



BLOQUE V. LA AUTODEFENSA DE LOS ORGANISMOS.

LA INMUNOLOGÍA Y SUS APLICACIONES

1. Concepto de infección.

2. Mecanismos de defensa orgánica.

- 2.1. Inespecíficos. Barreras naturales y respuesta inflamatoria,
- 2.2. Específicos. Concepto de respuesta inmunitaria.

3. Inmunidad y sistema inmunitario.

- 3.1. Componentes del sistema inmunitario: moléculas, células y órganos.
- 3.2. Concepto y naturaleza de los antígenos.
- 3.3. Tipos de respuesta inmunitaria: humoral y celular.

4. Respuesta humoral.

- 4.1. Concepto, estructura y tipos de anticuerpos.
- 4.2. Células productoras de anticuerpos: linfocitos B.
- 4.3. Reacción antígeno-anticuerpo.

5. Respuesta celular.

- 5.1. Concepto.
- 5.2. Tipos de células implicadas: linfocitos T, macrófagos.

6. Respuestas primaria y secundaria. Memoria inmunológica.

7. Tipos de inmunidad. Sueros y vacunas.

- 7.1. Congénita y adquirida.
- 7.2. Natural y artificial.
- 7.3. Pasiva y activa.
- 7.4. Sueros y vacunas. Importancia en la lucha contra las enfermedades infecciosas.

8. Alteraciones del sistema inmunitario.

- 8.1. Hipersensibilidad (alergia).
- 8.2. Autoinmunidad.
- 8.3. Inmunodeficiencia. El SIDA y sus efectos en el sistema inmunitario.

9. El trasplante de órganos y los problemas de rechazo: células que actúan.

- 9.1. Reflexión ética sobre la donación de órganos.

1. CONCEPTO DE INFECCIÓN.

Se denomina infección a la penetración y posterior proliferación de un *microorganismo* nocivo en el interior de un organismo, considerado ese interior como el *medio interno* e incluso el propio *interior de las células*. Hay un gran número de microorganismos patógenos: unos, como los virus, solo se pueden reproducir dentro de las células, y otros, como bacterias, hongos, protozoos..., se nutren de materia viva provocando las consiguientes alteraciones que conocemos como **enfermedades infecciosas** (también los hay intracelulares como el plasmodio productor de la malaria). Patógeno significa que produce enfermedad.

No debemos confundir el concepto de infección (y la acción de infectar) con el de **infestación** (y la acción de **infestar**) que se refiere a una parasitosis producida por *organismos de mayor tamaño (no microbios)* y que, en general, no afectan al medio interno. Por ejemplo: estar infestado de piojos o garrapatas o tener lombrices intestinales. La triquinosis, la hidatidosis o la filariasis están producidas por diferentes tipos de gusanos que

habitan el medio interno, pero al no ser microorganismos, igualmente se habla de infestación. (No obstante, este término puede confundirse a veces con el primero).

2. MECANISMOS DE DEFENSA ORGÁNICA

Frente a la infección, los organismos vertebrados en general y la especie humana en particular presentan mecanismos de defensa que podemos agrupar en dos tipos:

Mecanismos inespecíficos y no inducibles, que no dependen de la naturaleza o identidad del agente infectante y mecanismos específicos e inducibles, que dependen de la naturaleza o identidad del agente infectante.

Otro modo de clasificar los mecanismos de defensa es la siguiente: **Sistema inmunitario innato**, que coincide básicamente con los mecanismos inespecíficos. Y **Sistema inmunitario adaptativo**, que es el sistema inmunitario propiamente dicho y que supone una respuesta adaptativa que se caracteriza por presentar **especificidad, memoria y tolerancia** (esto último significa distinción entre lo propio y lo ajeno). Estas cualidades serán analizadas más adelante. El sistema inmunitario adaptativo coincide con los mecanismos específicos o inducibles. Es un mecanismo muy complejo que como tal solo aparece en los vertebrados. (Los vegetales así como animales de otros *fila* diferentes también poseen mecanismos de defensa frente a las infecciones pero son muy diferentes a los que presentan los vertebrados). Se dice que el sistema es *adaptativo* porque se “adapta” a las circunstancias concretas, esto es, al agente infeccioso que en cada momento penetra. *Inducible* porque este sistema solo se pondrá en marcha cuando un agente extraño penetra actuando de inductor.

2.1. Mecanismos inespecíficos. Barreras naturales y defensa inespecífica.

Dentro de este grupo podemos diferenciar: las *barreras mecánicas y químicas*, las *defensas celulares inespecíficas*, la *respuesta inflamatoria* y la *defensa inespecífica humoral*.

A) Barreras mecánicas y químicas.

Son las constituidas por el revestimiento exterior del cuerpo y de las entradas a conductos o tractos interiores, así como las existentes en dichos tractos.

La parte externa del cuerpo está recubierta por la piel, cuyas células epidérmicas están queratinizadas y son impenetrables por los microorganismos. Las secreciones de la piel hacen que ésta mantenga un pH de 5,5 (ácido) que es poco propicio para el desarrollo de la mayor parte de las bacterias y hongos. Además, la descamación continua de las células muertas produce la retirada de los microorganismos que hubieran podido quedar sobre ellas.

Algunas aberturas naturales, como boca, ojos y orificios nasales, están protegidas por mucosas, que, aunque carecen de capa queratinizada, impiden la infección mediante secreciones que contienen **lisozima**, un enzima que destruye la pared celular de un gran número de bacterias, originando así una barrera química (es un antibiótico) [la mucosa es un tejido epitelial formado por células vivas que deben ser continuamente humedecidas por un líquido que llamamos moco. Hay muchos tipos de mucosa y también de moco].

Los revestimientos de tractos (tubos y cavidades) interiores presentan las siguientes defensas:

- Las vías respiratorias están protegidas por una mucosidad o moco donde quedan atrapados los gérmenes; los cilios del epitelio que recubre estas vías, barren este mucus hacia la cavidad digestiva.

- La cavidad interior del tubo digestivo está protegido en el estómago por la fuerte acidez que proporciona el ácido clorhídrico y en el intestino se albergan una serie de



bacterias comensales-mutualistas (flora bacteriana) que segregan sustancias antibióticas que inhiben la proliferación de otras bacterias competitivas que hubiesen llegado hasta allí.

- El tracto genito-urinario está protegido principalmente por la orina que, además de tener un pH ácido, actúa como eficaz mecanismo de arrastre. Otro mecanismo es el pH ácido de la vagina creado y mantenido por la flora bacteriana de esta cavidad (entre la que destaca el *Lactobacillus acidophilus*) [Las infecciones de la vejiga (cistitis) son más frecuentes en las mujeres por tener el conducto más corto que el de los hombres].

B) Defensas celulares inespecíficas. Si por cualquier causa las barreras mecánicas y químicas son superadas y los gérmenes pueden acceder al medio interno (no olvidemos que el interior del tubo digestivo, pulmones, etc. son medio externo) pueden ser eliminados por **fagocitos**, ciertos tipos de leucocitos que de manera inespecífica ingieren y digieren cuanto agente extraño encuentren, incluyendo células tumorales y células envejecidas del propio organismo. Estos fagocitos se desplazan por pseudópodos e igualmente mediante estas prolongaciones capturan a sus presas.

Encontramos los leucocitos eosinófilos, los neutrófilos y los monocitos, de los que derivarán los macrófagos y las células dendríticas.

Leucocitos neutrófilos. Se llaman así porque se tiñen con colorantes neutros. Refuerzan la acción de los macrófagos. Se dirigen desde los capilares hasta el lugar de la infección atraídos por sustancias quimiotácticas (interleucinas y citocinas).

Leucocitos eosinófilos. Denominados de esta forma por dejarse teñir por la eosina, un colorante ácido. Actúan preferentemente ante parasitosis (infestaciones de tenias y gusanos nematodos) y liberan el contenido de sus vesículas produciendo citotoxicidad a los parásitos ya que no pueden fagocitarlos.

Monocitos. Son leucocitos con un gran núcleo en forma de herradura. Contienen multitud de lisosomas. Circulan por la sangre y por la linfa escapando hacia los tejidos y diferenciándose en macrófagos y en células dendríticas.

Macrófagos. Se encuentran por todo el organismo y acuden al foco de la infección atraídos por factores quimiotácticos. Allí fagocitan a los organismos patógenos. También eliminan células tumorales y envejecidas.

Células dendríticas. Se encuentran en lugares como la piel y las mucosas. Cuando fagocitan una célula se dirigen al bazo o a los ganglios linfáticos y allí maduran apareciendo las prolongaciones que las caracterizan (dendron= árbol).

Macrófagos y células dendríticas además de su labor como fagocitos inespecíficos son también fundamentales en la respuesta específica pues son células presentadoras de antígenos.

Células asesinas o NK (natural killers). Se consideran linfocitos no B y no T que tienen un modo de actuación semejante a los linfocitos T citotóxicos. Son muy activos frente a células tumorales y también frente a células infectadas por virus. No tienen especificidad ni memoria.

Existen más tipos de leucocitos que se comentan en el apartado de las defensas celulares específicas.

