medicamentosa pueden realizarse muchas evaluaciones inútiles.

Una vez que el médico sospecha enfermedad alérgica mediada por IgE, es necesario detallar la historia de alergia para correlacionar los síntomas con el sitio y tiempo de exposición a varios alérgenos [ver tabla 2]. Es crucial establecer la severidad y consecuencia funcional de los síntomas, el momento exacto en que aparecen los síntomas durante el año, y las fluctuaciones sintomáticas en relación con áreas geográficas o ambientales específicas (v.gr., graneros, campo, sótanos y fábricas). También es útil investigar sobre la casa, escuela y ambiente laboral del paciente.

Tabla 2 Alérgenos inhalados que producen rinitis, conjuntivitis y asma
• Pólenes (pasto, árboles, hierbas) • Acaros del polvo(<i>Dermatophagoides</i>) • Proteínas animales (de gato, perro, caballo, cobayos, gerbos y ratas) • Esporas de moho(<i>Alternaria</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Penicillium</i> y <i>Cladosporium</i>) • Piretrum y piretroides • Compuestos orgánicos de alto peso molecular derivados de plantas, bacterias e insectos • Químicos inorgánicos y orgánicos de bajo peso molecular

Los granos de polen ricos en proteína (los gametos masculinos de las plantas) se encuentran entre los alérgenos estacionales más importantes.¹ En general, para que el polen sea alérgénico debe ser antigénico, debe producirse en grandes cantidades por una planta y diseminarse por el viento. En los Estados Unidos la mayoría de los árboles y pastos, así como ciertas hierbas, producen gran cantidad de polen muy alérgénico. La ocurrencia estacional de estos pólenes varía con la localización geográfica y explica la periodicidad de los síntomas alérgicos. Los insectos contribuyen a la transferencia de pólenes entre las plantas que florecen, y estas plantas no son alérgenos principales. La vara de oro, que popularmente se considera como la causa de la fiebre del heno, tiene poco significado clínico porque su polen cae rápidamente en el piso. Por el contrario, la ambrosía, que poliniza en la misma época del año que la vara de oro, tiene un polen abundante, pequeño y ligero que se dispersa con el viento, siendo por tanto un alérgeno importante.

Ciertos hongos, principalmente *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* y *Penicillium*, son los más alérgicos.⁴² Pueden colonizar muchos hábitats y producir esporas en forma prolífica. Aunque estos alérgenos pueden causar síntomas perennes, ciertos climas (cálido y húmedo seguido de aire seco) aumentan el número de esporas en el aire, por lo que en los individuos susceptibles existe fluctuación de los síntomas con las estaciones. Del mismo modo, ciertos hábitats, como los sótanos húmedos, las áreas de almacenamiento de comida y las zonas de elaboración de composta, constituyen un ambiente óptimo para la producción de esporas.

La excreta de los ácaros del polvo (*Dermatophagoides*) son los principales alérgenos en el polvo doméstico.⁴² Debido a que una fuente importante de ácaros del polvo es la caspa humana, estos organismos son muy comunes en la ropa de cama. Los pacientes sensibles al ácaro del polvo tienen síntomas perennes que se exacerban cuando el ácaro prolifera como resultado del mayor calor y humedad dentro de los hogares, y cuando el polvo se aerosoliza durante la limpieza de la casa y la preparación de las camas.

Otra fuente de alérgenos perennes dentro de la casa son las proteínas séricas que se encuentran en la orina o piel de las mascotas, que pasan con facilidad a los muebles, camas y tapetes.⁴² Aunque los gatos y perros son las mascotas más involucradas, muchos otros animales, incluyendo hamsters, conejos y ratones, suelen ser los culpables. En forma semejante, ciertos individuos con ocupación específica, como los veterinarios, granjeros, rancheros y trabajadores de laboratorio, pueden exponerse a gran cantidad de alérgenos de origen animal. En el paciente alérgico siempre debe sospecharse sensibilidad a los animales. Debido a lazo emocional, los pacientes pueden subestimar este tipo de exposición. Es posible que un paciente con alergia por inhalación que comienza a recaer después de un buen control farmacológico viva en una casa en la que se introdujo recientemente una mascota.

Al evaluar al paciente con enfermedad alérgica mediada por IgE probable o comprobada, debe ponerse especial atención en la piel, los ojos, la nariz, la faringe y el tórax. Las lesiones de la piel de dermatitis atópica son variables y consisten en parches eritematosos, pápulas, vesículas, descamación, formación de costras, liquenificación o combinación de estas lesiones. La distribución de las lesiones varía con la edad del paciente. En adolescentes y adultos la dermatitis atópica tiende a ser pruriginosa, eritematosa, papular, con parches que descaman en la frente, áreas perioritales, cuello, zonas antecubital y poplitea, y manos. La rinoconjuntivitis alérgica se caracteriza por eritema y edema bilateral de la conjuntiva, epífora acuosa ocular y, en ocasiones, edema periorbitario con una coloración azulosa alrededor de los ojos. El examen de la cavidad nasal en los estados agudos de rinitis alérgica

demuestra una mucosa pálida y húmeda. Con frecuencia existe secreción nasal acuosa y clara, los cornetes edematosos pueden ocluir por completo los orificios nasales (causando respiración oral) y pueden encontrarse pólipos nasales. La obstrucción nasal de la rinitis alérgica puede acompañarse de acúmulo de líquido en el oído medio. Dependiendo de la gravedad del episodio, el examen torácico en un paciente asmático puede ser normal o demostrar el uso de los músculos accesorios de la respiración, sibilancias inspiratorias y espiratorias difusas, prolongación de la fase espiratoria de la respiración y cianosis. En circunstancias extremas el paciente asmático puede parecer somnoliento y el tórax encontrarse silencioso.

Estudios in vivo e in vitro de IgE

Tanto los estudios in vivo como in vitro pueden ser útiles para evaluar un paciente con enfermedad atópica. Entre los estudios in vivo se encuentran las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata, que constituyen una manera conveniente, económica, segura y rápida de identificar a la IgE específica a un alérgeno.⁴³ Para que la prueba sea confiable el sujeto no debe estar recibiendo antihistamínicos (astemizol y otros agentes de acción prolongada que pueden alterar los resultados de las pruebas cutáneas durante seis a ocho semanas después de suspender el tratamiento), el sujeto no debe tener una respuesta de dermatografismo en la piel, no debe ser tan sensible a un alérgeno específico que exista riesgo importante de inducir anafilaxia, y la piel en la que se apliquen los alérgenos debe ser sana.

Las pruebas de pinchazo e intradérmicas son las más empleadas [ver figura 7]. En la prueba de pinchazo, se aplica en la piel una sola gota de alérgeno en solución (extracto concentrado de alérgeno, típicamente en concentración de 20,000 a 100,000 unidades de alergia [UA]/ml, 1:10 peso en volumen [p/v], o 20,000 unidades de nitrógeno proteico [UNP]/ml), produciendo un piquete suave con una aguja. Veinte minutos después se mide el tamaño de la roncha inducida por histamina en un grado de 1 a 4+ y se compara con otras ronchas en sitios control positivos (histamina) y negativos (solución salina). El componente eritematoso de la respuesta cutánea al alérgeno es un reflejo axónico evanescente que no se considera importante para medir la reacción en la mayoría de los sistemas. Si se sospecha que un paciente tiene una diátesis atópica pero no tiene una respuesta positiva a la prueba del pinchazo, debe realizarse una prueba intradérmica con una dilución 1:10 o 1:100 del extracto concentrado de alérgeno. Los sitios control y el sistema de clasificación usados en las pruebas intradérmicas son idénticos a los de las pruebas de pinchazo.

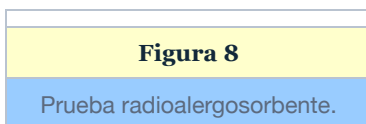
Figura 7
Métodos de pruebas cutáneas

La interpretación del resultado de una prueba cutánea realizada en forma adecuada requiere de un conocimiento integral de la historia clínica y datos físicos del paciente. Una prueba cutánea positiva solo demuestra que existe un anticuerpo IgE dirigido contra un antígeno determinado, no que el sujeto tenga una enfermedad alérgica o que una persona atópica haya tenido alguna vez una reacción clínicamente significativa al alérgeno. La incriminación de un alérgeno en la patogenia de una diátesis alérgica requiere de la integración de los datos clínicos y las pruebas. En el caso de los antígenos inhalados, una prueba cutánea positiva y una historia que sugiere sensibilidad clínica incriminan en forma intensa al antígeno. Por el contrario, una prueba cutánea negativa y la ausencia de historia de sensibilidad clínica excluyen al alérgeno como clínicamente relevante. Si no existe antecedente de

sensibilidad clínica al alérgeno pero la prueba cutánea es positiva, el paciente debe ser revalorado durante la exposición natural al alérgeno. Si no ocurren síntomas, la prueba cutánea positiva del paciente debe considerarse como indicativa de que posteriormente puede desarrollarse una enfermedad inducida por el alérgeno.

La IgE sérica suele medirse por radioinmunoensayo en fase sólida no competitivo y expresarse en unidades internacionales por mililitro (1 UI= 2.4 ng).⁴⁴ Las concentraciones de IgE varían con la edad, sexo, historia familiar de enfermedad alérgica y presencia de alergia. La concentración promedio de IgE es mayor en los individuos atópicos que no atópicos, pero estos valores se traslapan entre sí.

Más importante clínicamente que la cuantificación de la concentración total de IgE en el suero es la medición in vitro de IgE alérgeno específica. Esta prueba es útil en pacientes que no pueden someterse a pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata, porque han estado tomando antihistamínicos de larga acción o tienen dermatitis extensa, dermatografismo o riesgo de anafilaxia. Los ensayos son modificaciones del radioinmunoensayo de fase sólida no competitivo, la prueba radioalergosorbente (RAST) o una variante de RAST es la más empleada⁴⁵ [ver figura 8]. En este ensayo se incuba una matriz sólida que posee el antígeno con el suero del paciente para permitir la unión de IgE específica. Después del lavado, el complejo alérgeno de fase sólida-anticuerpo se incuba con anticuerpo anti-humano IgE radiomarcado y se lava de nuevo. La cantidad medida de radioactividad unida a la matriz sólida es proporcional a la cantidad de IgE alérgeno específica en el suero. Al comparar el valor con estándares conocidos puede determinarse la cantidad de IgE alérgeno específica.



Los resultados de la prueba RAST correlacionan bien con los de una variante de las pruebas in vivo de provocación para alergias, incluyendo pruebas cutáneas y estímulos nasales o bronquiales, y de pruebas in vitro para liberación de histamina inducida por alérgenos. Sin embargo, la prueba RAST es menos sensible que las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata. Como los resultados de las pruebas cutáneas in vivo, los de RAST deben interpretarse en el contexto de la historia y examen físico del paciente.

Principios terapéuticos

Existen tres principios del tratamiento de la enfermedad alérgica mediada por IgE: evitar el alérgeno, farmacoterapia e inmunoterapia (inyección del alérgeno). Debido a que el desarrollo de la enfermedad alérgica mediada por IgE requiere de la interacción entre el alérgeno y el anticuerpo, el primer objetivo del manejo de la alergia es evitar al alérgeno [ver tabla 3]. Un individuo que manifiesta sensibilidad tipo IgE a un alimento o medicamento determinado no debe recibirlo. De igual modo, para el manejo óptimo, deben eliminarse del ambiente doméstico del individuo los animales que causen los síntomas alérgicos. Las personas sensibles al ácaro del polvo pueden disminuir su exposición usando ropa de cama de material sintético y fundas plásticas con cierre para las almohadas, colchón y box spring, manteniendo una humedad interior de 50 por ciento o menos y una temperatura ambiente menor de 68°F, y eliminando los muebles tapizados y las cortinas de la habitación. Para eliminar la exposición a las esporas, el paciente debe evitar entrar a graneros, podar pasto y rastrillar hojas. Las áreas húmedas de la casa, en especial el sótano, deben contar con equipo deshumidificante. Para prevenir el

crecimiento de moho los filtros de deshumidificación deben cambiarse o limpiarse con regularidad. Es prácticamente imposible evitar otros antígenos inhalados, como pasto, árboles y pólenes. Sin embargo, los equipos de aire acondicionado y los sistemas de filtración de aire pueden disminuir la carga de alergenos aéreos.⁴⁶

Tabla 3 Control ambiental para el tratamiento de la alergia
Medidas generales • Eliminar irritantes del hogar, especialmente humo de cigarro • Mantener una humedad relativa de 50% o menos usando aire acondicionado y dehumidificadores Medidas específicas • Pólenes: usar aire acondicionado y mantener las ventanas de la casa y auto cerradas, durante la sesión de mayor polinización evitar las actividades al exterior • Mohos: los mohos externos pueden eliminarse manteniendo las ventanas cerradas, usar extractores en el baño y cocina para mantener la humedad en 50% o menos • Acaros del polvo: cubrir colchones, box spring y almohadas con cubiertas impermeables, toda la ropa de cama debe lavarse con agua caliente (>130°F) una vez por semana, usar almohadas sintéticas. Si es posible eliminar tapetes y mantener la humedad al 50% o menor • Plumas: remplazar las almohadas de pluma por de Dacron (lavable) y lavarlas en forma regular • Mascotas: sacar a la mascota de la casa, si el paciente no está de acuerdo, evitar que ésta entre a la recámara. Además, para disminuir la liberación de antígenos la mascota debe bañarse una vez por semana

El segundo aspecto del tratamiento de la alergia es la farmacoterapia sistémica y local para controlar los síntomas alérgicos. El tratamiento consiste en administrar epinefrina, broncodilatadores, antihistamínicos, descongestivos, esteroides, cromoglicato, nedocromil o una combinación de estos agentes. Las intervenciones farmacológicas para manifestaciones específicas de la enfermedad alérgica se detallan más adelante.

La inmunoterapia con el alergeno, en la que se inyectan por vía subcutánea dosis progresivas del alergeno, es el tercer aspecto del manejo, y está diseñada para prevenir los síntomas alérgicos que ocurren en el individuo sensibilizado al exponerse al alergeno. Aunque esta técnica se introdujo por primera vez por Noon en 1911 como tratamiento para la rinitis inducida por polen, solo en los últimos 35 años los estudios doble ciego han validado la eficacia de la inmunoterapia convencional en dosis altas para el tratamiento de la rinitis y el asma causado por alergenos inhalados específicos.⁴⁷ La inmunoterapia convencional con dosis altas incluye el uso de varios esquemas de inmunización, con el objetivo de alcanzar una dosis de mantenimiento (0.1 a 0.5 ml de una dilución de 1:10 o 1:100 de la mayoría de los extractos de alergeno) que se repite cada tres a cinco semanas durante varios años.

Deben recibir inmunoterapia los pacientes con enfermedad importante causada por alergenitos inhalados (polen, esporas de hongos, ácaros del polvo o descamación de animales bien definidos) y que no se controlan en forma adecuada por la modificación ambiental y la farmacoterapia. Además, está indicada la inmunoterapia para los pacientes con anafilaxia por picadura de insectos (ver adelante), aunque debe usarse veneno del insecto y no el extracto de todo el organismo.^{48,49} Los pacientes con asma inducida por alergenitos del aire mal controlada no deben recibir inmunoterapia con alergenitos porque el riesgo de efectos adversos es mayor en estos pacientes. Además, aunque ciertos alimentos, químicos, medicamentos y sustancias ambientales poco usuales pueden causar alergia mediada por IgE, la sensibilidad a estos agentes no debe tratarse con inmunoterapia.

Existen varias otras técnicas de inmunoterapia alérgica, incluyendo pruebas y tratamiento cutáneo progresivo (método de Rinkel), provocación subcutánea y neutralización, y provocación sublingual.⁵⁰ Sin embargo, estas técnicas no han sido validadas por estudios controlados estrictos.

RINITIS ALERGICA

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria modulada por IgE que afecta las mucosas nasales. Los síntomas suelen comenzar en la niñez o al principio de la vida adulta, pero pueden aparecer a cualquier edad. A menudo ocurre en forma estacional, cuando el polen entra en contacto con las mucosas respiratorias, pero también se puede presentar de manera persistente [ver tabla 2]. Las interacciones específicas entre el antígeno y la IgE ocurren sobre la superficie de las células cebadas submucosas, dando lugar a la liberación de mediadores y a la producción de síntomas.⁵¹

Manifestaciones clínicas

Los síntomas leves de rinitis alérgica incluyen prurito nasal, rinorrea y estornudos; síntomas más severos comprenden paroxismos violentos de estornudos y obstrucción total del flujo aéreo causado por cantidades abundantes de moco.⁵² Otros síntomas son epífora y ardor ocular, irritabilidad, fatiga, letargo y anorexia. Estos síntomas pueden exacerbarse por irritantes inespecíficos como el humo del cigarro, los aerosoles, los aromas fuertes, los perfumes y los insecticidas. La sinusitis infecciosa o inflamatoria agregada causa cefalea maxilofrontal, descarga posnasal y obstrucción nasal persistente. En ocasiones puede demostrarse afección obstructiva leve de las vías respiratorias inferiores sin síntomas clínicos evidentes de asma bronquial.

Los datos al examen físico nasal incluyen membranas mucosas azulosas y pálidas, cornetes edematosos cubiertos con secreciones claras y delgadas, ojeras y respiración por la boca debido a la obstrucción nasal. Algunos pacientes presentan mucosa nasal eritematosa. Los pólipos nasales son raros en la rinitis no complicada. Se puede observar epífora, congestión escleral y conjuntival, edema periorbitario y retracción de la membrana timpánica. El crecimiento de amígdalas, adenoides y ganglios linfáticos cervicales no es típico de afección alérgica y su presencia indica infección agregada u otra enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico de rinitis alérgica depende de la obtención de una historia clínica cuidadosa que incluya la identificación de antecedentes familiares de atopia, y de IgE dirigida contra el alérgeno responsable.^{43,53} Deben observarse los patrones estacionales de los síntomas y compararse con la presencia coincidental de polen local. La

determinación de IgE específica contra varios alérgenos suele documentarse mediante pruebas cutáneas o por RAST. La prueba cutánea intradérmica o por punción o raspado directo, utilizando los alérgenos apropiados, es la prueba más rápida y barata disponible en la actualidad.^{44,54} Sin embargo, en algunos pacientes (v.gr., aquellos con eccema extenso, dermatografismo notable o aquellos que reciben medicamentos que pueden interferir con la reactividad cutánea) resulta más útil la prueba RAST in vitro.^{44,45}

En la sangre periférica y en las secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica y no alérgica pueden encontrarse cantidades normales o aumentadas de eosinófilos, lo que proporciona escasa información diagnóstica. A menudo el examen de las secreciones nasales en busca de eosinófilos es más útil que el examen en sangre periférica. Pueden obtenerse frotis nasales positivos (más de 20 por ciento de eosinófilos) en aproximadamente 50 por ciento de los pacientes con rinitis alérgica demostrada pero también, aunque rara vez, en personas normales o en aquellas con rinitis no alérgica.⁵⁶ La presencia de numerosos neutrófilos en el frotis nasal indica infección. El nivel sérico total de IgE se eleva en sólo 30 a 40 por ciento de los pacientes con rinitis alérgica. Las radiografías de senos paranasales suelen ser normales en pacientes con rinitis alérgica a menos de que exista sinusitis infecciosa agregada.

En el diagnóstico diferencial de la rinitis alérgica estacional deben considerarse las infecciones virales de las vías respiratorias superiores, el uso excesivo de gotas y aerosoles nasales, el uso de medicamentos específicos como anticonceptivos orales, derivados de la reserpina, betabloqueadores (v.gr., propranolol), inhibidores de la ECA (v.gr., captopril), hidralacina, ácido acetilsalicílico y otros AINE, y la rinitis con relación hormonal que ocurre en forma premenstrual o durante el embarazo. Las manifestaciones de la infección de las vías respiratorias superiores duran menos de una semana y comprenden fiebre, dolor y la presencia de neutrófilos en las secreciones.⁵⁷

Los procesos que deben descartarse en los casos de rinitis alérgica persistente incluyen alteraciones nasales estructurales, como desviación del tabique, y trastornos endócrinos como hipotiroidismo, mastocitosis nasal o rinitis persistente no alérgica de causa desconocida (rinitis vasomotora). Por lo general las alteraciones estructurales pueden diferenciarse mediante la exploración física; la mastocitosis se detecta por el examen de una muestra de biopsia de la mucosa nasal. Los síntomas de la rinitis persistente de causa desconocida suelen ocurrir cuando hay cambios en la temperatura o la humedad o cuando el paciente se expone a irritantes o contaminantes.⁵⁷

Tratamiento

En el tratamiento de la rinitis alérgica se utilizan tres estrategias: evitar los alérgenos responsables, el uso de antihistamínicos y otros fármacos y la administración de inmunoterapia alérgeno-específica.^{52,57,58}

Aunque no suele ser posible evitar por completo los alérgenos, las medidas tendientes a reducir la exposición suelen brindar cierto alivio [ver tabla 3]. La exposición al polvo puede disminuirse mediante el uso de cubiertas a prueba de polvo sobre cojines, colchones, etc. El evitar las actividades al aire libre durante la época de pólenes puede reducir la exposición a estos alérgenos. Los pacientes sensibles a las esporas del moho deben evitar el contacto con el heno y no deben barrer hojas o segar pastos. A menudo son útiles el aire acondicionado y los filtros electrostáticos. Debe promoverse la eliminación de muchos irritantes inespecíficos que exacerban los síntomas (v. gr., tabaquismo, contaminación, polvos).⁴⁶

El uso racional de medicamentos puede eliminar la mayor parte de los síntomas en la mayoría de los pacientes. Los medicamentos utilizados con más frecuencia son los antihistamínicos, que bloquean los receptores H₁. Estos agentes controlan con eficacia los síntomas agudos, como prurito basal y estornudos. La terfenadina, antihistamínico de acción prolongada con escaso o nulo efecto sedante, se administra por vía oral en dosis de 60 mg dos veces al día. El astemizol y la loratadina son otros dos antihistamínicos de acción prolongada y no sedantes que se administran por vía oral en dosis de 10 mg una vez al día. Pueden ocurrir arritmias potencialmente graves (taquicardia ventricular de la variante llamada oscilante o helicoidal) por los cambios farmacocinéticos en la depuración de la terfenadina o el astemizol cuando se administran junto con antibióticos macrólidos (v.gr., eritromicina, troleandomicina, claritromicina y azitromicina), ketoconazol e itraconazol.

El tratamiento antihistamínico aislado a menudo es insuficiente, en especial para la congestión nasal.^{58,59} En estos casos se recomienda la administración oral de fármacos simpaticomiméticos, incluyendo fenilpropanolamina e hidrocloreuro de pseudoefedrina. Debe tenerse precaución cuando se prescriben agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad cardiovascular porque estos agentes pueden causar elevación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. El sulfato de pseudoefedrina, simpaticomimético de duración prolongada, puede ser útil en dosis de 120 mg dos veces al día. También existen preparaciones que contienen combinaciones de antihistamínicos y descongestivos.

Si después de evitar los alérgenos y de utilizar antihistamínicos y descongestivos no disminuyen los síntomas, se recomienda la aplicación intranasal de solución de cromoglicato de sodio al cuatro por ciento, que impide la liberación de mediadores de las células cebadas o esteroides tópicos (dipropionato de beclometasona, acetado de flunisolida, budesonida o acetónido de triamcinolona). La dosis de cromoglicato de sodio suele ser de una inhalación en cada narina tres o cuatro veces al día. Los esteroides a menudo se administran en dosis de dos inhalaciones en cada narina dos o tres veces al día. Al controlar los síntomas la dosis puede disminuirse a una dosis diaria. Por lo general, la mejoría clínica es aparente en término de varios días, pero puede ocurrir hasta a las dos semanas. Estas preparaciones de esteroides no suprimen la producción suprarrenal de esteroides en adultos y no causan los efectos colaterales relacionados con la administración sistémica de los mismos. La irritación nasal local es el principal efecto colateral de los esteroides intranasales, y alrededor del 10 por ciento de los pacientes estornudan o sufren cierto ardor o irritación después de su aplicación. Los esteroides sistémicos rara vez están indicados; sin embargo, en casos muy severos su uso por periodos cortos (hasta una semana) puede disminuir los síntomas de manera notable.⁵⁷

Los pacientes con rinitis alérgica que no logran mejoría clínica satisfactoria con el control ambiental y el tratamiento farmacológico sintomático pueden tratarse con inmunoterapia alérgeno-específica (ver antes). Los extractos de alérgenos específicos se inyectan por vía subcutánea, por lo general a intervalos semanales. Al principio se administran dosis pequeñas, que se van aumentando de manera gradual hasta alcanzar el nivel de mantenimiento. En la mayoría de los casos, después de seis meses a un año de inmunoterapia, llega a ser aparente la disminución en los síntomas y en la necesidad de administrar medicamentos; la eficacia máxima se alcanza en dos a tres años. En estudios controlados, doble ciego, la inmunoterapia ha demostrado ser eficaz para la rinitis alérgica causada por pólenes de árboles, pastos y ambrosía. La eficacia también se ha correlacionado con la dosis total administrada, pero pueden ocurrir recaídas incluso después de suspender el tratamiento de mantenimiento de tres a cinco años de duración. Los resultados son específicos para los alérgenos particulares empleados en el tratamiento.⁴⁷

Los pacientes que reciben inmunoterapia sufren varios cambios inmunológicos que incluyen alteraciones en las respuestas inmunes celulares y humorales contra los alergen⁶². Estos cambios son los siguientes:

1. Aumento en los anticuerpos IgG específicos a alergen⁶².
2. Disminución de la elevación estacional de la IgE específica a alergen⁶².
3. Desarrollo de anticuerpos anti-idiotípicos contra IgE específica a alergen⁶².
4. Menos liberación de histamina de basófilos en algunos pacientes alérgicos.
5. Reducción de la proliferación de linfocitos y de la producción de linfocina en respuesta a alergen⁶² inmunizantes.
6. Desarrollo de células T supresoras específicas a alergen⁶².

El desarrollo de una respuesta de IgG específica es el único cambio inmunológico que se correlaciona en forma constante con la eficacia clínica de la inmunoterapia.

Se desconocen los mecanismos que producen estos cambios; sin embargo, se han propuestos varios mecanismos diferentes y se están realizando estudios en animales de experimentación y en pacientes para probar su validez. Los mecanismos propuestos incluyen los siguientes:

1. Desarrollo de los llamados anticuerpos bloqueadores de IgG, es decir, anticuerpos IgG que unen el alergen⁶² y evitan que se fijen a la IgE.
2. Inducción de tolerancia en las células B productoras de IgE.
3. Alteración de las células T cooperadoras específicas a alergen⁶².
4. Inducción de factores supresores específicos a isotipos o a alergen⁶², o de células T supresoras.
5. Regulación de la producción de IgE específica mediante anticuerpos anti-idiotipo.
6. Menor reactividad de células que liberan mediadores.

CONJUNTIVITIS ALERGICA

La conjuntivitis alérgica es el trastorno ocular más común que se observa en la práctica de la alergia. Representa el análogo ocular de la rinitis alérgica: también se produce por una respuesta de células cebadas y basófilos modulada por IgE. Como resultado de la interacción IgE-alergen⁶² sobre la superficie de las células cebadas en las conjutivas, se liberan histamina y otros mediadores. Los pacientes con conjuntivitis alérgica aguda presentan mayor cantidad de IgE en sus lágrimas y aumento en el número de eosinófilos en los raspados oculares. Una

consecuencia de la interacción IgE-alergeno es el edema y vasodilatación conjuntival local.⁶³

Manifestaciones clínicas

El prurito es siempre una manifestación sobresaliente en los pacientes con conjuntivitis alérgica. Ambos ojos suelen estar afectados, pero puede ser un sólo ojo cuando la causa es la contaminación manual por alergenos como alimentos y pelo de animales. Las conjuntivas se ven inyectadas y edematosas. En casos severos los ojos pueden estar ocluidos por la tumefacción. La conjuntivitis alérgica rara vez ocurre sin rinitis alérgica, aunque los síntomas oculares pueden ser más intensos que los nasales. Es poco probable que la afección sea una conjuntivitis alérgica si no existen síntomas ni signos de rinitis alérgica.

Diagnóstico

El diagnóstico de conjuntivitis alérgica se basa en el interrogatorio y la exploración física. Los síntomas por lo general ocurren en forma estacional y se acompañan de antecedentes familiares o personales de atopia. Las pruebas cutáneas pueden confirmar los alergenos estacionales sospechados. La tinción de Hansel de las secreciones conjuntivales suele revelar numerosos eosinófilos. El diagnóstico diferencial incluye otras formas de conjuntivitis aguda, en particular las de etiología viral, formas específicas de conjuntivitis bacteriana, dermatitis por contacto por instilación de fármacos o por irritantes ambientales, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral.⁶³

Tratamiento

El tratamiento de la conjuntivitis alérgica es similar al de la rinitis y otras enfermedades alérgicas: evitar el alergeno, medicamentos y, si es necesario, inmunoterapia. Cuando la conjuntivitis alérgica se asocia con afección alérgica respiratoria, el tratamiento debe enfocarse al problema respiratorio.

Evitar los alergenos del aire es difícil; sin embargo, a menudo puede lograrse el tratamiento eficaz de las manifestaciones con medicamentos tópicos como vasoconstrictores, antihistamínicos, cromoglicato de sodio al cuatro por ciento (solución oftálmica) y esteroides. Muchas preparaciones utilizadas en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica están compuestas de un antihistamínico y un vasoconstrictor. Cuando es necesario, la dosis habitual es de dos gotas en cada ojo cada tres a cuatro horas. Cuando esta combinación no es eficaz, debe probarse el cromoglicato de sodio oftálmico antes de los esteroides. El tratamiento con esteroides debe limitarse a un periodo de una semana. Cuando se requiere tratamiento más prolongado debe medirse la presión intraocular antes de comenzar el tratamiento y posteriormente cada tres a cuatro semanas. La medrisona, un esteroide eficaz, se absorbe poco, por lo que es menos probable que produzca cambios en la presión intraocular que los esteroides que se absorben con más facilidad. La dosis es de una gota de solución al cuatro por ciento en cada ojo cuatro veces al día. Antes de prescribir esteroides tópicos debe descartarse la conjuntivitis por herpes simple porque éstos exacerbarán y diseminarán la infección. La hiperemia y conjuntivitis infiltrativa que se asocia con una erupción vesicular típica a lo largo de la distribución del dermatoma de la rama oftálmica del nervio trigémino son características del herpes zoster. Si no puede hacerse diagnóstico de conjuntivitis alérgica con certeza, puede ser necesaria la consulta oftalmológica antes de iniciar tratamiento específico.

No existen estudios controlados, doble ciego, sobre inmunoterapia en pacientes con conjuntivitis alérgica. Sin

embargo, se considera que la inmunoterapia para la afección respiratoria alérgica asociada alivia a menudo los síntomas oculares.

ASMA

El asma es un síndrome clínico caracterizado por hiperreactividad del árbol bronquial a alérgenos, irritantes, sustancias ingeridas, ejercicio, infecciones y broncoconstrictores químicos inespecíficos. Los síntomas del asma son muy variables e incluyen falta de aire, opresión torácica, sibilancias, tos y esputo con eosinófilos, que pueden resolverse en forma espontánea o con tratamiento. Un componente celular y el espectro de mediadores de la inflamación en las vías respiratorias constituyen el centro de la patogenia en la diátesis asmática.⁶⁴ La patogenia y tratamiento del asma se revisan con más detalle en otra parte de la obra. En esta sección se analizará el punto de vista de la alergia.

Asma alérgica

El asma alérgica (también denominada asma atópica o extrínseca) se desarrolla en etapas tempranas de la vida. Suelen coexistir otras manifestaciones de atopia, como rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica, así como historia familiar de atopia. Los episodios asmáticos ocurren al exponerse a alérgenos relevantes. Las pruebas de hipersensibilidad cutánea inmediata muestran reacciones de roncha y eritema hacia los alérgenos causales, y la concentración sérica de IgE casi siempre está elevada. Bajo condiciones controladas de laboratorio, la inhalación de los alérgenos relevantes por un paciente con asma alérgica (broncoprovocación con alérgeno) causa obstrucción aguda de las vías respiratorias (la respuesta temprana), que se recupera con o sin broncodilatadores. Esta secuencia suele ser seguida de una segunda respuesta broncoespástica cuatro a ocho horas después (la respuesta tardía). Los resultados del lavado broncoalveolar, la biopsia de vías aéreas, o ambos, han demostrado que la respuesta tardía se acompaña de inflamación celular y humoral. Clínicamente, la respuesta tardía tiende a ser difícil de tratar. En el laboratorio puede atenuarse por el tratamiento previo con agentes antiinflamatorios.⁶⁵

Existen cuatro modalidades de tratamiento para el asma alérgica: educación del paciente, control ambiental, farmacoterapia e inmunoterapia con alérgenos. Los objetivos del manejo eficaz incluyen alentar al paciente a mantener un grado de actividad normal, maximizar la función pulmonar medida por espirometría y evitar síntomas crónicos molestos, exacerbaciones repetidas y efectos adversos del tratamiento.

Una vez que se han identificado los alérgenos ofensores por la historia y la medición in vivo o in vitro de niveles específicos de IgE, la primera opción terapéutica es reducir la exposición al alérgeno⁴⁶ [ver tabla 3]. Otra opción importante es la farmacoterapia. Como lo describió un grupo de expertos del *National Heart, Lung and Blood Institute* de los EUA, la farmacoterapia del asma es un reto dinámico que debe siempre individualizarse.⁶⁶

El asma episódica leve, que se caracteriza por exacerbaciones ocasionales de la enfermedad y periodos prolongados asintomáticos asociados con función pulmonar normal, puede tratarse con un agonista beta-adrenérgico inhalado (v.gr., albuterol, metaproterenol o pirbuterol) según se requiera. Es indispensable enseñar al paciente a emplearlo en forma adecuada. Para los pacientes con mala coordinación mano-pulmón, el uso de un aditamento de espacio puede optimizar la administración del fármaco.

El asma moderada se caracteriza por síntomas frecuentes, en especial durante la noche, y por deterioro crónico en

la espirometría, lo que implica que existe inflamación importante de las vías aéreas. Por lo tanto, el tratamiento consiste en el uso regular de un agente antiinflamatorio inhalado, como un esteroide, nedocromil o cromoglicato. De estos agentes, los esteroides son los más eficaces. Dependiendo de las circunstancias clínicas, debe administrarse un agonista beta-adrenérgico en forma regular o por razón necesaria. Si los síntomas nocturnos constituyen un problema, puede agregarse una preparación de teofilina de larga acción (teofilina anhidrosa en preparación estable o tabletas o cápsulas de acción prolongada) o un agonista beta-adrenérgico inhalado (v.gr., salmeterol).

El asma grave se caracteriza por respuesta inadecuada a los esteroides inhalados y a los broncodilatadores. El tratamiento es el mismo que para el asma moderado pero debe incluir también esteroides sistémicos. Algunos pacientes requieren solo administración breve de esteroides, mientras que otros los requieren en forma diaria, o por lo menos cada tercer día. Debido a la toxicidad causada por el tratamiento prolongado con los esteroides sistémicos, debe considerarse el uso de medicamentos ahorradores de esteroides, como metotrexate, oro y ciclosporina. Es indispensable para los pacientes con asma severo a moderado que participen en el manejo de su enfermedad. Por ejemplo, la autovigilancia del paciente por medio de la medición de la velocidad máxima de flujo espiratorio (VMFE) medida cada mañana y cada tarde puede ser la manera más útil para realizar ajustes terapéuticos.⁶⁷

La inmunoterapia puede ser útil en el tratamiento de algunos pacientes con asma alérgico causado o agravado por ciertos pólenes (ambrosía y pasto), esporas de hongos (*Alternaria*), ácaros del polvo doméstico o animales (gatos).⁶⁸ Este tipo de tratamiento está indicado para pacientes en los que se demuestran anticuerpos IgE específicos y alergia clínica al alérgeno, y que tienen una respuesta inadecuada a las medidas de control ambiental y a la farmacoterapia. Debido al mayor riesgo de una reacción fatal, el asma mal controlado constituye una contraindicación absoluta para la inmunoterapia.⁴⁷

Asma por sensibilidad a la aspirina

La noción de que pueden ocurrir ataques agudos de asma después de la ingestión de aspirina data de principios de este siglo.⁶⁹ Desde entonces, los clínicos han reconocido que la sensibilidad a la aspirina es una característica de pacientes con asma que sufren rinitis vasomotora, sinusitis, poliposis nasal o una combinación de estos trastornos. En 1967, Samter y Beers sugirieron por vez primera que la triada de asma, poliposis nasal y sensibilidad a la aspirina y compuestos relacionados es la manifestación clínica de una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias superiores e inferiores.⁷⁰

La prevalencia de este síndrome entre los pacientes asmáticos es de dos a tres por ciento, con una tasa más alta en pacientes con asma severo.⁷¹ El paciente típico con el síndrome clásico de Samter es un individuo de edad media que tiene rinitis vasomotora (con o sin sinusitis, pólipos nasales o ambos), asma perenne, eosinofilia en sangre, secreciones respiratorias o en ambos sitios, un resultado negativo en la prueba cutánea de hipersensibilidad, e intolerancia a la aspirina y compuestos relacionados (AINE), pero no al salicilato de sodio, a los ésteres de ácido salicílico y al salicilato de colina. Existe controversia sobre si los pacientes con asma por sensibilidad a la aspirina también son más sensibles al colorante amarillo tartracina que el resto de la población.

El inicio de una reacción inducida por aspirina suele ocurrir 30 minutos después de la ingestión y, además de asma, puede producir rinorrea y estrés gastrointestinal. El inicio del asma, que es una característica clínica del

síndrome clásico de Samter, ocurre con más frecuencia después de que han existido síntomas de las vías respiratorias altas por algún tiempo. La intolerancia a la aspirina y a los compuestos relacionados suele detectarse cuando la rinosinusitis y el asma están bien establecidos. Sin embargo, estas manifestaciones no siempre ocurren en forma secuencial. En ocasiones dos o tres características clínicas se presentan en forma simultánea o durante varias semanas.

El diagnóstico de asma sensible a la aspirina se establece con facilidad por historia y examen físico. El tratamiento del síndrome incluye evitar irritantes respiratorios, aspirina y AINE, y administrar farmacoterapia para controlar la rinosinusitis y el asma. Debido a que los pacientes sensibles a la aspirina pueden tolerar acetaminofén, puede usarse este agente para la analgesia leve. Si es necesario administrar aspirina o un compuesto relacionado como parte de otro tratamiento médico, puede realizarse desensibilización.⁷²

Asma ocupacional

El asma ocupacional se define como una obstrucción asintomática e intermitente de la vía respiratoria, con respuesta exagerada inducida por una sustancia específica del lugar de trabajo.⁷³ En el siglo IV A.C., Hipócrates describió el asma en jinetes, pescadores, sastres y trabajadores del metal. El asma ocupacional puede surgir por mecanismos mediados por IgE o por sensibilidad no inmunológica. Este trastorno es diferente de la hiperrespuesta de las vías respiratorias que surge de novo después de la inhalación aguda de vapores o humos químicos tóxicos (síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias). Las sustancias causantes del asma ocupacional son proteínas de alto peso molecular derivadas de plantas o animales, o químicos reactivos de bajo peso molecular⁷³ [ver tabla 4].

***Tabla 4* Alergenos ocupacionales**

Compuestos orgánicos de alto peso molecular					
Clase	Agente	Ocupación o industria representativa	Forma en la que se dispersa	Prueba cutánea*	Inmunoensayo⁺
Proteínas animales	Animales de laboratorio (pelo,piel,orina,suero)	Farmaceútica, investigación criadores	Vapor, aerosol	+	IgE
	Proteínas bovinas	Trabajadores del ganado	Vapor, aerosol	+	NR
	Clara de huevo	Trabajadores del proceso del huevo	Polvo, aerosol	+	IgE, IgG
	Langostino	Trabajadores del área	Aerosol	+	IgE
	Cangrejos	Trabajadores del área	Aerosol	+	IgE
Insectos	Acaros de los granos	Granjeros, agricultores, trabajadores de puertos	Polvo	+	IgE
	Acaros de las aves	Trabajadores avícolas	Polvo	+	IgE
	Seda (gusano de seda, polilla, larvas, huevos)	Sericultura			
	Gusano de los alimentos	Carnadas, trabajadores de granos	Polvo	+	IgE
	Cucarachas	Trabajadores de laboratorio	Aerosol	+	NR
Enzimas	Subtilisina	Detergentes	Polvo	+	IgE,IgG
	Tripsinas (cerdos)	Medicamentos	Aerosol, polvo	+	IgE
	Pancreatina	Medicamentos, médicos	Polvo	+	IgE
Proteínas de plantas	Granos de cereales	Granjeros, trabajadores de	Polvo	+	IgE

		puerto, cegaadores			
	Harina de trigo y centeno	Cocineros, cegaadores	Polvo	+	IgE
	Gluten hidrolizado	Trabajadores de alimentos, cocineros	Polvo	+	IgE
	Trigo sarraceno	Manejo de alimentos	Polvo	+	IgE
Leguminosas	Granos de cafe (verde)	Marineros, procesadores de alimentos	Polvo	+	IgE
	Soya	Granjeros, trabajadores de puertos	Polvo	+	IgE
	Frijol de ricino	Marineros, trabajadores del área de fertilizantes	Polvo	+	IgE
Semillas	Semillas de algodón	Cocineros, trabajadores en fertilizantes, productores de aceite de algodón	Polvo	+	NR
	Linaza	Productos de aceite de linaza	Polvo	+	NR
	Semillas de lino	Trabajadores del lino	Polvo	+	NR
Diversos	Hoja de tabaco	Granjeros, tabacaleros y procesadores	Polvo	+	IgE
	Ajo	Proceso de alimentos			
	Psyllium	Farmaceúticos	Polvo	+	IgE
	Látex	Enfermeras, fabricantes de guantes quirúrgicos	Polvo	+	IgE
Gomas vegetales	Karaya	Proceso de alimentos, peinadores	Polvo	+	NR

	Acacia	Impresión, peinadores	Polvo	+	NR
	Guar	Fabricantes de tapetes	Aerosol, polvo	+	IgE
Químicos inorgánicos y orgánicos de bajo peso molecular; alérgenos conocidos y sospechosos					
Clase	Agente	Ocupación o industria representativa	Forma en la que se dispersa	Prueba cutánea*	Inmunoensayo⁺
Anhídridos	Anhídrido Ftálico	Plásticos, medicamentos, químicos	Polvo	+	IgE, IgG
	Anhídrido trimelítico	Resinas epóxicas, plásticos	Polvo, humos	+	IgE, IgG
	Anhídrido hexahidroftálico	Resinas epóxicas, plásticos	Polvo	NR	IgE
	Anhídrido tetracloroftálico	Resinas epóxicas y alquilantes	Polvo, vapor	+	IgE
	Anhídrido hímico	Aislantes al fuego	Polvo	NR	IgE
Salas de metales preciosos	Salas de platino	Refinación de platino	Polvo	+	IgE
Colorantes	Azo y antroquinona, azul de metilo, GR negro	Colorantes de ropa	Vapor, aerosol, talco	+	IgE
Diisocianatos	Diisocianato de tolueno	Manufactura de isocianato y uretano	Vapor, aerosol	---	IgE [†]
	Metileno difenil diisocianato	Trabajadores de fundición, granjeros	Vapor, aerosol		IgE [†]
	Hexametileno diisocianato	Pinturas en aerosol	Humos	+	IgE [†]
Antibióticos	Penicilina	Industria farmacéutica, médica	Aerosol, talco	---	NR
	Espiromicina	Industria farmacéutica	Talco	+	---

	Tetraciclina	Industria farmacéutica	Talco	+	---
Químicos diversos	Sulfonecloramina	Industria farmacéutica, del algodón, de la cerveza	Polvo, aerosol	+	NR
	Hidrocloreuro de piperacina	Industria farmacéutica	Polvo	+	IgE
	Hidrocloreuro de amprolio	Mezcladores de alimentos para aves	Polvo	NR	NR
	Cloruro ácido de fenilglicina	Industria farmacéutica	Polvo	+	+
	Alfa-Metildopa	Industria farmacéutica	Polvo	---	---
	Sales de persulfato	Trabajadores de salas de belleza	Vapor	+	NR
	Etilendiamina	Trabajadores de salas de belleza, plásticos, gomas	Vapor	+	NR
	Trietilen tetramina	Resinas epóxicas	Vapor	NR	NR
Polvos de madera	Cedro rojo del Oeste (ácido plicático)	Carpinteros, trabajadores de aserraderos	Polvo	---	---
	Maple africano, madera ramin	Trabajadores de la madera	Polvo	+	IgE

NR- no realizados

* Resultados de las pruebas cutáneas en el diagnóstico de asma ocupacional.

