

Infecciones Recurrentes

Candidiasis Vaginal

Comportamiento del Sistema Inmunitario frente a la Candidiasis Vaginal

Conceptos Generales de Inmunidad. Pág. 1

Inmunidad Innata o Inespecífica. Pág. 2

Superantígenos. Pág. 3

Candida albicans. Pág. 4

Tratamientos. Pág. 6

Caso Clínico. Pág. 7



Dr. Antonio Guillermo Báez

Médico especialista en Inmunogenética e Inmunología Clínica; Director de Grupo GIEMI (Grupo de Investigación de Enfermedades Moleculares e Inmunológica); Docente Investigador de UFASTA, Rosario, Argentina.

Comportamiento del Sistema Inmunitario frente a la Candidiasis Vaginal

Introducción

Antes de describir los mecanismos fisiopatológicos, haremos una breve reseña de la función del sistema inmunitario para poder comprender los mecanismos que se alteran y permiten la infección por cándidas. Describiremos sucintamente qué es *Candida albicans*, para luego describir el tratamiento, en el cual se propone la utilización de lisado de antígenos bacterianos como superantígenos para producir estimulación policlonal y, de esta manera, potenciar la respuesta inmune.

Conceptos Generales de Inmunidad

La función principal del sistema inmunitario es reconocer lo propio de lo ajeno; esto lo aprende en la etapa embrionaria, lo cual permite proteger al organismo frente a un sinnúmero de agentes externos que son capaces de generar infecciones. La interacción del sistema inmunitario con un antígeno puede desencadenar dos tipos de respuestas que son diametralmente opuestas: una activa y dirigida a la eliminación del antígeno, y otra inhibidora y de aceptación de dicho antígeno. Este programa inhibidor, en virtud del cual el sistema inmunitario no responde en lo sucesivo a un antígeno determinado, se denomina tolerancia (a diferencia de lo que ocurre en la inmunodepresión, en la que la inhibición de la respuesta es generalizada). El establecimiento de tolerancia frente a los componentes propios (autoantígeno) es un proceso fundamental para el normal funcionamiento del sistema inmunitario.

El ser humano se encuentra rodeado de una variedad de agentes microbianos infecciosos. La razón de que nuestro organismo sobreviva a las infecciones se debe a que hemos desarrollado un sistema de defensa capaz, en la mayoría de los casos, de enfrentar dicha invasión en forma exitosa. Muchos de los mecanismos que se ponen en juego para eliminar a los agentes infecciosos están también involucrados en la respuesta a sustancias extrañas no infecciosas.

