

## SISTEMA ENDOCRINO

El sistema endocrino está formado por un grupo de órganos llamado **glándulas** encargadas de segregar sustancias químicas, conocidas como hormonas, en la circulación sanguínea general.

### GLÁNDULA

Estructura especializada que contienen células que secretan fluidos y otras sustancias hacia órganos determinados y a la sangre. Son de 2 tipos:

- **Glándula exocrina**, glándulas que descargan sus secreciones a través de conductos hacia un lugar concreto que están en contacto con el exterior, como glándulas: sudoríparas, salivales, páncreas (jugo pancreático), ovarios, testículos, etc.
- **Glándula endocrina**, glándulas que carece de conducto excretor y la sustancia que elaboran se llaman **hormonas**, estas se vierte directamente a la circulación sanguínea o a la linfa. Ej. Hipófisis (prolactina, luteinizante, etc.), tiroides (tiroxina), etc.

- **Hormonas**

*Sustancias químicas secretadas en los líquidos corporales internos por una o varias células y que ejerce un efecto de control fisiológico sobre otras células del organismo. Son de 2 tipos:*

- **Hormonas locales**, son las que actúan en un determinado órgano. Ej. Secretina, liberada por la pared duodenal y transportada por la sangre hasta el páncreas produce la secreción de enzimas digestivas.

- **Hormonas generales**, la acción de este tipo de hormonas es más amplia porque son transportadas por la sangre a todo el organismo y producen gran número de reacciones. Ej. Triyodo tironina, elaborado por la tiroides, aumenta la velocidad de la mayor parte de las reacciones químicas en la mayoría de las células de nuestro organismo.

Los órganos del sistema endocrino se encuentran situadas en lugares del cuerpo muy separados: en la cavidad craneal, en el cuello, en la cavidad torácica, en la cavidad abdominal, en la cavidad pélvica y fuera de las cavidades del cuerpo. Las hormonas que liberan son muy importantes para las funciones corporales. Regulan instintos básicos y emociones, como los impulsos sexuales, violencia, ira, miedo, alegría y tristeza. También estimulan el crecimiento y la identidad sexual, controlan la temperatura corporal, ayudan en la reparación de tejidos dañados y ayudan a generar energía.

### HIPOTÁLAMO

El hipotálamo está formado por un minúsculo grupo de células nerviosas situadas en el centro de la base del cerebro. Este órgano sirve como vínculo entre el sistema nervioso autónomo y el sistema endocrino. El hipotálamo es responsable de muchas funciones corporales. Su función es integrar y asegurar respuestas adecuadas a los estímulos. Regula el hambre, la sed, el sueño y el insomnio. También juega un papel importante en la regulación de la mayoría de los mecanismos involuntarios del cuerpo, como la temperatura corporal, el impulso sexual o el ciclo menstrual en las mujeres. El hipotálamo también regula las funciones de la glándula pituitaria.

#### Hormonas hipotalámicas

Son péptidos de pequeño tamaño con actividad fisiológica exclusiva en concentraciones elevadas, las cuales se liberan de manera intermitente, dado que las células blanco de la hipófisis anterior responden mejor a la administración intermitente de éstas hormonas que a una exposición continua. Además tienen acción trófica sobre las células hipofisarias.

Las señales que recibe el hipotálamo modulan la liberación de una neurohormona determinada, también denominada hormona hipotalámica, hormona liberadora o releasing hormone. De aquí es transportada a la hipófisis anterior, donde alcanza determinados grupos celulares estimulando o inhibiendo la liberación de una hormona hipofisaria, la cual, a su vez, pasará a la circulación general para ejercer sus acciones periféricas.

Las hormonas hipotalámicas que regulan la función hipofisaria con relevancia clínica son las siguientes:

#### **Hormona estimulante de la secreción de hormona del crecimiento**

- También conocida como GHRH (growth hormone releasing hormone).
- Existen 3 formas de la hormona; de 44 aminoácidos (aa), 40 aa y 37 aa, siendo la primera la más importante.
- Su gen se halla codificado en el cromosoma 20.
- Es sintetizada y liberada desde el núcleo arcuato del hipotálamo y en menor proporción del núcleo ventromedial.
- Se une a receptores de membrana acoplado a proteína G (GPCR; G protein-coupled receptor) en las células somatotropas de la hipófisis. Activa a la adenilciclase fundamentalmente y en menor medida a la fosfolipasa C.
- **Función:** Actúa sobre las células somatotropas de la hipófisis, estimulando la secreción de la hormona de crecimiento, siendo responsable de la amplitud de sus picos secretorios.

#### **Hormona estimulante de la secreción de adrenocorticotropina.**

- También conocida como CRH (corticotropin releasing hormone).
- Es un péptido de 41 aa.
- Es codificada en la región 12 del brazo largo del cromosoma 8.
- Es secretada por las neuronas hipotalámicas de los núcleos paraventricular, supraóptico, arcuato y sistema límbico.
- Se une a receptores de membrana de las células corticotrofas, elevando las concentraciones intracelulares de AMPc y Ca<sup>2+</sup>.
- **Función:** Estimular la liberación de ACTH (Adrenocorticotrofina).

#### **Hormona estimulante de la secreción de hormona tirotrópica**

- También conocida como TRH (thyrotrophin releasing hormone).
- Es un tripéptido
- Es producida en el área hipotalámica anterior y en menor proporción en la posterior. También otras zonas del cerebro, medula espinal y tracto gastrointestinal.
- Se une a receptores de membrana, tiene como segundos mensajeros al Ca<sup>2+</sup> y fosfoinosítoles.
- **Función:** estimula la formación y secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Estimula la liberación de prolactina.

#### **Hormona liberadora de gonadotropinas**

- También conocida como Gn-RH (gonadotrophin releasing hormone), también denominada LHRH.
- Es un péptido de 10 aa.
- Es formada y secretada en el área preóptica.
- Se une a receptores de membrana, tipo GPCR, movilizando Ca<sup>2+</sup> intracelular.
- Es estimulada por los simpaticomiméticos e inhibida por los opiáceos endógenos.
- **Función:** Estimula la liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la foliculostimulante (FSH).

#### **Hormona inhibidora de la liberación de Hormona de Crecimiento o Somatoestatina.**

- SS o GHRIH (Somatostatine o growth hormone release inhibiting hormone).
- Es un péptido de 14 aa.

- Se halla ampliamente distribuida en todas las células. Se origina tanto en el núcleo ventromedial del hipotálamo como en otras zonas del sistema nervioso central y el sistema gastrointestinal.
- Se une a receptores de membrana, actuando a través de proteínas G (GPCR), provocando liberación de AMPc.
- **Función:** inhibir la liberación de hormona del crecimiento (GH), modulando la frecuencia y duración de sus pulsos de secreción pero también es capaz de inhibir la secreción de una variedad de hormonas tan extensa que le ha valido el nombre alternativo de paninhibina.

### Factores liberadores de prolactina

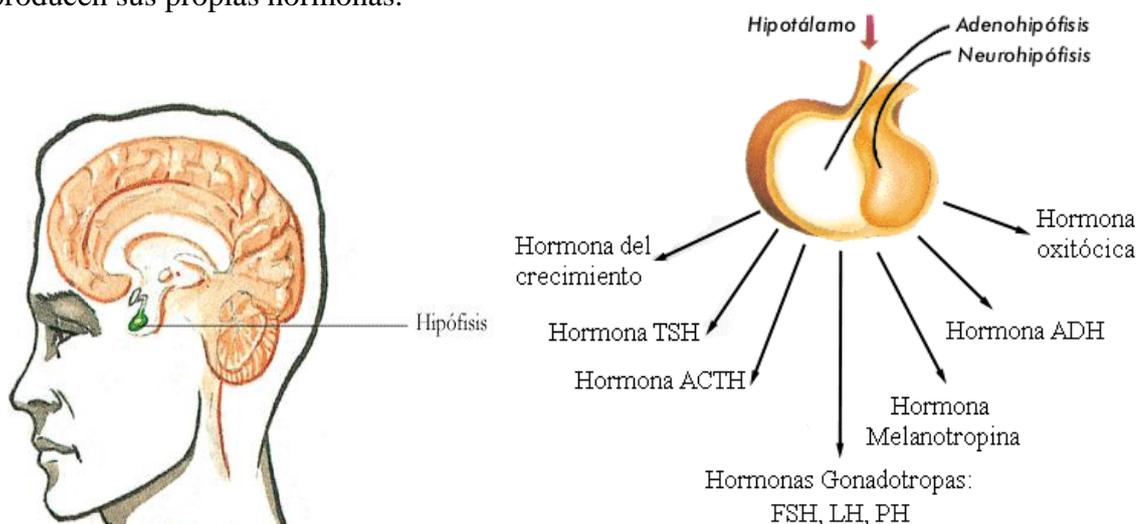
Aquí se incluyen un gran número de factores, entre los cuales destaca la hormona TRH (comentada anteriormente), como factor hipotalámico. Los demás serán mencionados en la sección correspondiente al tratar PRL.

### Factores inhibidores de la liberación de prolactina

- Conocidos también como PIF (Prolactine inhibiting factors)
- Dopamina: es un neurotransmisor, principal modulador de la secreción de PRL.
  - Es una amina biógena
  - Es liberada desde los núcleos arcuato y ventromedial.
  - Se une a receptores para dopamina de clase D2, localizados en la membrana de las células lactotropas.
  - **Función:** su acción fisiológica es inhibir la secreción PRL. La DOPA constituye el principal factor hipotalámico.
- GABA: el neurotransmisor ácido gamma-amino-butírico es otro factor inhibidor de la secreción de PRL.

## 1. GLÁNDULA PITUITARIA (HIPÓFISIS)

La pituitaria (o hipófisis) es una pequeña glándula no mayor que un guisante, localizada en la base del cerebro en una pequeña depresión del hueso esfenoidal denominada la silla turca. Es controlada por el hipotálamo al cual está anclada y a veces se denomina como glándula principal o dominante, ya que su función es coordinar el sistema nervioso y endocrino. Algunas de sus hormonas estimulan a otras glándulas endocrinas que producen sus propias hormonas.



La hipófisis tiene dos lóbulos (el anterior, Pars distalis o **adenohipófisis** y el posterior, Pars tuberalis o **neurohipófisis**), que difieren en estructura y función. El lóbulo anterior deriva desde el punto de vista embriológico de una evaginación del techo de la faringe;

está compuesto por grupos de células glandulares separadas por conductos sanguíneos y cubierta por una cápsula de colágeno. El lóbulo posterior deriva de la base del cerebro (evaginación del tercer ventrículo), y está compuesto por tejido nervioso y células neurosecretoras. El área que queda entre el lóbulo anterior y posterior de la hipófisis apenas está desarrollada en los humanos, se llama lóbulo intermedio (Pars intermedia) y tiene el mismo origen embriológico que el lóbulo anterior.

Mediante distintas técnicas se lograron aislar diferentes grupos celulares:

- 1) Células corticotrofas: producen hormonas corticotrofas (ACTH) se sitúan en el centro.
- 2) Células gonadotrofas: sintetizan y segregan gonadotrofinas. (FSH, LH), activinas e inhibinas y se localizan en la pars distalis.
- 3) Células lactotrofas: sintetizan y segregan Prolactina (PRL), se localizan en la pars distalis. Su proximidad a las células gonadotrofas sugiere actividad parácrina relacionadas.
- 4) Células melanotróficas: sintetizan y segregan hormonas melanotrofas (MSH) se localizan en la zona intermedia.
- 5) Células somatotrofas: sintetiza y segrega hormona de crecimiento (GH).
- 6) Células tirotrofas: sintetizan y segregan tirotrofina (TSH) su localización es anteromedial.
- 7) Células cromóforas: no secretoras, agranulares o nulas (Null cells). No sintetizan hormonas. Su naturaleza se discute cuando dan origen a tumores, en los que distinguen varios subtipos, algunos de los cuales contienen gránulos con reacción para la subunidad  $\alpha$ ,  $\beta$ , gonadotrofinas o proopiomelanocortina (POMC). Otros muy ricos en mitocondrias son llamados oncocitomas.

#### A. *La glándula pituitaria posterior (o neurohipófisis)*

En la neurohipófisis se liberan dos hormonas, la vasopresina u hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina, cuyo proceso de producción se inicia en los cuerpos celulares de los núcleos supraóptico y paraventricular (respectivamente).

Ambas pasan por un estadio de preprohormona para transformarse a nivel del aparato de Golgi en prohormonas. De esta forma, junto con una serie de enzimas procesadoras, son incluidas en gránulos de secreción que serán transportados por microtúbulos a lo largo de los axones. Durante su recorrido, las enzimas hacen que las prohormonas pasen a hormonas y éstas, al llegar a las terminaciones axonales puedan ser liberadas a la sangre. Durante el proceso de conversión también se produce un péptido, la neurofisina (la neurofisina I se sintetiza con la oxitocina y, la neurofisina II se sintetiza con la ADH) cuya misión es unirse y estabilizar a la hormona, pero que en el momento de la secreción se separa de ella, pudiéndose encontrar de forma independiente en la sangre. El proceso de secreción es por un mecanismo de exocitosis dependiente de calcio.

En la neurohipófisis hay células de estirpe glial llamadas pituicitos, que por mucho tiempo fueron consideradas solo células de sostén (estructurales), hoy en día también se le conoce un papel funcional en la neurohipófisis, ya que actuarían aumentando el ritmo secretor de ADH.

Hormonas de la neurohipófisis:

##### 1. **Hormona Arginina – vasopresina (AVP) o antidiurética (ADH).**

- a) **Síntesis:** es un nonapéptido compuesto por un anillo disulfúrico de 6 miembros y una cola tripeptídica (asparagina, prolina y lisina), fundamentales para su actividad biológica. La ADH se origina de una preprohormona con 168 aa. Contiene una secuencia de péptido señal cuya función es asegurar la incorporación de la preprohormona a los ribosomas de las neuronas de los

núcleos supraópticos y paraventricular del hipotálamo. La remoción del péptido señal da origen a una prohormona con 145 aa que es transportada en gránulos neurosecretorios a través del tallo hipofisario. Esa prohormona sufre la acción de endo y exopeptidasas, monooxigenasas y liasas, originando tres polipéptidos: la vasopresina, la neurofisina II y copeptina (un glucopéptido).

**b) Secreción:** El estímulo fisiológico primario es la osmolaridad plasmática (variaciones del 1% son capaces de inducir cambios en la liberación de ADH), la cual es reconocida por células hipotalámicas especializadas que se denominan osmorreceptores, que son sensibles a cambios pequeños de las concentraciones plasmáticas de sodio y ciertos solutos.

Otros estímulos importantes es el cambio del volumen circulatorio y la tensión arterial, que es detectado por barorreceptores localizados en el corazón y otras regiones del sistema vascular (aurícula izquierda para la presión baja y; en la aorta y seno carotídeo para la presión alta).

En general hay una potenciación de estímulos osmóticos y volumétricos, pero cuando hay reducción de volumen o hipotensión arterial grave se produce una secreción máxima de ADH, aun cuando se acompañe de una osmolaridad baja; de esta forma, se suprime el mantenimiento de la osmolaridad a la corrección de la depleción de volumen o la hipotensión arterial grave.

#### Moduladores de la secreción de ADH

Estimuladores	Inhibidores
Aumento de la osmolaridad plasmática (principal modulador)	$\alpha$ -adrenérgicos
Disminución del 10-15% de la volemia	PNA
Hipotensión arterial	Alcohol
Nicotina	Litio
Angiotensina II	Glucocorticoides
Náuseas	Fenitoína
Hipoglucemia aguda	
Deficiencia de glucocorticoides	
Tabaquismo	
Prostaglandina E2	
Hipoxia	
Hipercapnia	
Anestésicos	

**c) Metabolismo:** su depuración ocurre en hígado y riñón, tiene una vida media de 10 a 30 min. Durante el embarazo, una peptidasa placentaria aumenta la tasa de depuración de ADH.

**d) Mecanismo de acción:** mediada por receptores acoplados con proteína G. Se conocen 3 tipos de receptores:

- Los receptores V1 activan a la fosfolipasa C. Se localizan en el músculo liso de los vasos sanguíneos y del tubo digestivo, hígado e hipotálamo. Existen 2 subtipos de éstos, los V1a (hepático) y los V1b.
- Los receptores V2 se localizan en los túbulos distales y túbulos colectores medulares del riñón. Activan a la adenilciclase e inducen la emigración a la superficie luminal de las células de unas proteínas intracelulares, las acuoporinas (AQP), son pequeñas proteínas integrales de membrana no

polares que funcionan como canales de agua. En general, la permeabilidad intrínseca al agua de las AQP no está sujeta a regulación, por lo que la permeabilidad de la membrana celular está determinada por el número de AQP presentes en la misma.

- Los receptores V3 se localizan en la hipófisis, los cuales no están muy estudiados.

**e) Acciones:**

- Reduce la excreción de agua al promover la concentración de orina (efecto antidiurético), al aumentar la permeabilidad hidrosmótica de las células que revisten los túbulos distales y conductos colectores renales. Este aumento de la permeabilidad se debe a la inserción en la superficie luminal de la acuoporinas. La AQP 1 está expresada en el túbulo proximal, donde se produce la reabsorción activa de la mayor parte del agua que se filtró por el riñón. Las AQP 2,3, y 4 se expresan en el túbulo colector, que se vuelve selectivamente permeable al agua cuando se expone a la ADH.
- Produce la contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos y del tubo digestivo a través de los receptores V1.
- Induce la glucogenólisis hepática.
- Refuerza la secreción de ACTH.
- Tiene acciones especiales como la regulación de la proliferación y contracción celular.

## 2. Hormona oxitocina

**a) Síntesis:** es un nonapéptido, de estructura similar a ADH, que solo difiere en 2 aa. Es formada en el núcleo paraventricular.

**b) Secreción:** se libera ante diferentes estímulos:

- Neurológicos y/o psicológicos: es estimulado por la anticipación del amamantamiento e inhibida por el estrés en lo cual intervendría la activación del sistema nervioso simpático y la liberación de noradrenalina y adrenalina.
- Hormonales: estrógenos inducen su secreción y progesterona inhibe.
- Mecánicos: succión del pezón, distensión vaginal y uterina estimulan su secreción.

**c) Mecanismo de acción:** se une a receptores acoplados a proteínas G, activa a la fosfolipasa C con estimulación de la vía de los inositoles, lo que conduce a un aumento de la concentración intracelular de calcio. La principal fuente de entrada de calcio es a través de los canales dependientes de voltaje tipo L. Los receptores de membrana se localizan tanto en el tejido uterino como en el mamario. Los receptores aumentan en número por la presencia de estrógenos y disminuyen por la de progesterona.

**d) Acciones:**

- Sobre las células del miometrio: desempeña un papel importante en la aceleración del parto una vez iniciado éste y en la contracción uterina tras el parto.
- Sobre las células mioepiteliales mamarias: induce la secreción de leche durante el periodo de lactancia.

- En el varón parece tener un papel diferente relacionado con un aumento de la síntesis de testosterona en el testículo.
- Pese a su similitud estructural a la ADH tiene un efecto antidiurético relativamente escaso.

Los niveles del oxitocina en plasma pueden no ser indicativos del papel de la oxitocina en el parto. En seres humanos, hay un aumento dramático en la sensibilidad del útero a la oxitocina antes del parto seguramente por la elevación de los estrógenos y la caída concomitante de progesterona, también esto explicaría el comienzo de la secreción láctea.

### 3. Apelina

Recientemente se ha aislado éste neuropéptido, que está expresada en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo que actúa sobre receptores específicos localizados en las neuronas vasopresinérgicas. La apelina está constituida por una familia de péptidos de las cuales hay formas larga (apelina 36) y formas cortas (apelina 13), que actúan como ligandos endógenos de un receptor huérfano acoplado a proteína G denominado receptor APJ. Este neuropéptido tiene una potente actividad acuárética al inhibir la actividad de las neuronas vasopresinérgicas e inhibir la liberación de ADH.

#### ***B. La glándula pituitaria anterior (o adenohipófisis)***

Produce las siguientes hormonas:

- 1) **Hormona del crecimiento o Somatropina (GH)**, estimula el crecimiento de los tejidos y ayuda en la regulación del metabolismo. El exceso durante la niñez produce el gigantismo y la deficiencia produce el enanismo. El exceso en el adulto ocasiona la acromegalia.
- 2) **Hormona estimulante del tiroides o tiotropina (TSH)**, que estimula la secreción de tiroxina y triyodo tironina por la glándula tiroides según se necesite.
- 3) **Hormona adrenocorticotrófica o corticotropina (ACTH)**, que estimula la secreción de hormonas del córtex adrenal (cortisol y aldosterona).
- 4) **Hormona foliculoestimulante (FSH)**, que estimula el crecimiento de los folículos ováricos para producir óvulos (antes de la ovulación) y la secreción de estrógeno en los ovarios, y el desarrollo de espermatozoides en los testículos.
- 5) **Hormona luteinizante (LH)**, participa decisivamente en el fenómeno de la ovulación, luego estimula la secreción de progesterona en los ovarios, prepara el útero para la implantación del óvulo fertilizado y la secreción de testosterona en los varones. La LH también juega un papel importante en el desarrollo de las glándulas mamarias.
- 6) **Hormona prolactina, lactógena o mamotrofina**, es secretada durante los últimos días del embarazo y durante la lactancia, esta hormona estimula la secreción de leche por las glándulas mamarias.
- 7) **Hormona estimulante de melanocitos o melanotropa**, regula la producción de melanina y su distribución en los melanocitos.

## 2. GLÁNDULA TIROIDES

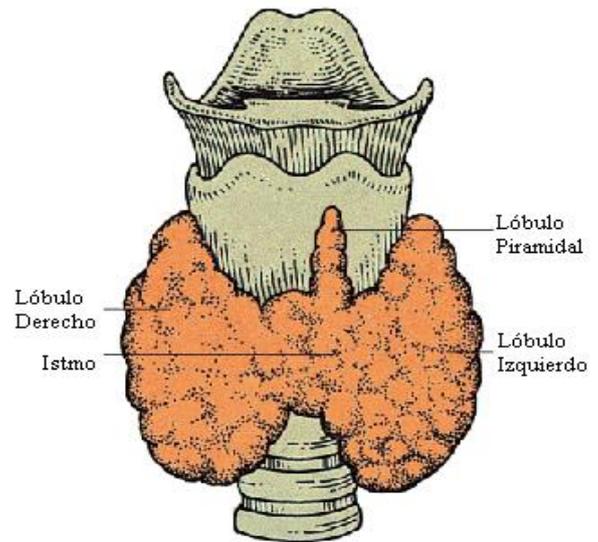
La glándula tiroides es una de las glándulas del sistema endocrino que se encuentra fuera de una cavidad corporal. Es una glándula pequeña con un peso de unos 28 gramos y se encuentra situada en el cuello, bajo la laringe.

Esta glándula secreta tres hormonas: tiroxina, triyodotironina y calcitonina (tirocalcitonina).

