

**INMUNIDAD EN EL SER HUMANO:
sinopsis del conocimiento moderno**

***Texto para médicos, farmacéuticos, microbiólogos
y otros profesionales de la salud que no han
estudiado inmunología recientemente****

**** Por Leonardo Mata Jiménez, catedrático, Escuela de Medicina;
Coordinador, Sección de Infección-Nutrición, Instituto de
Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica;
Presidente, Asociación para la Investigación de la Salud (ASIN-
SA), Costa Rica (A.P.212, Guadalupe 2100, Costa Rica).***

Mayo de 1994

Una invitación amable de un amigo se tradujo en la revisión de este importante tema, para lo cual tuve que repasar recientemente los didácticos textos de los profesores Roitt, Brostoff & Male (del "Middlesex Hospital Medical School", London) y Kirkwood & Lewis (del "Western Infirmary", Glasgow), así como los tratados de otros acreditados autores. Sin ser la inmunología mi preocupación primordial, es un campo cercano a mis intereses de investigación sobre las interacciones infección-inmunidad-nutrición, de las que ocupé desde 1963, bajo el enfoque de estudios prospectivos a largo plazo en Guatemala ("Estudio de Cauqué") y en Costa Rica ("Estudio de Puriscal").

La presente revisión sinóptica se basa principalmente en los textos de Roitt et al. y de Kirwood & Lewis ya mencionados, pero debo advertir que omití adrede casi todo lo concerniente a las inmunodeficiencias, ya sean mediadas por defectos de índole genética, o por agentes infecciosos como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Esa omisión estriba en el hecho de que las inmunodeficiencias generalmente son bastante familiares para el cuerpo médico por su dramatismo, las primeras, o su gran trascendencia en la medicina y la salud contemporáneas (el caso del SIDA).

El texto está escrito en una forma sencilla para que beneficie de los profesionales de las ciencias de la salud que no han tenido la oportunidad de mantenerse al día en el campo de la inmunología. Aún así, fue imposible el evitar emplear vocablos técnicos inherentes al tema, por no existir equivalentes populares en el idioma castellano. Tal dificultad debe ser obviada consultando libros de texto y revistas especializadas. Deseo advertir que en diferentes ocasiones incluí mi

criterio personal derivado del estudio de madres y niños en Guatemala (Estudio de Cauqué, 1963-1974) y Costa Rica (Estudio de Puriscal, 1978-1993).

1. EL SISTEMA INMUNE DEL SER HUMANO

El ambiente en que se encuentra el hombre está plagado de miriadas de microorganismos (virus, bacterias y parásitos) que continuamente entran en contacto con el ser humano pudiendo causarle daño. Casi todas esas "noxas infecciosas exógenas" son repelidas o eliminadas mediante la acción de factores inespecíficos conocidos como "barreras naturales" las que son muy efectivas contra la mayoría de esos invasores. De no existir las barreras, el organismo humano sería invadido más frecuentemente, las noxas proliferarían con mayor facilidad, y se desencadenaría más enfermedades y muertes. Por ejemplo, la piel intacta (una de las primeras barreras naturales) repele la mayoría de las infecciones, capacidad que disminuye o desaparece cuando hay abrasión, eccema, una herida o una quemadura. Por otro lado, si la noxa exógenas logra traspasar las barreras, ocurre activación de una diversidad de células que ejercen acciones no específicas (por ejemplo, dirigidas a casi todos los agentes infecciosos), y específicas (dirigidas a algún agente particular), con lo cual se evita o elimina la infección.

Entretanto, continuamente aparecen "noxas endógenas" (una especie de "basura orgánica") que deben ser eliminadas del organismo. Las noxas endógenas más conspicuas son los tejidos dañados, células muertas o desnaturalizadas, y células modificadas o "transformadas",

las que pueden dar origen a tumores si no se las elimina pronto después de que aparecen.

Los mecanismos que el organismo posee para eliminar las noxas, conforman el **sistema inmune**, el cual es fundamentalmente benéfico puesto que sin él no es posible concebir la vida humana normal. Sin embargo, como todo sistema, comete errores o desviaciones del paradigma normal, generando por sí mismo, enfermedad.

a) **Tipos Funcionales de Inmunidad**

Existen dos tipos de inmunidad: **innata** y **adquirida (adaptativa)** (Cuadro 1). La inmunidad innata es la primera defensa contra los agentes infecciosos exógenos y en la mayor parte de los encuentros logra repelerlos o destruirlos, en particular si se trata de microorganismos patógenos. La inmunidad adquirida o adaptativa se desarrolla como una respuesta del organismo contra la noxa, mediando la **memoria inmunológica**, un mecanismo que se desarrolla en el primer encuentro con la noxa, se almacena (memoria) y luego es capaz de reconocer y reaccionar en encuentros uiteriores con la noxa. La inmunidad adquirida puede prevenir o destruir al agente en el primer encuentro, o puede evolucionar en una infección asintomática o un cuadro clínico bien definido. Ciertamente, la inmunidad adquirida logra su cometido en encuentros sucesivos en que opera la memoria inmunológica, usualmente evitando del todo el desarrollo de la enfermedad clínica.¹

¹ Modernamente muchos inmunólogos conceptúan la inmunidad como **Resistencia y Defensa** que comprende, por un lado, la **resistencia innata** y por otro la **inmunidad propiamente dicha**. La resistencia innata abarca los "factores pasivos" (por ejemplo, las barreras naturales) y los "factores activos" (macrófagos y polimorfos) que se ha descrito arriba como "inmunidad innata". La "inmunidad

Existen diferencias entre los dos tipos descritos de inmunidad (Cuadro 1). En la inmunidad innata, i) la resistencia a la noxa no mejora después de la reexposición a ella, lo que sí se observa en la inmunidad adquirida; ii) los factores solubles que participan en la inmunidad innata son lisozima, Complemento, proteínas de fase aguda

Cuadro 1

DIFERENCIAS ENTRE INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA		
Característica	Innata (inespecífica)	Adaptativa (específica)
especificidad	no lo es	si lo es
con la reinfección	no mejora	mejora
factores solubles:	a. lisozima b. Complemento c. interferón d. proteína de fase aguda	anticuerpos
células	a. fagocitos b. células asesinas naturales (NK)	linfocitos

L Mata - 1994

e interferón; los factores solubles de la inmunidad adquirida son los anticuerpos; iii) la fase celular en la inmunidad innata consiste de

propiamente dicha" comprende la "inmunidad pasiva" como los anticuerpos maternos que pasan la barrera placentaria o que son adquiridos por sueroterapia; y la "inmunidad activa" que comprende la "inmunidad humoral" (mediada por anticuerpos) y la "inmunidad celular" (mediada por células).

fagocitos y células asesinas naturales; mientras que las células de la inmunidad adquirida son los linfocitos.

b) Barreras Naturales

Los efectores de la inmunidad innata se localizan en las barreras naturales, las cuales se agrupan en dos categorías (Cuadro 2):

i) factores bioquímicos como la lisozima de las lágrimas y otras secreciones, las secreciones de las glándulas sebáceas, los ácidos grasos no saturados de la piel, la salinidad del sudor, el microambiente químico de ciertos órganos y tejidos y la microbiota indígena. Los primeros pueden inhibir bacterias (bacteriostasis) o lissarlas (bacteriolisis). El microambiente químico de un órgano particular puede inhibir la replicación del patógeno. La microbiota inhibe el establecimiento y

Cuadro 2

FACTORES Y MECANISMOS QUE OPERAN EN LAS BARRERAS NATURALES: INMUNIDAD INNATA

Bioquímicas	Físico-químicas
-lisozima de las secreciones	-moco de las membranas mucosas
-secreciones de las glándulas sebáceas	-cilios traqueales
-microbiota indígena	-tegumentos
-espermina del semen	-acidez gástrica y genitourinaria
-microambiente químico de los órganos	

proliferación de muchos patógenos que invaden por la piel y las mucosas. La importancia de la microbiota es evidente pues los animales axénicos, no sucumben rápidamente a las infecciones de un ambiente natural. El examen de esos animales revela profundas alteraciones anatómicas, fisiológicas e inmunológicas como la virtual ausencia de placas de Peyer y otras acumulaciones de células inmunes necesarias para la respuesta inmune normal.

ii) barreras físico-químicas como el moco de las membranas mucosas; los cilios traqueales; la orina con su acidez, diversos factores y la acción mecánica limpiadora y constante de las vías urinarias; el revestimiento de la piel; y la acidez gástrica. Por ejemplo, los cilios barren cuerpos extraños y microorganismos hacia afuera, en tanto la acidez gástrica previene la infección por vibriones del cólera y otros agentes entéricos que son muy sensibles a altas concentraciones de ion hidrógeno.

