

Capítulo 33

Resistencia del Organismo a la Infección: Leucocitos, Granulocitos, el Sistema Macrófago-Monocítico e Inflamación

Introducción

Los animales superiores son atacados por microorganismos y partículas extrañas. Pero poseen sistemas defensivos frente a tales patógenos; dichos mecanismos tienden a distinguir lo propio de lo extraño

Concepto de inmunidad: Conjunto de mecanismos de defensa de los animales frente a agentes externos extraños. Se adquiere al nacer, y va madurando y consolidándose durante los primeros años de vida.

Inmunología: Ciencia biológica que estudia todos los mecanismos fisiológicos de defensa de la integridad biológica del organismo. Dichos mecanismos consisten esencialmente en la identificación de lo extraño y su destrucción. La inmunología también estudia los factores inespecíficos que coadyuvan a los anteriores en sus efectos finales.

Respuesta inmune: Actuación integrada de un gran número de mecanismos heterogéneos de defensa contra sustancias y agentes extraños. En general, a las sustancias extrañas se las denomina como antígenos, y son ellos los que desencadenan en el organismo una serie de eventos celulares que provocan la producción de los mecanismos de defensa. Estos mecanismos de respuesta tienen una componente celular y otra molecular.

Nuestros organismos están en todo momento expuestos a bacterias, virus, hongos y parásitos, todos los cuales están, incluso normalmente y en grados diferentes, en la piel, la boca, las vías respiratorias, el tubo digestivo, las membranas que recurren los ojos e incluso la vías urinaria. Muchos de estos agentes son capaces de provocar enfermedades graves, si invaden los tejidos profundos. Además, estamos expuestos a otras bacterias y virus muy infecciosos junto a los otros normalmente presentes, que pueden producir enfermedades mortales.

Nuestros organismos tienen un sistema especial para combatir los diferentes agentes infecciosos y tóxicos. Está compuesto de leucocitos sanguíneos (los glóbulos blancos de la sangre) y de células tisulares derivadas de los leucocitos. Estas células trabajan juntas de dos formas para evitar la enfermedad:

- Destruyendo realmente a los agentes invasores mediante fagocitosis
- Formando anticuerpos y linfocitos sensibilizados, que pueden destruir o inactivar al invasor.

Leucocitos

Los leucocitos son las unidades móviles del sistema protector del organismo. Se forman en parte en la médula ósea y en parte en el tejido linfático, son transportados en la sangre de forma específica a áreas de infección e inflamación intensas, proporcionando así una rápida y potente defensa frente a cualquier agente infeccioso que pudiera estar presente. Los granulocitos y los monocitos tienen una especial capacidad para “buscar y destruir” un invasor extraño.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS LEUCOCITOS

TIPOS DE LEUCOCITOS

Normalmente se encuentran seis tipos de leucocitos en la sangre:

- Neutrófilos polimorfonucleares
- Eosinófilos polimorfonucleares
- Basófilos polimorfonucleares
- Monocitos
- Linfocitos
- Células plasmáticas

Además, hay un gran número de plaquetas, que son fragmentos de un séptimo tipo el megaraciocito.

Las células polimorfonucleares, tienen un aspecto granular, por lo que se les llama granulocitos o “*polis*” por sus múltiples núcleos. Los granulocitos y los monocitos protegen al organismo frente a los microorganismos invasores principalmente mediante su ingestión, es decir, por fagocitosis. Los linfocitos y las células plasmáticas actúan principalmente mediante su ingestión, es decir, por fagocitosis. Los linfocitos y las células plasmáticas actúan principalmente en conexión con el sistema inmunitario.

Concentraciones de los diferentes leucocitos en la sangre

El ser humano adulto tiene aproximadamente 7000 leucocitos por microlitro de sangre. Los porcentajes normales de los diferentes tipos de leucocitos son aproximadamente los siguientes:

| | |
|--------------------------------|-------|
| Neutrófilos polimorfonucleares | 62.0% |
| Eosinófilos polimorfonucleares | 2.3% |
| Basófilos polimorfonucleares | 0.4% |
| Monocitos | 5.3% |
| Linfocitos | 30.0% |

El número de plaquetas, que son sólo fragmentos celulares, en cada microlitro de sangre suele ser de aproximadamente 300 000.

GÉNESIS DE LOS LEUCOCITOS

Junto a las células comprometidas en la formación de hematíes, se forman dos líneas principales de leucocitos, las líneas mielocítica y linfocítica. La línea mielocítica comenzando por el mieloblasto y la línea linfocítica comenzando por el linfoblasto.

Los granulocitos y los monocitos se forman sólo en la médula ósea. Los linfocitos y las células plasmáticas se producen principalmente en los diferentes órganos linfógenos, entre ellos los ganglios linfáticos, el bazo, el timo, las amígdalas, especialmente la médula ósea y en las placas de Peyer bajo el epitelio de la pared intestinal.

Los leucocitos formados en la médula ósea, especialmente los granulocitos, se almacenan dentro de la médula hasta que son necesarios en el sistema circulatorio. Normalmente, se almacenan aproximadamente tres veces más granulocitos en la médula que los que circulan en toda la sangre. Esto representa aproximadamente un aporte de granulocitos de seis días. Los megacariocitos se forman también en la médula ósea y forman parte del grupo mielógeno de células de la médula. Estos megacariocitos se fragmentan en la médula ósea, y los pequeños fragmentos resultantes llamados plaquetas o trombocitos pasan entonces a la sangre.

VIDA DE LOS LEUCOCITOS

La vida de los granulocitos una vez liberados desde la médula ósea suele ser de 4 a 8 horas circulando en la sangre y de 4 a 5 días en los tejidos. En el momento de infección

tisular grave, este período se acorta a sólo unas horas por que los granulocitos acuden entonces rápidamente al área infectada, realizan sus funciones, y en el propio proceso son destruidos.

Los monocitos también tienen un corto período de tránsito en la sangre (de 10 a 20 horas), antes de salir a los tejidos. Una vez en los tejidos, aumentan mucho de tamaño hasta convertirse en macrófagos tisulares, y en esta forma pueden vivir durante meses, o incluso años, salvo que se destruyan al realizar su función fagocítica. Estos macrófagos tisulares constituyen la base del sistema macrofágico tisular que proporciona una defensa continua en los tejidos frente a la infección.