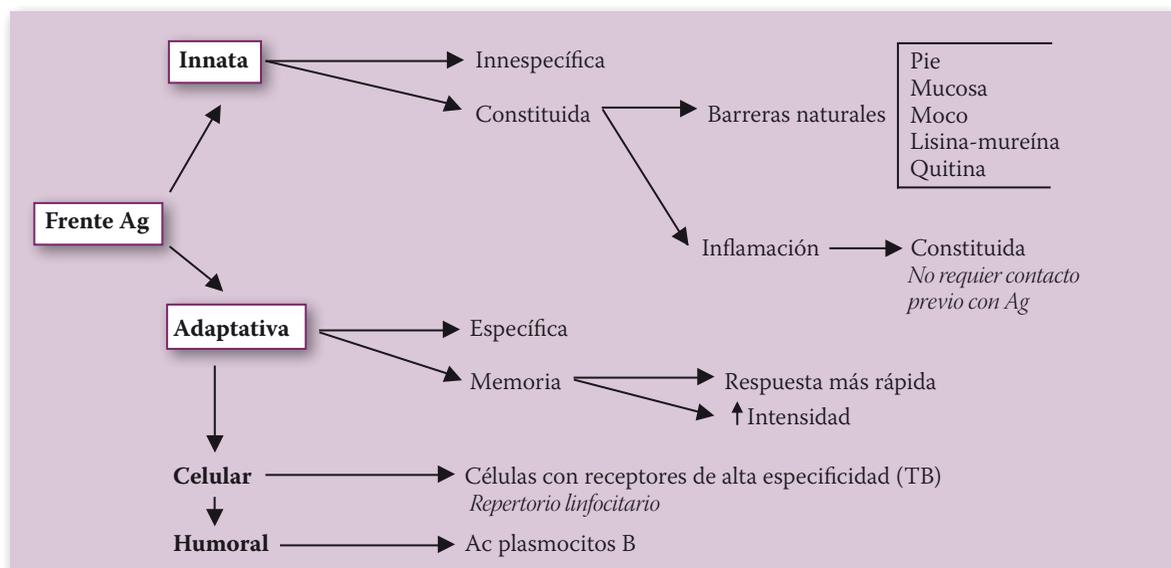


Figura 1. Tipos de respuesta inmune en el ser humano. Ag, antígeno; TB, linfocitos T y linfocitos B; Ac, anticuerpos.

Inmunidad Innata o Inespecífica

Barreras Naturales

Están constituidas por la piel, la conjuntiva de los ojos y las membranas mucosas que tapizan los tractos respiratorio, digestivo y genitourinario. Para que se produzca una infección, los microorganismos deben atravesar estas barreras.

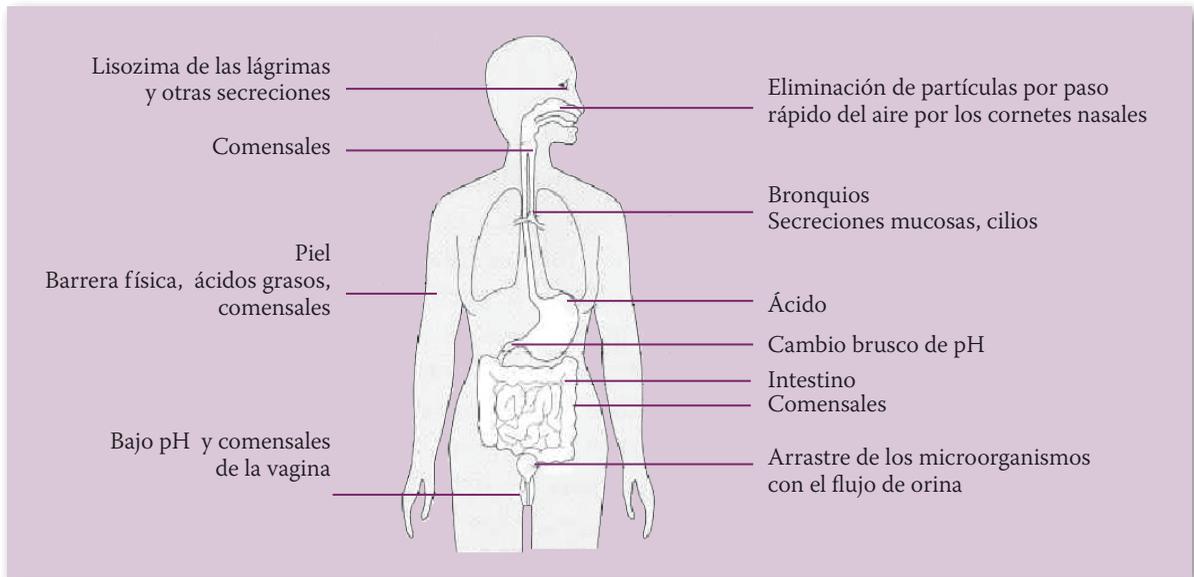


Figura 2. Barreras físicas, químicas y biológicas (piel y mucosas).

Piel. Está lubricada y humidificada por la secreción de glándulas sudoríparas y sebáceas. Estas secreciones contienen ácidos grasos que inhiben el crecimiento bacteriano. Esta formidable barrera sólo se ve rota en caso de quemadura, corte o herida. Como veremos, los microorganismos que atraviesan la piel encuentran por debajo de ella otras poderosas defensas, pero hay que saber que estas defensas no funcionan adecuadamente cuando existe laceración o abrasión de los tejidos. Este tipo de herida interfiere con la circulación vascular y linfática local.

