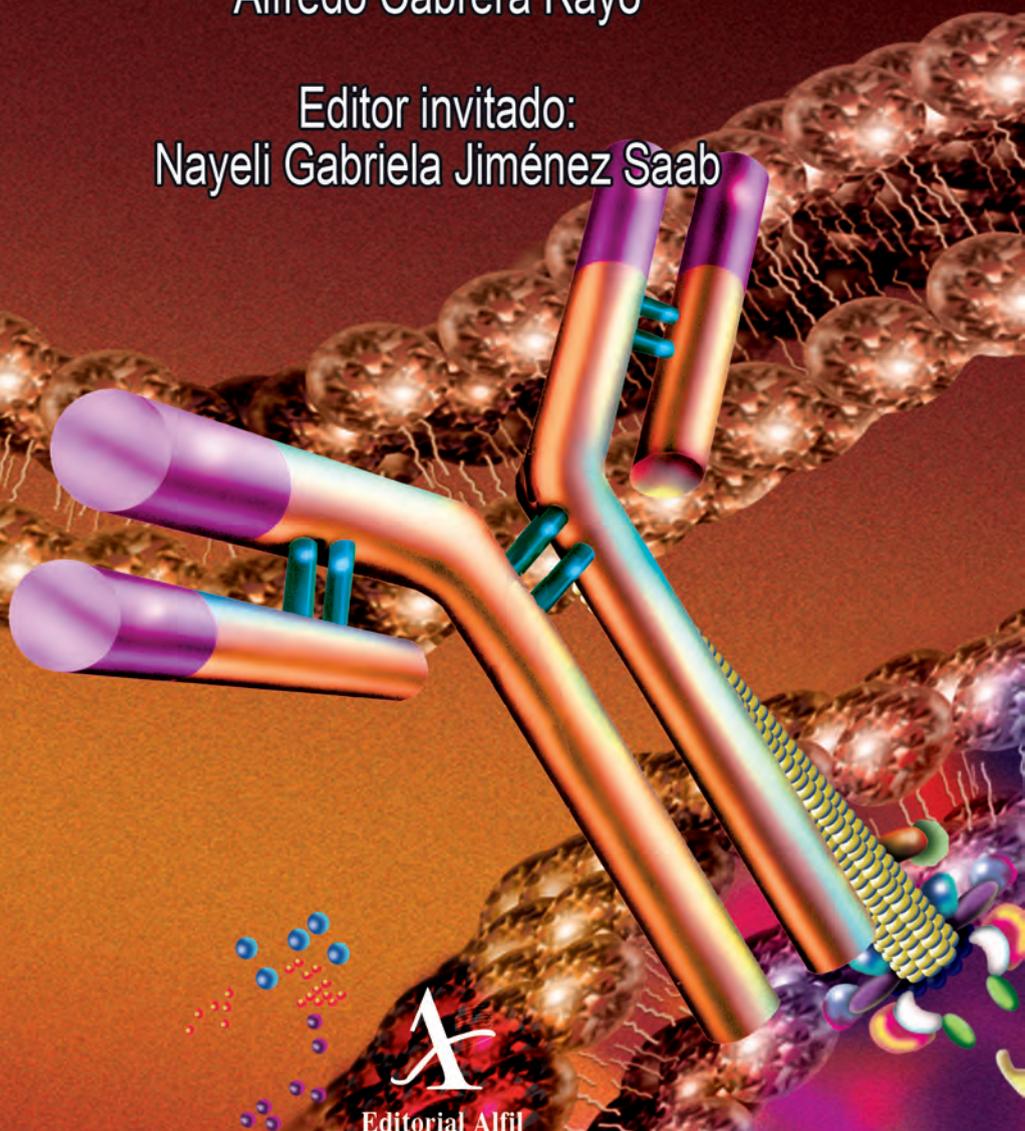


Puesta al día en medicina interna

Temas de inmunología y alergias

Carlos Lenin Pliego Reyes
Alfredo Cabrera Rayo

Editor invitado:
Nayeli Gabriela Jiménez Saab



Editorial Alfíl

**PUESTA AL DÍA EN MEDICINA
INTERNA. TEMAS DE
INMUNOLOGÍA Y ALERGIAS**

Puesta al día en medicina interna. Temas de inmunología y alergias

Carlos Lenin Pliego Reyes

Internista. Subespecialista en Inmunología Clínica y Alergia. Coordinador de Medicina Interna, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE. Profesor titular del Curso de Especialización en Medicina Interna, UNAM.

Alfredo Cabrera Rayo

Internista Intensivista.
Jefe de Urgencias para Adultos, Hospital Regional “1° de Octubre”, ISSSTE.
Miembro del Comité de Exámenes del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

Editor Invitado

Nayeli Gabriela Jiménez Saab

Internista. Subespecialista en Inmunología y Alergia. Adscrita al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco. Miembro titular del Colegio de Medicina Interna de México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Miembro del *Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine*.



**Editorial
Alfil**

Puesta al día en medicina interna. Temas de inmunología y alergias

Todos los derechos reservados por:
© 2011 Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e-mail: alfil@editalfil.com
www.editalfil.com

ISBN 978–607–8045–19–8

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Editor:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión editorial:
Berenice Flores, Irene Paiz

Revisión técnica:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Ilustración:
Alejandro Rentería

Diseño de portada:
Arturo Delgado

Impreso por:
Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.
Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos
03800 México, D. F.
Julio de 2011

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Comité Editorial

René Bourlón Cuéllar

Rodolfo Cano Jiménez

Nayeli Gabriela Jiménez Saab

Guadalupe Laguna Hernández

Inés López Islas

Leticia Rodríguez López

Alberto Francisco Rubio Guerra

Colaboradores

Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Internista. Subespecialista en Reumatología. Investigador Titular D, Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Profesor titular, cátedras de Inmunología y Reumatología, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Sistema Nacional de Investigadores Nivel I, CONACYT.