Los linfocitos entran en el sistema circulatorio continuamente junto con el drenaje de la linfa desde los ganglios linfáticos. Después de algunas horas, vuelven a los tejidos mediante diapédesis, y después vuelven a entrar en la linfa y retornan o bien al tejido linfático, o bien a la sangre de nuevo y así, sucesivamente; de este modo, hay una circulación continua de linfocitos a través del organismo. Los linfocitos viven semanas, meses o incluso años, pero esto depende de la necesidad que tenga el organismo de estas células.

Las plaquetas en la sangre son reemplazadas aproximadamente una vez cada 10 días; se forman aproximadamente 30 000 plaquetas al día por cada microlitro de sangre.

Propiedades defensivas de los Neutrófilos y los Macrófagos

Los neutrófilos y los macrófagos son las principales células en atacar y destruir las bacterias, virus y otros agentes invasivos.

Los neutrófilos son células maduras, mientras que los macrófagos comienzan su vida en la sangre como monocitos sanguíneos, que son células inmaduras circulantes en la sangre y tienen escasa capacidad para combatir a los agentes infecciosos, pero una vez que entran a los tejidos, comienzan a aumentar de tamaño (hasta cinco veces - 80 micrómetros), y aparece un número elevado de lisosomas que le dan un aspecto de bolsa llena de gránulos, a estas células se les conoce como macrófagos.

LOS LEUCOCITOS ENTRAN EN LOS ESPACIOS TISULARES

Los neutrófilos y los monocitos pueden atravesar los poros de los vasos sanguíneos y llegar a los espacios tisulares por diapédesis. Aunque un poro es mucho más pequeño que el tamaño de la célula, una pequeña porción de ella se desliza a través del poro a un tiempo, contrayéndose de forma momentánea la porción que se desliza hasta el tamaño del poro.

LOS LEUCOCITOS SE MUEVEN A TRAVÉS DE LOS ESPACIOS TISULARES POR MOVIMIENTO AMEBOIDE

Los neutrófilos y los macrófagos se mueven a través de los tejidos por movimiento ameboide. Algunas células pueden moverse a velocidad de hasta 40 $\mu\text{m}/\text{min}$, varias veces su propia longitud por minuto.

LOS LEUCOCITOS SON ATRAÍDOS HACIA LAS ÁREAS DE TEJIDO INFLAMADO POR QUIMIOTÁXIS

Muchas sustancias químicas diferentes en los tejidos hacen que los neutrófilos y los macrófagos se muevan hacia la fuente de las mismas, este fenómeno se conoce como *quimiotaxis*. Cuando un tejido se inflama, se forman al menos una docena de productos diferentes que pueden producir quimiotaxis hacia el área inflamada. Éstas son:

- Algunas toxinas bacterianas
- Los productos degenerativos de los propios tejidos inflamados
- Varios productos de reacción del “complejo del complemento” que se activan en los tejidos inflamados.

- Varios productos de reacciones producidos por la coagulación del plasma en el área inflamada, así como otras sustancias.

La quimiotaxis depende del gradiente de concentración de la sustancia quimiotáctica. La concentración es mayor cerca de su origen, lo que provoca el movimiento direccional de los leucocitos. La quimiotaxis es eficaz hasta una distancia de 100 micrómetros del tejido inflamado, debido a que casi ningún área tisular esta a mas de 50 micrómetros de un capilar, la señal quimiotáctica puede mover con facilidad enormes hordas de leucocitos desde los capilares hasta el área inflamada.

FAGOCITOSIS

La función mas importante de los neutrófilos y los macrófagos es la fagocitosis, que significa la ingestión celular del agente ofensivo.

Los fagocitos deben ser selectivos hacia la materia que fagocitan; de otra forma, se ingerirían algunas estructuras y células normales del cuerpo. El que se produzca o no la fagocitosis depende especialmente de tres procesos selectivos.

Primer lugar: la mayor parte de las estructuras naturales de los tejidos tienen superficies lisas, que se resisten a la fagocitosis; pero si la superficie es rugosa, aumenta la probabilidad de fagocitosis.

Segundo lugar: la mayor parte de las sustancias naturales del cuerpo tienen cubiertas proteicas protectoras que repelen a los fagocitos. Por otra parte, los tejidos muertos y la mayor parte de las partículas extrañas carecen con frecuencia de cubiertas protectoras, lo que las hace objeto de fagocitosis.

Tercer lugar: el cuerpo tiene medios específicos para reconocer ciertos materiales extraños. Esta es una función del sistema inmunitario, que produce anticuerpos contra agentes infecciosos que se adhieren a las membranas del organismo, y hacen que sean susceptibles a al fagocitosis.

Para esto, la molécula del anticuerpo se combina con el producto C3 de la *Cascada del complemento*, que es una parte adicional del sistema inmunitario. La molécula C3 se une a receptores de la membrana de los fagocitos, iniciando así la fagocitosis. Todo el proceso se denomina *opsonización*.

FAGOCITOSIS POR LOS NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos que entran en los tejidos son células maduras que pueden comenzar de inmediato la fagocitosis, al acercarse a la partícula a fagocitar, se le une primero, y después proyecta pseudópodos en todas direcciones alrededor de la partícula. Estos pseudópodos se encuentran unos con otros en el lado contrario y se funden, creando una cámara cerrada que contiene a al partícula fagocitada. Después esta cámara se invagina hacia el interior de la cavidad citoplasmática y se desprende de la membrana celular externa para formar una *vesícula fagocítica* (fagosoma) que flota libremente dentro del citoplasma. Un neutrófilo puede fagocitar habitualmente de 5 a 20 bacterias antes de inactivarse y morir.

FAGOCITOSIS POR LOS MACRÓFAGOS

Los macrófagos al ser activados por el sistema inmune, mucho mas potentes que los neutrófilos, son capaces de fagocitar hasta 1000 bacterias. También tienen la capacidad de englobar partículas mucho mas grandes (hematíes, parásitos del paludismo), lo que los

neutrófilos no hacen. Después de digerir las partículas, pueden expulsar los productos residuales y a menudo sobreviven meses.