Membranas mucosas. Tanto la boca, como la faringe, el esófago y el tracto urinario están constituidos por varias capas de epitelio; en tanto las mucosas respiratorias inferiores, el tracto gastrointestinal y el tracto urinario superior presentan una delgada capa de células epiteliales. Muchas membranas están protegidas por moco con función protectora.

Moco. Atrapa las partículas e impide que se acerquen a las membranas mucosas. Como es hidrófilo puede ser atrapado por enzimas antimicrobianas, como la lisozima y la peroxidasa.

Lisozima. Está presente en casi todas las secreciones y en la sangre. Actúa descomponiendo la mureína de la pared bacteriana y la quitina de los hongos.

Barreras Celulares

Leucocitos. Las células blancas de la sangre actúan como organismos unicelulares independientes y son el segundo brazo del sistema inmunitario innato. Los leucocitos innatos incluyen fagocitos (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas), mastocitos, eosinófilos, basófilos y células *natural killer*. Estas células identifican y eliminan patógenos, ya sea atacando a los más grandes mediante el contacto o englobando a otros para así matarlos. Las células innatas también son importantes mediadores en la activación del sistema inmunitario adaptativo.

Superantígenos. Son proteínas bacterianas y virales, de 20 a 30 kD, con capacidad de estimular gran número de células T; se conjugan con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-II, *major histocompatibility complex*) de la célula presentadora de antígeno de manera diferente a los antígenos comunes, uniéndose a la subfamilia del V beta del receptor del linfocito T (TCR).

Superantígenos

Definición y Clasificación

Hay superantígenos endógenos y exógenos (Tabla 1). Tienen varias diferencias con los antígenos en la forma de activación de la célula T (Tabla 2). Entre las actividades que presentan se destacan:

- Autoinmunidad
- Inducción de la mitosis del linfocito T
- Apoptosis
- Anergia o delección, tolerancia inmune (dosis bajas repetidas)
- Aumento de la temperatura

Hasta el momento, la fisiopatología de estos procesos no se conoce con exactitud. Hay algunos superantígenos de origen bacteriano que se asocian con enfermedades, al parecer por la capacidad que tienen de activar un gran número de células T y la producción no regulada de citoquinas y otros mediadores de la cascada inflamatoria. Además, los superantígenos son los más potentes inmunoestimuladores naturales conocidos.

Tabla 1. Clasificación de superantígenos.

I. Endógenos		Virus de tumor mamario (ratón)
II. Exógenos	a. Estafilococo	Enterotoxina estafilocócica: A, B, C1, C2, C3, D, E Toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1) Toxina exfoliante
	b. Estreptococo	Proteína M Exotoxina pirogénica: A, B, C (Spes)
	c. <i>Mycoplasma artritidis</i>	Mitógeno de <i>Mycoplasma artritidis</i> (MAM)
	d. <i>Clostridium perfringens</i>	Enterotoxina
	e. <i>Yersinia enterocolitica</i>	Mitógeno de <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
	f. <i>Pseudomonas</i>	¿Exotoxina A?
	g. Micobacteria	¿Superantígeno de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ?
	h. <i>Toxoplasma</i>	Superantígeno de <i>Toxoplasma gondii</i>
	i. VIH	Superantígeno VIH (gp120, gp41, p24, p7, ¿p6?)
	j. Virus de rabia	Cápside

Fuente: Cortez Franco F. Superantígenos. Dermatol Peru 7(1):49-56, Ene-Jun 1997.

Tabla 2. Diferencias en la activación de las células T por antígenos comunes y superantígenos.

Antígeno común	Superantígeno
a. Proteína procesada a péptidos	a. Proteína completa
b. Unión del MHC II a estructuras especializadas (ranuras)	b. Unión al MHC II fuera de ranuras
c. Complejo MHC II-péptido expresado en células presentadora de antígenos	c. Complejo MHC II-superantígeno expresado en células presentadoras de antígenos
d. Unión a TCR: alfa y beta	d. Unión a TCR: V beta
e. Activación de células T: CD4 y CD8	e. Activación de célula T: CD4
f. Porcentaje de activación de células T: 0.1%	f. Porcentaje de activación de células T: hasta 20%

Fuente: Cortez Franco F. Superantígenos. Dermatol Peru 7(1):49-56, Ene-Jun 1997.