En resumen, las barreras son capaces de inhibir, bloquear y destruir noxas exógenas evitando que se adhieran, invadan o repliquen en el organismo humano. Si las barreras son vencidas, se activa la inmunidad adquirida o adaptativa la cual logra eliminar, en la mayoría de las ocasiones, a los agentes invasores.

c) Complementación en la Inmunidad

En la práctica, los dos tipos de inmunidad cooperan en la defensa del organismo contra las noxas. Cuando un agente infeccioso invade el organismo, primero se activan los elementos de la inmunidad innata, lo que puede ser suficiente para detener y neutralizar la infección. Mas si ello fracasa, se establece un cuadro clínico (enfermedad infecciosa, por

*ejemplo), se activan los elementos de la inmunidad adaptativa (adquirida) para detener y destruir al agente infeccioso y luego reparar los tejidos y lograr la recuperación clínica. Una de las características de este proceso es el **desarrollo de la memoria inmunológica** un proceso del organismo para aprender a reconocer la noxa desde el primer encuentro con ella, para reaccionar contra ella en encuentros ulteriores, y abortar la reinfección y recurrencia de la enfermedad. En la mayoría de los casos la memoria inmunológica protege al organismo contra la infección de por vida.*

d) Células de la Inmunidad Innata

*Las células más prominentes son los **fagocitos del Sistema Retículo-Endotelial (S.R.E.)**, que es una red inmunitaria esparcida por todo el organismo, pero especialmente abundante en ciertos órganos o regiones del cuerpo (**Cuadro 3**). Las células principales son los **macrófagos** de los alvéolos pulmonares y esplénicos; los **monocitos** de la sangre circulante; los **macrófagos** sedentarios y circulantes de los espacios linfáticos; las **células de la microglia** (cerebro); las **células de Kupffer** en el hígado; los **fagocitos mesangiales** del riñón; las **células de Langerhans** profundas en la dermis; y las **células A** de la sinovia.*

*También son muy importantes las **células asesinas naturales o NK** ("natural killer cells") distribuidas por el organismo, cuya propiedad es reconocer a las células infectadas con algún virus y que por ello presentan alteraciones en su superficie, haciéndolas reconocibles y susceptibles a la acción letal de esas células. Su nombre ilustra esa característica, asesina porque mata a las células infectadas y natural porque la propiedad es innata, inespecífica.*

Cuadro 3

FAGOCITOS DEL SISTEMA RETICULO-ENDOTELIAL

cerebro:	microglia
pulmón:	macrófagos alveolares
hígado:	células de Kupffer
bazo:	macrófagos esplénicos
sangre:	monocitos
riñón:	fagocitos mesangiales
nódulos linfáticos:	macrófagos sésiles y circulantes
médula ósea:	precursores
sinovia:	células A

L Mata - 1994

Las células NK se activan por estímulo del interferón (un factor de la inmunidad innata) que es una molécula pequeña inespecífica sintetizada por la célula poco tiempo después de que ha sido invadida por un virus. El interferón puede inducir un estado de resistencia intracelular a la replicación viral por sí solo, logrando controlarla parcial o totalmente. De otra manera el daño y mortalidad en las infecciones virales sería mucho mayor.

Otro factor relacionado es la proteína C reactiva, que es una de las proteínas de fase aguda que aparecen en alta concentración durante la respuesta a la infección. La proteína C reactiva puede ligarse a las bacterias para favorecer la unión con el Complemento (C) (otro factor de la inmunidad innata) e iniciar el acopio de fagocitos en las zonas afectadas.

La función primordial del C es por lo tanto, activar los mecanismos de la inflamación (ver abajo). El complemento se adhiere a las bacterias para lisarlas directamente (ruta lítica del C); y activar fagoci-

tos que liberan lisozima y opsoninas (C3b, anticuerpo) facilitando la fagocitosis de las bacterias.

e) Inflamación

La inflamación es la reacción del organismo al trauma o daño tisular que favorece la invasión de los agentes infecciosos patógenos. En este proceso (**ruta alterna del C**) ocurren los siguientes eventos: i) aumento del suministro de sangre a la región afectada; ii) aumento de la permeabilidad capilar por retracción de células endoteliales que dejan pasar macromoléculas a través de los endotelios, y entonces liberar los **mediadores de la inmunidad**; y iii) migración de leucocitos - polimorfos, neutrófilos y macrófagos - de la sangre al tejido afectado (**quimiotaxis**).

La **quimiotaxis** es un proceso de atracción de fagocitos al área de inflamación, estimulado por factores del C como el C5a. La migración de los fagocitos ocurre por **diapedesis**, la cual es seguida por su adherencia a los vasos y tejidos. La **fagocitosis** es favorecida por la presencia de receptores celulares capaces de reconocer - inespecíficamente - a los agentes infecciosos, y de adherirlos si han sido opsonizados por C3b u otro factor activante. La fagocitosis es estimulada por las opsoninas (C3b, anticuerpos). Es así que por razones didácticas, esos procesos se describen por separado, ya que en la práctica operan simultáneamente, complementándose.

2. CELULAS DE LA RESPUESTA INMUNE

Estas células se derivan de las **células troncales** ("stem cells") pluripotentes que se diferencian en dos estirpes (**Figura 1**): **linfocítica** y **mielocítica**. La primera genera los **linfocitos**; la segunda, los **fagocitos**

y otros tipos celulares.² Los linfocitos son de dos clases: **linfocitos T**, diferenciados en el timo; y **linfocitos B** diferenciados en el hígado fetal y bazo y la médula ósea. Existen dos tipos de fagocitos: **monocitos** y **granulocitos polimorfonucleares (neutrófilos, basófilos o eosinófilos)**. Además, hay otras células de la esa estirpe: los **megacariocitos** que dan origen a las **plaquetas**, y los **mastocitos**.

Los linfocitos T y B son heterogéneos en tamaño y morfología y poseen marcadores demostrables mediante eritrocitos de carnero (linfocitos T) o anticuerpos fluorescentes contra antígenos de superficie. Las células T y B pueden transformarse (proliferar) blásticamente si se exponen a mitógenos, activándose para realizar su función. Muchos linfocitos se diferencian y maduran constituyendo las **células plasmáticas Tc (cooperadoras)** y otras lo hacen en células T y B de la memoria. Las células plasmáticas son terminales, esto es, no se dividen, y sirven para sintetizar anticuerpos. Finalmente, existen las "células de la tercera población" (células nulas o células no-T no-B) que parecen "como linfocitos", esto es, grandes y granulares, y cuya función es destruir células infectadas con virus, células tumorales y células presentando anticuerpos.

Los fagocitos son **macrófagos tisulares** derivados de monocitos circulantes, distribuidos en varios órganos del cuerpo humano formando parte del S.R.E. Se trata de células más grandes que los linfocitos circulantes y tienen un núcleo bi-lobar. Su presencia se nota al ojo

² Estas estirpes han sido registradas en varios textos famosos como series "mieloide" y "linfoide", lo que representa un error de traducción de los términos ingleses "myeloid" y "lymphoid".

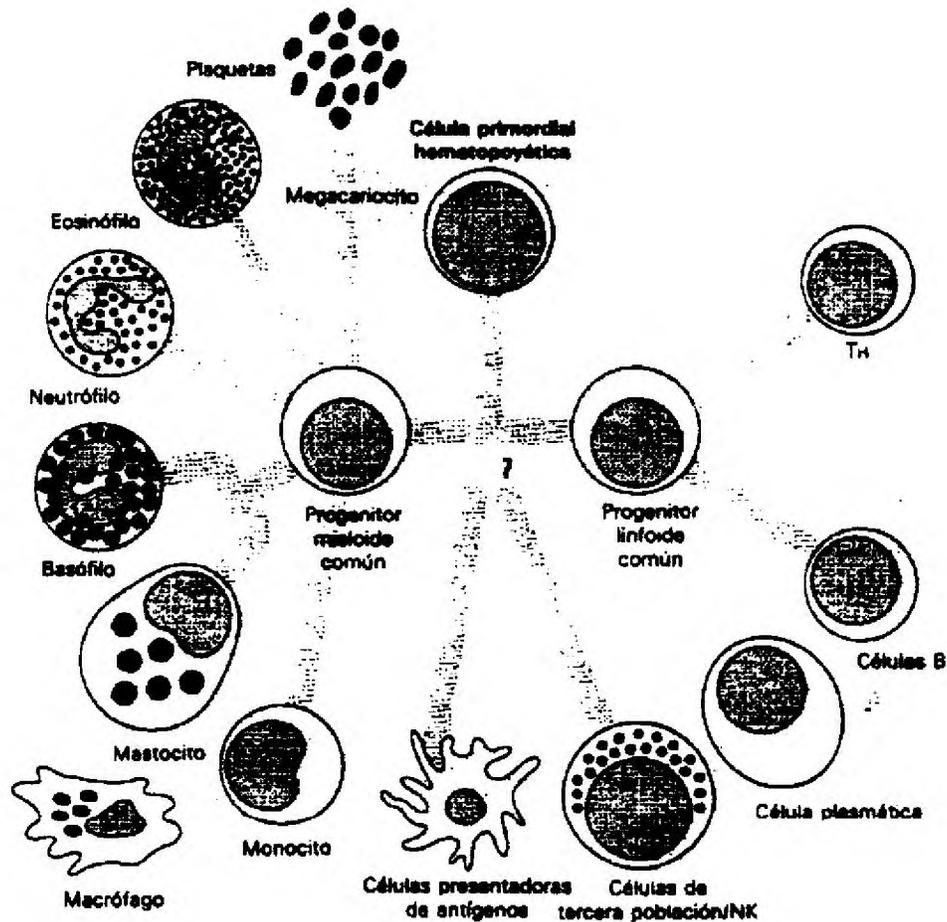


Figura 1. Origen de las células de la respuesta inmune. Todas las células se derivan de células pluripotenciales primordiales (troncales) que, si se anidan en el timo, se diferencian en células T, y si lo hacen en el hígado fetal o médula ósea se diferencian en células B. El origen de las células de la "tercera población" es incierto. (de Roitt, Brostoff & Male, 1991, ligeramente modificado)

desnudo cuando se inyecta carbón vegetal en ratones, por ejemplo, que se concentran en los órganos con mayor acúmulo de macrófagos tisulares.

