

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.5671

El sistema inmunitario contra el coronavirus

Immune system against coronavirus.

Manuel Blas Gallardo-García

Resumen

En medio de toda esta confusión de vacunas, tratamientos y medidas políticas, un ejército implacable y altamente profesional y cualificado está luchando contra el SARS-CoV-2 (en inglés: *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*) un virus ARN monocatenario positivo y lejos de la atención de los focos. Es el sistema inmunitario y ganará la guerra.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2; sistema inmunológico; virus ARN.

Abstract

Amid all this confusion of vaccines, treatments and political measures, a relentless and highly professional and qualified army is fighting SARS-CoV-2, a positive single catenary RNA virus, away from the attention of the spotlight. It's the immune system and will win the war.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; Immune system; RNA virus.

Doctor en Medicina, Málaga, España.

Recibido: 30 de abril 2021

Aceptado: 25 de octubre 2021

Correspondencia

Manuel Blas Gallardo García
mbgallardogarcia@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Gallardo-García MB. El sistema inmunitario contra el coronavirus. Hematol Méx 2021; 22 (3): 175-180.

PREÁMBULO

Ante la severa gravedad y mortalidad que está generando la pandemia del COVID-19 en España (vamos por 140,000 fallecidos en abril del 2021, muchos de ellos, sanitarios), y hasta conseguir medicaciones y vacunas específicas, hemos hecho unas reflexiones escritas muy simples, sencillas, didácticas, divulgativas, de fácil comprensión, utilizando el sistema inmunitario humano, como un referente, similar a la organización de un **ejército** convencional que derrotará y vencerá al coronavirus.

ANTECEDENTES

El virus tiene genes de virulencia para replicarse y esquivar a las defensas, pero el sistema inmunitario tiene en su arsenal anticuerpos, células asesinas, barreras y hasta armas químicas. Este virus es invisible, pero no invencible.

El SARS-CoV-2 tiene la capacidad proteica de causar innumerables manifestaciones clínicas, que van desde la ausencia total de síntomas, hasta la neumonía, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte. Esta guerra es un duelo de titanes; tanto el virus, como las defensas del organismo tienen a sus espaldas cientos de millones de años de evolución en los que ha ido transformándose y perfeccionándose, con el paso de generaciones y más generaciones y sabemos que el sistema inmunitario ganará la guerra, con o sin tratamiento o vacunas y la población humana seguirá adelante.

A estas defensas de organismo (sistema inmunitario) en su lucha contra el SARS-CoV-2 las hemos dividido en seis niveles o defensas, a saber:

1. Murallas.
2. Policías inmunitarios.
3. Unidades especializadas inmunitarias.

4. Arsenal militar (misiles: anticuerpos o inmunoglobulinas).
5. Sistema de alerta, transmisión y comunicación.
6. Disciplina.

¿QUÉ ES EL SISTEMA INMUNITARIO EN POCAS PALABRAS?

Es una red muy compleja de células y moléculas diferentes, que están interconectadas entre sí... y extiende sus redes por doquier para hacer frente a todo tipo de amenazas (virus, patógenos, hongos, cánceres, agresiones medioambientales, etc.) y nos defienda de lo “extraño”, del invasor.

Los seres superiores defienden constantemente su integridad biológica frente a agresiones procedentes del exterior, así como del propio organismo. De no ser así, moriríamos como consecuencia de tumores o de infecciones de bacterias, virus, hongos, parásitos, etc.

La capacidad de defensa se adquiere antes de nacer y se madura y consolida en los primeros años de vida.

La propiedad fundamental del sistema inmunitario es la capacidad de discriminar entre “sí mismo” y el “no uno mismo”, “lo extraño”, de modo que los gérmenes invasores, las células malignas y extrañas, virus, patógenos, parásitos, etc., y otros peligros al huésped puedan ser atacados y eliminados.

Primera línea de defensa. La muralla (piel y mucosas)

Es una muralla física que separa el interior del exterior. Es la piel, el órgano más extenso del cuerpo humano y las mucosas, que tapizan el sistema respiratorio, el sistema digestivo gastrointestinal, el aparato genitourinario, los ojos.

Esta defensa de la muralla (exterior e interior del organismo) es el nivel más básico de defensa, pero no por eso deja de ser muy importante. La piel está formada por células que funcionan como ladrillos y que están unidas por conexiones muy fuertes, que constituyen una barrera física inexpugnable. La piel tiene un pH ligeramente ácido, de 5.5 que dificulta la aparición de infecciones.