Después de ser fagocitadas la partícula extraña, los lisosomas y otros gránulos citoplásmicos entran en contacto con la vesícula fagocitada y sus membranas se funden con ella, vaciando muchas enzimas digestivas y agentes bactericidas en la vesícula. Así esta se convierte en una *vesícula digestiva*, y comienza la digestión de la partícula fagocitada.

Los neutrófilos y los macrófagos tienen abundantes lisosomas llenos de *enzimas proteolíticas* especialmente preparados para digerir bacterias y otras sustancias proteicas extrañas. Los lisosomas de los macrófagos (no de neutrófilos) contienen grandes cantidades de *lipasa*, que digieren las gruesas membranas lipídicas de algunas bacterias.

LOS NEUTRÓFILOS Y MACRÓFAGOS DESTRUYEN BACTERIAS

Además de la digestión de las bacterias ingeridas en los fagosomas, los neutrófilos y los macrófagos contienen agentes bactericidas que destruyen la mayor parte de las bacterias incluso cuando las enzimas lisosomales no las digieren. Gran parte del efecto lesivo es por acción de *varios agentes oxidantes* formados por las enzimas de la membrana del fagosoma, o por el *peroxisoma*. Estos agentes oxidantes comprenden grandes cantidades de *superóxido* (O_2^-), *peróxido de hidrógeno* (H_2O_2), e iones *hidroxilo* ($-OH$), los cuales son mortales para la mayor parte de la bacteria (incluso en pequeñas cantidades). La mieloperoxidasa, cataliza la reacción entre el H_2O_2 y los iones de cloro para formar hipoclorito, que es extremadamente bactericida.

Sin embargo, algunas bacterias, sobre todo el bacilo tuberculosos, tienen cubiertas que son resistentes a la digestión lisosómica, y al mismo tiempo secretan sustancias que resisten incluso los efectos bactericidas de neutrófilos y macrófagos. Estas bacterias a menudo son responsables de muchas enfermedades crónicas.

Sistema macrófago-monocítico (Sistema reticuloendotelial)

Una gran porción de los monocitos, al entrar en los tejidos y tras convertirse en macrófagos, se unen a los tejidos y permanecen así durante meses o incluso años hasta que se les llama para realizar funciones protectoras. Tienen las mismas habilidades que los macrófagos móviles para fagocitar grandes cantidades de bacterias, virus, tejido necrótico u otras partículas extrañas en el tejido. Cuando se estimula de forma apropiada, pueden liberarse de sus uniones y de nuevo hacerse macrófagos móviles que responden a la quimiotaxis y a otros estímulos relacionados con el proceso inflamatorio. De este modo, el cuerpo tiene un Sistema Macrófago-Monocítico extendido en casi todas las áreas.

El **Sistema Reticuloendotelial** es la combinación de monocitos, macrófagos móviles, macrófagos tisulares fijos y unas pocas células endoteliales especializadas en la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos. Sin embargo, todas o casi todas estas células se originan de las células madre monocíticas; por tanto, el sistema reticuloendotelial es casi sinónimo del sistema macrófago-monocítico, por lo cual, se debe recordar como un sistema fagocítico generalizado localizado en todos los tejidos, pero especialmente en aquellas áreas tisulares donde se deben destruir grandes cantidades de partículas, toxinas y otras sustancias indeseables.

MACRÓFAGOS TISULARES EN LA PIEL Y LOS TEJIDOS SUBCUTÁNEOS (HISTIOCITOS)

Aunque la piel normalmente es inexpugnable a los agentes infecciosos, esto no se mantiene cuando la piel se rompe. Cuando la infección comienza en los tejidos subcutáneos

y aparece la inflamación local, los macrófagos tisulares pueden dividirse in situ y formar todavía más macrófagos, unirse y destruir a los agentes infecciosos.

MACRÓFAGOS DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

Esencialmente ninguna partícula, como las bacterias, que entra en los tejidos puede ser absorbida directamente a la sangre a través de las membranas capilares. En su lugar, si las partículas no son destruidas localmente en los tejidos, entran en la linfa y fluyen a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos localizados de forma intermitente a lo largo de su curso. Las partículas extrañas son atrapadas allí en una red de senos recubiertos por macrófagos tisulares.

MACRÓFAGOS ALVEOLARES EN LOS PULMONES

Otra vía por la que los microorganismos invasores entran con frecuencia en el organismo es la pulmonar. Existen un gran número de macrófagos tisulares como componente integral de las paredes alveolares, que pueden fagocitar partículas que quedan atrapadas en los alvéolos. Si las partículas son digeribles, los macrófagos pueden digerirlas y liberar los productos de la digestión a la linfa. Si la partícula no es digerible, los macrófagos forman a menudo una cápsula de célula gigante alrededor de la partícula hasta que la puedan disolver lentamente, si es que pueden. Estas cápsulas se forman con frecuencia alrededor de los bacilos tuberculosos, las partículas de polvo de sílice, e incluso las partículas de carbón.

MACRÓFAGOS (CÉLULAS DE KUPFFER) EN LOS SENOS HEPÁTICOS

Otra vía por la que las bacterias invaden el organismo es a través del tubo digestivo. Constantemente pasan grandes cantidades de bacterias, a través de la mucosa gastrointestinal, a la sangre portal. Antes de que la sangre entre en la circulación general, debe pasar a través de los senos hepáticos; estos senos están recubiertos de macrófagos tisulares, llamados células de Kupffer. Estas células forman un sistema de filtración de partículas tan eficaz que casi ninguna bacteria procedente del tubo digestivo pasa desde la sangre portal a la circulación sistémica general.

MACRÓFAGOS DEL BAZO Y DE LA MÉDULA ÓSEA

Si un microorganismo invasor entra en la circulación general, quedan otras líneas de defensa del sistema macrofágico tisular, especialmente los macrófagos del bazo y de la médula ósea. En ambos tejidos, los macrófagos quedan atrapados en la red de los dos órganos, y cuando entre en contacto con partículas extrañas, las fagocitan.