C) Respuesta inflamatoria. Cuando la piel se rompe y los gérmenes llegan a las células internas del organismo, estas liberan una serie de sustancias químicas, llamadas

mediadoras, responsables de la respuesta inflamatoria. Se trata de una respuesta local. Se dan tres tipos de procesos:

1. Vasodilatación. En el tejido conjuntivo, muy abundante por todo el organismo, están los **mastocitos o células cebadas** que son un tipo de leucocitos emigrados de la sangre, que en contacto con los gérmenes externos segregan **histamina**, entre otros productos. La histamina es una sustancia vasodilatadora que incrementa el flujo sanguíneo en la zona induciendo el aumento de diámetro de las arteriolas con el consiguiente incremento de presión y consecuente salida de plasma a través de los capilares. También intervienen los **leucocitos basófilos**, que igualmente liberan histamina.

Esta salida de plasma produce una hinchazón de la región afectada y un enrojecimiento (rubor). Al mismo tiempo fluyen gran cantidad de leucocitos capaces de fagocitar los gérmenes extraños; son los macrófagos o histiocitos (etimológicamente *comedores grandes y células de los tejidos* respectivamente). Los glóbulos blancos salen de los capilares a través de los espacios existentes entre las células de los mismos mediante un proceso conocido como **diapedesis** y muchos mueren (quizás “indigestados”) tras haber ingerido gérmenes, constituyendo lo que llamamos vulgarmente «pus». Cabe decir que los macrófagos no sólo limpian de gérmenes, sino que además activarán a los *linfocitos*, otro grupo de leucocitos que intervendrá después en la respuesta específica.

2. Atracción de los leucocitos. La propia histamina y otras sustancias atraen distintos tipos de leucocitos (macrófagos, linfocitos...). A esta atracción mediante sustancias químicas se le denomina **quimiotaxis**.

3. Formación de pequeños coágulos en los capilares sanguíneos. Los macrófagos liberan una sustancia [factor de necrosis tumoral] que provoca la formación de pequeños coágulos que impiden la diseminación de los microorganismos por el torrente sanguíneo y “los obligan” a pasar al sistema linfático, donde innumerables glóbulos blancos los esperan en los ganglios.

Como consecuencia del aporte sanguíneo extra hay también un aumento de la temperatura en esa zona y si la infección es intensa se pueden producir **sustancias pirogénicas** que hacen aumentar la temperatura corporal, causando fiebre. También se desencadena el proceso de coagulación que taponan la herida evitando una hemorragia (la coagulación trata de cerrar los vasos rotos). Acompañando a la inflamación y al enrojecimiento está la subida local de la temperatura y el dolor. No está claro si la subida de temperatura es una defensa en sí misma, al crear un medio poco favorable para las bacterias invasoras o es un efecto indeseable, dado que debilita al propio organismo (de hecho, cuando hay fiebre alta, tomamos medicamentos para bajarla como el paracetamol, que comercialmente puede tener diferentes nombres. “Aipiretal” es uno de ellos y se da a los niños).

D) Defensa inespecífica humoral. Corre a cargo del **interferón** y del **complemento**.

Interferón. Cuando se produce una invasión por virus, las células infectadas sintetizan unas pequeñas proteínas, conocidas como interferón (hoy día sintetizado mediante técnicas de biotecnología) que difunden a las células de su alrededor. En las superficies celulares hay unos receptores que, al captar el interferón, inducen a la célula a sintetizar proteínas antivíricas que de algún modo impiden la replicación de un virus que pudiera infectarla. Así, si otro virión llegase a estas células “avisadas” por el interferón, aunque penetre, no puede multiplicarse en ellas y cesa la infección. El interferón también alerta a los leucocitos, provocando respuestas. Cabe reseñar que el interferón:



- Solo es activo en infecciones víricas.
- No actúa directamente contra los virus, sino que estimula en las células la resistencia a la infección vírica.
- También inhibe la proliferación celular, por lo cual se pensó que podría ser un remedio eficaz contra el cáncer, aunque la experimentación no ha corroborado estas expectativas, de momento. [El interferón se emplea en la terapia contra el virus de la hepatitis C y también en el tratamiento de ciertos tumores].

El sistema complemento. Se trata de un mecanismo que amplifica la respuesta humoral. La activación y fijación del complemento a microorganismos constituye un importantísimo proceso del sistema inmune que facilita la eliminación del antígeno y genera una respuesta inflamatoria. El sistema del complemento está constituido por más de 30 proteínas plasmáticas de tipo globulina, sintetizadas por el hígado y también, localmente por macrófagos.

Hay dos formas de activar el complemento: la **vía clásica** que forma parte de la respuesta específica en la que el complemento se activa solo cuando un antígeno está cubierto de anticuerpos y la **vía alternativa** (menos importante), que forma parte de la respuesta innata y que se pone en marcha ante la presencia de antígenos situados en la superficie de microorganismos.

En ambos casos las proteínas actúan enzimáticamente y en “cascada”, o lo que es lo mismo, de forma encadenada (una enzima cataliza una reacción transformando un zimógeno o proenzima en una enzima activa que a su vez...).

Algunas de estas proteínas (llamadas opsoninas) atraen a los leucocitos fagocitarios, que devorarán el conjunto Ag-Ac, el proceso se denomina **opsonización**. Otras son las que participan en la puesta en marcha de la **reacción de inflamación** anteriormente vista, y otras, adhiriéndose a la membrana del patógeno originan un agujero que produce la **lisis o destrucción de la célula**. (Aunque la fabricación de anticuerpos entra dentro de los mecanismos de defensa específicos, el complemento se considera inespecífico, ya que se activará ante cualquier complejo Ag-Ac previamente formado).

2.2. Mecanismos específicos. Concepto de respuesta inmunitaria.

Corren a cargo de un tipo de leucocitos, los **linfocitos**, que reconocen la partícula infectante y elaboran una compleja respuesta de defensa frente a la misma, que solo sirve para ese intruso. En ello reside la inducción y la especificidad de estos mecanismos, que comúnmente se conocen como **respuestas inmunitarias inducidas**. (Habría que decir que por primera vez “conocen” a un intruso y en posteriores ocasiones ya “reconocen”).

Inmunidad en sentido amplio quiere decir “invulnerabilidad, protección o resistencia ante un daño, perjuicio o enfermedad” y en este sentido amplio obran todos los mecanismos de defensa, pero suele reservarse este término (sentido estricto) para las respuestas inducidas y específicas: un agente extraño debe poner en marcha la respuesta inmunitaria y esta será diferente según quien sea ese agente inductor.

Es preciso aclarar que en el organismo todos los mecanismos hasta ahora comentados actúan conjuntamente y así, los linfocitos, responsables de los mecanismos específicos, no pueden actuar solos.

3. INMUNIDAD Y SISTEMA INMUNITARIO

3.1. Componentes del sistema inmunitario: moléculas, células y órganos.

Como componentes podemos considerar a ciertos tipos de leucocitos, pero es interesante detallar todos los elementos que intervienen en el propio proceso de reacción inmune (incluidos los inductores de la respuesta).

Además de las células descritas anteriormente, existen los denominados **órganos linfoides**, que son un conjunto de estructuras orgánicas relacionadas con la formación, maduración o acumulación de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos). Se distinguen:

Los órganos linfoides primarios. Se trata de la **médula ósea roja**, que es donde se encuentran las células madre que originan todos los tipos de células sanguíneas incluidos los linfocitos. Allí mismo sufren las primeras etapas de diferenciación. De hecho, los linfocitos B (de *bone marrow*, médula ósea en inglés) concluyen allí el proceso. También se considera primario el **timo**, que es una masa de tejido conjuntivo que se encuentra detrás del esternón y que al llegar a la pubertad pierde su funcionalidad. Es el lugar donde maduran los linfocitos T (de ahí el nombre). Cuando el timo deja de funcionar los linfocitos T maduran en la piel y en la mucosa intestinal.

Los órganos linfoides secundarios son aquellos donde se concentran los linfocitos y sufren una diferenciación terminal (maduración). En estos órganos, además, es donde se producen las primeras interacciones que ponen en marcha los mecanismos de la respuesta específica. Entre ellos están: el **bazo**, órgano muy vascularizado situado en el abdomen (a la izquierda, bajo el diafragma y a continuación del páncreas); los **ganglios linfáticos**, situados a lo largo del sistema linfático (podemos mencionar los de la zona axilar e inguinal); las **amígdalas**, los **adenoides o vegetaciones**, las **placas de Peyer** (situadas en el intestino delgado) y el **tejido linfoide situado alrededor del apéndice vermiforme**. La inflamación de estos órganos es indicio de una actividad propia de la reacción inmune, asociada normalmente a una infección (ante una infección los ganglios axilares y los inguinales pueden palparse y duelen, y en un análisis sanguíneo el número de leucocitos está muy aumentado con respecto al estado normal de no infección).

Los elementos que intervienen en la respuesta inmunitaria son los siguientes:

Los **antígenos**; las **células inmunocompetentes** que son los linfocitos B y T; las **células accesorias**; los **anticuerpos o inmunoglobulinas**; las **citocinas** (o citoquinas), el **interferón** y el **sistema HLA**.

3.1.1. Antígenos

Se define como antígeno toda sustancia capaz de inducir una respuesta inmune específica.