### 1) **Hormona Tiroxina (T<sub>4</sub>) y 2) Triyodotironina (T<sub>3</sub>),**

afecta a la tasa de crecimiento y al metabolismo de todas las células del cuerpo. Controla los reflejos y regula la tasa por la que el cuerpo produce energía y transforma los alimentos en componentes corporales. Esta hormona provoca que las células aceleren la liberación de energía a partir de los alimentos según se necesite estimulando el catabolismo (incrementando el metabolismo basal). Todas las funciones corporales dependen del aporte normal de energía, por lo que la secreción normal de la glándula tiroides resulta vital para el funcionamiento del cuerpo. Uno de los componentes principales de la (T<sub>4</sub>) y (T<sub>3</sub>) es el yodo, un importante agente de desarrollo corporal. Los niños pequeños no pueden crecer de forma adecuada sin yodo. En personas mayores, la carencia de hormonas tiroideas provoca pérdida de pelo, habla retardada y sequedad y engrosamiento de la piel. La dosis media requerida para un adulto normal es de sólo 0,00003 gramos al día, pero es vital para mantener el delicado balance entre salud y enfermedad. La tiroxina también controla la temperatura corporal. Las personas con hiperactividad de la glándula tiroides tienden a sentirse demasiado calurosas en condiciones de temperatura exterior fría, mientras que aquellas personas con poca actividad de la glándula tiroides tienden sentir frío en condiciones externas de calor. La falta de yodo ocasiona la hipertrofia de la tiroides, enfermedad conocido como bocio o coto.

2) **Hormona calcitonina,** favorece el depósito de calcio en los huesos y disminuye la cantidad de calcio en la sangre, el efecto opuesto a la parathormona secretada por las glándulas paratiroides. La calcitonina ayuda a mantener la homeostasis del calcio en la sangre. Evita que se produzca un exceso de calcio en la sangre, denominado hipercalcemia.



## 3. GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides son glándulas pequeñas, habitualmente cuatro, incrustadas en la parte posterior del tiroides. Estas glándulas producen la hormona parathormona.

1) **Hormona Parathormona,** regula el nivel de los iones calcio y fósforo en la sangre y huesos mediante el control de:

- a) La absorción de calcio por el intestino.
- b) La excreción del calcio por los riñones, y
- c) La liberación de calcio procedente de los huesos, la parathormona tiende a aumentar la concentración de calcio en la sangre incrementando la descomposición ósea.

Esta hormona tiene el efecto contrario de la calcitonina (tirocalcitonina), que es secretada por la glándula tiroides. El calcio juega un papel muy importante en muchos procesos metabólicos; demasiado calcio (hipercalcemia) o demasiado poco (hipocalcemia) puede alterar el funcionamiento normal de músculos y nervios,

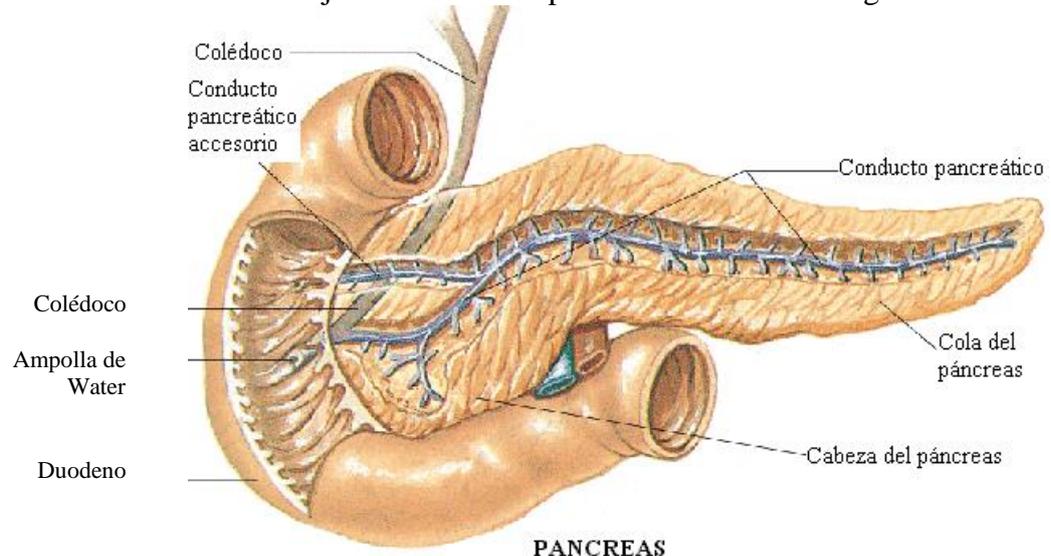
ocasionando las contracciones musculares que pueden llegar hasta la tetania y muerte. La parathormona ayuda a mantener la homeostasis de calcio en la sangre. Las células corporales son muy sensibles a los cambios de la cantidad de calcio en la sangre.

#### 4. GLÁNDULA DEL TIMO

Situado sobre el corazón, el timo es un órgano bilobulado cuya función principal es la de desarrollar linfocitos. La linfa transporta glóbulos blancos a este órgano, donde se multiplican y se transforman en células especiales de lucha contra las infecciones. Aunque la función del timo no se conoce en su totalidad, se sabe que tiene un papel muy importante en el desarrollo de la inmunidad ante diversas enfermedades. Muchos investigadores opinan que el timo produce los linfocitos originales formados en el cuerpo antes del nacimiento y continúa produciéndolos después. Los linfocitos viajan desde el timo a los ganglios linfáticos y al bazo a través de la circulación sanguínea. También se cree que el timo sintetiza una hormona esencial para la inmunidad. Esta hormona, conocida como **factor humoral del timo o timosina** (THF), debe estar presente durante un corto periodo de tiempo después del nacimiento del niño para poder desarrollar la inmunidad mínima necesaria. Los investigadores piensan que la hormona producida por el timo actúa sobre los linfocitos, haciendo que los linfocitos B se conviertan en células plasmáticas, las cuales forman anticuerpos que producen inmunidades. Tras la pubertad, el timo comienza a disminuir de tamaño. Su función principal parece desarrollarse durante las primeras etapas de la vida en el desarrollo de la inmunidad.

#### 5. GLÁNDULA DEL PÁNCREAS

El páncreas se encuentra situado justo detrás de la parte inferior del estómago.

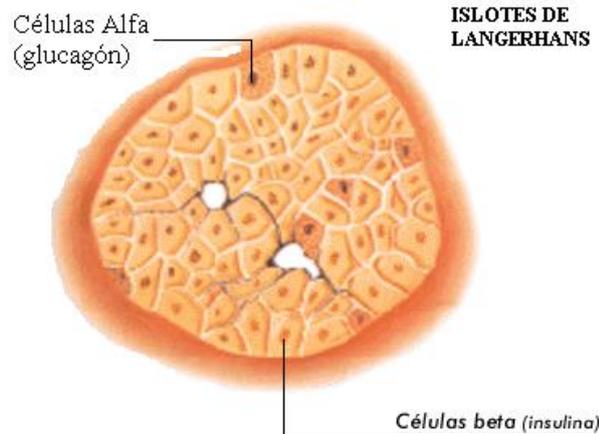


Es la segunda glándula del cuerpo en tamaño, y es una glándula endocrina y exocrina. La función endocrina del páncreas es controlar la cantidad de azúcar en la sangre. Las células que controlan los niveles de azúcar en la sangre se denominan islotes de Langerhans. Estos islotes son grupos microscópicos de células esparcidas por todo el tejido pancreático entre el resto de las células pancreáticas aunque se encuentran concentradas principalmente en la cola del páncreas.

Los islotes de Langerhans están formados por tres tipos de células: alfa, beta y delta.

- a) *Las células alfa*, secretan una hormona llamada **glucagón**, cuya función es aumentar los niveles de glucosa en la sangre al descomponer el glucógeno del hígado. El glucagón funciona como un sistema de comprobación y equilibrio regulando el nivel de azúcar en sangre en el cuerpo. El glucagón acelera el proceso de la glucogénesis en el hígado (proceso químico por el cual la glucosa almacenada en las células del hígado en forma de glucógeno se convierte en glucosa; esta glucosa deja entonces las células

del hígado y pasa a la sangre). Este proceso tiende a incrementar la concentración de glucosa en la sangre.



- b) *Las células beta* secretan insulina. **La insulina** es un antagonista del glucagón, pues reduce la cantidad de glucosa en la sangre. La insulina realiza este proceso acelerando su salida de la corriente sanguínea, a través de las membranas celulares, hacia las células. Como la glucosa entra en las células a un ritmo más rápido, las células aumentan su metabolismo de glucosa. Todas las comidas que contienen azúcares y almidón, como el pan, patatas y pasteles, se descomponen en glucosa. De esta forma pueden ser absorbidos por cada célula del cuerpo, incluyendo las células del hígado, una de cuyas funciones principales es almacenar azúcar. Las células absorben glucosa y la queman en estructuras llamadas mitocondrias, utilizando la energía que contiene y produciendo dióxido de carbono y agua como productos derivados. Este proceso de quemado es la principal fuente de energía del cuerpo, y no podría tener lugar sin la presencia de la insulina. La diabetes mellitus se produce cuando el páncreas no produce suficiente insulina y no se regula, por tanto, la concentración de glucosa en la sangre se eleva. El nivel de glucosa normal para un adulto medio está entre 80 y 120 miligramos de glucosa por cada 100 mililitros de sangre. Si los islotes de Langerhans secretan poca insulina, se produce un exceso de glucosa, una característica de la diabetes mellitus, el trastorno más habitual del sistema endocrino.
- c) *Las células Delta*, secretan somatostatina, la cual inhibe la secreción de insulina y el glucagón, es decir las mantienen en equilibrio. La somatostatina tiene poca duración en la sangre que apenas dura 3 minutos su acción.

## 6. GLÁNDULAS SUPRARRENALES O ADRENALES

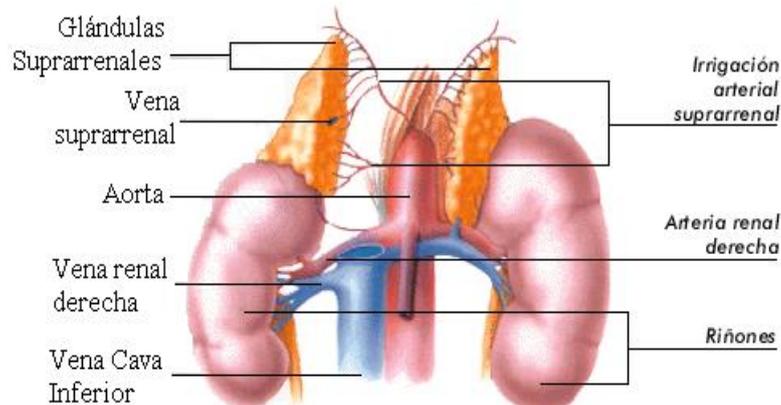
Las glándulas adrenales se encuentran sobre la parte superior de cada riñón en la zona abdominal. Es conocida como la glándula de la emoción o de emergencia. Aunque parece un sólo órgano, en realidad son dos pequeñas glándulas (corteza y médula adrenal), cada una con un peso de unos 7 gramos.

- a) **El córtex adrenal** (la parte externa se divide en tres zonas: glomerulosa, fasciculada y reticular) es una glándula endocrina verdadera que se activa con la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), enviada desde la glándula pituitaria. El cortex o corteza adrenal secreta las siguientes hormonas conocidos como mineralocorticoesteroides:
- 1) **Hormona Aldosterona**, reduce la excreción de sodio por los riñones y aumenta la excreción de potasio. La aldosterona regula el balance mineral y de agua en el cuerpo. Evita la pérdida excesiva de agua a través de los riñones y mantiene el balance entre sodio y potasio en la corriente sanguínea. Este balance es importante en la contracción muscular.
  - 2) **Hormona Cortisol**, posee muchas funciones metabólicas para el control del metabolismo de las proteínas, de los hidratos de carbono y de las grasas. El

cortisol es un generador de energía. Regula la conversión de hidratos de carbono a glucosa y dirige las reservas al hígado. También disminuye las inflamaciones.

- b) **La médula adrenal** (la parte interna) es un agente del sistema nervioso simpático y se activa mediante impulsos nerviosos. La médula adrenal secreta las catecolaminas epinefrina y noradrenalina.
- 1) **Hormona Epinefrina o Adrenalina**, la adrenalina no es necesaria para la conservación de la vida y en condiciones normales su presencia en la sangre es insignificante. Sin embargo, en momentos de excitación o estrés emocional se secretan grandes cantidades, que actúan sobre las estructuras del cuerpo, preparándolo para el esfuerzo físico. La adrenalina estimula el corazón, estrecha los pequeños vasos sanguíneos, eleva la tensión arterial, libera el azúcar almacenado en el hígado, y relaja ciertos músculos involuntarios, mientras que contrae otros. Es muy utilizada como un fármaco para estimular el corazón en casos de *shock*, para prevenir hemorragias y para dilatar los bronquiolos pulmonares en ataques de asma aguda.
  - 2) **Hormona Noradrenalina**, al parecer la función de la noradrenalina es el mantenimiento de una circulación sanguínea normal. También es el agente químico responsable de la transmisión de los impulsos nerviosos en una parte del sistema nervioso. La aparición del tumor en las glándulas suprarrenales (feocromocitomas) producen grandes cantidades de adrenalina y noradrenalina, provocando un gran aumento de la presión arterial.

Estas hormonas ayudan al cuerpo a reducir tensión nerviosa. Cuando el sistema nervioso simpático reacciona ante emociones intensas, como miedo o ira, se liberan grandes cantidades de estas hormonas. Esto puede causar una reacción de "lucha o huida", en la que la presión sanguínea aumenta, las pupilas se ensanchan y la sangre se desvía hacia los órganos más vitales y los músculos del esqueleto. El corazón también se estimula. Ayudan al cuerpo a reducir tensión nerviosa y son imprescindibles para la vida.



## 7. RIÑONES

Normalmente no se piensa que los riñones son órganos endocrinos. Su función principal es el filtrado y eliminación de toxinas, productos de desecho, el exceso de agua y otras sustancias. Sin embargo, también realizan numerosas funciones endocrinas. Producen las siguientes hormonas:

- 1) **Hormona Renina**, que es fundamental en la regulación de la presión arterial. Cuando la presión arterial desciende, los riñones secretan renina, la cual convierte el angiotensinógeno en angiotensina I. Esta sustancia se transforma en angiotensina II, una proteína que contrae los vasos sanguíneos haciendo que se eleve la presión arterial. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona, una hormona que también aumenta la presión arterial.

- 2) **Hormona Eritropoyetina**, estimula la producción de glóbulos rojos en la médula ósea. La médula ósea roja es la encargada de producir las células de la sangre, los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas.

#### 8. **GLANDULA PINEAL O EPÍFISIS** (glándula neuroendocrina)

Regula la función gonadal. Es una pequeña estructura en forma de piña de 1 cm. de largo. Se desarrolla a partir del extremo posterior del techo del tercer ventrículo y sigue en conexión con el mismo, sobresaliendo hacia atrás de modo que esta dorsalmente en el mesencéfalo.

En el ser humano esta glándula alcanza su desarrollo máximo en la niñez y después presenta involución progresiva, pero se considera que sigue funcionando. En la glándula se acumulan concreciones de material calcificado que suelen llamar arenilla cerebral. La mayor parte de las células de la glándula son pinealocitos estos son muy activos y secretan dos hormonas. La melatonina elaborada únicamente por la noche y la serotonina laborada en el día. El efecto principal de la hormona nocturna parece ser que regula el desarrollo sexual normal. Muchos datos apoyan la hipótesis de que un papel importante de la melatonina es impedir el desarrollo del aparato reproductor hasta que se ha llegado a una edad adecuada debido a que inhibe la liberación de hormonas gonadotróficas.

#### 9. **OVARIOS**

Los ovarios son dos cuerpos con forma de almendra, situados a cada lado de la pelvis de la mujer. En su función endocrina secreta las siguientes hormonas:

- a. **Hormona Estrógeno**, es secretado por los folículos de Graaf, es una hormona esteroidea implicada en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios de la mujer, maduración de los órganos sexuales femeninos, en la regulación del ciclo menstrual y de la ovulación, y en el embarazo. Hay al menos 18 tipos de estrógenos diferentes que pueden detectarse en la orina humana. Todos ellos son sintetizados en el cuerpo y los más conocidos son estradiol, estriol y estrona. Las otras acciones del estrógeno son:
- Estimula la irrigación a nivel de la capa densa del endometrio.
  - Modifica la calidad y cantidad del moco cervical haciendo más denso.
  - Favorece el crecimiento de las mamas.
  - Estimula los movimientos peristálticos de la trompa de Falopio y el movimiento ondulatorio de los cilios.
- b. **Hormona Progesterona**, hormona producida por las células del cuerpo lúteo del ovario. El cuerpo lúteo es una estructura que se desarrolla en el ovario, en el lugar que ocupaba un óvulo maduro que ha sido liberado durante la ovulación. Por consiguiente, el nivel de progesterona se eleva durante la segunda mitad del ciclo menstrual (después del día 14 del ciclo menstrual). Si el óvulo liberado no es fecundado, la producción de progesterona disminuye justo antes del inicio del siguiente ciclo menstrual y el cuerpo lúteo degenera. La progesterona tiene las acciones siguientes:
- Influye en el desarrollo de las glándulas mamarias.
  - Prepara el útero para la implantación del óvulo.
  - Modifica la calidad y cantidad del moco cervical haciendo más fluido o filante, la cual facilita el viaje del espermatozoide en busca del óvulo.
  - Desarrolla los acinos mamarios.
  - Relaja al músculo uterino.
  - Inhibe la ovulación.
- c. **Hormona Relaxina**, hormona que producen los ovarios de las mujeres de forma natural durante el embarazo para facilitar el parto. Provoca una dilatación del cuello del útero y ensancha la salida de la pelvis relajando los ligamentos de la sínfisis púbica

y la articulación sacroiliaca.. Inhibe también las contracciones uterinas, previniendo un parto prematuro.

- d. **Hormona Andrógenos**, son hormonas esteroideas que participan en la determinación de los caracteres sexuales secundarios. Se excretan en pocas cantidades en varones y en mujeres. Los principales andrógenos son la testosterona y la androsterona.

## 10. TESTÍCULOS

Los testículos consisten en dos glándulas masculinas de forma ovalada. Cada uno de los testículos está formado por varias secciones (lóbulos), y cada lóbulo está formado a su vez por un delgado y largo túbulo seminífero enrollado. Desde la pubertad, las células de los túbulos seminíferos producen casi continuamente espermatozoides, las células reproductoras masculinas. Otras células, conocidas como células intersticiales, secretan la hormona masculina testosterona en la sangre.

- a. **Hormona Testosterona**, principal hormona masculina o andrógeno; se produce en las células de Leydig en los testículos, por influencia de la hormona luteinizante segregada por la hipófisis anterior. Las células de Leydig producen también, en cantidades muy inferiores, otros dos andrógenos menos potentes. La testosterona:
- Estimula la formación de espermatozoides en los testículos.
  - Estimula la aparición de caracteres sexuales secundarias masculinas después de la pubertad: crecimiento de barba y vello púbico, desarrollo del pene y evolución de la voz hacia un tono más grave.
  - Estimula y mantiene el desarrollo de los órganos accesorios masculinos (la glándula prostática, vesículas seminales, etc.), y
  - Tiene un efecto estimulante en el metabolismo de las proteínas.

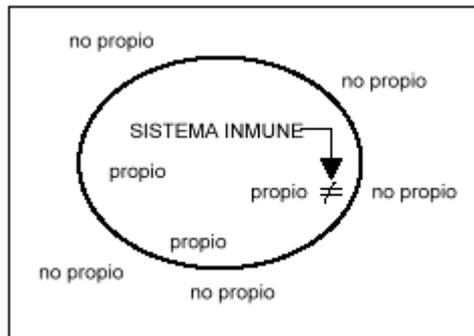
**CUADRO DE PRINCIPALES HORMONAS**

HORMONA	GLÁNDULA DE ORIGEN	TEJIDO DE DESTINO	FUNCIÓN
Adrenocorticotropina (ACTH)	Hipófisis anterior) (lóbulo anterior)	Corteza suprarrenal	Activa la secreción de cortisol de la glándula suprarrenal
Hormona del crecimiento	Hipófisis anterior)	Todo el cuerpo	Estimula el crecimiento y el desarrollo
Hormona folículo estimulante (FSH)	Hipófisis anterior)	Glándulas sexuales	Estimula la maduración del óvulo en la mujer y la producción de esperma en el hombre
Hormona luteinizante (LH)	Hipófisis anterior)	Glándulas sexuales	Estimula la ovulación femenina y la secreción masculina de testosterona
Prolactina (LTH)	Hipófisis anterior)	Glándulas mamarias	Estimula la secreción de leche en las mamas tras el parto
Tirotropina (TSH)	Hipófisis anterior)	Tiroides	Activa la secreción de hormonas tiroideas
Melanotropina	Hipófisis anterior)	Células productoras de melanina	Controla la pigmentación de la piel
Vasopresina	Hipófisis posterior)	Riñones	Regula la retención de líquidos y la tensión arterial
Oxitocina	Hipófisis posterior)	Útero Glándulas mamarias	Activa la contracción del útero durante el parto Estimula la secreción de leche tras el parto
Melatonina	Glándula pineal	No está claro, aunque los posibles destinos parecen ser las células pigmentadas y los órganos sexuales	Parece afectar a la pigmentación de la piel, regular los biorritmos y prevenir los trastornos por desfase horario
Calcitonina	Tiroides	Huesos	Controla la concentración de calcio en la sangre depositándolo en los huesos
Hormonas tiroideas: T3 y T4	Tiroides	Todo el cuerpo	Aumentan el ritmo metabólico, potencian el crecimiento y el desarrollo normal
Parathormona (PTH)	Paratiroides	Huesos, intestinos y riñones	Regula el nivel de calcio en la sangre
Timosina	Timo	Glóbulos blancos	Potencia el crecimiento y el desarrollo de los glóbulos blancos, ayudando al cuerpo a luchar contra las infecciones
Aldosterona	Glándula suprarrenal	Riñones	Regula los niveles de sodio y potasio en la sangre para controlar la presión sanguínea
Cortisol o Hidrocortisona	Glándula suprarrenal	Todo el cuerpo	Juega un papel esencial en la respuesta ante el estrés, aumenta los niveles de glucosa en sangre y moviliza las reservas de grasa, reduce las inflamaciones
Adrenalina	Glándula suprarrenal	Músculos y vasos sanguíneos	Aumenta la presión sanguínea, el ritmo cardiaco y metabólico y los niveles de azúcar en sangre; dilata los vasos sanguíneos. También se libera al realizar un ejercicio físico
Norepinefrina	Glándula suprarrenal	Músculos y vasos sanguíneos	Aumenta la presión sanguínea y el ritmo cardiaco, produce vasoconstricción
Glucagón	Páncreas	Hígado	Estimula la conversión del glucógeno (hidrato de carbono almacenado) en glucosa (azúcar de la sangre), regula el nivel de glucosa en la sangre
Insulina	Páncreas	Todo el cuerpo	Regula los niveles de glucosa en la sangre, aumenta las reservas de glucógeno, facilita la utilización de glucosa por las células del cuerpo
Estrógenos	Ovarios	Sistema reproductor femenino	Favorecen el desarrollo sexual y el crecimiento, controlan las funciones del sistema reproductor femenino
Progesterona	Ovarios	Glándulas mamarias Útero	Prepara el útero para el embarazo
Testosterona	Testículos	Todo el cuerpo	Favorece el desarrollo sexual y el crecimiento; controla las funciones del sistema reproductor masculino
Eritropoyetina	Riñón	Médula ósea	Estimula la producción de glóbulos rojos
Renina	Riñón	Cortex adrenal	Aumenta la presión arterial

## FISIOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

La inmunología, es el estudio de la reacción de los tejidos del sistema inmunitario del organismo a la estimulación antigénica.

Las funciones del sistema inmune se pueden resumir en un solo principio básico: distinguir entre lo "propio" y lo "no propio", para así intentar eliminar lo "no propio" (Fig.1).