La célula T es la responsable de proteger contra la infección. Al ser activada por el antígeno específico, que reconoce mediante la expresión del TCR compuesto de cadenas alfa y beta (ambas cadenas con regiones variables [V] y constantes [C]), libera citoquinas. Las regiones Va y Vb sirven de unión para el antígeno común; por su parte, los superantígenos solo se unen a segmentos de la región Vb induciendo la proliferación de la célula T.

Tabla 3. Superantígenos microbianos y enfermedades asociadas.

	Superantígeno	Posible enfermedad asociada
Estafilococo	a. Enterotoxina A, B, C, D, E (SEs) b. TSST-1 c. Toxina exfoliante A y B	a. Intoxicación alimentaria, <i>shock</i> , síndrome de Kawasaki b. TSS c. Síndrome de piel escaldada estafilocócica
Estreptococo	Exotoxina pirogénica Proteína M	Fiebre escarlatina, <i>shock</i> Fiebre reumática
Yersinia	Mitógeno <i>Y. pseudotuberculosis</i> Actividad superantígeno <i>Y. enterocolítica</i>	Fiebre Izumi, síndrome de Kawasaki -
Pseudomonas	Exotoxina A	-
Mycoplasma	<i>M. Mycoplasma artritidis</i>	Artritis, <i>shock</i>
Micobacteria	Superantígeno <i>M. tuberculosis</i>	-
Toxoplasma	Superantígeno <i>T. gondii</i>	-

TSS, síndrome de *shock* tóxico (*toxic shock syndrome*)

Fuente: Cortez Franco F. Superantígenos. *Dermatol Peru* 7(1):49-56, Ene-Jun 1997.

La utilización de inmunoglobulinas intravenosas para controlar las enfermedades asociadas o la modificación de toxinas (superantígenos) establecen avances importantes en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.

Superantígenos e Infección

El estreptococo del grupo A y el estafilococo dorado tienen la capacidad de producir infecciones de leves a graves por la producción de exotoxinas y de superantígenos de toxinas pirogénicas (PTSA, *pyrogenic toxin superantigens*), hemolisinas, proteasas, etcétera. Todos los PTSA tienen la capacidad de inducir fiebre alta y aumentar la susceptibilidad del huésped a presentar *shock* por endotoxina en 100 000 a 1 millón de veces.

Las proteínas microbianas pueden ser no solamente responsables de enfermedades infecciosas sino también de enfermedades autoinmunes, mientras que dosis bajas y repetidas de superantígenos pueden inducir tolerancia de manera indirecta por la expansión policlonal de linfocitos (terapias emergentes), aumentando la potencia del sistema inmunitario para enfrentar infecciones oportunistas.

Candida albicans

Es un hongo y, como para la mayoría de ellos, la temperatura óptima para su crecimiento es de 37°C (es decir, la temperatura corporal). Además, para su supervivencia necesita humedad, así que sus zonas preferidas para habitar son las mucosas, la piel y las uñas. Por esta razón, es habitual encontrarla en cepillos dentales, cosméticos, cremas de manos o ropa.

Desde las antiguas civilizaciones es bien conocida la utilización de los hongos por el ser humano. De hecho, el hombre se ha beneficiado de ellos en muchas ocasiones, aunque en tantas otras se ha visto afectado por las enfermedades que provocan. El género *Candida* es uno de los que causa infecciones con más frecuencia y, en concreto, la especie *albicans* es la más patógena. Su clasificación taxonómica es la siguiente:

- División: Deuteromycota
- Clase: Blastomycetes
- Familia: Cryptococcaceae
- Género: *Candida*
- Especie: *albicans*

Candida albicans suele presentarse como una célula oval, con un tamaño medio de 2 a 4 micras; sin embargo, en tejidos infectados también se han identificado formas filamentosas, cuyos extremos presentan diámetros de 3 a 5 micras.