La sustancia antigénica puede ser independiente o formar parte de una célula, ser vivo, etc. Generalizando podemos decir que antígeno es “todo aquello” que introducido en el organismo puede ser tomado como extraño por el sistema inmunológico induciendo la reacción de este, que desencadenará la *inmunidad* bien *celular* o bien *humoral* según los casos.

El antígeno no suele ser el agente extraño completo sino solo alguno de sus componentes. De hecho, la mayoría de los antígenos son proteínas, o una fracción proteica, tal como sucede con los antígenos A y B de los glóbulos rojos (glucoproteínas pertenecientes al glucocálix). [Solemos decir que una bacteria es un antígeno, pero sería más correcto decir que una bacteria contiene antígenos en su pared bacteriana].



Los **epitopos o determinantes antigénicos** son cada uno de los sitios concretos de una macromolécula que son reconocidos individualmente por un anticuerpo específico. Son las regiones inmunológicamente activas a las que se une un Ac.

Por lo tanto, hay que pensar en los antígenos como estructuras complejas que suelen constar de varios tipos de epitopos, cada uno de ellos capaz de unirse con un Ac específico diferente. En este sentido, las macromoléculas son antígenos multivalentes, con muchos tipos de determinantes antigénicos distintos (No obstante, pueden existir también antígenos **monovalentes, divalentes** además de **multivalentes**).

Respecto a la procedencia de los antígenos, éstos pueden ser:

- **Xenoantígenos**: proceden de otras especies distintas a la del receptor. Ejemplo: una bacteria que penetre en un organismo humano.
- **Aloantígenos**: proceden de individuos de la misma especie que la del receptor. Ejemplo: glóbulos rojos de otra persona en una transfusión sanguínea. Trasplante de riñón.
- **Autoantígenos**: si pertenecen al mismo individuo; como es obvio, el carácter de autoantígeno es debido a alguna anomalía, bien de las células o bien del propio sistema de defensa. Ejemplo: células cancerosas y enfermedades autoinmunes.

Los **haptenos** son pequeñas moléculas que en sí mismas no originan la respuesta inmune, pero que unidas a otras sustancias, normalmente proteínas, son capaces de activar las células inmunocompetentes. Son ejemplos de haptenos los átomos o moléculas de determinados metales una vez que han penetrado en el organismo y se han unido a proteínas del mismo. Estos metales pueden ser el origen de ciertas alergias (por ejemplo, la alergia al níquel).

3.1.2. Células inmunocompetentes

En el sentido más riguroso se trata de los **linfocitos**, aunque existen otras células que intervienen también en la respuesta inmune y que se denominan **células accesorias**.

A) **Los LINFOCITOS**. Son leucocitos o glóbulos blancos originados en la médula ósea roja a partir de las **células madre** comunes para todos los elementos formes de la sangre. Posteriormente maduran, unos en la médula, dando origen a los **linfocitos B** (así llamados porque se producen y maduran en la médula ósea, que en inglés es **Bone marrow**), y otros emigran al timo, donde maduran y se especializan, llamándose **linfocitos T**. Existe un tercer tipo de linfocitos, no B y no T llamados **células NK (Natural Killers) o células asesinas** (ya tratadas en el apartado de defensas celulares no específicas).

- **Los linfocitos B**. Una vez maduros, se dispersan por todo el cuerpo. Son los encargados de producir anticuerpos o **inmunoglobulinas** para bloquear a los antígenos. Estos anticuerpos una vez sintetizados pasan al plasma sanguíneo, por lo cual se dice que los linfocitos B son responsables de la **inmunidad humoral** (humor = líquido corporal). Cuando un linfocito B es activado se multiplica (suelen hacerse 8 divisiones sucesivas que producirán un clon de linfocitos B de 2^8 células) y se diferencian en dos grupos de células: **células plasmáticas**, cuya función es sintetizar los anticuerpos en gran cantidad; y **células de memoria**, que perviven durante mucho tiempo y guardan la información recibida, de modo que la penetración del mismo antígeno en sucesivas ocasiones, origina una respuesta inmune inmediata que se manifiesta en la producción masiva de anticuerpos (respuesta secundaria).

- **Los linfocitos T**. No producen anticuerpos, por lo que se dice que son responsables de la **inmunidad celular**. Atendiendo a su función consideramos tres clases

de linfocitos T: los linfocitos T colaboradores, auxiliares o helpers (T_H o CD4) que activan a los linfocitos B; los linfocitos T supresores (T_s) que desactivan la actividad de los linfocitos B y los linfocitos T citotóxicos (T_c o CD8), que actúan contra las células eucariotas extrañas y también contra las células propias que han sido infectadas por virus u otros microorganismos (en realidad hay muchos más tipos y día a día se conocen nuevos).

B) Las CÉLULAS ACCESORIAS. Como tales se conoce principalmente a los **monocitos** que son leucocitos que circulan por la sangre y por la linfa, pasando a los tejidos y diferenciándose en **macrófagos** y en **células dendríticas** que *fagocitan* los antígenos, los *procesan* y, finalmente, depositan fragmentos de los mismos en su superficie con el fin de estimular a los linfocitos T. (Como no tienen predilección por uno u otro tipo de agente extraño se consideraron como un mecanismo inespecífico, pero en cuanto que también pueden “avisar” a los linfocitos T, se deben incluir en este apartado de respuesta específica).

3.1.3. Los anticuerpos o inmunoglobulinas http://www.uv.es/jcastell/2_Anticuerpos.pdf

Los anticuerpos son glucoproteínas liberadas por las células plasmáticas, que son linfocitos B evolucionados, en respuesta a un antígeno. Los anticuerpos tienen la peculiaridad de unirse específicamente a ese antígeno. Estas proteínas están formadas por cuatro cadenas polipeptídicas (unidas por puentes disulfuro) con forma de Y. De estas cadenas, dos son más largas y pesadas (cadenas H) y otras dos más cortas y ligeras (cadenas L). (Ver esquema). Hay que saber dibujar un esquema detallado de un Ac.

Los anticuerpos se encuentran en la sangre, la linfa, las secreciones (saliva, lágrimas, mucus, leche...).

En los anticuerpos hay unas zonas idénticas en las cuatro cadenas polipeptídicas, características de la especie que los produce y del propio tipo de anticuerpo. El extremo largo de la molécula con forma de Y, que es una región constante, es responsable de funciones biológicas tales como la unión del complemento o la fijación del anticuerpo a la superficie de un leucocito. Por el contrario, hay otras cuatro cadenas variables, específicas, que poseen una estructura tridimensional complementaria al antígeno en cuestión y que forman los extremos de las dos ramas de la Y. Es por estos extremos por donde se une el anticuerpo al antígeno o antígenos (son dos puntos de unión). Las zonas de unión del antígeno reciben el nombre de **epitopos** o **determinantes antigénicos** y las zonas del anticuerpo que los reconocen son los **paratopos**.

Dependiendo de cómo sean sus cadenas largas, así como de su función se distinguen cinco grupos de anticuerpos: **Ig G; Ig M; Ig A; Ig E; Ig D**.

Ig G. Es el tipo de Ac más abundante en la sangre. Es producido en grandes cantidades durante la respuesta secundaria. (80% de los Ac totales).

Ig M. Es el primer Ac presente en el suero en la respuesta primaria a un Ag. Cada molécula se compone de cinco monómeros de inmunoglobulina (unidas por el extremo inferior de la Y).

Ig A. Llamada también Ig secretora. Aparece en el suero sanguíneo, pero también en las secreciones (lágrimas, mucus, saliva, secreciones del tracto digestivo, genitourinario y en la leche materna. Es especialmente abundante en el calostro. Cada molécula de Ig A está formada por dos unidades de Ac unidas por los extremos inferiores de la Y.

Ig E. Aparece bajo la piel, en el tejido conjuntivo (apenas hay en sangre). Se la relaciona con las reacciones alérgicas, suponiéndose que interacciona con las células cebadas productoras de histamina (responsables de las inflamaciones propias de las



alergias). Su labor “normal” parece ser la de defensa frente a parasitosis de metazoos (infestaciones), por ejemplo, contra tenias, lombrices intestinales, filarias, etc. No se sabe cómo actúa, pero las personas alérgicas tienen niveles altos de esta inmunoglobulina.

Ig D. Se encuentra en la membrana de los linfocitos B como receptor antigénico. Su función es poco conocida.

Las inmunoglobulinas actúan en las **infecciones**, en las **reacciones alérgicas** o tras los **trasplantes de órganos**.

La reacción de los anticuerpos sobre los antígenos produce **complejos antígeno-anticuerpo** (Ag-Ac) lo cual puede:

1. Provocar la **aglutinación de los antígenos** cuando estos se encuentran en la superficie de células, esto facilita la posterior fagocitosis, que es llevada a cabo por los leucocitos fagocitarios. (Es lo que sucede si se hace una transfusión a un paciente con una sangre no compatible: se forman aglutinaciones de glóbulos rojos).
2. **Precipitar las moléculas de los antígenos que están disueltas** en los líquidos corporales, formando complejos antígeno-anticuerpo que, al tener mayores tamaños, pierden su solubilidad y precipitan (por ejemplo, en la alergia a la penicilina).
3. **Neutralizar alguna actividad vital**, como por ejemplo bloquean los lugares de unión de los virus con las células huésped, impidiendo así la posterior penetración vírica. (Al aglutinar bacterias, interfieren su proceso de división celular y, por lo tanto, están neutralizando una de sus funciones vitales).
4. **Fijar el sistema complemento**: la unión Ag-Ac pone en marcha la cadena de reacciones que activan dicho sistema y provocan la destrucción de las células invasoras (que son las que poseen los antígenos).
5. **Favorecen la fagocitosis** del Ag (con el Ac incluido) ya que ciertas proteínas del complemento atraen a los macrófagos (es el llamado proceso de opsonización).