La muralla interior (mucosas) mantiene una barrera química, porque las células mucosas secretan sustancias que lo convierten en un ambiente hostil a los gérmenes. El moco produce atrapamiento de bacterias y partículas pequeñas.

En el epitelio intestinal conviven en armonía más de 500 especies de microorganismos, que forman la microbiota o flora intestinal, evitando la colonización del huésped por gérmenes exógenos. La microbiota va a ayudar en la defensa interior, una batería de más de 500 tipos de hongos y bacterias, que van a dificultar la proliferación de gérmenes patógenos.

Segunda línea de defensa. Inmunidad innata. Policías inmunitarios

Sabemos también que ninguna muralla es inexpugnable. Por ello, justo detrás de la “muralla” se encuentra la inmunidad innata o natural y ésta no cambia a lo largo de la vida y responde siempre igual, sin importar de qué patógenos se trate o si es la primera o la segunda infección.

Sería como la policía inmunitaria de servicio las 24 horas y dispuesta a responder ante cualquier amenaza rápidamente. Este nivel de defensa tiene un amplio arsenal a su alcance: células sanguíneas: monocitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, y hacemos hincapié en el complejo monocito-macrófago activado, que fagocitan (es decir, engloban y digieren con producción de óxido nítrico, ion superóxido, radicales hidroxílicos OH⁻, peróxido

de hidrógeno H₂O₂), destruyendo intracitosólicamente a los gérmenes patógenos, células infectadas o patógenos; también las células asesinas naturales (células NK), que “disparan” unas sustancias a células infectadas para matarlas o “suicidarlas”; o el sistema del complemento (un arsenal de moléculas que funciona como una red de mensajería y aviso para alertar a las defensas y que es esencial para acabar con los gérmenes patógenos).

Estas células y moléculas ponen en marcha el proceso denominado inflamación, que es uno de los efectos característicos de la activación de la inmunidad innata, de forma que en los lugares donde se produce esta reacción inmunitaria notaremos las características clínicas típicas de hinchazón (edema), enrojecimiento (rubor), calor y dolor. Además, posteriormente, acabarán también participando células más especializadas y se reparará el tejido infectado.

Tercera línea de defensa. La inmunidad adaptativa (“unidades inmunológicas especializadas”)

Si la inmunidad innata es suficiente para contener la infección, la respuesta de defensa finaliza. Pero si falla esta respuesta innata, entran en juego las “unidades inmunológicas especializadas”, que constituyen la *inmunidad adaptativa o específica*.

Esta respuesta inmunológica tiene un nivel de complejidad muy alto y solo está presente en vertebrados, alcanzando en los mamíferos el máximo nivel de desarrollo y complejidad.

Los representantes más importantes de este nivel son los linfocitos B y T. Las células T se llaman así porque se diferencian en el timo y las células B porque se descubrieron en la bursa de los pájaros (Fabricio). En el hombre, estas células se diferencian dentro de los huesos (médula ósea).

Tanto los linfocitos B como los T se caracterizan por una peculiaridad: en su superficie hay moléculas que reconocen a agentes infecciosos de forma muy *específica*, comparable al acoplamiento de una *llave en una cerradura*.

Su conexión es muy, muy exacta

Cuando estas moléculas de parásitos, hongos, bacterias, virus, etc. son reconocidas por el sistema inmunitario de forma específica, se las conoce como antígenos.

Por una parte, están los linfocitos T CD4 (cooperadores) –el General del ejército inmunitario– que trabajan como directores de orquesta (y del campo de la lucha), tomando las decisiones de la inmunidad adaptativa y decidiendo la respuesta a tomar. Los T CD4 o colaboradores reconocen a los antígenos asociados con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase 2 y los CD8 (citotóxicos o supresores) reconocen a los antígenos asociados con el CMH de clase 1.

Las moléculas del CMH serían como “*esposas*” para la unión entre el receptor de linfocitos T (TCR) y el antígeno (células presentadoras de antígenos) para la activación y liberación de citocinas, que atraen nuevos granulocitos, macrófagos y linfocitos T y B y para dirigir a los nuevos “*reclutas*” una vez que llegan al escenario del daño.