**Figura 1:** El principio fundamental del sistema inmune es el distinguir los elementos "propios" de los "no propios", e intentar eliminar estos últimos para proteger la integridad del organismo.

Las sustancias extrañas o foráneas al organismo se denominan **antígenos**. También se utiliza en ocasiones el término **inmunógeno**. Dentro de este marco general, es posible clasificar las tareas que cumple el sistema inmune en tres grupos principales, resumidas en el Cuadro 1:

**Cuadro 1:** Funciones del sistema inmune y consecuencias de su disminución o su exacerbación.

FUNCIÓN	ORIGEN DE LOS ANTIGENOS	CONSECUENCIAS DE LA EXACERBACION	CONSECUENCIAS DE LA DISMINUCIÓN
a) Defensa	Exógenos	Hipersensibilidad	Inmunodeficiencias
b) Homeostasia	Endógenos	Enfermedad autoinmune	-----
c) Vigilancia	Endógenos	-----	Neoplasia (cáncer)

- a) La **defensa** inmunológica es la función de reconocimiento y eliminación de los agentes infecciosos o sus productos. Se incluye aquí también la respuesta contra otros tipos de materiales exógenos al organismo, no necesariamente infecciosos. Históricamente, esta función del sistema inmune fue la primera en reconocerse, y es considerada como su función primordial.
- b) Se ha denominado función de **homeostasia** (mantenimiento del equilibrio interno) al papel que cumple el sistema inmune en el reconocimiento y eliminación de células y moléculas propias que han envejecido, o que se han deteriorado por diversas causas. Un ejemplo de esto es la eliminación de los glóbulos rojos (eritrocitos) circulantes, al cabo de una vida media de aproximadamente 120 días, por parte de las células fagocíticas que se encuentran en los pequeños vasos del bazo, hígado, y otros sitios. También puede incluirse dentro de esta función la acción reguladora que ejerce el sistema inmune en diversos procesos fisiológicos normales, tales como la producción de nuevas células sanguíneas (hemopoyesis), la reparación y regeneración de tejidos lesionados, o el balance hormonal, entre otros ejemplos.
- c) Por último, se ha llamado **vigilancia** inmunológica a la función del sistema inmune que se encarga de reconocer y atacar aquellas células que han sufrido mutaciones (cambios en la secuencia de nucleótidos de su ácido desoxiribonucleico, ADN). Las células, al dividirse, deben replicar fielmente la información dada por la secuencia de nucleótidos de su ADN.

Sin embargo, este proceso está sujeto a errores, que aunque son muy poco frecuentes, ocurren y pueden generar mutaciones. Muchas de estas mutaciones no tienen ninguna consecuencia, pero algunas pueden dar origen a una proliferación descontrolada de las células, llegando a constituir un cáncer (neoplasia). La idea central de la vigilancia inmunológica postula que el sistema inmune es capaz de detectar y eliminar a las células que expresan mutaciones, protegiéndonos así de la aparición de los diversos tipos de cáncer. Cabe mencionar que esta función es una de las más debatidas y menos comprendidas aún.

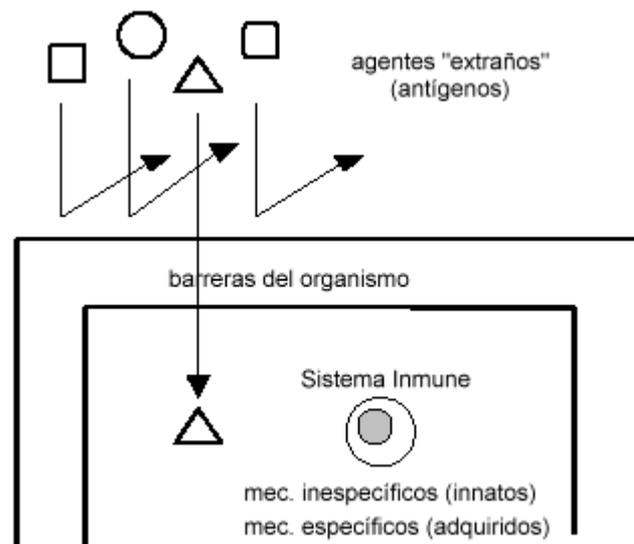
### Las barreras del organismo

Las barreras pueden clasificarse como **físicas** (también llamadas mecánicas), **químicas**, o **biológicas**, y son fundamentales para la defensa

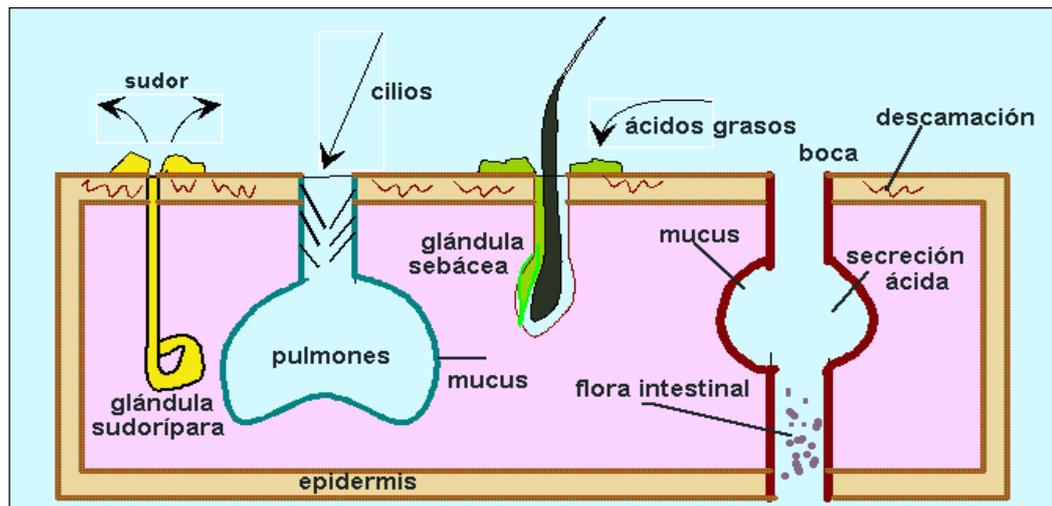
- a) La piel es una eficiente **barrera físico-mecánica** y, a la vez, química. Su integridad impide el paso de los microorganismos del ambiente exterior hacia los tejidos internos. La presencia de glándulas especializadas para la secreción de sudor y sebo, lleva al establecimiento de un ambiente ácido (pH 3-5) sobre la piel, que inhibe el crecimiento de muchos microorganismos. La relevancia de esta barrera se pone de manifiesto cuando por razones accidentales se produce su ruptura o daño (heridas, quemaduras, etc.), aumentándose notablemente las posibilidades de infección. Otras barreras mecánicas están ejemplificadas por la acción lavadora de las lágrimas, la saliva, las secreciones mucosas, y la orina (además de sus acciones químicas). Por otra parte, la viscosidad y adhesividad de las secreciones mucosas constituyen una forma muy eficaz de atrapar microorganismos y partículas. Las células epiteliales que recubren las superficies de la mucosa respiratoria poseen pequeñísimas protuberancias, los cilios, cuyo movimiento coordinado transporta hacia el exterior, a modo de un barrido, el material que queda atrapado en las secreciones. La tos y el estornudo son dos mecanismos evidentemente expulsivos en el tracto respiratorio, al igual que el movimiento peristáltico intestinal, que puede verse aumentado en respuesta a una serie de estímulos.
- b) Las secreciones ácidas del estómago (debidas fundamentalmente al ácido clorhídrico producido por sus células parietales) constituyen una **barrera química** para los microorganismos que ingresan diariamente al tracto digestivo junto con los alimentos. Durante su paso por el estómago, millones de microorganismos son destruidos gracias a esta eficaz barrera. En los neonatos, la secreción gástrica no es tan fuertemente ácida como en los adultos, por lo que esta barrera química les da una menor protección. Ejemplos de otras armas químicas en nuestros fluidos son las enzimas degradativas como la lisozima, capaz de destruir componentes estructurales (ej. peptidoglicanos) de la pared de bacterias, así como una gran variedad de péptidos con acción microbicida, tales como la lactoferrina, las defensinas, y otros.
- c) La mayor parte de nuestras superficies mucosas (conjuntivas, tractos digestivo, respiratorio, y urogenital) se encuentran siempre colonizadas por una serie de microorganismos, que son considerados como nuestra flora normal en dichos sitios. Estos agentes se establecen gradualmente en sus nichos naturales, a partir del momento en que nacemos, y conforman una **barrera biológica** para otros microorganismos, los cuales, para poder infectarnos a través de las mucosas, deben competir contra ellos por el espacio, sitios de adhesión y nutrientes limitados. Como una muestra de la importancia de este tipo de barrera, se puede señalar las consecuencias del uso de un antibiótico de amplio espectro que, al alterar la flora normal, puede llevar a desórdenes gastrointestinales, o al aumento de ciertas infecciones.

Aunque todas estas barreras del organismo constituyen mecanismos eficaces para disminuir la entrada de agentes infecciosos, es evidente que no constituyen una garantía absoluta de protección, ya que pueden ser superadas por infinidad de causas. Entonces, los materiales extraños que superan las barreras, encontrarán al sistema inmune, con su amplia gama de

mecanismos de defensa (Fig.2). La guerra entre agentes infecciosos y mecanismos de defensa puede ser considerada como una "carrera armamentista" sin fin, a lo largo de la vida.



**Figura 2:** Las barreras del organismo son una parte importante de la estrategia general para la defensa, ya que reducen la entrada de sustancias y microorganismos del medio externo. Cuando las barreras son superadas por un agente que es reconocido como extraño por el sistema inmune, este activa sus distintos mecanismos de defensa (inespecíficos y específicos), para tratar de eliminarlo.



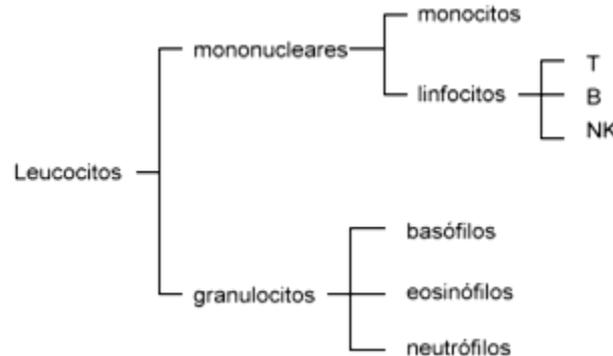
### Constitución del Sistema Inmune

Al igual que otros sistemas de nuestro organismo, el sistema inmune está formado por células. Sin embargo, una propiedad que lo distingue de otros sistemas, es la capacidad de sus células para movilizarse y circular en forma libre, además de poder agruparse en tejidos y órganos. El desplazamiento de las células inmunes es fundamental para la eficiencia de sus funciones defensivas, en analogía con un sistema de patrullaje. Además de actuar directamente contra una variedad de antígenos, dichas células pueden liberar una gran variedad de sustancias al medio circundante y a los fluidos corporales, para coordinar las respuestas frente a los antígenos, así como para combatirlos con sus diversos mecanismos efectores.

Los glóbulos blancos de la sangre, o **leucocitos**, constituyen las células principales del sistema inmune. Normalmente, se encuentran en concentraciones de 5.000-10.000 leucocitos por  $\mu\text{l}$  (microlitro, equivale a  $1 \text{ mm}^3$ ) de sangre circulante, en el adulto. Sin embargo, esta

cifra puede aumentar notablemente cuando se presentan infecciones, u otros estímulos que promueven la producción de células sanguíneas.

Podemos dividir a los leucocitos sanguíneos en dos grupos, con base en su morfología microscópica. Los **mononucleares**, denominados así por su núcleo único, no segmentado, incluyen a los monocitos y los linfocitos. Por otra parte, los **granulocitos**, así llamados por su citoplasma de aspecto granular, incluyen a los basófilos, los eosinófilos, y los polimorfonucleares neutrófilos (Fig. 3).



**Fig. 3.** Clasificación de los leucocitos, células del sistema inmune.

### Las Células del Sistema Inmune.

#### Mononucleares:

- *Monocitos y macrófagos*, al igual que todas las células sanguíneas, se forman en la médula ósea. En la circulación se les encuentra como monocitos, con un diámetro de 10-18  $\mu\text{m}$ , un núcleo no segmentado con cromatina laxa, y un citoplasma de granularidad tenue. Normalmente constituyen un 2-8% de los leucocitos sanguíneos. Estas células se distribuyen rápidamente por los tejidos, en donde se denominan **macrófagos**. El sistema mononuclear fagocítico (también llamado sistema retículo-endotelial) está compuesto por macrófagos que tapizan gran parte de la microvasculatura en distintos órganos. Los macrófagos son una población celular heterogénea, que puede adquirir características particulares según los tejidos en donde se encuentre. Su denominación varía también según la localización anatómica: microglía en el cerebro, células de Kupffer en el hígado, macrófagos alveolares en los pulmones, macrófagos peritoneales en la cavidad peritoneal, macrófagos esplénicos en el bazo, células mesangiales en los riñones, células de Langerhans en la piel, osteoclastos en los huesos, etc. Las funciones principales de los macrófagos incluyen la **fagocitosis, procesamiento y presentación de antígenos** a los linfocitos T.
- *Linfocitos T*, los linfocitos (tanto los T como los B) son los únicos leucocitos capaces de actuar de modo específico en respuesta a los antígenos, y por tanto constituyen el sistema inmune específico en todos los animales vertebrados. Un adulto promedio posee aproximadamente  $2 \times 10^{12}$  linfocitos en todo su organismo, lo cual representa cerca del 2% de su peso corporal. Normalmente, un 20-40% de los leucocitos sanguíneos son linfocitos, y de estos, alrededor del 70-80% corresponden a linfocitos T. Los linfocitos T se pueden considerar células centrales de nuestro sistema inmune, ya que de ellas depende, en gran medida, el reconocimiento específico de antígenos, la activación de las distintas ramas de la respuesta inmune, y sobretodo, su regulación. Estas células poseen receptores proteicos en su superficie, que les permiten reconocer específicamente a los antígenos, como se describirá adelante.

Durante su desarrollo, los precursores de los linfocitos T formados en la médula ósea, viajan al timo para completar allí un proceso de maduración y de selección. De ello se deriva su nombre de linfocitos "T" (timo). Este proceso de selección y diferenciación celular en el timo, culmina con la producción de distintas subpoblaciones de linfocitos T, que se especializan en funciones diferentes. Un grupo de células, al cual distinguimos por

la presencia de una proteína de membrana denominada CD4 (*cluster of differentiation 4* grupo de diferenciación), se conoce como la subpoblación de linfocitos **T cooperadores** (Th, del inglés *helper*). Este grupo de células Th se encarga de la activación y regulación de otras células, como se explicará adelante, a través de la secreción de una serie de moléculas de comunicación intercelular, denominadas colectivamente **citokinas**. Por otro lado, la subpoblación de los linfocitos **T citotóxicos** (Tc), reconocible por la presencia de otra proteína de superficie denominada CD8, tiene como función la destrucción o lisis de células que han sido alteradas o infectadas por patógenos intracelulares, por ejemplo los virus.

- *Linfocitos B*, alrededor del 15-20% de los linfocitos sanguíneos corresponden a esta población celular. Los linfocitos B se forman y maduran en la médula ósea, y durante este proceso adquieren la capacidad de expresar receptores en su superficie que les permiten el reconocimiento específico del antígeno. En el caso de los linfocitos B, estos receptores son los **anticuerpos** (inmunoglobulinas) anclados en su membrana celular. Cuando los linfocitos B se activan, por distintos estímulos, se diferencian gradualmente en **células plasmáticas**, cuya función es secretar anticuerpos a los fluidos del organismo. A pesar de la reconocida longevidad de los linfocitos (de meses o incluso años), las células plasmáticas son terminales, con una vida media de apenas unos días.
- *Células NK*, probablemente de origen linfocítico, estas células constituyen un 2-15% de los linfocitos sanguíneos. Su función es bastante similar a la de los linfocitos Tc, ya que son capaces de ejercer acción citotóxica sobre una variedad de células alteradas por mutaciones o infectadas por agentes intracelulares. Sin embargo, a diferencia de los linfocitos T y B, las células NK no poseen un receptor clonal para el reconocimiento específico de antígenos exógenos. Además, su número y actividad no son inducibles mediante la inmunización con un antígeno. Al contrario, las células NK se encuentran presentes en el organismo como un elemento innato, independientemente de la presencia de antígenos exógenos. De hecho, su nombre deriva de esta presencia natural o innata, ya que "NK" viene de las siglas en inglés *natural killer* (asesinas naturales).

### Granulocitos

- *Basófilos*, estas células son escasas en la sangre circulante (<1% de los leucocitos), pero abundantes en las mucosas y tejido conectivo, en donde se denominan **mastocitos**. Su citoplasma posee numerosos gránulos que se tiñen intensamente de azul con los colorantes de uso hematológico. Estos gránulos contienen grandes cantidades de glicosaminoglicanos sulfatados tales como la heparina, así como una serie de potentes mediadores de la inflamación, por ejemplo la histamina. Al liberarse el contenido de estos gránulos durante procesos inflamatorios y alérgicos, la histamina y otros mediadores vasoactivos causan un aumento en la permeabilidad microvascular, y también estimulan la contracción de músculo liso. De ahí la importancia de estas células en las alergias y otros fenómenos inflamatorios. En la superficie de los basófilos y mastocitos existen receptores proteicos para las inmunoglobulinas E (IgE), los cuales participan en los mecanismos de alergia o hipersensibilidad tipo I.
- *Eosinófilos*, estas células se encuentran normalmente en una proporción de 2-5% de los leucocitos sanguíneos, pero su número se eleva marcadamente ante ciertas infecciones parasitarias (especialmente por helmintos) o en condiciones de alergia (hipersensibilidad tipo I). Existe evidencia de su papel en la defensa contra parásitos, dado que contienen potentes sustancias capaces de dañarlos (ej. MBP, del inglés *major basic protein*, o proteína básica principal). Sin embargo, las mismas sustancias defensivas pueden promover la inflamación y el daño a nuestros propios tejidos, y hay también evidencia de que los eosinófilos participan en enfermedades alérgicas e inflamatorias. Interesantemente, los eosinófilos producen algunas enzimas que degradan o inactivan ciertos mediadores de la inflamación producidos por los mastocitos: la histaminasa (inactiva la histamina) y la arilsulfatasa (inactiva ciertos leucotrienos, antes denominados

"SRS-A", sustancia de reacción lenta de la anafilaxia). Esto hace pensar en un posible papel dual en la regulación de los fenómenos inflamatorios, aún poco comprendido.

- *Polimorfonucleares neutrófilos (PMN)*, los PMN (o simplemente neutrófilos) constituyen la amplia mayoría de los leucocitos circulantes en el humano (40-70%). Poseen un diámetro de 10-20  $\mu\text{m}$ , con un núcleo dividido en segmentos de morfología irregular, y un citoplasma granular que se tiñe tenuemente con los colorantes comúnmente utilizados en análisis sanguíneos (tinción de Giemsa o de Wright). Al igual que los macrófagos, los PMN poseen una gran capacidad fagocítica y microbicida, pero **no participan en el proceso de la presentación de antígenos** a los linfocitos T. Su vida media es de 2-3 días, liberándose desde la médula ósea a una tasa de aproximadamente 7 millones de células cada minuto. Durante los procesos inflamatorios agudos, los PMN sanguíneos son rápidamente marginados hacia el endotelio de las paredes de la microvasculatura, al cual se adhieren fuertemente, para finalmente atravesarlo (mediante **diapédesis**) y llegar a los tejidos lesionados o a los focos de infección, mediante el fenómeno de **quimiotaxis** (atracción por gradientes químicos de mediadores inflamatorios).

### Organos del Sistema Inmune

Los órganos que componen el sistema inmune se pueden agrupar en dos categorías, según sus características funcionales. Los órganos denominados **primarios o centrales**, son los responsables de la producción y la diferenciación de los linfocitos T y B. En ellos, los precursores de los linfocitos logran alcanzar su estado maduro e inmunológicamente competente para reconocer y responder ante los antígenos. Por otra parte, los órganos **secundarios o periféricos**, son aquellos sitios anatómicos que son colonizados por los linfocitos maduros (provenientes de los órganos primarios), en donde se inician y se llevan a cabo, en gran medida, las respuestas inmunes.

Los dos órganos primarios del sistema inmune son la médula ósea y el timo. Los órganos secundarios incluyen fundamentalmente el bazo, los ganglios linfáticos, los nódulos linfáticos y cúmulos linfoides de las mucosas, las placas de Peyer, y las amígdalas, entre otras estructuras.

#### *Los órganos primarios:*

##### *Médula ósea*

Este tejido esponjoso se encuentra en el interior de los huesos, y contiene las células precursoras de todos los tipos celulares sanguíneos. El proceso de formación de las células sanguíneas se denomina **hemopoyesis**. En la médula ocurre la proliferación y la diferenciación gradual de las células precursoras pluripotenciales en las distintas líneas especializadas: la serie mieloide, que incluye a todos los granulocitos (eosinófilos, basófilos y neutrófilos) y a los monocitos; la serie linfoide, que abarca todos los linfocitos; la serie eritroide, que genera los glóbulos rojos o eritrocitos; y la serie megacariocítica, que culmina con la formación de las plaquetas, importantes para la coagulación y en las respuestas inflamatorias.

Cuando los distintos tipos de leucocitos abandonan la médula ósea para salir a la circulación, ya han alcanzado su estado maduro, con una sola excepción: los linfocitos T.

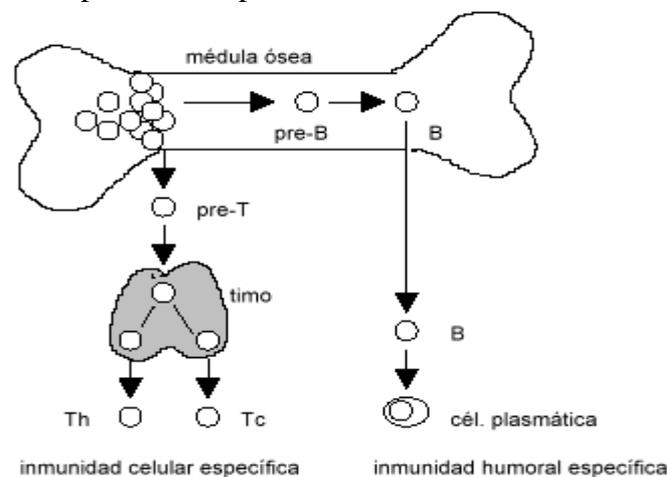
Estos tienen la particularidad de ser liberados como precursores inmaduros que migran hacia el timo, en donde completan su proceso de diferenciación celular. En las aves, se descubrió originalmente que los linfocitos B inmaduros salen de la médula ósea hacia un órgano linfoide localizado en su tracto digestivo, llamado *bursa de Fabricius*, para completar su maduración.

De hecho, el nombre de linfocitos "B" se originó de este descubrimiento. Debido a este fenómeno, durante muchos años se sospechó que en los mamíferos ocurriera una situación análoga. Sin embargo, se sabe ahora que los linfocitos B, en el humano y otros mamíferos, completan su maduración en la misma médula ósea, en microambientes especializados que se han denominado como "sitios equivalentes de la bursa". De allí salen posteriormente para colonizar a los órganos periféricos del sistema inmune.