+ Anticuerpos específicos contra antígenos ocupacionales demostrados en el suero de pacientes con asma ocupacional.

‡ Anticuerpos específicos de IgE en el suero, se encuentran pruebas cutáneas positivas a diisocianatos o ambos en una minoría de los casos.

La evaluación del paciente con sospecha de asma ocupacional comienza con una historia médica y laboral detallada. El diagnóstico debe confirmarse demostrando disminución en los parámetros funcionales pulmonares (la VMFE o el volumen espirado forzado en un segundo [VEF₁]) en condiciones de exposición a la posible sustancia agresora. Si no puede determinarse la relación del asma con el ambiente laboral, deben realizarse estudios controlados de broncoprovocación.

Una vez establecido el diagnóstico debe suspenderse la exposición. Los casos nuevos pueden prevenirse modificando el lugar de trabajo o el proceso laboral para reducir la exposición a agentes causales previamente identificados. Está indicada la farmacoterapia para el tratamiento agudo del asma ocupacional, que se administra con los mismos principios del asma no ocupacional. Sin embargo, no se considera que la farmacoterapia sea una alternativa adecuada a la reducción de la exposición al agente causal. No se ha estudiado el uso de inmunoterapia para el asma ocupacional en forma adecuada, y por el momento no es una opción de tratamiento conveniente.^{47,73}

DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica, también denominada eccema atópico o eccema alérgico, consiste en una erupción crónica o recurrente pruriginosa y ecematosa que suele comenzar en los primeros años de la vida y se resuelve antes de la cuarta década. La patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica se discuten con más detalle en la sección de Dermatología.

ALERGIA POR ALIMENTOS

La hipersensibilidad o alergia a los alimentos resulta de la reacción modulada por IgE contra un alimento o complemento alimentario.⁷⁴ Las células cebadas gastrointestinales, cubiertas con IgE específica para el antígeno de un alimento, degranulan y liberan mediadores; estos mediadores inducen cambios locales en la permeabilidad vascular, estimulan la producción de moco, aumentan la contracción muscular, estimulan las fibras dolorosas y reclutan células inflamatorias.

Los mariscos con concha, las nueces, los cacahuates, el huevo y los productos diarios son los alimentos que causan anafilaxia con mayor frecuencia. La alergia a los cacahuates no está aumentando. Las personas que son alérgicas a este alimento deben saber que con frecuencia constituye un aditivo en galletas, pastas, pastelillos, chile, aceite de cocina y dulces.

Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la alergia por alimentos es influida por la edad del paciente, la calidad y cantidad del alimento ingerido y el tipo y grado de los problemas médicos agregados. Cuando el alimento tiene contacto con la orofaringe, ocurre edema y prurito de los labios, la mucosa oral y la faringe. Tales reacciones son pasajeras y no necesariamente van seguidas por otros síntomas. La entrada del alimento agresor en el estómago y el intestino causa náusea, dolor cólico, distensión abdominal, vómito, flatulencia y diarrea. La alergia a los alimentos también se puede expresar como urticaria, angioedema, asma y rinoconjuntivitis. Puede ocurrir anafilaxia sistémica en término de minutos, pero en ocasiones tarda horas en manifestarse.⁷⁴

Los síntomas suelen desarrollarse en minutos a dos horas después de ingerir el alérgeno. Un alimento que se sospecha es el alérgeno puede no causar síntoma siempre por la variabilidad en la cantidad consumida, la ingestión simultánea de otros alimentos, que pueden retrasar la digestión, y la forma como se prepare el alimento. Por ejemplo, aunque la ingestión de frutas o vegetales frescos puede asociarse con prurito y angioedema de los labios, lengua, paladar y faringe, la ingestión de variantes cocinadas de las mismas frutas o vegetales con frecuencia no produce síntomas. En forma semejante, si se retira la cáscara de la fruta o vegetal pueden no ocurrir los síntomas de alergia.

Diagnóstico

El diagnóstico de alergia por alimentos mediada por IgE se establece por medio de la historia clínica, los resultados de pruebas de hipersensibilidad cutánea inmediata específicas o RAST, la eliminación total del alérgeno sospechoso de la dieta por dos semanas para determinar si se resuelven los síntomas y pruebas con alimentos en forma doble ciego y controladas con placebo.

Puede demostrarse la presencia de IgE contra grupos específicos de alimentos por medio de pruebas cutáneas o de RAST. Ocurren resultados cutáneos falsos positivos, pero es poco probable que se presenten resultados falsos negativos cuando las pruebas se llevan a cabo en forma correcta. Por lo tanto, la indicación de las pruebas cutáneas parece apoyar la impresión clínica de que uno o más alimentos son capaces de causar reacciones moduladas por IgE en un individuo determinado.

El uso de dietas de eliminación es útil si no se ha establecido la relación entre la ingestión de un alimento específico y los síntomas resultantes. La probabilidad de establecer el diagnóstico utilizando dietas de eliminación es mayor cuando menos alimentos son responsables de los síntomas. Los alimentos que se identifican de esta manera deben eliminarse de la dieta en forma permanente. Si el retiro de uno o varios alimentos de la dieta no suprime los síntomas, está justificado el comienzo de una dieta muy limitada. Las dietas de exclusión extensas deben incluir el carnero y el arroz porque estos alimentos rara vez causan reacciones alérgicas. El fracaso de este tipo de dieta para eliminar los síntomas indica que éstos no son producidos por alimentos.

Si la correlación entre los alimentos específicos y los síntomas sigue sin establecerse, debe utilizarse la prueba de estimulación con alimentos sospechosos; sin embargo, la estimulación debe evitarse cuando existen antecedentes de anafilaxia al alimento sospechoso. De hecho, ninguna prueba de estimulación a alimentos está exenta del riesgo de efectos colaterales, y el paciente debe estar conciente de este hecho. Tales procedimientos deben realizarse sólo bajo la supervisión del alergólogo.⁷⁵

Resulta importante distinguir la alergia por alimentos modulada por IgE de otras reacciones por alimentos. El diagnóstico diferencial incluye enfermedades digestivas como hernia hiatal y úlcera péptica, deficiencia enzimáticas, padecimientos malignos, afecciones pancreáticas y los efectos farmacológicos de alimentos como cafeína y alcohol y de complementos de alimentos como el benzoato de sodio⁷⁶ [ver tabla 5].

Tabla 5 Diagnóstico diferencial de la hipersensibilidad por alimentos

Aditivos y contaminantes

- Colorantes (v.gr. tartrazina)
- Condimentos y preservativos: nitritos y nitratos, glutamatos monosódicos, agentes sulfatados (v.gr., metabisulfito de sodio, benzoato de sodio)
- Toxinas: botulínica, toxinas de setas (especies de hongos), sacitoxina (encontrada en crustáceos), ciguatoxina (encontrada en el pescado)
- Partes de insectos
- Mohos

Enfermedades digestivas

- Alteraciones estructurales: hernia hiatal, obstrucción
- Deficiencias enzimáticas: deficiencia de lactasa, deficiencia de glucosa-6-fostato deshidrogenasa, galactosemia, favismo
- Padecimientos malignos
- Úlcera péptica
- Diversas: enfermedades del tejido conjuntivo, trastornos endócrinos, afecciones parasitarias (v.gr. amibiana, por nemátodos), fibrosis quística

Agentes farmacológicos: cafeína, histamina, tiramina, feniletilamina, alcohol

- Reacciones psicológicas

Tratamiento

La prevención es el aspecto fundamental de la alergia por alimentos. Así, la alimentación al seno materno evita la exposición temprana del sistema digestivo inmaduro del recién nacido a las proteínas extrañas de la leche y la soya. El tratamiento de la alergia por alimentos incluye la dieta de eliminación y el uso de medicamentos para el alivio de los síntomas resultantes por la exposición inadvertida.^{77,78} Todavía no existen evidencias acerca del beneficio de la inmunoterapia o de la desensibilización oral. Debe diseñarse una dieta de eliminación a largo plazo para proporcionar nutrición óptima mientras se logra excluir por completo los alimentos causantes. Estas dietas deben diseñarse en conjunto con un especialista en nutrición. Los síntomas digestivos que siguen a la ingestión inadvertida del alimento suelen tratarse con antihistamínicos. A los pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica posterior a la ingestión de ciertos alimentos se les debe aconsejar que porten una jeringa de epinefrina de tal manera que puedan autoadministrarse el medicamento; estos sujetos también deben contar todo el tiempo con antihistamínicos. Además, se recomienda llevar una tarjeta de identificación que establezca que el paciente es alérgico a un determinado alimento.

ALERGIA POR PICADURA DE INSECTOS

Los insectos de la orden Himenóptera (v.gr., aquellos con agujones verdaderos) son los insectos más importantes

para los alergólogos. Los himenópteros que causan reacciones alérgicas incluyen la abeja de miel; ciertos miembros de la familia *Vespidae*, o avispas sociales, incluyendo el avispón amarillo, la avispa de frente blanca, la avispa amarilla, la avispa *Polistes* y las hormigas "encendidas" del género *Solenopsis*. En la mayor parte de los Estados Unidos el avispón amarillo es la causa principal de reacciones alérgicas a picaduras de insectos. Este insecto anida en el piso, debajo de troncos o en las paredes, y es molestado por los humanos cuando éstos realizan actividades en el exterior, como jardinería o podar el césped. Además, se alimentan de sustancias que contienen azúcar y son atraídos por la comida y la basura. A diferencia de las abejas, que son dóciles y pican solo cuando se les provoca, los avispones amarillos y las otras avispas tienen un comportamiento muy agresivo.

Su aparato defensor, que consiste en un saco que contiene veneno atado a un aguijón con barbas, se origina en el abdomen del insecto hembra. Debido a que el aguijón de la abeja de miel tiene múltiples barbas, se atora en el interior de la víctima picada, separándose del insecto, lo que le ocasiona evisceración y la muerte. Por el contrario, los aguiones de las avispas tienen menos barbas, lo que permite a los insectos realizar varios piquetes secuenciales. Las hormigas `encendidas' atacan a su víctima mordiendo con sus mandíbulas, dan vueltas alrededor y muerden en múltiples sitios circunferenciales. Veinticuatro horas después aparecen las pústulas estériles diagnósticas.⁸⁰

Los principales constituyentes alérgicos del veneno de los himenópteros son proteínas con actividad enzimática.^{81,82} El veneno de las abejas de miel contiene fosfolipasa A₂, hialuronidasa, una sustancia de alto peso molecular con actividad de fosfatasa ácida y melitina. Los alérgenos en el veneno de las avispas son la fosfolipasa, la hialuronidasa y la proteína denominada antígeno 5. Aunque la fosfolipasa y la hialuronidasa tienen actividad enzimática en los venenos de abejas y avispas, existe muy poca o ninguna reactividad inmunológica cruzada entre los alérgenos de las avispas y los de las abejas. Además de contener enzimas, los venenos de los himenópteros contienen aminas vasoactivas y péptidos que facilitan la absorción del veneno.

Suelen ocurrir reacciones locales después de la picadura del insecto, pero puede ocurrir anafilaxia en individuos sensibilizados. La frecuencia de reacciones por picadura es similar en personas atópicas y no atópicas. La prevalencia de la hipersensibilidad a los venenos de himenóptero en la población general, determinada por la prueba cutánea positiva o por la demostración de anticuerpos IgE específicos contra el veneno en el suero, es de 20 a 25 por ciento.⁸³ Sin embargo, entre este grupo extenso de individuos hipersensibles, solo el 3.3 por ciento tienen antecedentes de reacciones sistémicas. Es importante resaltar que solo el 20 por ciento de los pacientes con pruebas cutáneas positivas pero sin antecedentes de reacción sistémica, sufrirán este tipo de reacción cuando son picados por uno de esos insectos.

A diferencia de las picaduras por insectos, las mordeduras por los mismos rara vez causan reacciones alérgicas clínicamente significativas. Los insectos que muerden, como los mosquitos, depositan secreciones de las glándulas salivales que no tienen relación con los alérgenos de los venenos y que por lo general no evocan una respuesta inmune mediada por anticuerpos IgE. Constituyen excepciones las mordeduras de la mosca del venado, la chinche hocicona y la chinche de cama, que pueden causar reacciones anafilácticas.

Manifestaciones clínicas

La reacción típica no inmunológica después de una picadura por himenóptero consiste en dolor, eritema y tumefacción locales, que responden a analgésicos y compresas frías y suelen resolverse en término de unas

cuantas horas.

No son raras las reacciones locales más extensas. La liberación de mediadores de las células cebadas por mecanismos mediados por IgE o no inmunológicos puede causar áreas extensas de eritema y edema. Estas reacciones locales en ocasiones se confunden con celulitis infecciosa. De hecho, rara vez se desarrolla una infección en el sitio de una picadura por insecto. Debe suponerse la presencia de infección agregada si existe linfangitis ascendente y linfadenopatía regional. Las reacciones locales extensas se tratan mejor con analgésicos, antihistamínicos bloqueadores H_1 y, si el edema es extenso y debilitante, un tratamiento breve con esteroides sistémicos. Las personas que han tenido una reacción local extensa a la picadura de un insecto tienen típicamente reacciones semejantes a picaduras subsecuentes. Con las picaduras subsecuentes el riesgo de anafilaxia es menor de cinco por ciento por episodio.⁸⁴ Debido a que estas personas no son candidatos para la inmunoterapia con veneno (ver adelante), no requieren pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata o evaluación de RAST in vitro.

Si una persona no sensibilizada sufre picaduras múltiples simultáneas (20 a 50), recibiendo una gran dosis de alérgenos y sustancias vasoactivas, se presenta una reacción sistémica tóxica, en la que predomina la hipotensión, lo que simula el inicio de una reacción anafiláctica. Debido a que la exposición a grandes cantidades de veneno de insectos con frecuencia estimula la producción de anticuerpos IgE específicos contra el veneno, los individuos con picaduras múltiples pueden tener resultados positivos en las pruebas cutáneas. En estos casos, estas personas tienen riesgo de sufrir una reacción alérgica con una sola picadura posterior.

Las reacciones tardías son poco habituales, como vasculitis, neuritis, encefalitis, nefritis y enfermedad del suero, pero se han asociado en ocasiones con picaduras de insectos.^{79,85} Debido a la inducción de anticuerpos IgE específicos contra el veneno después de picaduras múltiples, los pacientes en los que se desarrolla enfermedad del suero inducida por veneno tienen riesgo de sufrir después anafilaxia.

La reacción más dramática a una picadura de insecto es la anafilaxia. Solo la tercera parte de las personas con reacción alérgica sistémica a la picadura de un himenóptero tienen historia de enfermedad atópica. Los síntomas clínicos de anafilaxia inducida por veneno de insectos varían desde reacciones dérmicas aisladas que se caracterizan por rubor, urticaria generalizada y angioedema, a trastornos más serios, como colapso circulatorio, angioedema de las vías respiratorias superiores con obstrucción, broncoespasmo, arritmias y alteraciones gastrointestinales con vómito, diarrea, dolor abdominal cólico o una combinación de estos síntomas. En las personas de edad avanzada con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la lesión isquémica a órganos susceptibles puede causar manifestaciones confusas, como infarto del miocardio o un evento cerebrovascular. En la mayoría de los pacientes los síntomas de anafilaxia ocurren en los primeros 20 minutos después de la picadura. En general, mientras más pronto sean los síntomas, más severa la reacción. La anafilaxia severa puede ocurrir a cualquier edad, pero la mayoría de las defunciones se presentan en la edad adulta.⁷⁹

Solo el 50 a 60 por ciento de los individuos no seleccionados que han tenido una reacción sistémica inducida por picadura de insecto, pruebas cutáneas positivas y no han recibido inmunoterapia, sufren anafilaxia después de picaduras subsecuentes.^{79,86} Casi todos los pacientes que han tenido una reacción local extensa a una picadura inicial tienen reacciones similares a picaduras posteriores.⁸⁴ Como una regla, la frecuencia de reacciones alérgicas sistémicas graves a picaduras subsecuentes es menor en niños que en adultos. En niños que tienen solo una reacción dérmica sistémica (rubor, urticaria, angioedema o una combinación de estos síntomas), el riesgo de

reacciones sistémicas a picaduras posteriores es bajo. Si ocurre este tipo de reacción, tienden a ser leves y a confinarse a la piel. Por otro lado, los pacientes de todas las edades que tienen síntomas de anafilaxia severa o grave después de una picadura inicial tienen riesgo de tener una respuesta de igual gravedad con picaduras posteriores.

Diagnóstico

El diagnóstico de alergia por picadura de insectos se basa en la demostración de la picadura y en una prueba cutánea positiva al veneno. El antecedente es tal vez el aspecto más importante del diagnóstico porque en su ausencia todas las otras pruebas son sólo sospechosas. Al analizar las circunstancias ambientales de la picadura y examinar al paciente en busca del aguijón, el médico puede identificar al insecto agresor.

El método diagnóstico de elección es la prueba cutánea con extractos proteicos de veneno purificado de himenópteros. (El extracto de sangre total del insecto contiene escasa cantidad o ninguna de veneno y no distingue entre individuos alérgicos y sin alergia). Se cuenta con cinco venenos para uso clínico: abeja de miel, avispon amarillo, avispa amarilla, avispa de frente blanca y avispa *Polistes*. Debido a que las reacciones por picadura pueden haber ocurrido por un solo tipo de insecto a pesar de sensibilización previa a otros, las pruebas cutáneas deben siempre realizarse con una serie completa de venenos y un control diluyente negativo; el veneno del insecto responsable causará la reacción cutánea más intensa. La interpretación de los resultados de las pruebas cutáneas es correcta en aproximadamente 95 por ciento de los casos. Casi todos los pacientes con picadura bien documentada presentan pruebas cutáneas claramente positivas; unas cuantas son negativas. Los resultados falsos positivos son muy raros. Pueden ocurrir resultados cutáneos negativos en pacientes que han sufrido una picadura cuando han pasado varios meses antes de llevar a cabo la prueba; esto indica pérdida de la sensibilidad.^{79,87}

La demostración in vitro de anticuerpos IgE específicos contra el veneno, determinados por RAST, es menos sensible y menos específica que la prueba cutánea. Sin embargo, debe realizarse si la prueba cutánea es equívoca o negativa y la clínica indica en forma clara picadura por insecto.

Tratamiento

Para minimizar la exposición a picaduras de himenópteros, las personas con riesgo de una reacción alérgica inducida por insectos deben usar guantes cuando trabajen en el jardín y zapatos y pantalones largos cuando caminen en el pasto o campo. Debido a que los colores blanco y pastel, los cosméticos, los perfumes y los aerosoles para el cabello atraen a estos insectos, son preferibles la ropa oscura y el uso de artículos de limpieza sin aroma. Los alimentos y los olores también atraen himenópteros, en especial al avispon amarillo, por lo que debe tenerse cuidado cuando se cocine y coma al aire libre. La basura debe siempre envolverse y taparse. Estas precauciones se vuelven menos importantes si el paciente está ya protegido por inmunoterapia contra el veneno. Todas las personas con riesgo de reacciones sistémicas por picaduras deben portar y saber usar un botiquín con tabletas de difenhidramina y una jeringa con solución de epinefrina.

El tratamiento de las reacciones agudas por picadura de insecto varía de acuerdo con las manifestaciones clínicas. Las reacciones locales extensas pueden suprimirse mediante la aplicación de compresas frías o por la administración de antihistamínicos orales (v.gr., difenhidramina, 50 mg cada cuatro horas, por vía oral o intramuscular). Un ciclo breve de esteroides orales (prednisona oral, 40 a 60 mg/día durante tres a cuatro días) puede ser benéfico en caso de reacciones masivas, o bien, cuando se producen reacciones locales que incluyen la

cabeza, la cara y el cuello. Los antihistamínicos son adecuados para las reacciones cutáneas generalizadas pero son ineficaces contra la anafilaxia en evolución. Todos los pacientes con reacciones sistémicas deben observarse durante varias horas, y debe instituirse tratamiento similar al recomendado para la anafilaxia (ver adelante).

En vista de que no resulta práctico tratar de evitar la exposición a las picaduras de los insectos, las personas con riesgo de reacciones sistémicas graves por picaduras, como las que han sufrido edema de las vías respiratorias superiores, insuficiencia respiratoria, compromiso cardiovascular o enfermedad del suero, deben someterse a inmunoterapia con venenos específicos. Los pacientes que han tenido solo reacciones cutáneas localizadas o generalizadas, con resultados negativos en la prueba cutánea y de RAST después de una anafilaxia por picadura, o resultados positivos en las pruebas cutáneas después de picaduras sin consecuencia, no son candidatos para la inmunoterapia con veneno. Menos del tres por ciento de los inmunizados sufren síntomas después de una picadura de prueba, y las reacciones que ocurren suelen ser menos severas que la de los individuos no protegidos.

La inmunoterapia con el veneno apropiado se administra cada semana hasta alcanzar un nivel de mantenimiento (dosis de 100 µg, que equivale al veneno administrado en dos picaduras). El tratamiento debe continuar por lo menos durante cinco años o hasta que la prueba cutánea o de RAST sean negativas. El extracto corporal total de himenóptero no es eficaz y no debe usarse.^{48,79,88,89}

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

La urticaria se caracteriza por lesiones eritematosas elevadas que son muy pruriginosas y suelen desaparecer con rapidez; por lo general empeoran con el rascado. El angioedema se parece a la urticaria, excepto que, cuando ocurre en la piel, afecta tejidos más profundos, suele ser asimétrico y se asocia con una sensación quemante, no pruriginosa. Las lesiones se caracterizan por tumefacción de la dermis.

ALERGIA A MEDICAMENTOS

Las reacciones alérgicas a medicamentos constituyen sólo el seis por ciento de las reacciones adversas por fármacos; estas reacciones ocurren hasta cuando se administran dosis pequeñas. La alergia a medicamentos debe distinguirse de la intolerancia a los fármacos, efecto farmacológico indeseable que puede ocurrir en bajas concentraciones, y de las reacciones idiosincráticas, que dependen de alteraciones bioquímicas en el metabolismo del medicamento. La reacción idiosincrática es independiente de la dosis, no requiere exposición previa y no es un efecto farmacológico del medicamento.⁹⁰

La familia de los antibióticos β-lactámicos, destacando la penicilina y sus derivados, es la responsable de la mayor cantidad de reacciones alérgicas a fármacos, y del 97 por ciento de las defunciones causadas cada año por reacciones anafilácticas por medicamentos. Entre uno y cinco por ciento de los pacientes que reciben penicilina presentan una reacción alérgica.⁹¹ Otros agentes que pueden producir reacciones alérgicas incluyen antibióticos que contienen sulfas, estreptomicina, ácido acetilsalicílico, anestésicos locales, opiáceos, hormonas, heparina, protamina, estreptocinasa, medios de contraste, reactivos diagnósticos como bromosulfaleína y rojo Congo, ácido dehidrocólico, dextrán, vitaminas, tetraciclinas y yoduros orgánicos.⁹⁰

Manifestaciones clínicas

Una de las manifestaciones clínicas más comunes de la alergia por medicamentos es el desarrollo de una afección sistémica leve, similar a la enfermedad del suero, caracterizada por erupciones cutáneas tipo urticaria, artralgias o artritis, linfadenopatía y fiebre. Estos síntomas comienzan seis a 12 días después de la administración del medicamento y pueden pasar varios días a una semana para que desaparezcan una vez suspendido el medicamento. La fiebre inducida por fármacos puede ocurrir sola o en combinación con los síntomas mencionados y suele desarrollarse durante la segunda semana de tratamiento.

La anafilaxia generalizada es una manifestación seria, en ocasiones mortal, de la alergia por medicamentos y debe tratarse de inmediato. Los síntomas por lo general aparecen minutos después de la inyección del fármaco ofensor, aunque la administración oral puede producir en ocasiones esta reacción. Los síntomas iniciales son prurito generalizado asociado con hipertermia cutánea, angioedema, edema laríngeo y tumefacción de los párpados. Estas manifestaciones pueden ser seguidas por disminución del volumen plasmático dando lugar a hipotensión, colapso vascular y estado de choque.

Diagnóstico

Una o más de las siguientes observaciones indican la presencia de reacción alérgica a medicamentos: la reacción no corresponde a la acción farmacológica conocida del medicamento, puede evocarse por dosis mínimas de fármaco, suele ocurrir después de un periodo de días después de la administración inicial del medicamento, incluye síntomas que por lo general se relacionan con alergia, la reacción reaparece con la prueba de estimulación con el fármaco, (con acortamiento cada vez mayor del periodo de latencia antes de que aparezcan los síntomas), o se observan reacciones similares con medicamentos con estructura semejante. La detección de IgE dirigida contra el fármaco sospechado resulta útil para establecer las bases inmunológicas de los síntomas, la presencia de anticuerpos de otras clases que reaccionan con el medicamento o una respuesta inmune modulada por células no necesariamente se correlaciona con los síntomas.

Aunque muchos estudios in vitro pueden detectar sensibilidad para el medicamento, ninguno resulta confiable desde el punto de vista clínico. En contraste, las pruebas cutáneas para fármacos específicos, como la penicilina y sus derivados, ofrecen un valor diagnóstico y predictivo. Los reactivos utilizados en la prueba cutánea de la penicilina incluyen a la peniciloil polilisina (PPL), derivado sintético de la penicilina que se utiliza para determinar la sensibilidad para los principales determinantes antigénicos, y formas modificadas de bencilo de penicilina G, que permiten identificar la sensibilidad a los determinantes antigénicos menores. Los pacientes con resultado positivo están en riesgo de una reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina, aquéllos con resultado negativo es poco probable que presenten reacciones graves.^{90,92} Las pruebas cutáneas para la mayor parte de otros medicamentos son poco confiables debido a que se carece de correlación entre los resultados positivos y las manifestaciones clínicas.

Tratamiento

Cuando se sospecha que un medicamento está produciendo alergia debe suspenderse su administración. Los síntomas deben ceder en término de uno a dos días, aunque pueden tardar una semana en desaparecer. En casos graves, el fármaco puede eliminarse con más rapidez mediante la administración de grandes cantidades de líquidos, diuréticos o laxantes. Si ocurre anafilaxia, debe instituirse tratamiento de inmediato (ver adelante). Los esteroides han resultado de utilidad en las reacciones tipo Arthus, como enfermedad del suero y poliarteritis, así como para las manifestaciones de hipersensibilidad tardía (v.gr., erupción maculopapular). Se pueden administrar

grandes cantidades de prednisona (40 a 60 mg al día) durante varios días y luego suspenderla sin reducción gradual. Cuando el medicamento causante de la alergia es indispensable, debe primero desensibilizarse al paciente; entonces podrá administrarse el fármaco con seguridad.^{93,94} La desensibilización intravenosa debe llevarse a cabo sólo por personal calificado en un hospital, donde pueda instituirse tratamiento inmediato en caso de una reacción seria.

ANAFILAXIA

La anafilaxia sistémica es la manifestación más importante y más peligrosa de la hipersensibilidad inmediata mediada por anticuerpos IgE, y consiste en una reacción somática generalizada aguda.^{95,96} El primer reporte de anafilaxia, registrado en los jeroglíficos en el año 2640 A.C., describe la muerte súbita de un faraón egipcio después de la picadura de una avispa. En 1902, Portier y Richet usaron el término anafilaxia para describir la reacción dramática y fatal inducida por la introducción de cantidades diminutas de antígeno a perros que habían sido antes sensibilizados a ese antígeno.⁹⁷ La palabra significa lo opuesto a la protección (del griego *ana*, que significa hacia atrás y *phylaxis*, protección). Aunque esta reacción puede afectar a cualquier sistema del organismo, los sistemas cutáneo, respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal son los más afectados, quizá en parte por tener una mayor densidad de células cebadas. Las reacciones clínicas son de gravedad variable, desde prurito y urticaria leve hasta colapso vascular y muerte. Cada vez se conoce un mayor número de sustancias, incluyendo proteínas, polisacáridos y haptenos, capaces de causar anafilaxia [*ver tabla 6*].

Tabla 6 Agentes que producen anafilaxia

Proteínas

- Antisuero (caballo)
- Hormonas: relajina (liberasina), insulina, corticotropina (ACTH), hormona paratiroidea, metilprednisolona
- Líquido seminal
- Enzimas: quimiotripsina, tripsina, penicilinas, quimiopapaína
- Veneno de himenópteros
- Vacunas que contienen proteína de clara de huevo (v.gr., vacuna del tifo)
- Pólenes (v.gr., pasto de Bermuda, ambrosía)
- Alimentos: trigo negro, clara de huevo, aceites de semilla de algodón, frijol "pinto", arroz, papas, leche (no hervida), nueces, mariscos, té de manzanilla
- Cola
- Hemoglobina (v.gr., de cobayos)
- Látex

Polisacáridos

- Acacia
- Dextrán, hierro-dextrán

Haptenos

- Agentes de uso diagnóstico: ácido dehidrocólico, sulfobromoftaleína
- Vitaminas: tiamina, ácido fólico
- Antibióticos: penicilina, tetraciclina, demeclociclina, clorotetraciclina, nitrofurantoína, estreptomina, cefalosporinas
- Diversos: procaína, tripelenamina, meprobamato óxido de etileno

Patogenia

En la actualidad se conocen tres vías por las que la exposición a una sustancia extraña puede causar una respuesta anafiláctica. Primero, la exposición de un sujeto susceptible a una sustancia extraña causa la generación de anticuerpos IgE, que se fijan con avidez a receptores de alta afinidad en células cebadas y basófilos. Con la exposición posterior al alérgeno, la unión del antígeno a anticuerpos IgE homocitotrópicos específicos unidos a células causa degranulación celular no citotóxica y liberación de una gran variedad de mediadores vasoactivos e inflamatorios preformados y de formación reciente. En la segunda vía, complejos inmunes u otros agentes activan la cascada del complemento, generando anafilotoxinas (las fracciones proteicas C3a y C5a) que, a su vez, inician la liberación de mediadores de células cebadas y basófilos. El tercer mecanismo consiste en la liberación de mediadores de células cebadas y basófilos independiente de anticuerpos IgE y complemento, inducida por ciertos agentes (como opiáceos, manitol, medio de contraste y AINE) y por ejercicio físico.⁹⁶ Cuando un anticuerpo IgE no es parte de la patogenia de la anafilaxia, la respuesta suele definirse como reacción anafilactoide. Los signos,

síntomas e importancia clínica de las reacciones anafilactoides son las mismas que los de la anafilaxia mediada por anticuerpos IgE.

Manifestaciones clínicas

Después de la exposición al agente ofensor, los síntomas de anafilaxia pueden comenzar en término de segundos o aparecer hasta la hora; en las reacciones severas los síntomas suelen ocurrir en los primeros cinco a 10 minutos. Es típica la afección simultánea a múltiples órganos. Las manifestaciones iniciales son variables pero incluyen uno o más de los siguientes síntomas y signos: eritema cutáneo, prurito, rubor generalizado, sensación de amenaza inminente, náusea, vómito, dolor abdominal, mareo, dificultad respiratoria o sensación de un "nudo" en la garganta. La urticaria es la manifestación más común de la anafilaxia, y por lo general dura menos de 24 horas. También puede ocurrir angioedema cutáneo, solo o en combinación con la urticaria. El aparato respiratorio está afectado en el 70 por ciento de los casos mortales de anafilaxia. Las etapas tempranas del edema de la vía respiratorias se acompañan de disfonía y estridor. El angioedema de la epiglotis y la laringe puede causar obstrucción mecánica e incluso muerte por asfixia. El paciente puede manifestar dificultad respiratoria y sensación de opresión torácica, y las sibilancias son comunes. Ocurre colapso vascular primario en aproximadamente 25 por ciento de los casos de anafilaxia mortal y con frecuencia se relaciona con isquemia miocárdica aguda y arritmias ventriculares. Las molestias digestivas incluyen náusea, vómito, dolor abdominal, tenesmo y diarrea. También pueden ocurrir contracciones uterinas.^{95,96}

Diagnóstico

En vista de las características dramáticas de la reacción anafiláctica, el diagnóstico casi siempre es obvio. Sin embargo, cuando sólo aparecen algunos síntomas puede ser difícil descartar padecimientos vasculares, cardiacos o neurológicos. Entre las enfermedades que deben incluirse en el diagnóstico diferencial se encuentran la embolia pulmonar, el infarto agudo del miocardio, las arritmias cardiacas, la aspiración de cuerpos extraños, el asma agudo, el angioedema hereditario, los padecimientos convulsivos y la reacción vasovagal. En ocasiones no es posible distinguir, desde el punto de vista clínico entre una reacción mediada por IgE y una reacción no inmunológica, tóxica o idiosincrática.

Tratamiento y prevención

Como es cierto para todas las reacciones alérgicas, la clave del tratamiento consiste en evitar el alérgeno agresor e instituir medidas preventivas adecuadas en las personas con alto riesgo. A pesar de los intentos por prevenir o anticipar estas reacciones, pueden ocurrir reacciones anafilácticas (o anafilactoides) graves e inesperadas. Como parte de la evaluación general del paciente con anafilaxia, debe existir una evaluación rápida de la historia, magnitud y gravedad de la reacción, suspender o limitar la absorción del agente agresor, vigilar de cerca los parámetros cardiopulmonares clínicos y mantener la permeabilidad de las vías respiratorias y la perfusión tisular.

El tratamiento farmacológico de la anafilaxia en adultos [ver tabla 7] incluye la administración de epinefrina, que es el tratamiento de elección para la anafilaxia por su capacidad para inhibir la liberación de mediadores de células cebadas y basófilos y contrarrestar la vasodilatación y broncoconstricción causada por éstos. La epinefrina se administra por vía subcutánea en dosis de 0.3 a 0.5 ml de una dilución 1:1,000 (0.3 a 0.5 mg), y esta dosis puede repetirse cada 10 a 20 minutos si es necesario. En el caso de hipotensión severa se administra epinefrina

intravenosa a goteo continuo (1 ml de una dilución 1:1,000 en 500 ml de dextrosa al cinco por ciento en agua a una velocidad de 0.5 a 5.0 µg/min [0.25 a 2.5 ml/min]). Otras medidas farmacológicas secundarias incluyen tanto un bloqueador de los receptores H₁ (difenhidramina, 50 mg por vía intravenosa, intramuscular u oral) y un bloqueador de los receptores H₂ (cimetidina 300 mg por vía intravenosa y oral) y esteroides (metilprednisolona, 50 mg por vía intravenosa). Para el broncoespasmo puede agregarse un agonista beta-adrenérgico y aminofilina inhalados. Se administra también oxígeno suplementario en caso de hipoxemia. Si existe obstrucción severa de las vías respiratorias altas refractaria a la farmacoterapia está indicada la intubación o una traqueostomía. Debido a la fuga vascular y a la menor contractilidad miocárdica, el tratamiento de la hipotensión persistente requiere la administración de solución salina normal (1 L cada 20 a 30 minutos), vasopresores y cardiotónicos (dopamina, 5 a 20 µg/kg/min o norepinefrina, 2 a 12 µg/min).⁹⁶

Tabla 7 Tratamiento farmacológico de la anafilaxia sistémica en los adultos*

	Agentes	Indicaciones	Dosis	Objetivos	Complicaciones
Reacciones al sistema respiratorio	Tratamiento inicial				
	Epinefrina	Broncoespasmo, edema laríngeo, urticaria, angioedema	0.3-0.5 ml de dilución 1:1,000 (0.3-0.5mg) SC c 10-20 min	Mantener la permeabilidad de la vía aérea, reducir la extravasación del líquido y el prurito	Arritmias, hipertensión, nerviosismo, temblor
	Oxígeno	Hipoxemia	40-100%	Mantener la PaO ₂ >=60 mm Hg	Ninguna
	Metaproterenol ⁺	Broncoespasmo	0.3 ml (solución al 5%) en 2.5 ml de solución salina, inhalada por nebulizador	Mantener la permeabilidad de la vía aérea	Mismas que la epinefrina
	Tratamiento secundario ⁺⁺				
	Aminofilina	Broncoespasmo	Dosis de impregnación en caso necesario (0.6mg/kg IV durante 30 min), y 0.3-0.9 mg/kg/hr IV como dosis de mantenimiento	Mantener la permeabilidad de la vía aérea	Arritmias, náuseas, vómito, crisis convulsivas
	Esteroides	Broncoespasmo	250 mg de hidrocortisona o 50 mg de metilprednisolona I.V. c 6 hr para 2-4	Bloquear o reducir las reacciones prolongadas de fase tardía	Hiper glucemia , retención hídrica
	Antihistamínicos	Urticaria	25-50mg de hidroxicina IM o VO c 6-8 hr o 50 mg de difenhidramina IV, IM o VO c 6-8 h según se requiera, 300 mg de cimetidina IV o VO c 6 hr	Disminuir el prurito, antagonizar los efectos H ₁ de la histamina	Somnolencia, xeros tomía retención urinaria

R e a c i o n e s c a r d i o v a s c u l a r e s	Tratamiento inicial				
	Líquidos intravenosos	Hipotensión	1 Lc 20-30min según se requiera	Mantener la presión arterial sistólica ≥ 80 -100 mm Hg	Insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar
	Epinefrina	Hipotensión	1 ml de dilución 1:1,000 en 500 ml de D5% IV a velocidad de 0.5-5.0 $\mu\text{g}/\text{min}$ (0.25-2.5ml/min)	Mismo que los líquidos intravenosos	Arritmias, hipertensión, nerviosismo, temblor
	Tratamiento secundario				
	Norepinefrina	Hipotensión	4 mg en 1 L de D5% IV a velocidad de 2-12 $\mu\text{g}/\text{min}$ (0.5-3.0 ml/min)	Mismo que los líquidos intravenosos	Mismas que la epinefrina
	Antihistamínicos	Hipotensión	25-50mg de hidroxicina IM o VO c 6-8 hr o 50 mg de difenhidramina IV, IM o VO c 6-8 h según se requiera, 300 mg de cimetidina IV o VO c 6 hr	Antagonizar los efectos H_1 y H_2 de la histamina en el miocardio y los vasos periféricos	Somnolencia, xerostomía, retención urinaria
	Glucagon	Hipotensión refractaria	1 mg en 1 L de D5% IV a velocidad de 5-15 $\mu\text{g}/\text{min}$ (5-15 ml/min)	Aumentar la frecuencia y gasto cardíacos	Náusea

PaO₂- tensión arterial de oxígeno D5%- dextrosa al 5 por ciento

* La dosis, elección del agente específico, eficacia y seguridad deben siempre individualizarse.

+ También puede usarse albuterol (0.5 ml de solución al 0.5% en 2.5 ml de solución salina) o el isoetarine (0.5 ml de solución al 1% en 2 ml de solución salina).

++ Estos agentes casi no tienen eficacia durante la reacción anafiláctica aguda, pueden disminuir o prevenir las reacciones recurrentes o prolongadas.

▫ Se sugiere menor velocidad para los ancianos, los pacientes que reciben medicamentos que reducen su metabolismo y los que sufren disfunción hepática o insuficiencia cardíaca. Se requiere mayor velocidad en los jóvenes o fumadores.

|| Puede ser especialmente útil en pacientes que reciben bloqueadores beta-adrenérgicos, porque su capacidad para estimular el inotropismo y cronotropismo cardíacos no se altera por el bloqueo beta-adrenérgico.

En el pasado, alrededor del dos por ciento o más de los 10 millones de procedimientos realizados con medio de contraste intravascular que se practicaron en los Estados Unidos se complicaron por una reacción anafilactoide causada por liberación no inmunológica de mediadores de células cebadas y basófilos. El uso de medios de contraste con relativamente baja osmolaridad ha disminuido la incidencia global de reacciones anafilactoides a menos del uno por ciento. Las reacciones anafilactoides pueden variar de eritema cutáneo y urticaria hasta colapso cardiovascular. Ocurre una reacción fatal en uno de cada 20,000 procedimientos. Al exponerse de nuevo al medio de contraste los pacientes que han tenido una reacción anafilactoide previa tienen un riesgo de 15 a 35 por ciento de repetirla. Si es necesario realizar un estudio con medio de contraste en estos pacientes, debe emplearse medio de baja osmolaridad y tratamiento previo con prednisona (50 mg 13, siete y una hora antes del procedimiento) más difenhidramina (50 mg intramuscular una hora antes del procedimiento) para prevenir la reacción anafilactoide o limitar su severidad.^{90,98,99}

ALERGIA AL LATEX

Los productos que contienen goma de látex natural, como los guantes, condones, catéteres, tapaduras dentales, balones y equipo deportivo, pueden inducir respuestas alérgicas mediadas por células T, por anticuerpos de IgE, o por ambos.¹⁰⁰ Las manifestaciones clínicas de la alergia al látex mediada por células T incluye eritema, edema y eccema locales que ocurren cuatro a 48 horas después del contacto con el alergen. Los signos y síntomas de la sensibilidad mediada por IgE al látex natural, como los de la sensibilidad a otros alérgenos, suelen ocurrir minutos después de la exposición y afectan principalmente los sistemas cutáneo, respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal.

Origen de los alérgenos de goma natural

El látex natural, una sustancia lechosa colectada del árbol *Hevea brasiliensis*, que se cultiva de modo comercial, contiene el precursor de la molécula de goma cis,1,4-polisopreno, y varios lípidos, carbohidratos y proteínas. Los componentes proteicos que se fiman a la matriz de polisopreno contienen alérgenos capaces de inducir anticuerpos IgE. Después de que se evita la coagulación por aditivos químicos, el látex se separa en sus fases líquida y sólida. En la siguiente fase del proceso se agregan varios compuestos, aceleradores químicos y degradantes, que inducen las respuestas inmunológicas mediadas por las células T. Los aceleradores como el tiuramo, los carbamatos y los mercaptobenzotiazoles controlan la velocidad y magnitud de la vulcanización, la formación de enlaces cruzados entre las unidades de isopreno catalizadas por calor y en presencia de sulfuro. En la manufactura de los guantes de látex, la aplicación de calor durante la vulcanización solubiliza la proteína residual, que migra a la superficie de los guantes, en donde entra en contacto con las manos del usuario.^{100,102} Aunque el talco de almidón de maíz usado como lubricante puede absorber alérgenos, no es un sensibilizante per se.¹⁰³

Epidemiología

La exposición al alergen del látex puede ocurrir por vía cutánea, percutánea, mucosa y parenteral, y la exposición mucosa o parenteral es la que se asocia con mayor riesgo de anafilaxia. Por lo general, la alergia al látex ocurre en trabajadores de la salud, de la industria de la goma y en niños con meningomielocelo (espinas bífidas) y alteraciones urogenitales.^{100,104-106} La prevalencia de alergia al látex mediada por IgE en la población general se desconoce. Sin

embargo, el riesgo parece ser mayor entre personas atópicas que en no atópicas. Los trabajadores de la salud tienen un riesgo de cinco a 10 por ciento de alergia al látex.^{100,104} Aunque la historia natural de esta alergia no se ha definido por completo, los trabajadores de la salud con hipersensibilidad suelen tener síntomas ocupacionales que progresan desde reacciones cutáneas iniciales hasta afección sistémica diseminada y anafilaxia.