El ser humano es el principal reservorio de este tipo de hongo. Podemos encontrarlo de forma habitual en piel, estómago, colon, recto, mucosa vaginal, boca y garganta de individuos sanos. *Candida*, en principio, no es patógena, ya que la flora bacteriana beneficiosa y el sistema inmunitario limitan su crecimiento y frenan su excesiva proliferación, manteniendo así un equilibrio. **Ahora bien, si el equilibrio existente se rompe, *Candida albicans* empieza a proliferar y puede dar lugar a un conjunto de enfermedades denominadas candidiasis o micosis candidiásica, que pueden consistir en infecciones de mucosas y piel leves o desencadenar diseminaciones sistémicas graves, que pueden afectar órganos vitales.**

Para multiplicarse utiliza, sobre todo, carbohidratos simples. Así, las personas que sufren alguna candidiasis suelen sentir la necesidad de comer más dulces.

¿Cómo se Transmite?

La candidiasis suele ser una enfermedad de fácil contagio, ya que es transmisible por contacto sexual, a través de las manos u objetos diversos. También se ha observado transmisión vertical, es decir que pasa de madres a hijos, si durante el parto la madre presenta candidiasis genital. Además, lesiona rápidamente las células y los tejidos que invade.

Tipos de Candidiasis

La candidiasis es una infección fúngica (micosis) de cualquiera de las especies de *Candida*. Existen diferentes tipos, según el área que afecte , tal como se muestra en la Tabla 4:

Tabla 4. Tipos de candidiasis.

Candidiasis	Características
Oral	Se manifiesta en forma de manchas de color blanco rosado sobre la lengua, las encías, la mucosa oral o las comisuras de los labios. Puede ser asintomática o producir dolor, ardor o mal sabor de boca. Algunas veces, puede causar grietas, úlceras y hendiduras.
Esofágica	Aparece en la profundidad de la garganta. Se manifiesta con dolor pectoral y dificultad para deglutir.
Onicomycosis o infección en uñas	Produce una lesión en la que se observa aumento en el grosor y opacidad de la uña. Provoca dolor y supuración.
Urinaria	Afecta normalmente la vejiga y la uretra, aunque también puede afectar al riñón. El origen principal suelen ser los catéteres (en pacientes en diálisis), los tratamientos con esteroides (porque inmunodeprimen) o la diabetes (los problemas con el metabolismo de la glucosa pueden favorecer el crecimiento de este hongo).
Intestinal	Se presenta cuando existe una proliferación masiva de <i>Candida</i> que habitan el intestino. Sus principales síntomas son constipación o diarrea, indigestión, hinchazón e intolerancia a distintos alimentos. A nivel sistémico se puede observar fatiga, pérdida de peso, depresión e irritabilidad.
Genital	Es una de las infecciones más habituales, afecta a la mucosa vaginal, al endocérvix, o a ambos, provocando la aparición de flujo espeso y blanquecino y de enrojecimiento, quemazón e hipersensibilidad.

Candidiasis genital. Es una de las infecciones más habituales, afecta a la mucosa vaginal, al endocérvix, o a ambos, provocando la aparición de flujo espeso y blanquecino y de enrojecimiento, quemazón e hipersensibilidad.

Es frecuente durante el embarazo debido a los cambios hormonales y a la diabetes gestacional. También el uso de anticonceptivos orales favorece su aparición. Además, como hemos indicado anteriormente, esta infección puede transmitirse al bebé durante el parto. **Como datos, cabe destacar que el 75% de las mujeres tiene un episodio de candidiasis vulvovaginal en su vida. De éstas, el 5% padece de forma recurrente más de cuatro candidiasis vulvovaginales al año. Este tipo de candidiasis también se da en los genitales masculinos.** Es muy común la pregunta de cómo se contrae la candidiasis vaginal, pero es conceptualmente

errónea porque, en la mayoría de los casos, esta infección no se contrae; la candidiasis surge porque *Candida albicans*, que ya existía en su organismo, encontró formas de superar las defensas de nuestro cuerpo y logró multiplicarse de forma descontrolada.

