

¿Cómo nos defiende el sistema inmune?

Autores: José Peña, Bárbara Manzanares y Pilar Peña

Muchas personas viven sin pensar en el valor de la vida que poseen, ni incluso se preocupan de su mantenimiento saludable más allá de su alimentación diaria. Pero en ocasiones nos encontramos con un problema de salud y nos sorprende enormemente. Cuando superamos ese atasco con el que la vida, a veces, nos sorprende, solemos reaccionar dando especial valor al cuidado y mantenimiento saludable de nuestro cuerpo e incluso nos proponemos mejorar nuestros hábitos.

Sin embargo pronto nos olvidamos de estas nobles intenciones, aunque por fortuna, cada uno de nosotros posee un *guardián interno*. Es el **sistema inmunológico**, que está, de manera silenciosa, permanentemente cuidándonos y protegiendo nuestras vidas, esencialmente frente a virus, bacterias, parásitos e incluso frente a tumores (Figura 1).

El objetivo de este capítulo es precisamente el estudio del sistema inmune orientado especialmente para conocer y ver cómo defiende nuestra salud a lo largo de nuestras vidas y analizar lo que ocurre cuando falla en sus funciones.

¿Qué es el sistema inmune?

El estudio del sistema inmune se hace por la Inmunología, que es una ciencia poco conocida que trata de cómo las defensas nos protegen de nuestros peores enemigos: los microbios patógenos y de nuestras células cuando se hacen cancerosas.

Figura 1.



Acción Sistema Inmune

De esta manera el sistema inmune protege la identidad biológica de cada individuo como persona única e irrepetible, que es precisamente donde se fundamenta la diversidad de la especie humana, que como sabemos, es su principal fortaleza.

El sistema inmune establece una frontera entre el propio organismo que reconoce como “el yo biológico” al que respeta, mientras que y todo lo demás, lo identifica como “no propio” o extraño, frente a lo que nos defiende.

Para esto el Sistema inmune, al igual que el cerebro, aprende, innova y es flexible, anulando y destruyendo selectivamente aquello que interpreta que le produce daño, como microbios patógenos y células tumorales.

Además el sistema inmune posee memoria, de tal manera que los aciertos y errores de una batalla, el sistema inmune los usa al librar la batalla siguiente. De esta manera el enemigo solamente puede tener posibilidades de éxito en un primer intento porque en los siguientes ya hay especialistas esperando, entrenados para neutralizar a ese enemigo en concreto.

**El sistema inmune es
nuestro guardián interior y
nuestro mejor amigo.**

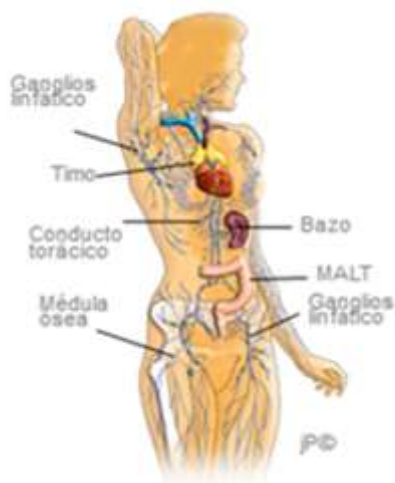
El sistema inmune está constituido por una serie de órganos (ganglios, bazo, timo, etc.), células (linfocitos, neutrófilos, macrófagos, etc.) y moléculas (anticuerpos,

receptores, linfocinas, etc.) que dan soporte a la realización de sus funciones . (Figura: 2).

¿Qué significa la palabra inmunología?

Deriva del latín *inmunis*="sin carga", entendiéndose por carga: ley, impuesto o enfermedad. Es por esto que más tarde se interpretó en el ámbito médico esta palabra como libre de enfermedad y más recientemente se utilizó para hacer referencia a la resistencia específica a ciertas enfermedades que hoy sabemos son prioritariamente las infecciosas. Por lo tanto la inmunología es la ciencia que estudia todos los mecanismos fisiológicos e inmunológicos de defensa para mantener la integridad biológica de los organismos y libres de enfermedades.