El bazo es similar a los ganglios linfáticos, excepto en que es sangre en lugar de linfa la que fluye a través de los espacios tisulares. En la estructura del bazo una pequeña arteria penetra por la cápsula interna en la pulpa esplénica y termina en pequeños capilares. Los capilares son muy porosos, permitiendo que la sangre completa los atraviese hacia los cordones de la pulpa roja. La sangre es entonces exprimida de forma gradual a través de la red de los cordones, y finalmente vuelve a la circulación a través de las paredes endoteliales de los senos venosos. Las trabéculas de la pulpa roja están recubiertas de un gran número de macrófagos, así como los senos venosos. Este paso de sangre a través de los cordones de la pulpa roja proporciona un medio excepcional para la fagocitosis de restos indeseables de la sangre, como hematíes viejos y anormales.

Inflamación y función de los neutrófilos y los macrófagos

INFLAMACIÓN

Cuando se lesiona un tejido, ya sea por bacterias, un traumatismo, sustancias químicas, calor u otros fenómenos, éste libera múltiples sustancias que producen cambios secundarios espectaculares en los tejidos. El complejo de cambios tisulares se denomina *inflamación*.

La inflamación se caracteriza por:

- La vasodilatación de los vasos sanguíneos locales, con el consiguiente exceso de flujo sanguíneo local
- El aumento de la permeabilidad de los capilares con el paso de los grandes capilares de líquido de los espacios intersticiales
- A menudo, la coagulación del líquido en los espacios intersticiales por una cantidad excesiva de fibrinógeno y de otras proteínas que salen de los capilares
- La migración de un gran número de granulocitos y monocitos al tejido
- La tumefacción de las células tisulares

Algunos de los muchos productos tisulares que provocan esta reacción son la *histamina*, la *bradicinina*, la *serotonina*, las *prostaglandinas*, los diferentes productos de reacción del *sistema de complemento*, los productos de reacción del sistema de coagulación de la sangre, y múltiples *sustancias hormonales llamadas linfocinas* que son liberadas por las células T sensibilizadas. Varias de estas sustancias activan energéticamente al sistema macrófago comienzan a devorar los tejidos destruidos; a veces, los macrófagos también lesionan las células tisulares que todavía viven.

EFFECTO DE TABICACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

Uno de los primeros resultados de la inflamación es la tabicación del área de lesión separándolo del resto de los tejidos. Los espacios tisulares y los linfáticos del área inflamada se bloquean con coágulos de fibrinógeno, de forma que el líquido apenas puede pasar a través de los espacios. Este proceso de tabicación retrasa la extensión de las bacterias o de los productos tóxicos.

La intensidad del proceso inflamatorio suele ser proporcional al grado de lesión tisular. Por ejemplo, los estafilococos que invaden los tejidos liberan toxinas celulares extremadamente mortales. Como resultado de ello, aparece con gran rapidez la inflamación; de hecho, mucho más rápidamente de lo que pueden multiplicarse y extenderse los propios estafilococos. Por tanto, la infección estafilocócica local se tabica de forma característica con rapidez evitando así su extensión por el cuerpo. Por otra parte, los estreptococos no producen tal intensa destrucción tisular local. Por tanto, el proceso de tabicación es más lento mientras los estreptococos se reproducen y migra. Debido a ello los estreptococos tienen a menudo mayor tendencia a diseminarse por el organismo, y provocan la muerte más que los estafilococos, a pesar incluso de estos últimos son mucho más destructivos de los tejidos.

RESPUESTA DEL MACRÓFAGO Y DEL NEUTRÓFILO DURANTE LA INFLAMACIÓN

EL MACRÓFAGO TISULAR ES UNA PRIMERA LÍNEA DE DEFENSA CONTRA LA INFECCIÓN

A los pocos minutos de comenzar la inflamación, los macrófagos ya presentes en los tejidos, ya sean los histiocitos en los tejidos subcutáneos, los macrófagos alveolares en los pulmones, la microglía en el cerebro, u otros, comienzan de inmediato las acciones

fagocíticas. Cuando se activan por los productos de infección y de la inflamación, el primer efecto es el aumento rápido del tamaño de cada una de estas células. Después, muchos de los macrófagos previamente sésiles se separan de las uniones y se hacen móviles, formando la primera línea de defensa contra la infección durante la primera hora más o menos.

LA INVASIÓN POR NEUTRÓFILOS DEL ÁREA INFLAMADA ES UNA SEGUNDA LÍNEA DE DEFENSA

En la primera hora más o menos del comienzo de la inflamación, un gran número de neutrófilos empieza a invadir el área inflamada desde la sangre. La causa está en los productos de los tejidos inflamados, que inician las siguientes reacciones: 1) Alteran la superficie interna del endotelio capilar, haciendo que los neutrófilos se peguen a las paredes capilares en el área inflamada. Este efecto se llama *marginación*. 2) Hace que las células endoteliales de los capilares y de las pequeñas venulas se separen fácilmente, formando aberturas suficientemente grandes para que el neutrófilo las atraviese mediante diapédesis camino de los espacios tisulares, y 3) Otros productos de la inflamación producen la *quimiotaxis* de los neutrófilos hacia los tejidos lesionados.

De este modo, varias horas después de que la lesión tisular comience, el área se llena de neutrófilos. Debido a que los neutrófilos sanguíneos son ya células maduras, están preparadas para comenzar de inmediato sus funciones de limpieza para destruir bacterias y eliminar materia extraña.

Aumento agudo de los neutrófilos de la sangre: neutrofilia. También en las primeras horas del comienzo de la inflamación aguda intensa, el número de neutrófilos en la sangre a veces aumenta cuatro a cinco veces: desde lo normal de 4000 a 5000 neutrófilos por microlitro a 15 000 a 25 000. A esto se le llama neutrofilia, que significa un aumento del número de neutrófilos en la sangre. La neutrofilia está producida por los productos de la inflamación que entran en el torrente sanguíneo, que después son transportados a la médula ósea, y allí actúan sobre los capilares medulares y sobre los neutrófilos almacenados para movilizarlos de inmediato hacia la sangre circulante. Esto hace que haya más neutrófilos disponibles para el área de tejido inflamado.