Habitualmente, *C. albicans* que coloniza la vagina de las mujeres tiene su origen en la región perianal. La existente en el tracto gastrointestinal y coloniza la región perianal puede migrar por el perineo para llegar a la vagina, y establecerse en esta nueva región. Esto ocurre, comúnmente, mediante la limpieza incorrecta del ano después de defecar. Si la mujer se limpia desde atrás hacia adelante, acaba trayendo los gérmenes de la región perianal en dirección a la vagina. Esto favorece no sólo la colonización vaginal por *Candida*, sino también la infección del tracto urinario por bacterias del tracto gastrointestinal. Eventualmente, *C. albicans* puede ser transmitida de una persona a otra. Como la boca y el tracto gastrointestinal son los hábitats más comunes de *Candida* en el cuerpo, el sexo oral y el sexo anal son posibles fuentes de transmisión. El sexo vaginal también puede ser una forma de transmisión si el pene del hombre o la vagina de la mujer están colonizados.

Cabe aquí una advertencia: la transmisión de *Candida* por vía sexual no indica, necesariamente, que una mujer va a manifestar candidiasis. El microorganismo recién adquirido tendrá que enfrentarse con los mismos factores de defensa que uno del propio organismo debe enfrentar. Como ya vimos, tener el hongo *C. albicans* no es sinónimo de presentar la infección por dicho hongo. Por lo tanto, a pesar de que *Candida* puede ser transmitida por vía sexual, no se considera la candidiasis en sí como una enfermedad sexualmente transmisible, visto que la gran mayoría de los casos de candidiasis vaginal no está relacionada con el acto sexual. El número de parejas que una mujer tiene durante la vida no interfiere en el riesgo de presentar candidiasis, mientras que las mujeres que practican el celibato pueden manifestar vulvovaginitis por *C. albicans*. Este tipo de candidiasis también se presenta en los genitales masculinos.

Factores de Riesgo

Inmunodeficiencias. Por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida); pacientes oncológicos; quimioterapia, tratamientos con esteroides o con inmunosupresores, entre otros.

Ingesta de fármacos. Especialmente antibióticos, ya que si son de amplio espectro destruyen también la flora beneficiosa que impide la colonización de los patógenos oportunistas.

Estrés, tabaco y alcohol. Generan tóxicos en el organismo que alteran el sistema inmunitario, haciéndolo más susceptible a la invasión de microorganismos patógenos.

Dieta deficiente. En especial la carencia de alimentos que ayudan a mantener la flora intestinal sana, como por ejemplo el yogur.

Higiene oral deficiente. Puede proporcionar el medio óptimo para el desarrollo de patógenos.

Afecciones mucocutáneas. Como las causadas por el humo, la diabetes o las quemaduras.

Alteración hormonal. Embarazo, uso de anticonceptivos orales o menopausia.

Tratamientos

No Farmacológicos

Reducir o eliminar la ingesta de hidratos de carbono simples. Se deben reducir o suprimir los alimentos con gran contenido en azúcares y harinas refinadas, ya que el azúcar es la principal fuente de energía de *Candida*. Ciertos estudios científicos han demostrado, también, que los azúcares pueden aumentar la capacidad de *Candida* para adherirse a las células del organismo, haciéndola aún más patógena.

Como *C. albicans* puede producir intolerancia a ciertos alimentos, podría tomarse como medida preventiva la eliminación de la dieta de alimentos que contengan gluten. Además, se pueden aprovechar las propiedades antifúngicas de algunos alimentos, como por ejemplo el ajo.

Aporte de suplementos. Se sugiere complementar la dieta mediante la toma de vitaminas y minerales, en especial antioxidantes que protegerán la mucosa del intestino frente a las agresiones, así como el consumo de productos ricos en omega 3, importante por su acción antiinflamatoria.

Farmacológicos

Antes del inicio del tratamiento, se indica a las pacientes un estudio de laboratorio de sangre con perfil inmunológico, en el que se determina la subpoblación linfocitaria y las inmunoglobulinas, y se realiza un proteinograma. Una de las principales causas es la inmunodeficiencia, tanto celular como humoral; se debe recordar que *Candida* es un hongo oportunista. Además, se controla la función hepática y renal, así como algunos autoanticuerpos que podrían presentar este tipo de pacientes. En la mayoría de los casos, en aquellos en los que encontramos una leve alteración inmunológica, como disminución de la IgA sistémica y la IgA secretoria, podemos también observar disminución de linfocitos CD4 o aumento de linfocitos CD19, y una disminución significativa de las gammaglobulinas, como se puede apreciar en un proteinograma por electroforesis. Se pueden encontrar una, dos o todas estas alteraciones en una misma paciente, por lo que se debe observar el contexto general de ésta, así como las enfermedades asociadas con el momento del diagnóstico.