*Los **granulocitos** pueden ser: i) **neutrófilos** (representan más del 90% de los leucocitos circulantes) con gránulos constituidos de hidrolasas, lactoferrina y lisozima; ii) **eosinófilos** (diez veces menos frecuentes que los neutrófilos), que aunque tienen potencial fagocítico, actúan primordialmente degranulándose bajo el estímulo adecuado. Para ello accionan sus gránulos a nivel de la membrana citoplasmática, y vierten su contenido hacia afuera. Esa descarga es muy rica en histaminasa y proteína básica; iii) **basófilos** y **mastocitos** (diez veces menos concentrados que los eosinófilos) que actúan degranulándose como los eosinófilos; y iv) las **plaquetas** (derivadas de los megacariocitos) que intervienen en la inflamación, adheriéndose a la superficie de los endotelios y descargando sustancias que aumentan la permeabilidad vascular, activando al C y coadyuvando en la atracción de leucocitos a la arena inmunológica.*

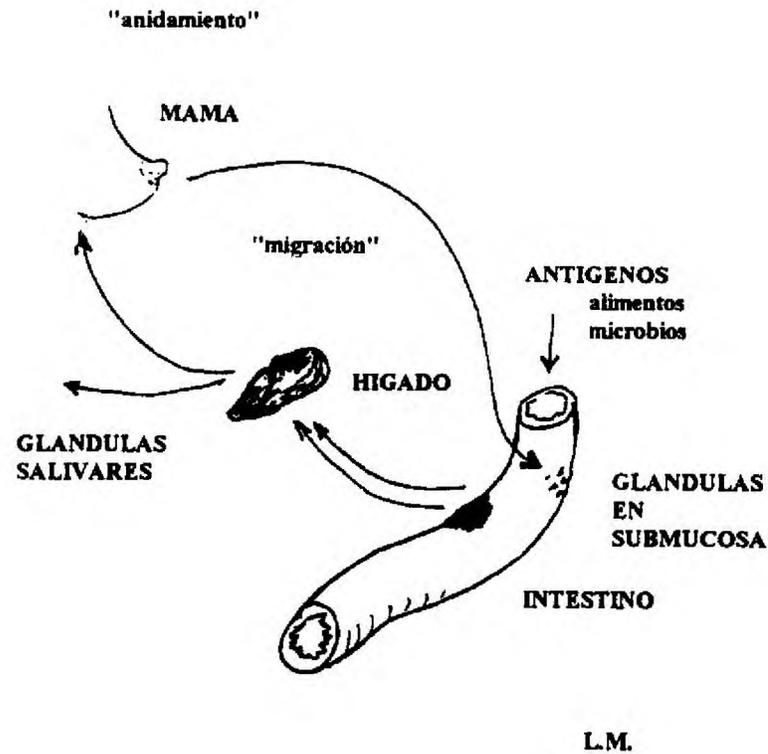
3. EL SISTEMA LINFÁTICO

Las células que intervienen en la respuesta inmune se encuentran organizadas en tejidos y órganos lo cual facilita su función. El sistema inmune linfático³ consiste de: i) "órganos linfáticos primarios" (timo, médula ósea); y ii) "órganos linfáticos secundarios" como el anillo de Waldeyer (amígdalas, adenoides y nódulos linfáticos adyacentes), los

³ En varios textos designado como sistema inmune linfoide, una traducción errónea del término inglés "lymphoid".

ganglios linfáticos torácicos, mesentéricos e inguinales, el bazo y las Placas de Peyer. En los órganos las células se encuentran organizadas. Por ejemplo, en el bazo, existen núcleos germinales en el centro (células B) rodeados de un manto y un anillo de células T. Al examen histológico, el nódulo linfático muestra macrófagos fagocíticos. El Sistema Linfático es dinámico y exhibe un activo "tráfico de linfocitos", en que hay migración de células de los órganos primarios a los secundarios, donde maduran y de donde pueden emigrar de nuevo a otros órganos, o retornar al mismo.

Un ejemplo de tráfico linfocitario es la "vía entero-mamaria" descubierta en perras y mujeres lactantes (Figura 2). En ese fenómeno, los antígenos ingeridos con los alimentos (ya sean de origen microbiano o proteínas de los propios alimentos) pueden estimular por primera vez ("priming") a los linfocitos de las Placas de Peyer, desarrollando memoria inmunológica. Los linfocitos así estimulados suelen emigrar por la linfa y la sangre para anidarse ("homing") a distancia en órganos con epitelio secretor como las glándula mamaria y las glándulas salivares. (De ahí, algunas células estimuladas pueden retornar al intestino y organizarse en "glándulas linfáticas intestinales"). Los linfocitos B anidados en la glándula mamaria pueden traspasar el epitelio secretor para caer en la leche humana que se está formando, y que será ingerida por el bebé. Si esos linfocitos encuentran el antígeno que estimuló a los linfocitos precursores que desarrollaron la memoria inmunológica, pueden activarse y transformarse blásticamente para liberar anticuerpos específicos contra ese antígeno. Se trata de un mecanismo en el cual el niño es protegido contra agentes infecciosos a



**Figura 2. Vía entero-mamaria de tráfico de linfocitos: activados al encontrar antígeno en las Placas de Peyer, viajan por linfa y sangre hasta las mamas (y otros órganos secretores), vencen el epitelio y caen en la secreción. Los linfocitos B del calostro y leche son funcionales, se transforman al encontrar antígeno, sintetizan IgA secretora, y pueden eliminar la noxa.
(Adaptado de Goldblum *et al.*, 1975)**

los que no ha sido expuesto anteriormente, a agentes que fueron reconocidas por los linfocitos maternos estimulados en las Placas de Peyer. La vía entero-mamaria ofrece un gran potencial de prevención del niño, inmunizando a las madres previo a la concepción.

4. ESTRUCTURA Y FUNCION DEL ANTICUERPO

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) son glicoproteínas presentes en el suero y los tejidos de todos los mamíferos. Usualmente ellos tienen actividad específica contra los antígenos (Ag), los cuales suelen ser de muy variado origen. Su síntesis es inducida por contacto del sistema linfático con moléculas (antígenos) extrañas al organismo. La Ig se liga fuertemente al Ag que estimuló su síntesis, y por lo tanto forman parte del sistema inmune adaptativo o adquirido.

a) Clases (Isotipos) de Inmunoglobulinas (Ig)

Existen cinco isotipos principales (IgG, IgM, IgA/sIgA, IgD, IgE) cuya morfología, peso molecular y funciones son propios de cada uno de ellos (Cuadro 4).

La IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄), representa el 70-75 por ciento del total de Ig plasmático, está uniformemente distribuida en el espacio intra y extracelular, y contiene la mayor parte de los anticuerpos que se generan en la respuesta inmune adquirida. Está constituida por dos cadenas livianas de polipéptido idénticas y dos cadenas pesadas de polipéptido idénticas, ligadas entre sí por enlaces disulfuro (Figura 3).

La IgM representa el 10 por ciento de la concentración de Ig y consiste de una molécula pentamérica en la cual cada uno de sus cinco

Cuadro 4

INMUNOGLOBULINAS			
abrev.	mg/ml	sedim.	peso mol.
IgG	13,5	7S	146-170
IgM	1,5	19S	970
IgA	3,5	7S	160
sIgA	0,05	11S	385
IgD	0,03	7S	184
IgE	0,00005	8S	188

unidades es la cadena básica de la Ig (**Figura 3**). Confinada primordialmente a la poza intravascular, actúa específicamente contra organismos infecciosos complejos.

La **IgA** posee una topología similar a la de la IgG y representa el 15-20 por ciento de la poza de Ig sérica del ser humano. La molécula es un monómero de cuatro cadenas. Pero también se presenta como **inmunoglobulina A secretora (sIgA)**, un dímero formado por dos moléculas de IgA unidas por una cadena J (**Figura 3**). La sIgA es muy abundante en las secreciones de las mucosas, por ejemplo, de la boca y la vulva, y en las de órganos que tienen epitelio secretor como en la glándula mamaria (calostro y la leche), y en las secreciones traqueobronquiales y genitourinarias. La sIgA actúa localmente contra los agentes infecciosos cuya vía de acceso es la membrana mucosa, y es muy resistente a la acción de las enzimas digestivas, por lo que es efectiva en el tracto gastrointestinal. Se puede recuperar sIgA con actividad de anticuerpo en las heces fecales de niños amamantados ("coproanticuerpos"), esto es, la sIgA es resistente a las enzimas digestivas.

