

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 hística 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.

Cuadro 7.1-1. Células del sistema inmunitario innato y sus funciones principales al desencadenar la inmunidad adaptativa

Tipo celular	Función principal en la inmunidad innata	Función principal en la inmunidad adaptativa
Macrófagos	Fagocitan y eliminan bacterias, producen citocinas inflamatorias	Producen interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), para aumentar las moléculas de adherencia linfocítica y las quimiocinas con el fin de atraer a los linfocitos específicos para cada antígeno
Células dendríticas plasmocitoides de línea linfoide	Producen grandes cantidades de interferón alfa que posee actividad antitumoral y antivírica	El interferón alfa (IFN- α) es un activador potente de los macrófagos
Células dendríticas mieloides intersticiales y derivadas de células de Langerhans	Las células dendríticas producen abundante IL-2 e IL-10; las células dendríticas derivadas de células de Langerhans producen abundante IL-12	Las células dendríticas son activadores potentes de macrófagos que fagocitan los microorganismos patógenos invasores y presentan antígenos proteicos a células B y T
Células NK	Eliminan células extrañas y hospederas que poseen concentración reducida de complejo mayor de histocompatibilidad	Producen TNF- α e IFN- γ que reúnen respuestas de las células T colaboradoras
Células T-NK	Linfocitos con marcadores de superficie de células T y NK que reconocen antígenos grasos de las bacterias intracelulares a través de moléculas CD1	Producen IL-4 para obtener respuestas de las células T colaboradoras; producción de IgG e IgE
Neutrófilos	Fagocitan y eliminan bacterias	Producen sintetasa de óxido nítrico que inhibe la apoptosis en los linfocitos y puede prolongar las respuestas inmunitarias adaptativas
Eosinófilos	Eliminan parásitos invasores	Producen IL-5 que reúne respuestas de anticuerpos específicos para cada inmunoglobulina
Células cebadas y basófilos	Liberan TNF- α , IL-6 e IFN- γ por reacción a patrones moleculares vinculados a patógenos	Producen IL-4 que reúne respuestas de las células T colaboradoras y reclutan respuestas de anticuerpos específicas de IgG e IgE
Células epiteliales	Producen péptidos antimicrobianos. Su epitelio específico para cada tejido produce un mediador de inmunidad innata local	Producen TGF- β que desencadena respuestas de anticuerpos específicas de IgA

Adaptado de: Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. *Harrison. Principios de medicina interna*, 18a. ed. Cap. 314. Introducción al sistema inmunitario.

Anafilaxia: ciertos alérgenos, en especial fármacos, venenos de insectos, látex y alimentos, pueden inducir una respuesta de anticuerpos IgE, lo que produce liberación generalizada de mediadores de mastocitos y causa anafilaxia sistémica, que se caracteriza por hipotensión o choque por vasodilatación diseminada, broncoespasmo, contracción del músculo gastrointestinal y uterino, urticaria o angioedema. Este trastorno puede ser mortal y afecta a personas atópicas y no atópicas.

B. Hipersensibilidad tipo II, mediada por anticuerpos (citotóxica)

Las reacciones citotóxicas implican una respuesta específica de anticuerpos IgG o IgM contra antígenos unidos a la célula.

Esto ocasiona activación de la cascada de complemento y destrucción de la célula a la que está unido el antígeno. Los ejemplos incluyen anemia hemolítica autoinmunitaria y enfermedad hemolítica por Rh en el recién nacido.

C. Hipersensibilidad tipo III, mediada por complejos inmunitarios

Las reacciones mediadas por complejos inmunitarios ocurren cuando el antígeno y los anticuerpos IgG o IgM forman complejos inmunitarios circulantes. El depósito de estos complejos en los tejidos o el endotelio vascular puede causar lesión histiica mediada por complejos inmunitarios a causa de activación de la cascada del complemento, generación de anafilotoxina y

quimiotaxia de los leucocitos polimorfonucleares. La enfermedad del suero es el ejemplo típico de este tipo de hipersensibilidad.

D. Hipersensibilidad tipo IV, mediada por células T (hipersensibilidad tardía, hipersensibilidad mediada por células)

Este tipo de hipersensibilidad tiene mediación de las células T activadas que se acumulan en regiones con depósito de antígeno. La expresión más frecuente de hipersensibilidad tardía es la dermatitis alérgica por contacto. Las células T sensibilizadas liberan citocinas, lo que activa a macrófagos y promueve la inflamación dérmica subsiguiente; esto ocurre uno a dos días después del contacto.