(Debe quedar claro que los Ac no matan a las células o al menos no lo hacen directamente).

3.1.4. Citocinas, citoquinas o interleucinas

Con estos términos se designa una serie de sustancias proteicas sintetizadas y liberadas por leucocitos diversos y que tienen la función de favorecer la respuesta contra los antígenos. No son específicas en sí mismas, pero actúan cuando la respuesta específica ya se ha producido. Se trata de mensajeros químicos y constituyen un mecanismo de comunicación entre glóbulos blancos. [*cito*=célula; *cinas*=*quinas*=kinesis=movimiento; *interleucinas* = entre leucocitos].

3.1.5. Sistema HLA o CMH

Con estas iniciales (del inglés Human Leucocyte Antigen), se denomina a un conjunto de antígenos localizados en los leucocitos (de ahí el nombre) aunque posteriormente se han encontrado en la membrana de todas las células. Debido a ello, también se conoce como sistema CMH o **Complejo Mayor de Histocompatibilidad**. Estos antígenos son de dos clases:

- Clase I: son los antígenos que se encuentran en las membranas de todas las células del cuerpo. [Es el “carné de identidad” de las células]

- Clase II: son los antígenos que se hallan en las membranas de las células del sistema inmunitario. [Es la “placa de policía”]

Estos antígenos juegan un papel importante en los fenómenos de reconocimiento de células del propio cuerpo y demás reacciones de inmunidad. (Por eso, cuando se va a realizar un trasplante de órganos, hay que estudiar los sistemas HLA de donante y receptor para minimizar el rechazo: hay que buscar un órgano compatible). [El HLA es el “DNI” de nuestras células. Si el “carné” de una célula, sustancia, etc. no coincide con el nuestro, son consideradas extrañas y atacadas por el sistema inmunitario].

LAS REACCIONES INMUNOLÓGICAS

Las reacciones inmunológicas frente a los antígenos, dependen de la naturaleza de los mismos. Cuando la infección es «extracelular», es decir, el agente infeccioso se propaga en el plasma, la linfa o por el líquido intercelular o bien cuando sale de la célula infectada al exterior, la respuesta inmunológica es de tipo **humoral** y en ella participan los linfocitos B. Si por el contrario la infección es endocelular, es decir, el agente patógeno se reproduce dentro de una célula del organismo, la respuesta inmunológica se llama **celular** y está a cargo de los linfocitos T. Así, son atacadas las células propias parasitadas por virus, bacterias y protozoos intracelulares, pero también se produce este tipo de reacción sobre células tumorales y células extrañas procedentes de un trasplante.

4. RESPUESTA INMUNITARIA HUMORAL

En ellas intervienen las **inmunoglobulinas** o **anticuerpos** circulantes y los efectos de reacción son rápidos. Se puede hablar de dos tipos: las desencadenadas por los linfocitos B directamente y las que precisan la ayuda de linfocitos T cooperadores.

A) Respuesta humoral de los linfocitos B. Los linfocitos poseen en sus membranas receptores de antígenos (semejantes a anticuerpos) muy variados sintetizados por ellos mismos. Son fabricados al azar y cada célula los posee en alto número, no teniendo por qué coincidir con los que presenta otro linfocito. Se encuentran anclados por el extremo opuesto a sus ramas. Cuando a un linfocito B se le une un antígeno a uno de los muchos Ac diferentes de membrana que posee, el linfocito crece y se estimula la síntesis del anticuerpo al que se unió el Ag. Al mismo tiempo la célula se divide y origina **un clon células plasmáticas** especializado en la síntesis del anticuerpo específico al antígeno desencadenante del proceso. Cabe aclarar, no obstante, que la especificidad de estos anticuerpos de los linfocitos no es total: la reacción es rápida y el resultado no es del todo satisfactorio (esquemas).

[Acerca de los humores: <http://unpocodemuchosbastante.blogspot.com.es/2012/11/los-males-del-el-hipocondrio.html>]

B) Respuesta humoral modulada por linfocitos T cooperadores (CD4, auxiliares o helpers). En este caso la inducción a la respuesta es más compleja: el agente infeccioso es capturado por un macrófago, que al digerirlo procesa los antígenos del invasor y los expone en su membrana. Este antígeno de la superficie del macrófago es mostrado a un linfocito cooperador, señal que lo activa produciendo dos efectos:

a) Proliferación de linfocitos T, dando **clones de linfocitos T colaboradores** y otros **clones de linfocitos T de memoria** (estos últimos no intervienen en los procesos que se están desencadenando frente al antígeno, pero reaccionarán en un futuro frente a ese mismo antígeno. Por eso se dice que tienen “memoria”).

b) Secreción de **interleucinas** por los linfocitos formados, que estimulan al resto de células inmunocompetentes.



El mecanismo global de esta respuesta humoral es la siguiente:

Los linfocitos B que hayan contactado con el antígeno en cuestión, lo transportan en su superficie pegado a anticuerpos no demasiado específicos de los que posee en su membrana (pero no fabrican, en principio, anticuerpos). Los linfocitos T colaboradores activados (activados por los macrófagos), como hemos visto antes, se unen con estos linfocitos B induciéndoles a que se dividan activamente, con lo que originan un **clon de células plasmáticas** productoras de inmunoglobulinas que en este caso sí son altamente específicas contra el antígeno y, además, algunos de esos linfocitos B marcados se convierten en **linfocitos B de memoria**, que perviven en el organismo para encargarse de la **respuesta secundaria** (se producirá si penetra en el organismo por segunda vez el antígeno desencadenante de esta respuesta). Debido a ello, la respuesta secundaria es rápida e intensa y por lo tanto eficaz. Estos linfocitos B de memoria quedan en la fase de G₀ (no se reproducen) y se mantienen en la sangre durante años y a veces durante toda la vida del individuo desconociéndose cómo pueden tener tan gran longevidad. [Sabido dibujar esquemas, se puede entender].

5. RESPUESTA INMUNITARIA CELULAR

Su efecto corre a cargo de linfocitos T. Se distinguen dos tipos de reacciones o respuestas:

A) Con intervención de **linfocitos T citotóxicos (CD8)**. Como se dijo antes, es propia de infecciones endocelulares. Así, por ejemplo, cuando un virus infecta una célula cualquiera, comienza su replicación en el interior y como consecuencia se forman los antígenos virales, algunos de los cuales irán a parar a la membrana de la célula parasitada (los antígenos víricos son siempre proteínas de su cápsida). Estos antígenos son detectados por los linfocitos citotóxicos, a través de los cuales se unen a la célula infectada y quedan activados. Esta activación se traduce en una proliferación de linfocitos citotóxicos, que forman **clones de células citotóxicas** que atacan y lisan las membranas de las células infectadas por el virus, ya que todas ellas portan el antígeno vírico en sus membranas.

Al mismo tiempo, segregan interleucinas que atraen a los macrófagos, los cuáles ingerirán los restos de las células lisadas con los virus que hay en su interior.

B) Con intervención de **linfocitos T cooperadores (T-4)**. En este caso, los linfocitos T reciben el antígeno de un **macrófago** pero, en vez de activar a los linfocitos B, producen **interferón**, que tiene una función antivírica.

Se debe insistir en que los macrófagos intervienen tanto en las respuestas inespecíficas como en respuestas específicas humorales y celulares, actuando en estas últimas como intermediarios activadores de linfocitos. También se ve que además de las células infectadas por virus, los linfocitos CD4 segregan interferón.

EL FIN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Una vez eliminada la infección, cesa la actividad de los linfocitos B y T. Cómo se produce este fenómeno es un mecanismo poco conocido aún. Se cree que un grupo de linfocitos, los **linfocitos supresores** [antes se les clasificaba como T y ahora se les considera no-B y no-T], son los reguladores del proceso. Se supone que existen clones de estas células que intervienen en ello, induciendo a los linfocitos B para que dejen de proliferar y transformarse en células plasmáticas, e induciendo asimismo a estas últimas a que dejen de sintetizar Ac. Como los Ac son moléculas de vida muy corta, sus niveles bajarán al cabo de poco tiempo (menos de 15 días) disminuyendo la respuesta humoral.

6. RESPUESTAS PRIMARIA Y SECUNDARIA. MEMORIA INMUNOLÓGICA

(Muy importante)

Se denomina **respuesta inmune primaria** frente a un determinado antígeno a aquella que se origina cuando penetra dicho antígeno en el organismo por primera vez e induce la síntesis de anticuerpos.

En esta respuesta, se tarda un cierto tiempo en comenzar la síntesis de anticuerpos, aumentando su concentración poco a poco hasta un máximo. Al cabo de un corto periodo de tiempo, la concentración de anticuerpos en la sangre va disminuyendo hasta desaparecer prácticamente. En términos generales puede decirse que hacen falta unos tres días para la aparición de Ac en la sangre, se alcanza el máximo hacia las dos semanas y desaparecen transcurrido un mes desde el comienzo.