Una vez completado el diagnóstico con cultivo de flujo vaginal positivo para *C. albicans*, el tratamiento se inicia con inmunomoduladores con *Salmonella typhi* polisacárido purificado (Inespecin®), que actúa como superantígeno produciendo estimulación policlonal y aumento notable de la IgA secretoria y la IgA sistémica; asimismo, incrementa las gammaglobulinas, pero no la subpoblación de linfocitos CD4, dado que en la mayoría de los casos asociados con infecciones virales se observa el descenso de estos linfocitos.

El Inespecin® se indica por tres meses, y solo seis comprimidos mensuales (régimen 6x6x6), acompañado de suplementos vitamínicos y, de ser necesario, asociado con inmunomoduladores para respuesta celular. Entre los 45 y 60 días de iniciado el tratamiento por infecciones por *Candida* resistente al tratamiento con antimicóticos comienza a observarse respuesta clínica, con escaso porcentaje de recurrencia (5%).

En casos graves se recomienda la ingesta de medicamentos antifúngicos para inhibir la excesiva proliferación de *Candida* u otros hongos oportunistas. Para tratar candidiasis superficiales se utiliza la nistatina o los azoles tópicos, mientras que para las sistémicas se emplea la anfotericina B o el fluconazol. Sin embargo, se deben tener en cuenta algunos efectos adversos como su toxicidad elevada y la aparición de resistencia, que pueden disminuir su eficacia.

Caso Clínico

Se toma como ejemplo el caso de una paciente de 46 años que consulta por presentar infecciones ginecológicas recurrentes por *Candida*, pielonefritis, astenia, mialgias, dolor en rodillas y codos, aftas y lesiones vesiculares en labios que le han diagnosticado como herpes labial.

Niega enfermedades crónicas tipo diabetes, hipertensión arterial, asma, entre otras. Tampoco refiere alergias y solamente toma ácido fólico por las mañanas. Presentó hospitalización tres meses atrás por pielonefritis. Entre los análisis de laboratorio que se solicitan están: panel linfocitario (<CD8, <CD19), hemograma con inversión de fórmula leucocitaria, citomegalovirus+, virus de Epstein-Barr +++.

Se decide iniciar un primer ciclo de Inespecin® (seis comprimidos, uno por día durante los tres primeros días, se descansa tres días y se retoma la administración en los días siete, ocho y nueve), timomodulina por 30 días y polivitamínico. La paciente evoluciona hacia la mejoría, tolera bien la medicación, refiere menos astenia y menos dolores articulares y no hay aftas al examen físico. Al mes, la paciente mantiene la buena evolución, no presentó más infecciones, niega flujo vaginal, no refiere artralgias ni mialgias; además, expresa sentirse mejor de ánimo y con mayor rendimiento laboral, por lo que continúa con el segundo ciclo de Inespecin® y polivitamínico.

Se repiten análisis, los cultivos son negativos y se normalizan las subpoblaciones linfocitarias. La paciente inicia el tercer ciclo de Inespecin® y polivitamínico. En consulta de seguimiento al mes, la paciente se encuentra totalmente asintomática, sin recurrencia de infecciones en los últimos tres meses.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Bibliografía Recomendada