Capítulos 17, 21

Dr. Juan Manuel Ávalos Gómez

Internista. Subespecialista en Reumatología. Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE. Miembro titular del Colegio de Medicina Interna de México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C.

Capítulos 19, 21

Dra. Lourdes Ávila Castañón

Especialista en Inmunología Clínica y Alergia. Adscrita al Hospital Infantil de México.

Capítulo 10

Dr. Ricardo Bello Carrera

Médico Residente del Curso Universitario de Neumología con sede en el Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 13

Dra. Leticia Boeta Ángeles

Dermatóloga. Servicio de Dermatología, Hospital Juárez de México, OPD. Profesora de Dermatología de Pregrado, UNAM. Miembro de la Academia Mexicana de Dermatología, la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica, la Academia Americana de Dermatología, el Colegio Americano de Cirujanos de MOHS, el Colegio Iberoamericano de Dermatología y la Sociedad Internacional de Dermatología.

Capítulo 6

Dr. Alfredo Cabrera Rayo

Internista Intensivista. Jefe de Urgencias para Adultos, Hospital Regional “1° de Octubre”, ISSSTE. Exsecretario de Actividades Científicas del Colegio de Medicina Interna de México. Miembro del Comité de Exámenes del Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C.

Capítulos 12, 22

Dra. Ma. Dolores Alba Cabrera Ruiz

Neumóloga. Adscrita al Servicio de Neumología, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS. Hospital Ángeles Lindavista.

Capítulo 13

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

Internista. Vicepresidente del Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C. Director de Investigación en Salud de la Coordinación General de los Institutos Nacionales de Salud.

Capítulo 8

Dra. Diana Castillo Martínez

Dermatóloga. Adscrita al Servicio de Dermatología, Hospital Regional de Zona 2A “Troncoso”, IMSS.

Capítulo 21

Dr. Fidel Cerda Téllez

Internista. Subespecialista en Reumatología. Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, y Hospital General Xoco.

Capítulo 15

Dra. Karla Chiapas Gasca

Residente de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulos 16, 18

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro

Especialista en Inmunología Clínica y Alergia. Adscrita al Hospital Infantil de México.

Capítulo 10

Dr. Juan Carlos Delgadillo Barrera

Internista; subespecialista en Inmunología y Alergia. Adscrito al Servicio de Alergia, Hospital Regional “Dr. Valentín Gómez Farías”, ISSSTE.

Capítulo 9

Dra. Erika Patricia García Jiménez

Departamento de Anestesia, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE.

Capítulos 8, 11, 25

Dr. Javier Gómez Vera

Inmunólogo Alergólogo. Jefe del Servicio de Alergia, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE. Profesor de posgrado del Curso de Alergia e Inmunología Clínica, UNAM.

Capítulo 5

Dr. Marco Góngora Meléndez

Especialista en Inmunología Clínica y Alergia. Adscrito al Hospital Infantil de México.

Capítulo 10

Dr. Jesús Guerrero González

Médico Internista. Adscrito al Hospital General de Iztapalapa, GDF. Miembro titular del Colegio de Medicina Interna de México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C.

Capítulo 24

Dra. Esther Guevara Sanginés

Dermatóloga. Servicio de Dermatología, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE. Profesora de Dermatología de pregrado, UNAM. Miembro de la Academia Mexicana de Dermatología, la Academia Americana de Dermatología, el Colegio Iberoamericano de Dermatología y la Sociedad Internacional de Dermatología.

Capítulo 6

Dra. Emilia Hidalgo Castro

Especialista en Inmunología Clínica y Alergia. Adscrita al Hospital Infantil de México.

Capítulo 10

Dra. Nayeli Gabriela Jiménez Saab

Internista; subespecialista en Inmunología y Alergia. Adscrita al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco. Miembro titular del Colegio de Medicina Interna de México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C. Miembro del *Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine*.

Capítulos 4, 7, 14, 26

Dra. Rosa María Lacy Niebla

Dermatóloga. Departamento de Dermatología. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. Profesora de Dermatología de Pregrado, UNAM. Profesora adjunta de posgrado de Dermatología, UNAM. Miembro de la Academia Mexicana de Dermatología, la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y el Colegio Iberoamericano de Dermatología.

Capítulo 6

Dra. Guadalupe Laguna Hernández

Internista. Adscrita al Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional “1° de Octubre”, ISSSTE. Miembro titular del Colegio de Medicina Interna de México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C.

Capítulo 12

Dr. Anselmo López Hernández

Jefe de Residentes del Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional “1° de Octubre”, ISSSTE.

Capítulo 12

Dra. Norma E. Martínez Jiménez

Especialista en Inmunología Clínica y Alergia. Jefa del Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Hospital Regional “1° de Octubre”, ISSSTE. Unidad Médica Maguen, México, D. F.

Capítulos 1, 2

Dra. Ángela Medina Flores

Internista. Adscrita al Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE. Miembro titular del Colegio de Medicina Interna de México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C.

Capítulo 20

Dr. Alberto Monteverde Maldonado

Internista. Subespecialista en Alergia e Inmunología Clínica. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C., y el Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia. Miembro del *American College of Physicians*.

Capítulo 23

Dr. Marco Antonio Muñoz Sánchez

Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE.

Capítulo 8

Dr. Carlos Lenin Pliego Reyes

Internista. Subespecialista en Inmunología Clínica y Alergia. Coordinador de Medicina Interna, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE. Profesor titular del Curso de Especialización en Medicina Interna, UNAM. Exsecretario de Actividades Científicas del Colegio de Medicina Interna de México. Miembro del Comité de Recertificación del Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C.