Diagnóstico

El conocer la posibilidad de la alergia al látex y realizar una historia clínica adecuada son las claves diagnósticas más importantes. Es indispensable estratificar los riesgos. Si la historia de un paciente sugiere que puede existir alergia por látex, debe realizarse una prueba confirmatoria. La presencia de sensibilidad mediada por células T puede confirmarse realizando pruebas en parche con una batería estándar de aceleradores y antidegradantes del látex. La sensibilidad al látex mediada por IgE puede detectarse in vitro por RAST o in vivo por pruebas de hipersensibilidad epicutáneas. Aunque ambas modalidades tienen una especificidad cercana al 100 por ciento, la sensibilidad al RAST depende de la población estudiada y el agente empleado. En general, la prueba epicutánea tiene una mayor sensibilidad.¹⁰⁰

Tratamiento y prevención

Al igual que el tratamiento de otras enfermedades alérgicas, el tratamiento óptimo de la alergia por látex consiste en evitar por completo al alérgeno y educar al paciente sobre posibles fuentes de exposición. Preguntar sobre alergia al látex debe ser parte rutinaria de la historia clínica en pacientes con enfermedad alérgica. Deben identificarse los pacientes que pertenecen a grupos de alto riesgo, a los que se realizarán pruebas diagnósticas, en especial antes de que se sometan a procedimientos médicos o dentales que impliquen exposición al látex. Debido a que los pacientes con espina bífida tienen alto riesgo de alergia al látex, debe evitarse la exposición a esta sustancia. Los enfermos con reacción mediada por IgE deben evitar exposiciones posteriores y usar un brazalete de advertencia.

Las instituciones de salud deben contar con equipos de otro material y áreas libres de látex para los pacientes con este tipo de alergia. También deben tener guantes no de látex para los trabajadores de la salud con sensibilidad al mismo. Además, debe alentarse el uso de guantes sin latex y sin talco para disminuir los niveles del alérgeno en el aire y la posibilidad de sensibilización. Por último, los equipos médicos no deben contener antígenos proteicos. En el futuro, los fabricantes de látex deben adoptar procesos de manufactura como el lavado, el tratamiento con calor, la clorinación y la digestión enzimática para eliminar los alérgenos sensibilizantes del producto final.^{100,107,108}

SINDROME DE SENSIBILIDAD A MULTIPLES QUIMICOS

Perfil clínico e inmunológico

Durante la segunda mitad de este siglo se ha observado la aparición de una enfermedad caracterizada por alergia o sensibilidad a casi todos los químicos orgánicos y sintéticos. Este padecimiento se ha denominado síndrome de sensibilidad química múltiple (también enfermedad ambiental, enfermedad ecológica clínica, síndrome de alergia total y SIDA químico).¹⁰⁹⁻¹¹¹ Los pacientes con este trastorno suelen ser típicamente individuos antes sanos que buscan atención médica por síntomas de las vías respiratorias altas o disfunción mal definida del sistema nervioso central relacionado con vivir o trabajar en un edificio sellado, con sistema cerrado de ventilación, o por presentar

sinomatología semejante después de la exposición accidental a una toxina establecida. A pesar de retirarlos del ambiente agresor o evitar la toxina, los pacientes tienen recurrencia de los síntomas, que se intensifican y generalizan con el tiempo hasta afectar prácticamente a todos los órganos y sistemas.

Los síntomas más importantes del síndrome de sensibilidad a múltiples químicos son de tipo general, cardiorrespiratorio, neuropsicológico y gastrointestinal. Aunque los síntomas al inicio son ocasionados por un número limitado de sustancias agresoras, eventualmente se precipitan por muy diversos compuestos sin relación química y en dosis muy por debajo de las que causan efectos dañinos en la población general. En los casos extremos estos pacientes se recluyen, evitando las actividades diarias. A pesar de la gran cantidad de molestias subjetivas, el examen físico no demuestra alteraciones, y el sistema inmunológico de los enfermos funciona sin alteración.¹⁰⁹⁻¹¹² Como grupo, los pacientes no muestran deficiencia o exceso en su capacidad para montar respuestas inmunes adecuadas, ni sufren mayor prevalencia de reacciones alérgicas, enfermedades autoinmunes, infecciones oportunistas no habituales o cáncer.¹¹² De igual modo, no existen datos para apoyar una etiología infecciosa o toxicológica. Se ha propuesto una base psiquiátrica para esta enfermedad, pero no se ha sugerido un diagnóstico uniforme.

Enfoque terapéutico

El mecanismo o mecanismos patogénicos del síndrome de sensibilidad a múltiples químicos se desconocen. De hecho, existe gran controversia sobre si este trastorno es en realidad un proceso orgánico. Sin embargo, existe tal número de individuos con manifestaciones clínicas de este trastorno que el médico debe saber como manejarlos. Un subgrupo de médicos conocidos como ecologistas clínicos o médicos ambientales, que tienen teorías no demostradas y resultados de pruebas diagnósticas aún no validados,¹¹¹ han sometido a los pacientes a estrategias de evitar sustancias, lo que con frecuencia causa gran aislamiento social y una restricción dietética severa. Para eliminar del cuerpo los químicos contaminantes y crear un sistema inmunológico balanceado, los ecologistas clínicos recomiendan los suplementos nutricionales, los programas de detoxificación, el tratamiento anticándida o las inyecciones desensibilizantes de extracto de *Candida albicans*, la administración intradérmica o subcutánea de dosis neutralizantes de las posibles sustancias ofensoras, y la administración periódica de γ -globulina intravenosa.¹¹¹ La eficacia de estos tratamientos no se ha demostrado. Hasta que se obtenga un conocimiento más científico sobre este padecimiento, el médico no debe enfocarse a los síntomas específicos, obtener pruebas diagnósticas o administrar tratamientos no comprobados. En lugar de ello, los individuos deben ser alentados para lograr metas a corto plazo factibles, aunque modestas, dirigidas a disminuir la incapacidad y a reorientarlos hacia la salud.

Bibliografía

1. Adamczewski M, Kinet JP: The high-affinity receptor for immunoglobulin E. *Chem Immunol* 59:173, 1994
2. Richards ML, Katz DH: Biology and chemistry of the low affinity IgE receptor (FcERII/CD23). *Crit Rev Immunol* 1:65, 1991

3. Kinet JP , Metzger H, Hakimi J, et al: A cDNA presumptively coding for the alpha subunit of the receptor with high affinity for immunoglobulin E. *Biochemistry* 26:4605,1987

4. Capron A, Dessaint Jp: From protective immunity to allergy: the cellular partners of IgE. *Chem Immunol* 49:236, 1990

5. Aubry J-p, Fochon S, Graber P, et al: CD21 is a ligand for CD23 and regulates IgE production. *Nature* 358:505,1992

6. Guy GR, Gordon J: Coordinated action of IgE and a B-cell-stimulatory factor on the CD23 receptor molecule up-regulates B-lymphocyte growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:6239,1987

7. Kitani S, Kraft D;Fischler C, et al: Inhibition of allergic reactions with monoclonal antibody to the high affinity IgE receptor. *J Immunol* 140:2585,1988

8. Fokkens WJ, Vroom TM, Rintjes E, et al: Fluctuation of the number of CD1-(T6)-POSitive dendritic cells, presumably Langerhans cells, in the nasal mucosa of patients with an isolated grass-pollen allergy before, during and after the grass-pollen season. *J Allergy Clin Immunol*84:39 , 1989

9. O'Hehir RE, Bal V, Quint D, et al: An in vitro model of allergen-dependent IgE synthesis by human Blymphocytes: comparison of the response of an atopic and a non-atopic individual to *Dermatophagoides* spp. (house dust mite). *Immunology* 66:499,1989

10. Romagnani S, Maggi E, Del Prete GF, et al: T ce1ls and T cell factors active on human IgE synthesis. Huber H. *Proc xm fut Congr Allergol Clin Immunol Bern*, 1989, p 138

11. Del Prete GF, De Carli M, Mastromauro C, et al: Purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis* and excretory-secretory antigens of *Toxocara canis* expanded in vitro human T cells with stable and opposite (tyPe IT helper or type 2T helper) profile of cytokine production. *J Clin fuvest* 88:346,1991

12. Parronchi P, Macchia D, Piccirimi MP , et al: Allergen- and bacterial antigen-specific T cell clones established from atopic donors show a different profile of cytokine production. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:4538,1991

13. Wierenga EA, snoek M, Jansen HM, et al: Human atopen-specific types1 and 2 T helper cell clones. *J Immunol* 147:2942, 1991

14. Yssel H, Johnson KE, Schneider PV, et al: T cell activation-inducing epitopes of the house dust mite allergen Der p I: proliferative and lymphokine production patterns by Der p I-specific CD4⁺T cell clones. *J Immunol* 148:738,1992
15. Romagnani S, Del Prete GF, Maggi E, et al: Human Th1 and Th2 cells: regulation of development and role in protection and disease. *Progress in Immunology* 8:239, 1993
16. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, et al: Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 11:165, 1993
17. Cofhnan RL, O'Hara J, Bond MW, et al: B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J Immunol* 136:4538,1986
18. Finkelman FD, Katona IM, Urban JF Jr, et al: suppression of in vivo polyclonal IgE responses by monoclonal antibody to the lymphokine Bcell stimulatory factor 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:9675,1986
19. Lee F, Yokota T, Otsuka T, et al: Isolation and characterization of a mouse interleukin cDNA clone that expresses B-cell stimulatory factor 1 activities and T cell and mast-cell-stimulating activities. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:2061, 1986
20. Yokota T, Otsuka T, Mosmann T, et al: Isolation and characterization of a human interleukin cDNA clone, homologous to mouse B-cell stimulatory factor 1, that expresses B-cell- and T-cell-stimulating activities. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:5894, 1986
21. Snapper CM, Finkelman FD, Paul WE, et al: Differential regulation of IgG1 and IgE synthesis by interleukin 4. *J Exp Med* 167:183,1988
22. Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, et al: IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants. *J Immunol* 140:4193, 1988
23. Pene J, Rousset F, Briere F, et al: IgE production by normal human B cells induced by alloreactive T cell clones is mediated by IL-4 and suppressed by IFN- γ . *J Immunol* 141:1218, 1988
24. Finkelman FD, Katona IM, Urban JF Jr, et al: IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J Immunol* 141:2335, 1988

25. Zhang K, Mills FC, Saxon A: Switch circles from IL-4-directed epsilon class switching from human B lymphocytes: evidence for direct, sequential, and multiple step sequential switch from mu to epsilon Ig heavy Chain gene. *J Immunol* 152:3427, 1994

26. GauChat JF, Lebman DA, Coffman RL, et al: structure and expression of germline E transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. *J Exp Med* 172:463r 1990

27. Vercelli D, Jabara HH, Arai K, et al: Induction of human IgE synthesis requires interleukin 4 and T/B cell interactions involving the T cell receptor /CD3 complex and MHC class II antigens. *J Exp Med* 169:1295, 1989

28. Vercelli D, Geha RS: Regulation of IgE synthesis in humans: a tale of two signals. *J Allergy Clin Immunol* 88:285, 1991

29. Romagnani S: Regulation and deregulation of human IgE synthesis. *Immunol Today* 11:316r 1990

30. Vercelli D, Geha RS: Regulation of IgE synthesis: from the membrane to the genes, *Springer Semin Immunopathol* 15:5r 1993

31. Lombardero M, Heymann P, Platts-Mills T, et al: Conformational stability of B cell epitopes on group I and group II Dermatophagoides spp. allergens: effect of thermal and chemical denaturation on the binding of murine IgG and human IgE antibodies. *J Immunol* 144:1353r 1990

32. Ansari AA, Freidhoff LR, Meyers D, et al: Human immune responsiveness to Lolium perenne pollen allergen Lol p m (rye m) is associated with HLA-DR3 and DR5. *Hum Immunol* 25:59, 1989

33. Dahlén S-E, Hedqvist P, Hammarström S, et al: Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. *Nature* 288:484, 1980

34. Samuelsson B, Dahlén S-E, Lindgren JA, et al: Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis and biological effects. *Science* 237:1171, 1987

35. Plaut M, Pierce JH, Watson CJ, et al: Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of FCER1 or to calcium ionophores. *Nature* 339:64, 1989

36. Thuesen DO, speck LS, Lett-Brown MA, et al: Histamine-releasing activity: I. Production by mitogen- or antigen-stimulated human mononuclear cells. *J Immunol*123:626, 1979
37. Alam R, Forsythe PA, Lett-Brown MA, et al: Cellular origin of histamine-releasing factor produced by peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol*142:3951, 1989
38. Bochner BS, Undem BJ, Uchtenstein LM: Immunologic aspects of allergic asthma. *Annu Rev Immunol*12:295, 1994
39. Frew AJ, Moqbell R, ~wi M, et al: T lymphocytes and eosinophils in allergen-induced late-phase asthmatic reactions in the guinea pig. *Am Rev Respir Dis* 141:407,1990
40. Capron M, Tonnel A-B: Participation of Fc~positive macrophages and eosinophils in asthma. *Asthma: Its Pathology and Treatment*. Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA, Eds. Marcel Dekker, New York, 1991, p 457
41. Seminario MC, Gleich GJ: The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Immunol*6:860, 1994
42. Solomon WR, Platts-Mills TAE: Aerobiology and inhalant allergens. *AJ.. lergy: Principles and Practice*, 4th ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, Eds. Mosby-YearBook, St. Louis, 1993, p469
43. Bousquet J, Michel F-B: In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques, and interpretation. *Al1ergy: Principles and Practice*, 4th ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, p 573
44. Lopez M, Fleisher T, deShazo RD: Use and interpretation of diagnostic immunologic laboratory tests. *J AMA* 268:2970,1992
45. Kelso JM, Yunginger JN: Laboratory test for IgE-mediated diseases. *Allergen Immunotherapy*. Lockey RF, Bukaritz SC, Eds. Marcel Dekker, NewYork, 1991,p 145
46. Fernandez-Caldas E, Fox R: Environmental control of indoor air pollution. *Med Clin North Am* 76:935,1992
47. Ohman JL Jr: Al1ergen immunotherapy: review of efficacy and current practice. *Med Clin NorthAm* 76:977.1992
48. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al: A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 299:157, 1978

49. Reisman RE, Livingston A: Venom immunotherapy: 10 years of experience with administration of single venoms and 50 micrograms maintenance doses. *J Allergy Clin Immunol* 89:1189, 1992
50. Reisman RE: American Academy of Allergy: position statements-controversial techniques. *J Allergy Clin Immunol* 67:333, 1981
51. Wasserman SI: Mediators of immediate hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 72:101, 1983
52. Mathews K: Allergic and non-allergic rhinitis, nasal polyposis, and sinusitis. *Allergy*. Kaplan AP, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1985, p 323
53. Norman PS, Uchtenstein LM, Ishizaka K: Diagnostic tests in ragweed hayfever. *J Allergy Clin Immunol* 52:210, 1973
54. Norman PS: Skin testing. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. Rose NR, Friedman H, Fahey JL, Eds. ASM, Washington, DC, 1986, p660
55. Barbee RA, Halonen M, Lebowitz M, et al: Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 68:106, 1981
56. Mulharky MF, Hill JS, Webb DR: Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 65:122, 1980
57. Badhwar AK, Druce HM: Allergic rhinitis. *Med Clin North Am* 76:789, 1992
58. Naclerio RM: Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 325:860, 1991
59. Simons FER, Simons KJ: Antihistamines. *Allergy: Principles and Practice*, 4th ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, p 856
60. Monahan BP, Ferguson CL, Kilgus ES, et al: Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 264:2788, 1990

61. Simons FER, Kesselman MS, Giddins NG, et al: Astemizole-induced torsade de pointes. *Lancet* 2:624, 1988
62. Gurka G, Rockiin R:: Immunologic responses during allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy. *Ann Allergy* 61:239,1988
63. Friedlaender MH: Ocular allergy. *Allergy: Principles and Practice*, 4th ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, p 1649
64. Djukariovic R, Roche WR, Wilson JW, et al: Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 142:434;1990
65. Lemanske RF Jr: The late phase response: clinical implications. *Advances in Internal Medicine*, Vol 36. Stollerman GH, Lamont JT, LeonardJJ, et al, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1991, p 171
66. National Heart, Lung, and Blood Institute: Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report. National Institutes of Health (publication No.91-3042), Bethesda, Maryland, August 1992
67. Cross D, Nelson HS: The role of the peak flow meter in the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 87:120, 1991
68. Ohman JL: Allergen immunotherapy in asthma: evidence for efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 84:133, 1989
69. Gilbert GB: Unusual idiosyncrasy to aspirin. *JAMA* 56: 1262, 1911
70. Samter M, Beers RF Jr: Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy* 40:281, 1967
71. Farr RS: The need to re-evaluate acetylsalicylic acid (aspirin). *J Allergy* 45:321,1970
72. Stevenson DD, Simon RA: Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Allergy: Principles and Practice*, 4th ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, p 1747
73. Bernstein DI: Occupational asthma, *Med Opin North Am* 76:917, 1992

74. Sampson HA, Metcalfe DD: Food allergies. JAMA 268:2840,1992
75. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al: Double-blind placebo-controlled food challenge procedures as an office procedure: a manual. J Allergy Clin Immunol 82:986, 1986
76. Sampson HA: Differential diagnosis in adverse reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 78:212, 1986
77. Sogn DD: Medications and their use in the treatment of adverse reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 78:238, 1986
78. Pastorello EA, Stocchi L, Pravettoni V, et al: Role of the elimination diet in adults with food allergy. J Allergy Clin Immunol 84:475, 1989
79. Reisman RE: Insect stings. N Engl J Med 331:523, 1994
80. deShazo RD, Butcher BT, Banks WA: Reactions to the stings of the imported fire ant. N Engl J Med 323:462, 1990
81. Reisman RE, Wypych JI, Mueller UR, et al: Comparison of the allergenicity and antigenicity of Polistes venom and other vespid venoms. J Allergy Clin Immunol 70:281, 1982
82. Valentine MD: Insect venom allergy: diagnosis and treatment. J Allergy Clin Immunol 73:299, 1984
83. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, et al: Epidemiology of insect venom sensitivity. JAMA 262:240, 1989
84. Maureillo PM, Barde SH, Georgitis JW, et al: Natural history of large local reactions from stinging insects. J Allergy Clin Immunol 74:494, 1984
85. Ught WC, Reisman RE, Shiffjzu M, et al: Unusual reactions following insect stings: clinical features and immunologic analysis. J Allergy Clin Immunol 99:391, 1977
86. Reisman RE: Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. J Allergy Clin Immunol 90:335, 1992

87. Hunt EJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al: Diagnosis of allergy of sting ing insects by skin testing with Hymenoptera venoms. *Ann Intern Med* 85:56,1976
88. Keating MU, Kagey-Sobotka A, Halnilton RG, et al: Clinical and im- emunologic follow-up of patiertts who stop venom inununotherapy. *J J Allergy Clin Immunol*88:339 , 1991 I
89. Reisman RE: Duration of venom inununotherapy: relationship to the : severity of symptoms of initia1 insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin F Immunol*92:831,1993 S
90. Weiss ME: Drug allergy. *Med Clin North Am* 76:857,1992 e
91. Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR, et al: Nature and extent of penicillin sidereactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *F Bull World Health Organ* 38:159,1968
92. Sullivan 1J, Wedner HJ, Shatz GS, et al: Skin testing to detect penicillin I allergy.*J AllergyClinImmunol*68:171, 1981 c
93. Sullivan 1J , Yecies LD, Shatz GS, et al: Desensitization of patients aller- 1 gic to penicillin using orally adrninistered beta-lactam antibiotics. *J Al- A lergyClinImmunol*69:275,1982 A
94. Weiss ME, Adkinson NF Jr: Irnmediate hypersensitivity reactions to 1 penicil1in and related antibiotics. *Clin Allergy* 18:515, 1988 e
95. Atkinson II', Kaliner MA: Anaphylaxis. *Med Clin North Am* 76:84I, 1992
96. Bochner BS, Lichtenstein LM: Anaphylaxis. *N Engl J Med* 324:1785, 1991
97. Portier P; Richet C: De l'action anaphylactique de certains venins. *CR Soc Biol*6:170, 1902
98. Kelly JF , Patterson R, Lieberman P, et al: Radiographic contrast media studies Ín high risk patients. *J Allergy Clin Irrmunol*62:18I, 1978

99. King BF, Hartman GW, Williamson B Jr, et al: Low-osmolality contrast media: a current perspective. Mayo Clin Proc 64:976, 1989
100. Slater JE: Latex allergy. J Allergy Clin Immunol 94: 139, 1994
101. Heese A, van Hintzenstem J, Peters KP, et al: Allergic and irritant reactions to rubber gloves in medical health services: spectrum, diagnostic approach, and therapy (pt 1). J Am Acad Dermatol 25:831, 1991
102. Taylor JS, Melton A, Hamann CP: Selected highlights of the International Latex Conference: sensitivity to latex in medical devices: Baltimore, MD, November 5-7, 1992. American Journal of Contact Dermatitis 4:101, 1993
103. Beezhold D, Beck WC: surgical glove powders bind latex antigens. Arch Surg 127:1354, 1992
104. Bubak ME, Reed CE, Fransway AF, et al: Allergic reactions to latex among health-care workers. Mayo Clin Proc 67:1075, 1992
105. Gerber AC, Jorg W, Zbinden S, et al: Severe intraoperative anaphylaxis to surgical gloves: latex allergy, an unfamiliar condition. Anesthesiology 71:800, 1989
106. Tosi LL, Slater JE, Shaer E, et al: Latex allergy in spina bifida patients: prevalence and surgical implications. J Pediatr Orthop 13:709, 1993
107. ACAI Task Force on Latex Hypersensitivity: Latex allergy precautions for health professionals. American College of Allergy and Immunology, 1992
108. Task Force on Allergic Reactions to Latex: Committee report. J Allergy Clin Immunol 92:16, 1993
109. American College of Physicians: Clinical ecology. Ann Intern Med 111:168, 1989
110. Cullen MR, Chemiack MG, Rosenstock L: Occupational medicine (pt 2). N Engl J Med 322:675, 1990
111. Council on Scientific Affairs, American Medical Association: Clinical ecology. JAMA 268:3465, 1992

112. simon GE, Daniel W, stockbridge H, et al: Immunologic, psychologic, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity. a controlled study. *Ann Intern Med* 119:97, 1993

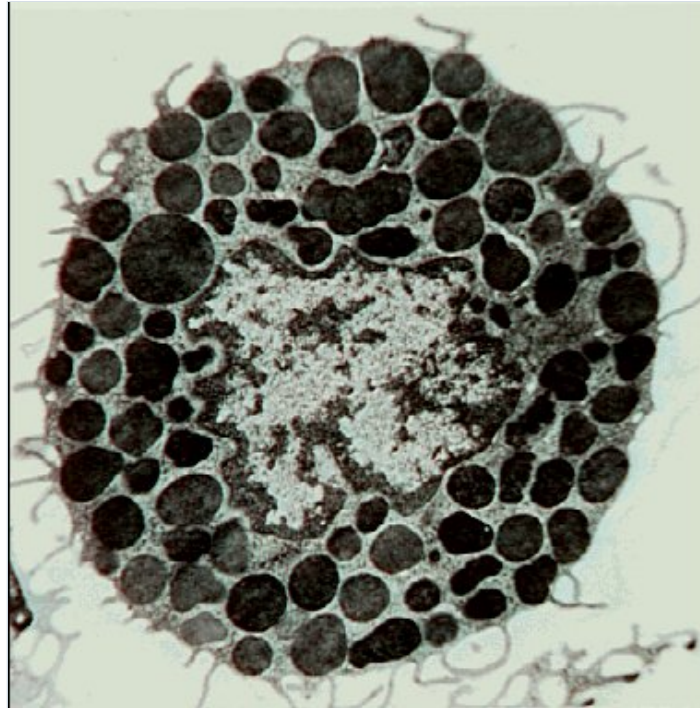


Figura 4a Célula cebada antes y después de la estimulación (a) Antes de la introducción del antígeno, la célula cebada contiene muchos gránulos osmofílicos. (b) Sesenta segundos después de la administración del antígeno, los gránulos periféricos se han agrandado, los gránulos vecinos se han fusionado y se inicia la expulsión de gránulos de la célula cebada.

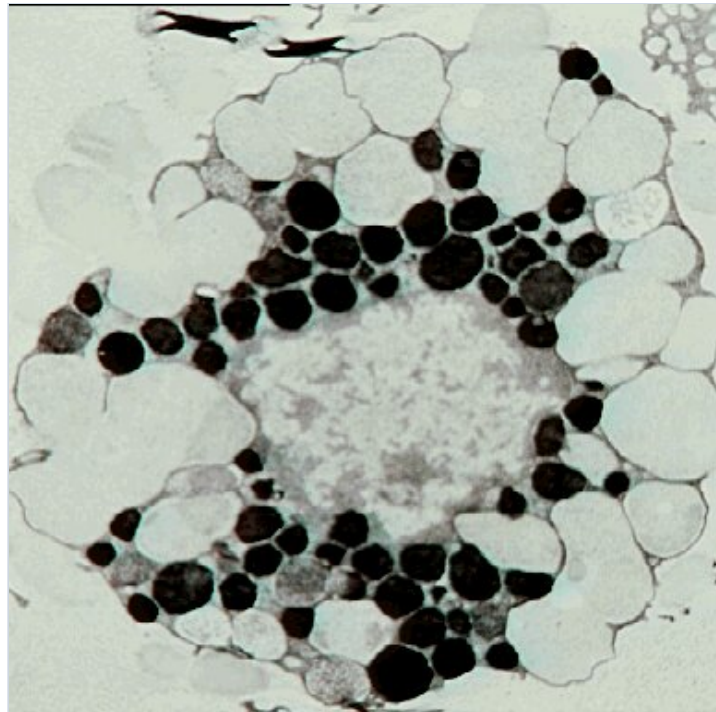


Figura 4b Célula cebada antes y después de la estimulación (a) Antes de la introducción del antígeno, la célula cebada contiene muchos gránulos osmófilos. (b) Sesenta segundos después de la administración del antígeno, los gránulos periféricos se han agrandado, los gránulos vecinos se han fusionado y se inicia la expulsión de gránulos de la célula cebada.

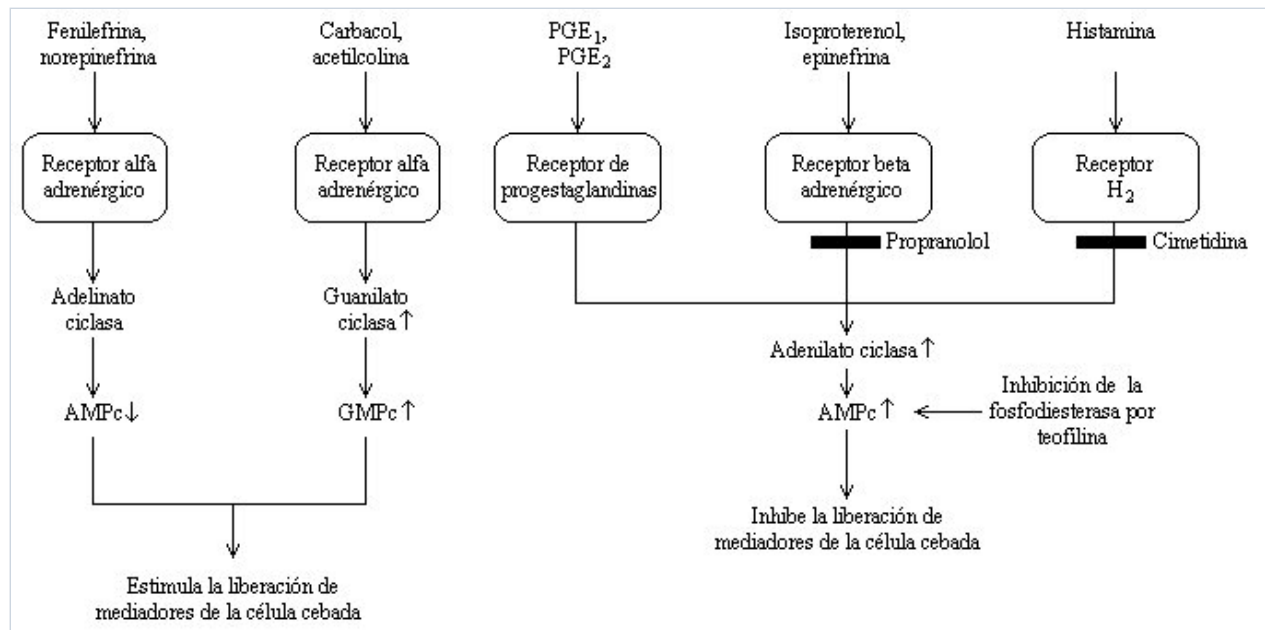


Figura 5 Liberación de mediadores por las células cebadas La liberación de mediadores por las células cebadas es controlada por los nucleótidos cíclicos, AMPc y GMPC. La disminución de los niveles de AMPc o el aumento de GMPC estimulan la liberación, mientras que el aumento del AMPc inhibe la liberación. Varias sustancias fisiológicamente activas pueden estimular receptores de superficie celular, afectando la producción de nucleótidos cíclicos y, de manera secundaria, la liberación de mediadores de la célula cebada. PGE 1 es prostaglandina E 1 y PGE 2 es prostaglandina E 2 .

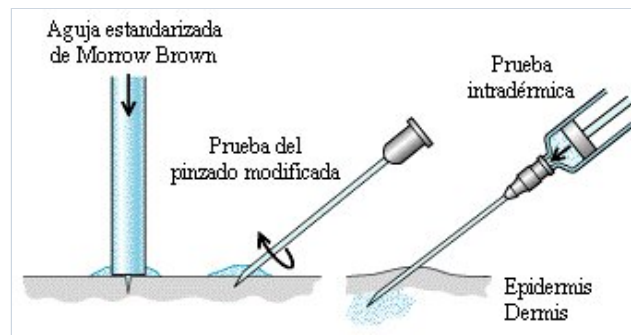


Figura 7 Métodos de pruebas cutáneas. Se muestran los métodos más comunes para la realización de pruebas cutáneas.

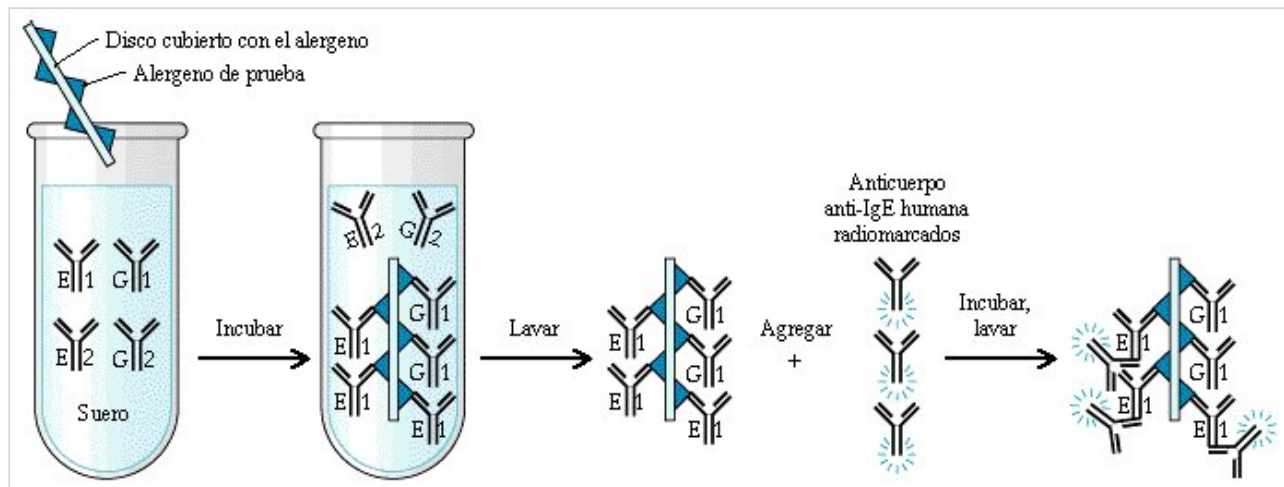


Figura 8 Prueba radioalergosorbente. Se incubó un disco con el alérgeno de prueba junto con una muestra de suero del paciente. Los anticuerpos IgE e IgG contra el alérgeno de prueba (E1 y G1, respectivamente) reaccionan con el disco cubierto con el alérgeno, mientras que los anticuerpos contra otros alérgenos (E2 y G2, respectivamente) no lo hacen y permanecen en el suero. Después de lavar, el disco de prueba se incubó con anticuerpos anti-IgE humana radiomarcados y se lavó de nuevo para eliminar los anticuerpos que no hayan reaccionado. La cantidad de reactividad medida por un contador gama es proporcional a la cantidad de E1 específico en el suero del paciente. El G1 del disco no reacciona con el anticuerpo anti-IgE humana.

VIII INMUNOLOGIA Y CANCER

DR. WILLY F. PIESSENS

DR. JOHN DAVID

Generalidades

La teoría de la vigilancia inmune sostiene que una función primordial del sistema inmune consiste en detectar y eliminar células neoplásicas antes de que produzcan tumores perceptibles. El dogma básico de la teoría de la vigilancia inmune es que las células cancerosas son antigénicamente diferentes de las células normales y, por consiguiente, evocan reacciones inmunes similares a las que produce el rechazo de aloinjertos histocompatibles. Los estudios basados en modelos animales han confirmado que este concepto es correcto y que la mayor parte de las células tumorales portan sobre su superficie antígenos que difieren, cualitativa o cuantitativamente, de los antígenos presentes dentro o en la superficie de las células no neoplásicas. También está demostrado que los pacientes con cáncer pueden desarrollar respuestas inmunes, humores y mediadas por células contra antígenos que están presentes en sus tumores. Persiste la controversia acerca de si estas reacciones son benéficas para el paciente. Algunos investigadores consideran que las respuestas inmunes contra los tumores desempeñan una función crucial en la protección contra el desarrollo y crecimiento de neoplasias, mientras que otros investigadores consideran lo contrario. El éxito de algunas formas de inmunoterapia indica que la respuesta pudiera encontrarse entre ambos extremos.

Los adelantos en la inmunología básica y en la biología molecular han aumentado de manera notable el número y la variedad de reactivos inmunológicos definidos molecularmente y disponibles para los médicos, y los avances paralelos en la biología molecular han incrementado mucho el conocimiento de los mecanismos fundamentales que regulan la proliferación y diferenciación celulares, así como las metástasis tumorales. Estos procesos reguladores son utilizados cada vez más como blanco de las intervenciones inmunoterapéuticas con anticuerpos monoclonales, citocinas y factores de crecimiento y citotóxicos recombinantes. Muchos de estos reactivos inmunológicos aún tienen que ser evaluados en estudios clínicos, aunque el conocimiento logrado de la investigación inmunológica desempeña una función cada vez más importante en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

Antígenos tumorales específicos y relacionados**ANTIGENOS TUMORALES ESPECIFICOS**

Los antígenos que se detectan en las células tumorales, pero no en las células normales, son denominados antígenos tumorales específicos. Estos antígenos han sido identificados en tumores que aparecen en forma espontánea, inducidos por sustancias químicas y por virus en animales. Cada tumor inducido por un carcinógeno químico transporta su propio antígeno único, llamado antígeno privado. Los mecanismos que producen esta heterogeneidad antigénica se desconocen, pero es posible que los carcinógenos químicos puedan inducir

mutaciones únicas o activar oncogenes latentes en diferentes clonas de células tumorales. Son ejemplos de antígenos específicos de tumores codificados por oncogenes las proteínas asociadas a la membrana producidas por la familia de oncogenes *ras*.

Los tumores inducidos por virus ADN o ARN poseen antígenos tumorales específicos que pueden estar presentes sobre la superficie celular, en el núcleo o en el citoplasma. A diferencia de los tumores inducidos químicamente, todos los tumores inducidos por el mismo virus comparten antígenos comunes llamados públicos, incluso cuando los tumores son de diferente tipo histológico o aparecen en especies distintas. Estos antígenos son codificados por el genoma viral; sin embargo, difieren de los antígenos virales en que no están presentes en el virus.¹

La mayoría de los experimentos que serían necesarios para demostrar en forma concluyente la presencia de antígenos tumorales específicos en células tumorales humanas no son éticos. No obstante, la presencia de antígenos tumorales específicos en el hombre se ha constatado por métodos indirectos. Las características de estos antígenos han proporcionado algunos conocimientos acerca del origen del cáncer en los humanos. Si la observación hecha en animales de que los virus, pero no los agentes químicos, inducen antígenos tumorales específicos públicos es cierta también en el hombre, será posible demostrar que algunos tipos de tumores son de origen viral. Se incluyen en este grupo al linfoma de Burkitt y el trastorno linfoproliferativo angiocéntrico, asociados al virus Epstein-Barr, a la leucemia/linfoma de células T del adulto asociada al virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-1) y al carcinoma de cervix asociado al papilomavirus humano. La investigación sistemática mediante sondas de ácidos nucleicos para detectar secuencias virales en tumores humanos, sin duda aclarará la pregunta fundamental sobre qué tumores humanos son causados por virus oncogénicos.

ANTIGENOS RELACIONADOS CON TUMORES

Los antígenos relacionados con tumores se encuentran en las células tumorales y en las células normales; sin embargo, están presentes en cantidades importantes o en forma diferente en las células tumorales. Los antígenos oncofetales, los antígenos de diferenciación y los productos de oncogenes son ejemplos de estos antígenos.

Antígenos oncofetales

Varios antígenos relacionados con tumores en humanos están presentes en los tejidos fetales, pero ausentes en los tejidos correspondientes del adulto. Ejemplos de estos antígenos, denominados antígenos oncofetales o relacionados con el desarrollo oncológico, incluyen la α -fetoproteína encontrada en los hepatomas, y el antígeno carcinoembrionario (ACE) presente en tumores del aparato digestivo.² Alguna vez se consideró que los antígenos oncofetales eran polipéptidos codificados por genes que eran activos en los tejidos fetales, pero no en los tejidos adultos, y que dichos genes se reactivaban en las células tumorales. Sin embargo, la mayoría de estos antígenos no son polipéptidos cuya síntesis sea controlada por genes, sino determinantes constituidos por carbohidratos, generados por modificación postraduccion de las proteínas.³ Al parecer, la glucosilación de las proteínas en las células fetales normales difiere de la de las células adultas normales, pero es similar a la de las células cancerosas. Por ello, las células normales adultas carecen de antígenos oncofetales.

Antígenos de diferenciación

Los antígenos de diferenciación sólo están presentes en ciertas etapas durante la maduración de las células

normales. Los antígenos T y Tn, precursores de los antígenos de los grupos sanguíneos, son ejemplos de antígenos de diferenciación relacionados con tumores. En los tejidos normales, los antígenos T y Tn se encuentran ocultos e inaccesibles al sistema inmune; sin embargo, estos antígenos se expresan sobre las células de muchos carcinomas de origen epitelial.⁴ La presencia de antígenos de diferenciación en las células neoplásicas puede indicar que la clona maligna se originó de una célula que se detuvo en la fase de maduración en la que normalmente existe el antígeno de diferenciación. La identificación de varios antígenos de diferenciación en los linfocitos en desarrollo ha tenido un notable impacto en la clasificación y tratamiento de las enfermedades linfoproliferativas (ver adelante).

Productos de oncogenes en la superficie celular

En la actualidad resulta evidente que los oncogenes pueden codificar productos que recuerdan factores de crecimiento o receptores celulares para factores de crecimiento. Estos productos de oncogenes representan algunos de los antígenos relacionados con tumores que se habían ya identificado sobre la superficie de las células neoplásicas por métodos inmunológicos. Por lo tanto, los antígenos tumorales, alguna vez considerados como el blanco de la respuesta inmune del huésped, de hecho desempeñan un papel biológico esencial en el proceso oncogénico. Por ejemplo, un antígeno relacionado con el cáncer de mama ha sido ya identificado como el producto del oncogen *HER-2/neu*, que codifica una glucoproteína transmembrana relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Este antígeno relacionado con tumores puede usarse como un marcador inmunológico del cáncer de mama,⁵ y al mismo tiempo el producto del oncogen parece ser un receptor funcional de un factor de crecimiento. Sin embargo, un ligando del receptor codificado por *neu* induce diferenciación fenotípica e inhibe el crecimiento de las células de cáncer de mama humano in vitro.⁶ Los diferentes efectos mediados por el receptor codificado por *neu* pueden explicar porqué la expresión exagerada de este antígeno en las células del cáncer de mama no necesariamente indica mal pronóstico.⁵

Respuestas inmunes a los tumores

Se han identificado cuatro tipos diferentes de células que pueden destruir blancos tumorales in vitro e in vivo: las células asesinas naturales (NK), los linfocitos citolíticos dependientes del timo (LCT), las células asesinas activadas por linfocinas (LAK) y los macrófagos activados. Las células NK pueden destruir células tumorales sin haber sido sensibilizadas antes con antígenos específicos, y su actividad no requiere la presencia de antígenos de clase I codificados por el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) sobre las células blanco. Se considera que las células NK participan en el control de tumores incipientes y tal vez de crecimiento tumoral metastásico. En contraste con las células NK, los LCT pueden destruir tumores sólo después de haber sido presensibilizados a los antígenos tumorales y sólo cuando el antígeno blanco está presente en células portadoras también de productos de genes clase I del CPH. Se considera que las células LCT son las células efectoras principales en el rechazo de los tumores causados por virus ADN. Las células LAK son un subgrupo de linfocitos nulos diferentes a las células NK y a los LCT y presentan actividad antitumoral. Por último, los macrófagos activados directamente por diversos estímulos o de manera indirecta por los productos de las células T estimuladas por antígenos, pueden destruir células tumorales sin depender del antígeno y sin estar limitados por el CPH. Los macrófagos activados parecen disminuir la velocidad de crecimiento de los tumores que infiltran.

Las células tumorales pueden ser destruidas in vitro por otros mecanismos citolíticos, como las reacciones citotóxicas mediadas por células dependientes de anticuerpos y la lisis por anticuerpos más complemento. En la

actualidad se considera que estos mecanismos inmunes efectores son mucho menos importantes in vivo que la acción tumoricida de las células NK, los LCT y los macrófagos activados.

Evasión de los mecanismos inmunes de destrucción por los tumores

En vista de los múltiples mecanismos inmunes tumoricidas, podría preguntarse cómo es posible que los tumores crezcan. Se han propuesto varias explicaciones para esta aparente paradoja.

EVASION DE LA SUPERVISION INMUNE

Una posibilidad es que el tumor no sensibilice al huésped y escape a la detección cuando es pequeño. Por lo tanto, en el momento en que ha crecido lo suficiente para inducir una respuesta inmune, es demasiado grande para ser destruido por el sistema inmune. Aunque esta explicación parece contradecir el concepto de la vigilancia inmune, la mayor parte de los tumores que ocurren espontáneamente se describen como débilmente antigénicos. Es posible que los tumores portadores de los llamados antígenos fuertes sean eliminados en forma regular por los mecanismos de vigilancia inmunológica.

OCULTAMIENTO DEL SISTEMA INMUNE

Se sabe que algunos tumores desprenden sus antígenos de superficie. Los antígenos desprendidos podrían unirse a receptores antigénicos en las células efectoras y evitar la interacción de estas células con la célula tumoral blanco. De manera alternativa, los antígenos desprendidos pueden combinarse con anticuerpos para formar complejos inmunes que evitan la interacción entre las células efectoras y sus objetivos, o suprimir las respuestas inmunes adicionales a antígenos tumorales. El desprendimiento de antígenos tumorales constituye un obstáculo para el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Otra posibilidad es que anticuerpos no citolíticos unidos a antígenos tumorales cubran estos antígenos del sistema inmune del huésped y de esta manera protejan a las células tumorales de los mecanismos efectores mediados por células. La administración pasiva de estos anticuerpos, llamados bloqueadores, en realidad promueve el crecimiento de algunos tumores in vivo, fenómeno conocido como reforzamiento.

MODULACION Y VARIACION ANTIGENICA

Los tumores pueden escapar del ataque inmune al cambiar sus antígenos de superficie, o la respuesta inmune puede dar lugar a la selección de clonas de células tumorales mutantes que carecen del antígeno tumoral original contra el que el huésped ha sido sensibilizado. Estos mecanismos representan otro problema que podría encontrarse durante la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales.