UNA SEGUNDA INVASIÓN POR MACRÓFAGOS DEL TEJIDO INFLAMADO ES UNA TERCER LÍNEA DE DEFENSA

Junto a la invasión de los neutrófilos, los monocitos de la sangre entran en el tejido inflamado y aumentan de tamaño hasta convertirse en macrófagos. No obstante, el número de monocitos en la sangre circulante es escasa; además, la reserva almacenada de monocitos en la médula ósea es mucho menor que la de los neutrófilos. Por lo tanto la acumulación de macrófagos en el área de tejido inflamado es mucho menor que la de neutrófilos, que necesita varios días para ser eficaz. Además, incluso después de invadir el tejido inflamado, los monocitos son todavía células inmaduras que necesitan 8 o más horas para aumentar de tamaño y tener cantidades muy elevadas de lisosomas; sólo después de ello adquieren su total capacidad para la fagocitosis. Tras varios días o semanas, los macrófagos llegan a dominar finalmente las células fagocíticas del área inflamada por una producción muy elevada de ellos en la médula ósea.

Los macrófagos pueden fagocitar muchas más bacterias y partículas mucho más grandes que los neutrófilos, entre ellos los propios neutrófilos y grandes cantidades de tejido necrótico. Además, los macrófagos desempeñan un importante papel en la iniciación de la aparición de los anticuerpos.

LA PRODUCCIÓN AUMENTADA DE GRANULOCITOS Y DE MACRÓFAGOS EN LA MÉDULA ÓSEA ES UNA CUARTA LÍNEA DE DEFENSA

La cuarta línea de defensa es una producción muy aumentada de granulocitos y de monocitos en la médula ósea. Esto es el resultado de la estimulación de las células progenitoras granulocíticas y monocíticas de la médula. Sin embargo, los granulocitos y los monocitos formados tardan de 3 a 4 días en alcanzar el estadio de abandonar la médula ósea. Si el estímulo del tejido inflamado continúa, la médula ósea puede seguir produciendo estas células en cantidades enormes durante meses e incluso años, a veces con una producción de 20 a 50 veces lo normal.

CONTROL POR RETROACCIÓN DE LAS RESPUESTAS DEL MACRÓFAGO Y DEL NEUTRÓFILO

Los controles de respuesta de macrófagos – neutrófilos a la inflamación que desempeñan papeles dominantes son:

- El factor de necrosis tumoral (TNF)
- La interleucina – 1 (IL-1)
- El factor estimulante de colonias de granulocitos – monocitos (GM – CSF)
- El factor estimulante de colonias de granulocitos (G – CSF)
- El factor estimulante de colonias de monocitos (M – CSF).

Estos factores los forman activamente los macrófagos y las células T en los tejidos inflamados y en otras pequeñas cantidades otras células de estos tejidos.

La causa de la producción aumentada de granulocitos y monocitos en la médula ósea son principalmente los tres factores estimulantes de colonias que son: GM – CSF, G – CSF y el M – CSF.

Esta combinación de TNF, IL – 1 y factores estimulantes de colonias, junto a otros factores importantes proporciona un poderoso mecanismo de retroacción que comienza con la inflamación del tejido, sigue después con la formación de leucocitos defensivos, y finalmente con la eliminación de la causa de la inflamación.

FORMACIÓN DE PUS

Cuando los neutrófilos y los macrófagos fagocitan un gran número de bacterias y tejido necrótico casi todos los neutrófilos y la mayor parte de macrófagos mueren finalmente. Tras varios días, se excava a menudo una cavidad en el tejido inflamado que contiene diferentes porciones de tejido necrótico, neutrófilos muertos y líquido tisular (lo que se conoce como pus). (Tras suprimirse la infección, las células muertas y el tejido necrótico del pus se autolisan en un periodo de días, y los tejidos vecinos absorben los productos finales hasta que la mayor parte de los signos de lesión tisular desaparecen).

Eosinófilos

Constituye normalmente el 25 de todos los leucocitos sanguíneos; son fagocitos débiles y muestran quimiotaxis. Su protección ante las infecciones habituales es débil. Los eosinófilos se producen a menudo en un gran número en personas con infecciones parasitarias y migran a los tejidos lesionados por los parásitos. Aunque los eosinófilos no pueden fagocitar a los parásitos por ser muy grandes se les unen a las formas jóvenes de los mismos a través de moléculas superficiales especiales, liberan muchas sustancias que destruyen a muchos de ellos. Lo hacen de diversas formas:

- Liberando enzimas hidrolíticas de sus granulos, que son lisosomas modificados
- Liberando también formas muy activas del oxígeno, (que son mortales)
- Liberando de los gránulos un polipéptido muy larvicida) llamado proteína básica mayor.

Los eosinófilos también tienen una especial tendencia acumularse en los tejidos en los que se ha producido una reacción alérgica. Esto se debe de que el hecho de que muchos mastocitos y basófilos que participan en reacciones alérgicas liberan un factor quimiotáctico eosinófilo que hace que los eosinófilos migren al tejido alérgico inflamado. Se dice que los eosinófilos detoxifican algunas de las sustancias inductoras de la inflamación lideradas por los mastocitos y basófilos y que también fagocitan y destruyen complejos alérgeno-anticuerpo, evitando así la extensión del proceso inflamatorio local.

Basófilos

Se encuentran en la sangre circulante y son similares a los grandes mastocitos localizados por fuera de muchos de los capilares del organismo. Los mastocitos y basófilos liberan heparina a la sangre, una sustancia anticoagulante que también se encarga de acelerar la eliminación de partículas de grasa de la sangre tras una comida grasienta. Los mastocitos y los basófilos también liberan histamina y cantidades menores de bradicinina y serotonina; pero el mastocito es el que más libera estas sustancias durante la inflamación.

Los mastocitos y los basófilos desempeñan un papel importante en algunos tipos de reacciones alérgicas porque el tipo de anticuerpo que provoca las reacciones alérgicas, el IgE tiene una especial tendencia a unirse a los mastocitos y a los basófilos, por lo que cuando el antígeno específico reacciona con el anticuerpo esta unión hace que el mastocito y el basófilo liberen grandes cantidades de histamina, bradicinina, serotonina, heparina, sustancias de reacción lenta de la anafilaxia y diversas enzimas lisosomales, lo que provoca reacciones vasculares y tisulares locales responsables de las manifestaciones alérgicas.