Capítulos 5, 8, 11, 20, 25

Dra. Alejandra del Consuelo Ramírez Arce Cerrillo

Médico Internista. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C. Residente de Terapia Intensiva, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE.

Capítulo 11

Dra. María Elena Ramírez Del Pozo

Inmunóloga. Adscrita al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE.

Capítulo 28

Dra. Leticia Rodríguez López

Internista. Jefa de Medicina Interna del Hospital General de Zona No. 27, IMSS. Miembro titular del Colegio de Medicina Interna de México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C.

Capítulo 24

Dr. Enrique Rojas Ramos

Doctor en Ciencias Médicas. Investigador en Ciencias Médicas B, Laboratorio de Inmunogenética, Hospital Juárez de México. Médico adscrito al Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Hospital “1° de Octubre”, ISSSTE.

Capítulo 1

Dr. Fernando Samperio Pérez

Médico Internista, Hospital Regional “1° de Octubre”, ISSSTE. Miembro titular del Colegio de Medicina Interna de México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C.

Capítulos 12, 22

Dra. Alma D. Santiago Santos

Internista. Subespecialista en Alergia e Inmunología. Adscrita al Servicio de Alergia, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE.

Capítulo 5

Dra. Araceli Santibáñez Quirino

Médico Especialista en Urgencias Médicas. Adscrita al Servicio de Urgencias del Hospital General de Zona N° 27, IMSS.

Capítulo 24

Dr. Juan José Luis Sierra Monje

Especialista en Inmunología Clínica y Alergia. Adscrito al Hospital Infantil de México.

Capítulo 10

Dr. Gabriel Uribe Padilla

Internista. Subespecialista en Inmunología y Alergia. Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital Tacuba, ISSSTE.

Capítulos 3, 26

Dr. Germán Vargas Ayala

Internista. Jefe de Medicina Interna, Hospital General Ticomán. Miembro titular del Colegio de Medicina Interna de México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C.

Capítulo 27

Dra. Angélica Vargas Guerrero

Reumatóloga. Adscrita al Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulos 16, 18

Dr. Billy Verdejo Hernández

Responsable del Departamento de Citometría de Flujo, Laboratorio Central, Hospital Juárez de México.

Capítulo 2

Dr. Rodrigo Zenteno Fuentes

Médico Internista, Hospital Regional “1° de Octubre”, ISSSTE. Miembro titular del Colegio de Medicina Interna de México. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C.

Capítulo 12

Contenido

Prólogo	XVII
<i>Nayeli Gabriela Jiménez Saab</i>	

Sección I. Generalidades

1. Principios básicos en inmunología y alergia	3
<i>Enrique Rojas Ramos, Norma E. Martínez Jiménez</i>	
2. Abordaje diagnóstico de las enfermedades alérgicas	13
<i>Norma E. Martínez Jiménez, Billy Verdejo Hernández</i>	

Sección II. Enfermedades alérgicas

3. Conjuntivitis alérgica	25
<i>Gabriel Uribe Padilla</i>	
4. Rinitis alérgica	33
<i>Nayeli Gabriela Jiménez Saab</i>	
5. Dermatitis atópica	41
<i>Javier Gómez Vera, Alma D. Santiago Santos, Carlos Lenin Pliego Reyes</i>	
6. Dermatitis de contacto	57
<i>Esther Guevara Sanginés, Leticia Boeta Ángeles, Rosa María Lacy Niebla</i>	

7. Alergia al látex	73
<i>Nayeli Gabriela Jiménez Saab</i>	
8. Urticaria	81
<i>Carlos Lenin Pliego Reyes, Rodolfo Cano Jiménez, Erika Patricia García Jiménez, Marco Antonio Muñoz Sánchez</i>	
9. Alergia a insectos	95
<i>Juan Carlos Delgadillo Barrera</i>	
10. Alergia alimentaria	107
<i>Lourdes Ávila Castañón, Marco Góngora Meléndez, Emilia Hidalgo Castro, Blanca Estela Del Río Navarro, Juan José Luis Sienna Monje</i>	
11. Asma	129
<i>Carlos Lenin Pliego Reyes, Erika Patricia García Jiménez, Alejandra del Consuelo Ramírez Arce Cerrillo</i>	
12. Neumonitis por hipersensibilidad	145
<i>Alfredo Cabrera Rayo, Rodrigo Zenteno Fuentes, Anselmo López Hernández, Fernando Samperio Pérez, Guadalupe Laguna Hernández</i>	
13. Aspergilosis broncopulmonar alérgica	153
<i>Ma. Dolores Alba Cabrera Ruiz, Ricardo Bello Carrera</i>	
14. Anafilaxia	161
<i>Nayeli Gabriela Jiménez Saab</i>	

Sección III. Enfermedades mediadas por el sistema inmunitario

15. Enfoque del paciente con vasculitis	173
<i>Fidel Cerda Téllez</i>	
16. Lupus eritematoso sistémico	189
<i>Angélica Vargas Guerrero, Karla Chiapas Gasca</i>	
17. Artritis reumatoide	215
<i>Luis Manuel Amezcua Guerra</i>	
18. Esclerosis sistémica	229
<i>Angélica Vargas Guerrero, Karla Chiapas Gasca</i>	
19. Síndrome de Sjögren	253
<i>Juan Manuel Ávalos Gómez</i>	
20. Espondiloartropatías	267
<i>Ángela Medina Flores, Carlos Lenin Pliego Reyes</i>	

21. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	281
<i>Juan Manuel Ávalos Gómez, Luis Manuel Amezcua Guerra, Diana Castillo Martínez</i>	