Figura 2



Órganos del Sistema Inmune

Hemos de decir que no todo el trabajo de defensa lo hace sólo el sistema inmunológico, sino que cada uno de nosotros posee además unas **barreras naturales de defensa**.

¿Cómo actúan las barreras naturales?

Estas barreras están formadas por la piel y las mucosas que nos aíslan del exterior y actúan como primera barrera de defensa. Es lo que podríamos decir existía en las ciudades medievales con sus murallas protectoras (p. ej. Ávila).

Es solo cuando las sustancias extrañas (p. ej. patógenas) sobrepasan estas barreras cuando interviene directamente el sistema inmune neutralizando o destruyendo dichas sustancias.

Efectivamente la **piel** representa casi el 20 % del peso corporal, consta de tres capas, epidermis, dermis e hipodermis, con funciones bien diferenciadas. La piel tiene capacidad impermeable lo que impide que gérmenes patógenos penetren en el interior y provoquen infecciones (Figura 3).

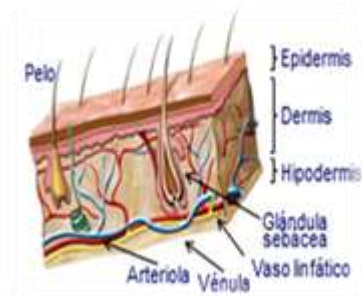
La integridad de estas capas es importante, de ahí que una herida sea peligrosa como puerta de entrada de gérmenes al interior del cuerpo. Además, de su papel aislante, en la piel hay importantes elementos defensivos, incluso de tipo inmune, como veremos después. .

Por ejemplo, en la capa más superficial, la epidermis, abundan queratinocitos, importantes por su capacidad de producción sustancias con capacidad inflamatoria y células con capacidad transportadora y presentadora de sustancias extraña (antígenos). En la dermis y la hipodermis existe una importante red de vasos linfáticos y sanguíneos, además se encuentran células con funciones inmuno-competentes, como linfocitos y macrófagos.

El sistema inmune nos defiende y protege de microbios y de tumores.

Por otra parte, las **mucosas** ocupan una enorme extensión en el organismo humano con más de 500 m² de superficie. Actúan como puesto fronterizo entre el interior y exterior de la cavidad ocular, oral, vaginal, intestinal, pulmonar, etc. Contienen numerosas glándulas que segregan moco capaz de atrapar gérmenes y sustancias protectoras anti microbianas tales como: lisozimas, defensinas, aglutininas, histamina y pH ácido. Además, las células que tapizan las mucosas de los conductos respiratorios poseen cilios que arrastran los gérmenes atrapados hacia el exterior y sus secreciones presentan un poder antiséptico y microbicida de gran importancia.

Figura 3



Componentes de la piel

¿Qué es propio y extraño para el Sistema Inmune?

En concreto nuestro organismo se defiende de todo aquello con lo que el sistema inmune toma contacto y es considerado como extraño y dañino para la integridad biológica del organismo donde asienta. Para ello el sistema inmune aprende reconocer desde que nacemos los componentes propios, para de esta manera tener capacidad de identificar todo aquello que es diferente con el fin de neutralizarlo o destruirlo. ¿Pero qué es lo propio y lo extraño?

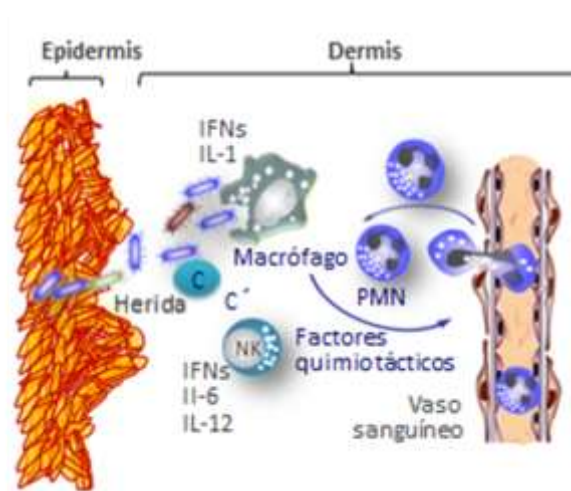
Los conocimientos actuales indican que el sistema inmune de cada individuo entiende por **propio** todos aquellos componentes naturales presentes en el cuerpo