Leucopenia

En personas en las que la médula ósea deja de producir leucocitos se produce una situación clínica conocida como leucopenia o agranulocitosis que deja al cuerpo desprotegido frente a las bacterias y otros agentes que podrían invadir los tejidos.

Normalmente, el organismo humano vive en simbiosis con muchas bacterias porque todas las mucosas del cuerpo están expuestas constantemente a un gran número de ellas. La boca casi siempre contiene varias bacterias de tipo espiroqueta, neumocócicas o estreptocócicas, y estas mismas bacterias están presentes en un grado menor en todas las vías respiratorias. El tubo digestivo está especialmente cargado de bacilos colónicos. Además, siempre se pueden encontrar bacterias en los ojos, la uretra y la vagina. Cualquier reducción en el número de leucocitos permite de inmediato la invasión de los tejidos por las bacterias que ya están presentes en el cuerpo. En los dos días siguientes a la detención de la producción de leucocitos por la médula ósea, pueden aparecer úlceras en la boca y en el colon, o algún tipo de infección respiratoria grave. Las bacterias de las úlceras invaden después con rapidez los tejidos vecinos y la sangre. Sin tratamiento, la muerte suele acontecer en menos de una semana tras el inicio de una leucopenia total aguda.

La irradiación del cuerpo con los rayos gamma producidos en una explosión nuclear, o la exposición a fármacos y sustancias químicas que contienen núcleos benceno o antraceno es probable que produzca aplasia de la médula ósea. De hecho, algunos fármacos de uso

habitual, como el cloranfenicol, el tiouracilo, e incluso varios hipnóticos de origen barbitúrico, en ocasiones provocan agranulocitosis (o aplasia de la médula ósea en la que la médula ósea no produce ninguna célula de ningún tipo, incluidos los hematíes), iniciando la secuencia de infección completa de esta enfermedad.

Tras la lesión por irradiación de la médula ósea, algunas células madre, los mieloblastos y los hemocitoblastos suelen permanecer sin destruir en la médula y son capaces de regenerar la médula ósea, siempre que se disponga de tiempo suficiente. Un paciente tratado de forma adecuada con antibióticos y otros fármacos para evitar la infección suele formar la suficiente cantidad de médula ósea en varias semanas a varios meses para que la concentración de células sanguíneas vuelva a la normalidad.

Leucemias

La producción incontrolada de leucocitos está causada por la mutación cancerosa de una célula mielógena o linfógena. Esto produce leucemia, que habitualmente se caracteriza por un número muy elevado de leucocitos anormales en la sangre circulante.

TIPOS DE LEUCEMIA

Las leucemias se dividen en dos tipos generales: las leucemias linfógenas y las leucemias mielógenas.

Las leucemias linfógenas están causadas por la producción cancerosa de células linfoides, que suele iniciarse en un ganglio linfático u otro tejido linfógeno y se extiende después a otras áreas del cuerpo. El segundo tipo de leucemia, la leucemia mielógena, comienza con la producción cancerosa de células mielógenas jóvenes en la médula ósea, y la diseminación posterior a todo el organismo, de forma que se producen leucocitos en muchos órganos extramedulares, especialmente en los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado.

En la leucemia mielógena, el proceso canceroso produce en ocasiones células particularmente diferenciadas, dando lugar a lo que podría llamarse una leucemia neutrofílica, una leucemia eosinófila, una leucemia basófila o una leucemia monocítica. Con mayor frecuencia, sin embargo, las células leucémicas son raras e indiferenciadas, y en ningún caso idénticas a cualquiera de los glóbulos blancos normales. Habitualmente, cuanto más indiferenciadas son las células, más aguda es la leucemia, llevando a menudo a la muerte en pocos meses si no se trata. Con algunas de las células más diferenciadas, el proceso puede ser muy crónico, avanzado a veces lentamente en 10 a 20 años.

Las células leucémicas, especialmente las células muy indiferenciadas, no son habitualmente capaces de proporcionar la habitual protección contra la infección asociada a los leucocitos.

EFFECTOS DE LA LEUCEMIA SOBRE EL ORGANISMO

El primer efecto de la leucemia es el crecimiento metastásico de las células leucémicas en áreas anormales del cuerpo. Las células leucémicas de la médula ósea pueden reproducirse tanto, que invaden el hueso que las rodea, causando dolor, y finalmente, una tendencia a la fractura ósea fácil. Casi todas las leucemias se diseminan al bazo, los ganglios linfáticos, el hígado y otras regiones vasculares especiales, independientemente de si el origen de la leucemia está en la médula ósea o en los ganglios linfáticos. En cada una de estas áreas, las células de rápido crecimiento invaden los tejidos vecinos, utilizando los elementos metabólicos de estos tejidos y, en consecuencia, provocando la destrucción tisular.

Los efectos frecuentes de la leucemia son la aparición de infecciones, la anemia grave y la tendencia a la hemorragia provocada por la trombocitopenia (ausencia de plaquetas). Estos efectos son el resultado principalmente del desplazamiento de la médula ósea normal y de las células linfoides por las células leucémicas no funcionantes.

Finalmente, quizás el efecto más importante de la leucemia sobre el cuerpo sea el uso excesivo de sustratos metabólicos por las células cancerosas en crecimiento.

Los tejidos leucémicos reproducen las células nuevas tan rápidamente que plantean demandas enormes a los líquidos corporales de sustancias alimenticias, especialmente de aminoácidos y de vitaminas. En consecuencia, la energía del paciente está muy deteriorada, y la utilización excesiva de aminoácidos provoca un menoscabo rápido de los tejidos proteicos normales el cuerpo. De este modo, mientras los tejidos leucémicos crecen, los otros tejidos se debilitan. Cuando este régimen de inanición ha durado un tiempo considerable, es suficiente por sí solo para provocar la muerte.

INMUNIDAD ESPECIFICA

La inmunidad específica constituye la tercera línea de defensa del organismo y está representada por los linfocitos de los que existen dos clases: los linfocitos B (o células B) y los linfocitos T (o células T). Ambos derivan de la misma célula madre de la médula ósea a través de una serie de intermediarios y ambos tienen las mismas características morfológicas.