### Timo

Este órgano primario es sin duda central para el sistema inmune, en especial durante las primeras etapas de la vida, dado que es el sitio anatómico en donde ocurre la maduración y diferenciación de los distintos tipos de linfocitos T. Los precursores de los linfocitos T, producidos por la médula ósea, ingresan a este órgano e inician su diferenciación en una estrecha interacción y comunicación con sus células, las cuales les proveen de una serie de sustancias indispensables para dichos procesos (factores tímicos). La estructura celular especializada del timo es crucial para la selección y "educación" de dichos precursores, en cuanto a establecer el principio de la distinción entre lo propio y lo no-propio, en un complejo proceso que aún se investiga intensamente. Una evidencia de la selección celular que se desarrolla dentro del timo, es el hecho de que menos de un 10% de los precursores que ingresan al órgano sobreviven y salen como linfocitos T maduros: el 90% restante o más de las células en desarrollo muere durante el proceso. Como se muestra en la Fig. 4, los linfocitos T se diferencian en dos grandes subpoblaciones principales, Th y Tc.

El timo es un órgano que juega un papel inmunológico primordial en las primeras etapas de la vida, y que gradualmente involuciona y degenera con la edad. Especialmente después de alcanzarse la pubertad, el tejido tímico funcional es reemplazado aceleradamente por tejido graso y tejido conectivo. La ausencia de formación del timo durante el desarrollo embrionario (como sucede en la enfermedad llamada aplasia tímica congénita, o síndrome de Di George) tiene consecuencias mortales para el individuo, que queda a merced de los agentes infecciosos. Sin embargo, la eliminación quirúrgica de este órgano en la vida adulta no parece traer ninguna consecuencia grave. Por qué ocurre la involución del timo, y cómo se reemplazan sus funciones en las etapas más avanzadas de su involución, son preguntas para las que aún no se tienen respuestas completas.



**Figura 4.** Diferenciación celular de los linfocitos T y B. Los precursores de ambas poblaciones linfocitarias se forman en la médula ósea, al igual que todas las células sanguíneas. Sin embargo, los precursores de T (inmaduros) emigran al timo, en donde se diferencian finalmente en dos subpoblaciones principales, linfocitos T cooperadores (Th) y T citotóxicos (Tc). Los linfocitos B maduran en regiones especializadas de la misma médula, y son liberados a la circulación como células maduras, que al ser estimuladas se diferencian finalmente a células plasmáticas. Los linfocitos T son los responsables de la inmunidad celular específica, mientras los B se encargan de la inmunidad humoral específica.

#### a) Mecanismo de acción

Cuando se detecta la presencia de un antígeno, un **macrófago** lo *fagocita* y lo transporta a los ganglios linfáticos. Allí presenta fragmentos del antígeno a los linfocitos T, que produce la formación de **linfocitos T citotóxicos**, que pueden destruir directamente las

células infectadas, y de *linfocitos T auxiliares*, que facilitan el desarrollo de los *linfocitos B*.

Los *linfocitos T citotóxicos* presentan en su superficie unas moléculas receptoras semejantes a los anticuerpos, mediante las cuales se unen específicamente a los antígenos de la membrana de las células. El linfocito inyecta sus enzimas en el interior de la célula y provoca su degradación. Este tipo de linfocitos es el responsable del *rechazo* en los *transplantes de tejidos*. Los *linfocitos B* se activan ante la presencia del antígeno y se encargan de elaborar un anticuerpo específico. Sin embargo, no empiezan a producir este anticuerpo hasta que no reciben la "señal" de los *linfocitos T auxiliares*. Finalmente, superada la infección, otro tipo de *linfocitos T supresores* se encargan de detener las reacciones inmunitarias.

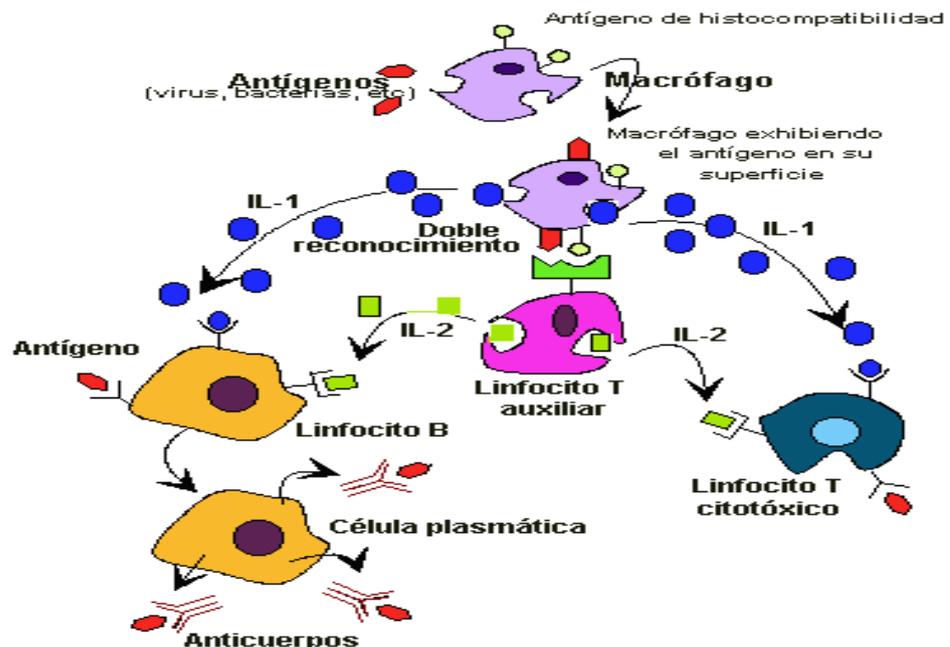
FORMACIÓN	MADURACIÓN	ALMACENAMIENTO	DISTRIBUCIÓN
Órganos primarios		Órganos secundarios	
Medula ósea	M. ósea: <b>linfocitos B</b>	Órganos linfáticos, bazo, amígdalas, apéndice, placas de Peyer	Circulatorio
Timo	Timo: <b>linfocitos T</b>		Linfático

**Cuadro 2.** Órganos primarios y secundarios, y su respectiva formación, maduración, almacenamiento y distribución.

**b) Comunicación entre las células del sistema**

Ante la presencia del antígeno, los linfocitos T auxiliares responden segregando una serie de mediadores, las **interleucinas o interleuquinas** que activan otros glóbulos blancos (macrófagos y linfocitos).

Las mejor conocidas son las **interleucinas 1 y 2** (IL-1, IL-2 en el esquema). La *interleucina 1* actúa como mediador soluble en el proceso de inflamación y como factor de crecimiento y diferenciación de las células B. La *interleucina 2* es el factor de crecimiento y diferenciación de las células T.



**Figura 5.** Comunicación celular inmune ante la presencia de un antígeno.

### **Los órganos secundarios**

Como se describió, estos órganos incluyen el bazo, los ganglios linfáticos, los nódulos y acúmulos submucosos, las amígdalas, las placas de Peyer, el apéndice, entre otras estructuras anatómicas. Todos estos sitios son colonizados por linfocitos maduros y funcionales (immunocompetentes), y se ubican estratégicamente en el organismo para defender los posibles sitios de entrada de agentes infecciosos, tales como las superficies mucosas (respiratoria, oral, intestinal, genitourinaria, conjuntival), así como las vías de circulación sanguínea y linfática. Todos estos órganos son sitios importantes de captación de antígenos, microorganismos, etc. En ellos, los linfocitos T y B, en asociación con otras células accesorias del sistema inmune, se activan, proliferan, y generan las distintas armas de la respuesta específica, tales como los anticuerpos y los linfocitos T citotóxicos.

#### **Bazo**

El bazo es un órgano secundario del sistema inmune, en donde se capturan eficientemente los antígenos que han alcanzado el torrente sanguíneo. La compleja red de pequeños vasos capilares del bazo (sinusoides esplénicos) actúa a modo de un filtro, en el cual las células fagocíticas atrapan a las sustancias extrañas, para iniciar la respuesta inmune específica en las áreas ricas en linfocitos que rodean a las arteriolas, denominadas "pulpa blanca" del bazo. En estas zonas se encuentran aglomeraciones de linfocitos T y B, junto con células del grupo de los macrófagos, en una intensa actividad proliferativa. Estas aglomeraciones, denominadas centros germinales, poseen una organización característica, en la cual la porción central es rica en linfocitos T, mientras la periferia posee principalmente linfocitos B, que se diferencian gradualmente en células plasmáticas, liberando grandes cantidades de anticuerpos a la circulación.

#### **Ganglios linfáticos**

Los ganglios linfáticos constituyen un sistema de filtración distribuido a lo largo del conjunto de pequeños vasos que recogen la linfa desde los tejidos, llevándola de nuevo hasta la circulación sanguínea. Para realizar esto, la linfa debe desplazarse por los vasos linfáticos a través de un conjunto de ganglios, dispuestos en series o cadenas, colocados en diversas regiones del organismo. Los ganglios son estructuras encapsuladas pequeñas, de apenas unos cuantos milímetros de grosor, que poseen entradas para los vasos linfáticos aferentes que drenan un determinado tejido, y una o más salidas para los vasos linfáticos eferentes, por los cuales la linfa sale y continúa su recorrido, hasta desembocar finalmente en la circulación sanguínea, a través del conducto torácico (Fig. 6).

Cuando ocurre una fuerte estimulación de linfocitos en los ganglios que drenan una determinada región tisular, por ejemplo en respuesta a una infección localizada u otro tipo de lesión, los ganglios se inflaman y aumentan de volumen, pudiendo palparse mediante un examen físico.

#### **Tráfico linfocítico**

Los linfocitos recirculan constantemente entre el sistema sanguíneo y el sistema linfático, lo cual aumenta su probabilidad de encontrar agentes extraños al organismo. En los ganglios linfáticos, los linfocitos pasan de la circulación sanguínea a la linfática, atravesando el endotelio especializado de las vénulas. Al ser vertidos en el sistema de vasos linfáticos, los linfocitos vuelven a la circulación sanguínea a través del conducto torácico, el cual desemboca en la vena subclavia izquierda (Fig. 5).

El sistema linfático se origina de pequeñísimos vasos ciegos que nacen en los tejidos, y que se agrupan

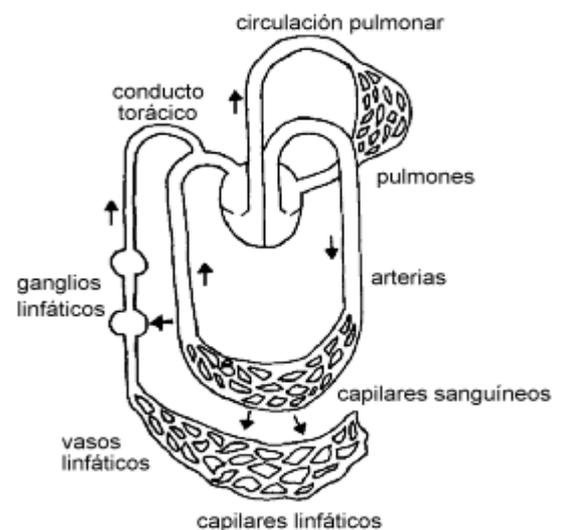


Figura 6. Rutas de recirculación de los linfocitos entre los sistemas sanguíneo y linfático

gradualmente en vasos de mayor calibre, que llevan a la linfa y a los linfocitos a través de los ganglios, para desembocar finalmente en la circulación sanguínea. El mayor vaso linfático del organismo, el conducto torácico, posee un diámetro de apenas unos milímetros. Dado que no existe un órgano de bombeo (como el corazón) en el sistema linfático, el movimiento de la linfa ocurre gracias a conjuntos de válvulas distribuidas a lo largo de los vasos, que actúan unidireccionalmente cuando estos son presionados por el movimiento muscular, la respiración, etc. Por ejemplo, la linfa viaja más lentamente al dormir o descansar, y más rápidamente durante la actividad física, dadas las diferencias de movimiento muscular en dichas condiciones.

### MECANISMOS INMUNOPATOLÓGICOS

Cuando las barreras primarias del organismo son superadas, el sistema inmune debe iniciar su acción. Para esto, han surgido durante la evolución dos grupos generales de mecanismos (Fig. 7):

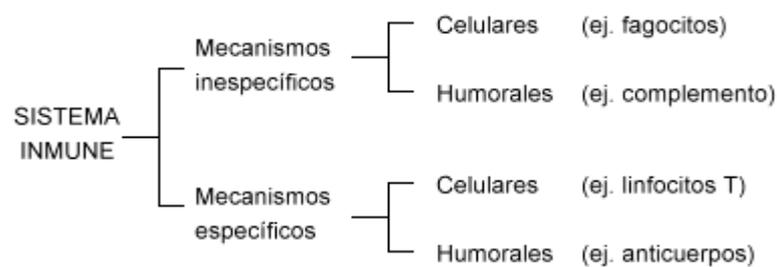


Fig. 7: Clasificación de tipos de mecanismos inmunes y algunos ejemplos.

#### I. Mecanismos Inespecíficos.

**Los mecanismos inespecíficos**, son aquellos que actúan indiscriminadamente contra cualquier material foráneo, sin hacer ninguna distinción en cuanto al tipo de microbio o de sustancia invasora. Estos mecanismos son **innatos**, es decir, están presentes desde el nacimiento.

El sistema inmune cuenta con una serie de mecanismos generales de defensa, que no hacen distinción entre el tipo de agente extraño que invade al organismo, por lo que se denominan inespecíficos. Estos mecanismos innatos constituyen una importante primera línea de defensa, al romperse las barreras del organismo, ya que actúan en forma muy rápida, a diferencia de los mecanismos específicos.

##### 1. Inflamación

La inflamación se define como una respuesta al daño tisular causado por un determinado agente, sea físico, químico o biológico.

La inflamación es una reacción compleja, que involucra numerosos sistemas biológicos. Así, la inflamación puede definirse como una reacción del tejido conjuntivo vascular, generada por todos los agentes etiológicos conocidos, mediada principalmente por agentes químicos, que cursa clínicamente con manifestaciones locales y un mayor o menor número de manifestaciones sistémicas, en cuya génesis intervienen sistemas amplificadores y redundantes, metida a su vez a un importante control tanto local como general y modificada por factores individuales.

#### TOPOGRAFIA

La respuesta inflamatoria es una reacción del tejido conjuntivo vascular, no de los epitelios o parénquimas. El repertorio de respuestas de los epitelios y de las células de los diferentes parénquimas a la agresión es muy limitado, siendo las dos formas principales la degeneración y la hiperplasia (neoplásica o benigna).

#### CAUSAS

La inflamación puede producirse en respuesta a todos los agentes etiológicos conocidos. Los agentes desencadenantes clásicos de respuestas inflamatorias son los exógenos (microorganismos, estímulos físicos o sustancias químicas) y las reacciones

inmunológicas alteradas (reacciones de hipersensibilidad y autoinmunidad); otros mecanismos de lesión como la isquemia (p. ej., reacción inflamatoria tras un infarto visceral) o la neoplasia (p. ej., componente linfocitario en neoplasias de mama o nasofaringe) también pueden generar respuestas inflamatorias.

### **CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS**

La inflamación es una reacción estereotipada desde el punto de vista morfológico. Aunque algunas reacciones inflamatorias crónicas pueden cursar inicialmente con una infiltración por células mononucleares, por lo común la respuesta inflamatoria se desarrolla en tres fases consecutivas.

#### **Respuesta vascular**

En los momentos inmediatos a la acción de un agente lesional, e independientemente de su naturaleza, se produce una respuesta vasoconstrictora de breve duración. A continuación sobreviene una dilatación arteriolar, con apertura de los esfínteres precapilares, lo que origina dos fenómenos simultáneos: un incremento de flujo en los capilares previamente funcionales y la apertura de lechos capilares que se encontraban cerrados antes del inicio del proceso inflamatorio.

El efecto común de ambos fenómenos es el desarrollo progresivo de hiperemia, a la que se asocia un aumento de la permeabilidad de los capilares y de las vénulas. Como consecuencia del escape de líquido rico en proteínas aumenta la viscosidad de la sangre, lo que ocasiona un retraso de su flujo.

La suma de los fenómenos mencionados —incremento del aporte sanguíneo y disminución de la evacuación— produce un aumento de la presión hidrostática, lo que también contribuye a la exudación de líquido al espacio extravascular. Por lo tanto se desarrollan tres fenómenos:

1. Hiperemia.
2. Exudación proteica (como consecuencia de la alteración de la permeabilidad y el aumento de la presión hidrostática).
3. Alteración de la relación espacial de las células sanguíneas ya que, al enlentecerse el flujo sanguíneo, los eritrocitos adoptan una posición central en el vaso, mientras que los leucocitos se disponen en la periferia.

Los fenómenos básicos de la fase vascular inicial se esquematizan en la siguiente figura 8.

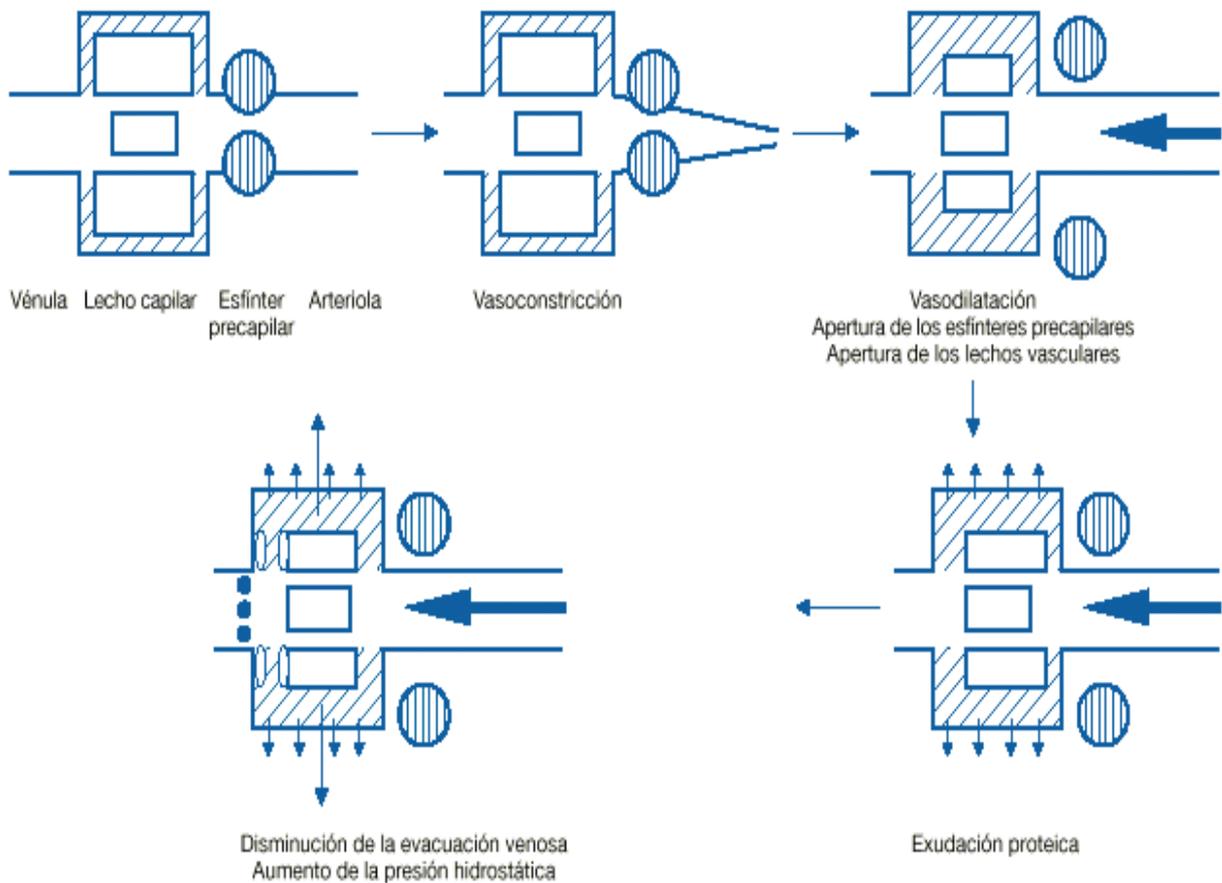


Figura 8. Fase vascular de la inflamación

### Respuesta leucocitaria inicial o precoz

Los leucocitos (principalmente los PMN neutrófilos y los monocitos), confinados a la periferia del vaso por los fenómenos vasculares, se adhieren rápidamente a las superficies endoteliales. En una segunda fase (migración o transmigración), estas células atraviesan las uniones intercelulares endoteliales, sobrepasando la membrana basal por un proceso activo. Una vez en el tejido, los leucocitos PMN y los macrófagos se dirigen hacia el lugar donde se ha producido la lesión, a favor de un gradiente de concentración de sustancias con capacidad para inducir la migración (atractantes).

Este proceso se denomina quimiotaxis y su base es la interacción de atrayentes específicos con receptores celulares. Una vez en el foco inflamatorio, estas células se adhieren a los agentes patógenos y reconocen tanto a algunos elementos de éstos (p. ej., monosacáridos manosa de la pared bacteriana) como a determinadas proteínas del individuo lesionado (receptor Fc de las inmunoglobulinas, fracciones del sistema de complemento) que actúan como «detectores» de la inflamación, haciendo más apto al agente causal para ser reconocido. Este último proceso se denomina *opsonización* y, en general, requiere un contacto previo del agente inflamatorio con el individuo, ya que precisa una reacción inmunológica frente al agente que genere moléculas detectoras. Además de estos mecanismos «específicos» o del receptor, los leucocitos pueden ingerir los agentes causales de forma inespecífica. Esta fase, es decir la ingestión de los agentes causales en el foco inflamatorio, se denomina *fagocitosis*. Una vez fagocitado el agente lesivo por los leucocitos, se producen el vertido de enzimas lisosómicas —sistema independiente del oxígeno— y la activación del complejo enzimático generador de radicales de oxígeno —sistema dependiente del oxígeno— en el seno de la vacuola de fagocitosis, lo que produce, en la mayoría de los casos, la destrucción del agente causal de la inflamación. En la figura 9, se señalan los elementos básicos de la fase leucocitaria precoz.