Si existe un segundo contagio con el mismo antígeno, se produce una **respuesta inmune secundaria**. Tras la primera respuesta se habían formado células de memoria en el organismo. Ello hace que en esta segunda respuesta la producción de Ac sea más rápida, más intensa y se mantenga durante más tiempo (se alcanza en menos de dos semanas más del doble de la concentración obtenida en la respuesta primaria y se mantiene una alta concentración en sangre por más de un mes). [Importante entender y saber dibujar gráficas].

La capacidad para producir una respuesta inmunitaria secundaria (todas las veces que penetre el Ag que estamos considerando) puede mantenerse durante muchos años o incluso durante toda la vida. Así, muchas enfermedades producidas por gérmenes patógenos, como el sarampión o la varicela, nunca se vuelven a padecer, a pesar de que a lo largo de la vida se entra en contacto con ellos múltiples veces. Este fenómeno se conoce como **memoria inmunológica** y es debido a la formación de linfocitos de memoria tras la respuesta primaria, los cuales tienen una larga vida (ellos o su descendencia), incluso tan larga como la del ser vivo al que pertenecen.

7. TIPOS DE INMUNIDAD. SUEROS Y VACUNAS

Podemos considerar distintos tipos de inmunidad según el criterio que empleemos:

7.1. Congénita y adquirida

Como **INMUNIDAD CONGÉNITA** hay que considerar aquellas defensas (que forman parte del sistema inmunitario) que existen desde el momento del nacimiento. Consisten en las respuestas llevadas a cabo por los macrófagos cuando fagocitan agentes infecciosos sin que hayan sido “avisados” por mediadores químicos o por otras células. También se considera innata la secreción de interferón por células infectadas por virus, para alertar a otras células. Podemos decir que es una inmunidad inespecífica.

La **INMUNIDAD ADAPTATIVA O ADQUIRIDA** incluye todos los fenómenos estudiados dentro del apartado de respuestas específicas en las que la inmunidad frente a un agente patógeno se da tras haber estado en contacto con él, produciendo los linfocitos B anticuerpos específicos y quedando células con memoria. Es una inmunidad específica.

7.2. Natural y artificial. 7.3. Pasiva y activa. 7.4. Sueros y vacunas. *Importancia de la lucha contra las infecciones.*

Los mamíferos podemos adquirir inmunidad por medios *naturales* o bien, desde hace pocos siglos, por medios *artificiales*. En ambos casos se puede tratar de una inmunidad



activa o de una inmunidad *pasiva*. De todos estos casos se deducen cuatro tipos de inmunidad:

1. Inmunidad natural activa. Es la que posee un individuo tras haber superado una enfermedad. Se debe a los linfocitos de memoria. Se produce de modo natural en el animal como respuesta a la entrada en el organismo de un agente considerado extraño por segunda o sucesivas veces (se supone que la primera vez, la respuesta primaria no es del todo eficaz y se padece en menor o mayor grado la enfermedad). Es llevada a cabo por el sistema inmunitario estudiado con anterioridad. De manera más amplia pueden ser considerados intrusos los microorganismos (sean patógenos o no), granos de polen, sustancias químicas, glóbulos rojos procedentes de una transfusión o incluso un órgano trasplantado. Como quedan glóbulos blancos con “memoria”, una vez superada una enfermedad se queda protegido o inmunizado durante un cierto tiempo, que en ocasiones es toda la vida.
2. Inmunidad natural pasiva. Consiste en contar con anticuerpos ya elaborados contra determinados antígenos, de modo que el individuo queda protegido sin que su sistema inmunitario tenga que actuar. De manera natural esta protección la reciben los fetos de los mamíferos **a través de la placenta de la madre** que, por lo tanto, contarán con la misma inmunidad que la que haya adquirido esta. El recién nacido, cuyo sistema inmunitario no se encuentra aún totalmente desarrollado recibe anticuerpos **a través de la leche materna**. La primera leche o **calostro** es la que posee una mayor concentración de Ac.
3. Inmunidad artificial activa. También llamada **vacunación** por haberse obtenido la primera vez de las vacas (contra la viruela. Curiosamente, esta es la única enfermedad epidémica eliminada totalmente de la Tierra). Consiste en inyectar en el organismo sano el microorganismo contra el que queremos inmunizarlo para que el individuo vacunado fabrique los anticuerpos necesarios, pero sobre todo para que forme glóbulos blancos con memoria, de manera que, si el agente patógeno penetra, el organismo se halla preparado para acabar con él.

La vacunación, por tanto, desencadena una *respuesta primaria*, de modo que la primera vez que el individuo vacunado entre en contacto de modo natural con el antígeno, se producirá una *respuesta secundaria* que, por ser rápida e intensa, protegerá eficazmente de la infección. Eso sí: los microbios introducidos para vacunar deberán estar debilitados o muertos o incluso fragmentados, para evitar precisamente que nos produzcan la enfermedad que deseamos evitar (ya se ha dicho que en realidad el Ag no es el organismo completo sino que, generalmente, se trata de componentes proteicos).

Por multitud de razones no son posibles vacunas para todas las enfermedades conocidas, ya sea por la poca duración de la inmunidad, ya por la dificultad para obtener los antígenos deseados puesto que, al manipularlos para obtener la vacuna, pueden perder sus características antigénicas. En otros casos, ciertos organismos como muchos virus, mutan con gran facilidad cambiando los antígenos de su cápsida (por ejemplo el virus de la gripe) por lo que la vacuna diseñada frente a uno de ellos, dejará de ser eficaz en cuanto hayan cambiado dichos antígenos [*curioso: para el virus de la gripe aviar, con el que nos asustaron hace unos años ya se había diseñado una *vacuna eficaz* aun antes de que llegara la terrible pandemia y muchos estados, como España, gastaron en comprarla millones de euros]. Debe quedar claro que la vacunación es un **medio de prevención**.

Las vacunas han salvado y salvan a millones de seres humanos de la muerte y de lesiones graves cada año. Son uno de los grandes inventos de la humanidad si bien hoy día hay grupos de presión que están en contra de la vacunación.

4. Inmunidad artificial pasiva. Se conoce también como **sueroterapia**. Consiste en introducir en un organismo ya enfermo, o sospechoso de contener el germen que produce una determinada enfermedad, el anticuerpo específico ya fabricado. Estos anticuerpos son elaborados “artificialmente” por caballos que han sido vacunados contra la enfermedad que queremos prevenir. Una vez que los animales han desarrollado la respuesta inmunitaria se les extrae sangre y de ella se aísla un suero rico en Ac (de ahí el nombre de sueroterapia). Hoy día existen en el mercado sueros contra enfermedades como la escarlatina, el botulismo, el tétanos y algunos venenos de serpientes. Antiguamente el suero de caballo se inyectaba en vena a través de un gotero, pero ahora se extraen solo los anticuerpos, se liofilizan y se inyectan por vía intramuscular. (la liofilización consiste en la congelación de una disolución acuosa y una evaporación al vacío, que supone la sublimación del agua y la deshidratación de la sustancia disuelta sin pérdida de propiedades).

Los dos últimos tipos de inmunidad son muy utilizados actualmente y para muchas personas no está clara la diferencia entre ambos: así, por ejemplo, confunden la *vacuna contra el tétanos*, que requiere de varias dosis de “recordatorio” a lo largo de algunos años, con la “inyección del tétanos”, que no es otra cosa que anticuerpos específicos contra la toxina tetánica y que deben inyectarse tras producirse una herida que sospechemos pudiera acarrear una infección tetánica. Esta sueroterapia nos protege apenas quince días, que son los que se mantienen esos Ac en la sangre antes de descomponerse. (Si nos hemos hecho una herida “sucia” conviene que nos inyecten anticuerpos contra el tétanos aunque también estemos protegidos con la vacuna; así hay más rapidez y eficacia en la lucha frente a una posible entrada de la bacteria del tétanos. Si no estamos vacunados y nos hacemos una herida, de nada servirá que nos pongan la vacuna ya que no hay tiempo de reacción, pero sí nos protegerá una inyección con anticuerpos específicos).

Se suele incluir en este apartado (inmunidad artificial pasiva) el tratamiento mediante sustancias químicas, que recibe el nombre de **quimioterapia**.

En sentido amplio, quimioterapia significa curación gracias a sustancias químicas. Entran en esta definición todos los fármacos que ayuden a acabar con la enfermedad. No obstante, este término tiende a emplearse únicamente en los tratamientos contra células cancerosas, que incluye un conjunto de sustancias antimetabólicas que producen efectos secundarios poco deseables en los pacientes (vómitos, caída del pelo, anemia, falta de plaquetas...).

Dentro de los fármacos más utilizados en la lucha contra las infecciones hay que destacar los **antibióticos**, sustancias producidas de modo natural por ciertos hongos y bacterias y que atacan sólo a las bacterias. Hoy día se emplean decenas de ellos. También deben mencionarse las **sulfamidas**, sustancias no naturales y de acción bactericida. Los antibióticos salvan anualmente millones de vidas, así que hay que considerarlos junto con las vacunas otro de los grandes inventos-descubrimientos de la humanidad (si bien su uso masivo e indiscriminado está haciéndoles perder efectividad al favorecer la proliferación de bacterias resistentes).