Los linfocitos T CD4 generan los linfocitos Th1 y Th2 y los T CD8 inducen los linfocitos citotóxicos y supresores. Los linfocitos Th1 liberan interleucinas: IL-2, interferón gamma (INF) y factor de necrosis tumoral beta (TNF-B). Los linfocitos Th2 liberan IL-4, 5, 6, 10 y 13.

La separación del tipo de respuesta (humoral, celular o ambas) es más de tipo didáctica que real. En general, se considera que cuando el elemento efector final son las inmunoglobulinas (linfocitos B), se trata de una respuesta de tipo

humoral, mientras que cuando participan los linfocitos T CD4/CD8, se trataría de una respuesta de tipo celular.

Anticuerpos, “misiles” dirigidos del arsenal militar

Son producidos por los linfocitos B y su función fundamental es la síntesis de los anticuerpos o inmunoglobulinas, que ocurre bajo la indicación de los directores de orquesta, las células T CD4 y también con la producción de múltiples citocinas, que son moléculas pequeñas y solubles, que trabajan como mensajeras, transmitiendo órdenes celulares.

Los anticuerpos son grandes proteínas, que reconocen al antígeno de forma específica. Los anticuerpos son verdaderos misiles, con un grado de “*especificidad máxima*”. Son, además, armas muy versátiles y ponen en marcha mecanismos alternativos y complementarios para la muerte del agresor.

Memoria inmunológica

Una vez que se elimina la infección, la mayor parte de las células B y T declinan y mueren, pero una pequeña fracción de ellas siguen circulando por la sangre, en forma de *células de memoria*, como si fueran *veteranos de guerra*, que no han olvidado a su enemigo. Lo mejor de ellas es que están listas para volver a reconocerlo y desencadenar las respuestas adaptativas, capaces de tener éxito allá donde la respuesta innata es insuficiente y con mayor rapidez y eficacia que en la primera batalla.

Aparte de los anticuerpos, pueden quedar células de memoria capaces de disparar la respuesta si ocurre una reinfección.

En el caso del SARS-CoV-2 se ha observado que los anticuerpos desaparecen algunos meses

después de la infección. Eso no significa que estas personas dejen de tener inmunidad. La *variación* es un proceso mediante el cual las personas susceptibles a la viruela eran inoculadas con material extraído de una vesícula de una persona con viruela, con la intención de provocar una infección leve y la consiguiente inmunidad (Edward Jenner, 1749).

La reinfección por SARS-CoV-2 parece ser poco común, a pesar de más de 9 meses de circulación en todo el mundo. Parece que puede haber una fuerte inmunidad mediada por células resultado de una infección leve o asintomática por SARS-CoV-2 (hipótesis de la *variación*).

Aparte de los anticuerpos, pueden quedar células de memoria, capaces de desencadenar la respuesta si ocurre una reinfección. En el caso del coronavirus se han detectado linfocitos T CD4 y CD8 de memoria tras una primera infección. También se han encontrado células de este tipo, capaces de responder ante el SARS-CoV-2 y producidas en respuesta a otros coronavirus causantes de los catarros (este efecto es lo que se denomina *inmunidad cruzada*).

Es muy difícil saber actualmente cuánto dura la inmunidad frente al SARS-CoV-2. Por el momento, parece que los anticuerpos duran al menos cuatro meses.

El pilar fundamental para el control de la pandemia por COVID-19 es la vacunación contra el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Se han comunicado eventos adversos con vacunación anti-COVID-2 del tipo de trombosis y trombocitopenia a los 6-24 días después de recibir la primera dosis de vacuna. La trombosis fue principalmente venosa cerebral. Los 22

pacientes estudiados tenían concentraciones de fibrinógeno bajas o normales y elevadas de dímero D, lo que sugiere una activación sistémica de la coagulación.

Las pruebas de anticuerpos al factor plaquetario 4 (PF-4) fueron positivas en los 22 pacientes, determinación por la técnica de ELISA.

Aunque la patogenia de este síndrome de *trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacunas* aún no está aclarada.

Se recomienda *evitar* el tratamiento con transfusiones de plaquetas, debido al riesgo de progresión de los síntomas trombóticos y que se considere la administración de un agente anticoagulante no heparínico e inmunoglobulinas intravenosas.