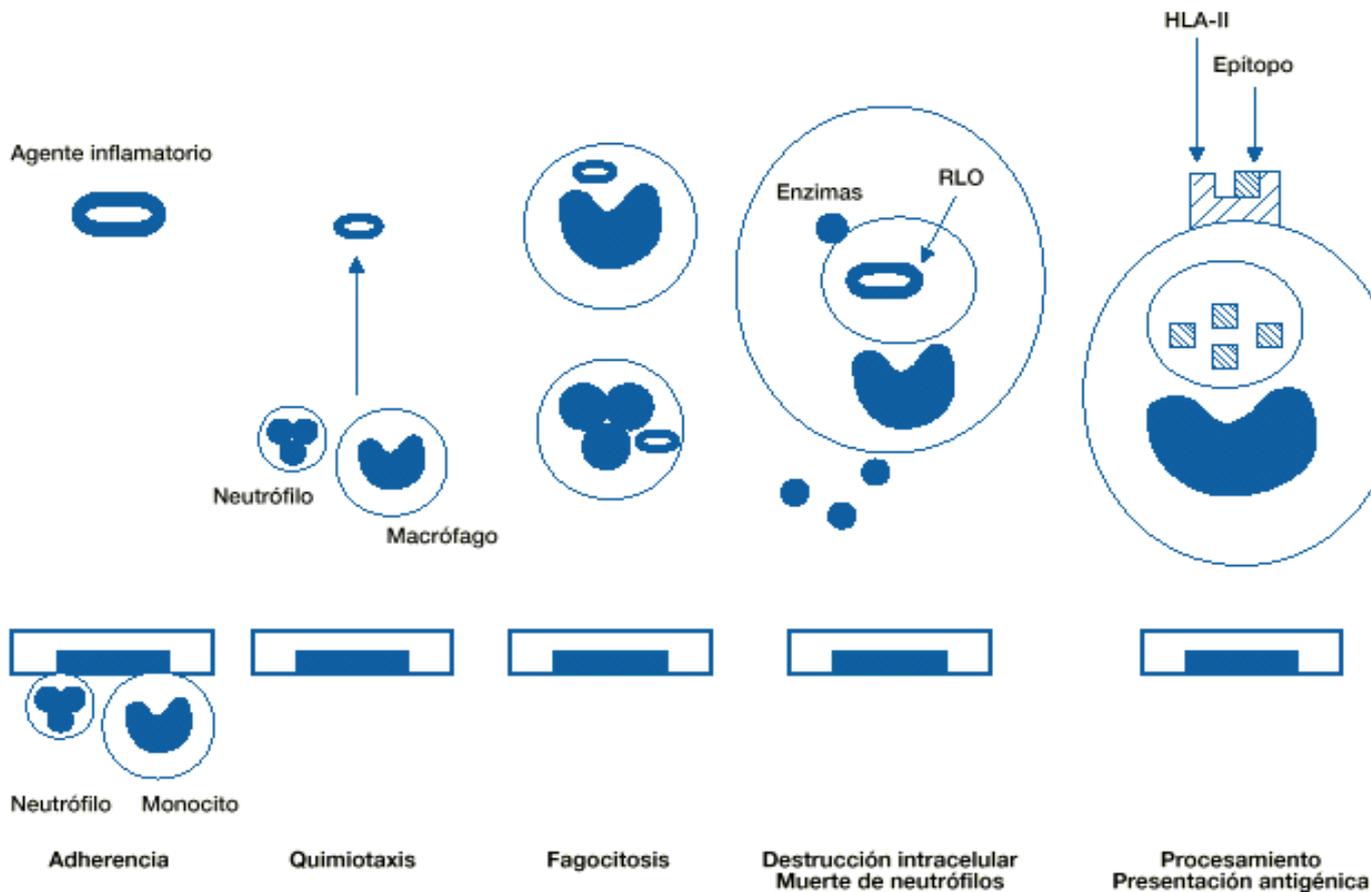


Figura 9. Fase leucocitaria precoz.

### Respuesta leucocitaria tardía

Los leucocitos PMN neutrófilos sucumben en el foco inflamatorio, liberando sus componentes al medio extracelular.

Muchos de estos productos poseen capacidad para lesionar el propio organismo, circunstancia que amplifica la respuesta inflamatoria. En términos mercantiles sería el precio que se ha de pagar para destruir al agente causal. Los macrófagos, sin embargo, no son destruidos y amplifican el proceso inflamatorio gracias a su participación en la respuesta inmunológica. Así, tras la fragmentación del agente causal («antígeno»), generan epítopos que, una vez situados fuera de la membrana, se ponen en contacto con los antígenos de histocompatibilidad de clase II. En términos inmunológicos, a estos procesos se los denomina procesamiento y presentación antigénica. El reconocimiento por los receptores para el antígeno de las células T de estos epítopos, unido a la producción de citocinas por los macrófagos, pone en marcha la respuesta inmunológica, una de cuyas finalidades es la producción de inmunoglobulinas específicas y células activadas que, por sí mismas o por favorecer la acción de los macrófagos (opsonización), ocasionan la destrucción total del agente causal. Estos fenómenos producen, en el supuesto más favorable, la eliminación del agente productor de la inflamación.

Características de los diferentes mediadores y de las moléculas de membrana.

### Mediadores químicos

Una característica de interés, común a todos los mediadores químicos de la inflamación, es su presencia en el individuo sano como formas precursoras, bien en el plasma como proenzimas, bien «empaquetadas» en el interior de las células (lisosomas o formas citoplasmáticas). Los principales mediadores de la inflamación pueden clasificarse en varios grupos cuyas características se señalan a continuación.

#### 1. Aminas vasoactivas

Las principales aminas vasoactivas liberadas durante la inflamación son la histamina y la serotonina procedentes de los mastocitos (células cebadas) y de las plaquetas. Dichas sustancias son liberadas por diversos estímulos [traumatismos, calor, anafilotoxinas (C5a, C3a), enzimas lisosómicas, reacciones de hipersensibilidad]. Estas aminas vasoactivas podrían ser las responsables de las reacciones vasodilatadoras iniciales de la inflamación por actuación sobre los receptores celulares específicos.

**a) Histamina.** La histamina deriva de la descarboxilación del aminoácido histidina por medio de una enzima dependiente del piridoxal (histidina descarboxilasa). La síntesis de esta amina vasoactiva se produce fundamentalmente en dos tipos de células, los basófilos y las células cebadas, aunque otros tipos celulares (células adherentes del peritoneo y linfocitos T) también pueden sintetizarla. En los basófilos y en las células cebadas, la histamina sintetizada se almacena en los gránulos citoplasmáticos unida a proteoglicanos (heparina en las células cebadas, condroitinsulfato en los basófilos). Por acción de los diferentes estímulos señalados se produce su liberación al medio extracelular. Teniendo en cuenta que las células cebadas se localizan en áreas perivasculares, perineurales y perilinfáticas, es evidente que las máximas concentraciones locales de histamina se encontrarán en estas regiones.

La histamina ejerce su acción a través de la interacción con tres tipos de receptores celulares específicos: H1, H2 y H3. Los dos primeros receptores han sido bien caracterizados en numerosos tejidos (células inflamatorias e inmunitarias, mucosa gástrica, músculo liso, endotelio, etc.). La interacción de la histamina con los receptores H1 determina la movilización del calcio citosólico a través de la vía de los fosfoinosítoles, mientras que los efectos producidos a través del receptor H2 están mediados principalmente por un aumento de cAMP. Las acciones de la histamina sobre las diferentes células y tejidos son complejas, ya que en muchos sistemas que poseen tanto receptores H1 como H2, sus efectos son opuestos (en general los efectos a través de los receptores H1 son estimulantes, mientras que los mediados por los receptores H2 son inhibidores). En la respuesta inflamatoria, la histamina posee acciones relevantes en todas las fases descritas previamente. Así, en la *fase inicial* de la inflamación ejerce una acción vasodilatadora directa, mediada por ambos tipos de receptores, que incrementa la permeabilidad endotelial debido a la contracción de las células endoteliales (a través de los receptores H1), estimula la liberación de acetilcolina por las terminaciones nerviosas, incrementa la respuesta a agentes adrenérgicos y estimula la liberación de sustancia P. En la *fase leucocitaria precoz* la histamina actúa de forma autocrina sobre las células cebadas y los basófilos ejerciendo diferentes efectos según su concentración: a bajas concentraciones inhibe el reclutamiento de basófilos y disminuye la liberación de la histamina endógena, mientras que a concentraciones elevadas ejerce un efecto estimulante de la liberación de histamina. En lo que respecta a la acción sobre los eosinófilos los efectos son contrapuestos: a bajas concentraciones ejerce una acción estimulante, mientras que a dosis elevadas inhibe la quimiotaxis de estas células.

Los efectos de la histamina sobre los neutrófilos se ejercen principalmente a través de los receptores H2 y son de tipo inhibitorio. Finalmente, sus acciones sobre las células del sistema mononuclear fagocítico dependen críticamente del tipo de receptor sobre el que actúen. Así, la acción a través del receptor H1 produce efectos proinflamatorios, mientras que a través del receptor H2 sus efectos son inhibidores.

**b) Serotonina.** La serotonina (5-hidroxitriptamina) es un autacoide sintetizado en el organismo a partir del aminoácido triptófano. La mayor parte se sintetiza en las células enterocromafines del tubo digestivo y en las neuronas, desde donde es liberada al plasma. Una parte de la serotonina plasmática es captada por las células

endoteliales hepáticas y desaminada y el resto se acumula en las plaquetas, en las que se almacena en los gránulos densos. La serotonina ejerce sus acciones por interacción con receptores específicos de los cuales se han señalado cuatro tipos principales (5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 y 5-HT4) y diversos subtipos.

Los sistemas de segundos mensajeros inducidos por la interacción entre la serotonina y sus receptores, así como la diferente localización de éstos, explican la participación de este autacoide en múltiples procesos fisiológicos (ritmos sueño-vigilia, regulación hormonal, termorregulación, presión arterial). En este apartado sólo se señalarán las acciones de la serotonina que tienen una relación directa con la inflamación. El principal mecanismo que desencadena la liberación de serotonina en el foco inflamatorio es la agregación plaquetaria.

La propia serotonina es una sustancia que incrementa este proceso. En el foco inflamatorio, la serotonina liberada puede ejercer sus efectos a través de la interacción con dos tipos de receptores locales: 5-HT1, localizados en las células endoteliales, y 5-HT2 situados en el músculo liso. La interacción con los receptores 5-HT1 endoteliales origina la producción de óxido nítrico, de prostaciclina y de otras sustancias vasodilatadoras. Por el contrario, la interacción con las células musculares lisas de los vasos produce vasoconstricción. El efecto neto de la serotonina dependerá, por lo tanto, del estado del endotelio. Así, si existe integridad endotelial, predominará el efecto vasodilatador, mientras que en presencia de un endotelio alterado la acción predominante será vasoconstrictora.

## 2. *Proteasas plasmáticas*

Varios sistemas de proteasas plasmáticas intervienen en la inflamación: sistema de las cininas, sistemas plasmáticos de la coagulación y de la fibrinólisis y sistema del complemento.

**Sistema de las cininas** posee dos tipos de componentes:

- ***Sistema plasmático***, constituido por *cininógeno de alto peso molecular* y la *precalicreína*, dos precursores que circulan unidos. Se pone en marcha por la acción del factor XII de la coagulación activado (XIIa) sobre la precalicreína, a la que transforma en calicreína. Esta enzima actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular convirtiéndolo en bradicinina, una de las sustancias activas del sistema.
- ***Sistema tisular***, formado por *cininógeno de bajo peso molecular* y *procalicreína*, se activa por la acción de diversas sustancias (calicreína plasmática, enzimas tisulares, plasmina) sobre la procalicreína generando calicreína tisular. Ésta actúa sobre el cininógeno de bajo peso molecular y origina la síntesis de lisilbradicinina (también llamada kalidina) (fig. 10).

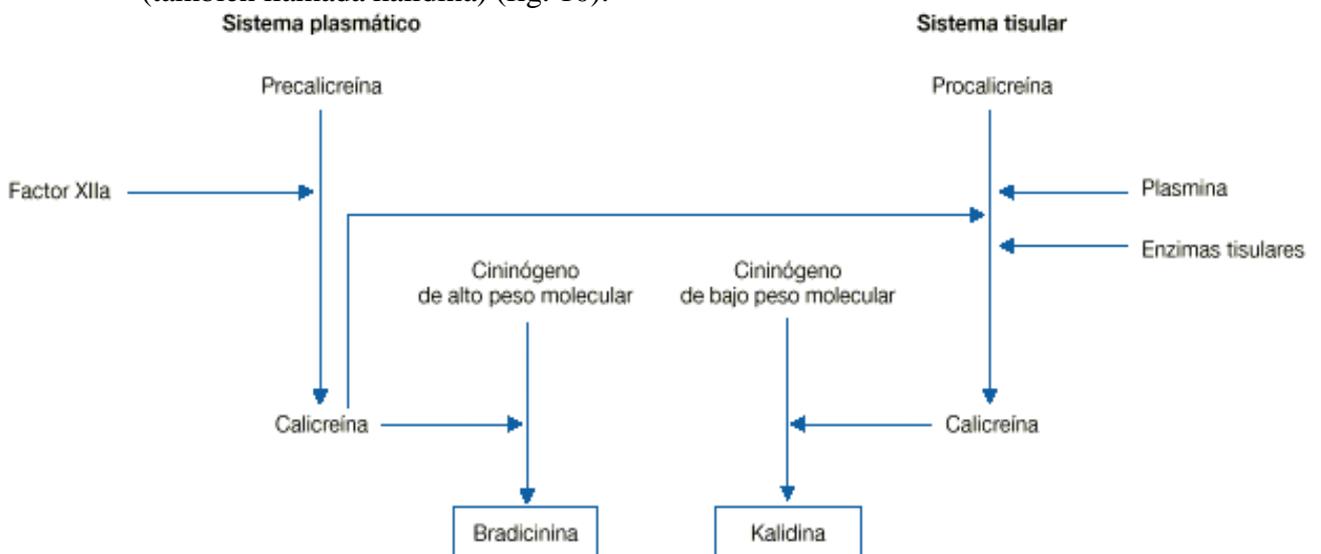


Figura 10. Sistema de las cininas

La bradicinina (un nonapéptido) y la kalidina (lisilbradicinina) son transformadas por la cininasa I generando metabolitos sin arginina (des-Arg 9 -bradicinina y des-Arg 10 -kalidina), que poseen actividad biológica.

Las cininas actúan sobre receptores específicos, de los cuales los mejor caracterizados son los denominados  $\beta 1$  y  $\beta 2$ , aunque existen pruebas indirectas de la existencia, al menos en el pulmón, de un tercer tipo de receptores. La mayoría de los efectos de las cininas se producen por la interacción con los receptores tipo  $\beta 2$ . Estos efectos son similares a los producidos por las aminas vasoactivas e incluyen vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, irritación neural responsable del dolor y contracción del músculo liso extravascular.

**Sistema plasmático de la coagulación**, es activado por la lesión debido a la unión del factor XII con el colágeno subendotelial y con las membranas basales.

El factor XIIa incrementa los fenómenos inflamatorios a expensas de una activación del sistema cininérgico y a la transformación del plasminógeno en plasmina, sustancia que activa por vía enzimática el sistema del complemento.

**Sistema del complemento**, consta de un conjunto de proteínas plasmáticas, presentes en el plasma de forma inactiva, que son activadas por estímulos específicos (inmunocomplejos) o por estímulos inespecíficos (endotoxinas, productos bacterianos, etc.). De cualquier forma, este proceso implica la activación del factor C3 con rotura de la molécula en dos fragmentos: C3b (fragmento grande), que permanece unido al agente que generó su activación, y C3a (fragmento pequeño) que se libera al plasma. Un gran número de células (sobre todo células fagocíticas) poseen receptores para C3b o productos de degradación de esta molécula (C3bi o C3d), por lo que este factor actúa como opsonina, es decir, favorece la fagocitosis de los agentes inflamatorios. Por otro lado, el C3b continúa la activación del sistema del complemento (vía común) lo que produce la liberación de fragmentos colaterales de otros factores (en particular C5a) y, en último extremo, la formación de un producto final C5-C9 (complejo de ataque) capaz de lisar la bacteria o célula extraña que inició la respuesta inflamatoria. Los fragmentos pequeños (C3a y C5a) ejercen dos acciones de gran interés. Por un lado poseen capacidad anafilotáxica (es decir, la capacidad para la desgranulación de los mastocitos) con lo que se liberan aminas vasoactivas y, por otro, aumentan la adhesividad de los neutrófilos y las células del sistema mononuclear fagocítico (monocitos y macrófagos) al endotelio, actuando además como quimioattractantes para esas células. En la figura 11, se señalan los aspectos básicos del sistema del complemento implicados en la inflamación.

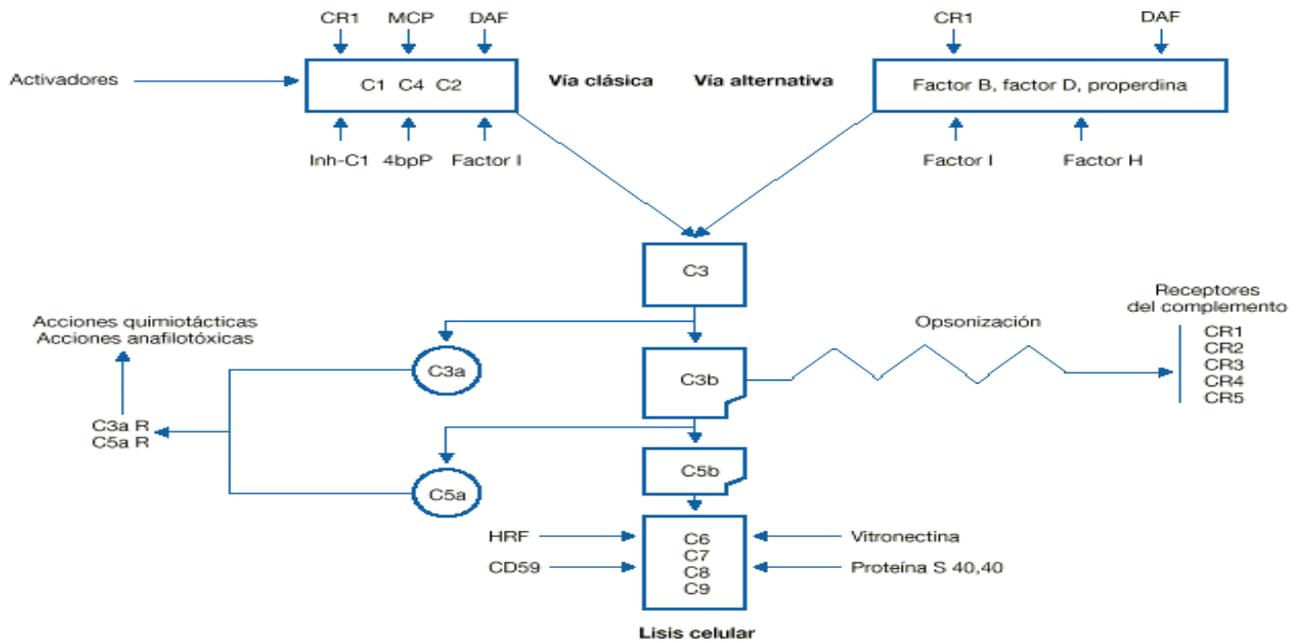


Figura 11. Participación del complemento en la inflamación.

### 3. Lípidos bioactivos

La unión de los receptores (quimiotácticos o involucrados en la fagocitosis) a sus ligandos y las proteasas liberadas en el foco inflamatorio son, entre otros, estímulos capaces de provocar que el ácido araquidónico, anclado en la membrana plasmática de todas las células, se libere al citoplasma.

La actuación de dos sistemas enzimáticos (vía de la cicloxigenasa y vía de la lipooxigenasa) sobre el ácido araquidónico origina la liberación de una serie de metabolitos denominados, de forma conjunta, eicosanoides. Los eicosanoides más importantes en la respuesta inflamatoria son:

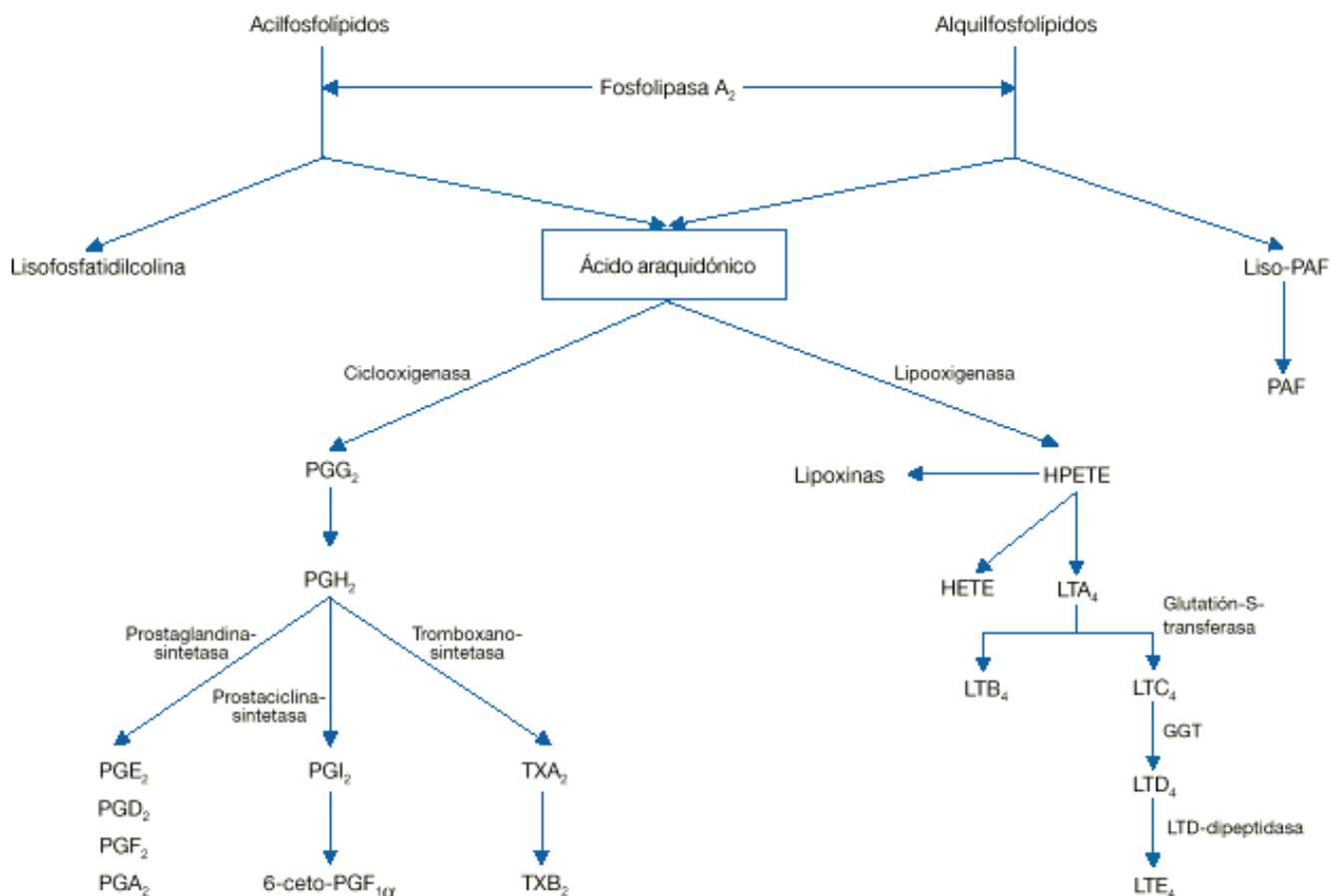
1. Prostaglandinas clásicas (PGE<sub>2</sub> PGD<sub>2</sub>), capaces de provocar vasodilatación sostenida y dolor por irritación neural.
2. Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), que actúa como un potente vasodilatador e indirectamente incrementa la permeabilidad vascular.
3. Leucotrienos, entre ellos, el leucotrieno B<sub>4</sub> es un potente quimioattractante, mientras que los leucotrienos C<sub>4</sub> y D<sub>4</sub> —denominados de forma conjunta sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A)— incrementan intensamente la permeabilidad vascular y provocan la constricción del músculo liso extravascular (p. ej., músculo bronquial).
4. El otro biolípido importante en la respuesta inflamatoria es el factor activador de las plaquetas (PAF). Realmente, más que una molécula aislada, el PAF es un conjunto de, al menos, 16 especies moleculares, que comparten un mismo esquema estructural (1-alkil-2-acetil-glicero-2-fosfolina).

Esta molécula se genera tras la activación celular por dos vías diferentes: la biosíntesis *de novo* a partir de acetil-CoA y dihidroxiacetona-fosfato y la vía de remodelación, a través de un precursor anclado en la membrana plasmática, común a la síntesis de eicosanoides. En la respuesta inflamatoria, el PAF puede ser sintetizado y liberado por todos los tipos de leucocitos PMN y por las células del sistema mononuclear fagocítico. En general, se considera que los linfocitos no poseen capacidad de producir este biolípido.