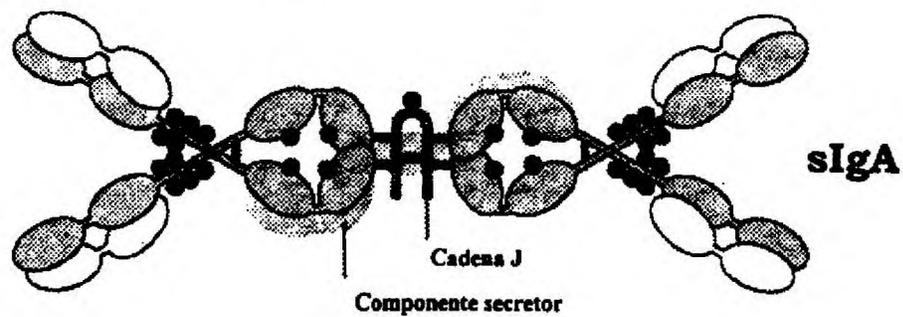
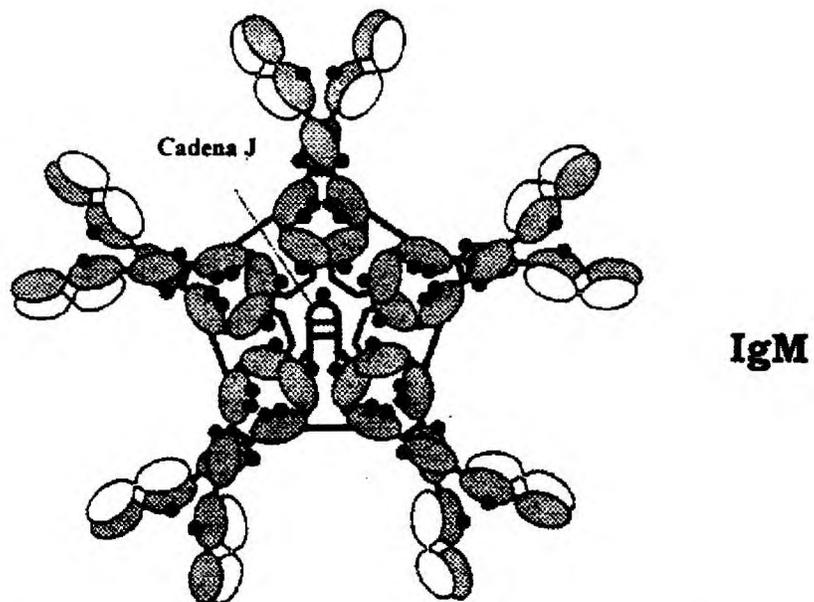
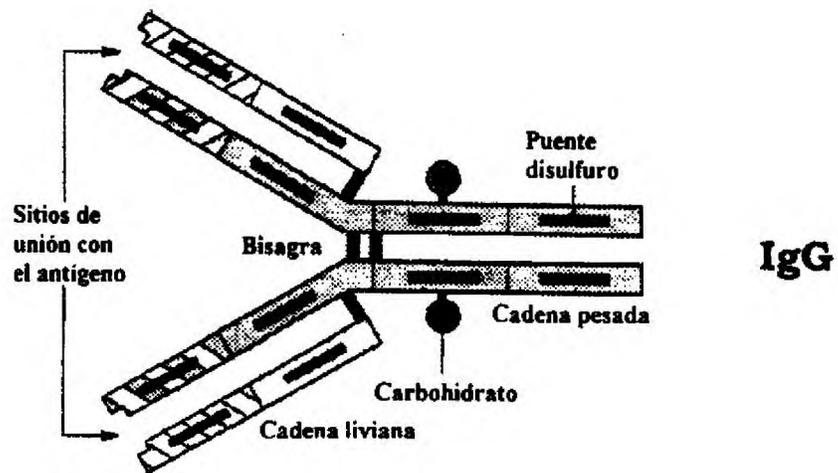


Figura 3. Modelos idealizados de tres inmunoglobulinas (Ig). IgG tiene la unidad básica; IgM es un pentámero de unidades básicas; sIgA está formada por dos unidades de IgA sérica. (Según Roitt, Brostoff & Male, 1991)

Sobre la IgD, cuya concentración es de menos del uno por ciento de la poza de Ig, no se conoce mucho.

En cuanto a la IgE, se la encuentra en la membrana del basófilo y mastocito, que parece funcionar en la inmunidad contra los helmintos intestinales, y que participa en la hipersensibilidad inmediata (asma, fiebre del heno).

Los anticuerpos siempre son específicos ya que se sintetizan como reacción a antígenos particulares. Si hay correspondencia, ocurre una reacción antígeno-anticuerpo, o reacción inmunitaria específica. Pero si no hay correspondencia completa, la reacción antígeno-anticuerpo puede ser "cruzada" con protección parcial. Las reacciones antígeno-anticuerpo pueden requerir de la contribución del C.

b) Complemento

Este factor tiene su principal función en la inflamación. El C tiene tres funciones claras: i) activar el sistema inmune; ii) lisar las células blanco ("target cells"); y iii) opsonizar, esto es, unirse con anticuerpos y luego con las bacterias, para que éstas sean eliminadas. La activación del C es una cascada en que sus componentes se activan en el siguiente orden: C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9.

c) Depauperación de la Inmunidad Adquirida

Cuando se inyecta "factor de veneno de cobra" (el cual actúa depauperando el Complemento) previo a la respuesta primaria, se observa una falla de la memoria inmunológica, y un desafío subsecuente con el antígeno específico, no se traduce en una alza de anticuerpos. Pero si la depauperación del C ocurre después de que ha ocurrido la respuesta primaria, no hay interferencia con la respuesta secundaria,

observándose una buena alza de los anticuerpos. En resumen, el C ejerce una amplia gama de acciones y juega un papel protagónico en la respuesta inflamatoria.

5. RESPUESTA DE ANTICUERPOS

Al entrar el antígeno en contacto con las células inmunes, hay un reconocimiento que puede tomar dos cursos: reacción inmunológica o desarrollo de tolerancia. La reacción inmune puede ser mediada por células o puede resolverse en la producción de anticuerpos, lo que depende de la forma en que el antígeno es presentado por el linfocito.

*En la respuesta inmune de anticuerpos: i) el Ag que desafía el sistema inmune, es presentado por **células T presentadoras de antígeno** ("antigen-presenting cells") que acarrean fragmentos del Ag en su superficie; ii) las **células T cooperadoras** ("T helper cells") reconocen al Ag así presentado, por medio de sus receptores de superficie, y cooperan con las células B que también reconocen al antígeno por medio de sus receptores que son inmunoglobulinas; y iii) las células B estimuladas para proliferar, dan origen a **células formadoras de anticuerpos** ("antibody forming cells") que entonces sintetizan anticuerpos.*

Pueden darse dos tipos de respuesta ante un nuevo contacto con el antígeno, cuya magnitud será mucho mayor que en el primer contacto: i) en la reacción inmune típica, el contacto antígeno-anticuerpo es seguido de una fase "lag" (reposo), una fase "log" (aumento logarítmico del título de anticuerpos), una "meseta" (estabilización del tenor de anticuerpos) y una fase de disminución de los anticuerpos.

Después del primer contacto aparecen primero los anticuerpos del isotipo IgM y rápidamente después los del isotipo IgG. Después del segundo contacto con el antígeno, el anticuerpo aparece mucho más rápidamente, la fase "lag" es más corta y en la fase "log" se alcanza un título mayor de anticuerpos que después del primer contacto, con predominio de anticuerpos IgG.

La reacción inmune de anticuerpos puede mejorar mediante el empleo de un adyuvante inespecífico que magnifica la respuesta de anticuerpos. El adyuvante más conocido consiste de una emulsión del antígeno disuelto en agua, en una mezcla de agua-aceite mineral ("adyuvante incompleto de Freund"). Las propiedades del adyuvante aumentan cuando se adiciona un componente altamente inmunogénico, por ejemplo, una suspensión de Mycobacterium tuberculosis inactivado por calor. Con el adyuvante completo la respuesta de anticuerpos es mayor, más prolongada y a menudo contiene varios isotipos de Ig, si se la compara con la respuesta inmune sin adyuvante.

6. INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS

Aunque en este fenómeno el anticuerpo juega un papel subordinado, no es posible concebir la respuesta mediada por células independientemente de la mediada por anticuerpos. Las células que participan inicialmente en la respuesta de anticuerpos, y los anticuerpos son eslabones esenciales de la respuesta mediada por células. Bajo condiciones normales, es improbable que puede ocurrir un respuesta mediada por células en ausencia de anticuerpo.

*La inmunidad mediada por células depende de una diversidad de funciones celulares. El proceso se inicia con la presentación del antígeno por las células T que de ese modo resultan activadas. Estas células suelen ser de tres tipos preponderantes: activadoras de macrófagos, citotóxicas y cooperadoras. Las células T cooperadoras (Tc_1 y Tc_2) (en inglés, Th_1 y Th_2) activan el macrófago, elaboran **linfocinas** y cooperan con los linfocitos **B** y **Tc**. Las células cooperadoras participan en la activación de las células citotóxicas. A su vez, las cooperadoras actúan sobre las células **B** que entonces liberan anticuerpos que estimulan las células asesinas (Cuadro 5).*

En la inmunidad mediada por células, el macrófago tiene un papel central en el inicio de la inflamación y la fiebre, la activación de linfocitos y otras funciones. Mediante la liberación de linfocinas, los macrófagos pueden destruir parásitos intracelulares como las leishmanias. Cuando el material bacteriano no es degradado al ritmo deseado, las linfocinas secretadas atraen acúmulos de diversos tipos celulares que forman granulomas cuya función ulterior es aislar el foco o focos de infección.

7. TOLERANCIA INMUNOLOGICA

La tolerancia se observa muy bien en terneros gemelos dicigotos que a nivel placentario intercambian su sangre fetal. Después de la separación, cada gemelo retiene, de por vida, células del otro gemelo, y un estado que le permite tolerar los injertos de ese gemelo.

La tolerancia fue demostrada en el experimento clásico de Billingham, Brent & Medawar. Se sabía que los ratones únicos de una

blecer cuáles son los miembros con mayor potencialidad para donar sus órganos a otro miembro del clan familiar.

8. INMUNIDAD A LOS AGENTES INFECCIOSOS

a) Infección Viral

*Existe una amplia gama de interacciones virus-huésped así como de respuestas y consecuencias de tales interacciones. Cuando hay infección, el resultado varía desde la infección silenciosa o asintomática, hasta el cuadro clínico bien definido. En ambos casos se desarrolla inmunidad permanente, en general persistente por toda la vida. Para ilustrar, en el sarampión, un cuadro agudo generalmente resulta en la eliminación del virus del organismo, y en el establecimiento de inmunidad efectiva duradera. En raras ocasiones, sin embargo, puede haber **latencia** o persistencia del virus - sin que se le pueda demostrar en el laboratorio - aunque con un cuadro clínico definido conocido como "panencefalitis esclerosante subaguda". Contrastando, tanto en las infecciones con los virus de la rubéola, citomegálico y de la hepatitis B, el virus puede persistir en los tejidos por mucho tiempo o toda la vida, con posibilidad de recurrencias como ocurre con el zoster (virus de la varicela) y las recurrencias del citomegalovirus en personas inmunodeficientes.*

En otros casos, la enfermedad aguda evoluciona hacia la infección asintomática, como ocurre con la hepatitis B, las que eventualmente pueden dar origen a la infección crónica, como en la hepatitis B crónica. Finalmente, el Kuru y Creutzfeld-Jacob son infecciones con "viroides" (conocidos también como virus no convencionales o "priones").

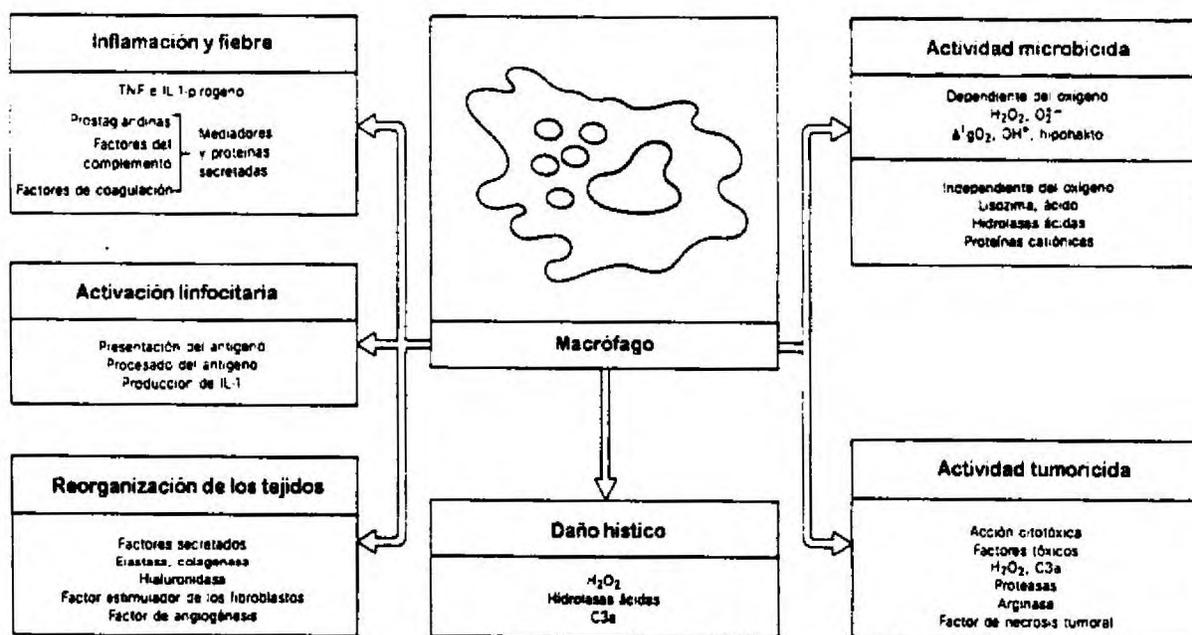


Figura 4. Papel central del macrófago. Centro: los macrófagos acuden al sitio del daño tisular y liberan peróxido, hidrolasas y componentes del Complemento. Izquierda: los macrófagos son mediadores de la fiebre e inflamación, presentan antígenos y participan en la reorganización y reparación de tejidos. Derecha: los macrófagos ejercen actividad antimicrobiana/tumoricida mediante factores solubles y fagocitosis. (Adaptado de Roitt, Brostoff & Male, 1991)

Para combatir la infección viral generalizada, el organismo dispone de factores como el interferón, que inhibe la replicación viral; la sIgA que neutraliza el virus en el sitio de entrada y de replicación inicial; los anticuerpos que neutralizan la viremia; y el C y las células inmunes que contrarrestan la replicación y destruyen al virus en las células y órganos blanco ("target organs").

b) Infección Bacteriana

*Las barreras naturales (ver de nuevo el Cuadro 2) cumplen su función de impedir el avance de la infección antes de que alcance las células y órganos blanco. La importancia de la piel es obvia, pues su abrasión, rotura o maceración favorece la invasión bacteriana. Los anticuerpos tienen diversos papeles en la lucha contra las bacterias. Los fagocitos y macrófagos atacan a los invasores siguiendo las tapas ya descritas de quimiotaxis, adherencia, fagocitosis y lisis (Figura 4). Debe acotarse que las bacterias poseen o pueden desarrollar mecanismos que les permiten evadir la defensa antimicrobiana, como lo es el secretar sustancias que inhiben la quimiotaxis. Algunas bacterias desarrollan cápsulas o envolturas cuya naturaleza bioquímica las hace muy resistentes a la fagocitosis (*Neisseria, neumococo*). Es posible que el *Streptococcus pyogenes* responsable del aumento reciente en casos de fascitis necrotizante (bacteria "come-carne") en Inglaterra, Estados Unidos y otros países industrializados, se deba su poder patogénico quizás derivado de algún factor de virulencia adquirido (¿un plásmido?) o desarrollado, o a su capacidad de sintetizar cápsulas que les hagan resistentes a la fagocitosis.*

c) Infección por Hongos

Mucho se desconoce sobre la inmunidad en las micosis, pero se cree que es similar a la existente en el caso de las bacterias. Existe evidencia de que los neutrófilos pueden actuar por sí solos en la inmunidad contra las infecciones por Mucor. En general, la inmunidad contra las micosis es mediada por células. En las dermatomicosis, que son superficiales, hay fenómenos de hipersensibilidad.

d) Infecciones por Protozoarios y Helmintos

Los parásitos despiertan un tipo de reacción inmunitaria directa consistente en daño y lisis del parásito mediada por el C; neutralización por anticuerpos; activación de la fagocitosis; y citotoxicidad mediada por células citotóxicas dependientes de anticuerpos ("antibody dependent cytotoxic cells"). Se ha demostrado que existen anticuerpos que pueden destruir especies de Plasmodium; y que el suero inmune o la "proteína básica" pueden destruir los esquistosómulos de S mansoni.

9. INMUNIDAD A LOS TUMORES

Los tumores sólidos, removidos por cirugía, muestran evidencia de una fuerte reacción inmune consistente en un infiltrado mononuclear sin necrosis tisular. Empleando técnicas inmunológicas modernas, se ha comprobado que ese infiltrado está integrado por monocitos, fagocitos, linfocitos, mastocitos y otras células. En algunos casos la presencia de esa reacción inmune confiere buen pronóstico al proceso, aunque en general no existe buena correlación entre el infiltrado y la evolución del tumor.

En la respuesta inmune contra los tumores intervienen linfocitos T y B, macrófagos, C, linfocinas y otros factores. En el reconocimiento del tumor por la inmunidad adaptativa, las células que progresivamente se van tornando neoplásicas, no cambian necesariamente su superficie, por lo que el sistema no reconoce la transformación y por lo tanto no ejerce su acción inmune. Pero si hay cambio en la superficie celular y ese cambio es reconocido por el sistema, puede haber una respuesta inmune efectiva. De hecho, se conocen muchos casos bien documentados de involución natural de diversos tipos de tumor, lo que mantiene la esperanza de que se pueda manipular o mejorar la respuesta inmune para un lograr el eventual control del tumor. En la mayoría de los casos, sin embargo, la respuesta es inefectiva, y la condición que acontece es el "escape inmunológico". Algunas células transformadas no logran estimular la respuesta inmune del todo, porque el nuevo antígeno en la célula transformada no logra ser reconocido por el sistema inmune.

a) Respuesta de la Célula T

*La inmunidad adaptativa inducida por antígenos tumorales es básicamente similar a la que se evoca contra los trasplantes dependientes de células T. La activación de la célula T se acompaña de la generación y proliferación de **linfocitos T cooperadores** y de **linfocitos T citotóxicos**, y su amplificación requiere del suministro óptimo de interleucinas o mediadores endógenos del leucocito. El antígeno tumoral es reconocido por las células T citotóxicas, junto con los productos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH).*

b) Linfocinas

Las linfocinas son cruciales en la atracción de los macrófagos y de las células asesinas naturales. Las más importantes son las interleucinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-6, IL-7), el interferón gama (INF), el factor de necrosis tumoral (TNF) y la linfoxina (LT). Además, existen actividades mediadas por más de una interleucina, como el factor inhibidor de la migración (MIF) que aumenta el nivel intracelular de AMP y cuya función parece ser la de frenar a los macrófagos en el sitio del tumor; el factor activador del macrófago (MAF) que se comporta como el MIF y el interferón gama; y el factor quimiotáctico del macrófago (MCF) responsable de la acumulación de fagocitos en el sitio del tumor. La linfoxina (LT) tiene la capacidad de aumentar la resistencia in vivo a las infecciones por hongos; los interferones (IFN) tienen la función primordial de inhibir la replicación viral, suprimir la respuesta inmune, inmunomodular la respuesta de anticuerpos y coadyuvar en la función del inmunocito T.

En resumen, las células T activadas por el antígeno tumoral liberan linfocinas como el interferón que amplifica la acción lítica de las células NK; linfoxina que puede actuar directamente sobre las células; y los factores inhibidor de la migración y activador del macrófago que ejercen un efecto citotóxico sobre las células tumorales y previamente su multiplicación. Otras linfocinas (como la IL-2) amplifican la inmunidad antígeno-específica mediada por células B y T. La fenomenología ejemplifica la interrelación y cooperación de los diferentes tipos y calidades de la respuesta inmune.

c) Células Asesinas Naturales

Este grupo heterogéneo de células, principalmente linfocitos granulares, representa el 2-5 por ciento de los linfocitos sanguíneos periféricos. Las células NK pueden participar en el rechazo de las células tumorales, en la prevención de las metástasis y en el rechazo del injerto de médula ósea, pero - al igual que otros factores de la respuesta inmune - no parecen tener un efecto dramático sobre los tumores ya establecidos, lo que hace del cáncer una patología todavía no controlada.

d) Acción del Macrófago

Los tumores pueden ser reconocidos por anticuerpos ligados a antígenos de las "células blanco" y a macrófagos. Algunas células tumorales pierden la propiedad natural de "inhibición-contacto" (en una superficie plana, inhibirse de multiplicarse al entrar en contacto con células vecinas, evitándose la formación de multicapas) y despliegan varios receptores de superficie. El macrófago actúa mediante su factor citotóxico (una proteína citolítica), el ion oxígeno que se libera del peróxido de hidrógeno, y otros factores.

e) Interacción entre las Inmунidades Innata y Adaptativa

Como se ha visto, las dos tipos de inmunidad son interdependientes y cooperadoras. Las linfocinas activan a los macrófagos y a las células NK (Figura 5). Activados, los macrófagos producen localmente componentes del C intervienen en la respuesta inflamatoria, lisando células transformadas, atrayendo a los neutrófilos e induciendo la liberación de enzimas de los macrófagos. Las células NK se ligan a los anticuerpos liberados por los linfocitos B. Los linfocitos activados por

los antígenos tumorales liberan linfocinas que activan a las células NK y a los macrófagos, y que a su vez actúan sobre el tumor. Concomitantemente, el linfocito B libera anticuerpos que participan por sí solos o ligados a otras células.

*Recapitulando, en la inmunidad adquirida a los tumores, los antígenos de la célula neoplásica se desprenden de ella para ser presentados a los linfocitos T y B o **células presentadoras de antígeno** ("antigen-presenting cells"). El linfocito B es estimulado por estas células y por el linfocito T, accionando sobre la célula plasmática. Esta célula libera anticuerpos que pueden actuar directamente sobre los antígenos y sobre la célula neoplásica, en tanto el linfocito T activado ejerce un efecto de inhibición tumoral.*

f) Intervención Inmunológica contra los Tumores

Se ha logrado inmunizar animales contra ciertos tumores, por lo que la posibilidad de desarrollar vacunas anti-tumorales del hombre no debe descartarse. Por otro lado, la administración de sustancias o complejos estimuladores de la respuesta inmune (como la vacuna SCG) es útil en la lucha contra varios tipos de cáncer. Incluso se ha considerado que en el futuro podría plantearse la inoculación sistemática de niños con inmunógenos, dado que la disminución del riesgo e incidencia de las infecciones en los países más avanzados en cierto ha debilitado el sistema inmune de muchos niños. Es posible que el aumento reciente en tumores del niño - por ejemplo leucemias - se deba en parte a esa condición.

Otras alternativas no han tenido éxito, como la inmunoterapia por transferencia de inmunocompetencia o de inmunidad tumoral (en

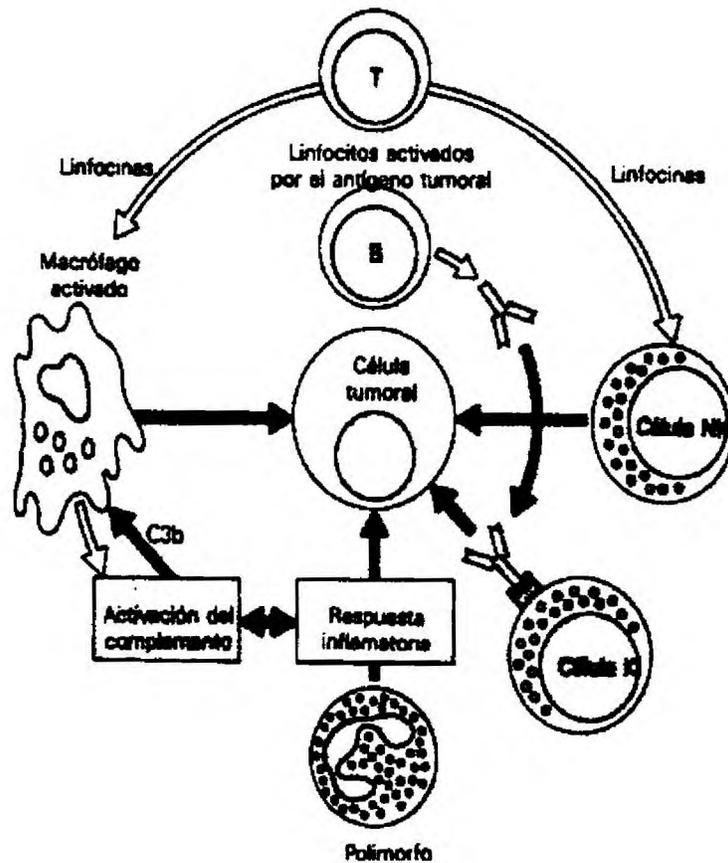


Figura 5. Interacción entre las inmunidades innata y adaptativa en la defensa contra los tumores. Las interrelaciones son similares a aquéllas que operan en la reacción contra los agentes infecciosos y en otras funciones del sistema inmune. (Adaptado de Roitt, Brostoff & Male, 1991)

leucocitos) de un individuo a otro, o el empleo del factor de transferencia o de RNA inmune. Una posibilidad futura es la preparación de clones de células T con actividad dirigida a la citotoxicidad. Por otro lado, se ha considerado la transferencia de anticuerpos anti-tumorales de una persona a otra (inmunoterapia pasiva) para prevenir las recaídas. Finalmente, se ha planteado también la terapia inmunodepresiva, que involucra la reducción de ciertos factores séricos circulantes liberados por los tumores, los cuales inhiben la expresión óptima de la inmunidad, pero tal enfoque todavía no ha rendido frutos.

10. EFECTOS ADVERSOS DEL SISTEMA INMUNE

Aunque el sistema inmune parece ser infalible, en realidad muestra deficiencias en varios niveles de su acción, las cuales pueden traducirse en un aumento del riesgo de infección, o de desarrollo de enfermedades o alteraciones indeseables. El sistema inmune se fundamenta en su capacidad de reconocer y diferenciar el "uno-mismo" del "no uno-mismo" ("self/non-self"). Así, no reconoce los antígenos, células y tejidos "no alterados" del "uno-mismo", por lo que no les hace daño. Contrastando, el sistema inmune reconoce como extraño a los antígenos, células y tejidos del "no uno-mismo", y a los del "uno-mismo" que han sido alterados, rechazándolos, modificándolos o destruyéndolos. Los fenómenos principales en que la reacción inmune perjudica al organismo humano en vez de ayudarlo son la **hipersensibilidad**, la **autoinmunidad** y el **rechazo de órganos trasplantados**.

a) Hipersensibilidad

Este término se aplica a-aquellos cuadros clínicos donde la respuesta inmune adaptativa es exagerada y causan daño tisular. La hipersensibilidad se desencadena después del segundo contacto con el antígeno, y la reacción varía de acuerdo a la susceptibilidad de la persona. Se han propuesto cuatro categorías de hipersensibilidad:

***Tipo I**, en que los **mastocitos** ligan **IgE** por medio de receptores **Fc**; cuando encuentran el antígeno, la **IgE** incita la degranulación y liberación de **IL 1** e **IL 2** y del **factor de necrosis tumoral** (también conocido como **caquexina**). El ejemplo clásico de hipersensibilidad tipo I es la "reacción anafiláctica a la ponzoña de la abeja".*

***Tipo II**, evento en que se liberan anticuerpos contra antígenos de las propias células blanco, los que pueden desencadenar una acción citotóxica de las células NK o de lisis mediada por el Complemento. Un ejemplo es la "enfermedad hemolítica del recién nacido II".*

***Tipo III**, en que se forman "inmunocomplejos" (por unión de anticuerpos a antígenos extraños) que se depositan en los tejidos. Se activa el C y hay atracción de polimorfonucleares al sitio de depósito de los inmunocomplejos causando daño tisular. Este tipo de hipersensibilidad se observa en el "fenómeno de Arthus" y en la "alveolitis alérgica" consecuente a la inhalación de bacterias o de esporas de hongos no patógenos.*

***Tipo IV**, un cuadro clínico en que los linfocitos T sensibilizados por el antígeno liberan linfocinas después de un nuevo encuentro con ese antígeno. Las linfocinas inducen una reacción inflamatoria y*

activan y atraen a los macrófagos que a su vez liberan IL 1 y IL 2. El ejemplo clásico es la "hipersensibilidad por contacto".

b) Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune

Los fenómenos autoinmunes ocurren cuando las especificidades de los linfocitos T y B se dirigen contra las propias células del huésped (el "uno-mismo"). Previamente se mencionó la capacidad del sistema inmune de no reconocer y por lo tanto respetar, la mayoría de las veces, a los antígenos, células y órganos del "uno-mismo" que no han sido modificados o transformados. A su vez, el sistema inmune casi siempre reconoce y ataca a los antígenos, células y tejidos del "no uno-mismo".

No obstante, con cierta regularidad - y afortunadamente con baja frecuencia - el sistema inmune falla y reacciona contra los elementos del "uno-mismo", rechazándolos o destruyéndolos mediante la síntesis copiosa de "autoanticuerpos". Esos anticuerpos anti-"uno-mismo" (autoanticuerpos) causan graves y a menudo letales enfermedades autoinmunes. Los anticuerpos buscan las células blanco de un órgano específico (tiroiditis), o de varios órganos (lupus eritematoso), dando pie a una clasificación didáctica de las enfermedades que se desarrollan, en dos grupos: i) **enfermedades autoinmunes órgano-específicas:** tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario y tirotoxicosis (tiroides), gastritis atrófica autoinmune, anemia perniciosa (estómago), enfermedad de Addison (suprarrenales) y diabetes juvenil (páncreas); y ii) **enfermedades autoinmunes órgano-inespecíficas:** dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, escleroderma y colitis ulcerativa.

Los mecanismos de autoinmunidad no necesariamente son los mismos en todas las enfermedades autoinmunes, según lo evidencia la manifestación proteana de sus cuadros clínicos. En la enfermedad autoinmune parece existir un componente genético que se ha encontrado asociado a ciertos antígenos del CMH (antígenos HLA) cuyos genes se localizan en el cromosoma 7. Lo más probable es que se genere autoanticuerpos que eventualmente puedan lesionar tejidos dando origen a la enfermedad autoinmune.

c) *Trasplante y Rechazo*

Junto con la hipersensibilidad y la autoinmunidad, el trasplante de tejidos es un evento en que el sistema inmune actúa en forma adversa al organismo si no hay histocompatibilidad. El fenómeno de rechazo del injerto de un individuo no relacionado era conocido desde hacía mucho tiempo, pero fue en la década de 1950 cuando se determinó que se regía por las mismas leyes de la inmunidad adaptativa, en tanto existe especificidad y memoria inmunológica. Esos atributos se observan en un simple trasplante de piel de un animal a otro compatible. La memoria es evidente cuando se hace un segundo trasplante alogénico de un segundo donador, el cual es rechazado más rápidamente que el primero. La especificidad es evidente en que el rechazo del segundo trasplante es más rápido que el de trasplantes simultáneos provenientes de donadores de la misma especie pero diferentes del donador original.

El trasplante está gobernado por las siguientes leyes: i) los injertos entre animales genéticamente idénticos (singeneicos) son aceptados; ii) los animales que difieren en el locus del CMH son rechazados;

iii) la capacidad de aceptar un injerto depende de que el receptor comparta todos los genes de histocompatibilidad del donador.

No todos los tejidos tienen igual capacidad inmunogénica en los fenómenos de rechazo, y en orden descendiente de inmunogenicidad, los tejidos se ordenan así: médula ósea, piel, islotes de Langerhans, corazón, riñón e hígado. Esto es, la médula ósea es rechazada más fácilmente que el tejido renal. Por otro lado, los tejidos son rechazados por toda una gama de mecanismos variados. En el trasplante de riñón, para ilustrar, puede haber una reacción hiperaguda en pocos minutos por acción de anticuerpos citotóxicos hacia antígenos del donador; la reacción aguda de una a tres semanas consecuyente a una reacción alogeneica a los antígenos del donador; y un proceso inmunopatológico desencadenado varios meses después, por perturbación de la tolerancia del huésped al injerto.

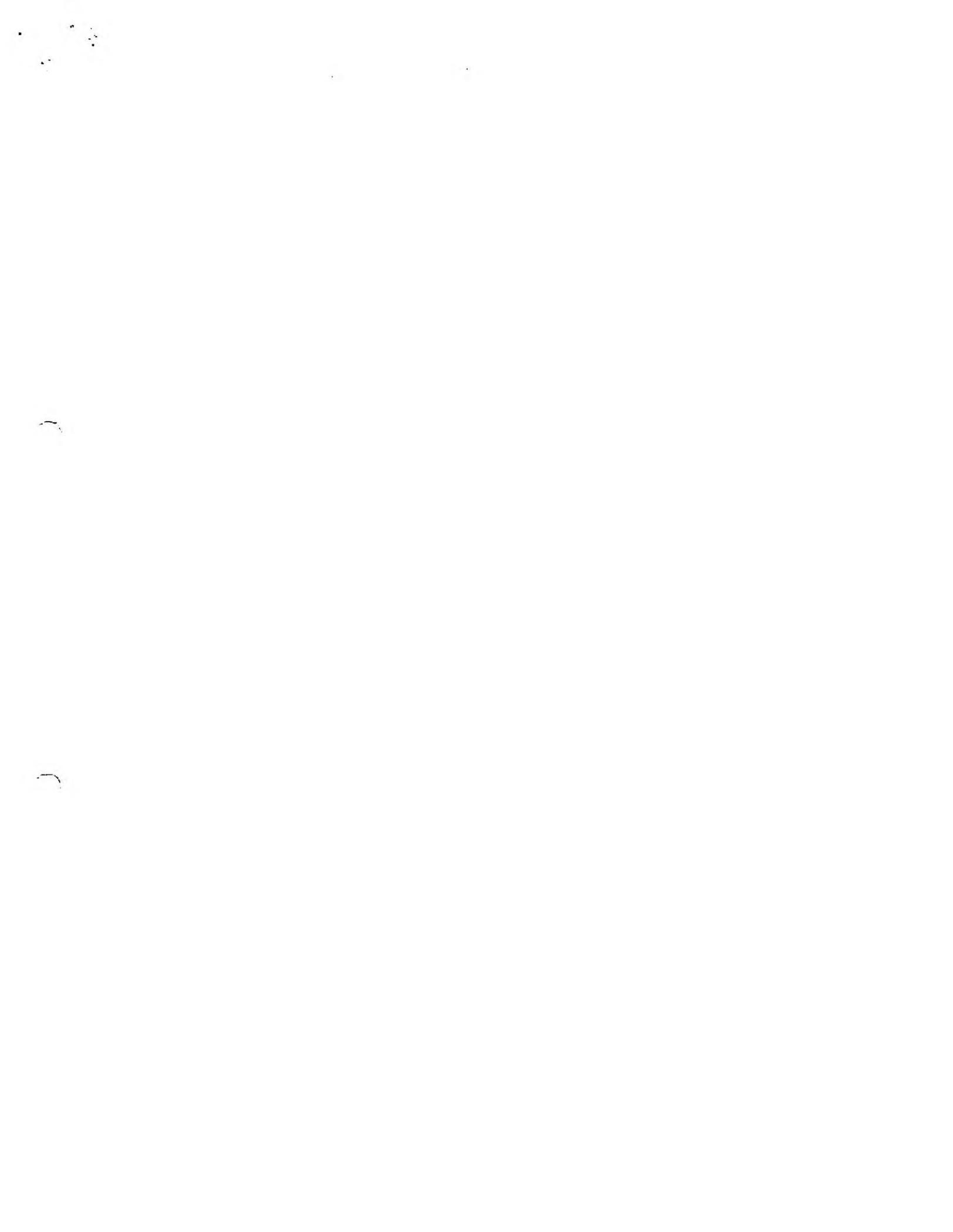
11. INFECCION-NUTRICION-INMUNIDAD

En países tropicales del Tercer Mundo muchos niños se exponen, desde temprana edad, a las infecciones de numerosos virus, bacterias y parásitos. Los agentes infecciosos tienen un claro efecto sobre la nutrición, salud, crecimiento, desarrollo y supervivencia del niño. En el adulto, las infecciones pueden seguir un curso muy severo con resultados adversos a su salud, nutrición, longevidad y supervivencia. El efecto de esa interacción es mayor si el niño i) no recibe el beneficio de la lactancia materna; ii) inicia su vida con un déficit de desarrollo y crecimiento (bajo peso al nacer, prematuridad); iii) no recibe alimentación adecuada; iv) está sometido al maltrato y otras formas de estrés;

v) no se beneficia de un buen sistema de salud. Todos estos factores todavía prevalecen en muchos países tropicales y neo-tropicales.