INTERFERENCIA CON LAS RESPUESTAS INMUNES DEL HUESPED

Los tumores pueden interferir en las respuestas inmunes del huésped de varias maneras. Algunos tumores se resisten a la lisis mediada por células al inactivar a las moléculas citolíticas efectoras, como los radicales tóxicos de oxígeno o derivados de nitrógeno producidos por los macrófagos activados. Otros tumores causan supresión inmunológica. Este efecto puede lograrse por varios mecanismos, incluyendo la activación de células T supresoras que inhiben las respuestas inmunes a los antígenos tumorales y la secreción de citocinas, como el factor de transformación del crecimiento β -2 (FTC- β 2), que inhibe la actividad de los LCT y de las células NK. La respuesta

de los LCT puede anularse ante la presencia de receptores solubles de IL-2 (IL-2). Se ha encontrado que el líquido de ascitis de mujeres con cáncer de ovario contiene concentraciones altas de estos receptores.⁷ En ratones, la presencia de tumores por tiempo prolongado cambia la composición molecular del complejo CD3 en las células T. Esta alteración en las moléculas de transducción de señales disminuye la actividad lítica de los LCT específicos de tumores.⁸

ALTERACIONES EN LA EXPRESION DE LOS ANTIGENOS CODIFICADOS POR EL CPH

La expresión de los productos de los genes de clase I del CPH sobre las superficies celulares es indispensable para el reconocimiento de los antígenos extraños por los LCT. Los antígenos del CPH se expresan de forma anormal en muchos tumores y dicha expresión se asocia con la capacidad de las células malignas para evadir el sistema inmune y producir metástasis. Diferentes modelos demuestran que la mayor o menor expresión de los productos de los genes del CPH puede reforzar la capacidad metastásica de los tumores murinos. Las células que muestran una menor expresión de los productos de los genes clase I del CPH son más resistentes a los LTC, pero particularmente sensibles a las células NK, mientras que las células con aumento en la expresión de productos de los genes clase I del CPH son sensibles a los LCT, pero resistentes a las células NK. Algunas citocinas que están evaluándose como agentes inmunoterapéuticos modulan la expresión de los genes del CPH en las células tumorales humanas. Es posible que, además de ser tumoricidas directos, estos factores, entre los que se encuentran los interferones, el factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleucina-2 (IL-2), provoquen el rechazo tumoral en forma indirecta al reforzar la respuesta inmune específica contra el tumor.

FACTORES GENETICOS Y ADQUIRIDOS DEL HUESPED

Se han identificado varios factores del huésped que promueven la supervivencia del tumor. Los animales recién nacidos infectados con virus oncogénicos se vuelven tolerantes desde el punto de vista inmunológico. Posteriormente, los tumores inducidos por el mismo virus crecerán en los animales adultos tolerantes, pero no en los inmunocompetentes. Algunas cepas de ratones tienen especial susceptibilidad a desarrollar infecciones por virus oncogénicos; esta susceptibilidad puede ser controlada por los genes de la respuesta inmune (Ir), que determinan la intensidad de las respuestas inmunes provocadas por los antígenos tumorales. Sin embargo, los intentos por identificar genes del HLA en los humanos que puedan explicar por qué la respuesta inmunológica contra un tumor maligno es ineficaz, no han dado resultado. Se han encontrado asociaciones estrechas entre la susceptibilidad al cáncer y antígenos HLA sólo para el carcinoma de la glándula tiroides (HLA-DR1) y para el carcinoma epidermoide del cervix (HLA-DQw3).⁹

Las enfermedades caracterizadas por inmunodeficiencia primaria o adquirida, así como el tratamiento prolongado con agentes inmunosupresores, pueden ocasionar respuestas inadecuadas contra antígenos tumorales que promueven la supervivencia tumoral. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), produce un desequilibrio en la regulación de las respuestas inmunes del huésped al invadir y destruir las células T cooperadoras. Tales aberraciones no suelen observarse en forma evidente en pacientes con tumores que aparecen de modo espontáneo, pero los carcinógenos y virus oncogénicos pueden inducir defectos más sutiles en la respuesta inmune. Es probable que estos defectos permitan a la clona de células malignas ser indetectables durante las etapas tempranas de la carcinogénesis. Los pacientes con tumores diseminados con frecuencia son menos inmunocompetentes que los individuos normales, pero no se ha establecido si la inmunosupresión es causa o efecto de la diseminación tumoral.

Algunos sitios anatómicos como el cerebro, la córnea y la bolsa del carrillo del hamster carecen de drenaje linfático y brindan un ambiente privilegiado en el que los tumores pueden crecer sin sensibilizar al huésped. Resulta evidente que este fenómeno no es un factor importante en la gran mayoría de los tumores comunes en el humano.

Es importante señalar que la capacidad de las células tumorales para escapar de la destrucción por los mecanismos efectores inmunes de ninguna manera es exclusiva. Esta situación ocurre con regularidad en el feto, y en diversas infecciones por parásitos, virus y bacterias, aun cuando todos estos microorganismos son portadores de antígenos que son reconocidos por el sistema inmune del huésped.

Cambios en las células malignas y formación de metástasis

Para que se forme una metástasis, una célula o un grupo de ellas debe separarse del tumor primario, invadir el tejido circundante, entrar en los vasos linfáticos o sanguíneos, y salir de ellos en un tejido distante, proliferando para formar una segunda masa tumoral. Durante este proceso tan complejo, las células violan las reglas que controlan en condiciones normales los límites e interacciones entre los órganos y las células no malignas, resisten a la destrucción inmunológica, y se aprovechan de la angiogénesis. Cada vez es más evidente que la diseminación metastásica requiere de una secuencia de interacciones consecutivas entre las células tumorales y los componentes de la matriz extracelular, además de con otras células normales o malignas. Muchas de estas interacciones dependen de los determinantes que se encuentran en la superficie celular, como las moléculas de adhesividad y los receptores para la matriz extracelular y la lámina basal. En otros pasos participan las enzimas proteolíticas, los factores de crecimiento y los receptores de factores de crecimiento.

La presencia de ciertos antígenos asociados a tumores correlaciona con la capacidad de las células tumorales para formar metástasis. Diversos estudios sugieren que las moléculas de adhesividad celular, que son responsables de la agregación de células homotípicas durante el desarrollo embrionario, participan en la diseminación de las células tumorales. Por ejemplo, la tenascina, una glucoproteína que es importante para la organogénesis de la glándula mamaria, se expresa en forma exagerada y constante en el estroma de los tumores malignos de mama. La tenascina constituye un sustrato relativamente pobre para fijar las células mamarias tumorales, y quizá su mayor expresión permite a éstas ser invasoras. En ratas, la expresión aumentada de otra glucoproteína, una variante de la molécula adhesiva CD44, confiere potencial metastásico a células carcinomatosas que, en otras circunstancias, forman tumores no metastásicos, y la existencia de este antígeno tumoral CD44 modificado se asocia en forma única con las células metastásicas. Otros estudios indican que el ACE funciona como una molécula de adhesividad intercelular.¹⁰ La diseminación de las células de linfoma no-Hodgkin correlaciona con la presencia de los llamados receptores "de hogar", que controlan la circulación de los linfocitos normales.¹¹ Los linfomas de células T que expresan la molécula de adhesión a las células neurales (MACN) muestran una gran tendencia a diseminarse fuera de los ganglios, incluyendo al sistema nervioso.¹²

Otros cambios en la superficie de las células neoplásicas, como un grado de ramificaciones con enlaces β 1-6 en los oligosacáridos complejos, correlacionan con mayor potencial metastásico en los tumores.¹³ Por el contrario, en ratones, las células mutantes que sintetizan en forma deficiente heparán sulfato, un componente de muchos proteoglicanos de la superficie celular, no forman tumores y son eliminadas por las reacciones inmunológicas del huésped.

La producción de varias clases de enzimas que pueden degradar componentes de la matriz extracelular, incluyendo porciones de las membranas basales y el estroma intersticial subyacente, se ha asociado con mayor capacidad de invasión y metástasis de los tumores. Estas enzimas incluyen las heparanasas y las familias de proteinasas dependientes de serina, tiol y metales.¹⁴ Las concentraciones de proteínas que inhiben en forma natural algunas de estas proteasas aumentan durante la respuesta inmunológica a los tumores. Este efecto puede reflejar el intento del huésped por suprimir las metástasis tumorales. Los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (ITMP) pueden también inhibir las metástasis. La observación de que los ITMP son secretados por células tumorales con bajo potencial metastásico sugiere que éstos o medicamentos que actúan de la misma manera, pueden ser agentes terapéuticos útiles en la prevención de las metástasis tumorales.¹⁴

Las evidencias sugieren que el crecimiento de un tumor después de cierto límite requiere de angiogénesis, proceso que también permite e incluso facilita las metástasis. Las células neoplásicas pueden inducir angiogénesis a través de diversos factores solubles. Es más, la fase inicial de la angiogénesis, en la que las células endoteliales salen de los vasos sanguíneos principales, incluye la migración celular y la degradación de la matriz extracelular por medio de proteasas semejantes a las relacionadas con la formación de metástasis. Por lo tanto, la angiogénesis por las células endoteliales normales y las metástasis de las células neoplásicas son procesos funcionales semejantes. La comparación detallada de los mecanismos que controlan los dos procesos puede permitir la identificación de blancos tumorales específicos para inmunoterapia. Aunque esta meta aún no se alcanza, algunos estudios han identificado marcadores de predicción de invasividad en carcinomas mamarios [*ver adelante*, Inmunodiagnóstico].

Citocinas producidas por tumores: Síndromes paraneoplásicos mediados por la inmunidad

Las células del sistema inmune secretan gran cantidad de citocinas, polipéptidos que alteran el fenotipo o función de otras células en forma parácrina o autócrina. Muchas de estas citocinas son también secretadas por otras células que no pertenecen propiamente al sistema inmune. Por lo tanto, no es sorprendente que los efectos farmacológicos que ocurren con la administración de citocinas puedan observarse en algunos pacientes con tumores que secretan cantidades excesivas de estos potentes mediadores biológicos. Los síndromes paraneoplásicos que pueden atribuirse a estos tumores incluyen reacciones leucemoides, eosinofilia, aumento en la concentración sérica de IgE y algunas formas de inmunosupresión.

Los efectos parácrinos de los tumores pueden afectar también la función de la médula ósea en forma profunda. La hematopoyesis normal es un proceso dinámico que responde con facilidad a los cambios en los niveles de muchos factores que regulan la expansión y maduración de las células hematopoyéticas y del estroma. De hecho, esta es la base fisiológica para el tratamiento de apoyo con factores estimuladores de colonias en pacientes con cáncer (*ver adelante*). Los tumores pueden liberar factores que estimulen la médula ósea, causando reacciones leucemoides, o que inhiban la hematopoyesis, originando, por ejemplo, la anemia crónica que se asocia en forma típica al cáncer. Los estudios indican que la producción excesiva de IL-6 por las células del estroma tiene un papel importante en la patogenia de la insuficiencia de la médula ósea en los estados avanzados de la leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B.¹⁵

La caquexia, una condición que incluye depleción del músculo y de los tejidos grasos, es una causa importante de muerte en los pacientes con cáncer. Debido a que el grado de pérdida de peso correlaciona poco con el tamaño del

tumor, se ha dedicado un gran esfuerzo para identificar los factores que median las alteraciones metabólicas que provocan la caquexia del cáncer. Originalmente estas investigaciones implicaron al FNT- α , al que se denominó caquectina. Sin embargo, en la actualidad es evidente que otras citocinas del huésped o del tumor, como los interferones, la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6), tienen efectos catabólicos semejantes a los del FNT- α y que pueden requerirse interacciones sinérgicas entre varias citocinas para el desarrollo del síndrome. Es más, un estudio sugirió que la IL-6 es el mediador común en muchos modelos experimentales de caquexia.¹⁶ Aún no se determina si esto es válido en los tumores humanos.

Inmunodiagnóstico

TIPIFICACION INMUNOLOGICA DE LOS TUMORES

Aún no se ha identificado un antígeno tumoral que esté presente en todos los tumores y ausente en todos los tejidos normales, y es muy probable que este antígeno no exista. Sin embargo, las pruebas serológicas diseñadas para detectar un antígeno específico para un determinado tipo de tumor pueden ayudar a diagnosticar esa neoplasia. Por ejemplo, la medición del antígeno prostático específico en suero constituye una mejor prueba de escrutinio para el cáncer de próstata que el examen rectal aislado.¹⁷ Además, ciertos anticuerpos contra antígenos relacionados con tumores pueden usarse para el inmunodiagnóstico del cáncer cuando los cambios neoplásicos producen desviaciones significativas de la normalidad. Los anticuerpos contra los antígenos T y T_h pueden utilizarse para establecer el origen epitelial de algunos tumores que no pueden clasificarse basándose en los métodos histológicos convencionales. Además, los anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas de filamentos intermedios, que alguna vez se consideraron como antígenos relacionados con tumores, pero que se ha demostrado que son específicos de tejido, también pueden usarse para establecer la estirpe celular de algunos tumores indiferenciados.¹⁸ Un método inmunohistoquímico semicuantitativo para detectar la proteína oncogénica *ras* (p21), no sólo puede usarse para diagnosticar el cáncer de próstata, sino que también proporciona información pronóstica.¹⁹ Por lo tanto, el uso de anticuerpos monoclonales para detectar proteínas codificadas por oncogenes u otros tipos de antígenos relacionados con tumores se ha convertido en un método muy utilizado en la identificación de neoplasias.

Los estudios de marcadores celulares han demostrado ser especialmente valiosos en el diagnóstico de los padecimientos linfoproliferativos. Estas enfermedades pueden clasificarse basándose en los antígenos de diferenciación linfocítica presentes en las células malignas. Por ejemplo, la mayor parte de los linfomas cutáneos (v.gr., micosis fungoide y síndrome de Sézary) consisten en células que presentan los atributos fenotípicos y funcionales de las células T inductoras-cooperadoras, y la mayoría de los pacientes con LLC sufren una expansión clonal maligna de células B. Los estudios de marcadores de linfocitos proporcionan en algunas ocasiones conocimientos inesperados sobre el origen de un tumor determinado. Por ejemplo, células de múltiples linajes parecen intervenir en el mieloma múltiple, trastorno considerado en alguna ocasión como un cáncer de células plasmáticas maduras,²⁰ y los trastornos clonales de los linfocitos granulares grandes pueden derivar de células T o NK.²¹ Los estudios de marcadores de células se utilizan cada vez más no sólo para clasificar las enfermedades del sistema linfático, sino también para seleccionar el esquema quimioterapéutico individual de acuerdo con el pronóstico. Por ejemplo, el análisis fenotípico de las células de la leucemia linfocítica aguda (LLA) ha demostrado la existencia de varios subtipos de esta enfermedad que tienen un cuadro clínico y una respuesta al tratamiento diferentes.²² Además, los mismos anticuerpos monoclonales usados para tipificar los trastornos linfáticos malignos se están administrando con fines terapéuticos.

VIGILANCIA DEL TUMOR POR METODOS INMUNOLOGICOS

En vista de que los antígenos oncofetales y de diferenciación pueden estar presentes en cantidades mínimas en adultos sanos sin tumores, la medición de estos antígenos es menos útil para el diagnóstico de cáncer que para la evaluación de los pacientes con trastornos malignos conocidos. Por ejemplo, se han encontrado concentraciones elevadas de α -fetoproteína en algunos pacientes con hepatitis aguda o crónica y en individuos con neoplasias gastrointestinales con metástasis hepáticas. No obstante, la determinación de las concentraciones de α -fetoproteína resulta valiosa en la detección del hepatoma, ya que la concentración sérica en los pacientes con este tumor es mucho mayor que en adultos normales o en individuos con alteraciones hepáticas por otras causas. La determinación de las concentraciones de ACE también proporciona información diagnóstica limitada en vista de que en algunos pacientes con tumores fuera del tracto digestivo o que padecen síndromes intestinales inflamatorios no neoplásicos, se encuentran concentraciones elevadas de ACE. Sin embargo, el aumento en las concentraciones de ACE en pacientes con trastornos malignos conocidos justifica la búsqueda inmediata de cáncer metastásico o recurrente. Por desgracia, la información proporcionada por los análisis del ACE en raras ocasiones beneficia al paciente, ya que aún no se dispone de quimioterapia para prolongar la vida en esta etapa de la enfermedad.

La medición de otros productos inmunológicos puede también proporcionar información valiosa. La concentración sérica de receptores de IL-2 correlaciona con la actividad de la enfermedad en la leucemia/linfoma de células T en el adulto, el linfoma no-Hodgkin en niños, y la leucemia de células peludas. La medición de receptores de IL-2 puede constituir una guía para el momento de administrar retratamiento.^{23,25} Los niveles séricos de la molécula de adhesión intercelular-1 (MAIC-1) correlaciona con el estadio de la enfermedad en niños con enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Ewing y tumor de Wilms.²⁶

Los anticuerpos monoclonales también pueden ser útiles. Los anticuerpos monoclonales contra antígenos asociados a diversos tumores pueden marcarse con radioisótopos, inyectarse in vivo y usarse para vigilar la diseminación del cáncer por medio de imágenes con radionúclidos. La concentración de antígenos asociados a tumores en los tejidos normales es demasiado baja como para detectarse, por lo que no interfiere con la interpretación de los resultados. Los anticuerpos monoclonales específicos o relacionados con tumores pueden usarse también en técnicas de inmunocitología o citometría de flujo para detectar metástasis a la médula ósea de tumores sólidos o enfermedad residual en sangre periférica o en la médula ósea después de la quimioterapia.^{27,28}

MARCADORES CELULARES PRONOSTICOS

Varias pruebas inmunodiagnósticas pueden proporcionar información pronóstica valiosa. Por ejemplo, la presencia de un antígeno de proliferación nuclear en los linfomas difusos de células grandes implica un mal pronóstico,²⁹ y la expresión de antígenos mieloides es un factor predictivo independiente de mala respuesta a la quimioterapia en la LLA en niños,³⁰ pero no en la leucemia mieloide aguda (LMA) en el mismo grupo de edad.³¹ Las concentraciones séricas de CD8 pueden usarse para predecir la respuesta de los pacientes con leucemia de células peludas al tratamiento con interferón.³² En pacientes con linfoma no-Hodgkin, los niveles detectables de interleucina-10 (IL-10) en suero indican mal pronóstico.³³ La presencia de epítopes de la proteína relacionada a la haptoglobina en el cáncer de mama predice recurrencia de este tumor en las enfermas con cáncer en fases iniciales.³⁴ Los resultados de un estudio sugieren que la expresión del gen que codifica la metaloproteinasa

estromelina-3 se limita a los carcinomas invasores de mama;³⁵ este hallazgo puede explicar en parte la correlación entre la angiogénesis tumoral y las metástasis en el cáncer de mama³⁶ porque la enzima es necesaria en ambos procesos. Por el contrario, la expresión del gen antimetastático *nm23* se asocia con buen pronóstico en las pacientes con cáncer de mama.³⁷ La investigación de marcadores tumorales como los descritos puede ser muy útil para seleccionar a los candidatos a recibir tratamiento inicial agresivo.

Inmunoterapia

VACUNAS TUMORALES

Aún no es posible prevenir los tumores humanos mediante la vacunación. Debido a que los múltiples tipos de cáncer presentan una diversidad enorme de antígenos, la identificación de todos los antígenos tumorales con capacidad protectora es una tarea inmensa que tal vez nunca produzca resultados prácticos. Sin embargo, los intensos esfuerzos aplicados a desarrollar una vacuna contra el SIDA (dirigida contra el VIH-1) pueden facilitar el desarrollo de vacunas contra otros virus sospechosos de causar trastornos malignos en humanos. Un candidato primordial es el retrovirus linfotrópico humano de células T, que se relaciona etiológicamente con el desarrollo de linfoma/leucemia de células T.

INMUNOTERAPIA PARA LOS TUMORES EXISTENTES

Mientras que la vacunación se enfoca a prevenir la formación de tumores, el objetivo de la inmunoterapia es potenciar las respuestas inmunes de los pacientes contra tumores establecidos. Debido a que los antígenos tumorales específicos aún no se han identificado ni aislado en la mayor parte de las neoplasias humanas, casi todos los tipos de inmunoterapia intentan aumentar el estado inmunológico general del paciente con inmunopotenciadores inespecíficos. Sin embargo, la capacidad de la bioingeniería para producir antígenos tumorales polipeptídicos ha revivido los esfuerzos por desarrollar vacunas contra ciertos cánceres. En la actualidad se realizan varios estudios clínicos con vacunas recombinantes contra el cáncer.³⁸

ADYUVANTES

El uso de adyuvantes con propósitos inmunoterapéuticos se basa en la observación de que la exposición a varios microorganismos, sobre todo al bacilo de Calmette-Guérin (BCG), estimula la respuesta inmune en general y aumenta mucho la resistencia contra los tumores en los animales. Las sustancias adyuvantes derivadas de estos microorganismos producen activación de los macrófagos directamente o a través de citocinas; los macrófagos activados son los supuestos moduladores del efecto tumoricida.

Los datos obtenidos de estudios en animales indicaban que el tratamiento adyuvante no sería eficaz en los pacientes con cáncer avanzado. Los estudios clínicos han confirmado esta predicción; con pocas excepciones, la mayoría de los intentos para estimular las respuestas inmunológicas humanas contra los tumores por medio de adyuvantes inespecíficos ha fracasado, sin producir los beneficios que se esperaban. Aunque la inmunoterapia con BCG o *Corynebacterium parvum* ha sido evaluada en muchos estudios clínicos, su valor en los trastornos neoplásicos hematológicos es aún incierto. Una sola inyección intrapleural de BCG en el momento de la resección puede disminuir la recurrencia del carcinoma pulmonar, pero sólo en los pacientes en estadio I. Los primeros informes de que la BCG era eficaz en algunos casos de cáncer de colon no se han comprobado en un estudio

multicéntrico controlado.³⁹ Sin embargo, parece ser que la BCG es superior a la doxorrubicina intravesical para el tratamiento del carcinoma de células transicionales de la vejiga.⁴⁰

El uso de adyuvantes bacterianos para aumentar las respuestas inmunes sistémicas en forma inespecífica no está libre de riesgos. Los adyuvantes aumentan el crecimiento tumoral en algunas circunstancias, tal vez al estimular la producción de anticuerpos no citolíticos que se unen a los antígenos tumorales e impiden los mecanismos efectores mediados por células para la destrucción del tumor. La inoculación repetida con microorganismos BCG vivos ha producido también infecciones micobacterianas sistémicas en varios individuos. Para evitar esta complicación, han sido probados otros adyuvantes bacterianos, como las preparaciones de *C. parvum* muertos y se ha intentado extraer el componente inmunopotenciador de la BCG. Aunque estas preparaciones son más seguras, no tienen ventajas terapéuticas sobre los microorganismos BCG vivos.

Aunque los resultados de la inmunoterapia adyuvante sistémica en tumores humanos ha sido decepcionante, la inyección directa de BCG en los tumores induce una respuesta inmune local que produce la regresión del tumor. Por desgracia, la inyección intralesional de BCG no produce inmunidad contra lesiones dérmicas o viscerales distantes y esta forma de tratamiento se relaciona con muchos efectos colaterales indeseables, como el desarrollo de fiebre y úlceras persistentes.

DINITROFLUOROBENCENO

El dinitrofluorobenceno (DNFB) es un sensibilizador cutáneo de contacto. Cuando los tumores cutáneos de individuos ya sensibilizados se pintan con DNFB, las células tumorales son destruidas por una reacción de hipersensibilidad tardía in situ.⁴¹ El DNFB ha resultado eficaz en el tratamiento de tumores cutáneos múltiples que no pueden ser extirpados mediante cirugía; la pequeña cantidad de DNFB necesaria para producir una reacción inflamatoria en el tumor no afecta el tejido normal circundante. Este tratamiento es más seguro que las inyecciones intralesionales del BCG, pero no tiene efecto sobre las metástasis distantes.

INMUNOTERAPIA DE TRANSFERENCIA DE CELULAS (ADOPTIVA)

El valor potencial de la transferencia adoptiva de células inmunes en el tratamiento del cáncer ha sido demostrado en estudios realizados en animales, pero hasta hace poco este método se utilizaba sólo en raras ocasiones en el tratamiento del cáncer en humanos. Las poblaciones de linfocitos con actividad antitumoral que son obtenidas de los pacientes con cáncer pueden ser aumentadas en la actualidad por medio de cultivos in vitro con IL-2. Estas células son denominadas células asesinas(*killer*) activadas por linfocinas y es probable que sean células NK activadas por IL-2. Este adelanto técnico permite que la transferencia de células sea una forma de inmunoterapia factible, aunque laboriosa. En un estudio multicéntrico se confirmó la actividad antitumoral del tratamiento con IL-2-LAK en pacientes con tumores renales irresecables o metastásicos.³⁴ Sin embargo, en general el tratamiento con IL-2-LAK parece ser menos eficaz que lo previsto por los estudios experimentales. Pueden lograrse tasas de respuesta más altas que aquéllas que han sido obtenidas con IL-2 sola o con células LAK por medio de la infusión de linfocitos infiltrantes de tumores (LIT) e IL-2.⁴³ Es demasiado pronto para determinar si el tratamiento con IL-2-LIT puede aumentar la supervivencia. Sin embargo, los estudios realizados en ratones muestran que la infusión de LIT, que son células T específicas de tumores, confiere memoria inmunológica a largo plazo, mientras que la infusión de células LAK no produce este efecto benéfico.

El tratamiento con células asesinas activadas por linfocinas o con linfocitos infiltrantes de tumores puede ser tóxico. Muchos pacientes han presentado insuficiencia hepática, tal vez porque en algunos casos el medio utilizado para el cultivo de las células LAK estaba contaminado por virus de la hepatitis A. Los conocimientos técnicos requeridos para producir células LAK o LIT, la cantidad de material necesario y la gravedad de los efectos colaterales adversos, limitan el uso de estas formas experimentales de inmunoterapia a los centros de tratamiento especializado.

Un avance importante y reciente en este campo es la demostración de que los linfocitos infiltrantes de tumores pueden ser modificados por transducción genética retroviral sin pérdida aparente de la función. Este hallazgo plantea la posibilidad de que los linfocitos infiltrantes de tumores puedan ser producidos por ingeniería genética para aumentar la actividad antitumoral; por ejemplo, por medio de la introducción a las células de un gen que codifique el factor de necrosis tumoral, IL-2 o interferón alfa (IFN- α).

SEROTERAPIA

Los intentos para tratar tumores en humanos mediante la infusión de antisueros homólogos o heterólogos han sido infructuosos. Sin embargo, la seroterapia con anticuerpos monoclonales ha producido resultados prometedores. Los anticuerpos monoclonales pueden usarse directamente para destruir células tumorales, o pueden emplearse como transportadores de inmunotoxinas, fármacos o radioisótopos. Aunque estos agentes citolíticos pueden destruir células tanto normales como malignas, la toxicidad para las células normales se minimiza cuando los agentes se acoplan con anticuerpos monoclonales dirigidos contra los antígenos tumorales, de tal manera que puedan dirigirse directamente a las células tumorales portadoras de dichos antígenos. Se puede lograr una mayor disminución de la toxicidad en las células normales mediante el uso de compuestos que no son tóxicos por sí solos, pero que pueden ser citotóxicos cuando interactúan de manera sinérgica. Esta interacción puede limitarse a las células malignas uniendo por separado los compuestos a diferentes anticuerpos monoclonales que reaccionan con distintos antígenos en la misma célula maligna. La eficacia de utilizar anticuerpos muy específicos como portadores de fármacos, toxinas o radioisótopos en el tratamiento del cáncer está bien establecida en modelos animales, y los estudios preliminares en humanos son prometedores.⁴⁴

Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse de dos maneras: administrarse in vivo como una forma de inmunoterapia sistemática, o utilizarse in vitro para depletar muestras biológicas de células tumorales y otros tipos celulares indeseables. El método in vitro se usa para eliminar células de la médula ósea autóloga. Se ha llevado a cabo tratamiento in vivo con anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos tumorales específicos (v.gr., idiotipo de células B malignas) y antígenos de diferenciación (v.gr., antígenos de células T maduras presentes en el linfoma de células T), observándose respuestas objetivas, la mayoría de duración relativamente corta.⁴⁴ El desprendimiento y la modulación de los antígenos blanco y el desarrollo de anticuerpos anti-inmunoglobulinas de ratón (que pueden ocurrir porque los anticuerpos monoclonales son de origen murino) pueden ser responsables de la falta de respuesta a esta forma de inmunoterapia.

Varios estudios indican que algunos determinantes idiotípicos pueden ser compartidos por varios linfomas de células B. Por lo tanto, muchos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con anticuerpos monoclonales producidos contra determinantes idiotípicos de tumores de células B de otros pacientes, una posibilidad que no había sido reconocida antes.

Las inmunotoxinas pueden también dirigirse contra las células neoplásicas al acoplar la molécula tóxica con anticuerpos dirigidos contra antígenos o receptores de factores de crecimiento que están presentes en mayor cantidad en las células neoplásicas que en las células normales. Los primeros resultados de los estudios clínicos que han usado toxinas unidas a anticuerpos dirigidos contra varios antígenos CD, el receptor de transferrina o el receptor de IL-2, son alentadores, pero los efectos colaterales tóxicos son frecuentes y severos.⁴⁵⁻⁴⁷ De manera semejante, en pacientes con linfomas de células B, se ha demostrado la eficacia de la radioinmunoterapia en dosis altas con anticuerpos marcados con I¹³¹ dirigidos contra antígenos CD asociados con linfoma antes de la reinfusión de la médula ósea autóloga.⁴⁸

Los anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales también pueden utilizarse en la destrucción de células tumorales por LCT que se caracterizan por carecer de receptores para antígenos de células tumorales. Este efecto se logra creando un anticuerpo doble heterobifuncional, que consiste de dos anticuerpos: el llamado anticuerpo de búsqueda, que es específico contra un antígeno tumoral, y el llamado anticuerpo efector, que se une de manera específica a la porción CD3 del complejo receptor-antígeno de las células T. El anticuerpo efector activa los LCT en forma antígeno independiente, y los LCT activados producirán la lisis de cualquier célula tumoral que se adhiera a través del anticuerpo de búsqueda. La necesidad de contar con un anticuerpo tumoral específico limita en forma notable el valor de este método experimental, pero un estudio indica que este problema puede solucionarse sustituyendo el anticuerpo de búsqueda en el complejo con hormonas o factores de crecimiento autócrinos. Debido a que muchos tipos diferentes de tumores poseen receptores para estas moléculas, el mismo complejo de anticuerpos anti CD3 y una hormona o factor de crecimiento determinado pueden utilizarse para unir los LCT activados con una gran variedad de células tumorales, por un mecanismo independiente de la composición antigénica del tumor blanco o de la especificidad antigénica de la célula T destructora. Este enfoque experimental aún no ha sido probado en pacientes con cáncer.

INTERFERONES

Los interferones son glucoproteínas antivirales producidas por diversos tipos de células. El IFN- α , producido por leucocitos, produce numerosos efectos sobre el sistema inmune; su eficacia como inmunopotenciador inespecífico para el tratamiento del cáncer en humanos fue apoyada por estudios experimentales realizados en pacientes con mieloma múltiple, cáncer de mama y linfoma maligno. Desde entonces, el IFN- α producido por técnicas de ADN recombinante ha sido probado en estudios clínicos. Es muy eficaz en el tratamiento de algunos tipos de trastornos malignos del sistema inmune, como la leucemia de células peludas, el linfoma de células T, la LLC en etapas iniciales y el linfoma no Hodgkin de grado intermedio.⁴⁹⁻⁵² Por desgracia, casi la mitad de los pacientes con leucemia de células peludas presentan recurrencias en el primer año después de que termina el tratamiento con IFN- α . El IFN- α también es eficaz contra la leucemia mieloide crónica (LMC).⁵³ Los estudios preliminares sugieren que el IFN- α puede ser eficaz contra otros padecimientos linfoproliferativos crónicos, como la policitemia vera, la metaplasia mieloide y la trombocitosis idiopática.⁵⁴

El IFN- α recombinante tiene eficacia moderada en pacientes con mieloma múltiple que no han recibido tratamiento farmacológico o que se han vuelto resistentes a la quimioterapia. Sin embargo, resulta más importante que el tratamiento de mantenimiento con IFN- α prolonga las remisiones inducidas por fármacos y la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple que responden a la quimioterapia de inducción convencional.⁵⁵ La adición de IFN- α a los esquemas quimioterápicos estándar mejora la tasa global de respuesta en los pacientes con mieloma múltiple que producen IgA o proteína de Bence Jones⁵⁶ y en los pacientes con

linfoma no-Hodgkin folicular avanzado.⁵⁷

El compuesto tiene actividad antineoplásica moderada contra el melanoma metastásico y el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, y puede ser utilizado para controlar la hemangiomatosis y la crioglobulinemia mixta, pero parece ser menos eficaz en el tratamiento de la mayor parte de los tumores sólidos diseminados.⁵⁸ El IFN- α sí es muy útil para controlar la papilomatosis respiratoria recurrente,⁵⁹ y los hemangiomas graves de la infancia.⁶⁰

Tanto el IFN- α como el interferón gama (IFN- γ) recombinante, una linfocina producida por linfocitos estimulados con antígenos o mitógenos, tienen actividad antitumoral contra la LMC. El IFN- γ puede ser eficaz en pacientes que son resistentes al IFN- α y viceversa. Estos dos interferones actúan en forma sinérgica para inhibir el crecimiento in vitro de las células precursoras hepatopoyéticas circulantes en pacientes con metaplasia mieloide y LMC. Sin embargo, los resultados iniciales de estudios clínicos no muestran ventajas terapéuticas del tratamiento combinado con interferones en pacientes con LMC.⁵⁴ De la misma manera, el IFN- γ no parece ser eficaz contra el mieloma múltiple in vivo, a pesar de que la molécula inhiba in vitro el crecimiento de las células de mieloma.⁶¹

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL Y LINFOTOXINA

El suero de ratones infectados con BCG, e inyectado por vía intravenosa junto con endotoxinas bacterianas, produce necrosis hemorrágica del tumor. Originalmente esta actividad biológica fue atribuida a un solo factor, denominado factor de necrosis tumoral. Estudios subsecuentes han demostrado que esta actividad antitumoral puede ser modulada cuando menos por dos moléculas diferentes, que han sido denominadas FNT- α y FNT- β . Los genes humanos que codifican estas células han sido producidos por clonación. El FNT- α recombinante es tan eficaz como el factor natural para destruir células tumorales in vitro e in vivo. Este factor tiene un efecto citolítico en la tercera parte de los tumores probados, efectos citostáticos en otra tercera parte y carece de efectos en los restantes. Es evidente que la especificidad de este factor por las células tumorales no se relaciona con la presencia de receptores celulares para él. El FNT- α potencia el efecto del IFN- γ , pero se desconoce su mecanismo de acción molecular.

La caquectina humana fue identificada originalmente como un factor secretado por los macrófagos y fue estudiada por su capacidad para inhibir la lipoproteína lipasa en cultivos de adipocitos. La molécula fue producida por técnicas de ingeniería genética y se observó que era idéntica al FNT- α humano. Se considera que el FNT- α caquectina produce emaciación en pacientes con cáncer o enfermedades parasitarias; este efecto puede limitar su utilidad como agente inmunoterapéutico (ver antes).

La linfotóxina (LT) humana es un producto de los linfocitos estimulados que también ha sido producida por clonación y en la actualidad se denomina FNT- β . El FNT- α y la LT son moléculas relacionadas con una secuencia homóloga parcial de aminoácidos y actividades biológicas que se traslapan pero no son idénticas, incluso en su capacidad para destruir tumores. Ambas citocinas son tóxicas para las células malignas, pero producen poco o ningún efecto lítico sobre los tejidos normales. Además, la LT y el FNT- α se unen a diferentes receptores de superficies celulares y a menudo tienen efectos sinérgicos o aditivos in vitro. Estas observaciones son la base de los estudios clínicos actuales en los que se administran estas citocinas de manera simultánea o secuencial. Se ha producido una proteína que es un híbrido de IFN- γ y de FNT- α . Esta proteína híbrida parece tener mayor actividad antiproliferativa in vitro que cada uno de los dos factores aislados, y en la actualidad se realizan estudios preclínicos con ella. Por desgracia, la toxicidad grave observada en los primeros estudios ha disminuido el

entusiasmo inicial por el uso del FNT- α en el tratamiento del cáncer humano. Se ha producido por medio de ingeniería genética una forma modificada de FNT humano que conserva algunas de las propiedades anticancerosas del FNT- α pero que es mucho menos tóxica; aún no se realizan pruebas clínicas con esta proteína.⁶²

Además de su efecto tumoricida directo, el FNT- α y la LT estimulan la actividad funcional de muchos tipos de células efectoras inmunes, incluyendo los LCT, las células NK y los macrófagos y, por consiguiente, pueden aumentar la resistencia inmune general contra los tumores. Sin embargo, es difícil evaluar la importancia clínica de estos hallazgos in vitro. Por ejemplo, la actividad de las células NK y la producción de monocitos están disminuidas en pacientes que reciben infusiones sistémicas de FNT- α .

INTERLEUCINA-1

La interleucina-1 (IL-1) es un producto de los macrófagos estimulados que tiene actividades biológicas indistinguibles a las del FNT. Los anticuerpos dirigidos contra la IL-1 suprimen la proliferación de las células blásticas en pacientes con LMA. Puede obtenerse el mismo efecto con la forma soluble del receptor de IL-1 y con el antagonista del receptor de la IL-1, un inhibidor que ocurre en forma natural y que bloquea la unión de la IL-1 a su receptor, pero que no tiene actividad agonista.⁶³

INTERLEUCINA-2

La interleucina-2 es una linfocina producida por las células T inductoras-cooperadoras activadas. La infusión continua de IL-2 producida por ADN recombinante o la administración intermitente de IL-2 en combinación con células LAK autólogas (ver antes) induce remisiones en algunos pacientes con tumores diseminados.^{64,65} El efecto colateral adverso más frecuente de este tratamiento es la sobrecarga de líquidos, que ha sido atribuida al aumento de la permeabilidad vascular causado por dosis farmacológicas de IL-2.

En ratones puede de la IL-2 eliminarse la toxicidad, pero no su efecto tumoricida, empleando pentoxifilina. Este medicamento inhibe la producción de FNT, un mediador importante de la toxicidad por IL-2.

OTRAS INTERLEUCINAS

En la actualidad se cuenta con formas recombinantes de algunas otras interleucinas, que pueden aprovecharse para la experimentación clínica. La interleucina-4 (IL-4) y la IL-6 son citocinas con funciones pleiotrópicas, algunas de las cuales podrían aprovecharse con propósitos inmunoterapéuticos. Por ejemplo, la IL-4 estimula las células leucémicas de pacientes con linfoma/leucemia de células T del adulto y la IL-6 es un factor de crecimiento para las células del mieloma. Estas dos citocinas podrían usarse para estimular la división de las células tumorales inactivas, un efecto que haría a estas células susceptibles a fármacos quimioterapéuticos cicloespecíficos. La IL-4 recombinante inhibe también el crecimiento de algunas líneas celulares de carcinomas pulmonar y renal. La IL-6 inhibe el crecimiento e induce la diferenciación de varias líneas celulares de leucemia mieloide. Es evidente que los resultados de estos estudios in vitro sugieren que está justificado realizar estudios clínicos con IL-4 e IL-6. Sin embargo, la IL-4 suprime la actividad de las células LAK y el IFN- γ antagoniza los efectos de la IL-4 sobre las células B. Por lo tanto, debe explorarse con precaución la combinación de estas citocinas con otras formas de inmunoterapia.

Los estudios piloto indican que la interleucina-7 (IL-7) tiene efectos antitumorales sobre los xenoinjertos de carcinoma de colon humano y que la interleucina-12 (IL-12) aumenta la actividad citolítica de los linfocitos de sangre periférica contra blancos sensibles y resistentes a células NK. Estos datos sugieren que debe estudiarse la posibilidad de administrar inmunoterapia con estas dos interleucinas en pacientes con cáncer.

FACTORES TRANSFORMADORES DE CRECIMIENTO

Los factores transformadores de crecimiento (FTC) son polipéptidos que actúan mediante mecanismos hormonales para controlar la proliferación de muchos tipos celulares. Mientras que el FTC- α es un estimulador clásico del crecimiento celular, el FTC- β inhibe la división de la mayor parte de los tipos celulares. Algunos estudios indican que el efecto terapéutico de los antiestrógenos sobre los tumores de mama dependientes de hormonas pueden ser causados en parte por la estimulación hormonal de la producción de FTC- β por las células tumorales.⁶⁶ Esta observación indica que el crecimiento no controlado de algunas células malignas es causado por el fracaso de las células para producir o responder a los factores de crecimiento negativos que controlan la proliferación de sus contrapartes no malignas. Además, al parecer existen algunos miembros de la familia de las moléculas de los FTC que no inhiben el crecimiento de las células normales, como los progenitores hematopoyéticos. Se ha demostrado que el FTC- β inhibe la proliferación in vitro de las células blásticas de pacientes con LMA. Estas observaciones preliminares indican que los FTC pueden tener potencial terapéutico.

Algunos otros factores de crecimiento que han sido identificados y producidos por clonación molecular pueden resultar útiles en el tratamiento antitumoral. Estos factores pueden estimular o inhibir la proliferación de un determinado tipo de célula, dependiendo de la mezcla de factores que estén presentes al mismo tiempo. Por desgracia, la mayoría de los factores de crecimiento polipeptídicos, incluyendo los FTC, actúan sobre un grupo más grande de células que las determinadas originalmente. Estas acciones pueden producir efectos colaterales clínicamente inaceptables que podrían limitar la utilidad de los factores de crecimiento en el tratamiento del cáncer. Este aspecto es ilustrado por un estudio que relaciona al FNT- β en la patogenia de la mielofibrosis en la leucemia megacariocítica aguda.⁶⁷

OTRAS FORMAS DE INMUNOTERAPIA

Algunos de los métodos más antiguos de inmunoterapia parecen ser de escaso beneficio en pacientes con cáncer diseminado y en gran parte se han abandonado. Estos métodos incluyen el factor de transferencia, que es un dializador de leucocitos capaz de transferir hipersensibilidad tardía en humanos, la timosina, extracto tímico que refuerza la maduración de las células T, el ARN inmune que puede transformar a los linfocitos normales en específicamente citotóxicos contra las células tumorales a las que el donador de ARN inmune ha sido sensibilizado, el levamisol, un fármaco antihelmíntico que aumenta las reacciones de hipersensibilidad tardía en humanos, y las células tumorales modificadas químicamente o por irradiación que se administran combinadas con adyuvantes. Un estudio aleatorio indica que, a diferencia de lo que se pensaba, la enfermedad de injerto contra huésped no impide la recurrencia de las neoplasias hematológicas después del trasplante de médula ósea.⁶⁸ Los adelantos técnicos que permiten la extracción selectiva de los componentes del plasma han fomentado estudios clínicos para evaluar el efecto de la extracción de los denominados factores bloqueadores del cáncer en humanos. Los resultados iniciales logrados con esta forma de inmunoterapia son alentadores.⁶⁹

Muchos de los efectos colaterales no deseables causados por diversas formas de inmunoterapia son manifestaciones predecibles de las actividades biológicas conocidas del agente usado en el tratamiento. Por ejemplo, no es sorprendente que la aplicación de inyecciones repetidas de BCG vivos pueda ocasionar úlceras dérmicas crónicas e infección diseminada por micobacterias, y que la IL-1 y el FNT puedan producir fiebre y dolores óseos.

Además, estudios cuidadosos de pacientes que reciben dosis farmacológicas de citocinas puras han descubierto que estas moléculas poseen actividades biológicas inesperadas. La IL-2 produce retención de líquidos por su acción sobre la permeabilidad vascular y por alterar la homeostasis hemodinámica, y el FNT- α tiene un efecto procoagulante que conduce a un estado de hipercoagulabilidad. Como puede anticiparse, se presenta enfermedad del suero en algunos pacientes tratados con anticuerpos monoclonales de origen murino. La mayoría de estas complicaciones son reversibles si se suspende el tratamiento; sin embargo, se han comunicado varios casos de muertes relacionadas con el tratamiento con IL-2.