Sección IV. Farmacoterapia

22. Esteroides	301
<i>Fernando Samperio Pérez, Alfredo Cabrera Rayo</i>	
23. Inmunoterapia	309
<i>Alberto Monteverde Maldonado</i>	
24. Antihistamínicos	315
<i>Leticia Rodríguez López, Araceli Santibáñez Quirino, Jesús Guerrero González</i>	
25. Agonistas β adrenérgicos	333
<i>Carlos Lenin Pliego Reyes, Erika Patricia García Jiménez</i>	
26. Antileucotrienos	345
<i>Gabriel Uribe Padilla, Nayeli Gabriela Jiménez Saab</i>	
27. Cromolín y nedocromil	357
<i>Germán Vargas Ayala</i>	
28. Tratamiento anti-IgE	365
<i>María Elena Ramírez Del Pozo</i>	
Índice alfabético	373

Prólogo

Nayeli Gabriela Jiménez Saab

La inmunología es una ciencia que ha avanzado de manera espectacular en los últimos años, sobre todo en el diagnóstico de diversas enfermedades (infecciosas, inmunitarias, alérgicas y neoplásicas) y en nuevas opciones terapéuticas (síntesis de fármacos, inmunomoduladores, síntesis y utilización de gammaglobulinas, tratamiento del rechazo, etc.). Es imposible imaginar un padecimiento que esté al margen de alguna respuesta inmunitaria; de ahí la importancia de conocer su correcto funcionamiento, vías, cascadas y puntos de entrecruzamiento interno y con otros sistemas de la economía.

La inmunología es en la actualidad una ciencia compleja. Su objetivo inicial consistía en el estudio de las respuestas de defensa que han desarrollado los seres vivos frente a la invasión de microorganismos o partículas extrañas, aunque su interés se ha volcado especialmente en los mecanismos altamente evolucionados e integrados, dotados de especificidad y de memoria, frente a agentes reconocidos por el cuerpo como no propios, así como en su neutralización y degradación. Con el paso del tiempo los estudiosos de este tema descubrieron que este sistema de “defensas” no sólo libra de enfermedades, sino que activado anormalmente condiciona a sí mismo enfermedad, dando origen a las enfermedades autoinmunitarias.

Desde los escritos chinos, donde se consigna el inicio de la inmunización con la observación de que los individuos sanos “inoculados” con fragmentos de “cos-tras” de pacientes con viruela presentaban protección contra la enfermedad grave, la inmunización más elaborada por Pasteur y los descubrimientos de Paul Erlich y su teoría del “horror autotóxico” (autoinmunidad), hasta los descubri-

mientos más actuales que desentrañan los fenómenos de reorganización genética responsables de la expresión de los genes de inmunoglobulinas por parte de Susumu Tonegawa, la inmunología ha cambiado la forma de ver, diagnosticar y tratar las enfermedades.

En un esfuerzo multidisciplinario para entender todos esos cambios y su repercusión en el conocimiento y manejo actual de las enfermedades altamente prevalentes (alérgicas y autoinmunitarias) fue que se realizó el presente libro.

Uno de los objetivos principales de los editores y colaboradores de *Puesta al día en Medicina Interna. Temas de inmunología y alergias* es acercar al médico internista, los residentes o los estudiantes de medicina a la comprensión de los padecimientos inmunoalérgicos, así como actualizar a los especialistas en estos temas, que cambian y se modifican día con día a la luz de nuevos descubrimientos en esta rama.

La obra actual se divide en cuatro partes; la primera constituye un acercamiento a las generalidades, avances y nuevos descubrimientos que explican la fisiopatología de los padecimientos inmunoalérgicos. La segunda parte está formada por los padecimientos alérgicos más frecuentes, con un enfoque de actualización en cuanto a diagnóstico y terapéutica, mientras que la tercera parte está conformada por padecimientos autoinmunitarios de interés para el médico internista y subespecialista. La cuarta parte incluye la farmacoterapia y los más actuales medicamentos para el control de los padecimientos relacionados con la inmunología y las alergias.

Convencidos de la relevancia de cada capítulo y de la extraordinaria participación de los autores, esperamos colaborar a un mayor entendimiento de aspectos fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos que involucran a este grupo de pacientes.

Sección I

Generalidades

Principios básicos en inmunología y alergia

Enrique Rojas Ramos, Norma E. Martínez Jiménez

INMUNIDAD INNATA E INMUNIDAD ADQUIRIDA

La función principal del sistema inmunitario es la defensa contra microorganismos que pueden causar infección. La inmunidad innata es aquella con la que uno nace, y consiste en barreras que impiden que los materiales dañinos ingresen en el cuerpo. Dichas barreras forman la primera línea de defensa en la respuesta inmunitaria —piel, mucosas, defensinas de la piel, células fagocíticas (como neutrófilos y macrófagos), el sistema del complemento y de la coagulación, así como las citocinas liberadas por varios tipos de células. La inmunidad adquirida es la inmunidad que se desarrolla con la exposición a diversos antígenos. El sistema inmunitario construye una defensa que es específica para ese antígeno y forma respuestas inmunitarias altamente evolucionadas. Una vez estimuladas, las respuestas adquiridas aumentan de magnitud y muestran una mayor reactividad y capacidad de defensa con cada exposición sucesiva a un microorganismo específico; además, dejan memoria. Los componentes principales de la respuesta inmunitaria adaptativa son los linfocitos y sus productos solubles, como las citocinas y los anticuerpos.¹⁻³

FAGOCITOSIS

Los polimorfonucleares neutrófilos de la sangre y los macrófagos tisulares son fagocitos o células especializadas en identificar microorganismos, incorporarlos

a su citoplasma (fagocitarlos) y destruirlos. Los neutrófilos son células esféricas de 12 a 15 μm , con prolongaciones ciliares y núcleo segmentado en tres a cinco lobulillos; el citoplasma tiene dos tipos de gránulos: específicos (lisozima, colagenasa y elastasa) y azurófilos (lisosomas). Los macrófagos de los tejidos conjuntivos miden entre 10 y 30 μm diámetro, y tienen una estructura que se modifica según su estado de actividad. Las células mononucleares se originan a partir de células de la médula ósea que generan los monocitos de la sangre, los cuales migran desde la luz de los capilares sanguíneos hasta el tejido conjuntivo, donde terminan su diferenciación aumentando de tamaño y adquiriendo su capacidad fagocítica, para transformarse en macrófagos. Su superficie presenta numerosas prolongaciones digitiformes, su núcleo es no dentado y en su citoplasma presenta numerosas vacuolas endocíticas, lisosomas primarios y fagolisosomas. Los macrófagos activados tienen más prolongaciones de membrana y un mayor número de vacuolas, lisosomas, fagosomas y cuerpos residuales. Los macrófagos pueden ser móviles o fijos. El conjunto de monocitos y macrófagos forma un sistema ampliamente distribuido de fagocitos, actualmente llamado sistema fagocítico mononuclear —antes se conocía como sistema reticuloendotelial. Dependiendo del tejido en que se encuentren es el nombre que toman; en la piel y otros tejidos está representado por los histiocitos, en el pulmón por los macrófagos alveolares, en los sinusoides hepáticos por las células de Kupffer, en el riñón por las células mesangiales glomerulares y en el sistema nervioso central por la microglía. Hay también macrófagos en las cavidades pleural y peritoneal, las articulaciones, los ganglios linfáticos y el bazo. Por su ubicación estratégica los macrófagos detectan precozmente patógenos que ingresan por vía inhalatoria (macrófagos alveolares) o por el tubo digestivo (células de Kupffer). Los macrófagos del bazo funcionan también como filtro activo de bacterias que alcanzan el torrente sanguíneo. Los macrófagos expresan receptores para ciertas quimiocinas, especialmente interleucina (IL) 8, así como para péptidos (que son generados cuando se activa el complemento como C5a), además del factor activador plaquetario, la prostaglandina E y el leucotrieno B-4. La unión de los ligandos a estos receptores induce migración de la sangre a través del endotelio y la producción de sustancias microbicidas mediante la activación del estallido respiratorio. Los macrófagos expresan también receptores para las porciones de fragmento cristalizante (Fc) de los anticuerpos de clase IgG, especialmente IgG1 e IgG3 (Fc γ RI). La fibronectina, el fibrinógeno, la lectina de manosa y la proteína C reactiva tienen la capacidad de revestir microorganismos como opsoninas inespecíficas. Posteriormente, el fagosoma donde se encuentra el microorganismo se fusiona con el lisosoma formando los fagolisosomas, en los que las enzimas proteolíticas entran en contacto con el microorganismo y lo destruyen. Los lisosomas son ricos en elastasa, una serina proteasa de amplia especificidad. Además, los macrófagos reconocen la presencia intracelular de DNA bacteriano respondiendo a través de

la producción de citocinas e interferones. La fagocitosis es un proceso dependiente del citoesqueleto que consiste en el englobamiento de partículas grandes ($> 0.5 \mu\text{m}$ de diámetro). Se utilizan los receptores de superficie para unirse a un microorganismo y extender una proyección de su membrana en forma de copa alrededor del microorganismo; cuando la copa se extiende más allá del diámetro de la partícula la porción superior se cierra y forma una vesícula intracelular (fagosoma). Un segundo mecanismo microbicida consiste en la conversión catalítica de oxígeno molecular en los radicales libres, que son agentes oxidantes muy reactivos que destruyen los microorganismos.⁴⁻¹⁰

Los eosinófilos son granulocitos derivados de la célula madre pluripotencial en la médula ósea, la sangre o el tejido, y se puede reconocer por su núcleo comúnmente bilobulado y los gránulos eosinofílicos característicos de color rojo anaranjado en su citoplasma, cuyo tamaño oscila entre 9 y 18 μm de diámetro, y contienen una menor cantidad de gránulos que los neutrófilos (aproximadamente 200 gránulos). Los gránulos del eosinófilo son esféricos, de 0.5 μm de diámetro, y entre sus componentes principales incluyen una peroxidasa del eosinófilo bioquímicamente diferente a la de los neutrófilos; también alojan en sus gránulos catalasa, dos enzimas de la β -catalasa lipídica (enoil-CoA hidratasa y cetoacil-CoA tiolasa) y una flavoproteína: la acil-CoA oxidasa. Los gránulos también poseen características de proteínas básicas del eosinófilo, proteína básica mayor que tiene una fuerte afinidad por los colorantes ácidos, como la eosina (tinción de Wright), a la cual se debe la tinción roja intensa de los gránulos, proteína catiónica eosinofílica y neurotoxina derivada del eosinófilo. Más de la mitad de los gránulos son proteínas básicas mayores, de actividad citotóxica en los parásitos, que también inducen la liberación de histamina por parte de los basófilos y los mastocitos. Las otras proteínas básicas pueden provocar la formación de poros transmembrana; se cree que participan en el daño tisular. Los eosinófilos también, proteoglucanos, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, factor transformador de crecimiento alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. El periodo de vida de un eosinófilo es relativamente corto; tiene un lapso de maduración en la médula ósea de 2 a 6 días, una vida media en la circulación de 6 a 12 h y un periodo de residencia en el tejido conjuntivo de unos cuantos días.¹¹⁻¹³

RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE PATRÓN Y RECEPTORES TIPO TOLL

El reconocimiento de los patógenos por parte de los macrófagos y otras células de la respuesta inmunitaria innata es mediado por un grupo de receptores que es-

tán codificados en la línea germinal, los cuales se han denominado receptores de reconocimiento de patrón, o *pattern-recognition receptors* (PRR). Los receptores que reconocen patrones moleculares conservados presentes en los microorganismos patógenos, pero no en los tejidos propios, se denominan patrones moleculares asociados a patógenos, o *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP), y son esenciales para la supervivencia y patogenicidad del microorganismo, con capacidad para inducir una fuerte respuesta del sistema inmunitario innato. Este mecanismo de reconocimiento le permite a las células fagocíticas poner en marcha un sistema rápido de defensa, en el que carecen de memoria inmunitaria y no mejora de manera importante tras un segundo contacto con el mismo patógeno. Entre los receptores de membrana que participan en la respuesta inmunitaria innata implicados en el reconocimiento de patógenos destacan los receptores endocíticos (receptores depuradores, receptor de manosa, receptor de glucano y CD14), que participan en el proceso de fagocitosis; por otro lado, están los receptores activadores que inducen otras respuestas, como la secreción de citocinas y quimiocinas. Los receptores tipo *toll* han cobrado una gran importancia hoy en día (*toll-like receptors*, o TLR), ya que participan en la respuesta inmunitaria induciendo la síntesis de péptidos antimicrobianos, que poseen especificidad en el reconocimiento de patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) y desempeñan un papel importante en el inicio de la respuesta inmunitaria innata. Los TLR son proteínas transmembrana tipo I que se expresan en distintas células del sistema inmunitario, como los neutrófilos, los macrófagos, las células dendríticas y algunas subpoblaciones de linfocitos. Los diferentes TLR identificados hasta el momento difieren en los ligandos que reconocen, en el patrón de expresión y probablemente en los genes que inducen; hasta el momento se han descrito 11 TLR en el ser humano.¹⁴⁻¹⁸

COMPLEMENTO

Los carbohidratos estructurales comunes encontrados en las superficies de muchos parásitos desencadenan el ataque del complemento, mientras que las moléculas de carbohidrato de las células propias no activan el complemento. El complemento se define como un sistema funcional de 30 proteínas del suero, que interaccionan entre sí de modo regulado formando una cascada enzimática que permite una amplificación de la respuesta humoral. La activación y fijación del complemento a los microorganismos constituye un importante mecanismo efector del sistema inmunitario, que facilita la eliminación del antígeno y genera una respuesta inflamatoria. La mayoría de los componentes del complemento se sintetizan en el hígado (excepto C1q, D y P). El C1q lo sintetizan células epiteliales

y el factor D en el adipocito. Además, existen varios receptores específicos para distintos componentes activados del complemento, localizados en distintas poblaciones de leucocitos. La activación y fijación del complemento tiene como resultado la lisis del microorganismo o la célula opsonizada, el aumento de la quimiotaxis sobre los fagocitos, funcionan como anafilotoxinas en el control de la respuesta inflamatoria y amplifican la respuesta humoral específica para la eliminación de los inmunocomplejos. Existen tres rutas de activación del complemento: la clásica, la alterna y la de las lectinas. La ruta clásica conecta con el sistema inmunitario adquirido por medio de su interacción con inmunocomplejos. La ruta alternativa se conecta con el sistema de inmunidad natural o innata, e interacciona directamente con la superficie del microorganismo y la ruta de las lectinas; es una especie de variante de la ruta clásica, pero que se inicia sin necesidad de anticuerpos, por lo que pertenece al sistema de inmunidad natural o innata.¹⁹⁻²²

CÉLULAS B Y ANTICUERPOS

Las células B representan aproximadamente de 5 a 15% de todos los linfocitos circulantes; se originan a partir de células madre (*stem-cell*). El proceso se desarrolla inicialmente en entornos libres de antígenos extraños en la médula ósea. Los progenitores se van diferenciando y migran hacia el interior de la médula, estableciendo diversas interacciones con las células estromales. Los linfocitos B maduros son células inmunitariamente aptas cuando se localizan en los ganglios o en el bazo, que es donde se encuentran de manera más eficaz con los antígenos; asimismo, poseen en su membrana inmunoglobulinas (Ig) que actúan como receptores de los antígenos, de tal manera que cuando se produce su unión a ellos se activan, proliferan, se diferencian a células plasmáticas productoras de Ig y a células de memoria, listas para una pronta activación en caso de la entrada del mismo antígeno en próximos eventos. Las inmunoglobulinas, además de poder actuar como receptores de linfocitos B, cuando se encuentran solubles pueden llevar a cabo una gran variedad de acciones, que van desde la neutralización de los antígenos hasta su colaboración en la eliminación de antígenos mediante los fenómenos de opsonización celular y la activación del complemento. Todo ello se conoce como respuesta inmunitaria humoral, la cual es de una gran importancia frente a microorganismos patógenos y, por lo tanto, para la defensa del organismo. Las inmunoglobulinas son sustancias de gran importancia en la defensa del organismo, dado que tienen la capacidad de identificar y colaborar en la destrucción de antígenos extraños al organismo. Además, son las principales responsables en lo que se ha denominado respuesta inmunitaria humoral, cuyo funcionamiento normal es imprescindible para la defensa en contra de los organismos.

Las inmunoglobulinas se pueden encontrar bien unidas a las membranas de los linfocitos B o de forma soluble. En el primer caso actúan como receptores para antígenos, con el fin de iniciar la activación de linfocitos B, mientras que en el segundo caso, cuando se encuentran solubles, actúan neutralizando y colaborando en la destrucción de los antígenos. Se distinguen cinco clases de inmunoglobulinas: IgM, IgA, IgG, IgD e IgE, cada una de las cuales tiene ciertas características diferenciales y distintas funciones. Las interacciones celulares entre linfocitos Th, linfocitos B y APCs (macrófagos, células B y células dendríticas) desencadenan la respuesta inmunitaria y la síntesis de anticuerpos. Existe un reconocimiento del complejo Ag–MHC II por parte del TCR–CD4, produciendo liberación de interleucinas hacia la célula presentadora de antígeno o hacia la célula B. Las interleucinas son proteínas secretadas por los linfocitos Th (cooperadores). Un grupo de linfocitos va hacia las células plasmáticas productoras de anticuerpos, mientras que otro grupo va hacia las células de memoria. Este proceso ocurre cuando los linfocitos B actúan como células presentadoras de antígenos. Tras el reconocimiento de los linfocitos Th y los linfocitos B surge la liberación de interleucinas que se unen a los receptores de los linfocitos B. Esas interleucinas son responsables de que un linfocito B se diferencie a célula de memoria o célula plasmática; para la diferenciación a células plasmáticas se requiere la actuación de la IL–4. Ante una nueva exposición al Ag, las células de memoria desencadenan de nuevo la respuesta inmunitaria por el paso de célula de memoria a célula plasmática, mediado por la IL–6; la respuesta es más rápida y más amplificada. Al primer conjunto de sucesos se les denomina respuesta primaria; al segundo conjunto se le llama respuesta secundaria.

En la respuesta primaria existe predominio de IgM, mientras que en la secundaria predomina IgG. Una vez que maduran los linfocitos B, éstos pueden reconocer al antígeno, tras lo cual experimentan una serie de cambios que conducen a su expansión por proliferación celular y culminan con la generación de linfocitos B memoria y con su maduración hasta convertirse en células secretoras de anticuerpos (célula plasmática). Para una adecuada activación de los linfocitos B se requiere también el reconocimiento de un determinado antígeno por parte del receptor de célula B (BCR), llamada primera señal; la presencia de linfocitos T facilita una segunda señal necesaria a través de las citocinas. Esto es, los linfocitos B, al igual que los linfocitos T, precisan de al menos dos señales para su activación. Ciertas citocinas secretadas por los linfocitos T propician la proliferación y diferenciación de las células B una vez que son estimulados por un antígeno. Las células B expresan las moléculas de activación CD80 y CD86 que interactúan con la molécula CD28 de linfocitos T para una buena activación; también es de gran importancia la molécula CD40L que se une a CD40, presentes en linfocitos T y B, respectivamente, para que estos últimos puedan activarse y diferenciarse de manera adecuada.^{23–28}

CÉLULAS T Y CITOCINAS

Las células T se desarrollan en el timo a partir de células madre; después expresan receptores antigénicos específicos y se diferencian en dos subgrupos. Uno expresa el marcador CD4 y el otro el CD8, los cuales constituyen diferentes poblaciones: los linfocitos T cooperadores o auxiliares (*helper*), los citotóxicos y los supresores. Sus funciones consisten en ayudar a las células B a producir anticuerpos, reconocer y destruir a los patógenos y controlar el nivel y la calidad de la respuesta inmunitaria; además, los linfocitos T poseen un mecanismo de reconocimiento antigénico distinto al de los linfocitos B. En el caso de los linfocitos T, el antígeno primero es degradado y procesado en el interior de las células presentadoras de antígeno (APC) y después los péptidos resultantes son presentados a los linfocitos T, que los reconocen a través del receptor de las células T (TCR); este receptor está formado por la asociación de dos cadenas polipeptídicas polimórficas (TCR- α y TCR- β), que constituyen las dos variantes de este receptor, junto al cual se encuentra un grupo de moléculas de membrana llamado colectivamente CD3, formando así el complejo TCR/CD3. El TCR tiene la misión reconocer al antígeno (péptido) unido a la molécula de histocompatibilidad. La activación se inicia cuando el receptor de los linfocitos T (TCR) reconoce la molécula HLA junto al péptido —esta unión es específica. A su vez, a los receptores HLA clases II y I se unen los receptores CD4 y CD8, respectivamente, con lo cual se fortalece la interacción entre TCR y HLA más el péptido. Así, los linfocitos Th colaborarán en la posterior regulación de otras células, tales como NK, linfocitos B y Tc (citotóxicos) o macrófagos, mientras que los linfocitos Tc activados ejercerán su función citotóxica mediante la destrucción de células blanco. Las células T CD4 desempeñan un papel central en la protección inmunitaria mediante su capacidad para cooperar con las células B para la producción de anticuerpos, la inducción de macrófagos para el desarrollo de una mayor actividad microbicida, el reclutamiento de neutrófilos, eosinófilos y basófilos en los sitios de infección e inflamación, y la producción de citocinas y quimiocinas para orquestar toda la respuesta inmunitaria. A partir de la labor pionera de Mossman y Coffman en 1986, que muestran que las células T CD4 a largo plazo podrían subdividirse en dos grupos, las que hicieron IFN- γ como su firma de citocinas y las que producen IL-4, se ha constatado que las células T CD4 no son un conjunto unitario de células, sino que representan una serie de diferentes poblaciones de células con funciones diferentes. A las células T vírgenes CD4 se les han abierto cuatro poblaciones hasta el momento (y quizá más) que las distinguen por determinadas señales que reciben durante su primera interacción con el antígeno. Estas cuatro poblaciones son Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras naturales (Treg) y reguladoras inducidas (iTreg). Los fenotipos de la Th1 y la Th2 de células T a largo plazo son las más estudiadas; las células Th1 se consideran funda-

mentales para la inmunidad a microorganismos intracelulares y las células Th2 de inmunidad a muchos agentes patógenos extracelulares, incluyendo helmintos, en especial procesos alérgicos.^{23,25,29-31}

LAS CÉLULAS Th: PRODUCCIÓN DE CITOCINAS Y FUNCIONES

Las células Th desempeñan un papel decisivo en la orquestación de la respuesta inmunitaria adaptativa. Ejercen las funciones principalmente a través de la secreción de citocinas y quimiocinas que activan a las células diana. Las células Th1 dirigen la respuesta inmunitaria contra patógenos intracelulares. Sus principales productos son las citocinas IFN- γ , la linfotoxina la IL-2. El IFN- γ producido por las células Th1 es importante en la activación de macrófagos para aumentar su actividad microbicida. Por otra parte, la IL-2 estimula a las células CD8 para la formación de células CD8 de memoria. Las células Th2 responden a la defensa contra parásitos extracelulares, incluyendo helmintos. Son importantes en la inducción y persistencia de asma y otras enfermedades alérgicas. Las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 e IL-25. La IL-4 es la citocina que promueve la diferenciación de las células Th2 y es el principal mediador para que la célula B pueda hacer el cambio de producción de IgM a IgE (*switch*). La IL-5 desempeña un papel fundamental en el reclutamiento y la producción de eosinófilos, además de su efecto sobre los mastocitos y los linfocitos. La IL-9 induce la producción de mucina en las células epiteliales. La IL-10, producida por las células Th2, suprime la proliferación de las células Th1; además, puede suprimir la función de las células dendríticas. La IL-13 es el efector de citocinas en la expulsión de helmintos y en la inducción de hipersensibilidad de las vías respiratorias. La IL-25 (también conocida como IL-17E), además de ser una citocina de perfil Th2, aumenta la producción de IL-4, IL-5 e IL-13. Curiosamente, la IL-25 también es producida por las células epiteliales pulmonares en respuesta a los alérgenos. Esta interleucina actúa como un factor de iniciación, así como de amplificación de las respuestas de Th2, y puede inducir la producción de quimiocinas (CCL5) y eotaxinas (CCL11) que reclutan eosinófilos. Las células Th17 actúan en respuesta inmunitaria contra bacterias extracelulares y hongos. Estas células son las responsables de participar en la inducción de muchos órganos específicos de las enfermedades autoinmunitarias. Las células Th17 producen IL-17 bis, IL-17F, IL-21 e IL-22. La IL-17 bis fue clonada como CTLA-8; la IL-21 producida por las células Th17 es un factor de estímulo para la diferenciación Th17 y sirve como amplificador positivo de regeneración, así como IFN- γ , Th1 e IL-4 de células Th2. La IL-21 también actúa en las células T CD8, las

células B, las *natural killer* y las células dendríticas. La IL-22 es producida por las células Th17 mediante la IL-6 o la IL-23, y mediada por la activación de Stat3; el TGF- β inhibe la expresión de IL-22. También la IL-22 protege a los hepatocitos en la inflamación aguda hepática. Sorprendentemente, la IL-22 responde contra los patógenos bacterianos, como *Klebsiella pneumoniae* y *Citrobacter rodentium*. Las células T reguladoras (Treg) desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de autotolerancia, así como en la regulación de la respuesta inmunitaria. El aumento del número de las células T reguladoras y la mejoría de su función de supresión pueden ser beneficiosos para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y para la prevención del rechazo de aloinjerto. De hecho, las células Treg estimuladas *in vitro* con antígenos previenen tanto el rechazo agudo como el crónico en aloinjerto en estudios en ratones. Por otro lado, el agotamiento de las células Treg o la inhibición de su función podría aumentar la inmunidad contra los tumores y agentes infecciosos crónicos. Las células Treg ejercen sus funciones represivas a través de varios mecanismos, algunos de los cuales requieren un contacto célula-célula. Las bases moleculares de la represión, en algunos casos, ocurren a través de su producción de citocinas, incluyendo TGF- β , IL-10 e IL-35. El TGF- β producido por las células Treg también puede dar lugar a la inducción de células T reguladoras inducidas (iTreg) de células T vírgenes CD4. Aunque el TGF- β no es absolutamente necesario para la represión en algunos entornos, sobre todo *in vitro*, es muy importante en la mediación de represión en varias circunstancias *in vivo*. Por lo tanto, la IL-10 es esencial para la producción Treg mediada para la prevención y la cura de la enfermedad inflamatoria intestinal.³²⁻³⁵

Se agradece a Beatriz Espinosa la preparación de este capítulo.

REFERENCIAS

1. **Areschoug T, Gordon S:** Pattern recognition receptors and their role in innate immunity: focus on microbial protein ligands. *Contrib Microbiol* 2008;15:45-60.
2. **Areschoug T, Gordon S:** Scavenger receptors: role in innate immunity and microbial pathogenesis. *Cell Microbiol* 2009;22:72-84.
3. **Delneste Y, Beauvillian C, Jeannin P:** Innate immunity structure and function TLRs. *Med Sci* 2007;23:67-73.
4. **Fujiwara N, Kobayashi K:** Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:281-286.
5. **Arruda MA, Barja FC:** NADPH oxidase activity: in the crossroad of neutrophil life and death. *Front Biosci* 2009;14:4546-4556.
6. **González-Mejía ME, Doseff AI:** Regulation of monocytes and macrophages cell fate. *Front Biosci* 2009;14:2413-2431.
7. **Hunter M, Wang Y, Eubank T, Baran C, Nana SP et al.:** Survival of monocytes and macrophages and their role in health and disease. *Front Biosci* 2009;14:4079-4102.