Aunque debido a su naturaleza lipídica el PAF interacciona inespecíficamente con las membranas plasmáticas de las células diana, los principales efectos de esta sustancia están mediados por la unión a receptores específicos.

El PAF interviene de forma decisiva en múltiples procesos biológicos esenciales, como la reproducción, la trombosis, la inflamación o la respuesta inmunológica. Por lo que respecta a sus acciones en la inflamación y en la respuesta inmunológica, este biolípido ejerce diversos efectos directos sobre las células inflamatorias y, por otro lado, al estimular la liberación de hormonas (prolactina y hormona del crecimiento) o neuropéptidos (sustancia P) regula de forma indirecta las respuestas inflamatoria e inmunológica.

Entre los efectos generales que ejerce el PAF sobre las células inflamatorias deben señalarse el incremento de la quimiotaxis, el aumento en la generación de los radicales libres, la modulación de la síntesis de eicosanoides y la liberación del contenido de los gránulos así como la secreción de citocinas proinflamatorias. Por otra parte, induce la retracción de las células endoteliales incrementando la permeabilidad vascular. En cuanto a las acciones sobre las células T, este biolípido incrementa la proliferación de linfocitos T colaboradores (*helper*) y disminuye la actividad citotóxica. En lo que atañe a las acciones sobre los linfocitos B, ejerce un estímulo proliferativo a bajas concentraciones, pero es inhibitor a elevadas concentraciones.



**Figura 12.** Lípidos bioactivos. HPETE, ácido hidroxiperoxicotetraenoico; HETE, ácido hidroxieicotetraenoico; LT, leucotrieno; PG, prostaglandina, y TX, tromboxano.

#### 4. Enzimas lisosómicas

La fagocitosis macrófaga y la destrucción de los neutrófilos PMN en el foco inflamatorio generan la liberación de gran número de *enzimas lisosómicas*. Estas sustancias poseen una importante capacidad destructiva del tejido conjuntivo (elastasa, colagenasa, catepsina) así como la propiedad de activar otros sistemas (paso de precalicreína a calicreína, activación enzimática del complemento).

#### *Citocinas o citoquinas*

Son sustancias activas con capacidad efectora, reguladora o de crecimiento sobre otros tipos celulares producido por las células de la respuesta inmunológica son capaces de producir y segregar. Inicialmente se denominó monocinas (producidas por los monocitos) y linfocinas (producidas por los linfocitos), definiendo a las que actúan sobre las células hemopoyéticas como factores estimulantes de colonias (CSF). Estudios ulteriores demostraron que la síntesis de estas moléculas puede ser realizada por células no relacionadas clásicamente con la inmunidad (endotelio, células del tejido conjuntivo, etc.) y que sus efectos biológicos se ejercen, además de sobre los leucocitos, sobre otros tipos celulares (hepatocitos, células del sistema endocrino, etc.). Por ello, el término más adecuado (y, por otro lado, altamente inespecífico) para este grupo de moléculas es el de **citocinas**, incluyendo en este grupo las clásicas interleucinas, los interferones, los factores de necrosis tumoral y los factores estimulantes de colonias.

En los primeros estudios, realizados sobre cultivos celulares, se encontraron «actividades» demostrables por ensayos biológicos (bioanálisis). Así, se definieron los *pirógenos* (sustancias capaces de producir fiebre), los *interferones* (productos inhibidores de la replicación vírica) o los factores activadores. En una segunda fase, con el empleo de antisueros frente a proteínas parcialmente purificadas, permitió la identificación de una nueva denominación genérica: *interleucinas* (ya que la mayor parte eran sintetizadas por leucocitos y actuaban sobre otros leucocitos).

Las principales citocinas se clasifican, de forma arbitraria, en cuatro grupos (Figura 13). En este capítulo se describirán las características comunes a todas las citocinas y las de las citocinas inflamatorias.

#### Inflamatorias

- IL-1
- TNF- $\alpha$
- IL-6
- IL-8 y otras intercrinas
- IL-12

#### Hemopoyéticas

- IL-3
- Factor estimulante de colonias granulocíticas-macrofágicas
- Factor estimulante de colonias macrofágicas
- Factor estimulante de colonias granulocíticas
- IL-7
- IL-9
- IL-11

#### Producidas por linfocitos T colaboradores (*helper*)

- IL-13

#### Producidas por linfocitos T colaboradores tipo 1

- IL-2
- TNF- $\beta$
- Linfocitoxina

#### Producidas por linfocitos T colaboradores tipo 2

- IL-4
- IL-5
- IL-10

Figura 13. Clasificación de las citocinas

### Características comunes

Aunque las citocinas poseen actividades funcionales muy diferentes, es posible extraer una serie de características comunes:

1. Desde el punto de vista químico son proteínas o glucoproteínas de tamaño pequeño (grupo de la IL-8) o medio. La actividad biológica reside en el componente proteico, aunque sus propiedades farmacocinéticas dependen del grado y del tipo de glucosilación (p. ej., eritropoyetina). En general no poseen homología estructural entre sus secuencias de aminoácidos (con la excepción de la IL-6 y el factor estimulante de colonias granulocíticas [G-CSF]), aunque la gran mayoría presenta una estructura en  $\alpha$ -hélice. Estructuralmente la mayor parte de las citocinas son polipéptidos monoméricos, si bien algunas aparecen como dímeros (p. ej., el factor de crecimiento transformante beta [TGF- $\beta$ ] es un homodímero o la IL-12 un heterodímero) o trímeros (TNF- $\alpha$ ).
2. Desde el punto de vista genético, los genes que codifican las citocinas poseen dos patrones estructurales característicos: 4 exones y 3 intrones (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, factor estimulante de colonias granulocíticas-monocíticas [GM-CSF] e interferón gamma [IFN- $\gamma$ ]) o 5 exones y 4 intrones (IL-3, IL-6, IL-9 y G-CSF). La localización de los genes codificadores es diversa aunque existen tres zonas de especial interés: el brazo largo del cromosoma 5, en el que se localizan los genes de GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 y una de las dos cadenas de la IL-12, lo que sugiere un papel importante en la regulación de la hemopoyesis; el cromosoma 2, en el que están situados los genes de la IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ , y el cromosoma 6, en el que se localizan los genes de TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$ . La presencia en el mismo cromosoma de los genes de las IL-1 y de los TNF sugiere que derivan de duplicaciones génicas.
3. Son producidas por múltiples estirpes celulares. En general existe un amplio espectro de selectividad en su producción, desde citocinas muy específicas (p. ej., la IL-3 es sintetizada por los linfocitos T colaboradores y los mastocitos) hasta citocinas inespecíficas (p. ej., la IL-1 $\beta$  que puede ser producida prácticamente por todas las células nucleadas).
4. En general poseen una importante pleiotropía, en el sentido de que actúan sobre múltiples órganos y sistemas. Algunas citocinas escapan a esta regla y poseen una acción limitada (p. ej., el factor estimulante de colonias macrofágicas [M-CSF] o la eritropoyetina).
5. Disponen de una gran capacidad redundante, ya que varias interleucinas actúan sobre un mismo tejido provocando efectos similares.
6. Tienen una gran capacidad interactiva, de forma que unas citocinas actúan sobre la síntesis de otras. Un ejemplo clásico es la «cascada» cronológica de citocinas inducida tras la inoculación de endotoxina (lipopolisacárido). Además, el hecho de que una misma estirpe celular posea la capacidad de producir diversas citocinas y exprese receptores para ellas, complica extraordinariamente la interpretación de los resultados de los estudios *in vitro*.
7. Ejercen efectos autocrinos (p. ej., la IL-6 producida por los linfocitos B en fases finales de diferenciación ejerce una acción autocrina estimulante), paracrinos (p. ej., los efectos fundamentales del IFN- $\gamma$ , producido por los linfocitos T colaboradores se ejercen sobre las células inmunológicas locales) o endocrinos (p. ej., las acciones sistémicas del TNF o de la IL-1).
8. Su secreción es un fenómeno breve y autolimitado pero sus efectos son tardíos (horas) ya que requieren la activación de genes, la transcripción de mRNA y la síntesis de proteínas.
9. Sus acciones se ejercen sobre tres grandes áreas:
  - a) Estímulo del crecimiento y de la diferenciación de las células sanguíneas: IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, eritropoyetina.
  - b) Mediación de la respuesta inflamatoria: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8 y otras intercrinas e IL-12.

- c) Modulación y regulación de la activación y los efectos linfocitarios. En este grupo se incluyen las citocinas derivadas de los linfocitos T colaboradores tipo 1: IL-2, IFN-g y linfotoxina, y las derivadas en especial de los linfocitos T colaboradores tipo 2: IL-4, IL-5 e IL-10. También se incluye la IL-13 que, al menos en el hombre, es producida por los dos tipos de linfocitos colaboradores.

### **Citocinas inflamatorias**

Las principales citocinas inflamatorias poseen varias características comunes de interés:

1. Pueden ser sintetizadas y liberadas por múltiples estirpes celulares (inmunológicas y no inmunológicas), aunque su principal fuente de producción la constituyen las células del sistema mononuclear fagocítico.
2. Se sintetizan y liberan en respuesta a antígenos y a otras citocinas.
3. Actúan como intermediarios en múltiples aspectos sistémicos de la inflamación.
4. Ejercen acciones complementarias en la maduración y la activación linfocitarias.
5. Su síntesis es inhibida por algunas citocinas linfocitarias (particularmente por IL-4).

**Interleucina 1.** Existen dos tipos de IL-1, la a y la b, cada una de ellas codificada por un gen diferente. La síntesis de ambas proteínas se produce en el citoplasma en forma de precursores (31 kD) que posteriormente son fragmentados para originar el péptido activo. Por lo general, la IL-1a queda adherida a la membrana celular, mientras que la IL-1b es liberada al medio extracelular. Los principales estímulos para su síntesis son de tres tipos: antígenos (biológicos o inorgánicos), citocinas (IL-2, TNF-a e IFN-g) y el contacto con linfocitos T. Por el contrario, disminuyen su síntesis, entre otros factores, la administración de corticoides, la IL-4 y la PGE2.

La IL-1a y la IL-1b ejercen sus acciones por unión a dos tipos de receptores específicos (tipo I y tipo II). El receptor tipo I se encuentra principalmente en los linfocitos T, las células endoteliales, los hepatocitos y los fibroblastos. Este tipo de receptor posee mayor afinidad por la IL-1a que por la IL-1b y sería el responsable de la mayoría de los efectos biológicos de esta citocina. Por el contrario, el receptor tipo II se encuentra fundamentalmente en los linfocitos B, los neutrófilos y los monocitos y posee mayor afinidad por la IL-1b. El significado biológico exacto de este segundo tipo de receptor no está demasiado claro. Además de estos receptores para IL-1 localizados en la superficie celular, se ha demostrado la presencia *in vivo* de receptores solubles generados por la rotura proteolítica de la porción extracelular del receptor tipo II. Dichos receptores solubles se unen a la IL-1, previniendo, por lo tanto, la unión de esta citocina con las células.

Además de los elementos señalados previamente, el «sistema de la IL-1» posee otro componente denominado antagonista del receptor de IL-1 (IL-1-RA). Esta molécula presenta una considerable homología estructural con IL-1a e IL-1b y es producida por los mismos tipos celulares que aquéllas.

El IL-1-RA es capaz de unirse a los dos tipos de receptores de IL-1 pero incapaz de desencadenar efectos biológicos. La presencia en el plasma de receptores solubles y de IL-1-RA en individuos con diferentes enfermedades sugiere que estos sistemas forman parte de la respuesta biológica de la enfermedad y, por lo tanto, de la defensa del organismo frente a esta citocina. La síntesis de IL-1 y de IL-1-RA es regulada de forma diferente incluso por la misma célula. Así, por ejemplo, en células estimuladas con lipopolisacárido, la producción de IL-1b precede a la síntesis del inhibidor. Por el contrario, el estímulo monocitario a través de receptores Fc estimula la producción de IL-1-RA pero no de IL-1b.

El mecanismo de acción de la IL-1 tras su unión con los receptores de las células diana no está completamente aclarado, y sólo se dispone de datos parciales. Entre los efectos descritos pueden señalarse las modificaciones de los niveles de cAMP, la estimulación de la fosfolipasa A2 y la expresión de los genes precoces (*c-fos*, *c-myc* y *c-jun*).

Las acciones biológicas de la IL-1 son múltiples. A continuación se describen, de forma esquemática, las más importantes.

*Acciones sobre la inflamación.* La IL-1 induce la producción de otras citocinas por las células endoteliales y los macrófagos (sobre todo IL-6). Además, incrementa la capacidad procoagulante del endotelio y la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria. Por otro lado es capaz de activar los neutrófilos indirectamente, al inducir la síntesis de IL-8 por los macrófagos y el endotelio. Finalmente, estimula la fibrogénesis y, por lo tanto, la reparación de las lesiones.

*Acciones sobre las células hemopoyéticas y linfoides.*

La IL-1 posee una acción coestimulante en el desarrollo de los progenitores linfoides y mieloides (hemopoyetina 1). Por otro lado, es un coestimulante de la activación de los linfocitos T, induce la síntesis de IL-2 y es un factor inicial en la proliferación de los linfocitos B.

*Acciones sistémicas.* Además de las acciones locales señaladas, la IL-1 actúa a distancia provocando un gran número de efectos. Los más destacables son: producción de fiebre, inducción de la síntesis de reactantes de fase aguda, hipotensión, caquexia y alteración del ritmo sueño vigilia.

**Factor de necrosis tumoral alfa.** El TNF-a (denominado en ocasiones caquectina) es codificado por un gen situado en el cromosoma 6, en la región que codifica para los antígenos de histocompatibilidad. La transcripción de este gen está regulada por varios factores, entre los cuales cabe destacar el efecto inductor de una proteína codificada por el cromosoma 4 en respuesta al lipopolisacárido o el efecto positivo del IFN-g. Debe señalarse, en este contexto, que aunque son múltiples los factores capaces de estimular la síntesis y liberación de TNF-a, el estímulo más potente es el lipopolisacárido.

Las acciones del TNF-a se ejercen a través de la interacción con dos tipos de receptores específicos (p60 y p80). Al menos en el caso del receptor p60 se cree que estos efectos están mediados por la activación de una fosfolipasa C.

Los efectos de los TNF-a descritos en la literatura son confusos puesto que no se considera la concentración estudiada, dato fundamental para entender los aspectos clave de la biología de esta molécula. Por ello, a continuación se indicarán las acciones del TNF-a atendiendo a sus concentraciones.

1. A *bajas concentraciones* (de unos  $10^{-9}$  M) el TNF-a actúa localmente como inmunorregulador y en la inflamación ejerciendo los siguientes efectos:
  - a) Inhibe los efectos de varios factores de crecimiento sobre los progenitores mieloides.
  - b) Estimula la activación linfocitaria T y la proliferación de los linfocitos B. Debe señalarse, no obstante, que en estas acciones tanto la IL-1 como la IL-6 son citocinas más potentes.
  - c) Focaliza la respuesta inflamatoria ya que induce la expresión de las adhesinas de los leucocitos y de los receptores para estas moléculas en el endotelio.
  - d) Activa los sistemas de defensa intracelulares (generación de radicales libres de oxígeno) y la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clase I.
2. A *concentraciones elevadas* (de unos  $10^{-8}$  M) el TNF-a accede a la circulación sistémica ejerciendo acciones endocrinas:
  - a) Produce fiebre.
  - b) Genera una oleada secuencial de citocinas.
  - c) Suprime la producción de células hemopoyéticas y lleva a un estado de inmunodeficiencia. Curiosamente, la acción del TNF-a sobre el endotelio es opuesta a la anterior ya que genera un incremento de factores de crecimiento.
  - d) Su acción sobre los hepatocitos produce un aumento de reactantes de fase aguda similar al inducido por la IL-1 pero diferente al de la IL-6.

- e) Activa la coagulación al disminuir la actividad de la trombomodulina endotelial.
  - f) Provoca caquexia por tres mecanismos complementarios: disminución del apetito, reducción de la masa magra y disminución de la masa grasa. La disminución de la masa magra se produce por un aumento en el consumo de glucosa, con la consiguiente reducción del contenido en glucógeno así como del número de miofibrillas. La principal razón de la disminución de la masa grasa se debe a una inhibición de la lipoproteinlipasa, que genera un aumento de los triacilglicéridos circulantes.
3. A concentraciones muy elevadas (10 – 7 M) el TNF- $\alpha$  ejerce efectos letales:
- a) Deprime la contractilidad miocárdica.
  - b) Provoca una intensa vasodilatación tanto directamente como a través de la inducción de factores endoteliales vasodilatadores (prostaciclina y óxido nítrico).
  - c) Ocasiona coagulación intravascular diseminada.
  - d) Altera la permeabilidad vascular.

**Interleucina 6.** Múltiples células, inmunológicas y no inmunológicas, poseen capacidad para sintetizar y liberar IL-6. En lo que respecta a la producción de esta citocina, existen algunas características que la diferencian del resto de las citocinas macrofágicas:

1. En el individuo sano, la mayoría de la IL-6 es producida por las células del sistema mononuclear fagocítico.
2. En tejidos enfermos (p. ej., la membrana sinovial) los linfocitos B y T constituyen una importante fuente de esta proteína.
3. Las células foliculoestrelladas de la hipófisis producen IL-6, lo que ha llevado a especular sobre el papel de esta citocina en la regulación hormonal.
4. El gen que codifica para la IL-6 se encuentra en el cromosoma 7 humano. Los principales estímulos para la síntesis de esta citocina difieren en función de la célula productora. Así, por ejemplo, en los fibroblastos el principal estímulo para su síntesis es la IL-1, mientras que en las células de la médula ósea la acción principal la ejercen los factores de crecimiento (IL-3, GM-CSF). De cualquier forma, globalmente los estímulos para la producción de la IL-6 son similares a los de las demás citocinas macrofágicas: lipopolisacárido y otras interleucinas. La IL-6 actúa por unión con receptores específicos, que poseen en su peculiar estructura características que les permiten actuar tanto de receptor tipo hemopoyetina como de receptor de la familia de las inmunoglobulinas. Prácticamente todas las células inmunológicas (en diferentes momentos de su diferenciación) y otras células no inmunológicas (hepatocitos, queratinocitos) poseen receptores para la IL-6. Debe señalarse, como curiosidad, que los corticoides estimulan la expresión del receptor para la IL-6.
5. Las acciones biológicas de la IL-6 se ejercen sobre distintos sistemas.

*Acciones sobre las células inmunológicas y las células inflamatorias:*

1. La IL-6, de forma similar a la IL-1, es un factor importante en la maduración inicial de la serie mieloide.
2. Probablemente la IL-6 producida por las células del estroma tímico interviene de forma esencial en la diferenciación de los timocitos.
3. En la activación linfocitaria B, la IL-6 es el principal factor involucrado en las fases finales de la diferenciación B. A través de este mecanismo, se ha relacionado a la IL-6 con la patogenia de diversos trastornos que cursan con hipergammaglobulinemia (mieloma múltiple, mixoma cardíaco, enfermedad de Castleman).
4. Interviene en las fases iniciales de la activación linfocitaria T de forma conjunta con la IL-1. Algunos autores, extrapolando hallazgos experimentales, han

diseñado un modelo de las primeras fases de la activación linfocitaria T según el cual la IL-6 sería responsable de la iniciación de la activación linfocitaria T.

5. Las acciones de la IL-6 sobre las células del sistema mononuclear fagocítico incluyen el bloqueo de la proliferación, con un incremento en la diferenciación y en la capacidad efectora.

*Acciones sobre células no inmunológicas:*

1. Interviene sobre el tejido nervioso de forma directa y a través de la secreción de NGF por los astrocitos. De esta forma, la producción local de IL-6 actúa en la reparación de lesiones en el SNC.
2. Posee capacidad estimulante del crecimiento de queratinocitos. En este sentido se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de la psoriasis.
3. Produce proliferación de las células mesangiales. De hecho, se ha postulado por datos experimentales que la producción disregulada de IL-6 por las células mesangiales podría provocar el desarrollo de una glomerulonefritis mesangial.

*Acciones endocrinas.* De forma similar a las restantes citocinas macrofágicas, la IL-6 es capaz de producir fiebre, estimular la liberación de ACTH y, por lo tanto, de glucocorticoides e inducir la síntesis de reactantes de fase aguda.

Aunque la IL-1 y el TNF- $\alpha$  también poseen la capacidad de inducir la síntesis de reactantes de fase aguda, sólo la IL-6 da lugar al espectro completo de respuesta hepatocitaria.

**Interleucina 8 y otras intercrinas.** Las intercrinas son un grupo de citocinas con varias características comunes:

1. Poseen un bajo peso molecular (8-10 kD).
2. Incluyen cuatro residuos de cisteína en su molécula, muy importantes tanto en la estructura terciaria de dicha molécula como en su actividad funcional. En las intercrinas a existe un aminoácido entre las cisteínas adyacentes (intercrinas C-X-C), mientras que en las intercrinas b este aminoácido está ausente (intercrinas C-C).
3. Están codificadas por genes agrupados en dos cromosomas (cromosoma 4 en el caso de las intercrinas a y cromosoma 17 en las intercrinas b).
4. Poseen funciones proinflamatorias y reparadoras.
5. Aunque inicialmente se pensó que podrían constituir el elemento final de la cascada de las citocinas in-flamatorias, existen datos que sugieren una importante pleiotropía.

Atendiendo a su estructura y homología se clasifican en dos familias (a y b). Las principales intercrinas a son la IL-8, el factor 4 plaquetario, la b-tromboglobulina y dos productos de función desconocida obtenidos de líneas celulares humanas (IP10-g y factor estimulante del crecimiento de los melanomas). La proteína más interesante de este grupo es la IL-8 que ejerce su efecto principalmente sobre los neutrófilos (induciendo la quimiotaxis, la expresión de los receptores de membrana CD11b/CD18, la exocitosis de gránulos y el estallido respiratorio) y en menor medida sobre los linfocitos. Los miembros de la familia de las intercrinas b son las proteínas inflamatorias macrofágicas (MIP-1 y MIP-2) y la molécula RANTES (*regulated on activation, normal T expressed and secreted*). La molécula mejor caracterizada del grupo es la MIP-1 que consta de dos péptidos MIP-1a y MIP-1b. Globalmente esta proteína ejerce sus efectos sobre las células del sistema mononuclear fagocítico induciendo la quimiotaxis, la proliferación de los macrófagos titulares y la secreción de otras citocinas macrofágicas.

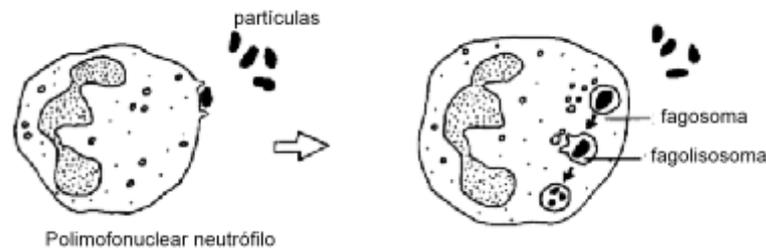
**Interleucina 12.** Esta molécula, recientemente descrita, procede sobre todo de las células con capacidad de presentación antigénica (en particular, monocitos y linfocitos B) en respuesta a la infección bacteriana. Su papel biológico parece ser doble: inducción de la producción de IFN-g por las células NK y los linfocitos T, así como

diferenciación de los linfocitos T colaboradores tipo 1 con inhibición concomitante de los linfocitos T colaboradores tipo 2.