(Siguiendo con los tipos de inmunidad, otro modo de hacer la clasificación nos lleva a distinguir entre **inmunidad congénita o innata** e **inmunidad adquirida o adaptativa**).

7.4.1. Importancia de las vacunas en la salud.

Ya ha sido comentada la importancia de las vacunas para la salud humana: salvan millones de vidas anualmente y su utilidad queda clara cuando se analiza la mortalidad en países que por su pobreza no tienen acceso a estas medidas preventivas. ¿Estaríamos aquí ahora muchos de nosotros sin las vacunas?



[Habría que añadir, no obstante, que hoy día comienzan a tomar importancia voces que critican el uso “masivo” de las vacunas en los niños y que creen que en gran medida está fomentado por un gran negocio farmacéutico que diseña vacunas para agentes que aun siendo peligrosos no suponen un gran riesgo por aparecer con poca frecuencia: ¿qué padres no van a poner a su hijo la última vacuna que ha salido al mercado y que protege frente a una cepa bacteriana que produce meningitis?

Una página extremista sobre este tema:

<http://www.dietametabolica.es/vacunas.htm>; otra que simplemente da explicaciones a favor y en contra: http://es.wikipedia.org/wiki/Controversia_de_las_vacunas]

8. ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNITARIO

8.1. Hipersensibilidad o alergia.

La alergia es una respuesta exagerada del sistema inmunitario ante determinados elementos (células, sustancias, etc.) que normalmente no presentan efectos perjudiciales para el organismo. Por tratarse de una reacción desmesurada se habla también de hipersensibilidad. Es un problema muy extendido en la actualidad, sobre todo en los países industrializados, en los que se alcanzan cifras de un 15 % a un 20 % de personas afectadas, lo que supone importantes gastos sanitarios y pérdidas económicas por absentismo laboral.

Entre otras causas productoras de las alergias se podrían citar el aumento de la contaminación, tanto atmosférica como de las aguas, el uso de multitud de aditivos alimentarios o la bajada de defensas que produce el estrés. En relación con lo dicho anteriormente, se debe insistir en que nuestra sociedad produce miles de moléculas, tanto orgánicas como inorgánicas absolutamente nuevas y para las que nuestro organismo posiblemente no se encuentra preparado (es cuestión de tiempo y de selección natural, pero por ahora, la evolución tecnológica y cultural humana van mucho más rápidas que la propia evolución biológica...) Se sabe que hay un fuerte componente genético en las alergias, puesto que si los padres son alérgicos a algo, la probabilidad de que los hijos también sean alérgicos es alta.

Una última teoría, sin demostrar, acerca de la causa de la hipersensibilidad propone que el gran aumento de las alergias entre los habitantes del mundo desarrollado podría deberse a la actuación de una parte del sistema inmunitario que antaño luchaba frente a las parasitosis de organismos metazoos tales como gusanos intestinales y linfáticos (lombrices, tenias, filarias), insectos (pulgas, chinches y piojos), arácnidos (garrapatas, arador de la sarna), etc. Hoy día, la higiene, la buena nutrición y la salud pública han llevado “al paro” a este sistema defensivo que, sin otra cosa mejor que hacer, ha dirigido sus esfuerzos contra casi cualquier elemento extraño que penetre. La prueba estaría en que la inmunoglobina de tipo E (Ig E) aparece en altos niveles en las personas que tienen alergias y también en las que están infestadas por parásitos.

Las sustancias que pueden producir reacciones alérgicas se denominan **alérgenos**, y su naturaleza es variada: pólenes, sustancias químicas (plásticos, metales, gases...), ciertos alimentos, determinados fármacos, venenos de insectos, ácaros del polvo, pelo y escamas epidérmicas de animales, etc. La lista de alérgenos crece día a día y debe quedar claro que lo que para un individuo es un alérgeno para otro no tiene por qué serlo.

Las respuestas alérgicas presentan una sintomatología variada, dependiendo de las zonas de incidencia del alérgeno; así, en el tracto respiratorio superior se originan picor, congestión nasal y estornudos; en el inferior, se contrae la musculatura lisa de los bronquiolos, disminuyendo su calibre y produciendo un ahogo denominado **asma**; en el

tracto gastrointestinal, a veces, aparece diarrea, náuseas, vómitos y espasmos abdominales; en la piel, pueden provocar urticaria, eccemas y enrojecimiento y en los ojos conjuntivitis y picor intenso. Finalmente, los alérgenos introducidos en el torrente sanguíneo pueden provocar **anafilaxis** o **choque anafiláctico**.

El proceso alérgico comienza con la sensibilización del organismo, al entrar por primera vez el alérgeno, el cual es digerido por los macrófagos que, posteriormente, muestran los fragmentos resultantes en su superficie celular.

Los linfocitos T auxiliares reconocen algunos de estos fragmentos y se anclan en ellos, secretando linfocinas que causan la activación de linfocitos B, los cuales se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos **IgE**. Estas inmunoglobulinas se fijan a los alérgenos por un extremo y por el extremo opuesto a receptores específicos de la superficie de los **mastocitos**, que son células grandes localizadas en los tejidos conjuntivos cercanos a los vasos sanguíneos. Esta primera respuesta podemos considerarla correcta o normal, pero en un segundo contacto con el alérgeno, los mastocitos liberan cantidades masivas de sustancias químicas que inducen los síntomas típicos de la alergia. Entre estas sustancias cabe destacar la **histamina** y la **serotonina** que, en conjunto, dilatan los vasos sanguíneos e incrementan la permeabilidad de los capilares, lo que se traduce en una salida masiva de plasma hacia los espacios intercelulares, con **enrojecimiento e hinchazón** de la zona afectada. En otras ocasiones, estimulan la **producción de moco** (un mayor aporte de plasma hacia las células desde el espacio intersticial supondrá que si son secretoras fabriquen una mayor cantidad de producto), en las vías respiratorias, estimulan la **contracción de la musculatura lisa** que envuelve a los bronquios menores y a los bronquiolos, produciendo una entrada menor de aire a los pulmones (asma), etc.

Una medida para evitar los síntomas alérgicos consiste en no entrar en contacto con los alérgenos, lo que en la práctica puede resultar casi imposible. El tratamiento inmediato de una reacción alérgica es administrar **antihistamínicos**, que compiten con las histaminas pero sin inducir ningún efecto, lo que evita que este vasodilatador actúe sobre células diana y produzca la reacción. No obstante, estos medicamentos no eliminan por completo las molestias de la alergia, ya que los mastocitos liberan otras sustancias que siguen actuando. Hoy día las nuevas generaciones de antihistamínicos no comportan los efectos secundarios de los primeros fármacos (producían una acusada somnolencia). Los antihistamínicos son eficaces contra la rinitis alérgica y conjuntivitis; para las dermatitis es mejor emplear pomadas de corticoides que reducen la reacción inflamatoria y contra el asma se utilizan fármacos broncodilatadores que hacen que la musculatura lisa se relaje (también son muy empleados los corticoides, sobre todo como tratamiento preventivo de las crisis asmáticas).

Otra posibilidad, a largo plazo, es intentar la **desensibilización** del paciente; esta técnica consiste en administrar dosis gradualmente mayores de antígeno (alérgeno) a la persona alérgica, partiendo de cantidades ínfimas. Esto provoca una reacción inmune de menor intensidad que la respuesta alérgica ya que se está habituando al organismo a la presencia del antígeno. Esta terapia se conoce como "**vacuna contra la alergia**", pero podemos entender que no se trata de una vacuna en sentido estricto, puesto que se pretende el efecto contrario: una vacuna normal sensibiliza al organismo frente a un antígeno; una vacuna para una alergia desensibiliza al organismo frente a un Ag. Lógicamente, la "vacuna" debe administrarse en una época en la que el paciente no esté en contacto con el alérgeno de modo natural (por ejemplo, las vacunas para desensibilizar al organismo frente al polen del olivo deberán administrarse al final del invierno, cuando todavía no han florecido estos árboles).



[Para detectar a qué se es alérgico en concreto se realiza una prueba consistente en colocar sobre la cara interna del antebrazo gotas de diferentes alérgenos en disolución, en un orden conocido, posteriormente con una lanceta se pinza levemente la piel bajo cada gota con el fin de permitir su entrada y se espera unos minutos: allí donde aparezca una erupción enrojecida es señal de que el organismo es hipersensible al alérgeno administrado. El grado de sensibilización vendrá marcado por el diámetro de la mácula (y el picor).

Si una persona no da respuesta a ninguno de los alérgenos administrados, puede deducirse si sus síntomas se deben a una alergia desconocida realizando un análisis de sangre: una elevada concentración de Ig E es indicativa de que padece algún tipo de alergia].

Un tipo extremo de respuesta alérgica es la denominada **anafilaxia, anafilaxis o choque anafiláctico**, caracterizado por afectar a todo el organismo y que puede llegar a producir la muerte. Ocurre con frecuencia ante medicamentos específicos, como la penicilina, o sustancias químicas presentes en los venenos de ciertos animales (picaduras de avispa, por ejemplo). Una primera toma de contacto con la sustancia no provoca una reacción llamativa, pero el organismo queda sensibilizado (respuesta primaria); la segunda vez, en cambio, la reacción es exagerada (respuesta secundaria). La liberación de histamina en grandes cantidades en el torrente sanguíneo puede producir una dilatación generalizada de los vasos con la consiguiente caída de tensión arterial que provoca una parada cardíaca. En casos de choque anafiláctico o de otra reacción alérgica muy intensa, el tratamiento consiste en la inyección del medicamento **Urbasón**, que es un corticoide de acción muy rápida que consigue una vasoconstricción generalizada.

8.2. Autoinmunidad

El sistema inmunitario es capaz de distinguir entre lo extraño y lo propio del organismo al que pertenece, gracias al aprendizaje de los linfocitos en el proceso denominado de maduración (en el que juega su papel el complejo mayor de histocompatibilidad).

Se denomina **autoinmunidad** al hecho de que el sistema inmunitario no reconozca las células del propio organismo y proceda contra ellas mediante reacciones inmunitarias. No se conocen bien las causas, aunque parece que puede haber varias diferentes, tales como fallos en la actuación de los linfocitos y/o la existencia de antígenos incorrectos en determinados órganos, como sucede en ocasiones en las células del páncreas, produciéndose la diabetes tipo I o juvenil, que lleva a la destrucción de las células productoras de insulina. Muchas veces la autoinmunidad se ve propiciada por varias causas, como son la herencia genética, la edad avanzada, el uso de ciertos fármacos o las infecciones víricas.

Algunas de las enfermedades autoinmunes más conocidas son:

- **El lupus eritematoso**: su sintomatología consiste en la aparición de eritemas o erupciones de la piel a ambos lados de la nariz y en otras regiones corporales. Se producen lesiones graves en los riñones y otros órganos. Se dan ataques periódicos en los que el organismo sufre daños y luego poco a poco se va recuperando.

- **La esclerosis múltiple**: consistente en trastornos en el sistema nervioso, debido a la destrucción de las células que forman las vainas de mielina (células de Schwann). La velocidad de transmisión del impulso nervioso se reduce. También hay brotes o ataques a lo largo del tiempo que lesionan el sistema nervioso.

- **La esclerosis lateral amiotrófica (ELA):** se destruyen progresivamente los contactos entre las neuronas motoras y las células musculares por lo que los músculos pierden la capacidad de contracción, llegando a una parálisis total.
- **La artritis reumatoide:** en la que quedan destruidos los cartílagos y otros tejidos conjuntivos de las articulaciones produciendo dolor y su inutilización.
- **La diabetes juvenil:** el páncreas queda dañado y con imposibilidad de fabricar insulina.
- Ciertos tipos de **hipotiroidismo** se consideran causados por destrucción de las células secretoras del tiroides, debidos a fenómenos de autoinmunidad.

8.3. Inmunodeficiencias. El SIDA y sus efectos en el sistema inmunitario

Con estos términos se designan los casos en los que las reacciones inmunológicas son insuficientes frente a las infecciones de todo tipo o bien no existen.

La consecuencia principal de las inmunodeficiencias es, principalmente, la propensión a padecer infecciones. Si la inmunodeficiencia afecta sólo al sistema humoral, se presentarán infecciones bacterianas. Si la inmunodeficiencia es esencialmente celular, las infecciones específicas serán las de crecimiento intracelular, es decir, virus y también puede originarse un aumento en la tasa de **aparición de tumores**, ya que están controlados por esa parte del sistema inmunológico.

8.3.0. Síndrome de inmunodeficiencia congénita

Suele deberse a deficiencias en el proceso de formación y diferenciación de células inmunocompetentes, existiendo distintos grados de gravedad. Es una enfermedad genética debida a una mutación.

A los niños que presentan este síndrome se les llama «niños burbuja», ya que deben vivir en una habitación estéril y evitar todo contacto con personas, animales u objetos portadores de gérmenes. Una de las soluciones viables para remediar este déficit, que hoy día se está llevando a cabo experimentalmente, es el trasplante de médula ósea de una persona sana y compatible, pero se está ensayando la extracción de células madre del paciente, la introducción (mediante vectores) del gen sano que en ellas está dañado, el cultivo de las células modificadas y finalmente la reintroducción en el organismo (**terapia génica**, que parece que empieza a dar resultados esperanzadores).

8.3.1. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

En este caso, la deficiencia inmunológica viene causada por el virus **VIH** (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) que infecta los linfocitos T cooperadores y los destruye. Algunos aspectos importantes acerca de este parásito son los siguientes:

A) El **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**. Fue identificado y aislado por primera vez por Luc Montagnier el año 1.983, en el Instituto Pasteur de París. Hoy día se conocen al menos dos tipos de VIH, pero nos referiremos al que resulta más agresivo y que actualmente afecta a la mayor parte de la población mundial.

Cada virión consta de tres capas:

1. Envoltura externa: formada por una bicapa lipídica, procedente de la célula infectada. Esta bicapa presenta 72 espículas formadas por dos glicoproteínas (gp 41 y gp 120)



que actúan en el momento de unirse el virus a aquellas células humanas en cuya superficie esté el receptor correspondiente.

2. **Matriz.** Es una capa de proteínas situada por debajo y cerca de la envoltura.
3. **Cápsida:** Es la estructura proteica que no puede faltar en ningún virus. Tiene simetría icosaédrica (Siendo de tipo esférico su cápsida tiene forma de cono truncado).

En el interior de la cápsida encontramos:

- **Material genético:** formado por dos moléculas idénticas de *ARN monocatenario*, (de unos 10.000 pares de bases). El ARN contiene los genes necesarios para codificar todos los componentes del virus.

- **Otros:** tres enzimas: la transcriptasa inversa, que permite transcribir el ARN en ADN, una endonucleasa, y una proteasa (enzimas que rompen ácidos nucleicos y proteínas respectivamente). Al ser un virus de ARN necesita "herramientas" propias que no poseen las células hospedadoras.

El virus del SIDA muta con una gran facilidad y de ahí, en parte, la dificultad para hallar una vacuna realmente eficaz.

B) Infección y contagio por el VIH. Las evidencias epidemiológicas reconocen únicamente tres mecanismos implicados en la transmisión del virus:

- **Por contacto sexual**, a través del semen o de las secreciones vaginales, tanto en las relaciones homosexuales como heterosexuales.

- **Por vía sanguínea.** En este apartado se incluyen las transfusiones sanguíneas, y el contagio por el hecho de compartir instrumentos potencialmente portadores de sangre infectada, como jeringuillas o agujas, maquinillas de afeitar, etc.

- **Por vía materno-filial**, bien sea a través de la circulación fetal (hay un riesgo del 20 al 25 %) o en el momento del parto por vía sanguínea (mezcla de sangre al separarse la placenta o secreciones vaginales al pasar el recién nacido por el canal del parto).

C) Acción del VIH. El virus tiene afinidad por los **linfocitos T-4**, los **macrófagos**, (y por muchas células nerviosas y de la mucosa digestiva). El virus se unirá, gracias a sus espículas, a estas células, que poseen receptores en sus membranas, es la etapa de **adsorción (con d)**. Entonces pasará a su interior fusionando su envoltura con la membrana plasmática (ambas son bicapas lipídicas), es la fase de **penetración**. Al ser un virus de ARN tendrá que hacer una copia en ADN bicatenario y para eso aporta una enzima que no poseen las células hospedadoras, una **transcriptasa inversa**. Después ese ADN se integra en el genoma del linfocito y desde allí el virus toma el mando reproduciéndose siguiendo un ciclo lítico induciendo por tanto la fabricación de todos los elementos que constituyen el VIH (cápsidas, cadenas de ARN y enzimas), que se ensamblarán en nuevos viriones, que, o bien salen de una forma brusca y en gran número, produciendo la lisis y destrucción celular, o bien de una forma escalonada, poco a poco, a modo de vesículas de secreción y dejando la célula hospedadora muerta. Las diferentes fases del ciclo de infección del VIH pueden resumirse en: adsorción, penetración, transcripción inversa, integración en el ADN, transcripción a ARNm, traducción de las proteínas víricas, ensamblaje de los componentes del virus y salida de los nuevos virus (gemación).

Puesto que el genoma del virus se integra en el genoma de la célula huésped, hay que considerar que el VIH posee un ciclo lisogénico, aunque muchas de las partículas virales comienzan inmediatamente el ciclo lítico. La razón del largo período que hay entre la infección y la aparición de los síntomas tiene más que ver con la capacidad de la médula

ósea de ir reponiendo de modo muy eficaz las células destruidas por el ataque vírico (ciclo lítico) que porque los virus permanezcan inactivos durante mucho tiempo (ciclo lisogénico).

D) **Desarrollo de la infección del VIH y SIDA.** Normalmente se admiten tres etapas en la infección provocada por el VIH.

1- Período de infección. Dura de 1 a 6 semanas desde el momento del contagio. Los síntomas que se suelen presentar son los parecidos a una gripe, es decir, fiebre, cefaleas, inflamación de ganglios linfáticos, dolores musculares, etc.

En este período no se detectan aún en el plasma los anticuerpos contra el virus, pero éste está presente y el enfermo puede ser transmisor; de aquí la peligrosidad añadida de este virus.