- Bendelac A, et al. A subset of CD4+ thymocytes selected by MHC class I molecules. *Science* 263(5154):1774-1778, Mar 1994.
- Boise LH, et al. CD28 costimulation can promote T cell survival by enhancing the expression of Bcl-XL. *Immunity* 3(1):87-98, Jul 1995.
- Bright JJ, et al. TGF-beta inhibits IL-12-induced activation of Jak-STAT pathway in T lymphocytes. *J Immunol.* 161(4):1772-1777, Ago 1998.
- Cortez Franco F. Superantígenos. *Dermatol Peru* 7(1):49-56, Ene-Jun 1997.
- D'Adamio L, et al. Thymic and peripheral apoptosis of antigen-specific T cells might cooperate in establishing self tolerance. *Eur J Immunol* 23(3):747-753, Mar 1993.
- Ehrlich P, Morgenroth J. En: *The Collected Papers on Paul Ehrlich*, Vol. 2. London; 1990.
- Goodnow CC, et al. Altered immunoglobulin expression and functional silencing of self-reactive B lymphocytes in transgenic mice. *Nature* 334(6184):676-682, Ago 1988.
- Hartley SB, et al. Elimination from peripheral lymphoid tissues of self-reactive B lymphocytes recognizing membrane-bound antigens. *Nature* 353(6346):765-769, Oct 1991.
- Jenkins MK, et al. CD28 delivers a costimulatory signal involved in antigen-specific IL-2 production by human T cells. *J Immunol.* 147(8):2461-2466, Oct 1991.
- Julia V, et al. Resistance to induced by tolerance to a single antigen. *Science* 274(5286):421-423, Oct 1996.
- Kelsall BL, Strober W. Distinct populations of dendritic cells are present in the subepithelial dome and T cells regions of the murine peyers patch. *J Exp Med*, 1996.
- Lenardo M. Interleukin-2 programs mouse ab T lymphocytes for apoptosis. *Nature* 183(1):237-247, Ene 1991.
- Li W, et al. Blocked signal transduction to the protein kinases in anergic CD4+ T-cells. *Science* 271(5253):1272-1276, Mar 1996.
- MacDonald HR, et al. T-cell receptor V beta use predicts reactivity and tolerance to Mlsa-encoded antigens. *Nature* 332(6159):40-45, Mar 1988.
- Madrenas J, et al. Interleukin 2 production, not the pattern of early T -cell antigen receptor-dependent tyrosine phosphorylation, controls anergy induction by both agonist and partial agonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(18):9736-9741, Sep 1996.
- Ohashi PM, et al. Ablation of "tolerance" and induction of diabetes by virus infection in viral antigen transgenic mice. *Cell* 65(2):305-317, Abr 1991.
- Oldstone MB. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 50(6):819-820, Sep 1987.
- Oldstone MB, et al. Virus infection triggers insulin dependent diabetes mellitus in a transgenic model: Role of anti-self (virus) immune response. *Cell* 65(2):319-931, Abr 1991.
- Paul W. *Fundamental Immunology*. Lippincott, Willimas & Wilkins, 1998.
- Sloan-Lancaster J, et al. Selective activation of the calcium signaling pathway by altered peptide ligands. *J Exp Med* 184(4):1525-1530, Oct 1997.
- Speiser DE, et al. Clonal deletion induced by either radioresistant thymic host cells or lymphohemopoietic donor cells at different stages off class I -restricted T cell ontogeny. *J Exp Med* 175(5):1277-1283, May 1992.
- Strober W, Fuss IJ. *Sistema inmunitario de las mucosas*. 9ª edición en inglés. *Inmunología básica*; 1998.
- Triplet EL. On the mechanism of immunologic self-recognition. *J Immunol* 89:505-510, Oct 1962.
- Tsubata T, et al. B cell apoptosis induced by antigen receptor crosslinking is blocked by a T cell signal through CD40. *Nature* 364(6438):645-648, Ago 1993.
- Von Boemer H, Schubiger K. Thymocytes appear to ignore class I major histocompatibility complex antigens expressed on thymus epithelial cells. *Eur J Immunol* 14(11):1048-1052, 1984.
- Webb S, et al. Extrathymic tolerance of mature T cells: clonal elimination as a consequence of immunity. *Cell* 63(6):1249-1256, Dic 1990.
- Weiner HI, et al. Oral tolerance. *Immunol Rev* 206:232-259, Ago 2005.
- Willerford DM. Interleukin-receptor alfa chain regulates the size and content of the peripheral lymphoid compartment. *Immunity* 3(4):521-530, Oct 1995.