Debe destacarse también la muy baja prevalencia de esta complicación de la vacunación, por grave que sea, en relación con los beneficios de prevenir el COVID-19, una afección con mortalidad del 1 al 2% y posibles secuelas a largo plazo.¹

Sistema de alerta, transmisión y comunicación (también básico en el ejército)

Uno de los puntos más críticos en los sistemas de transmisión inmunitario es la conexión entre la segunda y la tercera línea de defensas, es decir, entre la inmunidad innata y la adaptativa.

Hay muchas células actuando como intermediarios: los linfocitos T necesitan que otras células “cotillas” les muestren al antígeno (que es la molécula del patógeno reconocido por el sistema inmunitario). Cualquier célula puede ser presentadora de antígenos, pero, además, hay células profesionales en hacerlo: se trata de las *células dendríticas, los macrófagos o los linfocitos B*.

Esta presentación del antígeno solo ocurre en el bazo, en los ganglios linfáticos y en las mucosas. De ahí que, al momento de elaborar una vacuna frente al coronavirus, sea un punto a favor que el medicamento ponga en marcha la respuesta inmunitaria en las mucosas respiratorias, que son la puerta de entrada principal del virus.

Disciplina. Regulación inmunitaria

El COVID-19 genera a veces graves síntomas por una activación excesiva de la inflamación: *se inicia una cascada o tormenta de citocinas*, se desregulan las señales de defensa inmunitaria, se altera la homeostasia biológica regulatoria y el equilibrio inmunitario y se produce una respuesta *hiperinflamatoria y alteraciones de la inmunorregulación humana*, aumentando la gravedad de la enfermedad.

Esta *indisciplina inmunitaria* excesiva, pero también si es deficiente o equivocada, y cuya patogénesis aún no está aclarada, abruma y desregula las defensas inmunitarias, causando trastornos muy severos del sistema inmunitario y aumentando la gravedad de la enfermedad.

Así, pueden desarrollarse respuesta del tipo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora (SRIS o el CARS; en inglés: *systemic inflammatory response syndrome; compensatory anti-inflammatory response syndrome*).

¿Cómo se lleva a cabo esta regularización?

La regulación inmunológica constituye un mecanismo importante para el mantenimiento de la homeostasia del sistema inmunitario, así como para el establecimiento de la tolerancia hacia antígenos propios, evitando la aparición de enfermedades autoinmunitarias.

Las células Th1/ Th2 mantienen la homeostasia biológica del sistema inmunitario del huésped y el equilibrio Th1/Th2 está regulado por varias hormonas, inmunoglobulinas y citocinas (equilibrio y paradigma linfocitario Th1/Th2), siendo responsables de la regulación armónica del sistema inmunitario.

Intervienen multitud de células y moléculas, entre las que también hay interacciones con el sistema nervioso y el sistema endocrino. Por eso, cuestiones tan dispares como el sexo, el deporte, las horas de sueño, la alimentación o los niveles de estrés-ansiedad pueden influir en el nivel de activación del sistema inmunitario, a través de mensajeros (hormonas, neurotransmisores, citocinas), como las endorfinas o el cortisol.

Por último, de la buena y armónica salud inmunitaria y de su correcta homeostasia biológica regulatoria dependerá nuestra capacidad de responder a agresiones, como las infecciones y salir airoso o en vez de eso, enfermar.¹⁻⁵

REFERENCIAS

1. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Anticuerpos patológicos contra el factor plaquetario 4 después de la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19. Artículo original. N Engl J Med 2021; 16. DOI: 10.1056/Nemea 2105385.
2. Gallardo García MB. Fisiopatología del metabolismo del hierro y su repercusión clínica: Alteraciones hematológicas, inmunológicas y nutricionales que ocasionan enfermedades humanas. Editorial EAE. Academia española. Madrid: 2015.
3. Gallardo-García MB, Gallardo-Pedrajas F, Cabra Bellido MJ, Sánchez Gallegos P. Efecto de las alteraciones deletéreas de las anemias en la inmunoregulación humana. Hematol Mex 2017; 18: 68-84.
4. Gallardo F, Gallardo MB, Ramírez G, Atencia J, Fernández S, Lebrón M. Alteraciones inmunológicas en pacientes anémicos. Inmunología 2008; 27: 57-62. DOI: 10.1016/S0213-9626(08)70051-9.
5. Gandhi M, Rutherford G. Facial masking for Covid-19. Potential for "Variolation" as We Await a Vaccine. N Engl J Med, 2020; 1-3.
6. Editorial. Cines DB, Brussel JB. Editorial. 2021.