Enfermedad del suero

La enfermedad del suero se presenta cuando una respuesta de anticuerpos a antígenos exógenos deriva en la formación de complejos inmunitarios. El depósito de estos complejos en el endotelio vascular y los tejidos produce vasculitis de pequeños vasos mediada por complejos inmunitarios y lesión hística a través de la activación del complemento, la generación de toxinas anafilácticas y la quimioatracción de polimorfonucleares.

Cáncer

Conforme el número de muertes por enfermedad infecciosa declina en el mundo occidental, el cáncer se convierte en la segunda causa principal de muerte, sólo superado por la enfermedad cardíaca. Se estima que la mitad de los varones y una de cada tres mujeres en Estados Unidos tendrán cáncer en algún momento de su vida, y uno de cada cinco morirá por ese problema. Desde una perspectiva inmunológica, las células cancerosas pueden considerarse células propias alteradas que han escapado a los mecanismos reguladores de crecimiento normales.

Inmunología clínica

Los inmunólogos usan herramientas derivadas de los arsenales de biólogos estructurales, bioquímicos, biólogos celulares, anatomistas, microbiólogos y fisiólogos. A cambio, la ciencia de la inmunología ha donado a las ciencias biológicas una amplia variedad de técnicas basadas en anticuerpos y fluorescencia.

Interesantes descubrimientos en la biología molecular, como el ADN recombinante y sus proteínas, la biología de las citocinas y la genética humana, han mejorado la comprensión de los trastornos inmunológicos. Con esos avances, la inmunología clínica ha madurado y sus aplicaciones aumentado en gran medida. Por ello, el alcance de esta disciplina se extiende a muy diversos ámbitos, como trasplantes, reumatología, oncología, dermatología, enfermedades infecciosas, alergias e inmunodeficiencias. El objetivo de la inmunología clínica es pro-

porcionar pruebas de laboratorio para apoyar el diagnóstico y seguimiento de pacientes con trastornos del sistema inmunitario. Se usan múltiples tecnologías para evaluar tanto el anticuerpo como los componentes celulares de la respuesta inmunitaria.

Enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA)

Este método tiene múltiples variaciones que dependen de la conjugación de una enzima con un anticuerpo. La enzima se detecta por análisis de la actividad enzimática con el sustrato. Para medir los anticuerpos se fijan antígenos conocidos a una fase sólida (p. ej., placa de microdilución), se incuban con diluciones del anticuerpo estudiado, se lavan y se vuelven a incubarse con anticuerpos marcados contra la inmunoglobulina con una enzima (p. ej., peroxidasa de rábano picante). La actividad enzimática se mide al añadir un sustrato específico y se valora la reacción de color, que se encuentra en relación directa con la cantidad de anticuerpo unido. Este tipo de análisis se utiliza, por ejemplo, para detectar anticuerpos contra proteínas de VIH en muestras de sangre.

La prueba ELISA sirve, por ejemplo, para detectar anticuerpos contra un gran número de enfermedades infecciosas, como aquellos contra proteínas del VIH en muestras de sangre u otros contra el organismo causante de la sífilis (*Treponema pallidum*). Este tipo de análisis también es muy utilizado para detectar autoanticuerpos en la circulación de pacientes con enfermedades autoinmunes; por ejemplo, anticuerpos en el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia o el síndrome de Sjögren.

Inmunofluorescencia

Los colorantes fluorescentes (p. ej., fluoresceína o rodamina) se pueden unir de forma covalente a moléculas de anticuerpo y se hacen visibles mediante el uso de luz ultravioleta en un microscopio de fluorescencia. Tales anticuerpos marcados pueden utilizarse para identificar antígenos (p. ej., en las superficies de bacterias como estreptococos o treponemas), en células, en cortes histológicos o en otras muestras. Una reacción de inmunofluorescencia directa ocurre cuando un anticuerpo marcado conocido interactúa de forma directa con un antígeno desconocido. Una reacción de inmunofluorescencia indirecta ocurre cuando se utiliza un proceso de dos etapas. Por ejemplo, un antígeno conocido se fija a una laminilla y se añade suero desconocido para luego realizar el lavado de la preparación; si el anticuerpo sérico desconocido se fija al antígeno, permanece fijo en la laminilla y puede ser detectado mediante la adición de anticuerpos contra inmunoglobulina u otro reactivo-anticuerpo específico marcado fluorescente, como la proteína estafilocócica A o G. Este análisis se ha utilizado para detectar anticuerpos frente a ciertos microorganismos (p. ej., *T. pallidum*) y es el procedimiento estándar para detectar autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes (p. ej., anticuerpos antinucleares).