Un estudio longitudinal en la comunidad Maya de Santa María Cauqué en Guatemala, reveló el formidable impacto de las infecciones sobre el estado nutricional (**Figura 6**). Por otro lado, los estudios de Beisel y colaboradores en voluntarios adultos inoculados con agentes infecciosos patógenos, mostraron que prácticamente todas las vías metabólicas del organismo se alteran o modifican por acción de la infección, causando importantes pérdidas de nutrimentos y alteraciones metabólicas serias. En breve, en niños pobres las infecciones (en especial la diarrea y el sarampión) causan anorexia, disminución en el consumo de alimentos, pérdida aguda de peso y estancamiento del crecimiento lineal. Eventualmente el niño sufre de "desgaste nutricional" (adelgazamiento patológico), "achicamiento" (baja estatura patológica), en tanto adquiere riesgos que le pueden llevar a la desnutrición grave (marasmo, kwashiorkor, avitaminosis) y a la muerte.

Desde el punto de vista metabólico, prácticamente todos los órganos reaccionan contra la infección: se liberan mediadores del macrófago (IL 1, IL 2, caquexina) que actúan sobre el cerebro, desencadenando la fiebre y la anorexia; sobre la médula, liberando células inmunes; sobre el músculo, catabolizando proteínas del músculo para generar amino ácidos que sirven como fuente de energía (gluconeogénesis); sobre el hígado y otros órganos, resultando en niveles deprimidos de zinc, hierro y otros oligoelementos del plasma. Las consecuencias nutricionales de esos efectos son difíciles de recuperar aun cuando haya un buen suministro de nutrimentos y apoyo psicosocial durante la



convalecencia. Los efectos de la infección son muy graves si el paciente se encuentra en un ambiente negativo, sin afecto ni apoyo familiar o institucional, como ocurre con frecuencia en poblaciones marginadas y privadas de servicios básicos. El maltrato, la pobreza, la marginación son factores estresantes que actúan en forma similar a la propia infección, agravando las consecuencias metabólicas adversas de ésta.

El control y prevención de la infección, es la estrategia fundamental para resolver la desnutrición en los países pobres del globo. El Estudio Cauqué, en Guatemala, reveló que el consumo de alimentos - que se había encontrado como deficiente, en realidad no lo era tanto aún en condiciones de gran pobreza. En ese estudio se demostró que las infecciones dominaban la experiencia mórbida de la población rural. La diarrea, el sarampión y otros cuadros infecciosos no sólo causaban progresivamente la desnutrición, sino que eran la causa principal de la mortalidad en los primeros años de la vida.

Por otro lado, la desnutrición leve y moderada no parecen tener un efecto marcado sobre el desarrollo y funcionalidad del sistema inmune, por lo que el número de células y el tamaño de los órganos linfáticos se mantiene estable, en tanto no hay deterioro en la capacidad de reacción de los linfocitos T y B. Debe asumirse que el sistema inmune es altamente prioritario en la economía del huésped - como ocurre con el tejido nervioso - por lo que se encuentra protegido de los efectos depauperantes de la infección y de otros procesos deletéreos para el organismo humano. No puede pensarse lo mismo del tejido muscular, tejido adiposo y de la pared intestinal, por ejemplo, todos los

cuales tienen una alta capacidad generatriz y se consumen primero ante un proceso de hambre y desnutrición crónicas, esto es, son menos prioritarios por lo que se desgastan hasta niveles a menudo exagerados (recuérdese la emaciación en presos en campos de concentración).

Y sin embargo, los niños con desnutrición severa sufren de una disminución en el tamaño del timo y de una marcada disminución de la masa linfática de las amígdalas, ganglios linfáticos y Placas de Peyer. En cuanto a la función, los niños con desnutrición leve o moderada no parecen mostrar ninguna deficiencia en la función de los linfocitos T y B ni en otros parámetros de la respuesta inmune y de su amplificación. Pero en la desnutrición severa se ha observado una merma en la respuesta inmune, por ejemplo, una disminución o ausencia de hipersensibilidad cutánea, una disminución en la respuesta de anticuerpos a las vacunas, y una disminución de la transformación blástica del inmunocito. Por ejemplo, los niños desnutridos susceptibles al sarampión que son infectados por este virus, no muestran exantema (no hay reacción de hipersensibilidad retardada), y pueden morir "silenciosamente" por neumonía a células gigantes en ausencia del exantema. La neumonía del sarampión a células gigantes, pero sin exantema, fue descrita hace varios decenios en Boston, en niños inmunodeficientes. El niño también puede mostrar mayor dificultad en amplificar la respuesta inmune, por ejemplo, en su capacidad de estructurar y reparar tejidos y en el fenómeno de la cicatrización.

La buena dieta en calidad y cantidad (adecuación calórica) es ideal para favorecer el sistema inmune. No obstante, los alimentos no

representan la solución absoluta del problema y la vieja estrategia de los organismos internacionales de suministrar alimentos para resolver el problema de la desnutrición está obsoleto. Los alimentos no siempre resolverán el problema, y más bien pueden agravarlo como se observó en poblaciones africanas sometidas a la privación extrema por la guerra. En efecto, estudios de Murray y colaboradores sobre las hambrunas en el desierto africano revelaron que el organismo humano había logrado adaptarse a condiciones de extrema privación de alimentos a lo largo de muchos meses, mediante la pérdida brutal de masa corporal y la atrofia marcada de varios órganos entre ellos el sistema linfático. Al establecerse una línea de suministro de alimentos y restaurarse cierto nivel de consumo, con restablecimiento de los niveles séricos de oligoelementos, vitaminas y otros nutrimentos, se observó un efecto adverso por el desarrollo de morbilidad galopante y a menudo letal, como malaria y tuberculosis. Se cree que esa reacción pudo deberse a la reconstitución de niveles críticos de nutrimentos que son importantes no sólo para el huésped sino para los microbios y parásitos patógenos que se habían reprimidos por la carencia, pero que permanecían latentes en el organismo. La restauración de niveles adecuados de consumo de alimentos no dio tiempo a los mecanismos inmunitarios para operar con prontitud para detener la proliferación de los agentes infecciosos patógenos.

Recapitulando, la respuesta inmune en personas desnutridas es en general buena y efectiva. Los esquemas de inmunización deben cumplirse en personas desnutridas, excepto en los casos de desnutrición severa (grado III, marasmo y kwashiorkor) porque los efectos

metabólicos de las vacunas mismas pueden ser perjudiciales para su débil economía. Los niños desnutridos quedan protegidos cuando el nivel de cobertura de los niños que no está severamente desnutridos es alto. No obstante, la estrategia de control en situaciones de hambruna, sigue siendo el abasto rápido de alimentos (acción de socorro). Mas a largo plazo, la prevención de la desnutrición sólo puede lograrse en forma estable y permanente cuando se logre prevenir, controlar y ojalá erradicar a los parásitos y agentes bacterianos y virales que causan una depauperación constante del organismo humano. Esta acción requiere de la intervención decidida del Estado para mejorar el ambiente sanitario en su totalidad, debe correr paralela al abasto adecuado de alimentos y a otras acciones de salud pública que garanticen la salud y bienestar globales de la población.

12. AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración académica del doctor Edgardo Moreno, inmunólogo de la Universidad Nacional de Costa Rica, y el estímulo y colaboración de mis apreciables colegas, doctores Manuel Muralles, Gerente de Química Hoechst de Guatemala y Santiago Rodríguez de Química Hoechst de Costa Rica. Se reconoce el apoyo de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, del CONICIT, de la Asociación para la Investigación de la Salud (ASINSA) y de la Fundación Centro de Estudios de Promoción de la Salud y Desarrollo Humano (PROHUMANA), Costa Rica.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- ALEXANDER JK, GOOD RA. Fundamentals of Clinical Immunology, WB Saunders Co, Philadelphia, 1977.
- BENENSON A (ed). Control of Communicable Diseases in Man, 15a ed, American Public Health Association, Washington, DC, 1990.
- FAULK WP, MATA LJ, EDSALL G. Effects of Malnutrition on the Immune Response in Humans: A Review. Trop Dis Bull 72(2):89-103, 1975.
- KIRKWOOD EM, LEWIS CJ. Inmunología Médica Básica, 2a ed, Interamericana-McGraw Hill, Madrid/New York, 1990.
- MATA LJ. The Children of Santa María Cauqué. A Prospective Field Study of Health and Growth, The MIT Press, Cambridge, Mass, 1978.
- MATA L. Diarrheal disease as a cause of malnutrition. Am J Trop Med Hyg 47(1)Suppl:16-27, 1992.
- ROITT IM, BROSTOFF J, MALE DK. Inmunología, traducción del texto original de la 2a ed. en inglés, Salvat Ed, Barcelona, 1991.