[**Extraño para el Sistema Inmune es aquello que no es reconocido como propio por las células Inmuno-**]

que lo alberga.

Por otra parte entiende por extraño a todas las sustancias que tienen la capacidad de

Figura 4



Componentes inflamación local

estimular al sistema inmune y generar una respuesta inmune, se conocen como **antígenos (Ags)** y se caracterizan porque pueden formar parte de los millones de microorganismos existentes en forma de bacterias, virus, parásitos y hongos. También se encuentran ciertos componentes presentes en las células tumorales e incluso en los tejidos u órganos que se trasplantan por proceder de individuos distintos.

Para esta función el sistema inmune utiliza una estrategia de defensa que no es rígida; sino adaptable y flexible.

Efectivamente, en algunas circunstancias, ciertas bacterias son identificadas como extrañas y

destruidas, pero en otras el sistema inmune decide que puede convivir con ellas e incluso utilizarlas en beneficio propio.

No resulta sencillo entender cómo el sistema inmune, ya desde el seno materno, comienza a diferenciar los componentes propios de los que no lo son. Pero hemos de admitir que es una realidad, como lo es la construcción del pensamiento por los humanos. Todo ello teniendo en cuenta la compleja estructura individual formada por miles de millones de moléculas y de células distintas que forman nuestro cuerpo para diferenciarlo de lo extraño, también extraordinariamente variado. También es verdaderamente asombroso como este proceso de reconocimiento es dinámico, se inicia por el feto en el seno materno y continúa durante toda la vida, aunque a partir de los 20 años esta función va declinando.

¿Cómo actúa el sistema inmune?

Los órganos, tejidos, células y moléculas del sistema inmune funcionan de manera coordinada para generar una respuesta protectora cuando aparece una agresión. La defensa activa del organismo se lleva a cabo a través de la respuesta inmune.

Una vez superada la barrera defensiva de la piel se pone en marcha la respuesta inmune. Esta respuesta puede realizarse de dos formas distintas pero relacionadas: la respuesta innata y la respuesta adaptativa.

¿En qué consiste la respuesta innata?

Este tipo de respuesta no se aprende, sino que se nace con ella. La traemos de “dote” al nacer y lista para actuar frente a cualquier microbio que intente invadirnos. Este tipo de respuesta interviene de manera inmediata, no requiere ni de entrenamiento ni aprendizaje previo y en ella intervienen diversas moléculas con capacidad destructiva, citocinas así como un conjunto de células, como neutrófilos, monocitos, células dendríticas y células NK.

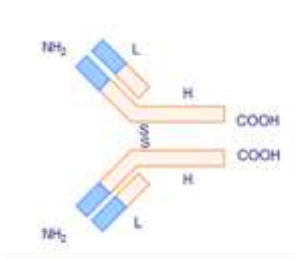
La respuesta innata, además, actúa de forma inespecífica, es decir, frente a todos los gérmenes patógenos por igual.

Entre las moléculas y factores que intervienen en la respuesta inmune innata se encuentran: las citocinas, principalmente de los tipos IL-1 y 6, factor de necrosis tumoral (TNF), que inducen inflamación. También se produce un aumento de temperatura, es la fiebre que caracteriza a las infecciones y desde hace mucho tiempo han sido utilizadas para el diagnóstico de estas enfermedades.

La respuesta adaptativa es específica, innovadora, auto-regulable y posee memoria.

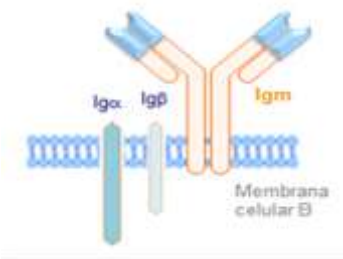
Entre las células de la respuesta inmune innata, muchas de ellas presentes en la piel y mucosas, destacan los fibroblastos, las células dendríticas, monocitos, neutrófilos, macrófagos y células NK. Estas células se caracterizan por su capacidad para actuar de manera inmediata sin requerir de un aprendizaje previo siempre que cualquier patógeno sobrepase las barreras naturales. Por ejemplo, tras una herida en la piel, como consecuencia de una caída, se puede producir una entrada de microorganismos patógenos.

Figura 6



Estructura de un anticuerpo.

Figura 7

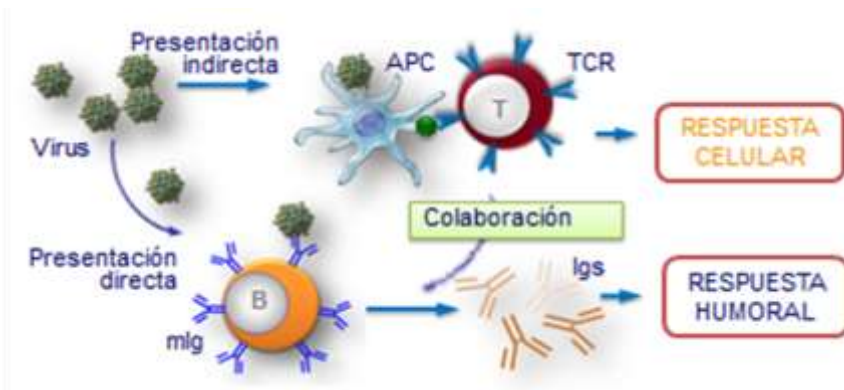


Receptor de linfocitos B en su membrana.

Cuando se produce una invasión local de microorganismos o incluso un trauma mecánico se activan, localmente, una serie de componentes de la respuesta innata produciendo lo que se conoce como inflamación en la que se observa cómo tras una herida se ponen en marcha los mecanismos necesarios, incluyendo la liberación de factores solubles y la llegada de células inmunes al foco de inflamación. El proceso inflamatorio es como la síntesis de todas las actuaciones de la inmunidad innata a nivel de un foco de infección (Figura: 4).

Entre los procesos de destrucción en la respuesta inmune innata, resaltan los llevados a cabo por las células NK, neutrófilos y macrófagos que destruyen a los

Figura 5



Respuesta inmune de tipo celular y humoral desarrollada tras una infección viral y participación de linfocitos T y B.

invasores en una batalla célula a célula. En concreto las células NK se pueden unir a la célula blanco y destruirla transfiriéndole factores citotóxicos. Los neutrófilos lo hacen mediante fagocitosis de los microbios y destrucción intracelular de los mismos.

Los mecanismos de defensa innata aportan un buen sistema de protección. Sin embargo, en muchas ocasiones no son suficientes para defender eficazmente al organismo, pero por fortuna, éste dispone de la **respuesta inmune adaptativa** que puede actuar reforzando a la respuesta innata o supliéndola en caso de que ésta falle eliminando a los patógenos.

¿Cómo es la respuesta inmune adaptativa?

Al contrario que hemos visto con la respuesta innata, la adaptativa se tiene que aprender a lo largo de la vida en la lucha frente a cada uno de los microbios que nos puedan invadir. Esto es se tiene que ir adaptando (de ahí su nombre) a las nuevas y cambiantes circunstancias de vida de las personas. Por ello se va configurando diferente en cada individuo de acuerdo a su entorno.

Este tipo de respuesta representa una tercera línea de defensa y se caracteriza por desarrollarse específicamente frente a las sustancias extrañas que la han provocado y poseer memoria de los acontecimientos. Puede ser de dos tipos, celular y humoral, dependiendo si su acción es mediada prioritariamente por linfocitos o por anticuerpos.

En la respuesta celular son muy importantes los linfocitos T mientras que en la humoral lo son los linfocitos B. Cuando por ejemplo un virus penetra en el organismo y no es neutralizado por la respuesta innata, se activan los linfocitos T y B que colaboran entre ellos pero dan lugar a dos efectos. El primero, mediado por linfocitos T, es la respuesta celular en la que son células las implicadas en la defensa en una batalla célula inmune contra célula o elemento extraño en lo que podríamos denominar "batalla cuerpo a cuerpo". Por otra parte cuando los que se activan son los linfocitos B, se desarrolla una respuesta humoral en la que los principales actores son los anticuerpos formados y que actúan a distancia vigilando el cuerpo (Figura 5 y Figura 6).

Características de la respuesta adaptativa.

La respuesta inmune adaptativa posee cuatro cualidades que la hacen diferente a la respuesta inmune innata. Son:

Especificidad. Es el fenómeno mediante el cual cada una de las sustancias extrañas (antígenos) son reconocidos "específicamente" por moléculas (receptores celulares y anticuerpos) creadas a tal fin por el sistema inmune. Esto quiere decir que deben formarse en un proceso dinámico tantos receptores y anticuerpos distintos como antígenos posibles presentes en los virus, bacterias, etc que nos están infectando.

De esta manera, el organismo se ve forzado a formar un número extraordinariamente grande de receptores, en el caso de los linfocitos o de anticuerpos (Igs) en el caso de los linfocitos B (Figura 7), para cubrir y hacer posible el reconocimiento y defensa de todas las posibilidades antigénicas de los miles de microbios que nos infectan diario (Figura 8).

Clonalidad. Proceso de selección, activación y maduración de linfocitos para un antígeno determinado. Este fenómeno fue originariamente descrito por Burnet. Se basa en el hecho de que cada linfocito posee un único tipo de receptor (Ig) y el Ag selecciona y estimula las células que presentan este tipo de receptor de membrana específica, haciendo que se multipliquen y secreten anticuerpos idénticos a los ya expresados por el linfocito.

Memoria inmunológica. La respuesta inmune adaptativa mantiene el recuerdo de los estímulos recibidos. Esto se debe a la permanencia de células memoria que son linfocitos sensibilizados después de un estímulo antigénico. Esto es muy importante porque permite que una vez que el sistema inmune reconoce a un invasor, en la próxima invasión del mismo la respuesta es muy inmediata y eficiente.

Autorregulación. Mecanismos internos de control que regulan el la intensidad de la respuesta inmune. Quiere decir que la respuesta inmune posee una intensidad proporcionada al estímulo y posee la propiedad de ir desapareciendo cuando el estímulo ha deja de existir. Esto tiene un gran valor porque de esta manera el organismo economiza energías para otras futuras batallas. Podríamos decir, llevando esto a la vida real, que después de una contienda la enorme cantidad de linfocitos formados (soldados reclutado) se van auto-eliminados (licenciando).

Respuesta inmune celular

La respuesta inmune celular cubre una importante función en la defensa, actuando frente a virus y células tumorales. Los linfocitos T reconocen a los antígenos a través de sus receptores T (TCR) cuando son presentados por células que exponen los antígenos (péptidos) junto con las moléculas de histocompatibilidad (HLA) que pueden ser de clase I y II (Figura 8).

Figura 9

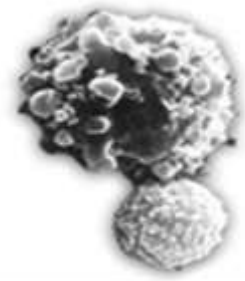
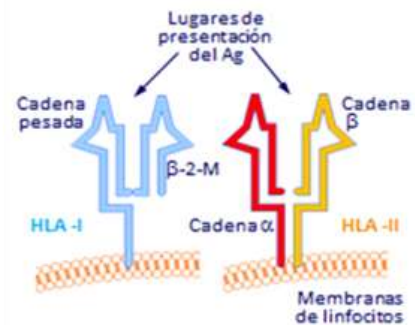


Figura: Lisis de célula tumoral por linfocito

Para que la activación antigénica se inicie, además de esta unión TCR-péptido, se requiere que se acerquen e interaccionen las células presentadoras de Ags y los linfocitos T respondedores.

Los dos tipos de linfocitos que intervienen en la respuesta inmune celular son los Th (colaboradores) y Tc (citotóxicos). Una vez activadas, los Th tienen la función de secretar citocinas, mientras que las Tc, destruyen células infectadas o células tumorales, las Tc.

Figura 8



Moléculas de histocompatibilidad HLA I y II

Respuesta inmune humoral

La ausencia de este tipo de respuesta deja al individuo tan indefenso frente a toda clase de patógenos y otras agresiones, que es incompatible con la vida si no se instaura a tiempo un tratamiento adecuado. En ésta respuesta intervienen, como pieza central, los linfocitos B, que reconocen el antígeno a través de las inmunoglobulinas presentes en su membrana.

Una vez activados estos linfocitos se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos (inmunoglobulinas) que son el arma fundamental de defensa inmunológica de las personas.

¿Qué son y cómo actúan los anticuerpos?

Los anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas, son de gran importancia en la defensa del organismo. Son como proyectiles inteligentes en una batalla de tal manera que se mueven por el organismo y tienen la capacidad de identificar y neutralizar sustancias extrañas y potencialmente dañinas.

Existen cinco tipos de anticuerpos, son las inmunoglobulinas IgM, IgA, IgG, IgD e IgE. Cada una de ellas con distintas características, pero todas ellas poseen capacidad común de unirse a antígenos de manera específica. De esta manera, una vez unidos a

ellos, pueden neutralizarlos y en muchos casos destruirlos con ayuda de otros factores como el complemento y otras células como neutrófilos.

Los anticuerpos se encuentran distribuidos en todo el organismo. Los niveles de anticuerpos en suero ampliamente en función del estado nutricional, edad, enfermedades, infecciones y otras muchas situaciones. Se producen cambios en los niveles de anticuerpos en sangre desde el nacimiento hasta los 8 o 10 años, momento en el que se estabilizan (Figura 10).

Cuando por primera vez un patógeno consigue entrar en el organismo se produce una respuesta por parte del sistema inmune (respuesta primaria) mientras que si el mismo patógeno entra de nuevo en el futuro, ya el sistema inmune está preparado y se produce otra respuesta (respuesta secundaria) mucho más potente que la primera vez que entró el germen. En esto se basa el uso de las vacunas en las que se inyecta un patógeno inactivado y esto prepara al organismo para que lo combata más eficientemente la segunda vez que toma contacto con el organismo (Figura 10).

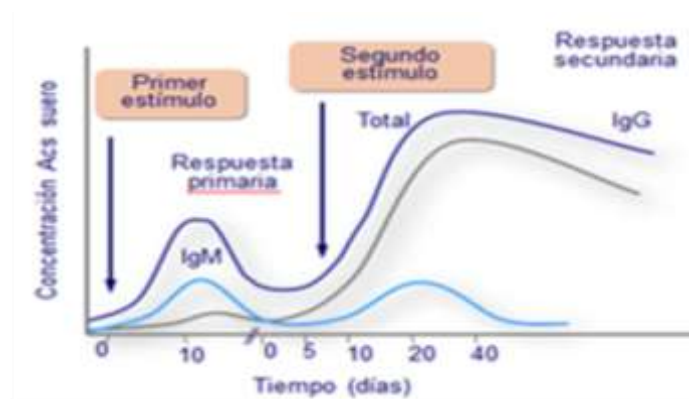
Las madres, generosamente, vacunan a sus hijos antes de nacer, cediéndoles sus propios anticuerpos.

¿Para qué valen los anticuerpos?

Los anticuerpos, como venimos diciendo, poseen una función básica que es la neutralizar y si es posible destruir a las sustancias extrañas en forma de virus, bacterias, etc. Pero además cuando analizamos cada uno de los anticuerpos encontramos características propias. Así los anticuerpos:

1. IgG es la más abundante, pero además tiene la capacidad de atravesar la

Figura 10



Características de la respuesta inmune de tipo primario y secundario, con predominio de IgM e IgG respectivamente.

2. La IgM es anticuerpo de "emergencia" porque se forma muy rápidamente en respuesta a un ataque externo.
3. IgA, se encuentra sobretodo en mucosas, lo que hace que protejan precisamente los puntos más vulnerables del organismo, como son las puertas de entrada al mismo: ojos, boca, aparato digestivo, sistema respiratorio, vagina, etc. Pero además se transfiere desde la madre al lactante a través de la leche materna ejerciendo un importante papel de

defensa a nivel de todo el aparato digestivo del lactante, actuando así como una auténtica vacuna natural.

4. IgD, no sabemos exactamente lo que hace.
5. IgE, se produce en grandes cantidades en las alergias y son responsables de estos fenómenos alérgicos que tanto abundan en la actualidad y que tantas bajas laborales producen. Por ello su medida en el laboratorio es muy importante cuando se sospecha que una persona puede tener alguna alergia porque en este caso sus niveles estarán muy elevados.

¿Qué pasa cuando falla el sistema inmune?

Existen una gran variedad de mecanismos mecánicos, químicos, celulares e inmunológicos que se han desarrollado a lo largo de la evolución de la especie humana para prevenir la invasión de los microorganismos. De ellos el más importante es el sistema inmune, de ahí que una ligera perturbación de su función puede dar lugar a una infección grave por microorganismos poco virulentos por lo que se les conoce como microorganismos oportunistas.

Aunque una amplia variedad de agentes infecciosos (virus, bacterias, protozoos, hongos y helmintos) son capaces de infectar a los seres humanos, en la mayoría de los casos son pronto controlados por el sistema inmune y eliminado sin causar daño alguno.

Sin embargo en otros casos, la infección avanza y da la luz en forma de enfermedad infecciosa grave con signos y síntomas de inflamación, perturbación funcional de los órganos infectados que dan lugar a un problema clínico. Este proceso indica que ya se ha establecido una lucha entre el invasor y el sistema inmune que en muchos casos se resuelve en unos días o semanas, lo que indica un triunfo de la inmunidad. En otros no ocurre así puede sobrevenir la muerte que en definitiva es la expresión de un fracaso defensivo del sistema inmune y un triunfo de germen infectante.

Se establece un equilibrio entre patogenicidad¹ de los gérmenes y la capacidad defensiva del sistema inmune, de tal manera que en la mayoría de los casos triunfa el sistema inmune abortando la infección pero no en otros casos, aunque la proporción es muy baja, puede sobrevenir la muerte, sobre todo en personas con sistema inmune débiles bien por la edad, por falta de las vacunas adecuadas, mala nutrición, etc.

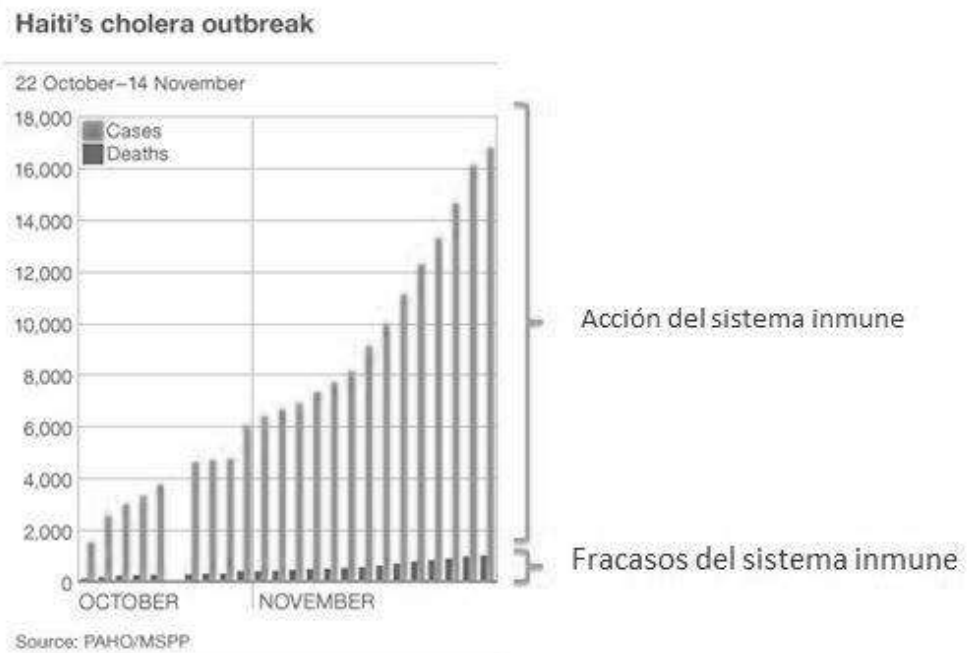
Un ejemplo, donde podemos ver la relación entre enfermos y la mortalidad que

Los síntomas de la infección son la consecuencia de la virulencia de los gérmenes y de la lucha del sistema inmune.

ocasiona una infección, la tenemos en los datos aportados por la OMS en el **brote de cólera de 2010 en Haití** que comenzó a finales de octubre de 2010 en zona rural de Haití y que para marzo de 2013, los reportes ya indicaban que el brote había matado a 8053 personas, además de afectar a centenas de miles más. Este brote terminaría extendiéndose a otros países como República Dominicana, Florida, Estados Unidos y Venezuela entre otros (Figura 12).

¹ La patogenicidad es un término relativo, que resulta del balance entre virulencia, o poder patogénico intrínseco, y los recursos defensivos utilizados por el hospedador para neutralizar la amenaza infecciosa. Los factores de virulencia son los componentes del microorganismo que le permiten colonizar, proliferar, invadir y destruir los tejidos del hospedador y determinan su capacidad de causar enfermedad.

Figura 12



Evolución del brote de cólera en Haití mostrándose el número de personas afectadas y las muertes ocurridas en el periodo de octubre –noviembre (2010) en el que comenzó el brote.

Evasión de la respuesta inmune

Los agentes infecciosos más perniciosos se caracterizan porque han desarrollado sofisticados subterfugios evasivos para no ser descubiertos por las respuestas protectoras de tipo inmune de las personas que infectan.

Entre ellas estrategias de los gérmenes, se pueden destacar:

- Variación antigénica, de tal forma que al variar sus componentes, sobre todo más visibles por el sistema inmune, éste cuando fabrica una respuesta frente a uno de esos componentes, cuando quiere ejecutarla ya es tarde porque el germen ha variado en cuyo caso el sistema inmune nada puede hacer porque no lo reconoce. Dicho de otra manera es como si el microbio “se hiciese una profunda cirugía estética” que le hace irreconocible. Este es el caso por ejemplo de virus del sida que cambia constantemente o el virus de la gripe, aunque éste cambia menos, solo varias veces por año.
- Supresión de la respuesta inmune, de tal manera que así evitan ser eliminados por el sistema inmune. Efectivamente en muchos casos, la propia infección conduce a estados de inmunosupresión severa (es como la utilización por los microbios de un spray que inmoviliza al sistema inmune). Este es el caso de la infección por HIV-1 que como es sabido conduce a una inmunodeficiencia. De ahí su denominación de SIDA de la infección que (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) que se alcanza cuando avanza la infección. Otros casos de deficiencias inmunológicas como consecuencia de una infección viral aparecen en el sarampión, hepatitis A, B y C, influenza y rubeola.

Cada muerte por infección representa un es un fracaso del sistema