2- Fase asintomática. A partir del período de infección, puede durar desde meses a años, calculándose que en el 30 a 35 % de los infectados sin tratamiento, puede durar hasta 7 u 8 años. En los recién nacidos infectados, no sobrepasa los dos años.

En este período ya se detectan los anticuerpos contra el virus, por lo cual se dice que el infectado es **seropositivo** (es decir, que se han detectado anticuerpos en el suero sanguíneo), y parece que hay un cierto equilibrio entre el virus y el sistema inmunitario que lucha contra él, pudiéndose presentar, de vez en cuando, fases agudas similares a la del período de infección, que corresponden a momentos de actividad lítica del virus. En esta etapa, el enfermo es también un posible transmisor, y si no sabe que es seropositivo, puede ir contagiando el virus (Durante más de tres años el número de enfermos en Estados Unidos aumentó espectacularmente y fue debido al desconocimiento del agente infeccioso, a su modo de transmisión y sobre todo, al hecho de que los portadores eran asintomáticos).

3- Deterioro del sistema inmunitario y SIDA. Al producirse un déficit de linfocitos T (han sido lisados por el virus), la lucha del sistema inmunitario se va debilitando, no sólo contra el virus, sino también contra toda posible enfermedad. Se aprecian además, lesiones producidas en el sistema nervioso (trastornos nerviosos y motores) y en el digestivo (diarreas, desnutrición, pérdida de peso, etc.). Al desaparecer las defensas inmunitarias, prolifera lo que se denomina **infecciones oportunistas**, causadas muchas de ellas por bacterias, protozoos y hongos, que en condiciones normales no suponen ningún riesgo, y **determinados tipos de cáncer**. Todas ellas suelen aparecer en las entradas naturales del organismo. Como ejemplo citaremos las neumonías (causadas por el protozoo *Pneumocystis carinii*), trastornos digestivos (producidos por el hongo *Cándida* o el protozoo *Microsporidium*), meningitis (de origen fúngico), etc. Entre los cánceres son típicos el sarcoma de Kaposi (aparición de tumoraciones rojo-violáceas en la piel) y los linfomas (tumores en ganglios linfáticos en general). Al final el enfermo, muy deteriorado físicamente, termina falleciendo.

Los tratamientos actuales contra la enfermedad consisten en antibióticos contra las enfermedades oportunistas y fármacos que frenan la capacidad replicativa del virus ("cóctel" de substancias como el AZT). Estas medidas no curan la enfermedad pero consiguen mejorar la calidad de vida del enfermo, de modo que ya se ha conseguido que el SIDA se convierta en una **enfermedad crónica**, como sucede con muchas afecciones víricas. Esto es así en el mundo desarrollado pero no en los países pobres. El otro campo de batalla contra este virus es la prevención: se trabaja en la obtención de una **vacuna** (que después casi 30 años no llega) y se distribuye **información**, siendo esta última la única medida que actualmente está frenando el contagio en los países desarrollados.

Esta enfermedad mata anualmente a 1,7 millones de personas (año 2.011). Mientras que en los países desarrollados las cifras de contagios se mantienen más o menos



constantes, en el tercer mundo siguen aumentando de forma escalofriante. En muchos países se alcanzan altos porcentajes de individuos portadores. Hay más mujeres y niños que hombres seropositivos. Los últimos datos indican (año 2.011) que hay más de **34 millones de personas** portadoras del virus en el mundo.

[\(Artículo interesante sobre el retroceso actual del SIDA. Es del año 2012\)](#)

IMPORTANCIA DE LA FABRICACIÓN INDUSTRIAL DE VACUNAS Y SUEROS.

Volviendo a las vacunas, actualmente la producción de las mismas está siendo llevada a cabo en muchos casos mediante biotecnología, empleando bacterias transgénicas que fabrican los antígenos que se utilizan en la vacunación. Este método abarata costes (el problema es saber cuál es en realidad la molécula antigénica de un microbio patógeno). La ingeniería genética pretende ir más lejos con las llamadas vacunas comestibles consistentes en la preparación de plantas transgénicas a las que se ha introducido un gen para que expresen en sus células un Ag determinado. La administración de dichas vacunas será sencilla y atractiva (comerse un plátano siempre resultará menos traumático que recibir una inyección).

Ya ha sido tratada la fabricación de sueros o anticuerpos específicos mediante animales, pero actualmente existe otra tecnología espectacular en su concepción y en sus resultados. Se trata de los **Anticuerpos monoclonales**.

Estos anticuerpos, de los que ya se fabrican y comercializan varias decenas, son producidos por linfocitos B activados y que fabrican un Ac específico frente a un Ag determinado. Estos linfocitos se extraen y se cultivan in vitro (los cultivos celulares se realizan de modo rutinario desde hace varias décadas). Cada linfocito se dividirá originando un clon de células que igualmente sintetizarán el anticuerpo en cuestión. El problema del método radica en que estos linfocitos tienen una vida limitada a un número determinado de divisiones celulares (envejecimiento programado) que impide contar con un número elevado de células y por tanto de su producto. Pero si bien el método estaba encaminado a desaparecer, por ineficaz, un descubrimiento ha dado un resultado inmejorable. Se trata de la construcción de células llamadas **hibridomas o quimeras**. Un hibridoma es una célula resultante de fusionar un linfocito B activado con una célula cancerosa que ha sido capaz de desprogramar su envejecimiento llegando a ser inmortal. El hibridoma cuenta con inmortalidad y con la capacidad de producir un determinado anticuerpo. Estos Ac. monoclonales no sólo se emplean como medio de defensa (por ejemplo, contra ciertos tipos de células cancerosas) sino que son muy utilizados en pruebas de diagnóstico de todo tipo: el anticuerpo es un “anzuelo” de modo que si en la muestra se encuentra lo que estoy buscando, el Ac se unirá a ese componente –lo pescará-).

Se denominan monoclonales porque en general cualquier antígeno posee varios epitopos y por lo tanto pueden sintetizarse en la reacción inmunológica tantos anticuerpos específicos como determinantes antigénicos (y todos ellos serían anticuerpos contra el mismo antígeno: serían anticuerpos policlonales)

9. EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS Y LOS PROBLEMAS DE RECHAZO: CÉLULAS QUE ACTÚAN.

De todos es conocido el problema que plantean los trasplantes de órganos y tejidos: el rechazo.

El rechazo consiste en la destrucción del órgano trasplantado por parte del sistema inmunitario del receptor. Ya sabemos que cualquier elemento extraño de una cierta

complejidad es considerado enemigo y el sistema inmunitario pone en marcha mecanismos específicos tales como la respuesta celular y la humoral.

Para minimizar el rechazo se busca la máxima compatibilidad entre donante y receptor. Esta compatibilidad tiene que ver con los sistemas HLA o antígenos de superficie celular. Con esto evitamos un rechazo agudo del órgano pero no el rechazo a medio o largo plazo.

Para poder convivir con el trasplante hay, además, que disminuir la eficacia del sistema inmunitario. Esto se consigue mediante fármacos inmunodepresores.

Pero deprimir el sistema inmunitario (bajar las defensas) conlleva otro problema que es el de dejar al organismo indefenso frente a los microorganismos patógenos y no patógenos que puedan penetrar e incluso frente a células tumorales que se forman de manera habitual en todos los organismos. Por eso hay que llegar a un compromiso y deprimir el sistema inmunitario lo suficiente para evitar el rechazo pero no más.

Una persona trasplantada tiene que tomar inmunodepresores de por vida y estará sometido a análisis periódicos para conocer el estado del trasplante y de los posibles tumores que podrían producirse.

[Aquí muestro algunos de los fármacos inmunosupresores empleados indicando el modo de actuación:

De acuerdo con su mecanismo de acción, los inmunosupresores se clasifican como:

- **Fármacos que inhiben la activación de las células T**, evitando que estas ataquen al órgano trasplantado o generador de estímulos antigénicos: **ciclosporina**, tacrolimus, sirolimus
- **Fármacos que inhiben la síntesis de DNA y RNA, y por lo tanto, la división celular** (azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, metotrexato, penicilamina, etc) [Inhiben la producción y el metabolismo de muchas de las células implicadas en la inmunidad].
- **Corticosteroides que suprimen la inflamación** asociada a la reacción inmunológica.
- **Anticuerpos monoclonales** que bloquean algunos factores implicados en el mecanismo de la reacción inmunológica como las interleukinas o el factor de necrosis tumoral. Algunos de estos son el basiliximab, el muromonab CD3, el daclizumab, adalimumab, infliximab, etc.
- **Fármacos que actúan sobre el factor estimulante de colonias** (filgastrim, pegfilgastrim, molgramostin, lenogastim, etc.) [Estimula la producción de leucocitos neutrófilos, indispensables frente a infecciones y que con otros fármacos inmunodepresores están muy disminuidos]

Después de un trasplante, muchos pacientes son tratados con una combinación de fármacos, por ejemplo, ciclosporina, azatioprina y prednisolona. Con el tiempo, puede eliminarse alguno de estos fármacos a medida que disminuye el riesgo del rechazo].

9.1. Reflexión ética sobre la donación de órganos.

Sobre este tema, recibimos la charla del Coordinador Provincial de Trasplantes.