Inmunotransferencia

Es un procedimiento para identificar un antígeno particular en una mezcla compleja de proteínas. La mezcla se somete a electroforesis en gel de poliacrilamida dodecil-sulfato sódico (SDS-PAGE). Este método separa las proteínas según su tamaño molecular. El gel se cubre con una membrana (a menudo una hoja de nitrocelulosa) y las proteínas se “transfieren” por electroforesis a la membrana. La membrana de nitrocelulosa adquiere una réplica de las proteínas separadas por SDS-PAGE. En la transferencia, el dodecil-sulfato sódico se elimina en gran parte de las proteínas y, por lo menos para algunas de éstas, hay un plegamiento y su forma se restablece lo suficiente para que los anticuerpos reaccionen con las proteínas en la membrana. Más tarde se hace reaccionar la membrana de nitrocelulosa con un anticuerpo marcado con enzimas en una prueba directa o indirecta, para luego aplicar anticuerpos contra inmunoglobulinas marcadas con enzimas. La proteína antigénica se hace visible en forma de una banda sobre la membrana. No se detecta ninguna de las proteínas restantes en la mezcla.

Esta técnica se utiliza, por ejemplo, para confirmar una prueba de ELISA positiva para VIH al demostrar la presencia de anticuerpos contra proteínas específicas del VIH en el suero del paciente. También se aprovecha como análisis secundario para el VHC y la enfermedad de Lyme, y recientemente se aplica para identificar autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes seleccionadas (p. ej., polimiositis).

Citometría de flujo

Otro uso de moléculas de anticuerpos marcados con sustancias fluorescentes consiste en contar y clasificar las células por citometría de flujo utilizando un clasificador de células activado por fluorescencia (FACS).

La citometría de flujo analiza una suspensión unicelular que pasa a través de una serie de rayos láser para medir la cantidad relativa de luz dispersada por las partículas microscópicas (que proporciona información sobre el tamaño relativo y presencia de gránulos) y la fluorescencia relativa de dichas partículas. En una mezcla de leucocitos es relativamente fácil separar las células en clases principales, como los linfocitos pequeños respecto de los granulocitos, que son más grandes y contienen más gránulos de dispersión (más luz). Con la disponibilidad de paneles de anticuerpos monoclonales (que pueden detectarse por la anti-inmunoglobulina fluorescente) con las proteínas de superficie celular, también es posible contar subpoblaciones de células; por ejemplo, linfocitos T auxiliares que expresan anticuerpos de linfocitos T citotóxicos que expresan CD8, o células B que expresan anticuerpos de linfo-

citos T. Esta tecnología es muy usada tanto en medicina clínica como en investigación biomédica, por ejemplo, para cuantificar el número de linfocitos T CD4 en pacientes positivos para VIH o diferenciar linfocitos tumorales de leucocitos normales.

Análisis celulares funcionales

Se utilizan para medir la función de las células T *in vitro* y la capacidad de las células para proliferar o producir citocinas específicas, como IFN- γ . Este análisis es el equivalente *in vitro* de reacciones de hipersensibilidad tipo IV, con la prueba cutánea de la TB como modelo. En la piel, el antígeno TB administrado interactúa con las células T específicas para proliferar, producir IFN- γ y dar una reacción positiva en la piel. En esta prueba *in vitro* los leucocitos de sangre periférica (PBL) se incuban con un antígeno específico durante 24 a 72 horas. Cuando las células T sensibilizadas específicamente en los PBL interactúan con su antígeno específico (p. ej., antígeno de la tuberculosis), las células proliferan y producen IFN- γ . La proliferación puede medirse por la incorporación de timidina H3 o la producción de IFN- γ se puede comprobar por ELISA o citometría de flujo. Esta prueba se puede usar para evaluar el estado inmunológico de un individuo, en particular los pacientes inmunocomprometidos a causa de una enfermedad infecciosa o maligna o en terapia medicamentosa.

Otros análisis de laboratorio

Otras tecnologías a menudo disponibles en un laboratorio de la inmunología clínica incluyen las electroforesis de proteínas y de inmunofijación, que son pruebas esenciales utilizadas para identificar la producción anormal de inmunoglobulina en el suero o la orina de los pacientes con mieloma.

Bibliografía

- Detrick B. Immunology. En: Brooks G, Carroll K, Butel J, *et al* (ed). Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology, 26^a ed. EUA: The McGraw-Hill Companies Inc, 2013. Acceso en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/>. [Revisado: 3 de agosto, 2014.]
- 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, 18^a 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, 7^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2014.