Algunos autores incluyen entre los linfocitos las células asesinas naturales (Natural Killer, NK) que se diferencian de los linfocitos B y T en su tamaño ligeramente mayor. Los linfocitos B son los representantes de la llamada inmunidad humoral caracterizada por la secreción de las proteínas llamadas anticuerpos, mientras que los linfocitos T son los representantes de la inmunidad medida por células ya que ellos atacan directamente a los gérmenes destruyéndolos por fagocitosis y digestión.

Marcadores específicos.

Las diferentes células del sistema inmunológico pueden distinguirse por disponer en sus membranas de unos marcadores (constituidos por receptores o ligandos) que juegan un papel muy importante en el reconocimiento y la adhesión de las células. Se conocen gran cantidad de estos marcadores que han sido denominados CD (iniciales de Cluster Designation) Estos marcadores se clasifican en tres grupos según función:

1. Marcadores que se expresan durante toda la vida de la célula.
2. Marcadores que se expresan transitoriamente en una de las fases de diferenciación.
3. Marcadores que se expresan cuando las células son activadas.

LINFOCITOS

Células B

El desarrollo de los linfocitos B tiene lugar en el saco vitelino, médula ósea e hígado fetales. En las aves, se originan en la bolsa de Fabritius, de donde su nombre de células B. Cuando el lactante tiene unos pocos meses de edad, sus células pre-B han terminado la primera fase de desarrollo llamándose entonces células B inactivas.

Estas células inactivas sintetizan anticuerpos pero prácticamente no segregan ninguno. En lugar de ello introducen en un membrana unas 100.000 moléculas de anticuerpos cuya parte extracelular actuará como receptor de un antígeno específico si ello

fuera necesario. Después de liberadas de la médula ósea, las células B inactivas se acumulan en los ganglios linfáticos, el bazo, el timo y otras estructuras linfoides. Las células B son pequeñas células, de 6 a 8 mm de diámetro con un citoplasma apenas visible. El núcleo es redondo con la cromatina muy agregada lo que refleja que no hay transcripción del DNA.

Las células B se activan cuando se encuentra con alguno de sus antígenos específicos, se decir con uno cuyos epítomos encajen con los puntos de reconocimiento de ligandos de los anticuerpos situados en la membrana de esta célula. La unión antígeno-anticuerpo activa la célula B desencadenando una rápida serie de divisiones mitóticas. De esta manera, una única célula B puede originar un gran número de clones o células idénticas. Algunas de estas células se diferencian y pasan a ser células plasmáticas que sintetizan y excretan gran cantidad de anticuerpos. Otras, por el contrario no se diferencian sino que permanecen en el tejido linfático, constituyendo las llamadas células B de memoria. La misión de estas células de memoria no es sintetizar anticuerpos sino permanecer como reserva por si en otra ocasión se ven expuestas al antígeno que provocó su formación, en cuyo caso producirán nuevamente células plasmáticas. Las células plasmáticas viven pocos días pero son capaces de sintetizar y segregar unas 2.000 moléculas de anticuerpo por segundo

Anticuerpos (inmunoglobulinas)

Los anticuerpos pertenecen a un grupo de glucoproteínas denominadas globulinas y por este motivo también se llaman inmunoglobulinas (Ig). Cada molécula de inmunoglobulina consta de 4 cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Cada cadena está plegada de tal forma que el conjunto presenta la forma de una Y. Cada cadena pesada consta de 446 aminoácidos y son dos veces más grandes y pesadas que las cadenas ligeras que poseen unos 200 aminoácidos. Un puente disulfuro une una cadena pesada a una cadena ligera y, a su vez, las dos cadenas pesadas del cuerpo de la Y están unidas por puentes S-S.

En los extremos de las cadenas ligeras se encuentran las llamadas zonas variables debido a que la secuencia de aminoácidos varía de un anticuerpo a otro para adaptarse a cada uno de los posibles antígenos. Estas secuencias de aminoácidos constituyen los puntos de unión antigénica. Las variaciones en las secuencias de las cadenas ligeras permiten que los anticuerpos presentes en un ser humano puedan ser varios millones. Además de la región variable, cada cadena ligera tiene una región constante formada por 106 aminoácidos cuya secuencia es idéntica para todos los anticuerpos.

Las regiones constantes varían de una clase de anticuerpo a la otra. Se conoce 5 clases de inmunoglobulinas denominadas IgG, IgA, IgE, IgD e IgM.

La enorme variabilidad que exhiben los anticuerpos de un adulto, que pueden ser varios millones diferentes, se explica mediante la hipótesis de la combinación somática. Según esta hipótesis, al nacer los cromosomas no disponen de los genes completos para sintetizar cada uno de estos anticuerpos, sino que el código genético dispone de una serie de secuencias independientes reunidas en genes completos, secuencias que se pueden reunir de forma aleatoria para formar un anticuerpo. De esta manera, dada la aleatoriedad del proceso no es probable que un determinado linfocito B sintetice exactamente la misma secuencia que otro linfocito B. También es posible la existencia de mutaciones leves que induzcan la expresión de uno u otro anticuerpo.

Los anticuerpos, de los que existen muchos billones de moléculas, intervienen en la inmunidad mediada por anticuerpos, también denominada inmunidad humoral por tener lugar

en el plasma. Su función primordial es unirse a los antígenos constituyendo los complejos antígeno-anticuerpo.

Antígenos

Químicamente, los antígenos son grandes moléculas, generalmente proteínas, aunque también pueden ser nucleoproteínas (proteínas + ácidos nucleicos), lipoproteínas, glucoproteínas y polisacáridos. Las moléculas grandes pero que son repetición de unidades más sencillas (por ejemplo la celulosa) no son antigénicas. Algunas sustancias de tamaño pequeño que pueden inducir reactividad pero no una respuesta inmune se denominan haptenos (por ejemplo la penicilina y otros muchos medicamentos que se pueden unir a algunas proteínas dentro del organismo para formar unos complejos proteicos que tienen actividad antigénica). Las bacterias enteras, los virus o parte de los mismos pueden actuar como antígenos. Otros antígenos son los pólenes, la clara del huevo, los órganos transplantados y otras muchas sustancias presentes en el medio ambiente.