INMUNOTERAPIA DE SOSTEN CON FACTORES ESTIMULADORES HEMATOPOYETICOS

Los factores que estimulan la hematopoyesis, como el factor estimulador de las colonias de granulocitos macrófagos (FEC-GM), no sólo regulan la proliferación celular en condiciones normales y de estrés, sino también aumentan la actividad funcional de las células sobre las que actúan. El FEC-GM aumenta la actividad tumoricida de los macrófagos y estimula la producción de interferón y FNT- α por los monocitos. A su vez, el FNT- α humano estimula la producción de FEC-GM. Las formas recombinantes del FEC-GM, del factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) y de la interleucina-3 (IL-3), que también se denomina factor estimulador de múltiples colonias (multi-FEC), pueden estimular la hematopoyesis en pacientes con síndromes mielodisplásicos.^{70,71} Por otra parte, el FEC-GM, el FEC-G y la IL-3, son estimuladores potentes de la renovación blástica y producen efectos variables in vitro sobre la diferenciación de los mieloblastos en pacientes con LMA. La observación de que el FEC-GM estimula el crecimiento de las células blastos y la transición a leucemia aguda en los pacientes con síndromes mielodisplásicos desalentó, en un principio, su uso en pacientes con leucemia mieloide aguda. Desde entonces, se ha encontrado que el FEC-GM recluta a los mieloblastos latentes dentro del ciclo celular, y los vuelve más susceptibles, in vitro, a los fármacos específicos de ciclo celular. Los resultados de un estudio sugieren que este efecto puede existir también in vivo y que el tratamiento simultáneo con FEC-GM y la quimioterapia estándar de inducción no sólo mejora la eficacia de esta última, sino que acorta la duración de la neutropenia inducida por medicamentos.⁷² Por desgracia, este resultado no fue confirmado por otro estudio de pacientes con LMA.⁷³ Sin embargo, sí se observó un efecto benéfico en un estudio de FEC-GM como adyuvante a la quimioterapia de inducción en pacientes con linfoma no-Hodgkin.⁷⁴

Aunque su eficacia como agentes inmunoterapéuticos continúa siendo desconocida, los factores estimuladores de colonias producidos por recombinación han demostrado ser muy útiles en el tratamiento de sostén contra el cáncer, por su capacidad para estimular in vivo a las células progenitoras hematopoyéticas normales. Se ha demostrado que el FEC-G, el FEC-GM y la IL-3 pueden reducir la duración de la neutropenia producida por la quimioterapia citotóxica y acelerar la recuperación de la médula en pacientes que han recibido quimioterapia en dosis altas. También se sabe que el FEC-GM puede corregir la leucopenia en pacientes con SIDA y leucemia de células peludas, y puede acelerar la regeneración de granulocitos en pacientes sometidos a tratamiento ablativo de

la médula antes de un trasplante de médula ósea.⁷⁵⁻⁸¹ Por consiguiente, estos factores pueden utilizarse para tratar la pancitopenia, una de las principales complicaciones de la quimioterapia que limita la utilidad de esta modalidad de tratamiento. La administración concomitante de fármacos antineoplásicos y de factores estimuladores hematopoyéticos permitirá el uso de una quimioterapia más eficaz y agresiva para disminuir la morbilidad, la mortalidad y el grado de pancitopenia que suele ocasionarse con los agentes citolíticos. En la actualidad, este efecto parece ser el principal beneficio terapéutico de los factores estimuladores de colonias producidos por recombinación. Debido a su seguridad, el FEC-G se ha empleado también para estimular la granulocitopoyesis en donadores que se preparan para someterse a leucoféresis.

Se han clonado ya otros factores que estimulan las células hematopoyéticas. Los estudios preclínicos indican que la interleucina-11 (IL-11) y el factor de células tronco expanden el número de células hematopoyéticas tronco y facilitan la recuperación de plaquetas y neutrófilos (IL-11) o de células eritroides (factor de células tronco) después del trasplante de médula ósea. Estos factores recién caracterizados pueden complementar a la antigua generación de factores estimuladores de colonias recombinantes. Por último, puede ser posible proteger a las células de la médula ósea de los agentes quimioterápicos al suprimir en forma temporal la proliferación de células progenitoras primitivas con reguladores del crecimiento negativos, como la proteína inflamatoria-1 α , inhibidor de células tronco/macrófagos.⁸²

Futuro de la inmunoterapia

Los resultados iniciales obtenidos con los anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos tumorales son alentadores, sobre todo cuando se aplican a muestras ex vivo en preparación para trasplantes autólogos. El éxito de este tipo de tratamiento depende sobre todo de si pueden desarrollarse anticuerpos que reconozcan los antígenos de los tumores. Se ha desarrollado un nuevo método para producir una serie de combinaciones de la variedad de inmunoglobulinas en el fago *I*; esta técnica eventualmente sustituirá a la tecnología del hibridoma actual para producir anticuerpos monoclonales contra antígenos específicos. Estas combinaciones deben contener anticuerpos contra todos los determinantes antigénicos reconocidos por el sistema inmune y permitir la detección rápida por los anticuerpos con la especificidad deseada.⁸³ La inmunoterapia eficaz requiere también la conversión de antígenos específicos de tumores a inmunógenos lo suficientemente fuertes para generar una respuesta antitumoral in vivo. Se ha demostrado que la fusión del FEC-GM a un idiotipo derivado del tumor expresado en las células B malignas produce una respuesta inmunógena intensa que origina anticuerpos específicos para el idiotipo en ausencia de proteínas transportadoras o adyuvantes.⁸⁴ Este enfoque puede ser útil para diseñar vacunas contra diversos tumores a partir de antígenos que pueden ser generados por tecnología recombinante.

Es muy probable que el uso de anticuerpos monoclonales para la administración dirigida de fármacos, inmunotoxinas o radiación tenga cada vez más éxito. La administración simultánea de interferones puede aumentar la eficacia de otras formas de inmunoterapia que requieren el reconocimiento de antígenos tumorales específicos mediante anticuerpos monoclonales o LCT. Los interferones pueden reforzar la eficacia de estos agentes al aumentar la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clase I y II, y de ciertos antígenos relacionados con tumores.

Tal vez la mayor esperanza en el futuro de la inmunoterapia reside en los continuos adelantos en el conocimiento de la complejidad de las reacciones inmunes del huésped contra los tumores y de la disponibilidad de moléculas efectoras inmunes puras producidas por técnicas de ADN recombinante, que poseen toxicidad diferencial contra

las células neoplásicas y normales, estimulan células efectoras o aumentan la susceptibilidad de las células tumorales blanco a los mecanismos efectores inmunes. Los nuevos métodos de intervención inmune que están siendo estudiados en modelos animales incluyen la eliminación de subpoblaciones específicas de células con anticuerpos monoclonales, la orientación de las células T citotóxicas contra blancos específicos, el uso de anticuerpos anti-idiotipo que llevan la imagen interna de los antígenos tumorales, como vacunas antitumorales, y el uso de anticuerpos dirigidos contra los receptores de los factores que controlan el crecimiento celular.

Otro enfoque promisorio para el tratamiento del cáncer es el tratamiento genético. Ya se han iniciado estudios clínicos que incluyen la introducción de genes recombinantes a células humanas. Se está empleando la manipulación genética de células tumorales blanco para restablecer la expresión normal de los productos del CPH en las células tumorales, introducir otras moléculas de superficie a las células moleculares para que los LTC las reconozcan, introducir genes supresores de tumores, incluir genes que vuelvan a las células tumorales susceptibles a factores citolíticos o creen nuevos blancos para los medicamentos, o insertar genes que codifiquen moléculas que activen la respuesta inmune contra los tumores, como el FEC-GM, las interleucinas y los interferones. Al parecer es factible emplear la ingeniería genética sobre los LIT para aumentar su actividad antitumoral. Además, comienza a vislumbrarse el tratamiento de las neoplasias humanas con nucleótidos sin sentido que desactiven genes específicos en las células tumorales.⁸⁶

El conocimiento de las causas por las cuales algunas formas de inmunoterapia fracasan in vivo permitiría comprender los aspectos inmunológicos de las interacciones tumor-huésped que podrían utilizarse con objetivos terapéuticos. Algunos estudios de esta naturaleza ya han conducido a un descubrimiento inesperado que postula que la resistencia fenotípica a múltiples fármacos no solamente confiere resistencia a un amplio límite de fármacos interrelacionados estructuralmente, sino que también hace resistentes a las células tumorales a la lisis por las células NK.⁸⁷ Si esto mismo fuese válido para otras formas de inmunoterapia, la prioridad de la quimioterapia sobre la inmunoterapia deberá ser reconsiderada. Por otra parte, puede ser posible eliminar las células tumorales resistentes a la quimioterapia con anticuerpos monoclonales contra la glucoproteína P, que se expresa en forma exagerada en las membranas de muchas células resistentes a múltiples fármacos.⁸⁸

Por último, el mejor conocimiento de los aspectos moleculares de la oncogénesis permitirá identificar nuevos objetivos para la intervención inmune, incluyendo proteínas de anclaje codificadas por oncogenes, factores de crecimiento y sus receptores, y los procesos estimuladores por factores tumorales como la angiogenina (un factor angiogénico humano que recientemente ha sido clonado). Los estudios sobre biología de los tumores ya han logrado identificar nuevas formas para reducir la formación de metástasis. Por ejemplo, los factores de motilidad autócrina tumoral inducen pseudópodos que contienen gran cantidad de receptores para las proteínas de la matriz extracelular, como la laminina y la fibronectina, y refuerzan notablemente la migración celular. Esta unión de las células tumorales a la laminina puede inhibirse mediante la administración de un pentapéptido de laminina sintético que disminuye la formación de metástasis en modelos experimentales. Sin duda, el desarrollo de una inmunoterapia eficaz contra las células que escapan de la respuesta inmune, sean tumores, parásitos o microorganismos, sigue siendo uno de los mayores retos de la inmunología básica y clínica.

Bibliografía

1. Old LJ, Boyse EA: Immunology of experimental tumors. *Annu Rev Med* 15:167,1964
2. Fletcher RH: Cardioembryonic antigen. *Ann Intern Med* 104:66, 1986
3. Feizi T: Demonstration by monoclonal antibodies that carbohydrate structures of glycoproteins and glycolipids are onco-developmental antigens. *Nature* 314:53,1985
4. Springer GF: T and Tn, general carcinoma antigens. *Science* 224:1198,1984
5. Van de Vijver MJ, Peterse JL, Mooi WJ, et al: *Neu*-protein overexpression in breast cancer: association with comedo-type ductal carcinoma in situ and limited prognostic value in stage II breast cancer. *N Engl J Med* 319:1239,1988
6. Peles E, Bacus SS, Koski RA, et al: Isolation of the neu/HER-2 stimulatory ligand: a 44 kD glycoprotein that induces differentiation of mammary tumor cells. *Cell* 69:205, 1992
7. Barton DPJ, Blanchard DK, Michelini-Norris B, et al: High serum and ascitic soluble interleukin-2 receptor levels in advanced epithelial ovarian cancer. *Blood* 81:424,1993
8. Mizoguchi H, O'Shea JJ, Longo DL, et al: Alterations in signal transduction molecules in T lymphocytes from tumor-bearing mice. *Science* 258:1795,1992
9. Wank R, Thomssen C: High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3. *Nature* 352:723,1991
10. Benichou S, Fuks A, Jothy S, et al: Cardioembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 57:327, 1989
11. Pals ST, Horst E, Ossekoppele GJ, et al: Expression of lymphocyte homing receptor as a mechanism of dissemination in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 73:885,1989
12. Kem WF, Spier CM, Hanneman EH, et al: Neural cell adhesion molecule-positive peripheral T-cell lymphoma: a rare variant with a propensity for unusual sites of involvement. *Blood* 79:2432, 1992

13. Dennis JW , Laferte S, Waghome C, et al: [beta]₁₋₆ Branching of Asnlinked oligosaccharides is directly associated with metastasis. *science* 236:582, 1987
14. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG: Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 64:327, 1991
15. Lagneaux L, Delforge A, Dorval C, et al: Excessive production of transforming growth factor-[beta] by bone marrow stromal cells in B-cell chronic lymphocytic leukemia inhibits growth of hematopoietic precursors and interleukin-6 production. *Blood* 82:2379, 1993
16. Strassmann G, Fong M, Kenney Js, et al: Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 89:1681, 1992
17. Catalona WJ, smith DS, Ratliff TL, et al: Measurement of prostatespecific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 324:1156, 1991
18. Benz EW: Intermediate filament proteins: a molecular basis for tumor diagnosis. *BioTechniques* 3:412, 1985
19. Viola MV, Fromowitz F, Orayezs, et al: Expression of ras oncogene p21 in prostate cancer. *N Engl J Med* 314:133, 1986
20. Epstein J, Xiao HQ, He XY: Markers of multiple hematopoietic-cell lineages in multiple myeloma. *N Engl J Med* 322:664, 1990
21. Loughran TP Jr: Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 82:1, 1993
22. Pui C-H, Behm FG, Crist WM: Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 82:343, 1993
23. Marcon L, Rubin LA, Kurman CC, et al: Elevated serum levels of soluble Tac peptide in adult T -cell leukemia: correlation with clinical status during chemotherapy. *Ann Intern Med* 109:274, 1988
24. Pui CH, Ip SH, Kung P, et al: High serum interleukin-2 levels are related to advanced disease and a poor outcome in childhood nonHodgkin's lymphoma. *Blood* 70:624, 1987

25. Steis RG, Marcon L, Clark J, et al: Serum soluble IL-2 receptor as a tumor marker in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 71:1304, 1988
26. Pui C-H, Luo X, Evans W, et al: Serum intercellular adhesion molecule-I in childhood malignancy. *Blood* 82:895,1993
27. Moss TJ, Reynolds CP, Sather HN, et al: Prognostic value of immunocytologic detection of bone marrow metastases in neuroblastoma. *N Engl J Med* 324:219,1991
28. Robbins BA, Ellison DJ, Spinosa JC, et al: Diagnostic application of two-color flow cytometry in 161 cases of hairy cell leukemia. *Blood* 82:1277,1993
29. Grogan TM, Lippman SM, Spier CM, et al: Independent prognostic significance of a nuclear proliferation antigen in diffuse large cell lymphomas as determined by the monoclonal antibody Ki-67. *Blood* 71:1157,1988
30. Wiersma SR, Ortega J, Sobel E, et al: Clinical importance of myeloid antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *N Engl J Med* 324:800, 1991
31. Smith FO, Lampkin BC, Versteeg C, et al: Expression of lymphoid-associated cell surface antigens by childhood acute myeloid leukemia cells lacks prognostic significance. *Blood* 79:2415, 1992
32. Ho AD, Grossman M, Trumper L, et al: Clinical implications of increased plasma levels of CD8 in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 75:1119, 1990
33. Blay J-Y, Burdin N, Rousset F, et al: Serum interleukin-10 in nonHodgkin's lymphoma: a prognostic factor. *Blood* 82:2169,1993
34. Kuhajda FP, Piantadosi S, Pasternack GR: Haptoglobin-related protein (Hpr) epitopes in breast cancer as a predictor of recurrence of the disease. *N Engl J Med* 321:636, 1989
35. Basset P, Bellocq JP, Wolf C, et al: A novel metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas. *Nature* 348:699,1990

36. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al: Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med 324:1,1991
37. Hennessy C, Henry JA, May FE, et al: Expression of the antimetastatic gene nm23 in human breast cancer: an association with good prognosis. J Natl Cancer Inst 83:281, 1991
38. Cohen J: Cancer vaccines get a shot in the arm. Science 262:841,1993
39. Gastrointestinal Tumor Study Group: Adjuvant therapy of colon cancer-results of a prospective randomized trial. N Engl J Med 310:737,1984
40. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med 325:1205,1991
41. Williams AC, Klein E: Experiences with local chemotherapy and immunotherapy in premalignant and malignant skin lesions. Cancer 25:450,1970
42. Fisher RI, Coltman CA, Doroshow JH, et al: Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. Ann Intern Med 108:518, 1988
43. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al: Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma: a primary report. N Engl J Med 319:1676,1988
44. Grossbard ML, Press OW, Appelbaum FR, et al: Monoclonal antibody-based therapies of leukemia and lymphoma. Blood 80:863, 1992
45. Oeltmann TN, Frankel AE: Advances in immunotoxins. FASEB J 5:2334,1991
46. Amlot PL, Stone MJ, Cunningham D, et al: A phase I Study of an anti-CD22-deglycosylated ricin A chain immunotoxin in the treatment of B-cell lymphomas resistant to conventional therapy. Blood 82:2624, 1993
47. Waldmann TA, White JD, Goldman CK, et al: The interleukin-2 receptor: a target for monoclonal antibody treatment of human T-cell lymphotropic virus I-induced adult T-cell leukemia. Blood 82:1701, 1993

48. Press OW, Eary JF, Appelbaum FR, et al: Radiolabeled-antibody therapy of B-cell lymphoma with autologous bone marrow support. *N Engl J Med* 329:1219,1993
49. Berman E, Heller G, Kempin S, et al: Incidence of response and long-term follow-up in patients with hairy cell leukemia treated with recombinant interferon alfa-2a. *Blood* 75:839, 1990
50. Bunn PA Jr, Foon KA, Ihde DC, et al: Recombinant leukocyte A interferon: an active agent in advanced cutaneous T-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 101:484, 1984
51. Alimena G, Morra E, Lazzarino M, et al: Interferon alpha-2b as therapy for Ph'-positive chronic myelogenous leukemia: a study of 82 patients treated with intermittent or daily administration. *Blood* 72:642, 1988
52. Foon KA, Sherwin SA, Abrams PG, et al: Treatment of advanced non-Hodgkin's lymphoma with recombinant leukocyte A interferon. *N Engl J Med* 311:1148, 1984
53. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, et al: Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood* 82:691,1993
54. Silver RT: Interferon in the treatment of myeloproliferative diseases. *Semin Hematol* 27(suppl4):6, 1990
55. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S, et al: Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Med* 322:1430, 1990
56. Österborg A, Björkholm M, Björemann M, et al: Natural interferon-[alpha] in combination with melphalan/prednisone versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma stages II and III: a randomized study from the Myeloma Group of Central sweden. *Blood* 81:1428,1993
57. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al: Recombinantinterferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *N Engl J Med* 329:1608,1993
58. Kirkwood JM, Emstoffs Ms, Davis CA, et al: Comparison of intramuscular and intravenous recombinant alpha-2 interferon in melanoma and other cancers. *Ann Intern Med* 103:32, 1985

59. Leventhal BG, Kashima HK, Mounts P, et al: Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa-n1. *N Engl J Med* 325:613,1991
60. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J: Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 326:1456, 1992
61. Portier M, Zhang X-G, Caron E, et al: γ -Interferon in multiple myeloma: inhibition of interleukin-6 (IL-6)-dependent myeloma cell growth and downregulation of IL-6-receptor expression in vitro. *Blood* 81:3076,1993
62. Van Ostade X, Vandenabeele P, Everaerd B, et al: Human TNF mutants with selective activity on the p55 receptor. *Nature* 361:266, 1993
63. Estrov Z, Kurzrock R, Estey E, et al: Inhibition of acute myelogenous leukemia blast proliferation by interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist and soluble IL-1 receptors. *Blood* 79:1938,1992
64. Smith KA: Lowest dose interleukin-2 immunotherapy. *Blood* 81:1414,1993
65. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokineactivated killer cells and recombinant interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 316:889, 1987
66. Knabbe C, Lippman ME, Wakefield LM, et al: Evidence that transforming growth factor-beta is a hormonally regulated negative growth factor in human breast cancer cells. *Cell* 48:417, 1987
67. Terui T, Niitsu Y, Mahara K, et al: The production of transforming growth factor-beta in acute megakaryoblastic leukemia and its possible implications in myelofibrosis. *Blood* 75:1540, 1990
68. Sullivan KM, Storb R, Buckner CD, et al: Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *N Engl J Med* 320:828, 1989
69. Messerschmidt GL, Henry DH, Snyder HW Jr, et al: Protein A immunotherapy in the treatment of cancer: an update. *Semin Hematol* 26(suppl1):19,1989
70. Ganser A, Volkmer B, Greher J, et al: Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes: a phase 1/11 trial. *Blood* 73:31,1989

71. Ganser A, Seipelt G, Lindemann A, et al: Effects of recombinant human interleukin-3 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 76:455, 1990
72. Bettelheim P, Valent P, Andreeff M, et al: Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in combination with standard induction chemotherapy in de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 77:700,1991
73. Estey E, Thall PF, Kantarjian H, et al: Treatment of newly diagnosed acute myelogenous leukemia with granulocyte-macrophage colony- stimulating factor (GM-CSF) beforeand duringcontinuous-infusion high-dose ara-C + daunorubicin: comparison to patients treated without GM-CSF. *Blood* 79:2246,1992
74. Gerhartz HH, Engelhard M, Meusers P, et al: Randomized, doubleblind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 82:2329,1993
75. Shadduck RK: Jntroduction: granulocyte-macrophage colony-stirulating factor: present status. *Semin Hematol*29(suppl3):1, 1992
76. Vadhan-Raj S, Broxmeyer HE, Hittelman WN: Use of granulocytemacrophage colony-stimulating factor in hematopoietic disorders: biology and nature of response. *Semin Hematol* 29(suppl3):4, 1992
77. Armitage JO: The use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in bone marrow transplantation. *semin Hematol* 29(suppl 3):14,1992
78. Rosenfeld CS, Nemunaitis J: The role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-stimulated progelnitor cells in oncology. *semin Hematol* 29(suppl3):19, 1992
79. Clark DA, Neidhart JA: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor with dose-intensified treatment of cancer. *Semin Hematol* 29(suppl3):27,1992
80. Scadden DT: The clinical applications of colony-stimulating factors in acquired immunodeficiency syndrome. *Semin Hematol* 29(suppl 3):33,1992

81. Shadduck RK: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: present use and future directions. *Semin Hematol* 29(suppl 3):38, 1992
82. Dunlop DJ, Wright EG, Lorimore S, et al: Demonstration of stem cell inhibition and myeloprotective effects of SCI/rhMIP1[alpha] in vivo. *Blood* 79:2221,1992
83. Huse WD, Sastry L, Iverson SA, et al: Generation of a large combinatorial library of the immunoglobulin repertoire in phage lambda. *science* 246:1275,1989
84. Tao M-H, Levy R: Idiotypic/granulocyte-macrophage colony-stimulating factor fusion protein as a vaccine for B-cell lymphoma. *Nature* 362:755, 1993
85. Sachs L, Lotem J: Control of programmed cell death in normal and leukemic cells: new implications for therapy. *Blood* 82:15,1993
86. Calabretta B: Inhibition of protooncogene expression by antisense oligodeoxynucleotides: biological and therapeutic implications. *Cancer Res* 51:4505,1991
87. Woods G, Lund LA, Naik M, et al: Resistance of multidrug-resistant lines to natural killer-like cell-mediated cytotoxicity. *FASEB J* 2:2791,1988
88. Kulkarni SS, Wang ZM, Spitzer G, et al: Elimination of drug-resistant myeloma tumor cell lines by monoclonal anti-P-glycoprotein antibody and rabbit complement. *Blood* 74:2244, 1989

Deficiencias de inmunoglobulinas y de inmunidad mediada por células

IX DEFICIENCIAS DE INMUNOGLOBULINAS Y DE INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS

DR. JOHN R. DAVID

DR. FRED S. ROSEN

Síndromes de deficiencia de inmunoglobulinas

La producción excesiva de inmunoglobulinas o sus componentes es una característica de varios padecimientos, incluyendo el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Wäldenstrom, la enfermedad de cadenas pesadas y la amiloidosis; también ocurre en algunos pacientes que tienen leucemia linfocítica crónica. Por el contrario, la producción insuficiente de uno o más tipos de anticuerpos caracteriza a los síndromes de deficiencia de inmunoglobulina [*ver tabla 1*]. ^{1,2}

Tabla 1 Inmunodeficiencias primarias específicas
que afectan anticuerpos

Nombre	Expresión fenotípica habitual		Nivel probable del defecto celular básico	Mecanismo patogénico conocido o probable	Desconocido
	Deficiencias de anticuerpos	Alteraciones celulares			
Agamaglobulinemia ligada al X	Todas las inmunoglobulinas	~ células B	Células pre-B	Mutaciones en el gen para la tirosinasa ligada al X de Bruton (<i>btk</i>)	Ligada al X
Inmunodeficiencia variable común	Todas las inmunoglobulinas	Ausencia de maduración de células B	Inmadurez de las células B	~ función de células T cooperadoras Defecto intrínseco de las células B Subproducción de células B Autoanticuerpos contra células B	Desconocida
Deficiencia selectiva de IgA	IgA	~ células plasmáticas con IgA ± células B IgA ⁺	Daño en la diferenciación terminal de células B IgA ⁺	Desconocido	Por lo general desconocida (la forma autosómica recesiva es más común que la autosómica dominante), frecuente en familias de pacientes con inmunodeficiencia común variable
Deficiencia de Ig con aumento de IgM	IgG, IgA e IgE	~ células plasmáticas IgG e IgA células plasmáticas IgM e IgD ± células B IgM ⁺	Alteración en el cambio de clase de inmunoglobulinas	Mutaciones en el gen para el ligando CD40 (forma ligada al X)	Ligada al X, autosómica recesiva o desconocida
Deficiencia selectiva de subclases de IgG	Uno o más isotipos de IgG	~ células plasmáticas ± ~ células T	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Deficiencia de cadenas kappa	IgG (kappa)	~ células B kappa ⁺	Desconocido	Mutación puntiforme en 2p11	Autosómica recesiva

Hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia	IgG e IgA	~ células plasmáticas células B normales	Alteración en la diferenciación terminal de las células B	Células T cooperadoras Herencia	Frecuente en individuos heterocigotos en familias con inmunodeficiencias combinadas severas
---	-----------	---	---	------------------------------------	---

DEFICIENCIAS GENERALES DE INMUNOGLOBULINA

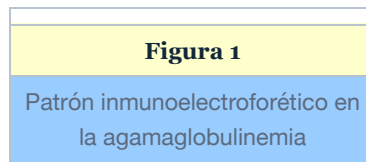
Agamaglobulinemia ligada al X

La agamaglobulinemia ligada al X, también conocida como agamaglobulinemia congénita, fue el primer trastorno de inmunodeficiencia que se describió. Aunque el padecimiento está ligado al X, los genes que controlan la estructura de las inmunoglobulinas son cromosomas autosómicos, por lo que la enfermedad debe estar asociada con un defecto en un gen regulador. El gen responsable de la agamaglobulinemia ligada al X se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq21.33-q22).³ Se ha identificado^{4,5} y codificado una tirosina cinasa única con una mutación en los varones afectados.⁶⁻⁸ Este gen, denominado *btk*, es un miembro de la familia *src* de los oncogenes, y es probable que tenga un papel crucial en la maduración de las células B, aunque aún no es claro el mecanismo preciso de su acción. Debido a que la sangre de un lactante contiene IgG recibida de la madre, los varones que tienen agamaglobulinemia ligada al X no sufren los efectos de la enfermedad hasta los seis a 15 meses de edad.

La evolución clínica se caracteriza por propensión inusual a infecciones por organismos piógenos (v.gr., *Hemophilus influenzae*, neumococos, estreptococos, estafilococos y meningococos). Estas infecciones son más frecuentes y severas en niños con agamaglobulinemia ligada al X que en niños normales, y son frecuentes las infecciones recurrentes por el mismo organismo. Con frecuencia la infección responde en forma lenta a los antibióticos y las infecciones recurrentes causan bronquiectasias e insuficiencia respiratoria. Los varones afectados tienen resistencia normal a las enfermedades virales comunes, hongos y la mayoría de los microorganismos gram negativos, pero pueden desarrollar poliomielitis después de ser vacunados. Alrededor de la tercera parte de los enfermos tienen síntomas que recuerdan los de la artritis reumatoide, incluyendo articulaciones inflamadas y dolorosas. Una complicación tardía severa es un síndrome fatal semejante al de la dermatomiositis, con afección neurológica. En varios pacientes con este síndrome se han cultivado ecovirus en la sangre, heces y líquido cefalorraquídeo.⁹

El diagnóstico puede hacerse midiendo el nivel sérico de cada clase de inmunoglobulina [ver figura 1]. Suele existir menos de 100 mg/dl de IgG y los niveles de IgA, IgM, IgD e IgE son muy bajos o no detectables. El examen de los leucocitos revela ausencia de células B. El paciente es incapaz de montar una respuesta de anticuerpos ante el reto con antígenos como la inmunización habitual de difteria-tosferina-tétanos (DTT), y no puede neutralizar la toxina en una prueba de Schick (inyección intradérmica de toxina diftérica). Por el contrario, las funciones inmunes mediadas por células, como las reacciones cutáneas de hipersensibilidad tardía y el rechazo de injerto, son esencialmente normales, y las células T responden in vitro a la fitohemaglutinina y producen linfocinas en

forma normal.



Los órganos linfoides se caracterizan por falta de folículos germinales, células B y células plasmáticas. Existe un número normal de células pre-B en la médula ósea de los niños con agamaglobulinemia ligada al X. Estas células, que contienen cadenas pesadas μ en su citoplasma, pueden ser identificadas por tinción inmunofluorescente con antisuero contra la cadena μ . Las células pre-B no se desarrollan a células B maduras en los varones afectados.²

En la actualidad se usan preparaciones de solución de gamaglobulina al cinco a 10 por ciento que se administran por vía intravenosa como tratamiento sustitutivo de la agamaglobulinemia. Estas permiten administrar dosis mayores sin molestia o dolor y su administración por esta vía es bien tolerada. La dosis eficaz mínima de gamaglobulina intravenosa es de 300 mg/kg por mes; sin embargo, suelen ser óptimas dosis más altas, como 500 mg/kg.¹⁰ Es preferible dividir la dosis mensual de gamaglobulina y administrarla en intervalos de una a dos semanas a una velocidad de 3 ml/min o menor. Los efectos adversos pueden incluir cefalea, calosfríos, dolor en flancos, fiebre e hipotensión.

Una vez hecho el diagnóstico de agamaglobulinemia, todos los descendientes varones subsecuentes de la madre o tías maternas deben ser estudiados en busca de mutaciones del gen *btk*. Debido a que el defecto en la agamaglobulinemia ligada al X está limitada a las células B, es posible detectar a los portadores femeninos del gen por medio de análisis de inactivación del cromosoma X en las células B.^{11,12} Las células pre-B en las que el cromosoma X que porta el gen normal se ha inactivado no se diferenciarán a células B. Por lo tanto, todas las células B en una mujer portadora tendrán solo un cromosoma X que contiene el gen normal. El pronóstico es muy bueno para los pacientes que se diagnostican y tratan en una fase temprana.

Inmunodeficiencia variable común

Este tipo de inmunodeficiencia produce hipogamaglobulinemia que no parece transmitirse genéticamente, aunque se han detectado algunos casos acumulados en familias. La inmunodeficiencia variable común (IDVC) afecta por igual a hombre y mujeres. El padecimiento ocurre a cualquier edad, por lo general después de la pubertad, y suele caracterizarse por niveles disminuidos de inmunoglobulinas. Los niveles de IgG suelen ser menores de 250 mg/dl y las otras inmunoglobulinas también están muy disminuidas. Suelen existir células B, pero no maduran en forma normal. Pueden observarse también defectos en la inmunidad mediada por células.

La IDVC tiene múltiples causas patogénicas.² Los defectos incluyen (1) células B que no responden a señales estimuladoras de las células T, (2) células B que pueden sintetizar pero no secretar inmunoglobulinas, (3) ausencia de células T cooperadoras (requeridas para la función normal de las células B) y (4) la presencia de autoanticuerpos contra células B. En algunos pocos casos de IDVC no pueden detectarse células B.

Los pacientes con IDVC están sujetos a las mismas infecciones que los que tienen agamaglobulinemia ligada al X,

existe afección crónica de los senos y las vías respiratorias. La IDVC se asocia con varias enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, trombocitopenia idiopática, anemia hemolítica, neutropenia y, principalmente, anemia perniciosa. Se presenta síndrome de malabsorción y diarrea frecuentemente causado por infección por *Giardia lamblia*; esta combinación puede controlarse con rapidez con hidrocloreto de quinacrina o metronidazol.¹² La IDVC también se asocia con síndrome de malabsorción severa causada por enteropatía sensible al gluten. Debe tenerse especial cuidado si se usan esteroides para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes asociadas porque estos agentes pueden aumentar la propensión a infecciones. Es común la enfermedad pulmonar crónica, que produce bronquiectasias, y esta condición debe distinguirse de la fibrosis quística, la alergia crónica y la deficiencia de alfa₁-antitripsina. A diferencia de la agamaglobulinemia ligada al X, en la IDVC son frecuentes el crecimiento de los ganglios linfáticos regionales y del bazo. Puede ocurrir hiperplasia linfoide en el intestino, que se observará por radiografía con medio de contraste baritado. Los pacientes con IDVC tienen una expectativa de vida normal. Las mujeres con la enfermedad pueden tener embarazos normales a término y bebés normales que no contarán con la IgG materna.

El tratamiento de la IDVC es prácticamente el mismo de la agamaglobulinemia ligada al X: remplazo con gamaglobulina y uso vigoroso de antibióticos durante las infecciones agudas.

DEFICIENCIAS SELECTIVAS DE INMUNOGLOBULINA

Deficiencia selectiva de IgA

Una de las inmunodeficiencias más comunes, la selectiva de IgA, ocurre en uno de cada 600 a 800 individuos de raza caucásica, pero no en otras razas. La IgA sérica es menor de 5 mg/dl, pero otros niveles de inmunoglobulina son normales. Algunos pacientes que no tienen IgA sérica tienen IgA secretora, y algunos otros tienen IgM monomérica en sus secreciones. Existen células B con IgA en su superficie, lo que indica que el defecto probablemente se encuentra en la diferenciación terminal de las células que secretan IgA. In vitro las células portadoras de IgA pueden ser estimuladas por mitógenos para producirla.¹³

La deficiencia de IgA se asocia con muchos síndromes clínicos. Los síntomas más frecuentes se relacionan con infección sinopulmonar recurrente por bacterias y virus. Los pacientes con deficiencia de IgA pueden no tener IgG2 e IgG4. Estos pacientes tienen también un mayor número de enfermedades autoinmunes, gastrointestinales, alérgicas, de tejido conectivo y neoplásicas. Algunos pacientes con deficiencia de IgA producen anticuerpos para proteínas bovinas, lo que sugiere que la IgA en el intestino participa en condiciones normales en prevenir la absorción de antígenos extraños. Alrededor del 70 por ciento de los pacientes con ataxia-telangiectasia tienen deficiencia de IgA. Aunque estos pacientes suelen tener también deficiencia en la función de las células T, la mayoría tienen una inmunidad mediada por células normal. Aunque la deficiencia de IgA predispone a diversas enfermedades, muchos pacientes con deficiencia de IgA son sorprendentemente saludables.

En casos raros los pacientes tienen anticuerpos de IgE contra la IgA y sufrirán reacciones anafilácticas al administrarles inmunoglobulina.¹⁴ Debe evitarse la sustitución con inmunoglobulina en estos pacientes y las transfusiones sanguíneas también pueden precipitar una reacción anafiláctica. Los pacientes que requieren sangre deben recibir eritrocitos de un donador deficiente en IgA porque pueden ocurrir reacciones anafilácticas incluso si los eritrocitos se lavan en tres ocasiones.

Deficiencia de inmunoglobulina con elevación de IgM

Este tipo de deficiencia, que se caracteriza por elevación del nivel de IgM (150 a 1,000 mg/dl) se denomina síndrome hiper-IgM. Los niveles de IgG e IgA son deficientes, la IgD puede estar también aumentada. La IgM es heterogénea y no muestra un pico de mieloma en la electroforesis. En el 70 por ciento de los casos la enfermedad es ligada al X, en los otros, parece ser un trastorno adquirido que afecta tanto hombres como mujeres. Los datos clínicos son semejantes a los de la agamaglobulinemia ligada al X. Además, existe elevada frecuencia de anemia hemolítica, neutropenia y trombocitopenia. En el intestino, órganos linfoides y sangre se observan muchas células plasmáticas, así como células linfocitoides y plasmacitoides estructuralmente semejantes a las de la macroglobulinemia de Wäldenstrom. Estas células plasmáticas se tiñen con anticuerpos marcados con fluoresceína contra IgM y son también positivos en la tinción ácida de Schiff por el alto contenido de carbohidrato de la IgM.

La forma ligada al X del síndrome de hiper-IgM es secundaria a un defecto genético en el ligando CD40, que se encuentra en la superficie de las células activadas.^{15,16} Esto se demostró en un experimento en que se usaron células T activadas de un paciente con linfoma de células de Sézary que tenían el ligando CD40. Estas células, capaces de inducir cambio de clases de inmunoglobulina en las células B normales, indujeron un cambio de IgM a IgG o IgA en las células B de los pacientes que tenían deficiencia de inmunoglobulina con IgM elevada.¹⁷ El cambio de isotipo es inducido por la interacción de CD40, una molécula en la superficie de las células B, con un ligando para CD40 localizado en la superficie de la célula T activada.

Deficiencias selectivas de IgM o las subclases de IgG

La deficiencia selectiva de IgM es rara. Esta deficiencia puede preceder el inicio de la IDVC. Los pacientes con deficiencias selectivas de las subclases de IgG tienen una reducción en la IgG total, y el grado de la misma depende de la subclase afectada. La reducción es más profunda en el caso de la deficiencia de IgG1 porque casi las tres cuartas partes de las moléculas de IgG pertenecen a esta subclase. Algunos pacientes con deficiencia de IgG son incapaces de montar una respuesta de anticuerpos para ciertos antígenos. Los pacientes con deficiencia de IgG2 son especialmente propensos a la infección por bacterias con una gran cantidad de polisacáridos en la superficie, como neumococos y *Haemophilus influenzae*. El diagnóstico se confirma por cuantificación de las subclases de IgG y falla para responder a los antígenos polisacáridos como la vacuna contra neumococos (Pneumovax). Los pacientes con deficiencias selectivas de las subclases de IgG responden bien a la administración intravenosa de gammaglobulina.

Deficiencias de la inmunidad mediada por células

La propensión extrema a infecciones oportunistas es la característica clínica más importante de las deficiencias de la inmunidad mediada por células, o deficiencia de células T. Estas deficiencias, que se manifiestan por retraso en la hipersensibilidad tardía, pueden heredarse o ser secundarias a otros padecimientos [ver tabla 2]. En general, las infecciones ocurren con más frecuencia y son más severas en pacientes con deficiencias de células T que en pacientes que tienen deficiencias puras de células B [ver tabla 3].² Los pacientes con deficiencias de la inmunidad mediada por células no pueden defenderse de organismos ordinariamente inocuos, como *Candida albicans* y *Pneumocystis carinii*, y son especialmente susceptibles a bacterias enterales, virus y hongos. La vacunación con

vacuna o la administración de bacilo de Calmette-Guérina (BCG) pueden causar la muerte con rapidez.

Tabla 2 Trastornos asociados con alteración en la hipersensibilidad tardía

- Deficiencias primarias de la inmunidad mediada por células[ver tabla 3]
- Alteraciones cromosómicas: síndrome de Bloom, síndrome de Down, síndrome de Fanconi
- Infecciones: VIH (SIDA), lepra lepromatosa, virus del Epstein-Barr (síndrome linfoproliferativo ligado al X), candidiasis mucocutánea crónica, sífilis secundaria y muchas otras infecciones virales y parasitarias
- Neoplasias: timoma, enfermedad de Hodgkin y otros linfomas y neoplasia maligna avanzada
- Enfermedades del tejido conectivo: lupus eritematoso generalizado, artritis reumática avanzada
- Agentes físicos: quemaduras, radiación X
- Otros padecimientos: sarcoidosis, desnutrición, envejecimiento, enfermedad inflamatoria intestinal, linfangiectasia intestinal
- Causas iatrogénicas: quimioterapia, poscirugía, radioterapia X

Tabla 3 Clasificación de las inmunodeficiencias primarias específicas que afectan la inmunidad mediada por células

Nombre	-Expresión fenotípica habitual		Nivel probable del defecto celular básico	Mecanismo patológico conocido o probable	Herencia	Principales datos asociados
	Deficiencias de funcionales	Alteraciones celulares				
Hipoplasia tímica congénita (síndrome de DiGeorge)	IMC, alteración de anticuerpos	- células T	Timocitos	Embriopatía de la tercera y cuarta bolsas faríngeas	Por lo general no familiar	Hipoparatioidismo Facies anormal Alteraciones cardiovasculares
Inmunodeficiencia combinada severa	IMC, anticuerpos	-células T, + células B	CTL	Mutación en la cadena Gama del IL-2R, IL 4R, IL-7R, IL-11R, L-15R o JAK3	Ligada al X o autosómica	---
		células T,- células B		Mutación en RAG1 o RAG2	Autosómica recesiva	
Deficiencia de de aminosasa de adenosina (DAA)	IMC, anticuerpos	- células T, ± células B	CTL o células T tempranas	Efectos metabólicos dela deficiencia de DAA	Autosómica recesiva	---
Deficiencia de fosforilasa de nucleótidos de purina (PNP)	IMC,± anticuerpos	- células T	Células T	Efectos metabólicos de la deficiencia de PNP	Autosómica recesiva	Anemia hipoplásica
Disgenesia Reticular		- células T, - células B, - fagocitos	CTH	Desconocido	Autosómica recesiva	Neutropenia
Síndrome de Wiskott Aldrich	Anticuerpos contra ciertos antígenos (principalmente polisacáridos)	- células T, - células B) (progresivo)	CTH	Mutaciones en el gen WAS	Ligada al X	Trombocitopenia Eccema Cánceres linforreticulares
Inmunodeficiencia con ataxiatelangiectasia	IMC (progresiva)	- células T, - células plasmáticas (principalmente las que producen IgA, IgE, ± IgG)	Defectos en los puntos de inspección en la división de las células T y B	Mutaciones en el gen ATM	Autosómica recesiva	Ataxia cerebelosa Telangiectasias Alteraciones cromosómicas Niveles elevados de a-fetoproteína en suero

Deficiencia de CD3	IMC, anticuerpos (parcial)	Ninguna	Células T, células B y células presentadoras de antígenos	Defecto de proteínas promotoras	Autosómica recesiva	Malabsorción intestinal
Deficiencia de CD8	IMC, ± anticuerpos	Ninguna	Células T	Mutaciones en CD3-épsilon o CD3- gama	Autosómica recesiva	---
	IMC	- células T CD8 ⁺ , número normal de células T CD4 ⁺	Células T tempranas	Mutaciones en los genes ZAP	Autosómica recesiva	---

IMC- inmunidad mediada por células CTL- célula tronco linfocítica CTH- célula tronco hematopoyética

Las pruebas de laboratorio usadas para determinar los defectos de la inmunidad mediada por células requieren de un laboratorio especializado de inmunología [ver tabla 4]. Se dispone de sondas de ADN que reconocen a los genes del receptor de la célula T, que son útiles en el diagnóstico de las leucemias y linfomas de las células T. En la actualidad se emplean fragmentos polimórficos de longitud restringida definidos con enzimas de restricción de ADN y sondas de ADN para mapear los genes que causan los defectos de la inmunidad mediada por células.

Tabla 4 Pruebas de laboratorio usadas para determinar deficiencias en la inmunidad mediada por células

- Prueba cutánea: reacción a 24 y 48 h a *Candida*, *Tricophyton*, PPD
- Respuesta a mitógenos específicos: difteria, tétanos, *Candida*
- Respuesta a aloantígenos: reacción mixta de linfocitos
- *Cuando las respuestas a aloantígenos y mitógenos no específicos u específicos son negativas:* repetir las pruebas mientras se estimulan las células con IL-2
- Enumerar las células T con anticuerpos monoclonales contra CD3, con o sin un separador de células
- Enumerar los subtipos de células T con anticuerpos monoclonales contra CD4 para las células cooperadoras y anticuerpos monoclonales contra CD8
- Enumerar las células T positivas para antígenos Ia (clase II) (lo que mide el número de células T activadas)
- Cuantificar los receptores de IL-2 con anticuerpos monoclonales TAC
- Cuantificar la síntesis de IL-2 e interferón-gama
- Enumerar las células NK usando la línea celular K-562
- Evaluar la actividad de las células T citotóxicas usando líneas celulares de células T clonadas
- Enumerar los monocitos con anticuerpos monoclonales Mo-1
- Evaluar la producción de IL-2 por monocitos estimulados
- Determinar el nivel sérico de anticuerpos anti-células T
- Determinar si existen anticuerpos contra VIH
- Tipificación del HLA
- Ensayo de eritrocitos para determinar la actividad de la deaminasa de adenosina y de la fosforilasa de nucleótidos de purina
- Detección de la sombra tímica en la radiografía

Nota: todos los pacientes con defectos en la inmunidad celular deben ser sometidos a las pruebas mencionadas, excepto las últimas tres, para que la evaluación sea óptima. Las últimas tres pruebas son para los pacientes en los que se sospecha que existe inmunodeficiencia combinada severa o hipoplasia tímica congénita. Se requiere tipificación del HLA para los posibles receptores de trasplante de médula ósea.

IL-1- interleucina-1 IL-2- interleucina-2, PPD-proteína purificada derivada de la tuberculina

NK-células asesinas naturales

VIH- virus de inmunodeficiencia humana

HIPOPLASIA TIMICA CONGENITA

Patogenia

La hipoplasia tímica congénita (síndrome de DiGeorge) es causada por un desarrollo anormal de la tercera y cuarta bolsas branquiales o faríngeas, lo que origina alteraciones en los grandes vasos y ausencia de timo y paratiroides. La hipoplasia tímica congénita no se transmite en forma genética y se piensa que se debe a un accidente intrauterino que ocurre antes de la octava semana del embarazo. Por lo general se presenta tetania neonatal. Puede existir un arco aórtico derecho o tetralogía de Fallot. La ausencia de timo produce deficiencia en la inmunidad mediada por células, lo que aumenta la propensión a infecciones.

Diagnóstico

El defecto en las células T en los niños con hipoplasia tímica congénita puede variar de leve a profunda. Los niños muy afectados no presentan reacciones de hipersensibilidad tardía, sus linfocitos no responden a mitógenos o antígenos in vitro, ni producen linfocinas. Los ganglios linfáticos no tienen linfocitos paracorticales. Sin embargo, existen células plasmáticas y los niveles de inmunoglobulinas son normales. Aunque los pacientes con hipoplasia tímica congénita producen anticuerpos específicos cuando son inmunizados con varios antígenos, la respuesta de anticuerpos no es del todo normal porque no existen respuestas secundarias. Al crecer el paciente la función de las células T mejora, y para cuando los niños tienen alrededor de cinco años de edad no se encuentra ninguna alteración en la inmunidad mediada por células por medio de las pruebas cutáneas. Sin embargo, el fenotipo anormal de células T se demuestra por una relación mayor a lo normal de células T CD4⁺ a CD8⁺, que persiste toda la vida. El cariotipo revela microdeleciones en el cromosoma 22q11 en alrededor del 90 por ciento de los pacientes.¹

Tratamiento

Debe realizarse trasplante del timo en los infantes con hipoplasia tímica congénita que sufren infecciones frecuentes. El trasplante del timo fetal causa la mejoría rápida de la función de las células T, lo que se piensa es secundario a producción de una hormona tímica secretada por el epitelio de esta glándula.

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA

La inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) se caracteriza por depleción marcada de las células que median la inmunidad humoral (células B) y celular (células T). La IDCS es fatal si no se trata.

Se han identificado varias variantes de IDCS. Estas varían en la magnitud de la afección de las células B (T⁻B⁻ o T⁻B⁺), el sitio del defecto celular básico, el mecanismo patogénico y el modo de herencia [ver tabla 3]. La IDCS puede transmitirse en forma autosómica recesiva o ligada al X. El defecto genético específico responsable de la forma recesiva ligada al X de la IDCS T⁻B⁺ se debe a mutaciones en la cadena gamma del receptor de interleucina-2 (IL-2),¹⁸ cuyo gen se localiza en el brazo largo del cromosoma X en Xq13.¹⁹ Esta cadena gamma también se encuentra en los receptores de la IL-4, IL-7, IL-11 e IL-15.² Cuando cualquiera de estos receptores o el IL-2R se

une a sus ligandos, se activa una tirosina cinasa citoplásmica (tirosina cinasa de la familia Janus o JAK3) unida a la cadena γ . El gen que codifica a la *JAK3* es un autosoma y no se encuentra en el cromosoma X. Por lo tanto, la IDCS T^+B^+ es causada por mutaciones en el gen *JAK3*.^{20,21} La IDCS T^-B^- se hereda en forma autosómica recesiva. Alrededor de la mitad de los casos de IDCS T^-B^- son causados por una deficiencia en la enzima deaminasa de adenosina (DAA),²² y un gran número de casos se deben a mutaciones en los genes activadores de recombinación *RAG-1* y *RAG2*.²³ Estas enzimas de recombinación se requieren para el rearrreglo genético que ocurre antes de la síntesis del receptor de la célula T o de la inmunoglobulina. Los pacientes con una forma autosómica recesiva de IDCS T^-B^- no tienen la enzima fosforilasa de nucleósido de purina (PNP).²⁴ Otra variante de la IDCS es la disgenesia reticular, una inmunodeficiencia combinada severa con deficiencia generalizada de granulocitos. Los recién nacidos con esta enfermedad no tienen granulocitos en la sangre y médula ósea, y mueren por infecciones en los primeros días de vida.

Patogenia

En la IDCS ligada al X las células T precursoras no tienen receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-11 e IL-15. Los linfocitos no maduran porque no reciben estas señales de crecimiento, de las cuáles la más importante es la de IL-7.

La deficiencia de DAA causa acúmulo de adenosina, trifosfato de adenosina (ATP) y desoxi-ATP (d-ATP). Se ha demostrado que la dATP altera la ribonucleótido reductasa, una enzima necesaria para la síntesis del ADN. Por lo tanto, los linfocitos que no tienen DAA no pueden dividirse hasta que disminuye o se elimina el exceso de dATP. En forma semejante, los linfocitos que no tienen PNP acumulan guanosina, trifosfato de guanosina (GTP) y desoxi-GTP, lo que causa alteraciones metabólicas semejantes a las observadas en la deficiencia de DAA. La IDCS provocada por deficiencia de DAA o PNP puede diagnosticarse en forma prenatal por amniocentesis porque los fibroblastos en el líquido amniótico tienen también el defecto enzimático.

La deficiencia de CD8 es una forma rara de IDCS que resulta por mutaciones en el gen *ZAP-70*.^{26,26} La *ZAP-70* es una tirosina cinasa que se une a la cadena CD3 y participa en la transducción de señales del receptor de la célula T (el complejo RCT-CD3). Las células T no maduran y las células T $CD4^+$ maduras no funcionan por la mutación en la *ZAP-70*.

Diagnóstico

Las manifestaciones más comunes de la IDCS son infecciones pulmonares crónicas, diarrea, moniliasis y alteraciones en el desarrollo. Los ganglios linfáticos son pequeños o están ausentes a pesar de las infecciones crónicas, que suelen comenzar a los tres a seis meses de edad. Existe aumento de sombra tímica en la radiografía. (La autopsia revela un timo embriónico que recuerda el timo a las seis semanas de gestación, antes de la invasión con linfocitos.) El número de linfocitos en sangre está disminuido. Las pruebas de hipersensibilidad cutánea tardía y la sensibilización por contacto y en ensayos in vitro están negativas, lo que demuestra la ausencia de células T, de respuesta a fitohemaglutinina y de producción de linfocinas. Los niveles de anticuerpos son bajos, en ocasiones el nivel de IgM es normal y algunas veces se observa un componente de mieloma.

Tratamiento

Cientos de casos de IDCS se han tratado con éxito por trasplante de células de la médula ósea.²⁷ Si las células no

son muy compatibles puede presentarse una reacción injerto contra huésped (RICH) fatal. Incluso la transfusión de sangre compatible para el HLA puede producir una RICH fatal en estos pacientes, el paciente está inmunosuprimido y no puede rechazar las células administradas; sin embargo, las células inmunocompetentes infundidas reconocen las células del paciente como extrañas y reaccionan contra ellas. Las manifestaciones de la RICH incluyen fiebre, diarrea, supresión de la médula ósea, esplenomegalia y una erupción eritematosa en la cara, tronco y extremidades. La reacción eventualmente causa la muerte. Sin embargo, la RICH puede evitarse irradiando la sangre antes de la transfusión. La reconstitución inmunológica con células de la médula ósea debe intentarse solo en centros especializados en donde se realice tipificación de histocompatibilidad completa y se brinde atención intensiva durante las 24 horas. Los sistemas inmunes de muchos pacientes han sido reconstituidos con éxito con este sistema. Estos pacientes muestran hipersensibilidad tardía normal y adecuada función de células T tres a ocho meses después de recibir la médula ósea, su apariencia es normal y no tienen ya mayor susceptibilidad a las infecciones.

Es posible realizar injertos de médula paterna compatible al 50% (haploidéntica) en los lactantes con IDCS. La enfermedad injerto contra huésped puede evitarse si la médula paterna se depleta de células T antes del trasplante pasándola a través de columnas de lectina o por medio de anticuerpos monoclonales contra células T más complemento.

Los pacientes con deficiencia de DAA han sido tratados con éxito con infusiones de deaminasa de adenosina purificada modificada con polietilenglicol. El gen *DAA* ha sido clonado e insertado en un vector retroviral.²⁸ Este vector ha sido transfectado a linfocitos de sangre periférica de algunos niños con deficiencia de DAA y los linfocitos autólogos han sido reinfundidos a los pacientes. Esta terapia génica, que debe repetirse en forma periódica, ha corregido la inmunodeficiencia en estos pacientes.²⁹

SINDROME DE WISKOTT-ALDRICH

Este es un padecimiento recesivo ligado al X que afecta niños. El síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS, por sus siglas en inglés, n. del t.) se caracteriza por eccema, trombocitopenia, mayor susceptibilidad a infecciones y diarrea sanguinolenta. El gen *WAS* ha sido mapeado en la región del cromosoma X Xp11.3-p11.2, y ya ha sido clonado.^{30,31} Los pacientes con este síndrome tienen niveles normales de IgG, niveles altos de IgE e IgA y niveles bajos de IgM. No tienen isohemaglutininas y son incapaces de formar anticuerpos contra los polisacáridos. Estos pacientes responden a algunos antígenos proteicos, pero no a otros. Además, pueden mostrar anergia y no tener resultados positivos en las pruebas cutáneas para los antígenos bacterianos o micóticos usuales.

El sistema linfoide de un paciente con este síndrome parece estar anatómicamente intacto desde el nacimiento hasta los cinco años de edad. Sin embargo, eventualmente se presenta disminución en las células T de las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y en la expansión policlonal de las células B. Los pacientes tienen células T que responden mal a mitógenos. La proteína codificada por el gen *WAS* parece participar en la transducción de señales que causa reorganización del citoesqueleto cuando se estimulan los linfocitos. Ocurre colaboración defectuosa entre las células T y B cuando el gen *WAS* sufre mutación. Los linfocitos tienen una apariencia muy anormal cuando se observan por microscopio electrónico. Las plaquetas también son anormalmente pequeñas y escasas.³² Ciertas mutaciones sin sentido en el gen *WAS* causan una enfermedad leve denominada trombocitopenia ligada al X.³³

Los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich han sido tratados con trasplante de médula después de recibir radioterapia o busulfán y suero antilinfocito para destruir los linfocitos residuales, y pueden recuperar una función inmune y plaquetaria normal. Estos pacientes pueden beneficiarse también en forma considerable con la esplenectomía.³⁴

DEFICIENCIA INMUNOLOGICA CON ATAXIA-TELANGIECTASIA

La ataxia-telangiectasia (AT) es una enfermedad neurológica progresiva que comienza en la infancia temprana. Se caracteriza por ataxia cerebelosa, que inicia a los 18 meses de edad, seguida de temblor progresivo y deterioro de la función mental. Hacia los cinco años de edad se observan telangiectasias progresivas en la conjuntiva bulbar y después en la piel. La enfermedad se asocia con defectos en la inmunidad mediada por células y con deficiencias de inmunoglobulinas, y se hereda como un rasgo autosómico recesivo.

Las personas con A-T que sobreviven hasta la segunda década de la vida pueden no tener madurez sexual. La inmunodeficiencia ocasiona infecciones sinobronquiales recurrentes y bronquiectasias subsecuentes. Algunos pacientes son anérgicos y no tienen respuestas de hipersensibilidad tardía a antígenos microbianos comunes. Tampoco rechazan los aloinjertos y pueden tener respuestas inmunes mediadas por células anormales en estudios in vitro. Alrededor del 70 por ciento de estos pacientes tienen deficiencia de IgA.

El estudio de necropsia revela alteraciones en el timo, que es pequeño y deficiente en linfocitos. También puede haber anormalidades en la estructura de los ganglios linfáticos. Se ha reportado una incidencia inusualmente elevada de trastornos linfoides malignos.³⁵ Los pacientes con A-T tienen un trastorno en la vía de inspección del ciclo celular que los hace extremadamente sensibles a la radiación ionizante. En consecuencia, se observan rupturas, inversiones y traslocaciones cromosómicas frecuentes. El gen de la A-T, que se localiza en la región cromosómica 11q22.3, ya ha sido clonado³⁶ y se denomina *ATM*, por A-T mutada.³⁷ El gen parece reparar las rupturas en la doble cadena de ADN.

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida se analiza en otro capítulo.

Bibliografía

1. Rosen FS, Wedgwood RJ, Eibl M, et al: Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO Scientific Group. Clin Exp Immunol 109 (suppl 1):1, 1997
2. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP: The primary immunodeficiencies. N Engl J Med 333:431, 1995
3. Kwan SP, Terwilliger J, Parmley R, et al: Identification of a closely linked DNA marker, DXS178, to further refine the X-linked agammaglobulinemia locus. Genomics 6:238, 1990 [PMID 2307467]

4. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, et al: The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the *src* family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 361:226, 1993 [PMID 8380905]
5. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al: Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 72:279, 1993 [PMID 8425221]
6. Hagemann TL, Chen Y, Rosen FS, et al: Genomic organization of the *Btk* gene and exon scanning for mutations with X-linked agammaglobulinemia. *Hum Mol Genet* 3: 1743, 1994 [PMID 7880320]
7. Zhu Q, Zhang M, Winkelstein J, et al: Unique mutations of Bruton's tyrosine kinase in fourteen unrelated X-linked agammaglobulinemia families. *Hum Mol Genet* 3:1899, 1994
8. Conley ME, Fitch-Hilgenberg ME, Cleveland GL, et al: Screening of genomic DNA to identify mutations in the gene for tyrosine kinase. *Hum Mol Genet* 3:1751, 1994 [PMID 7849697]
9. Misbah SA: Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia: case report and literature review. *J Clin Immunol* 12:266, 1992
10. Buckley RH, Schiff RI: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 325:110, 1991 [PMID 2052044]
11. Fearon ER, Winkelstein JA, Civin CI, et al: Carrier detection in X-linked agammaglobulinemia by analysis of X-chromosome inactivation. *N Engl J Med* 316:427, 1987 [PMID 2880293]
12. Conley ME, Brown P, Pickard AR, et al: Expression of the gene defect in X-linked agammaglobulinemia. *N Engl J Med* 315:564, 1986 [PMID 3488506]
13. Conley ME, Cooper MD: Immature IgA B cells in IgA-deficient patients. *N Engl J Med* 305:495, 1981
14. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH: Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia: detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 314:560, 1986 [PMID 3945295]
15. Fuleihan R, Ramesh N, Loh R, et al: Defective expression of the CD40 ligand in X chromosome-linked immunoglobulin deficiency with normal or elevated IgM. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:2170, 1993
16. Korthauer U, Graf D, Mages HW, et al: Defective expression of T-cell CD40 ligand causes X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 361:539, 1993 [PMID 7679206]
17. Mayer L, Kwan S-P, Thompson C, et al: Evidence for a defect in "switch" T cells in patients with immunodeficiency and hyperimmunoglobulin M. *N Engl J Med* 314:409, 1986 [PMID 3080678]
18. Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, et al: Interleukin 2 receptor γ chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 73: 147, 1993 [PMID 8462096]

19. Puck JM, Conley ME, Bailey LC: Refinements of linkage of human severe combined immunodeficiency (SCDX1) to polymorphic markers in Xq13. *Am J Hum Genet* 53:176, 1993 [PMID 8317482]
20. Macchi P, Villa A, Gillani S, et al: Mutations of Jak 3 gene in patients with autosomal recessive combined immune deficiency (SCID). *Nature* 377:65, 1995 [PMID 7659163]
21. Russell SM, Tayebi N, Nakajima H, et al: Mutation of Jak3 in a patient with SCID: essential role of Jak3 in lymphoid development. *Science* 270:797, 1995 [PMID 7481768]
22. Hirschhorn R: Adenosine deaminase deficiency. *Immunodef Rev* 2:175, 1990
23. Schwarz K, Gauss GH, Ludwig, L, et al: RAG mutations in human B cell-negative SCID. *Science* 274: 97, 1996 [PMID 8810255]
24. Markert ML: Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodef Rev* 3:45, 1991
25. Arpaia E, Shahar M, Dadi H, et al: Defective T cell receptor signaling and CD8+ thymocyte selection in humans lacking Zap-70 kinase. *Cell* 76:947, 1994 [PMID 8124727]
26. Chan AC, Kadlecsek TA, Elder ME, et al: ZAP-70 deficiency in autosomal recessive form of severe combined immunodeficiency. *Science* 264:1599, 1994
27. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, et al: Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatrics* 130:378, 1997
28. Williams DA, Lemischka IR, Nathan DG, et al: Introduction of new genetic material into pluripotent hematopoietic stem cells of the mouse. *Nature* 310:476, 1984 [PMID 6087158]
29. Blaese RN, Culver KW, Miller AD, et al: T-lymphocyte-directed gene therapy for ADA deficiency SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 270:470, 1995
30. Derry JMJ, Ochs HD, Francke U: Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 78:635, 1994
31. Kwan S-P, Hagemann T, Radke BE, et al: Identification of mutations in the gene responsible for the Wiskott-Aldrich syndrome and characterization of a polymorphic dinucleotide repeat at the DXS 6940 locus adjacent to the disease gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:4706, 1995
32. Remold-O'Donnell E, Rosen FS, Kenney DM: Defects in Wiskott-Aldrich syndrome blood cells. *Blood* 87:2621, 1996 [PMID 8639877]
33. Villa A, Notarangelo L, Macchi P, et al: X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet* 9:414, 1995
34. Mullen CA, Anderson KD, Blaese RM: Splenectomy and/or bone marrow transplantation in the management of Wiskott-Aldrich syndrome: long term follow-up of 62 cases. *Blood* 82:2961, 1993

35. Swift M: Genetic aspects of ataxia-telangiectasia. *Immunodef Rev* 2:67, 1990
36. Gatti RA, Berkel I, Boder E, et al: Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 336:577, 1988 [PMID 3200306]
37. Savitsky K, Barshira A, Gilad S, et al: A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 268:1749, 1995 [PMID 7792600]

Figuras

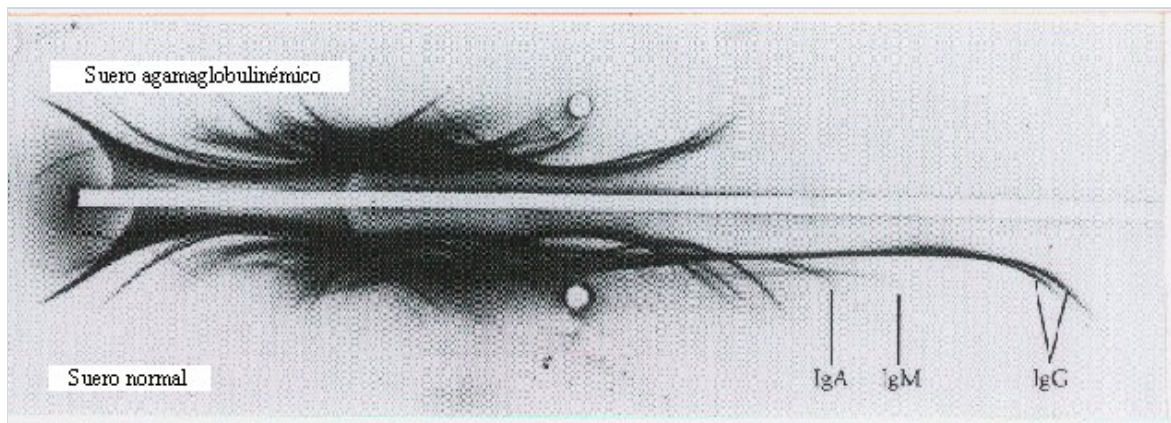


Figura 1 Patrón inmunolectroforético en la agamaglobulinemia. Cuando un patrón inmunolectroforético de suero agamaglobulinémico se compara con un patrón de suero normal, se demuestra con claridad la ausencia de IgA, IgM e IgG, característica de este padecimiento.

X ENFERMEDAD POR COMPLEJOS INMUNES

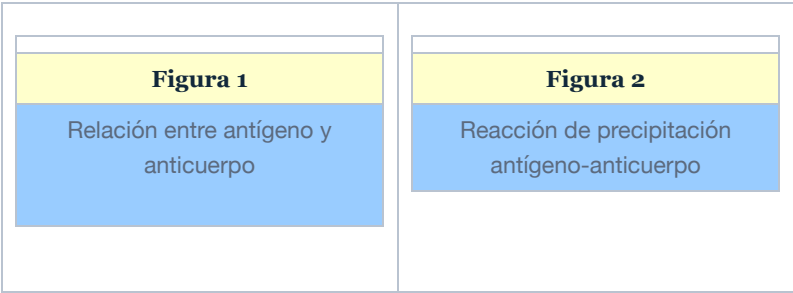
DR. WILLY F. PIESENS

El término enfermedad por complejos inmunes se refiere a un grupo de padecimientos cuya patogenia incluye el daño tisular por reacciones de complejos inmunes. Debido a que siempre que los anticuerpos interactúan con antígenos exógenos o endógenos se forman complejos inmunes potencialmente dañinos, las enfermedades por complejos inmunes son heterogéneas, con causas y manifestaciones clínicas muy diversas.

Fisiología o fisiopatología

FORMACION DE UNA RED ANTIGENO-ANTICUERPO

Varios factores determinan el tamaño y solubilidad de un complejo inmune formado in vitro, incluyendo la relación molar de anticuerpo a antígeno, las propiedades intrínsecas de estas dos moléculas y el medio en que la reacción tiene lugar. Los estudios clásicos sobre reacciones de inmunoprecipitación ilustran de la mejor manera la contribución de las cantidades relativas de antígeno y anticuerpo al tamaño del complejo. Los complejos más grandes, que son los menos solubles, se forman cuando la relación molar de anticuerpo a antígeno se aproxima a 1 [ver figura 1]. Esta región se conoce como zona de equivalencia, en la que no puede detectarse ni antígeno ni anticuerpo libre en el sobrenadante de la reacción de precipitación. Los complejos que se forman cuando existe exceso de antígeno o de anticuerpo son más pequeños que los formados en la zona de equivalencia y causan precipitados de menor tamaño [ver figura 2].



La valencia antigénica, o número de epítopes antigénicos en cada molécula, determina el número de sitios posibles en donde el antígeno y el anticuerpo pueden interactuar para formar una red de tres dimensiones. Debido a que la mayoría de los antígenos son multivalentes y cada molécula de anticuerpo tiene dos sitios de combinación, es posible construir una red en la que las moléculas de antígeno y anticuerpo se alternan [ver figura 1]. El tamaño teórico de estos complejos es infinito, pero en la práctica se limita por las cantidades de antígeno y anticuerpo. La clase de la inmunoglobulina y la afinidad del anticuerpo por el antígeno también influyen en el tamaño de un complejo inmune. Los complejos que contienen IgM son más grandes y se precipitan con más rapidez que los que contienen anticuerpos de IgG o IgA. Los anticuerpos con baja afinidad para un antígeno producen complejos más pequeños que los anticuerpos con alta afinidad.

El complemento es otro determinante importante del tamaño de un complejo inmune.² La interacción de un anticuerpo IgM o IgG fijador de complemento con un antígeno induce cambios conformacionales en la porción Fc de la molécula de inmunoglobulina que desencadenan la activación del complemento a través de la vía clásica. La unión de C1 a la inmunoglobulina, que inicia la reacción del complemento, retrasa las interacciones Fc-Fc y en circunstancias normales provoca la formación de complejos que son menores que los que se formarían en ausencia de complemento [*ver figura 3*]. Los complejos que contienen IgA, una clase de anticuerpos que no fijan C1, pueden activar la vía alterna del complemento, lo que ocasiona depósito de C3b. LA molécula C3b debilita las fuerzas que mantienen juntos al antígeno y al anticuerpo. El grado de fijación varía con el tamaño del complejo (los complejos más grandes fijan más complemento que los pequeños) y con el isotipo del anticuerpo (IgM>IgG>IgA). Por lo general los complejos que contienen IgE no fijan complemento.

Figura 3
Red de complejos inmunes

DEPURACION FISIOLOGICA DE LOS COMPLEJOS INMUNES

En condiciones fisiológicas los complejos inmunes que se forman directamente dentro de los tejidos son transportados por los linfáticos para drenar en los ganglios linfáticos,³ mientras que los complejos de la sangre son eliminados de la circulación por el sistema reticuloendotelial (SRE). Los fagocitos mononucleares en los ganglios linfáticos, bazo e hígado fagocitan y degradan los complejos.

La opsonización de los complejos inmunes (la unión covalente de muchas moléculas C3b al complejo antígeno-anticuerpo cuando se activa complemento por la vía clásica) facilita la depuración de los complejos inmunes de la circulación. La opsonización permite que las células que poseen un receptor específico para C3b, el receptor 1 de complemento (CR1, por sus siglas en inglés, n. del t.), fijen a los complejos opsonizados (cubiertos por C3b) y los entreguen al SRE.^{2,4} El CR1 está presente en muchos tipos de células, pero más del 90 por ciento de los CR1 en la sangre que encuentran en las membranas de los eritrocitos. Por lo tanto, los eritrocitos son los principales transportadores de complejos inmunes al SRE.⁵ Este modo de transporte parece proteger al endotelio vascular del daño mediado por complejos inmunes.

Varios factores facilitan la transferencia de complejos inmunes de los eritrocitos a los fagocitos del SRE en el bazo y el hígado. La activación de la vía alterna del complemento induce la liberación de los complejos unidos a los eritrocitos, la unión de los complejos inmunes a los eritrocitos se debilita cuando el factor I del complemento en el plasma separa al C3b unido al complejo. Los fagocitos poseen más receptores CR1 que los eritrocitos. Además, los fagocitos contienen receptores para la porción Fc de la IgG, que no existen en los eritrocitos [*ver figura 4*]. Los receptores Fc en las células del SRE no solo capturan los complejos inmunes unidos a los eritrocitos, sino también eliminan a los complejos inmunes que contienen IgG libres de la circulación.⁶ Los complejos grandes y opsonizados son eliminados en forma eficiente de la sangre en minutos. Los complejos pequeños son malos activadores del complemento y pueden continuar circulando durante muchos días.

Figura 4
Depuración de complejos inmunes

DEPOSITO ABERRANTE DE LOS COMPLEJOS INMUNES

Las alteraciones en la depuración fisiológica de los complejos inmunes pueden causar depósitos aberrantes en los vasos sanguíneos y los tejidos circundantes. Varios procesos estimulan la liberación local de sustancias vasoactivas que aumentan la permeabilidad vascular. Los antígenos en los complejos circulantes pueden interactuar con anticuerpos IgE específicos y anticuerpos acoplados con receptores Fc de los basófilos circulantes, provocando la liberación de sustancias como histamina y factor activador de plaquetas (FAP). El FAP, las anafilotoxinas C3a y C5a generadas durante la activación del complemento o los complejos inmunes por sí mismos causan agregación y degranulación plaquetaria, con liberación de histamina y serotonina. Todos estos factores facilitan el depósito de complejos inmunes en las paredes de los vasos sanguíneos y migración de los complejos hacia los tejidos. Estas sustancias vasoactivas también provocan la urticaria que ocurre en la enfermedad por complejos inmunes.

Los depósitos pueden ocurrir en cualquier parte del organismo, pero las lesiones tienden a localizarse en áreas en donde las plaquetas se adhieren con más frecuencia al endotelio por la mayor presión sanguínea y la turbulencia. Varios factores adicionales pueden explicar por qué algunos órganos, como el riñón, se afectan con más frecuencia que otros.⁷ La combinación de flujo sanguíneo rápido, filtración intensa y presión sanguínea alta en los glomérulos renales facilita el depósito de complejos inmunes. Los receptores para los componentes activados del complemento en los podocitos de los glomérulos normales pueden causar que los complejos inmunes se concentren en este sitio.⁸ Estos receptores están también presentes en el plexo coroideo, otro sitio común de depósitos de complejos inmunes. Los receptores para los componentes activados del complemento en los podocitos se concentran en este sitio.⁸ Estos receptores están presentes también en el plexo coroideo, otro sitio común de depósito de complejos inmunes. Los complejos son atrapados con facilidad en la membrana basal glomerular porque el endotelio vascular renal es fenestrado (muy poroso) y el intersticio renal contiene receptores para Fc. Además, las membranas basales, se encuentran en el glomérulo renal o en la piel, tienen carga negativa, por lo que retienen los complejos inmunes con carga positiva por más tiempo que los neutros o con carga negativa. El efecto de la carga puede explicar el depósito frecuente de complejos inmunes en las regiones subendoteliales del glomérulo y en la unión dermoepidérmica de la piel.

Cuando la capacidad de los eritrocitos para actuar como transportadores de los complejos inmunes está alterada, los complejos se depositan con más facilidad en los vasos sanguíneos y no son eliminados por los fagocitos mononucleares del bazo y el hígado. Esta alteración ocurre en los pacientes que tienen lupus eritematoso generalizado (LEG), un padecimiento en el que los eritrocitos tienen menor número de receptores C3b.⁹ De igual modo, cuando los fagocitos en el hígado y el bazo están disminuidos en número, bloqueados por haber captado antes una partícula, o deficientes en complemento o receptores Fc, se depositan complejos dañinos en otros órganos. La deficiencia del receptor C3b se ha asociado con vasculitis inmune y paniculitis en la piel de pacientes con LEG.¹⁰

La actividad funcional de los receptores Fc sobre las células del SRE puede evaluarse por medio de eritrocitos autólogos radiomarcados y cubiertos con anticuerpos IgG anti-eritrocito in vitro. Cuando se inyectan estas células

al paciente, la velocidad de desaparición de las mismas correlaciona con la actividad del receptor Fc. Los estudios de pacientes con LEG muestran un defecto importante en la depuración específica del receptor Fc que correlaciona con la actividad de la enfermedad.¹¹ La función Fc de los macrófagos también está alterada en pacientes con nefropatía terminal.¹²

LESION TISULAR MEDIADA POR COMPLEJOS INMUNES: REACCION DE ARTHUS

La reacción de Arthus es un proceso hemorrágico y necrótico agudo que ocurre en dos a cuatro horas después de que se inyecta el antígeno en la piel u otros tejidos de un animal inmunizado. Esta reacción se considera el prototipo de la lesión tisular aguda y localizada mediada por complejos inmunes, y se ha usado para estudiar la secuencia de eventos por los que el depósito de complejos inmunes provoca daño tisular. Al inicio se desarrolla una intensa infiltración de leucocitos polimorfonucleares dentro y alrededor de los vasos sanguíneos. La alteración de la pared vascular causa que los eritrocitos salgan hacia los tejidos. Posteriormente linfocitos, células plasmáticas y monocitos infiltran las lesiones y ocurre proliferación de las células endoteliales. Puede detectarse anticuerpo, antígeno y complemento en las lesiones por medio de microscopía inmunofluorescente [ver figura 5]. Los estudios de esta reacción indican que los componentes del complemento y los neutrófilos son esenciales para la formación de estas lesiones.

Figura 5a Antígeno en la reacción de Arthus	Figura 5b Histología de la reacción de Arthus
---	---

La reacción de Arthus comienza en el tejido cercano a un vaso sanguíneo cuando los complejos inmunes precipitados fijan C1q, activando así al complemento a través de la vía clásica [ver figura 6]. Esta reacción genera la ruptura proteolítica de productos como C3a, C3b y C5a. C3a y C5a desencadenan la liberación por las células cebadas de diversos mediadores solubles como histamina, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia y factor activador de plaquetas. Los mediadores liberados por las células cebadas y las plaquetas actúan en conjunto para aumentar la permeabilidad vascular, lo que permite la entrada de más anticuerpo y complemento al sitio y amplifica la reacción. Algunos de estos mediadores pueden causar también contracción del músculo liso e hipotensión.

Figura 6 Patogenia de la enfermedad por complejos inmunes

C3b, que se forma cuando los complejos inmunes activan complemento, se fija con rapidez a la membrana basal de los vasos. La fijación de los neutrófilos a las estructuras cubiertas por C3b a través del CR1 causa también liberación de gránulos lisosómicos en ausencia de fagocitosis. Por último, C3e, un fragmento derivado de la mayor degradación de C3b, estimula la neutrofilia reactiva al liberar células de la médula ósea.

C5a, así como citocinas como la interleucina-8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa), liberados por las células cebadas, son potentes quimiotácticos para los neutrófilos. Estas células se acumulan en el sitio de reacción, fijan complejos antígeno-anticuerpo a través de sus receptores Fc y fagocitan los complejos. Durante este proceso los neutrófilos liberan un amplio rango de productos que pueden dañar los componentes tisulares. Estos productos incluyen moléculas oxidantes y radicales como el H_2O_2 y los aniones superóxido, péptidos catiónicos que aumentan la permeabilidad capilar, causan contracción del músculo liso y desencadenan mayor liberación de los mediadores de células cebadas, y enzimas que degradan las membranas basales en los riñones y vasos sanguíneos, glucosaminoglicanos y cartílago en las articulaciones, fibras elásticas en los vasos sanguíneos y colágena en muchos tejidos. La liberación de estas hidrolasas puede ser inhibida en parte por agentes que aumentan el monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), como la prostaglandina E1. La lesión tisular causada por el depósito de complejos inmunes también está mediada en parte por exceso de óxido nítrico liberado en forma local (NO), un mediador potente y pleiotrópico secretado por macrófagos, neutrófilos y células endoteliales activados. El FAP induce síntesis de óxido nítrico, una enzima que genera NO.¹³

El modelo tradicional sostiene que la reacción de Arthus inicia cuando los complejos inmunes activan al complemento en los tejidos a través de la vía clásica. Se generan fragmentos quimiotácticos del complemento para atraer neutrófilos y estimular a éstas células y a las células cebadas a liberar diversos productos solubles que causan daño tisular. Un estudio reciente pone en duda la secuencia de los eventos. Los resultados del estudio sugieren que la reacción de Arthus puede iniciarse por la interacción de los complejos inmunes con receptores Fc de las células y ser después amplificada por productos activados del complemento y mediadores celulares.¹⁴ Otros investigadores destacan la contribución de las citocinas quimiotácticas y las moléculas de adhesión en la extravasación y activación de neutrófilos¹⁵ e indican que el antagonista del receptor de la interleucina-1 (IL-1) modula el daño tisular mediado por complejos inmunes.¹⁶ Estas observaciones han originado nuevos enfoques de tratamiento de los síndromes de complejos inmunes en modelos animales [*ver adelante*, Tratamiento].

OTROS EFECTOS DE LOS COMPLEJOS INMUNES

En condiciones fisiológicas los complejos antígeno-anticuerpo tienen funciones inmunorreguladoras importantes. El antígeno es transportado a través de la linfa hacia los centros germinales de los ganglios linfáticos regionales, en donde forma un complejo con anticuerpo y complemento. La retención del antígeno en los centros germinales es necesaria para el desarrollo de células B de memoria. Las interacciones idiotipo-antidiotipo, un tipo especializado de formación de complejo inmune, parecen ser reguladores generales de las respuestas inmunes. Los complejos inmunes pueden inducir también la activación o la tolerancia a inyecciones subsecuentes de antígeno solo, un hecho relevante para la programación de las vacunas.¹⁷

La interacción dependiente de Fc o de complemento de las células con blancos específicos puede ser inhibida por complejos inmunes que compiten por los mismos receptores. Esta inhibición, o bloqueo, parece participar en el escape de las células tumorales y parásitos de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos. En el suero de los pacientes con fibrosis quística existen niveles altos de complejos inmunes que contienen IgG2 y que bloquean los receptores Fc y así inhiben la fagocitosis de *Pseudomonas aeruginosa*. Los complejos inmunes en el suero de estos pacientes pueden activar también células T para destruir células B que producen anticuerpos opsonizantes específicos. Estos dos mecanismos pueden ser responsables de la infección crónica por *Pseudomonas* que se presenta en las vías respiratorias en la fibrosis quística.^{18,19}

Enfermedad por complejos inmunes localizada

Los antígenos que desencadenan la enfermedad por complejos inmunes localizada pueden ser endógenos estructurales, celulares, autoantígenos tisulares secretados, o antígenos exógenos que se concentran en ciertos órganos [ver tabla 1]. Los síntomas clínicos que ocasionan varían de acuerdo con la localización de la reacción por complejo inmune. El complemento puede tener un papel muy importante en la patogenia de algunas enfermedades por complejos inmunes localizadas, como lo ilustran los estudios experimentales sobre miastenia gravis. En este modelo los anticuerpos reaccionan con receptores de acetilcolina, pero la destrucción inflamatoria de las placas motoras terminales no ocurre cuando se evita la activación del complemento.

Tabla 1 Enfermedad localizada por complejos inmunes		
	Antígeno desencadenante	Síndrome clínico
Reacciones a auto-anticuerpos	Membrana basal	Síndrome de Goodpasture
	Colágena	Artritis reumatoide
	Tiroglobulina	Tiroiditis de Hashimoto
	Cadherina en los queratinocitos	Pénfigo vulgar
	Receptores de acetilcolina	Miastenia gravis
Reacciones a antígenos extraños	Refuerzo de toxoide tetánico	Erupción cutánea
	Aspergillus	Neumonitis por hipersensibilidad
	Actinomicetos	Pulmón del granjero
	Excretas de pájaros	Pulmón del cuidador de pájaros
	Vacuna de sarampión con virus muertos	Neumonitis

Por lo general no ocurre una reacción de Arthus cuando se inyecta a una persona un antígeno extraño porque no existe suficiente anticuerpo circulante contra el antígeno. Sin embargo, las concentraciones locales de antígeno en una persona sensibilizada que tiene anticuerpos específicos pueden causar lesión tisular mediada por complejos inmunes [ver tabla 1]. La inflamación que se desarrolla después de una inyección de refuerzo de toxoide tetánico puede ser en parte una reacción de tipo Arthus. Cuando las personas que tienen anticuerpos específicos contra diferentes antígenos micóticos o proteínas animales inhalan estos antígenos, las reacciones tipo Arthus en el pulmón causan neumonitis por hipersensibilidad. Los síntomas consisten en fiebre, tos y disnea, que comienzan cuatro a seis horas después de la exposición al antígeno específico, alcanzan su máximo después de 12 a 24 horas y suelen resolverse en dos a tres días. Las radiografías de los pulmones durante la fase aguda muestran edema

intersticial, en ocasiones, infiltrados en parches. La biopsia pulmonar revela infiltración por granulocitos y linfocitos. En la enfermedad pulmonar crónica por complejos inmunes se observan los cambios típicos del enfisema (infiltración con macrófagos y pérdida de las fibras de elastina y colágena). La enfermedad por complejos inmunes de los pulmones también ocurre en niños que han recibido vacunas por virus muertos que inducen formación de anticuerpos pero no producen inmunidad protectora, como la vacuna del sarampión con virus muertos. Cuando estos niños son expuestos en una etapa posterior a virus vivos los antígenos se combinan con los anticuerpos y producen lesión por complejos inmunes.

Enfermedad sistémica por complejos inmunes

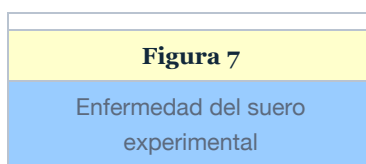
ENFERMEDAD DEL SUERO

La enfermedad del suero fue descrita por primera vez a principios del siglo XX en pacientes que recibieron suero de caballo para el tratamiento de enfermedades infecciosas. La enfermedad del suero es común en pacientes que reciben inmunoglobulina antitímocítica equina como tratamiento para la falla de la médula ósea. También ocurre en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que desarrollan anticuerpos contra suero fetal de ternera después de infusiones de linfocitos singénicos²⁰ y en algunos pacientes tratados con estreptocinasa.²¹

Varios fármacos no proteináceos pueden provocar enfermedad del suero, incluyendo penicilina, oro, penicilamina, sulfonamidas, tiouracilos, hidantoínas, tiacidas, fenilbutazona, ácido aminosalicílico y estreptomina. Estos medicamentos parecen actuar como haptenos que inducen respuestas de anticuerpos cuando se acoplan con proteínas transportadoras. La administración repetida de proteínas extrañas y fármacos de depósito o vida media muy larga, como penicilamina y oro, puede inducir enfermedad del suero crónica.

Típicamente, ocho a 12 días después de la administración de una gran cantidad de suero de especies extrañas el paciente muestra fiebre, malestar, ganglios linfáticos aumentados de tamaño y dolorosos, articulaciones dolorosas e inflamadas, erupciones cutáneas, molestias gastrointestinales y crecimiento del bazo. Los estudios de laboratorio pueden mostrar leucocitosis, proteinuria, menor actividad del complemento sérico y, en ocasiones, eosinofilia. Los síntomas suelen desaparecer después de una semana, momento en el que pueden detectarse anticuerpos contra los antígenos extraños en el suero. El inicio de los síntomas ocurre en forma más temprana después de una segunda inyección de suero. la enfermedad del suero suele ser benigna y autolimitada, sus principales complicaciones son vasculitis, glomerulonefritis, artritis y neuritis. En ocasiones ocurre síndrome de Guillain-Barré. Aunque los signos y síntomas neurológicos pueden durar un tiempo prolongado, la recuperación suele ser completa.

La patogenia de la enfermedad del suero en humanos es semejante a la descrita en modelos animales [ver figura 7].²² La enfermedad clínica coincide con el desarrollo de niveles muy altos de complejos inmunes circulantes y disminuye en forma importante los niveles séricos de C3, C4 y actividad del complemento hemolítico. Pueden detectarse inmunoglobulinas y C3 por microscopía con inmunofluorescencia en las paredes de los vasos cutáneos pequeños en la mayoría de los pacientes con enfermedad del suero aguda. Una banda serpiginosa no habitual de eritema en las palmas y plantas puede ser el primer signo de esta entidad.



NEFRITIS CRONICA POR COMPLEJOS INMUNES

Debido a que los glomérulos renales son especialmente vulnerables a la lesión inmune mediada por complejos, la glomerulonefritis es una característica frecuente de muchas enfermedades por complejos inmunes y con frecuencia ocurre en ausencia de otras manifestaciones clínicas. Los complejos formados en la circulación suelen depositarse en las áreas mesangiales y endoteliales y producir un patrón irregular típico en la inmunofluorescencia ('lumpy-bumpy').

OTRAS ENFERMEDADES POR COMPLEJOS INMUNES

Infecciones

La glomerulonefritis y otras manifestaciones de vasculitis pueden ocurrir en asociación con muchas infecciones bacterianas persistentes (v.gr., endocarditis bacteriana subaguda), infecciones de derivaciones arteriovenosas o gonorrea diseminada, y pueden ocurrir como complicaciones de sífilis, tuberculosis o lepra lepromatosa. La liberación aguda de productos bacterianos durante la infección con estreptococo beta- hemolítico tipo 12 puede causar glomerulonefritis. La enfermedad suele ser autolimitada y el 95 por ciento de los niños afectados se recupera en cuatro a seis semanas.

Algunos episodios temporales de artralgias agudas y erupciones cutáneas que se observan comunmente durante diversas infecciones virales pueden ser causadas por reacciones por complejos inmunes. La hepatitis crónica B o C es una causa común de glomerulonefritis, vasculitis y artritis mediada por complejos inmunes.²³ Los complejos inmunes que contienen VIH causan por lo menos algunas glomerulopatías en personas VIH positivas.²⁴

Por último, ocurre enfermedad por complejos inmunes, en especial glomerulonefritis crónica, en muchas parasitosis crónicas como paludismo, leishmaniasis, tripanosomiasis, esquistosomiasis e infecciones por filaria. En estas infecciones son comunes la estimulación crónica del sistema inmunológico por antígenos parasitarios y la síntesis policlonal de inmunoglobulinas causada por regulación defectuosa del sistema inmunológico.

Enfermedades autoinmunes

El LEG es el paradigma de las enfermedades por complejos inmunes. Produce lesiones en los riñones, vasos sanguíneos, pleura, sistema nervioso central y piel. Existe ADN en los complejos imunes renales y es posible obtener anticuerpos contra ADN de estos complejos. La frecuencia de lesiones por complejos inmunes en el LEG puede explicarse en parte por la reducción marcada en los receptores CR1 sobre los eritrocitos y los macrófagos tisulares, lo que altera el transporte de complejos inmunes al SRE. Un modelo cinético de procesamiento de los complejos inmunes sugiere que la función anormal tanto del complemento como de los receptores Fc provoca enfermedad renal activa en el LEG.²⁵ En estudios de imagen in vivo se han demostrado varias alteraciones en el procesamiento de los complejos inmunes en pacientes con LEG, incluyendo depuración inicial acelerada de los

complejos en el hígado, alteración en la retención de los complejos dentro del hígado y su liberación posterior a la circulación, y menor depuración de los complejos por el bazo.²⁶ Pueden ocurrir alteraciones semejantes en otras enfermedades autoinmunes.

Las propiedades de los complejos inmunes circulantes en sí pueden favorecer también el depósito en el riñón. Los complejos que contienen IgA fijan menos complemento y se unen menos a los eritrocitos que los complejos que contienen IgM o IgG, por lo que se depositan en forma preferente en los riñones.²⁷ La presencia de la subunidad A-B de C1q en los complejos inmunes correlaciona con la ocurrencia de enfermedad renal en el LEG.²⁸ Las histonas pueden mediar el depósito glomerular de complejos ADN-antiADN de tamaño pequeño.²⁹ Algunos sueros de pacientes con esclerosis sistémica contienen complejos inmunes que consisten en IL-6 unida a autoanticuerpos contra la citocina, y el suero de los pacientes con artritis reumatoide juvenil contiene complejos de IL-6 unidos al receptor soluble de IL-6. En ambos casos el complejo retiene la actividad de citocina que puede contribuir a la patogenia de la enfermedad.^{30,31}

Además del depósito de complejos inmunes, otros factores pueden contribuir al daño tisular en el LEG. La observación de que el ADN de cadena simple puede unirse a la membrana basal glomerular normal sugiere que la formación de complejos ADN-anti-ADN en los riñones puede ser un tipo poco habitual de reacción inmune localizada en la que la fijación de ADN a la membrana basal glomerular es seguida de unión de anticuerpos anti-ADN. Esta reacción local puede aumentar el daño causado por el depósito de complejos inmunes preformados en los riñones. La observación de que los anticuerpos anti-ADN de pacientes con LEG con frecuencia se fijan a varios auto-antígenos aparentemente no relacionados ha originado la especulación de que los anticuerpos anti-ADN pueden dañar los órganos en forma directa al unirse a componentes aniónicos no reactivos del tejido. Esta hipótesis es motivo de controversia.³² Estudios en ratones indican que la formación de complejos inmunes en el LEG no es sino una manifestación de la disregulación de una red de interacciones idiotipo-anti-idiotipo entre células B y T autorreactivas. Estos estudios destacan la importancia de los idiotipos de los autoanticuerpos en la patogenia del LEG. Los anticuerpos humanos anti-ADN comparten un número relativamente pequeño de determinantes idiotípicos, que son codificados por genes de la región variable de la cadena pesada (VH) prácticamente no modificados que se conservan en la población humana.³³

El ADN y sus estructuras asociadas no son los únicos antígenos presentes en los complejos inmunes en pacientes con LEG y las enfermedades autoinmunes relacionadas. El análisis sistemático de los complejos inmunes revela una mayor diversidad de la sospechada antes y sugiere que múltiples componentes de los organelos subcelulares o partículas actúan como inmunógenos in vivo. Una proporción significativa de las células B en las personas sanas producen en forma espontánea autoanticuerpos contra varias proteínas estructurales y funcionales esenciales, como proteínas de calor de choque, enzimas, tubulina, actina y colágena. Estos llamados autoantígenos pertenecen a familias de proteínas que se conservan en gran parte durante la evolución y se presentan en un rango muy amplio de organismos infecciosos. Muchos de los antígenos principales que son reconocidos en varias enfermedades infecciosas portan los mismos epítopes antigénicos contra los que reaccionan los anticuerpos humanos. Por lo tanto, las bacterias y los virus pueden iniciar algunas formas de enfermedad autoinmune y por complejos inmunes al estimular la producción de anticuerpos contra los antígenos compartidos por el agente infeccioso y el huésped humano, un proceso denominado mimetismo molecular.³⁴

El análisis de los complejos inmunes aislados del líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide ha revelado reacción cruzada entre un antígeno de la cápside del virus Epstein-Barr y el fragmento Fc de la IgG humana.³⁵ Se

han encontrado otras semejanzas antigénicas en los pacientes con LEG. Alrededor del 50 por ciento de los pacientes con LEG producen anticuerpos de IgG contra una proteína de 70 kd que se asocia con la ribonucleoproteína nuclear pequeña U1; esta proteína tiene una secuencia homóloga con p30ag, una proteína que se encuentra en los retrovirus de tipo C.³⁶ Los pacientes con LEG y artritis reumatoide producen también anticuerpos contra las proteínas de calor de choque, que se encuentran en muchos organismos infecciosos;³⁷ esta dato ha originado la especulación de que algunas enfermedades autoinmunes y por complejos de etiología desconocida puedan ser causadas por bacterias de crecimiento muy lento.³⁸

La mayoría de los autoanticuerpos naturales son producidos por el subtipo de células B CD5⁺, que están controladas en forma muy estrecha por redes de células T reguladoras. Las células CD5⁺ constituyen solo una pequeña fracción de las células B en las personas normales, pero su número aumenta mucho en pacientes con artritis reumatoide, LEG y otras enfermedades relacionadas.

Enfermedad malignas

Se han encontrado complejos inmunes que contienen antígenos tumorales en pacientes con diversos tumores sólidos, con leucemia linfocítica aguda o crónica y con enfermedad de Hodgkin.³⁹ En algunos casos la nefritis precede el diagnóstico clínico del trastorno maligno. Puede observarse edema angioneurótico adquirido como manifestación clínica poco habitual de la enfermedad por complejos inmunes en los pacientes con enfermedades malignas de las células B en pacientes que desarrollan anticuerpos anti-idiotipo contra el idiotipo monoclonal de las células B neoplásicas. El complejo particulado resultante activa complemento y disminuye los niveles de C1, C2, C4 e inhibidor de esterasa de C1. El tratamiento del proceso linfoproliferativo causa remisión de los episodios de angioedema.

Enfermedades gastrointestinales

La enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la cirrosis hepática, la cirrosis biliar primaria y la enfermedad celiaca pueden asociarse con lesión tisular por complejos inmunes. La menor perfusión del hígado disminuye la interacción entre los eritrocitos que tienen complejos inmunes adheridos y los fagocitos del SRE, disminuyendo su depuración fisiológica. Puede ocurrir menor depuración en pacientes con cirrosis hepática después de procedimientos quirúrgicos que desvían la sangre del hígado y durante el colapso vascular. El hígado transporta también complejos antígeno-anticuerpo de IgA de la circulación hacia la bilis. La falla de esta vía puede causar depósito de complejos de IgA en los tejidos.⁴⁰

Glomerulonefritis primaria de etiología desconocida

Aparecen complejos inmunes en las siguientes enfermedades en las que no se conoce el antígeno agresor: glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa, enfermedad por depósitos densos, nefropatía por IgA-IgG y glomerulonefritis focal rápidamente progresiva. Se ha implicado a los autoanticuerpos contra citoplasma de neutrófilo en la patogenia de vasculitis idiopáticas como la granulomatosis de Wegener y la glomerulonefritis de medias lunas. Sin embargo, los estudios de inmunofluorescencia no suelen revelar complejos inmunes en las lesiones de pacientes con estos padecimientos.⁴¹

Deficiencias de las proteínas del complemento

La falla en la depuración de complejos inmunes dependiente del complemento explica la alta incidencia de enfermedad por complejos inmunes en pacientes con deficiencias congénitas de las proteínas de la vía clásica. En ninguno de los pacientes con deficiencia de properdina se ha observado enfermedad por complejos inmunes. Esta diferencia sugiere que la vía clásica es un mecanismo de defensa importante contra la lesión tisular mediada por complejos inmunes.³

Condiciones diversas

Se han observado depósitos de complejos inmunes en pacientes con anemia de células falciformes, nefritis asociada con púrpura de Henoch-Schönlein, dermatitis herpetiforme y crioglobulinemia mixta esencial. Existe una intensa evidencia circunstancial para un papel patogénico de los complejos inmunes en algunas formas de hipersensibilidad, en la vasculitis necrosante (púrpura palpable),¹⁸ y en la neumonía intersticial idiopática. La activación del complemento media también la vasculopatía en la dermatomiositis.⁴²

Detección de complejos inmunes circulantes

Muchos estudios detectan complejos inmunes en el suero. La mayoría de los mismos son indirectos y se basan en una propiedad biológica o inmunoquímica del complejo. Cada ensayo reconoce en forma óptima un tipo específico de complejo inmune; por lo tanto, deben usarse varios métodos si desean detectarse todos los complejos de una muestra determinada. Algunos de los ensayos requieren que se inactive primero el complemento, lo que se hace calentando el suero a 56°C. Sin embargo, el calor puede causar resultados falsos al provocar agregación de inmunoglobulinas o al destruir algunos de los complejos.

La vigilancia estrecha de los niveles de complejos inmunes circulantes debería ayudar a evaluar el tratamiento en diversos padecimientos. Sin embargo, con frecuencia surgen dificultades al correlacionar los resultados de los complejos inmunes con otros indicadores de actividad de la enfermedad: la mayoría de los ensayos para complejos se realizan en muestras de suero, pero por lo menos una porción de los complejos que circulan in vivo se asocian con eritrocitos, y los complejos son liberados de los mismos en cierto grado durante el procesamiento de las muestras de sangre. Sin embargo, la vigilancia con ensayos de complejos inmunes estandarizados en forma cuidadosa son útiles para evaluar los resultados del tratamiento, por ejemplo, en los pacientes con nefritis lúpica. En los pacientes con infección los niveles de complejos inmunes pueden disminuir con el tratamiento exitoso, pero este cambio debe ir paralelo a una reducción en la velocidad de sedimentación globular, que es más fácil y menos costosa de medir. En los pacientes con trastornos malignos los complejos inmunes elevados pueden indicar recurrencia o progresión del crecimiento tumoral.

Debe enfatizarse que la detección de complejos inmunes en el suero no necesariamente significa que las manifestaciones clínicas de una determinada enfermedad sean causadas por daño tisular mediado por complejos. Puede requerirse el examen inmunohistoquímico de las muestras de biopsia del órgano afectado para confirmar el papel patogénico de los complejos inmunes, pero incluso este enfoque puede causar resultados equívocos. Por ejemplo, en la vasculitis mediada por complejos inmunes éstos con frecuencia son evanescentes y, por tanto, no pueden detectarse en las muestras de biopsia tomadas más de 24 horas después de la aparición clínica de la lesión.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad por complejos inmunes debe dirigirse a eliminar el antígeno agresor e interrumpir la respuesta inflamatoria. Los enfoques incluyen tratar la infección subyacente o suspender la administración del medicamento sospechoso. Cuando el tamaño y otras propiedades biológicas de los complejos inmunes circulantes se modifican por un tratamiento aparentemente adecuado, las manifestaciones clínicas del daño orgánico mediado por complejos inmunes pueden exacerbarse en forma temporal. Esto ocurre, por ejemplo, cuando se pasa de un exceso de antígeno a una equivalencia antígeno-anticuerpo, lo que causa la formación de complejos inmunes más patogénicos.

Cuando la causa de la formación de los complejos inmunes no puede tratarse en forma directa, puede ser posible prevenir o minimizar el grado de daño tisular administrando fármacos antiinflamatorios, esteroides y agentes citotóxicos. Los protocolos específicos de tratamiento para vasculitis, LEG y nefropatía membranosa se analizan en otros capítulos. Con excepción de los antihistamínicos, los agentes que inhiben mediadores específicos de la inflamación tisular mediada por complejos inmunes no están disponibles para uso clínico o no han sido evaluados aún en forma suficiente.

Los complejos inmunes circulantes pueden ser eliminados del suero por plasmaféresis o filtrando el plasma a través de una columna inmunoabsorbente (una resina que contiene anticuerpos contra complejos inmunes). Sin embargo, un estudio controlado ha indicado que la plasmaféresis no ofrece ventajas terapéuticas sobre el tratamiento convencional de los pacientes con nefritis lúpica severa.⁴³ Del mismo modo, un estudio controlado sobre el uso de intercambio plasmático o leucoféresis indica que estos costosos procedimientos no son más eficaces que la aféresis ficticia para el tratamiento de la poli o dermatomiositis.⁴⁴ Incluso, las transfusiones de intercambio de eritrocitos pueden no ser eficaces para eliminar los complejos libres en exceso ya que los eritrocitos transfundidos pierden con rapidez sus receptores CR1 en el paciente receptor.³

Algunas propiedades de los complejos inmunes y los procesos fisiológicos que los eliminan de la circulación pueden ser aprovechados con fines terapéuticos. Por ejemplo, la administración de gama globulina intravenosa a pacientes con trombocitopenia mediada por anticuerpos o anemia hemolítica se basa en parte en esta justificación. Al parecer los agregados de anticuerpo de la infusión de gamaglobulina compiten con los eritrocitos o plaquetas cubiertos con anticuerpo por los sitios receptores Fc en los fagocitos del SRE, esta competencia reduce la lisis de los eritrocitos o plaquetas. La gamaglobulina intravenosa modula también el daño inmune mediado por complemento.⁴⁵

La mayor preocupación sobre el papel de las interleucinas y las moléculas de adhesión celular en los procesos inflamatorios ha propiciado la evaluación de tratamientos novedosos de la lesión tisular mediada por complejos inmunes en modelos animales. Los resultados iniciales son promisorios. Por ejemplo, las citocinas IL-4 e IL-10 protegen a las ratas de la lesión pulmonar inducida por complejos inmunes, lo mismo que los anticuerpos contra selectinas e integrinas que participan en la extravasación de neutrófilos y monocitos.⁴⁶⁻⁴⁸ La síntesis de NO puede ser inhibida por el análogo de L-arginina, N^G-monometil-L-arginina, un agente que protege contra la lesión vascular experimental mediada por complejos inmunes.⁴⁶ El hallazgo de que las cefalosporinas neutras inhiben la elastasa de leucocitos humanos sugiere que la administración de estos medicamentos relativamente no tóxicos puede beneficiar a los pacientes con enfermedad por complejos inmunes en los que la destrucción de la matriz extracelular de los tejidos es la característica dominante.^{49,50}

Un dato interesante es que la mayoría de los pacientes tratados con metildopa que desarrollan autoanticuerpos de IgG contra los eritrocitos no sufren de anemia hemolítica. La investigación de esta aparente discrepancia sugiere que la metildopa inhibe las funciones Fc-dependientes del SRE.⁵¹ Este dato justifica la investigación sobre el uso de metildopa para tratar los casos de citopenia causados por pérdida excesiva de los eritrocitos cubiertos por anticuerpos.

Reconocimientos

Figuras 1 y 3 a 6 Dana Burns-Pfizer.

Figura 2 George Kelvin.

Figura 7 Al Miller.

Bibliografía

1. Mannik M: Physiochemical and functional relationships of immune complexes. J Invest Dermatol 74:333, 1980
2. Schifferli JA, Ng YC, Peters DK: The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes. N Engl J Med 315:488, 1986 [PMID 2942776]
3. Van den Berg TK, Yoshida K, Dijkstra CD: Mechanism of immune complex trapping by follicular dendritic cells. Curr Top Microbiol Immunol 201:49, 1995 [PMID 7587352]
4. Davies KA, Erlendsson K, Beynon HL, et al: Splenic uptake of immune complexes in man is complement-dependent. J Immunol 151:3866, 1993 [PMID 8376807]
5. Nielsen CH, Matthiesen SH, Lyng I, et al: The role of complement receptor type 1 (CR1, CD35) in determining the cellular distribution of opsonized immune complexes between whole blood cells: kinetic analysis of the buffering capacity of erythrocytes. Immunology 90:129, 1997 [PMID 9038723]
6. Leslie RGQ: Critical events in the irreversible uptake of soluble immune complexes by macrophages. Immunol Lett 11:153, 1985
7. Wener MH, Mannik M: Mechanisms of immune deposit formation in renal glomeruli. Springer Semin Immunopathol 9:219, 1986 [PMID 3544280]
8. Van den Dobbela ME, van der Woude FJ, Schroeijers WEM, et al: Both IgG- and C1q-receptors play a role in the enhanced binding of IgG complexes to human mesangial cells. J Am Soc Nephrol 7:573, 1996 [PMID 8724891]

9. Wilson JG, Wong WW, Schur PH, et al: Mode of inheritance of decreased C3b receptors on erythrocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 307:981, 1982
10. Witte T, Dumoulin F-L, Gessner JE, et al: Defect of a complement receptor 3 epitope in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 92:1181, 1993 [PMID 7690773]
11. Frank MM, Lawley TJ, Hamburger MI, et al: Immunoglobulin G Fc receptor-mediated clearance in autoimmune diseases. NIH Conference. *Ann Intern Med* 98:206, 1983
12. Ruiz P, Gomez F, Schreiber AD: Impaired function of macrophage Fc-g receptors in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 322:717, 1990 [PMID 2308600]
13. Steil AA, Garcia Rodriguez MC, Alonso A, et al: Platelet-activating factor: the effector of protein-rich plasma extravasation and nitric oxide synthase induction in rat immune complex peritonitis. *Br J Pharmacol* 114:895, 1995 [PMID 7539698]
14. Sylvestre DL, Ravetch JV: Fc receptors initiate the Arthus reaction: redefining the inflammatory cascade. *Science* 265:1095, 1994 [PMID 8066448]
15. Mulligan MS, Wilson GP, Todd RF, et al: Role of α_1 , α_2 integrins and ICAM-1 in lung injury after deposition of IgG and IgA immune complexes. *J Immunol* 150:2407, 1993 [PMID 7680691]
16. Shanley TP, Peters JL, Jones ML, et al: Regulatory effects of endogenous interleukin-1 receptor antagonist protein in immunoglobulin G immune complex-mediated lung injury. *J Clin Invest* 97:963, 1996 [PMID 8613550]
17. Heyman B: The immune complex: possible ways of regulating the antibody response. *Immunol Today* 11:310, 1990
18. Hornick DB, Fick RB Jr: The immunoglobulin G subclass composition of immune complexes in cystic fibrosis: implications for the pathogenesis of the *Pseudomonas* lung lesion. *J Clin Invest* 86:1285, 1990 [PMID 2120286]
19. Pier GB, Takeda S, Grout M, et al: Immune complexes from immunized mice and infected cystic fibrosis patients mediate murine and human T cell killing of hybridomas producing protective, opsonizing antibody to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Invest* 91:1079, 1993
20. Selvaggi TA, Walker RE, Fleisher TA: Development of antibodies to fetal calf serum with Arthus-like reactions in human immunodeficiency virus-infected patients given syngeneic lymphocyte infusions. *Blood* 89:776, 1997 [PMID 9028307]
21. Creamer JD, McGrath JA, Webb-Peploe M, et al: Serum sickness-like illness following streptokinase therapy: a case report. *Clin Exp Dermatol* 20:468, 1995 [PMID 8857338]
22. Lawley TJ, Bielory L, Gascon P, et al: A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness. *N Engl J Med* 311:1407, 1984 [PMID 6387492]
23. Nityanand S, Holm G, Lefvert AK: Immune complex mediated vasculitis in hepatitis B and C infections and the effect of antiviral therapy. *Clin Immunol Immunopathol* 82:250, 1997

24. Bourgoignie JJ, Pardo V: HIV-associated nephropathies. *N Engl J Med* 327:729, 1992 [PMID 1495528]
25. Meryhew NL, Kimberly RP, Messner RP, et al: Mononuclear phagocyte system in SLE: II. A kinetic model of immune complex handling in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 137:97, 1986
26. Davies KA, Peters AM, Beynon HLC, et al: Immune complex processing in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 90:2075, 1992 [PMID 1430231]
27. Waxman FJ, Hebert LA, Cosio FG, et al: Differential binding of immunoglobulin A and immunoglobulin G1 immune complexes to primate erythrocytes in vivo: immunoglobulin A immune complexes bind less well to erythrocytes and are preferentially deposited in glomeruli. *J Clin Invest* 77:82, 1986 [PMID 3944261]
28. Greisman SG, Redecha PB, Kimberly RP, et al: Differences among immune complexes: association of C1q in SLE immune complexes with renal disease. *J Immunol* 138:739, 1987 [PMID 3492531]
29. Morioka T, Woitas R, Fujigaki Y, et al: Histone mediates glomerular deposition of small size DNA anti-DNA complex. *Kidney Int* 45:991, 1994
30. Suzuki H, Takemura H, Yoshizaki K, et al: IL-6-anti-IL-6 autoantibody complexes with IL-6 activity in sera from some patients with systemic sclerosis. *J Immunol* 152:935, 1994 [PMID 8283060]
31. De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, et al: Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 93:2114, 1993
32. Brinkman K, Termaat R, Berden JH, et al: Anti-DNA antibodies and lupus nephritis: the complexity of crossreactivity. *Immunol Today* 11:232, 1990 [PMID 2143657]
33. Dersimonian H, Schwartz RS, Barrett KJ, et al: Relationship of human variable region heavy chain germ-line genes to genes encoding anti-DNA autoantibodies. *J Immunol* 139:2496, 1987
34. Barnett LA, Fujinami RS: Molecular mimicry: a mechanism for autoimmune injury. *FASEB J* 6:840, 1992 [PMID 1740233]
35. Inman RD, Chiu B, Hamilton NC: Analysis of immune complexes in rheumatoid arthritis for Epstein-Barr virus antigens reveals cross-reactivity of viral capsid antigen and human IgG. *J Immunol* 138:407, 1987 [PMID 3025298]
36. Query CC, Keene JD: A human autoimmune protein associated with U1 RNA contains a region of homology that is cross-reactive with retroviral p30gag antigen. *Cell* 51:211, 1987 [PMID 2959371]
37. Minota S, Koyasu S, Yahara I, et al: Autoantibodies to the heat-shock protein hsp90 in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 81:106, 1988 [PMID 3335628]
38. Rook GAW, Stanford JL: Slow bacterial infection or autoimmunity? *Immunol Today* 13:160, 1992

39. Bartoloni C, Guidi L, Pili R, et al: Assay, isolation and characterization of circulating immune complexes from serum of gastrointestinal cancer, stage III and IV melanoma and chronic inflammatory bowel disease patients. *Oncology* 50:27, 1993 [PMID 8421596]
40. Waxman FJ, Hebert LA, Cosio FG, et al: Differential binding of immunoglobulin A and immunoglobulin G1 immune complexes to primate erythrocytes in vivo. *J Clin Invest* 77:82, 1985
41. Williams DG: Pathogenesis of idiopathic IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 7:303, 1993
42. Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW: Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 314:329, 1986 [PMID 3945256]
43. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al: A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 326:1373, 1992
44. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al: Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 326:1380, 1992 [PMID 1472183]
45. Basta M: Modulation of complement-mediated immune damage by intravenous immune globulin. *Clin Exp Immunol* 104(suppl 1):21, 1996
46. Mulligan MS, Warren JS, Smith CW, et al: Lung injury after deposition of IgA immune complexes: requirement for CD18 and L-arginine. *J Immunol* 148:3086, 1992
47. Mulligan MS, Jones ML, Vaporciyan AA, et al: Protective effects of IL-4 and IL-10 against immune complex-induced lung injury. *J Immunol* 151:5666, 1993 [PMID 7901280]
48. Mulligan MS, Polley MJ, Bayer RJ, et al: Neutrophil-dependent acute lung injury: requirement for P-selectin (GMP-140). *J Clin Invest* 90:1600, 1992 [PMID 1383277]
49. Doherty JB, Ashe BM, Argenbright LW, et al: Cephalosporin antibiotics can be modified to inhibit leukocyte elastase. *Nature* 322:192, 1986 [PMID 3636599]
50. Fletcher DS, Osinga DG, Keenan K, et al: An inhibitor of leukocyte elastase prevents immune complex-mediated hemorrhage in the rat lung. *J Pharmacol Exp Ther* 274:548, 1995
51. Kelton JG: Impaired reticuloendothelial function in patients treated with methyl dopa. *N Engl J Med* 313:595, 1985

Figuras

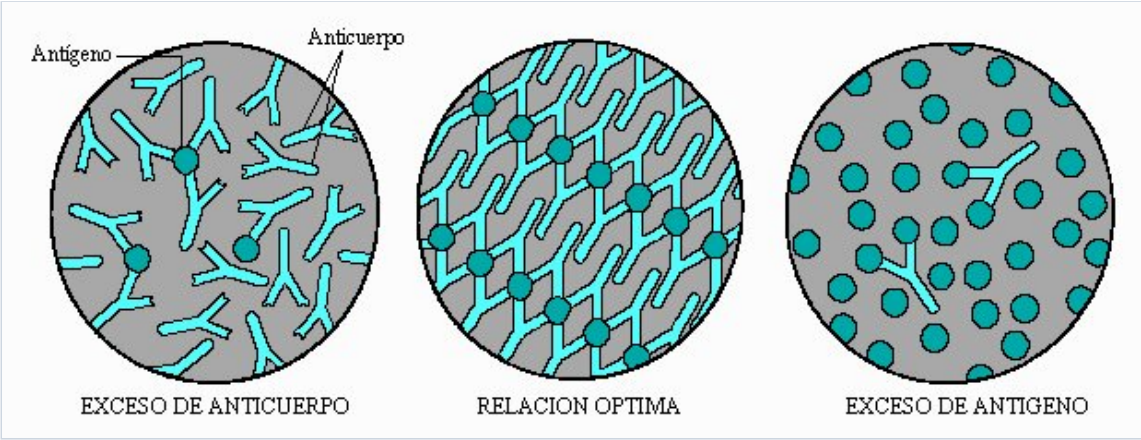


Figura 1 Relación entre antígeno y anticuerpo La relación óptima entre el antígeno y el anticuerpo (b) origina un precipitado insoluble en la prueba clásica de precipitación. El exceso extremo de anticuerpo (a) o de antígeno (c) causa la formación de un complejo soluble que puede detectarse en el sobrenadante después de centrifugación.

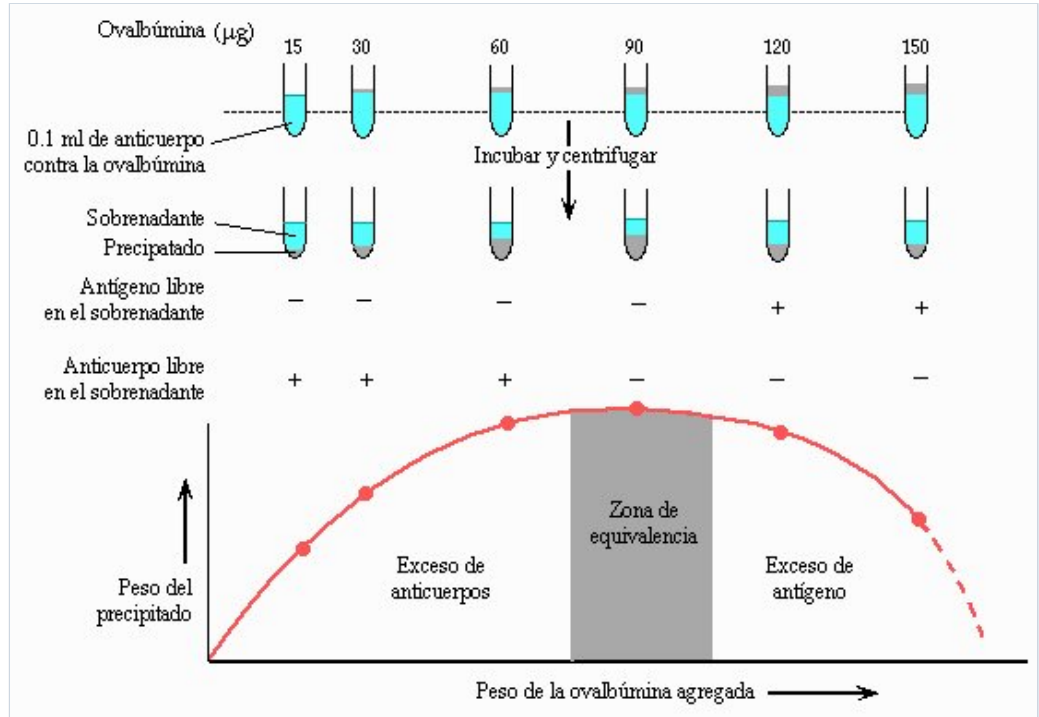


Figura 2 Reacción de precipitación antígeno-anticuerpo En la reacción clásica de precipitación se introducen diversas cantidades de antígeno (ovalbúmina) en tubos de ensayo que contienen una cantidad fija de anticuerpo (0.1 ml de anticuerpo contra ovalbúmina). Los tubos de ensayo se incuban y centrifugan para eliminar el precipitado de antígeno-anticuerpo. El análisis del sobrenadante revelará una de tres posibilidades: (1) anticuerpo libre presente en el líquido, esto es, exceso de anticuerpo, (2) ausencia de antígeno o anticuerpo, esto es, un punto de equivalencia (ambos se consumen por completo al formar el precipitado) o (3) antígeno libre presente en el líquido, esto es, exceso de antígeno. Puede construirse también una gráfica para comparar el peso del antígeno introducido con el peso del precipitado formado.

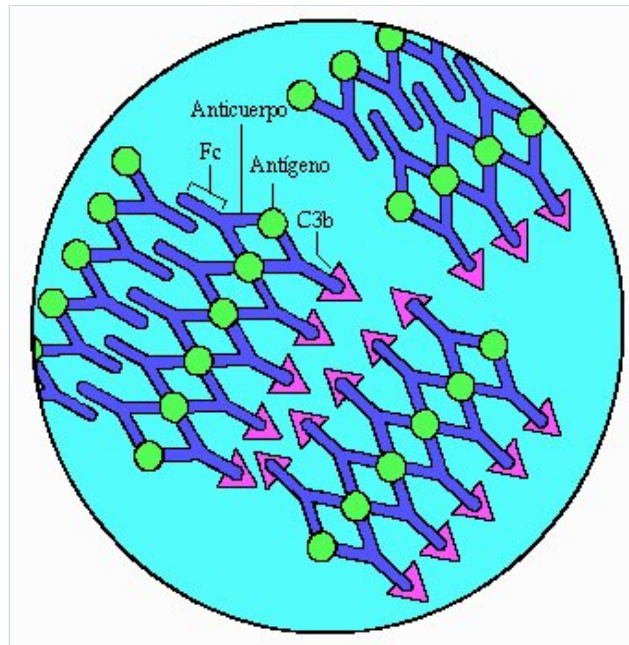


Figura 3 Red de complejos inmunes La red de complejos inmunes puede alterarse por la presencia del componente C3b del complemento, que debilita las fuerzas entre las porciones Fc de las moléculas de anticuerpo. Esta interrupción solubiliza la red y facilita la depuración de complejos inmunes de la circulación.

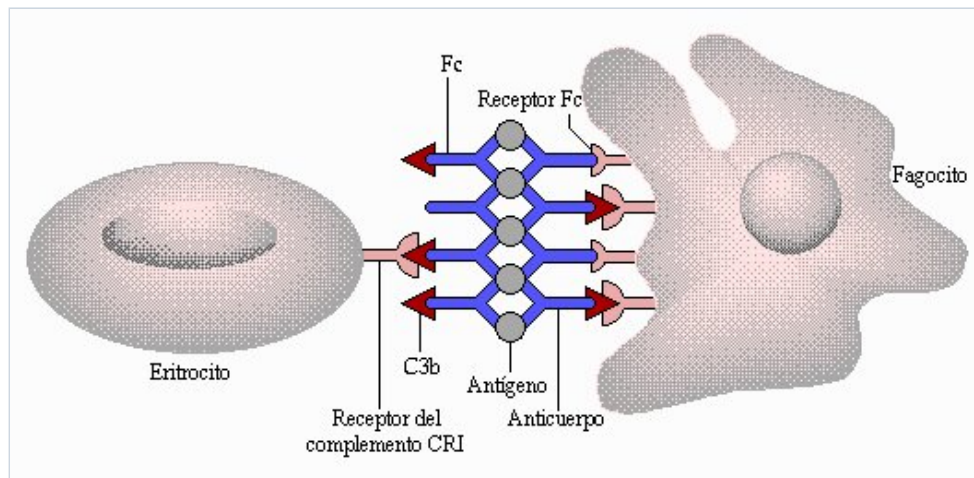


Figura 4 Depuración de complejos inmunes Los receptores tienen un papel muy importante en la depuración de los complejos inmunes de la circulación. Los receptores del complemento CR1 en los eritrocitos se unen a las moléculas C3b en los complejos inmunes opsonizados y los transportan hacia los fagocitos del sistema retículo endotelial en el hígado y el bazo (izquierda). Los fagocitos eliminan los complejos de los eritrocitos; este proceso es mediado por los receptores CR1 y Fc en la superficie del fagocito (derecha). Los complejos inmunes son catabolizados.



Figura 5a Antígeno en la reacción de Arthus Micrografía fluorescente que revela el antígeno en el sitio de una reacción de Arthus.

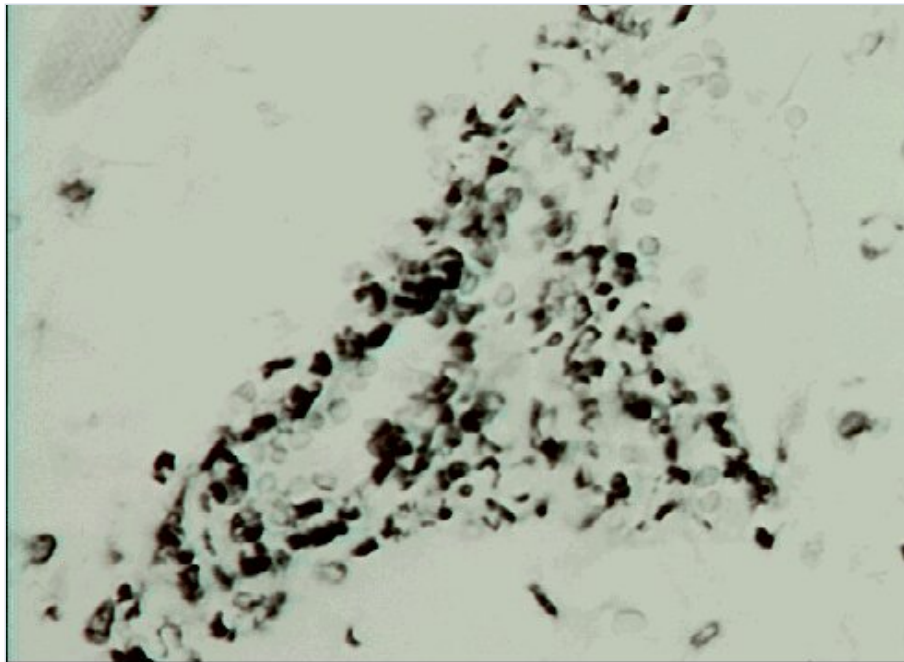


Figura 5b Histología de la reacción de Arthus La característica histológica más importante de una reacción de Arthus es la infiltración de neutrófilos alrededor de los vasos sanguíneos en el área de inyección del antígeno.

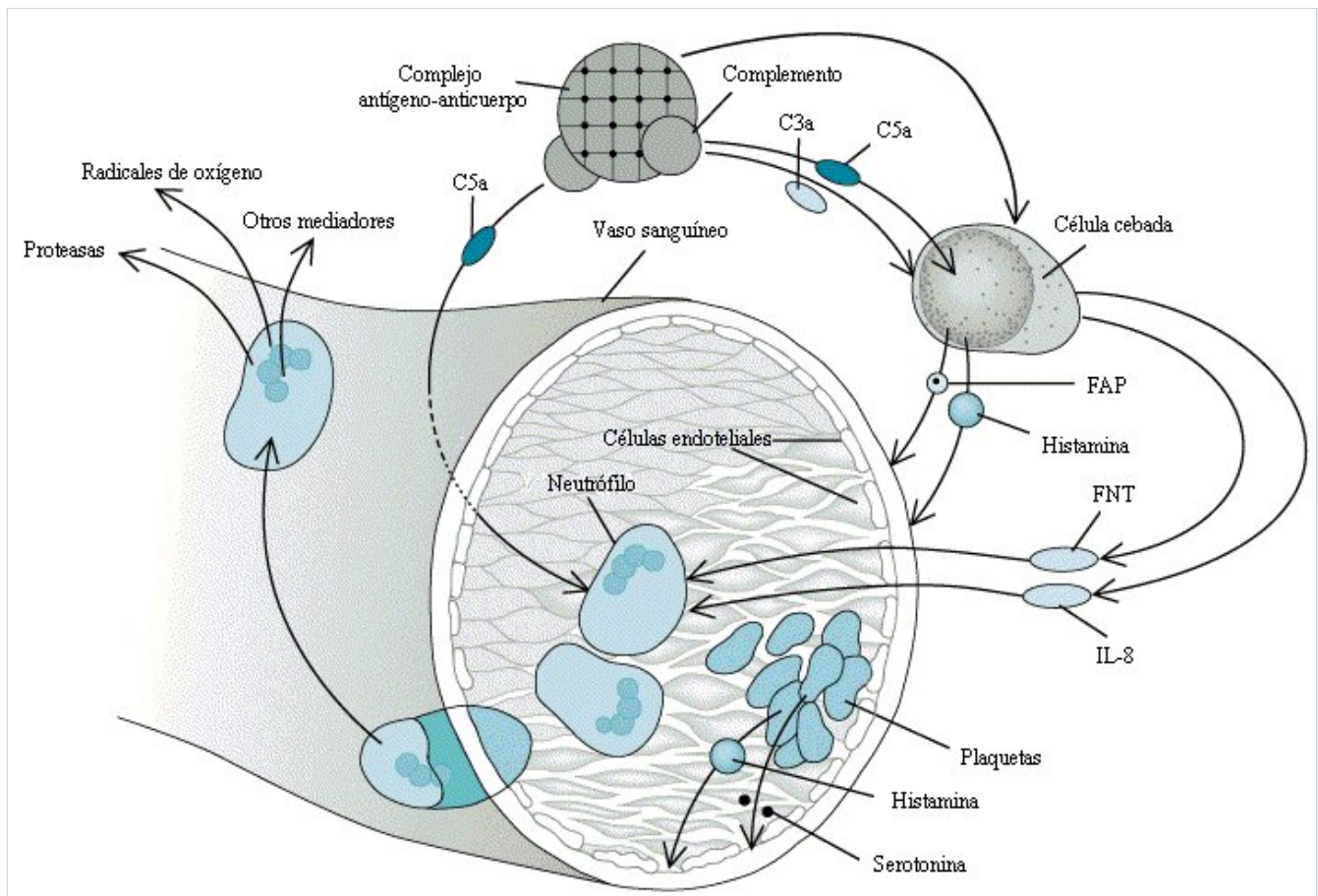


Figura 6 Patogenia de la enfermedad por complejos inmunes El depósito de complejos inmunes en el tejido o cerca de un vaso sanguíneo inicia la patogenia de la enfermedad por complejos inmunes. Los componentes del complemento se unen a los complejos inmunes y activan la vía clásica del complemento. C5a atrae neutrófilos al sitio y, junto con C3a, desencadena la liberación de histamina y factor activador de plaquetas (FAP) de las células cebadas cercanas. El FAP causa que las plaquetas, que pueden estar circulando o acumularse cerca del endotelio lesionado en el vaso sanguíneo, liberen histamina y serotonina. Los complejos inmunes actúan también sobre las células cebadas, que liberan factor de necrosis tumoral (FNT) e interleucina-8 (IL-8). El FNT y la IL-8 atraen neutrófilos. Las aminas vasoactivas (histamina y serotonina) aumentan la permeabilidad vascular, lo que permite mayor infiltración de neutrófilos, anticuerpos y complemento. Los neutrófilos liberan varios mediadores que aumentan el proceso inflamatorio. Ya sea que los complejos inmunes se formen en la circulación, en la pared del vaso sanguíneo o en el tejido extravascular, las consecuencias de su depósito son similares: los vasos sanguíneos se dañan y ocurre hemorragia y necrosis.

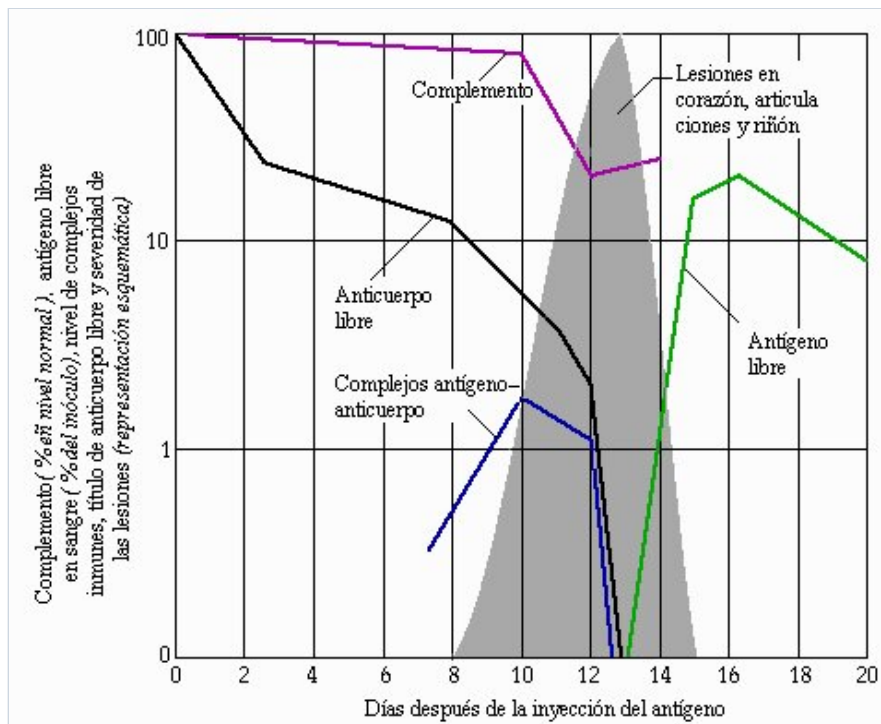


Figura 7 Enfermedad del suero experimental La inyección de suero bovino marcado con yodo-131 a conejos produce enfermedad del suero experimental. Aparecen manifestaciones cardíacas, articulares y renales típicas (representadas en forma esquemática por la región gris) alrededor de ocho días después de la administración. La formación de complejos antígeno-anticuerpo comienza antes de que se detecten las lesiones inflamatorias. Este proceso consume en forma gradual todo el antígeno libre y disminuye la concentración de complemento. Una vez que ha cesado la formación de complejos, aparece anticuerpo libre en el suero y las lesiones inflamatorias ceden.

XI MORDEDURAS Y PICADURAS

DR. PETER F. WELLER

Una variedad de reptiles, insectos y otros organismos pueden causar mordeduras y picaduras a los humanos. El daño subsecuente refleja la magnitud y localización del trauma inflingido, los agentes infecciosos introducidos junto con la mordedura y, para algunos organismos, las toxinas introducidas con la mordedura o picadura. En este capítulo se analiza el manejo de mordeduras inflingidas por animales, incluyendo humanos, y de mordeduras y picaduras venenosas.

Mordeduras por animales y humanos

Las infecciones que complican las mordeduras humanas y animales son causadas por microbios de la piel humana o de la boca de la persona o animal que muerde.¹ Algunos aspectos del tratamiento de las mordeduras, en especial antes de que se manifiesta la infección, siguen sin aclararse. Los pacientes que llegan unas horas después de ser mordidos suelen acudir para su atención inicial o están preocupados por la posibilidad de rabia o tétanos. En estos pacientes no se han desarrollado aún infecciones bacterianas. Aunque no existe consenso sobre el uso rutinario de antibióticos para las lesiones tempranas,² debe iniciarse tratamiento antibiótico oral contra los patógenos bacterianos más probables en las lesiones mayores que abrasiones o laceraciones superficiales, en especial si afectan la mano. Se aconseja una mayor evaluación médica si se desarrollan signos de infección en la herida. Por el contrario, en los pacientes que acuden varios días después de la mordedura, casi siempre se ha desarrollado una infección dentro y originada en el sitio de mordedura. Por lo general está indicado el tratamiento con antibióticos parenterales, de nuevo, basado en los patógenos bacterianos más frecuentes. La tinción de Gram puede no identificar todas las bacterias responsables, pero sí las que requieren cobertura inicial. Los cultivos proporcionan más información para guiar el tratamiento antibiótico subsecuente.

Antes de iniciar el tratamiento local o antibiótico deben obtenerse una tinción de Gram y cultivos para aerobios y anaerobios. Las heridas abiertas deben irrigarse, extrayéndose los cuerpos extraños y eliminando por cirugía el tejido desvitalizado. Está indicado tener precaución especial para las heridas que afectan la mano, y en estos casos debe solicitarse la atención de un cirujano especialista. Se realizarán radiografías cuando exista la posibilidad de fractura ósea, osteomielitis, cuerpos extraños o aire dentro de los espacios articulares.

MORDEDURAS HUMANAS

Con las mordeduras humanas, como con las de otros animales, la posibilidad y tipo de las complicaciones infecciosas depende de la patogenicidad de los microbios orales inoculados, la extensión de la destrucción tisular local, la profundidad y sitios de penetración (v.gr., compartimientos anatómicos dentro de la mano), y el retraso en solicitar atención. Las mordeduras autoinflingidas ocurren sobre todo en las manos o labios. Las mordeduras oclusales por otros pueden localizarse en cualquier sitio, pero principalmente en los dedos de las manos. Ocurren lesiones en el puño cuando éste golpea la boca de otra persona, y con frecuencia afecta las articulaciones

metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. La penetración inicial o extensión subsecuente en el espacio capsular de las articulaciones o en espacios cerrados dentro de la mano puede contribuir a la frecuencia y severidad de las complicaciones que se originan por mordeduras en la mano o en un puño cerrado. Una pequeña herida por punción en el dorso de la mano puede atravesar los planos de las fascias, penetrar en la cápsula articular y dañar la superficie articular de la metacarpofalángica. Cuando el puño se abre la piel lacerada se retrae en dirección proximal y la lesión parecerá afectar solo el dorso de la mano por detrás de la articulación. De hecho, la herida puede extenderse dentro o sobre la articulación, en donde es cubierta por piel y tendón intactos que evitan que la porción más seria de la lesión sea debridada en forma adecuada. La exploración cuidadosa y la limpieza de estas heridas son de gran importancia para evitar mayor pérdida de la función de la mano. Debe administrarse un refuerzo de toxoide tetánico a los pacientes que no lo hayan recibido durante los últimos 10 años.

La microbiología de las mordeduras humanas refleja la flora oral de la boca.³ *Streptococo viridans* es el agente aislado con más frecuencia, y se recupera *Staphylococcus aureus* en el 30 a 40 por ciento de las heridas. Las bacterias anaerobias, que incluyen *Bacteroides*, *Fusobacterium* y peptoestreptococos, son comunes en las mordeduras por humanos.⁴ *Eikenella corrodens* es un patógeno importante en las lesiones por mordedura de puño.⁵

La penicilina suele ser el antibiótico de primera elección. Si se sospecha *S. aureus* debe usarse cualquiera de los siguientes esquemas: (1) amoxicilina y ácido clavulánico o (2) penicilina en combinación con una penicilina resistente a penicilinas (v.gr., oxacilina, nafcilina o metilicina). La resistencia de los anaerobios y de *E. corrodens* a las penicilinas resistentes a penicilinas y a las cefalosporinas de primera generación dictan que estos agentes no deben usarse solos en el tratamiento inicial de las mordeduras humanas. *E. corrodens* también es resistente a clindamicina y metronidazol. La identificación y sensibilidad de las bacterias aisladas de los cultivos de las heridas proporcionan datos útiles para modificar la selección antibiótica.

MORDEDURAS POR PERROS

Las mordeduras por perros son comunes en los Estados Unidos.⁶ La mayoría son provocadas y causadas por la propia mascota del paciente u otro perro conocido, más que por un perro extraviado. Los hombres sufren más mordeduras que las mujeres. Las lesiones ocurren sobre todo en las extremidades, excepto en niños pequeños, en quienes son más comunes en la cara.

La flora bacteriana de los perros incluye *Pasteurella multocida*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Weeksella zoohelcum*, y bacilos gram negativos como *Capnocytophaga canimorsus* (antes DF-2) y EF-4. Otras bacterias incluyen *S. intermedius*, *Streptococcus* y diversos anaerobios.⁷ Las mordeduras por perro reflejan esta flora oral. Los patógenos asociados con más frecuencia a mordeduras de perros incluyen *P. multocida*, estreptococo α-hemolítico, *S. aureus*, y menos, *C. canimorsus*, una bacteria gram negativa de crecimiento lento que se detecta tarde en los cultivos y ha causado fallecimientos después de mordeduras tanto en pacientes asplénicos como en huéspedes normales.⁸

A diferencia de otras mordeduras por mamíferos, las mordeduras por perro rara vez se infectan y pueden suturarse con seguridad. Si las lesiones son menores y no parecen estar infectadas, casi no se requieren antibióticos profilácticos.⁹ Por lo general se emplea penicilina o ampicilina para tratar las mordeduras por perro.

Estos agentes son activos contra *P. multocida*, anaerobios orales y muchos aerobios, pero no cubren contra *S. aureus*, que es común en las infecciones por mordedura de perro. En forma alterna, pueden usarse amoxicilina y ácido clavulánico, que son activos contra estos organismos, incluyendo *S. aureus*. Para el paciente alérgico a la penicilina deben usarse tetraciclinas porque la eritromicina no es eficaz contra muchas cepas de *P. multocida*. La cefuroxima y las fluoroquinolonas también son activas contra *P. multocida*, las cefalosporinas de primera generación no son tan activas contra este patógeno o contra anaerobios orales. Las bacterias gram negativas y *Pseudomona* pueden complicar las mordeduras por perro.

MORDEDURAS POR GATO

Tanto las mordeduras como los rasguños pueden introducir flora felina oral. Tanto en los gatos domésticos como exóticos, el patógeno bacteriano más frecuente es *P. multocida*, pero también son frecuentes estreptococo viridans, los estafilococos coagulasa negativos y los anaerobios.^{4,7} Los dientes de los felinos pueden penetrar hasta las articulaciones, ocasionando artritis séptica, y hasta el periostio, causando osteomielitis. En ocasiones ha ocurrido bacteremia por *C. canimorsus*.¹⁰ Las mordeduras y rasguños pueden transmitir también la enfermedad por rasguño de gato causada por *Bartonella henselae*. En las mordeduras por gato profundas y que son examinadas y debridadas pronto debe administrarse profilaxis antibiótica con ampicilina (0.5 g vía oral cada 6 horas) o penicilina V (500,000 unidades vía oral cada 6 horas) durante varios días. Esta precaución es lógica en vista de la flora microbiana probable y la sensibilidad limitada de *P. multocida* a penicilinas y cefalosporinas. En los pacientes alérgicos a la penicilina pueden administrarse tetraciclinas.

MORDEDURAS POR OTROS ANIMALES

Además de las bacterias comunes presentes en la flora oral de los animales, patógenos específicos pueden transmitirse por mordedura de animales. Las ratas pueden causar infecciones con *Spirillum minus*, en especial en Asia, o con *Streptobacillus moniliformis*, el agente principal de la fiebre por mordedura de rata en los Estados Unidos. Las mordeduras por ratones, ratas o cobayos de laboratorio, así como de ratas, ratones, ardillas y carnívoros que se alimentan de estos roedores pueden transmitir *S. moniliformis*. Tanto *S. minus* como *S. moniliformis* se tratan en forma eficaz con penicilina. Para el paciente alérgico a la penicilina pueden usarse tetraciclinas o estreptomycin. La tularemia puede diseminarse por mordeduras de gato, coyote o ardillas. Las mordeduras de ovejas y caballos pueden causar infecciones con flora mixta, incluyendo *Actinobacillus*.

La rabia se transmite por mordeduras de mapaches, murciélagos, mofetas, perros y gatos en los Estados Unidos, y por otros animales salvajes en otras partes del mundo. Las mordeduras por simios pueden infectarse con diversas bacterias,¹¹ y las mordeduras de monos macacos asiáticos, incluyendo monos rhesus, pueden transmitir *Herpesvirus simiae* (virus B del mono),¹² un virus neurotrópico fatal.

Diversos reptiles, insectos, arácnidos y celenterados pueden producir envenenamiento mórbido o fatal. El manejo de mordeduras de víbora, araña, mordeduras y picaduras de otros artrópodos y celenterados se analiza en este capítulo. Las reacciones anafilácticas a los venenos de himenópteros, incluyendo abejas, avispa y avispones, se analiza en otra sección.

Morderas de víboras venenosas

De las 8,000 personas que son mordidas por víbora en un año en los Estados Unidos, sólo muere cerca de una docena. Existen 20 especies de víboras venenosas en los Estados Unidos, agrupadas en dos familias: los crotálidos y los elápidos (o víboras coralillo). En el primer grupo se incluyen víboras de cascabel, mocasines, cabeza de cobre, cascabeles pigmeas y la especie conocida como masasaugas; este grupo se caracteriza por la presencia de unas depresiones localizadas entre los ojos y fosas nasales, las cuales contienen receptores térmicos que le indican al animal en qué dirección atacar. Este tipo de vipéridos habita en todos los Estados Unidos exceptuando los estados de Maine, Alaska y Hawaii; existen coralillos en el sureste y suroeste de los Estados Unidos. La mayor parte de los casos de envenenamiento ocurren entre abril y octubre. Muchas mordeduras se presentan en pacientes que no intentaron alejarse del reptil, con frecuencia por influencia del alcohol.¹³ Además, la intoxicación por mordeduras de reptiles exóticos representa un peligro para aquellos que mantienen y cuidan a estos animales. No es común que las mordeduras de víboras no venenosas se infecten, y pueden tratarse sin la administración de antibióticos profilácticos.¹⁴

MANIFESTACIONES CLINICAS

Veneno de crotálidos

Alrededor del 20 por ciento de las mordeduras por crotálidos no transmiten veneno; sin embargo, si ocurre envenenamiento, éste causará inflamación y dolor, que en ocasiones es muy severo.

Por lo general se encuentra la marca de los colmillos en el sitio de la mordedura. Poco después de la mordedura puede existir hormigueo peribucal o parestesias acompañadas de un sabor metálico, mentolado o ahulado. Cuando el envenenamiento es de moderado a severo, el edema progresa rápidamente y puede haber linfangitis y linfadenopatía. Pueden desarrollarse debilidad, síncope, diaforesis, náusea, vómito, calosfríos e hipotensión. Las parestesias en cráneo y dedos son más frecuentes con mordeduras de serpiente diamantina del Este y cascabel del Pacífico. La dificultad respiratoria es más común con mordeduras de la Mojave y la diamantina del Este. Son frecuentes las equimosis. Las alteraciones en la hemostasia pueden producir además hemorragia gingival, gastrointestinal y urinaria.

Veneno de coralillos

En ocasiones no se encuentran las marcas de los colmillos. Aunque puede haber dolor en el sitio de la mordedura, por lo general es leve. El edema no es importante y los efectos locales pueden limitarse a parestesias. Las manifestaciones sistémicas pueden aparecer tardíamente, hasta 10 horas después de la mordedura, e incluyen sopor, sialorrea, dificultad en la deglución y fonación, trastornos visuales, dificultad respiratoria, parálisis bulbar, convulsiones y a veces hipotensión.

PRIMEROS AUXILIOS

La mordedura de víbora requiere de respuesta rápida. El paciente debe ser alejado de la posibilidad de otro ataque y mantenido en reposo con la parte afectada inmovilizada en una postura funcional y a la altura del corazón. Debe aplicarse una banda constrictora ancha (no un torniquete) en la zona proximal a la mordedura, con la presión suficiente para impedir únicamente el retorno venoso superficial y linfático, la extremidad debe ser entablillada. La incisión y aspiración sobre la herida suele ser ineficaz. Una vez completadas las maniobras iniciales el enfermo

debe ser conducido lo más rápido posible a un servicio médico.

Si se puede y ello no implica una pérdida innecesaria de tiempo, deberá llevarse a la víbora para su identificación. Debe tenerse cuidado al respecto, ya que incluso una víbora muerta puede ejecutar una mordedura venenosa refleja.

TRATAMIENTO MEDICO

El tratamiento para las mordeduras por víboras venenosas es aún incierto y motivo de controversia. No existen datos de estudios clínicos que comparen en forma directa las modalidades terapéuticas específicas, y no se ha determinado la eficacia de varios enfoques quirúrgicos al manejo de las heridas, ni se ha determinado en estudios comparativos formales. El suero antiviperino es la piedra angular del tratamiento cuando la inoculación ha sido importante. En los Estados Unidos se dispone de dos tipos de suero, realizados por los laboratorios Wyeth-Ayerst: el antiveneno polivalente (*Crotalidoae*) para crotálidos, y el antiveneno para coralillos de la región Este. Además, se está evaluando un antiveneno Fab ovino poliespecífico para crotálidos.¹⁵ No existe suero contra la mordedura de la coralillo del estado de Arizona; sin embargo, la mordedura por este animal casi siempre produce un padecimiento autolimitado.

Los enfoques de tratamiento se basan en parte en la evaluación inicial del paciente y el grado de envenenamiento. Las pruebas iniciales de laboratorio deben incluir una cuenta completa de leucocitos, pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, cuenta de plaquetas y fibrinógeno) y examen general de orina. En los envenenamientos leves los signos y síntomas (dolor, edema, eritema, hemorragia, equímosis y linfangitis) suelen limitarse al área de la lesión y las pruebas de laboratorio son normales. En los envenenamientos moderados los síntomas se extienden más allá de la región, las pruebas de laboratorio son anormales y existen síntomas sistémicos, como diaforesis, calosfríos, náusea, vómito, parestesias periorales o periféricas, cambios en la sensación del gusto, hemorragia, hipotensión o convulsiones. En los envenenamientos severos, que son más comunes en niños que en adultos,¹⁶ existen manifestaciones sistémicas importantes.

La especie de víbora también es importante cuando se evalúa la posibilidad de complicaciones y la necesidad de tratamiento con antídoto. Las mordeduras por víboras cabeza de cobre y mocasín suelen causar pocos síntomas y pueden tratarse sin antídoto.¹⁷⁻¹⁹ Los envenenamientos leves por víboras de cascabel pueden manejarse sin antídoto.¹⁸ Los envenenamientos moderados o severos se tratan con antídoto.

La dosis total del suero antiviperino depende de la gravedad del envenenamiento, la especie de la víbora y el tamaño del paciente. Para las mordeduras por coralillo severas pueden requerirse hasta 20 a 40 frascos de suero. Las dosis adecuadas suelen causar mejoría en los síntomas tanto locales como sistémicos.

Además de la administración del antídoto, la herida debe limpiarse y aplicarse inmunización primaria o refuerzo contra el tétanos. No se requiere profilaxis con antibióticos.²⁰ Debido a que la flora bacteriana de las víboras puede ser diversa, los cultivos y la sensibilidad antibiótica deben guiar el tratamiento cuando se desarrolla una infección. En envenenamientos severos se requiere vigilancia y manejo de sostén en unidades de cuidados intensivos. Está indicada la administración de componentes específicos de la sangre para la coagulopatía. La hipotensión, insuficiencia respiratoria e insuficiencia renal requieren de cuidado crítico adecuado. El enfriamiento local, la debridación extensa y la fasciotomía (excepto cuando está indicada para el tratamiento de un síndrome

compartamental establecido), y la administración de esteroides (por motivos diferentes a los del control de reacciones de hipersensibilidad contra el suero equino antiviperino) pueden ser dañinos para el manejo exitoso de las mordeduras por víbora.²¹ No se requiere fasciotomía y debridación de rutina, por lo general se ha logrado mejor evolución y conservación de la función muscular en animales de experimentación al tratarlos con suero antiviperino sin cirugía extensa.²²

HIPERSENSIBILIDAD Y ANAFILAXIA

Los sueros antiviperinos se preparan a partir de suero de caballo; en consecuencia, no es raro que se produzcan reacciones de hipersensibilidad a las proteínas equinas, incluyendo anafilaxia durante el tratamiento o enfermedad del suero después de éste.²³ La prueba cutánea no es muy útil porque puede dar resultados tanto falsos positivos como falsos negativos, y porque los pacientes que requieren el antídoto deben recibirlo a pesar del resultado de la prueba. Debe contarse con un catéter IV para administrar el suero y otros medicamentos. Por lo general la anafilaxia puede controlarse disminuyendo la velocidad de infusión del antídoto, mediante la administración subcutánea de epinefrina y con tratamiento esteroideo concomitante. Las reacciones anafilácticas graves pueden requerir la administración intravenosa de epinefrina.

Mordeduras de arañas

Diversas especies de arañas pueden morder al humano en los Estados Unidos. Las araña viuda negra y, en el noreste la araña vagabunda (*Tegenaria arestis*)²⁴ tienen importancia médica. Además, el uso de tarántulas como mascotas se ha asociado con daño ocular.^{25,26}

ARAÑA VIUDA NEGRA

La viuda negra del sur (*Lactrodectus mactans*) y las especies relacionadas tienen una distribución muy amplia. Esta araña, encontrada con frecuencia alrededor de las casas, prefiere sitios secos poco iluminados. Aunque tanto el macho como la hembra producen un veneno potente, sólo las hembras tienen colmillos capaces de penetrar la piel humana. Las hembras maduras son de color negro brillante y tienen una marca roja en forma de reloj de arena sobre el abdomen. En otras especies la coloración del cuerpo puede ser gris, café o negra y la marca ventral puede ser naranja o roja, con formas que varían desde un reloj de arena hasta bandas transversas o manchas. Aunque no es de naturaleza agresiva, atacará cuando se le moleste a ella o a su telaraña.

Manifestaciones clínicas

Aunque la mordedura de la viuda negra puede ser tan pequeña como un piquete de aguja, y puede pasar desapercibida, en el 50 a 75 por ciento de los pacientes existe una lesión típica en blanco de tiro, consistente en el sitio de punción central de envenenamiento, un área circundante de color blanco y un anillo eritematoso exterior.^{27,28} Los síntomas suelen aparecer una hora después de la mordedura.²⁷ En casos de envenenamiento leve con la neurotoxina de la *Latrodectus* la única manifestación es dolor en el sitio de la lesión. El envenenamiento moderado causa diaforesis local en el sitio de la mordedura o la extremidad afectada y dolor muscular en la extremidad, que se extiende hacia el abdomen si la lesión está en una extremidad inferior o hacia el tórax si está en una extremidad superior. Un envenenamiento más grave produce dolor muscular generalizado en la espalda, tórax y abdomen, diaforesis lejos del sitio de lesión, taquicardia e hipertensión. El dolor puede ir y venir,

persistiendo de 12 a 48 horas. El dolor y rigidez abdominal pueden simular un abdomen agudo. Entre otros síntomas pueden incluirse fiebre, calosfríos, náusea, vómito, retención urinaria, diaforesis y reflejos hiperactivos. Puede ocurrir insuficiencia respiratoria e incluso la muerte, sobre todo en niños pequeños y en adultos con enfermedades cardíacas o respiratorias.

Tratamiento

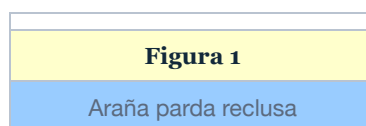
Aunque la administración de gluconato de calcio por vía intravenosa produce alivio del dolor, las experiencias recientes han demostrado ineffectividad de esta modalidad de tratamiento. En lugar de ello, el dolor puede controlarse con opiáceos y benzodiacepinas.²⁷ La administración de suero equino antiveneno alivia el dolor y otros síntomas en alrededor de una hora,²⁷ pero no se conocen con certeza las indicaciones precisas para la administración de este antisuero.²⁸

Muchos pacientes con envenenamientos leves pueden manejarse sin antídoto y, como en el caso de las mordeduras por víbora, el tratamiento con suero antiveneno se asocia con reacciones anafilácticas y enfermedad del suero. Por lo tanto, este tratamiento debe reservarse para las reacciones sistémicas serias y no administrarse solo para el alivio del dolor.

ARAÑA PARDA RECLUSA Y ARAÑA VAGABUNDA

Araña parda reclusa

La araña parda reclusa (*Loxosceles reclusa*) tiene pelo corporal rizado y una banda oscura en forma de violín o pera en el dorso del tórax. Es un arácnido no agresivo que vive en sitios solitarios en exteriores o interiores en el sureste, zona central y occidente en los Estados Unidos [ver figura 1].



Manifestaciones clínicas La mordedura puede producir una sensación leve de hormigueo, pero el sitio exacto de la lesión es difícil de identificar. El veneno, que es básicamente citotóxico, puede provocar reacciones locales y sistémicas. La reacción local suele comenzar 2 a 6 horas después de la mordedura, por lo que no siempre se observa a la araña. Los casos leves, que son frecuentes, se caracterizan por eritema, induración, prurito y dolor en el sitio de la mordedura, puede no desarrollarse necrosis y la lesión se resuelve en varios días.²⁹ En los casos más graves el eritema es seguido del desarrollo de ampollas, rodeadas por un halo de tejido isquémico 12 a 24 horas después de la mordedura.³⁰ La ampolla puede volverse hemorrágica y el eritema circundante violáceo, coloración característica de este tipo de envenenamiento. La lesión necrótica tendrá una coloración azul-violeta, y esta área puede expandirse. Alrededor de 3 a 7 días después de la mordedura se forma una cicatriz. Esta se indura y cae, dejando una úlcera que cicatriza con lentitud durante un periodo de 6 a 8 semanas.³⁰ Las lesiones pueden alcanzar 10 a 15 cm o más.³¹ Estas lesiones sanan con lentitud durante meses.

De 24 a 48 horas después de la mordedura el paciente puede desarrollar reacciones sistémicas como fiebre,

calosfríos, malestar general, debilidad, náusea, vómitos, artralgias y erupción morbiliforme petequial.²⁹ En personas que sufren reacciones severas pueden desencadenarse coagulación intravascular diseminada y hemólisis.³² Se han reportado casos fatales, sobre todo en los niños.

Araña vagabunda

Los envenenamientos por araña vagabunda son un problema creciente en la región del noroeste.²⁴ La araña vagabunda es una araña café grande (con cuerpo de 7 a 14 mm) y marcas grises. Al inicio la mordedura suele ser indolora. En un lapso de 30 minutos puede ocurrir un área pequeña de induración rodeada de una región de eritema que se expande. Ocurren ampollas en 15 a 35 horas. Estas se rompen y un exudado seroso cubre la herida. Después se desarrolla una escara con necrosis subyacente y esfacelamiento final de los tejidos afectados. Las lesiones suelen sanar en 45 días, dejando con frecuencia una cicatriz permanente. La cicatrización puede requerir hasta 3 años si la lesión ocurrió en tejido graso. El síntoma general más común es la cefalea severa, que se presenta de 30 minutos a 10 horas después de la mordedura y puede persistir durante 1 semana. Otros síntomas sistémicos son náusea, debilidad, fatiga, pérdida temporal de la memoria y alteración de la visión. Los síntomas sistémicos serios son raros e incluyen anemia aplásica, vómito incoercible y diarrea secretoria profusa. Estos casos pueden ser fatales.³³

Tratamiento del aracnoidismo necrótico

Se desconoce aún cuál puede ser el tratamiento ideal para las reacciones locales por mordedura de araña parda reclusa y de araña vagabunda. Algunos clínicos recomiendan la extirpación temprana de la piel que contiene el veneno, pero los resultados de este procedimiento no siempre son exitosos. Por lo tanto, parece prudente no debridar sino hasta que la necrosis esté bien delimitada. Aunque se han empleado diversos esquemas de esteroides sistémicos o intralesionales, no existen datos definitivos sobre su eficacia. Se ha usado dapsona, en dosis de 50 mg dos veces al día.³¹ Este tratamiento está dirigido a evitar el daño por neutrófilos infiltrantes, pero puede causar agranulocitosis y metahemoblobinemia y no ha sido eficaz en modelos animales.³⁴ No se sabe si el tratamiento con dapsona es eficaz. Si existe necrosis local extensa puede ser necesario realizar un injerto de piel.

TARANTULA

Las tarántulas son arañas grandes y peludas que se usan cada vez más como mascotas. Su mordedura típicamente causa dolor, eritema y edema local. Pueden ocurrir reacciones sistémicas, incluyendo broncoconstricción, vasodilatación y choque anafiláctico en las víctimas que son alérgicas al veneno de la tarántula.

Cuando se les molesta muchas tarántulas se defienden tallando su abdomen con una pata trasera y liberando así miles de pelos barbados y que causan urticaria hacia el aire. Estos pelos pueden provocar irritación de la piel, así como lesiones oculares serias.²⁵ En un caso reportado en forma reciente un varón de 22 años de edad presentó un episodio de ojo rojo muy doloroso después de manejar a su tarántula. La biomicroscopía con lámpara de hendidura reveló 30 a 40 pelos barbados en la conjuntiva, que penetraban todas las capas de la córnea.²⁶ Estas lesiones pueden ocurrir también al limpiar la caja o terrario en el que se ha mantenido a la tarántula.

Mordeduras y picaduras por otros artrópodos

HORMIGAS ROJAS IMPORTADAS

Se han importado dos clases de hormigas rojas a los Estados Unidos: *Selonopsis invicta* y *S. richteri*; ambas se han diseminado por el sureste de los Estados Unidos, de Carolina del Norte a Texas.³⁵ Al igual que otras especies de hormigas rojas, habitan en montículos flojos de tierra. Cuando se les molesta, las hormigas se enfurecen. Este comportamiento cooperativo y la capacidad de las hormigas para morder en repetidas ocasiones predispone a lesiones múltiples. Cada una de las mordidas produce una reacción evanescente inmediata y ardorosa que cede en horas. Esta reacción es seguida por una pápula característica, que se transforma en 6 a 24 horas en una pústula estéril de 1 a 3 mm de diámetro. Además, pueden desarrollarse lesiones edematosas, dolorosas y pruriginosas en 24 a 48 horas, resultado de reacciones tardías. El sitio puede presentar después necrosis y cicatrización local; es frecuente la infección secundaria, sobre todo por estreptococo. La mejor forma de tratar las lesiones pustulosas es limpiándolas; cuando se desarrolle una infección secundaria, deberán administrarse antibióticos en forma temprana. Pueden desarrollarse lesiones locales y sistémicas de hipersensibilidad en individuos que tienen esa predisposición ante el contacto con el veneno de estas hormigas. En pacientes que presenten anafilaxia y vivan en regiones infestadas deben buscarse mordeduras inadvertidas en los ortejos y pies.³⁵ En esos casos deberá considerarse la posibilidad de desensibilización con extracto total.³⁵ En los pacientes que sufrieron lesiones múltiples pueden desarrollarse reacciones sistémicas.

MORDEDURAS DE TRIATOMAS

Los triatomas, o chinches besuconas, son insectos hemípteros de la familia Reduviidae, comunes en toda la región sureste de los Estados Unidos. Este insecto, cuyo color varía entre negro y café claro, se nutre de la sangre de los vertebrados, casi siempre por la noche. Establece su nido en la proximidad de los vertebrados, por ejemplo, en las hendiduras y fisuras de las paredes de casas y establos. La mordedura es indolora, pero si el insecto es molestado al estar alimentando puede provocar dolor intenso en el sitio de succión. Dependiendo de que el huésped ha sido sensibilizado o no, pueden desarrollarse diversas lesiones en el sitio de la mordedura³⁶: (1) lesiones papulares con un punto central, 2) vesículas pequeñas confluentes, a veces hemorrágicas, con edema y eritema, 3) lesiones urticarianas gigantes y 4) lesiones nodulares a bulosas hemorrágicas de la mano o pie que se desarrollan varios días después de la mordedura. El tratamiento es básicamente sintomático.

Los triatomas son vectores de la tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) y algunas veces han llegado a transmitir dicha enfermedad por protozoarios en los Estados Unidos. Las reacciones alérgicas a *T. protacta*, una especie de triatoma, puede confirmarse por prueba cutánea y la inmunoterapia puede prevenir las reacciones anafilácticas.³⁷

ORUGAS

Varias especies de orugas, incluyendo la oruga de la mariposa nocturna (*Hemileuca maia*), la oruga cerura (*Megalopyge opercularis*) y la oruga con espalda en silla (*Sibine stimulea*), se encuentran en las regiones del sureste de los Estados Unidos durante los meses cálidos, y pueden causar envenenamientos.³⁸ Estas especies de orugas tienen pelos o espinas que penetran en la piel e inyectan el veneno. Los síntomas más comunes son dolor, eritema y edema local. En ocasiones se asocia prurito, formación de vesículas, urticaria y una erupción local. Son reacciones poco frecuentes el dolor que irradia a las extremidades, las parestesias, la náusea y el vómito, y aún menos la hipotensión y las crisis convulsivas.

Los cabellos o espinas pueden quitarse con pinzas o cinta adhesiva de celofán. El tratamiento suele ser sintomático, antihistamínicos para el prurito y la urticaria y analgésicos o gluconato de calcio por vía intravenosa para aliviar el dolor.

ESCORPIONES

Los escorpiones son insectos predadores que por lo general cazan durante la noche. El envenenamiento por las especies comunes de alacrán produce sólo una reacción local, casi siempre benigna. Hay dos especies (*Centruroides sculpturatus* y *C. gertschi*) que se localizan en las zonas desérticas de Arizona, Nuevo México y California, cuyo veneno contiene una neurotoxina. Esta neurotoxina causa dolor intenso seguido de adormecimiento, sopor, prurito perinasal y sialorrea. Pueden desarrollarse trismus, hiperpirexia, oliguria, hemorragia pulmonar y gastrointestinal y convulsiones. En los niños pequeños, en los que los piquetes de alacrán pueden ser muy graves, el tratamiento de elección es el suero antialacrán. Sin embargo, en niños mayores y adultos los efectos adversos frecuentes del tratamiento, que incluyen enfermedad del suero y anafilaxia, pueden ser más graves que las consecuencias del envenenamiento.³⁹ En otras áreas del mundo las complicaciones cardiovasculares, incluyendo el estado de choque y el edema pulmonar, son complicaciones más frecuentes de las picaduras por escorpión, e incluso en niños pequeños puede usarse apoyo intensivo sin emplear antídoto.⁴⁰

GARRAPATAS

Aunque las garrapatas son capaces de transmitir un número de enfermedades infecciosas, como la enfermedad de Lyme, la fiebre recurrente por garrapata, la tularemia, la fiebre manchada de las montañas Rocosas, la ehrlichiosis, la fiebre por garrapata del Colorado y la babesiosis,⁴¹ pueden elaborar también una neurotoxina que causa parálisis.^{42,43} Los síntomas comienzan 2 a 7 días después de que la garrapata comienza a alimentarse. Se presenta debilidad simétrica de las extremidades inferiores que progresa en forma ascendente como una parálisis flácida en un periodo de varias horas a días. No existen alteraciones del sensorio y la función sensorial suele ser normal. Puede presentarse ataxia sin debilidad muscular. Disminuyen la velocidad de conducción y los potenciales de acción compuestos, pero el líquido cefalorraquídeo es normal. El diagnóstico se realiza al encontrar una garrapata fija, por lo general en el cuero cabelludo. La eliminación de la misma suele causar resolución de los síntomas en varias horas o días. Sin esta medida el paciente puede incluso fallecer.

Picaduras por celenterados

Algunos organismos del grupo Celenterados, incluyendo las medusas, el navío de guerra portugués, las anémonas y los corales de fuego contienen nematocistos.^{44,45} Cada uno de los nematocistos contiene un filamento enroscado en cuya punta hay una púa que puede ser lanzada a la piel. La severidad de la picadura dependerá del número de descargas exitosas y de la composición del veneno. Los nematocistos del navío de guerra portugués y de las medusas se localizan en tentáculos que flotan en el agua. El contacto con los tentáculos dentro del agua es la forma más común de exposición a los nematocistos. Después de una tormenta pueden depositarse en las costas nematocistos libres o tentáculos conteniéndolos; los navíos de guerra portugués y las hiedras muertas sobre la playa también pueden eliminar veneno. La popularidad del buceo libre y con tanque ha incrementado la posibilidad de contacto con los nematocistos de celenterados sésiles, tales como las anémonas.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La respuesta clínica dependerá de la naturaleza del veneno y del número de nematocistos relacionados. El síntoma más temprano suele ser dolor, el cual varía desde un hormigueo leve hasta un dolor quemante intenso. El contacto con la medusa o el navío de guerra portugués produce casi siempre erupciones cutáneas eritematosas, elevadas y lineales. La anémona y el coral de fuego producen lesiones más punteadas que lineales. Pueden ocurrir erupciones urticarianas y reacciones anafilácticas sistémicas. También pueden ser prominentes el dolor muscular, la disnea y el vómito. Se presentan erupciones urticarianas y reacciones anafilácticas sistémicas. También puede ocurrir hipotensión severa y muerte, con mayor frecuencia en niños, después de una picadura por la avispa marina australiana mortal, una medusa dividida en cuatro partes que habita las regiones de la India y el Pacífico sur, incluyendo las costas de Australia.⁴⁶

TRATAMIENTO

Los tentáculos de medusa adheridos a la piel deben ser removidos inmediatamente con una mano enguantada o protegida para evitar mayor inoculación del veneno. Los nematocistos en la piel deberán ser inactivados mediante la aplicación de vinagre casero o ácido acético al 5 por ciento. Para inactivar la irritación producida puede usarse la aspersion de bicarbonato de sodio. Debe evitarse frotar el área y aplicar agua fresca no salada o alcohol, ya que ambas situaciones provocan que el nematocisto descargue. El prurito puede aliviarse con antihistamínicos. Si se desarrolla hipotensión o anafilaxia sistémica, deberá administrarse epinefrina. En el caso de la avispa marina australiana, debe utilizarse un suero antiveneno (disponible a través de Commonwealth Serum Laboratories, Victoria, Australia), con las mismas precauciones sobre hipersensibilidad y anafilaxia que las descritas para el suero antiviperino [*ver antes*, Mordeduras por víboras venenosas, Hipersensibilidad y anafilaxia]

Otros envenenamientos marinos

Otros animales marinos pueden causar envenenamientos graves y en ocasiones fatales. La mordedura del pulpo de anillos azules introduce una tetrodotoxina, neurotoxina potente que se encuentra también en el pez soplador. No existe antídoto y está indicado el tratamiento de apoyo, en especial para evitar la insuficiencia respiratoria. Algunas especies de moluscos en cono también contienen toxinas que causan bloqueo neuromuscular y debe administrarse tratamiento de apoyo para prevenir la insuficiencia respiratoria.

Los peces de la familia Scorpaenidae transmiten veneno a través de espinas localizadas en sus aleta dorsal, anal o pélvica. Se desarrolla dolor intenso en el sitio de la picadura. Para las picaduras por pez león y escorpión debe sumergirse el área afectada en agua caliente por 30 a 90 minutos, lo que alivia el dolor, quizá por destruir la toxina termolábil.⁴⁸ La herida debe limpiarse y se proporcionará profilaxis contra el tétanos y otros cuidados de sostén según se requiera. Existe antídoto contra los escorpénidos, pero por lo general solo se requiere para los envenenamientos por pez piedra, que son ubicuos en la región Indo-Pacífico.

Cualquier herida causada en un ambiente marino, incluyendo picaduras, mordeduras, laceraciones y traumatismos más extensos de los tejidos blandos, tiene riesgo de infección, y los microbios comunes son los presentes en el agua de mar. Debe pensarse en *Vibrio* y *Aeromonas*, y estas bacterias pueden causar infecciones graves e incluso fatales de los tejidos blandos y sistémicas, en especial en individuos con hepatopatía o inmunosuprimidos.

Las heridas causadas por animales de agua dulce pueden requerir el uso de quinolonas, como ciprofloxacina, para cubrir *Pseudomonas* y otros microbios ubicuos.⁴⁹ En el caso de picaduras por bagre las cefalosporinas por vía oral han sido eficaces para prevenir las infecciones.⁵⁰

Reconocimientos

Figura 1 Fotografía de B. J. Kaston (Trans. no K13623). Cortesía del Department of Library Services, the American Museum of Natural History, New York.

Bibliografía

1. Goldstein EJC: Bite wounds and infection. Clin Infect Dis 14:633, 1992
2. Kountakis SE, Chamblee SA, Maillard AA, et al: Animal bites to the head and neck. Ear Nose Throat J 77:216, 1998 [PMID 9557412]
3. Bunzli WF, Wright DH, Hoang AT, et al: Current management of human bites. Pharmacotherapy 18:227, 1998 [PMID 9545141]
4. Lewis KT, Stiles M: Management of cat and dog bites. Am Fam Physician 52:479, 1995 [PMID 7625323]
5. Goldstein EJC, Barones SM, Miller TA: *Eikenella corrodens* in hand infections. J Hand Surg 8:563, 1983
6. Weiss HB, Friedman DI, Coben JH: Incidence of dog bite injuries treated in emergency departments. JAMA 279:51, 1998 [PMID 9424044]
7. Citron DM, Gerardo SH, Claros MC, et al: Frequency of isolation of *Porphyromonas* species from infected dog and cat bite wounds in humans and their characterization by biochemical tests and arbitrarily primed-polymerase chain reaction fingerprinting. Clin Infect Dis 23(suppl 1):S78, 1996
8. Pers C, Gahrn-Hansen B, Frederiksen W: *Capnocytophaga canimorsus* septicemia in Denmark, 1982-1995: review of 39 cases. Clin Infect Dis 23:71, 1996 [PMID 8816132]
9. Cummings P: Antibiotics to prevent infection in patients with dog bite wounds: a meta-analysis of randomized trials. Ann Emerg Med 23:535, 1994
10. Lion C, Escande F, Burdin JC: *Capnocytophaga canimorsus* infections in humans: review of the literature and case reports. Eur J Epidemiol 12:521, 1996 [PMID 8905316]

11. Goldstein EJ, Pryor EP III, Citron DM: Simian bites and bacterial infection. Clin Infect Dis 20:1551, 1995 [PMID 7548509]
12. Janda DH, Ringler DH, Hilliard JK, et al: Nonhuman primate bites. J Orthop Res 8:146, 1990 [PMID 2403435]
13. Curry SC, Horning D, Brady P, et al: The legitimacy of rattlesnake bites in central Arizona. Ann Emerg Med 18:658, 1989 [PMID 2729691]
14. Weed HG: Nonvenomous snakebite in Massachusetts: prophylactic antibiotics are unnecessary. Ann Emerg Med 22:220, 1993
15. Dart RC, Seifert SA, Carroll L, et al: Affinity-purified, mixed monospecific crotalid antivenom ovine Fab for the treatment of crotalid venom poisoning. Ann Emerg Med 30:33, 1997 [PMID 9209222]
16. Weber RA, White RR IV: Crotalidae envenomation in children. Ann Plast Surg 31: 141, 1993 [PMID 8215129]
17. Whitley RE: Conservative treatment of copperhead snakebites without antivenin. J Trauma 41:219, 1996
18. Burch JM, Agarwal R, Mattox KL, et al: The treatment of crotalid envenomation without antivenin. J Trauma 28:35, 1988 [PMID 3339661]
19. Lawrence WT, Giannopoulos A, Hansen A: Pit viper bites: rational management in locales in which copperheads and cottonmouths predominate. Ann Plast Surg 36:276, 1996 [PMID 8659952]
20. Kerrigan KR, Mertz BL, Nelson SJ, et al: Antibiotic prophylaxis for pit viper envenomation: prospective, controlled trial. World J Surg 21:369, 1997 [PMID 9143566]
21. Watt CH Jr: Poisonous snakebite treatment in the United States. JAMA 240:654, 1978
22. Stewart RM, Page CP, Schwesinger WH, et al: Antivenin and fasciotomy/debridement in the treatment of the severe rattlesnake bite. Am J Surg 158:543, 1989 [PMID 2589586]
23. Jurkovich GJ, Luterman A, McCullar K, et al: Complications of *Crotalidae* antivenin therapy. J Trauma 28:1032, 1988 [PMID 2899649]
24. Necrotic arachnidism-Pacific Northwest, 1988-1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 45:433, 1996
25. Belyea DA, Tuman DC, Ward TP, et al: The red eye revisited: ophthalmia nodosa due to tarantula hairs. South Med J 91:565, 1998 [PMID 9634120]
26. Waggoner TL, Nishimoto JH, Eng J: Eye injury from tarantula. J Am Optom Assoc 68:188, 1997 [PMID 9109297]
27. Clark RF, Wethern-Kestner S, Vance MV, et al: Clinical presentation and treatment of black widow spider envenomation: a review of 163 cases. Ann Emerg Med 21:782, 1992 [PMID 1351707]

28. Woestman R, Perkin R, Van Stralen D: The black widow: is she deadly to children? *Pediatr Emerg Care* 12:360, 1996
29. Wright SW, Wrenn KD, Murray L, et al: Clinical presentation and outcome of brown recluse spider bite. *Ann Emerg Med* 30:28, 1997 [PMID 9209221]
30. Futrell JM: Loxoscelism. *Am J Med Sci* 304:261, 1992
31. Rees R, Campbell D, Rieger E, et al: The diagnosis and treatment of brown recluse spider bites. *Ann Emerg Med* 16:945, 1987 [PMID 3631681]
32. Williams ST, Khare VK, Johnston GA, et al: Severe intravascular hemolysis associated with brown recluse spider envenomation: a report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 104:463, 1995 [PMID 7572799]
33. Vest DK: Protracted reactions following probable hobo spider (*Tegenaria agrestis*) envenomation (abstr). *American Arachnology* 48:10, 1993
34. Phillips S, Kohn M, Baker D, et al: Therapy of brown spider envenomation: a controlled trial of hyperbaric oxygen, dapsone, and cyproheptadine. *Ann Emerg Med* 25:363, 1995 [PMID 7864478]
35. DeShazo RD, Butcher BT, Banks WA: Reactions to the stings of the imported fire ant. *N Engl J Med* 323:462, 1990 [PMID 2197555]
36. Elston DM: What's eating you? Wheel bug (Reduviidae: *Arilus cristatus*). *Cutis* 61: 189, 1998
37. Rohr AS, Marshall NA, Saxon A: Successful immunotherapy for *Triatoma protracta*- induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 73:369, 1984 [PMID 6366033]
38. Neustater BR, Stollman NH, Manten HD: Sting of the puss caterpillar: an unusual cause of acute abdominal pain. *South Med J* 89:826, 1996 [PMID 8701388]
39. Bond GR: Antivenin administration for *Centruroides* scorpion sting: risks and benefits. *Ann Emerg Med* 21:788, 1992
40. Sofer S, Shahak E, Gueron M: Scorpion envenomation and antivenom therapy. *J Pediatr* 124:973, 1994 [PMID 8201489]
41. Spach DH, Liles WC, Campbell GL, et al: Tick-borne diseases in the United States. *N Engl J Med* 329:936, 1993 [PMID 8361509]
42. Tick paralysis-Washington, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 45:325, 1996
43. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Johnston HM, et al: Clinical and neurophysiological features of tick paralysis. *Brain* 120:1975, 1997 [PMID 9397015]
44. Schwartz S, Meinking T: Venomous marine animals of Florida: morphology, behavior, health hazards. *J Fla Med Assoc* 84:433, 1997 [PMID 9360353]

45. Auerbach PS: Envenomations from jellyfish and related species. J Emerg Nurs 23:555, 1997
46. Fenner PJ, Williamson JA: Worldwide deaths and severe envenomation from jellyfish stings. Med J Aust 165:658, 1996 [PMID 8985452]
47. Fegan D, Andresen D: *Conus geographus* envenomation. Lancet 349:1672, 1997 [PMID 9186394]
48. Garyfallou GT, Madden JF: Lionfish envenomation. Ann Emerg Med 28:456, 1996 [PMID 8839536]
49. Ebrey RJ, Hayek LJHE: Antibiotic prophylaxis after swan bite. Lancet 350:340, 1997 [PMID 9251647]
50. Das SK, Johnson MB, Cohly HH: Catfish stings in Mississippi. South Med J 88: 809, 1995 [PMID 7631204]

Figuras



Figura 1 Araña parda reclusa La araña parda reclusa (con cuerpo de 7 a 12 mm) es un arácnido tímido que se encuentra en sótanos, closets y acúmulos de madera.