## 2. Fagocitosis

La fagocitosis es el proceso de ingestión o internalización de partículas, microorganismos, u otros materiales insolubles, por parte de los neutrófilos (PMN) o los macrófagos. Estos dos tipos celulares son los principales fagocitos del organismo. La membrana de la célula fagocítica adhiere inicialmente a la partícula, y la rodea gradualmente hasta englobarla dentro de una vacuola que queda atrapada dentro del citoplasma. Cuando la partícula se encuentra previamente recubierta de anticuerpos u otros factores (por ejemplo, algunos componentes del sistema de complemento), la fagocitosis se facilita significativamente, fenómeno que se denomina **opsonización**. La vacuola fagocítica (**fagosoma**) se fusiona con algunos lisosomas, los cuales vierten en ella una serie de enzimas y sustancias que degradan la partícula o microorganismo endocitado (Fig. 14). Los fagocitos utilizan sistemas de reconocimiento primitivos (e inespecíficos) para la distinción de las partículas a ingerir, generalmente basados en la interacción con ciertas estructuras comunes a muchos tipos de microorganismos. Un ejemplo de estos sistemas son los receptores tipo Toll (TLR), de reciente descubrimiento.

Los individuos que nacen con defectos genéticos en los mecanismos degradativos y microbicidas que participan en el proceso de fagocitosis, muestran una mayor susceptibilidad a infecciones, especialmente por bacterias, que pueden evolucionar a septicemias fatales. Un ejemplo de esto es la enfermedad granulomatosa crónica, una inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X.



**Figura 14.** Fagocitosis de partículas (ej. bacterias) por un leucocito polimorfonuclear neutrófilo.

## 3. La respuesta de fase aguda

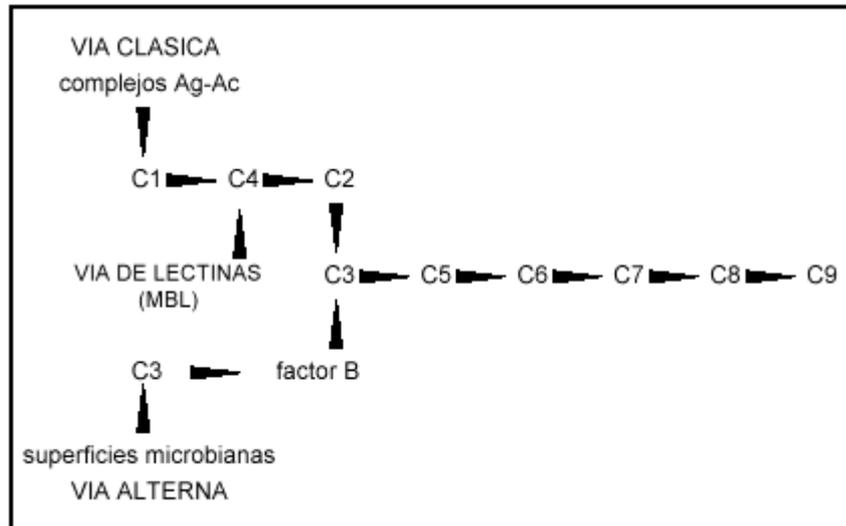
Como parte de las respuestas inflamatorias, se liberan ciertos mediadores proteicos que causan una reacción particular en el hígado, denominada **respuesta de fase aguda**. En esta reacción, los hepatocitos secretan cantidades aumentadas de una serie de proteínas, conocidas colectivamente como componentes de fase aguda. Algunas de ellas poseen acción antimicrobiana y opsonizante, ayudando inespecíficamente a los mecanismos de defensa. Un ejemplo de ellas es la **proteína C-reactiva**, una proteína plasmática del grupo de las pentraxinas, cuya concentración se eleva hasta cientos de veces en respuesta a estímulos inflamatorios. Por esta razón, en los laboratorios clínicos se cuantifica la proteína C-reactiva como un indicador general del proceso inflamatorio.

## 4. El sistema de complemento

El complemento (C') es un sistema formado por más de 20 proteínas plasmáticas, que se activan a modo de cascada, como un mecanismo inespecífico de defensa. El sistema puede ser activado de tres maneras: (a) la **vía clásica** de activación es iniciada por ciertos tipos de anticuerpos (IgM e IgG) cuando se unen con un antígeno; (b) la **vía alterna** de activación es iniciada directamente por la presencia de estructuras poliméricas presentes en la superficie de ciertos microorganismos; y (c) la activación

por la **vía de las lectinas** utiliza proteínas que reconocen algunos carbohidratos microbianos, como la MBL o lectina de unión al manán (Fig. 15).

La activación del sistema, por cualquiera de las tres vías, promueve fuertemente la inflamación, la opsonización, la atracción de leucocitos al tejido involucrado, y finalmente, el ataque lítico a membranas de microorganismos o células indeseables, causando su destrucción. Este último efecto es llevado a cabo por los componentes terminales de la cascada (C5-C9), que en conjunto ensamblan el complejo de ataque a membranas.



**Figura 15:** Componentes del sistema de Complemento y su secuencia de activación, según la vía clásica, la vía alterna, o la vía de las lectinas. MBL: lectina de unión a manosa.

## II. Mecanismos específicos

### A. Las bases moleculares de la especificidad.

#### 1. Antígenos o inmunógenos

Un antígeno o inmunógeno se define como cualquier sustancia que, al contactar al organismo, induce una respuesta inmune específica. Ambos términos pueden utilizarse como sinónimos (aunque en sentido estricto pueden emplearse con distinta connotación). La naturaleza química de los **antígenos** puede ser muy variada. Principalmente las proteínas, los carbohidratos, los lípidos, y sus combinaciones (glicoproteínas, proteoglicanos, lipoproteínas, glicolípidos) actúan como antígenos. Ocasionalmente los ácidos nucleicos pueden funcionar también como antígenos, aunque su inmunogenicidad tiende a ser menor.

La **inmunogenicidad**, o capacidad de un antígeno para inducir una respuesta específica, está dada por una serie de factores, algunos de los cuales dependen de la sustancia, y otros del organismo al que es enfrentada. De tal modo, la inmunogenicidad no es una característica intrínseca de las moléculas, sino una propiedad relativa: una sustancia muy inmunogénica para un individuo, puede ser poco o no inmunogénica para otro. Entre los factores relacionados directamente con el antígeno son tres:

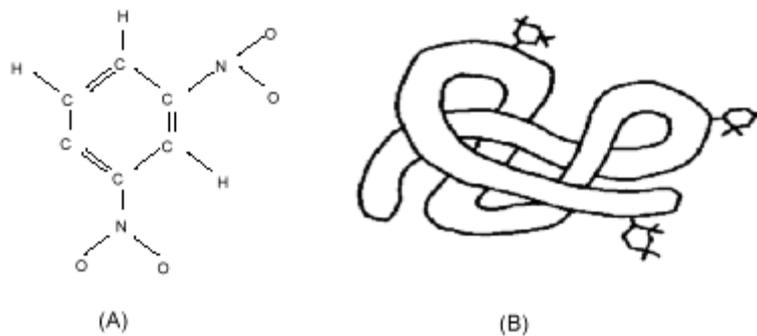
- El primero es el carácter de "extraño" para el organismo.
- El segundo es su masa molecular, la cual generalmente debe ser superior a los 3.000-5.000 daltons.
- La sustancia debe ser degradable por el organismo, generalmente.

#### 2. Haptenos

Las sustancias de bajo peso molecular (menores de unos 2.000-3.000 daltons) no son capaces de inducir una respuesta inmune por sí solas. Sin embargo, si estas son acopladas a una molécula de mayor tamaño (que actúa como un **transportador**),

adquieren inmunogenicidad, pudiendo inducir la formación de anticuerpos contra ellas.

El concepto de hapteno es importante cuando se desea producir anticuerpos contra sustancias de bajo peso molecular, por ejemplo, para realizar una determinación de laboratorio. También nos permite comprender las reacciones inmunológicas que se desencadenan en el organismo por el contacto con diversas sustancias de bajo peso molecular, tales como medicamentos, cosméticos, colorantes, aditivos de los alimentos, etc. En determinadas condiciones estas sustancias pueden actuar como haptenos, reaccionar con algunos componentes del organismo, y adquirir inmunogenicidad. En las subsiguientes exposiciones a la misma sustancia, esta puede ser reconocida por los anticuerpos formados, y causar diversos tipos de reacciones, entre ellas algunas de tipo alérgico. La penicilina, por ejemplo, es un antibiótico de bajo peso molecular que puede comportarse como un hapteno, pudiendo ocasionar reacciones alérgicas muy graves en algunos individuos.

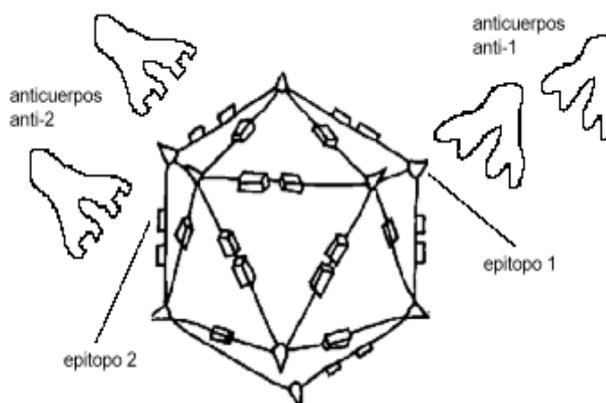


**Figura 16.** (A) estructura química del dinitrofenol (DNP), un hapteno que reacciona fácilmente con las proteínas, uniéndose covalentemente.

En (B), se representa el hapteno DNP unido a una proteína "transportadora", en tres sitios de la misma.

### 3. Epitopo o determinante antigénico

Un agente infeccioso, aún el más pequeño virus, está formado por múltiples componentes moleculares, cada uno de los cuales puede actuar potencialmente como un antígeno individual. Cuando las células del sistema inmune reconocen a un antígeno para iniciar una respuesta específica hacia él, en realidad reconocen pequeñas regiones moleculares de este, cada una de las cuales se denomina un **epitopo** o determinante antigénico (Fig. 17). Se deduce de lo anterior que un antígeno posee múltiples epitopos que pueden ser reconocidos por las células del sistema inmune específico, los linfocitos T y B. En una proteína, por ejemplo, un epitopo está típicamente formado por unos 6-10 residuos de aminoácidos. Por lo tanto, dependiendo del tamaño y la complejidad de un antígeno proteico (o de otra naturaleza química), van a existir una serie de epitopos, potencialmente. En términos generales, en una molécula antigénica, los epitopos reconocidos por los linfocitos B (y los anticuerpos producidos por estos) tienden a localizarse en sus regiones más expuestas a los solventes acuosos, mientras que los epitopos que estimulan a los linfocitos T tienden a localizarse en sitios más internos de sus estructuras. Esto es, las regiones más



hidrofílicas tienden a ser mayormente reconocidas por los anticuerpos, mientras las de carácter más hidrofóbico tienden a constituir epitopos potenciales para los linfocitos T.

El conocimiento de la estructura fina de los principales epitopos de los distintos agentes infecciosos es

de gran importancia para la comprensión de la inmunidad hacia estos, y para el diseño de vacunas eficaces. Igualmente, en el campo de las enfermedades autoinmunes, se investiga intensamente cuáles son los antígenos propios, y los epitopos involucrados, que se convierten en el blanco del ataque inmune, con el fin de buscar posibles nuevas formas de terapia.

**Figura 17:** Los epitopos de un antígeno son pequeñas porciones que son reconocidas específicamente por los receptores de los linfocitos T y B, así como por los anticuerpos que estos últimos secretan. Aún los agentes infecciosos más simples y pequeños como los virus, poseen varios componentes que actúan como antígenos, cada uno de los cuales contiene múltiples epitopos.

#### 4. *Especificidad molecular*

¿Qué le proporciona a los linfocitos su especificidad para un antígeno (o más exactamente, para un epitopo de ese antígeno)? El reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos se realiza a través de proteínas especializadas de su superficie celular, que actúan como **receptores** específicos. Estas moléculas poseen una región que funciona como sitio de reconocimiento durante la interacción con el antígeno. En el caso de los linfocitos B, el receptor para antígeno es la molécula de anticuerpo o inmunoglobulina, anclada a su membrana. Los linfocitos T utilizan un receptor distinto para reconocer antígenos, denominado simplemente como "receptor de la célula T" (TCR). Cada célula linfocítica, sea B o T, posee algunos miles de receptores para antígeno idénticos en su superficie.

La especificidad de la unión entre un antígeno dado y su receptor en los linfocitos se debe a la **complementariedad tridimensional** entre ambos. Esta unión es por lo tanto selectiva, específica, reversible (no es una reacción química covalente), y está regida por los mismos principios que operan en otros sistemas comunes de reconocimiento entre moléculas en la naturaleza, tales como la unión de una hormona a su receptor, de una enzima a su sustrato, etc.

La complementariedad tridimensional entre un epitopo y su receptor lleva al establecimiento de una serie de fuerzas de atracción entre las dos partes, que serán mayores en cuanto mejor sea el ajuste de las formas (y por ende, menores las distancias entre los átomos que participan en la interacción). Esta fuerza de unión entre un antígeno y un receptor complementario que lo reconoce, se denomina **afinidad**. A mayor complementariedad, mayor afinidad, y viceversa.

#### 5. *Reacciones cruzadas*

Un anticuerpo, o un receptor de linfocito T, pueden distinguir fácilmente entre dos o más antígenos con estructuras diferentes, por lo que el reconocimiento se considera específico (en analogía con el concepto de llave y cerradura). Sin embargo, la especificidad no es un concepto absoluto, ya que es normal que un anticuerpo o un receptor puedan interaccionar con antígenos estructuralmente similares al antígeno complementario, aunque no idénticos en sentido estricto. Por ejemplo, cuando un anticuerpo producido contra el antígeno X es capaz de reconocer a un antígeno X' (estructuralmente similar a X, pero no idéntico), denominamos al fenómeno como una **reacción cruzada**, o reconocimiento cruzado. El mismo concepto es aplicable al reconocimiento de antígenos por parte de los linfocitos T.

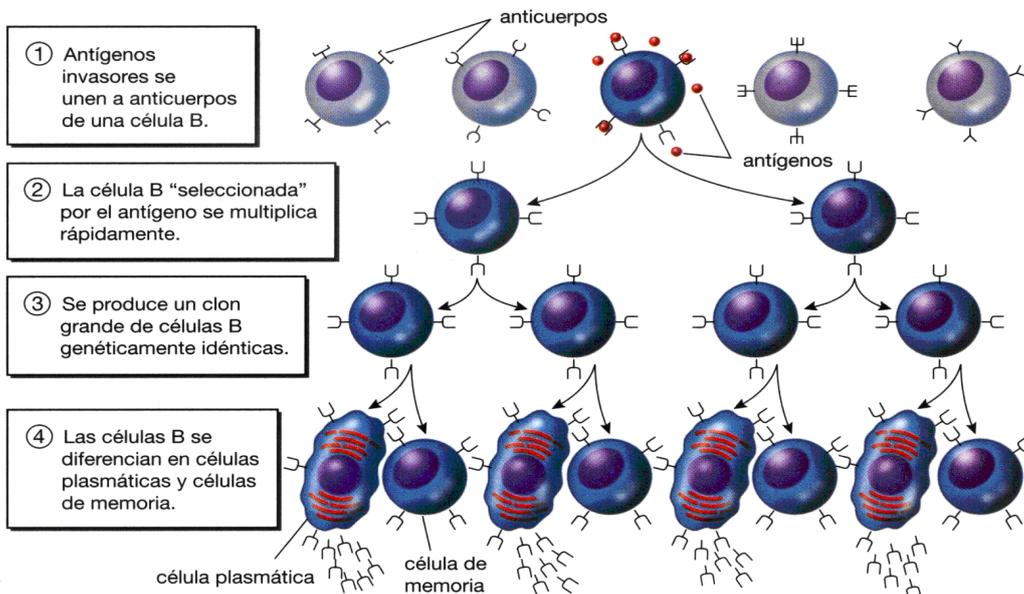
Las reacciones cruzadas introducen un principio de "flexibilidad" muy importante dentro del marco conceptual de la especificidad inmunológica. Los agentes infecciosos tienen gran capacidad para mutar, cambiando rápidamente pequeños puntos en la estructura de sus componentes. Además, presentan una enorme diversidad de cepas y variantes. Si un individuo se infecta con un determinado agente y desarrolla una respuesta inmune específica hacia él, la misma puede ser de utilidad para protegerle contra otras variantes estructurales del mismo agente, gracias a la flexibilidad de la especificidad y al fenómeno de las reacciones cruzadas.

Sin embargo, en ciertas situaciones las reacciones cruzadas pueden ser indeseables. Por ejemplo, si tenemos una prueba inmunológica de laboratorio para la detección de

un antígeno particular, posiblemente queremos evitar que otros antígenos diferentes sean capaces de ocasionar resultados falsamente positivos en la prueba. Igualmente, puede presentarse un problema a nivel clínico, cuando la respuesta inmune contra un antígeno exógeno puede dañar algún componente propio del organismo, por la existencia de una alta similitud estructural entre ambos. Se conocen algunas infecciones por microorganismos que inducen una respuesta inmune capaz de dañar, por ejemplo, el endocardio o los glomérulos renales, por la similitud estructural entre las moléculas del invasor y ciertas moléculas de dichos tejidos.

### B. El modelo de selección clonal en la inmunidad específica.

Los principios básicos de la inmunología moderna se fundamentan en el modelo de la **selección clonal**, el cual fue desarrollado principalmente por Frank. M. Burnet y por Niels K. Jerne alrededor de 1959. Este modelo establece que el sistema inmune específico está formado por un numeroso conjunto de clones de linfocitos (T y B), cada uno de los cuales posee un tipo determinado de receptor para antígeno, único y exclusivo de ese clon.



**Figura 18.** El modelo de selección clonal entre células B por antígenos invasores. Estos son

estimulados a proliferar y diferenciarse en células efectoras, dejando además una proporción de su progenie como células de memoria, en reserva.

Cada célula B lleva un tipo específico de anticuerpo en su superficie. Cuando se presenta una infección, los anticuerpos de unas cuantas células B pueden unirse a los antígenos del invasor. La unión antígeno-anticuerpo hace que estas células B se dividan rápidamente. El proceso se denomina **selección clonal** porque la población resultante de células consta de "clones" (genéticamente idénticas a las células B progenitoras) que se "seleccionaron" para multiplicarse, gracias a la presencia de antígenos invasores específicos. El conjunto de todos los clones se denomina **repertorio inmunológico**, y se estima en unos 10<sup>5</sup> -10<sup>7</sup> clones distintos, con especificidades diferentes. Las células hijas se diferencian en dos tipos: células B de memoria y células plasmáticas.

En otras palabras, cuando un antígeno entra al organismo, activa aquellos clones que poseen mayor afinidad hacia él (Fig. 18). Hoy sabemos claramente que la estructura de los receptores para antígeno está predeterminada genéticamente, y que no depende de la presencia de los antígenos.

El modelo de selección clonal explica adecuadamente el funcionamiento de la respuesta inmune específica, y su propiedad más importante: la capacidad de adaptarse, para producir respuestas cada vez mayores y más eficientes ante los estímulos repetidos por

parte de un mismo antígeno. Esta propiedad se denomina **memoria inmunológica**, y constituye la base de los procesos de vacunación.

### C. Respuesta humoral

Las células plasmáticas crecen y es mucho más grande que la B y prácticamente está llena de retículo endoplásmico rugoso que sintetiza anticuerpos; estas células producen grandes cantidades de sus anticuerpos específicos y los liberan al torrente sanguíneo (de ahí el término "inmunidad humoral"; para los antiguos griegos, la sangre era uno de los cuatro "humores" o líquidos corporales).

Los mecanismos **específicos**, son aquellos capaces de distinguir el tipo de antígeno invasor, para generar así una respuesta altamente selectiva por parte del sistema inmune. Estos mecanismos son mucho más elaborados que los inespecíficos. La propiedad más interesante que poseen los mecanismos específicos es la capacidad de proveer una adaptación al medio, es decir, de mostrar respuestas inmunes cada vez mayores y más eficientes ante el estímulo repetido por parte de un mismo antígeno. Esta propiedad es conocida como la **memoria inmunológica**. Por esta razón, se dice que los mecanismos específicos conllevan a estados de inmunidad **adquirida** (en contraposición a la inmunidad **innata** de los mecanismos inespecíficos), ya que la respuesta del individuo dependerá de los estímulos antigénicos a los que se vea sometido durante su vida.

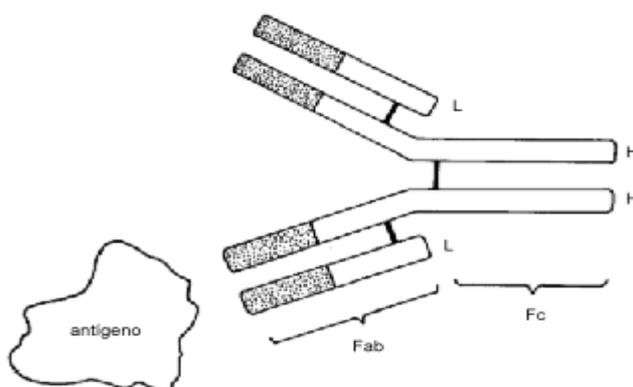
Es fundamental destacar aquí que ambos grupos de mecanismos inmunes, los inespecíficos y específicos, no son excluyentes. Más bien, los dos se activan concomitantemente cuando el sistema inmune es llamado a actuar, y trabajan en estrecha cooperación. Una clasificación muy utilizada de los mecanismos inmunes es la de dividirlos en **humorales** (cuando dependen de la acción de sustancias solubles halladas en los distintos fluidos corporales) y **celulares** (cuando dependen de la acción directa de las células de defensa).

La respuesta humoral específica contra un antígeno está dada por la producción de anticuerpos por parte de las células plasmáticas, las que a su vez se derivan de los linfocitos B. Los anticuerpos son glicoproteínas capaces de unirse de modo específico a un epitopo del antígeno. La estructura de una molécula de anticuerpo (o inmunoglobulina) posee la forma de una "Y", como se muestra en la Fig. 4.4. Cada unidad básica de inmunoglobulina está formada por 4 cadenas proteicas unidas por enlaces disulfuro, las cuales son llamadas **cadena pesada** (2) y **cadena liviana** (2), en referencia a sus distintos pesos moleculares. Cada molécula completa de anticuerpo posee dos sitios de reconocimiento para antígeno, ubicados en los extremos de sus dos **regiones Fab** (del inglés "*antigen-binding fragments*", fragmentos de unión al antígeno).

La región cercana a los extremos carboxilo de las cadenas proteicas, denominada **región Fc** (fragmento cristalizante), es capaz de realizar algunas funciones biológicas, tales como la activación del sistema de complemento, la opsonización, y otras. Una serie de leucocitos poseen receptores en su membrana que reconocen a la región Fc de las inmunoglobulinas. En este sentido, podemos considerar a las inmunoglobulinas como moléculas bifuncionales, que por un extremo pueden unir antígenos, y por otro pueden acoplarse a importantes sistemas biológicos.

Existen 5 clases de inmunoglobulinas en el humano, al igual que en los demás mamíferos, denominadas **IgG**, **IgA**, **IgM**, **IgD** e **IgE**, en orden decreciente de concentración plasmática. La clase está determinada por el tipo de cadena pesada, respectivamente:

gamma ( $\gamma$ ), alfa ( $\alpha$ ), mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) o épsilon ( $\epsilon$ ). Por otra parte, las cadenas livianas pueden ser de dos tipos: lambda ( $\lambda$ ) o kappa ( $\kappa$ ), y son siempre iguales en una misma molécula. La IgG presenta las subclases IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4,



mientras la IgA posee las subclases IgA1 e IgA2. Además, algunas clases de inmunoglobulinas se presentan como multímeros, formados de varias unidades básicas. Tal es el caso de la IgM plasmática, la cual posee cinco unidades enlazadas entre sí, formando un pentámero, y de la IgA, que se encuentra frecuentemente en forma de dímero. Las demás inmunoglobulinas se presentan como monómeros. Dado que cada monómero posee dos sitios de unión al antígeno, la IgM pentamérica tiene el potencial de unir hasta 10 epítopos por cada molécula completa.

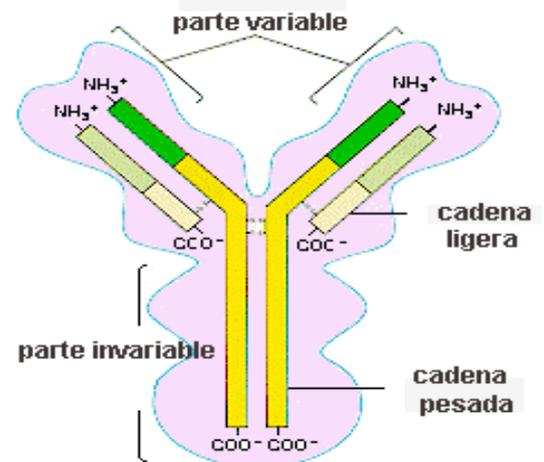
**Figura 19.** Representación de la estructura general de un anticuerpo, formado por dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas livianas (L), idénticas entre sí. En ambos tipos de cadenas, las porciones que se encargan del reconocimiento del antígeno poseen secuencias de aminoácidos que varían entre distintas inmunoglobulinas, por lo que se llaman regiones variables (parte sombreada).

Todas las clases de inmunoglobulinas tienen la capacidad de unir antígenos. La diferencia está en las funciones biológicas que estas pueden llevar a cabo, las cuales varían, y son determinadas por la clase de cadena pesada. En cuanto a las cadenas livianas, no se conoce ninguna diferencia en las propiedades que pueda otorgar a la molécula la presencia de kappa o de lambda.

A continuación se describen algunas de las propiedades más sobresalientes de cada clase de inmunoglobulina, cuando se encuentran libres en los diversos fluidos del organismo.

### Anticuerpo

Los *anticuerpos* son proteínas pertenecientes al grupo de las gamma-globulinas o inmunoglobulinas, constituidas por la asociación de cuatro cadenas polipeptídicas unidas entre sí mediante *puentes disulfuro*, dos cadenas se denominan pesadas y las otras dos ligeras. A su vez, cada una de las cadenas ligeras y pesadas, incluye una región variable, cuya secuencia de aminoácidos es peculiar de cada anticuerpo, y una región constante, con la misma secuencia en todos los anticuerpos.



**Fig. 20.** Partes de un anticuerpo.

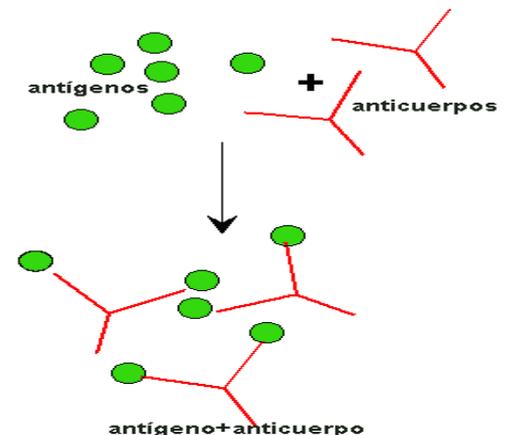
### La reacción antígeno-anticuerpo

La unión antígeno-anticuerpo es específica, cada anticuerpo reconoce y se une a un determinado antígeno. Esta unión se realiza por medio de uniones intermoleculares entre el antígeno y la zona del anticuerpo, y da lugar al complejo antígeno-anticuerpo según el modelo llave-cerradura.

Las reacciones antígeno-anticuerpo tienen diversas consecuencias y existen varios tipos de reacciones:

#### a) Reacción de precipitación

En este caso el antígeno se encuentra disuelto, y al unirse los anticuerpos a los antígenos se forman unos macrocomplejos moleculares, formándose como una red tridimensional que debido a su tamaño precipita.



**Fig. 21.** Reacción de precipitación entre antígeno-anticuerpo.

### b) Reacción de aglutinación

En las reacciones de **aglutinación**, un anticuerpo puede unirse a la vez a dos antígenos, asimismo cada antígeno puede unirse a varios anticuerpos y formar un entramado de complejos antígeno-anticuerpo.

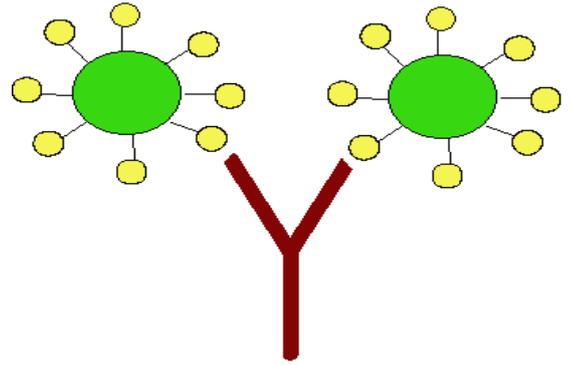


Fig. 22. Reacción de aglutinación entre antígeno-anticuerpo.

### c) Reacción de neutralización

Si el antígeno es una sustancia tóxica, la unión con el anticuerpo provoca su **neutralización**, de modo que no puede ejercer su efecto tóxico.

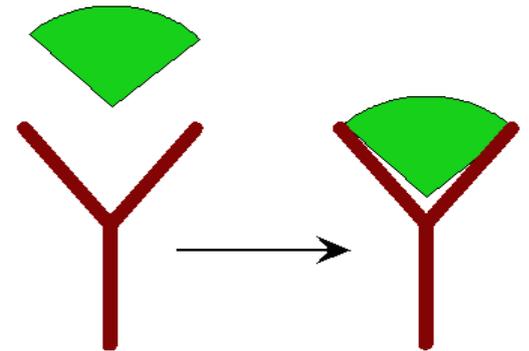


Fig. 23. Reacción de neutralización entre antígeno-anticuerpo.

### d) Reacción de opsonización

El anticuerpo puede recubrir al antígeno para que sea reconocido por los fagocitos, esta reacción se llama **opsonización**, y es como si los antígenos fueran más "sabrosos" para ser fagocitados.



Fig. 24. Reacción de opsonización entre antígeno-

anticuerpo y fagocitosis.

Debe recordarse además que las inmunoglobulinas se encuentran como receptores de membrana en la superficie de los linfocitos B, en donde reconocen a los antígenos, para iniciar la activación de dichas células.

#### *IgG*

La IgG es nuestra principal inmunoglobulina, en términos de abundancia en el plasma (alrededor de 1.500 mg/dl). Difunde fácilmente del compartimento intravascular hacia los fluidos intersticiales de los tejidos, en donde se le encuentra también en alta concentración. Su vida media en la circulación es de aproximadamente 23-30 días, la mayor de todas. Durante las respuestas de memoria, la IgG es la clase de anticuerpos que se eleva mayormente, y cuyos niveles perduran más. Por otra parte, esta inmunoglobulina tiene propiedades opsonizantes, facilitando así la fagocitosis, y es capaz de activar al sistema de complemento (en especial las subclases IgG1 e IgG3). Durante la gestación, la IgG materna es la única clase de inmunoglobulinas que es transportada a través de la

placenta hacia el feto, por lo cual cumple un papel importante en la protección del individuo en sus primeras etapas de la vida.

#### *IgA*

Esta es la inmunoglobulina predominante en las secreciones mucosas, aunque su concentración plasmática es bastante significativa también. La producción diaria de IgA por las células plasmáticas que se encuentran en las mucosas, en especial del tracto digestivo y respiratorio, sobrepasa la producción de todas las demás inmunoglobulinas juntas. La IgA es abundante en el calostro y en la leche materna, brindando así protección contra patógenos intestinales en el neonato lactante. Las células epiteliales de las mucosas transportan a la IgA desde estos tejidos hacia la luz, capturándola mediante el **receptor para inmunoglobulinas poliméricas** (poli-Ig-R). Este receptor, liberado posteriormente en unión con la IgA, es llamado **componente secretor**, y su función es proteger a la inmunoglobulina de las abundantes enzimas proteolíticas presentes en las secreciones, en especial en las intestinales.

La IgA, al igual que otras inmunoglobulinas, es capaz de unirse a diversas estructuras de los agentes infecciosos que alcanzan las mucosas, para impedir su adhesión, neutralizar sus toxinas, o interferir con diversos procesos de su metabolismo.

#### *IgM*

La IgM es la inmunoglobulina de mayor peso molecular (unos 900.000 daltons) por su estructura pentamérica. Es la primera en ser sintetizada por el feto, desde poco antes de nacer. Por esta razón, y por el hecho de que la IgM materna no es transferida al feto por la placenta, la determinación de anticuerpos IgM contra un determinado microorganismo es un útil marcador de infección intrauterina en el recién nacido. En la respuesta normal hacia un antígeno que contacta al sistema inmune por primera vez (respuesta primaria), los anticuerpos IgM predominan al inicio, para ser posteriormente reemplazados por otras clases como la IgG. Esta propiedad también es útil para fines del diagnóstico de una serie de enfermedades infecciosas, a través de pruebas de laboratorio en las cuales se determinan los anticuerpos IgM como un marcador de exposición reciente a un microorganismo.

#### *IgD*

Esta inmunoglobulina, que se encuentra en bajas concentraciones en el plasma, es frecuente en la membrana de los linfocitos B maduros que provienen de la médula ósea. Junto con la IgM de membrana, la IgD es probablemente importante para la activación de estos linfocitos. Por otra parte, no se conocen funciones biológicas particulares o especiales de esta clase de inmunoglobulinas en el plasma.

#### *IgE*

La IgE es la inmunoglobulina de menor concentración y menor vida media en el plasma (unos 4-5 días). En comparación con la IgG, la concentración de IgE puede ser normalmente hasta un millón de veces menor. Sus niveles se aumentan en condiciones alérgicas y en infecciones parasitarias, especialmente las causadas por helmintos. La IgE tiene la propiedad de unirse a la superficie de los mastocitos, en donde su vida media se prolonga significativamente. Para esto el mastocito utiliza un receptor de membrana que reconoce a la región Fc de la IgE (abreviado como Fc $\square$ R). Cuando estos anticuerpos de superficie reconocen a un antígeno, inician una rápida reacción en el mastocito que culmina con su degranulación.

### **D. Respuesta celular**

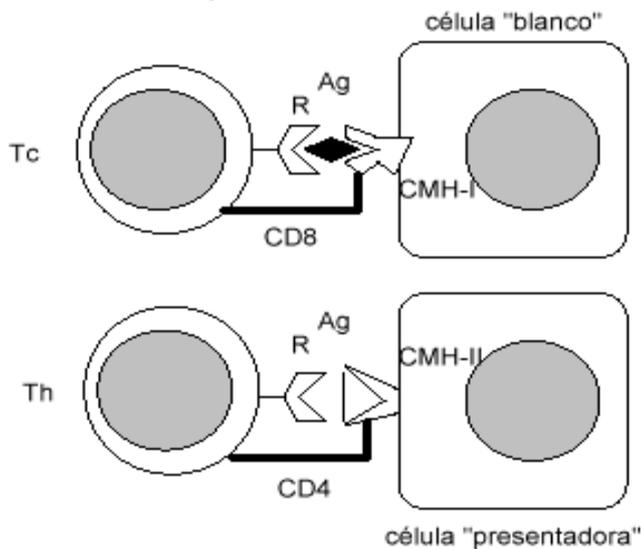
Los linfocitos T son los encargados de la respuesta celular específica, así como de gran parte de la regulación de las respuestas inmunes. Cuando un antígeno penetra las barreras inespecíficas del organismo, es capturado por fagocitos, entre ellos los macrófagos y otras células accesorias, dependiendo de la localización anatómica. Estas células, además de contribuir a la destrucción o degradación del antígeno, juegan un importante papel en la iniciación de la respuesta inmune específica, al presentar fragmentos del antígeno a los

linfocitos T. De ahí que ellas reciban el nombre de **células presentadoras de antígeno** o células accesorias.

Las células presentadoras de antígeno se encargan de degradar el material fagocitado, dentro de sus vacuolas, con la ayuda de una serie de enzimas proteolíticas que cortan a las proteínas en pequeños fragmentos peptídicos. Estos péptidos se unen a un tipo especial de proteínas, denominadas **moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II**, las cuales los llevan hacia la superficie celular, en donde quedan expuestos al medio externo. Estas moléculas de clase II son indispensables para que una célula pueda funcionar como presentadora de antígeno, y se encuentran fundamentalmente en distintos tipos de macrófagos especializados y en los linfocitos B.

Cuando un linfocito T cooperador (Th) se acerca y contacta a la célula presentadora, si su receptor para antígeno es específico para el péptido antigénico expuesto, se formará una unión estable entre ambas células. El receptor del linfocito Th tiene la particularidad de que solamente reconoce a su correspondiente péptido antigénico cuando este se encuentra acoplado a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (Fig. 25). Esto quiere decir que si el linfocito encuentra el mismo péptido, pero en forma libre, no va a activarse.

La interacción entre la célula presentadora de antígeno y el linfocito Th origina una serie de señales que culminan con la activación del linfocito Th. Entonces, estos linfocitos proliferan y liberan una variedad de mediadores proteicos, denominados colectivamente **citokinas**. Las citokinas son sustancias que funcionan para la comunicación entre las células del sistema inmune, así como entre estas y otras células del organismo, pudiendo causar una gran diversidad de efectos biológicos (según cada tipo de citokina). Las citokinas también son producidas por otros tipos de células, tanto del sistema inmune como de otros tejidos.



**Figura 25.** El reconocimiento de un péptido antigénico (rombos) por linfocitos Tc (CD8+) requiere de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I sobre la célula "blanco" (arriba). Por su parte, los linfocitos Th (CD4+) requieren de moléculas de clase II sobre la célula "presentadora" (abajo).

La tarea principal de los linfocitos Th es la de estimular o activar a otros tipos celulares, y a la vez, la de regular el tipo y características de la respuesta inmunológica que se va a desarrollar frente a un antígeno dado. En este sentido, la influencia que poseen las células Th sobre las respuestas inmunes es de mucho peso. Estas células, a las que reconocemos gracias a la presencia de una proteína de membrana denominada CD4, estimulan a los linfocitos B para que se activen, se diferencien en células plasmáticas, y secreten anticuerpos. Aún más, dependiendo de las citokinas que libere el linfocito Th, se puede dirigir a los linfocitos B hacia la producción de una u otra clase de inmunoglobulina (ej. IgG, IgA, IgE, etc.). De hecho, los linfocitos B requieren de la cooperación de los

linfocitos Th para poder responder hacia un antígeno (con la única excepción de ciertas moléculas poliméricas que se denominan **antígenos T-independientes**).

Por otra parte, los linfocitos Th también secretan citocinas que activan a los fagocitos, volviéndolos más eficientes en sus tareas (por ejemplo en la destrucción de microorganismos), y contribuyendo así con la rama de los mecanismos inmunes inespecíficos. Similarmente, los linfocitos Th pueden estimular a las células NK, y en especial a la otra subpoblación de linfocitos T, los **T citotóxicos** (Tc, los cuales poseen el marcador CD8). Estas células, una vez estimuladas por los linfocitos Th y sus productos, activan su maquinaria metabólica para agredir a las células que han sido infectadas por agentes infecciosos, o a otras células indeseables del organismo. Para realizar esto, deben reconocer sobre la superficie de la célula "blanco", el péptido antigénico específico para su receptor. Dicho péptido (por ejemplo, un fragmento de una proteína viral) debe estar expuesto en la superficie y acoplado a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de **clase I**, las cuales están presentes en todas las células de nuestro organismo. Al igual que los linfocitos Th, los linfocitos Tc no se activan si encuentran al péptido antigénico en forma libre.

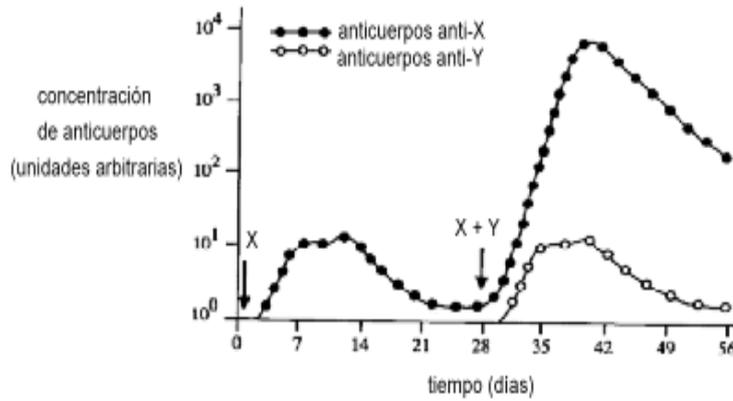
Cuando un linfocito Tc activado encuentra su antígeno correspondiente expuesto en la membrana de una célula indeseable, se une a ella durante unos pocos minutos, y libera un conjunto de sustancias (por ejemplo **perforina, granzimas**) que permeabilizan su membrana, causándole la muerte por **necrosis**. Otra manera mediante la cual los linfocitos Tc pueden aniquilar una célula "blanco" es activando en ellas una cascada de reacciones de autodestrucción, proceso que se denomina **apoptosis**. En cualquier caso, el linfocito Tc se separa de la célula blanco poco antes de su destrucción, y puede buscar otra nueva célula para proseguir en esta tarea de manera cíclica, durante algunos días, contribuyendo de esta forma a resolver una infección.

Los linfocitos T también poseen la valiosa capacidad de poder inhibir las respuestas inmunológicas hacia un antígeno, y tener así una función supresora. Aunque se ha propuesto que esta tarea la llevan a cabo un grupo especial de linfocitos que se denominaron originalmente "T supresores" (Ts), no existe suficiente evidencia que respalde la existencia de este tipo celular como un grupo predeterminado a realizar esta función inhibitoria. Dado que la supresión mediada por linfocitos T está claramente demostrada, es probable que distintos tipos de linfocitos, tanto CD4 + (Th) como CD8 + (Tc), puedan eventualmente ejercer acciones inhibitorias sobre las respuestas, dependiendo de una compleja serie de factores.

Es importante notar que ambas formas de inmunidad específica, la humoral (basada en los anticuerpos) y la celular (basada en los linfocitos T), constituyen armas evolutivamente diseñadas para combatir situaciones distintas. Por ejemplo, cuando un microorganismo patógeno está presente extracelularmente, los anticuerpos constituyen excelentes herramientas para su ataque. Pero el combate de los microorganismos que se encuentran intracelularmente, requiere de sistemas como la inmunidad celular, en donde a menudo es necesario sacrificar a las células propias que están albergando el patógeno, con tal de cortar su multiplicación.

### E. Memoria inmunológica y vacunación

Una característica fundamental de la respuesta inmune específica es la memoria inmunológica. Esta consiste en la capacidad del sistema inmune de generar una respuesta **mayor, más rápida, y más duradera**, al enfrentar a un antígeno al cual ya había sido expuesto previamente.



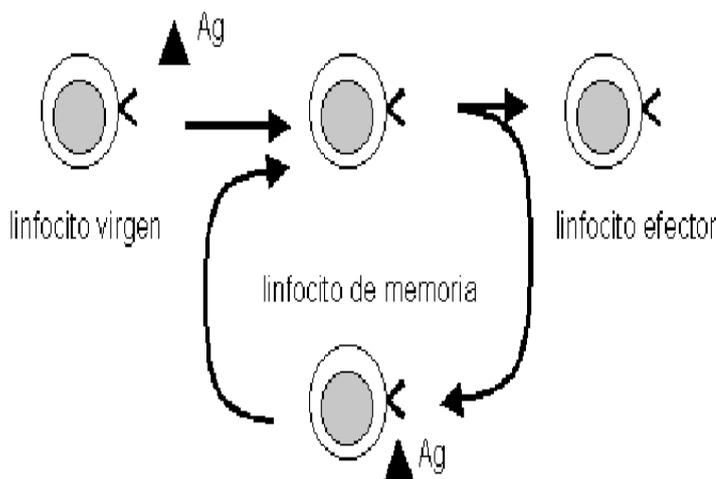
**Figura 26.** Comparación de una respuesta inmune primaria y una secundaria (o de "memoria"). Al contactar a un antígeno por segunda vez, se produce una respuesta más rápida y mucho mayor (nótese la escala logarítmica de la respuesta de anticuerpos). Esta propiedad es específica para cada antígeno, ya que la administración de un antígeno distinto "Y", junto con el antígeno "X", en la segunda administración, induce una respuesta primaria hacia "Y". Si un individuo recibe varios refuerzos o dosis repetidas de un

antígeno dado, puede alcanzar niveles muy altos de respuesta (celular y humoral) hacia él.

Esto ocurre debido a que en cada contacto con un antígeno, los linfocitos que se activan, proliferan, y se diferencian en células efectoras (por ejemplo células plasmáticas o linfocitos Tc), al dividirse dejan como descendencia a una población celular especial. Estos son los linfocitos de "memoria" (Fig. 26), los cuales, en vez de diferenciarse en células efectoras, se quedan en un estado de latencia durante períodos prolongados (hasta de años), a modo de una reserva celular aumentada. En exposiciones posteriores al mismo antígeno, estos linfocitos de memoria (tanto T como B) pueden activarse, causando así que la respuesta sea cada vez mayor, más rápida y más duradera.

El principio de la memoria inmunológica es la base del proceso de vacunación. Las vacunas son preparaciones inocuas de un agente infeccioso, o algún componente o producto tóxico de él, que no son capaces de causar enfermedad ni daños en el organismo. Al ser administradas, las vacunas inducen una respuesta inmune **primaria**, que deja además una población expandida de linfocitos de memoria (como toda respuesta específica). Por lo general, se utiliza un esquema de varias dosis de refuerzo de la vacuna, para expandir lo más posible la población de linfocitos de memoria. Cuando el verdadero agente nocivo penetra en el organismo, se va a producir una respuesta **secundaria** (o de memoria), más alta y más rápida, que puede prevenir la enfermedad, confiriendo así protección. También es posible, mediante la vacunación, mantener niveles adecuados de anticuerpos contra algunas toxinas bacterianas (ej. toxina tetánica, toxina diftérica), empleando **toxoides**, las formas inocuas de dichas toxinas, por períodos de hasta 10 años o más.

Se ha logrado producir vacunas eficaces para controlar, e incluso erradicar, varias enfermedades infecciosas importantes. Sin embargo, existen aún muchas enfermedades para las cuales ha sido difícil desarrollar las correspondientes vacunas, lo cual plantea un gran reto para la ciencia y para los investigadores en este campo.



**Figura 27.** Cuando los linfocitos (T y B) se activan por el antígeno (Ag), proliferan y se diferencian a células efectoras, pero dejan una reserva de linfocitos de memoria, latentes. Estos pueden activarse ante un nuevo contacto con el antígeno, y generar rápidamente más efectoras (y más linfocitos de memoria).