De estos compuestos una parte muy pequeña es la responsable de desencadenar la respuesta inmune. Esta región se denomina epitopo o determinante antigénico. Como se ha indicado anteriormente a cada uno de estos determinantes antigénicos corresponde un sitio de reconocimiento en las cadenas ligeras de los anticuerpos.

En los leucocitos y en todas las células del organismo (excepto en los glóbulos rojos) existen una serie de glicoproteínas antigénicas denominadas HLA (Human Leukocyte Antigen) o complejos antigénicos principales de histocompatibilidad (MHC) que actúan como marcadores de las mismas. Su función es permitir que los linfocitos T puedan reconocer las células propias de las invasoras. Sin embargo las MHC son también las culpables de que se produzcan rechazos cuando son transplantados órganos de donantes que no sean gemelos. Se conocen dos clases de MHC:

- las MHC de tipo I son proteínas de membrana existentes en todas las células del organismo excepto los glóbulos rojos.
- Las MHC de tipo II sólo están presentes en las células del timo o en las células T que han sido activadas por exposición a un antígeno

Para que tenga lugar una respuesta inmune, los linfocitos B y T tiene que reconocer que se encuentran ante una sustancia extraña. Los primeros pueden reconocer cualquier antígeno presente en los medios extracelulares. Por el contrario, los linfocitos T sólo reconocen algunos fragmentos que han sido previamente procesados y acoplados a los complejos antigénicos de histocompatibilidad (MHC).

Por otra parte, continuamente se encuentran en el organismo fragmentos de péptidos y proteínas que están siendo sintetizadas por la maquinaria de las células o que provienen de la destrucción de otras que están siendo recicladas. Algunos de estos fragmentos son captados por los MHC que, de alguna manera los estabilizan y los llevan hasta la membrana. Los MHC-I captan polipéptidos de 8 a 9 aminoácidos, mientras que los MHC-II capturan moléculas de 13 a 17 aminoácidos. Cuando uno de estos fragmentos lleva acoplado un MHC, los linfocitos T los ignoran; en caso contrario, los linfocitos T asumen que se trata de una proteína extraña y la atacan. Un tipo especial de células, llamadas células presentadoras de antígenos (APCs) procesan estos fragmentos extraños. Entre ellas, se encuentran los macrófagos, las células B y las células dendríticas.

Las APCs están localizadas en zonas críticas (piel, membranas mucosas, tracto digestivo y respiratorio, etc.) donde son más probables las invasiones por células o materias extrañas.

Las células presentadoras de antígeno actúan mediante la siguiente secuencia de sucesos:

- Reconocimiento del invasor
- Fagocitosis o endocitosis incorporando los materiales extraños en vesículas fagocíticas
- Digestión parcial mediante enzimas situadas en las vesículas. Al mismo tiempo, las células fabrican MHC-II
- Fusión de las vesículas
- Unión de los fragmentos de péptidos a las MHC-II
- Exocitosis e incorporación de las moléculas portadoras de MHC-II a la membrana

Citokinas

Las citokinas son pequeños polipéptidos con actividad hormonal que son sintetizadas y excretadas por numerosas células (linfocitos, monocitos, fibroblastos, células endoteliales, etc). Muchas de ellas son autocrinas, aunque la mayoría son endocrinas. Cuando son producidas por los linfocitos, se llaman interleukinas, monokinas cuando son producidas por los monocitos y factores de crecimiento o de inhibición según actúen (*)

Células T

Al igual que los linfocitos B, las células T disponen en su membrana celular de lugares de reconocimiento de antígeno (o receptores de las células T). A través de ellos, se unen a los antígenos que llegan al organismo, rechazando cualquier otro fragmento proteico que lleve unido un MHC. El reconocimiento del antígeno representa el primer paso en esta inmunidad mediada por células. Además, las células T necesitan de un co-estimulador para ponerse en marcha. Este puede ser una de las citokinas antes descritas. En este momento, el linfocito T queda activado y comienza a proliferar rápidamente produciéndose un gran número de clones y otras células afines, entre las que se encuentran las células colaboradoras (T Helpers), las células citotóxicas, las células de memoria y las células supresoras

- Células colaboradoras (T Helpers o TH): también llamadas T4 estas células llevan una proteína CD4. Al ser activadas segregan una variedad de citokinas que ayudan a la proliferación de los linfocitos B y T. Una de las más importantes es la interleukina IL-2 que es fundamental para poner en marcha a multiplicación de las células T. Además, la IL-2 actúa como cofactor para activar más células TH, las células citotóxicas y las NK.
- Células citotóxicas T (CT): estas células llevan la proteína CD8 y actúan como células citolíticas. Para lizar las células extrañas requieren de la activación por IL-2 u otras citokinas producidas por las TH.
- Células T supresoras (TS): estas células no son bien conocidas pero se cree que producen sustancias como el TGF- β que inhibe la proliferación de las células T y B y actuarían para contrarrestar la activación producida por las otras
- Células de memoria: están programadas para reconocer el antígeno invasor original. Si el mismo tipo de patógeno vuelve a invadir el organismo, las células de memoria son capaces de reaccionar con enorme rapidez de modo que el invasor es destruido antes de que comience a causar cualquier daño y antes de que aparezca cualquier síntomas

Otras células derivadas de los linfocitos T son las llamadas de hipersensibilidad retardada que llevan en su membrana proteínas CD4 ó CD8 y que segregan interferones cuando son activadas. El interferon activa a los macrófagos los cuales, a su vez, destruyen al invasor.

Las células T citotóxicas son, quizás, las más importantes en la lucha contra los invasores. Tan pronto estos son reconocidos, dejan el tejido linfóide y emigran al lugar de la infección o de la inflamación. Allí, se unen a las células invasoras que llevan el mismo antígeno que "disparó" su proliferación y las eliminan mediante dos mecanismos:

- segregando una citokina, la perforina capaz de hacer agujeros en las membranas de los invasores produciendo la lisis
- segregando la citotoxina, una proteína capaz de fijarse a algunas enzimas que regulan la síntesis del DNA del invasor.

Además las células citotóxicas producen interferon γ , que a su vez, activa neutrófilos y macrófagos, actuando en particular sobre sus efectos fagocíticos.

Microfotografías:



