► 1. Bases inmunológicas de la enfermedad

Mario Gerardo Carranza Matus
• Igor Martín Ramos Herrera

La disciplina de la inmunología surgió a partir de la observación de los individuos que a partir de haberse recuperado de ciertas enfermedades infecciosas estaban protegidos contra éstas. El término latino *immunis*, que significa "exento", es la raíz de la palabra inmunidad, que refiere a un estado de protección contra enfermedad infecciosa. Sobrevivir a brotes de este tipo de padecimientos fue uno de los principales impulsores de las primeras incursiones en el estudio de la inmunología. Esto llevó al desarrollo y uso de vacunas rudimentarias, aun antes de entender cómo podían inducir inmunidad protectora. Al campo de la inmunología se le puede atribuir la vacuna que erradicó la viruela, la capacidad de trasplantar órganos entre seres humanos y los fármacos usados para tratar múltiples enfermedades.

El sistema inmunitario

En condiciones normales, este sistema tiene tres propiedades fundamentales: un repertorio muy diverso de receptores de antígeno que permite reconocer una gama casi infinita de microorganismos patógenos; memoria inmunitaria para generar las respuestas inmunitarias de memoria rápida, y tolerancia inmunitaria para evitar la lesión a los tejidos normales propios. Es el encargado de conferir protección al hospedero y está conformado por órganos, moléculas, células y vías en un proceso tan interconectado y a veces circular, que a menudo es difícil saber dónde empieza.

Este sistema evolucionó para proteger a los organismos multicelulares contra patógenos. Es altamente adaptable, defiende al cuerpo contra invasores tan diversos como los pequeños virus intracelulares que causan poliomielitis o tan grandes como los parásitos que pueden causar oclusión del intestino delgado. Esta diversidad de agentes patógenos potenciales requiere diversos mecanismos de reconocimiento y destrucción acordes a tal variedad de invasores.

Una respuesta inmunitaria exitosa depende de interacciones finamente coreografiadas entre los diversos tipos de células. Como ejemplo de lo anterior, las células de la inmunidad innata hacen saber la presencia de infección a células linfoides que coordinan la respuesta adaptativa y generan las células de memoria, que evitan infecciones futuras. La coordinación ne-

cesaria para el desarrollo de una respuesta inmunitaria completa es posible por las características anatómicas y microanatómicas especializadas del sistema inmunitario, el cual está disperso en todo el cuerpo y organiza las células en tiempo y espacio.

Los órganos linfoides primarios (que incluyen médula ósea y timo) regulan el desarrollo de células inmunitarias a partir de precursores inmaduros; mientras, los órganos linfoides secundarios (que comprenden el bazo, los ganglios linfáticos y sitios especializados en el intestino y otros tejidos mucosos) coordinan el encuentro de los antígenos con sus linfocitos específicos así como su desarrollo hacia células efectoras y de memoria. Los sistemas de vasos sanguíneos y linfáticos conectan estos órganos y los unen para formar un todo funcional.

La coordinación de las funciones fisiológicas en todo el organismo depende de la capacidad de células individuales para detectar cambios en su ambiente y para mostrar una respuesta de manera apropiada. Una de las principales rutas mediante las cuales una célula interpreta su entorno es la unión de moléculas de señales a proteínas receptoras asociadas a la célula. Una molécula que se une a un receptor es un ligando. La unión no covalente de un ligando a su receptor puede inducir cambios en el receptor mismo, en su estado de polimerización, en el ambiente de ese receptor o en varios de esos factores a la vez; esos cambios sirven para transmitir o transducir la señal de unión al ligando hacia el interior de la célula, lo que lleva a alteraciones de las funciones celulares. En el sistema nervioso las moléculas transmisoras de señales se llaman neurotransmisores; en el sistema endocrino, hormonas. En el sistema inmunitario, las moléculas extrañas que indican la presencia de entidades no propias son antígenos y las moléculas pequeñas que se comunican entre las diversas poblaciones de células inmunitarias son las citocinas. Las citocinas especializadas que inducen quimioatracción o quimiorrepulsión se denominan quimiocinas.

Dado que las células del sistema inmunitario están distribuidas en todo el cuerpo, algunas residen en tejidos fijos y otras circulan por los diversos tejidos linfoides, la sangre y los vasos linfáticos. La capacidad de estas células para comunicarse con otras y para emitir señales hacia otra parte por medio de mensajeros moleculares, citocinas y quimiocinas solubles es esencial para su función.

Inmunidad innata

En contraste con las respuestas inmunitarias adaptativas, que tardan días en surgir después de la exposición a antígenos, la

inmunidad innata consta de defensas contra infección que están listas para entrar en acción de inmediato cuando un hospedero es atacado por un agente patógeno. El sistema inmunitario innato incluye barreras anatómicas contra infección, tanto físicas como químicas, así como respuestas celulares. Las principales barreras físicas son las capas epiteliales de la piel y las superficies mucosas y tejido glandular conectados a las aberturas del cuerpo. Estas barreras epiteliales evitan la infección al bloquear la entrada de agentes patógenos al organismo. Las barreras químicas en esas superficies comprenden sustancias solubles especializadas las cuales poseen una actividad antimicrobiana, así como pH ácido. Los agentes patógenos que traspasan las barreras físicas o químicas a causa del daño o una infección directa de la capa de células epiteliales pueden sobrevivir en los espacios extracelulares o bien infectar otras células; por último se replican y se diseminan hacia otras partes del cuerpo.

Las respuestas inmunitarias innatas celulares a la invasión por un agente infeccioso que vence las barreras epiteliales iniciales son rápidas y por lo común empiezan minutos después de la invasión. Esas respuestas son desencadenadas por receptores de superficie celulares o intracelulares que reconocen componentes moleculares conservados de agentes patógenos. Algunos tipos de leucocitos (macrófagos y neutrófilos) son activados para atrapar y destruir con rapidez microbios extracelulares por medio de fagocitosis. Otros receptores inducen la producción de proteínas y otras sustancias que generan diversos efectos benéficos, entre ellos la actividad antimicrobiana directa y el reclutamiento de líquido, células y moléculas hacia sitios de infección. Este flujo causa tumefacción inicial y otros cambios fisiológicos que en conjunto se denominan inflamación.

Las respuestas innata e inflamatoria locales por lo general permiten eliminar agentes patógenos y células dañadas o muertas y promover la salud. Por ejemplo, las concentraciones aumentadas de sustancias antimicrobianas y células fagocíticas ayudan a eliminar los agentes patógenos; mientras, las células dendríticas captan agentes patógenos para presentación de antígenos a linfocitos, lo que activa respuestas inmunitarias adaptativas. Las células asesinas naturales reclutadas hacia el sitio pueden reconocer células infectadas por virus, alteradas o sometidas a estrés y matarlas. Sin embargo, en algunas situaciones esas respuestas innata e inflamatoria son perjudiciales y llevan a consecuencias locales o sistémicas que pueden causar daño de tejido y en ocasiones la muerte. Para prevenir esas respuestas perjudiciales en potencia, se han adquirido por evolución mecanismos reguladores que por lo general limitan los efectos adversos.

Otra parte importante dentro de la inmunidad es el sistema de complemento. El término "complemento" se refiere a un grupo de proteínas séricas que cooperan con los sistemas inmunitarios tanto innato como adaptativo para eliminar agentes patógenos de la sangre y los tejidos. Al igual que los componentes del sistema de coagulación de la sangre, las proteínas del complemento interactúan entre sí en cascadas catalíticas. Diversos componentes del complemento se unen a bacterias y las opsonizan, haciéndolas susceptibles a fagocitosis mediada por receptor por macrófagos que expresan receptores

de membrana para proteínas del complemento. Otras proteínas del complemento desencadenan respuestas inflamatorias, constituyen la interfaz con componentes del sistema inmunitario adaptativo, eliminan inmunocomplejos del suero, desechan células apoptóticas o llevan a cabo varias de estas funciones. Por último, un complejo de ataque a membrana montado a partir de proteínas del complemento mata algunos agentes patógenos al crear poros en las membranas microbianas. La importancia biológica del complemento destaca por las consecuencias patológicas de mutaciones en genes que codifican para proteínas del complemento, y por la amplia gama de estrategias que los microorganismos han adquirido por evolución para evadirlas.

Inmunidad adaptativa

Para proteger a su hospedero, el sistema inmunitario debe reconocer una vasta gama de microorganismos que evolucionan con rapidez. Para lograr esto debe generar un repertorio diverso y flexible de moléculas receptoras y de memoria, mientras minimiza la expresión de receptores que reconocen antígenos propios. Cada linfocito B o T expresa un receptor específico para antígeno singular. Cuando estos receptores se unen a sus antígenos correspondientes en las condiciones adecuadas, los linfocitos T y B proliferan y se diferencian hacia células efectoras que eliminan la amenaza microbiana.

Si bien tanto las células T como las B usan moléculas de superficie para reconocer antígeno, lo logran de maneras muy diferentes. En contraste con anticuerpos o receptores de células B, que pueden reconocer antígenos de manera directa, los receptores de células T sólo reconocen fragmentos de antígeno que están posicionados sobre la superficie de otras células. Esos fragmentos de antígeno son mantenidos dentro del surco de unión de una proteína de superficie celular llamada molécula del complejo mayor de histocompatibilidad, codificada por una agrupación de genes denominados en conjunto locus del complejo mayor de histocompatibilidad. Dichos fragmentos son generados dentro de la célula después de la digestión de antígeno; el complejo del péptido antigénico más la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad aparece a continuación sobre la superficie celular. De este modo, las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad actúan como un recipiente de superficie celular para sostener y desplegar fragmentos de antígeno, de modo que las células T que se aproximan puedan unirse con ese complejo molecular por medio de sus receptores de célula T.

El rango de agentes patógenos a los que el humano está expuesto es considerable y los vertebrados han adquirido por evolución un extraordinario mecanismo para generar un rango comparable de especificidades de receptor de células T y de células B. Cada uno de los millones de células T que circulan en el organismo expresa un receptor de célula T diferente. Las células inmaduras que entran al timo provenientes de la médula ósea no expresan características de linfocito maduro ni receptores de antígeno; los que salen del timo son células T maduras que son diversas en sus especificidades de receptor, son tolerantes a lo propio y están restringidas a moléculas de complejo de histocompatibilidad propio.

La función de una célula B es secretar anticuerpos capaces de unirse a cualquier organismo o molécula que represente una amenaza para el hospedero. Los anticuerpos secretados tienen sitios de unión a antígeno idénticos a los de moléculas receptoras sobre la superficie de células B. Los anticuerpos pertenecen a la clase de proteínas conocidas como inmunoglobulinas y una vez secretados pueden proteger contra los efectos patogénicos de virus, bacterias o parásitos invasores.

Millones de linfocitos B son generados en la médula ósea cada día y se envían a la periferia. La generación rápida e incesante de nuevas células B ocurre en una secuencia de pasos muy precisa. Experimentos de transferencia celular muestran que el desarrollo de células B desde la célula madre hematopoyética hasta la célula B madura tarda una a dos semanas.

La interacción entre una célula T virgen y una célula presentadora de antígeno es el evento iniciador de la respuesta inmunitaria adaptativa. Antes de eso el sistema inmunitario innato ha sido avisado en el sitio de infección o de daño de tejido y las células presentadoras de antígeno, por lo común células dendríticas, han sido activadas por medio de sus receptores de reconocimiento de patrones. Estas células pueden haber fagocitado agentes patógenos extracelulares (u opsonizado agentes patógenos intracelulares) o pueden haber sido infectadas por un agente patógeno intracelular. En uno u otro caso, han procesado y presentado péptidos provenientes de esos agentes patógenos en complejo con moléculas de superficie del complejo mayor de histocompatibilidad y han llegado a un ganglio linfático local (de drenaje) y/o al bazo. En el **cuadro 7.1-1** se resumen las funciones de las células del sistema inmunitario.

Bibliografía

- Haynes B, Soderberg K, Fauci A. Introducción al sistema inmunitario. En: Longo D, Kasper D, Jameson J, *et al* (ed). Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2012. Acceso en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/>. [Revisado: 3 de agosto, 2014.]
- Owen J, Punt J, Stranford S, Kuby. Inmunología, 7a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2014.

► 2. Inmunología clínica

Mario Gerardo Carranza Matus • Igor Martín Ramos Herrera

Las mismas reacciones inmunitarias que protegen contra infección también pueden infligir mucho daño, no sólo a un agente patógeno, sino a las células y tejidos del hospedero. El sistema inmunitario usa múltiples estrategias para disminuir el daño, al desactivar respuestas cuando se elimina el agente patógeno y evitar reacciones contra antígenos propios. Sin embargo, estos puntos de control y equilibrio pueden colapsarse y llevar a reacciones mediadas por inmunidad que son más perjudiciales que protectoras. Algunos trastornos mediados por la inmunidad se originan por fracaso de la tolerancia inmunitaria; otros se producen por una respuesta innata y/o adaptativa demasiado vigorosa contra antígenos que plantean poca ame-

naza o ninguna y, por último, hay trastornos que se originan por fracaso para desactivar respuestas innatas o adaptativas, lo que da lugar a un estado inflamatorio crónico.

Al igual que el sistema de multicomponentes complejo, el sistema inmunitario es susceptible a fallas en alguna de sus partes o todas. Esos errores pueden tener consecuencias graves. Cuando el sistema pierde el sentido de lo propio y empieza a atacar células del cuerpo, el resultado es autoinmunidad.

Por otra parte, la inmunodeficiencia originada por un defecto genético hereditario o vinculado con el desarrollo del sistema inmunitario se llama inmunodeficiencia primaria. La inmunodeficiencia secundaria o adquirida es la pérdida de la función inmunitaria que se produce por exposición a un agente externo, a menudo una infección. Si bien varios factores externos pueden afectar la función inmunitaria, con mucho la inmunodeficiencia secundaria mejor conocida es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que se produce por una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. A continuación se describen algunos ejemplos de patologías mediadas por mecanismos inmunitarios, así como las principales técnicas inmunológicas usadas en la práctica clínica diaria.

Enfermedades alérgicas

La alergia es una respuesta de hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunitarios ante un antígeno externo, que se manifiesta por inflamación histica y disfunción orgánica. Estas respuestas tienen una base genética, pero la expresión clínica de la enfermedad depende tanto de la capacidad de respuesta inmune como de la exposición al antígeno. Los trastornos alérgicos pueden ser locales o sistémicos. Como el alérgeno es externo, la piel y las vías respiratorias son los órganos que se afectan con mayor frecuencia en la enfermedad alérgica. Las reacciones alérgicas también pueden localizarse en la vasculatura, tubo digestivo u otros órganos. La anafilaxia es la forma más extrema de la alergia sistémica.

Clasificación autoinmunitaria

A. Hipersensibilidad tipo I, mediada por IgE (inmediata)

Los anticuerpos IgE ocupan sitios receptores en los mastocitos. Minutos después de la exposición al alérgeno, un antígeno multivalente une moléculas adyacentes de IgE, lo que activa los mastocitos e induce su desgranulación. Los metabolitos del ácido araquidónico, citocinas y otros mediadores inducen una respuesta inflamatoria de fase tardía que aparece varias horas después. Hay dos subgrupos clínicos: atopia y anafilaxia.

Atopia: se aplica a un grupo de enfermedades (rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica y gastroenteropatía alérgica) que se presentan en sujetos con tendencia hereditaria a desarrollar una respuesta de IgE específica para un antígeno ante alérgenos ambientales o alimentarios. Los alérgenos aéreos, como pólenes, esporas de moho, caspa animal y ácaros de polvo doméstico, son desencadenantes frecuentes de conjuntivitis, rinitis y asma alérgicas. Hay fuerte tendencia familiar al desarrollo de atopia.