

CÓMO RESPONDEN LAS DEFENSAS DEL ORGANISMO FRENTE AL COVID-19

Laura Díaz Alvarez

INTRODUCCIÓN

Se ha hablado mucho de cómo se extiende en el mundo el SARS-CoV-2, el virus que causa la enfermedad COVID-19. Pero se ha dejado en segundo plano cómo responden las defensas de la persona infectada. No obstante, para poder combatir efectivamente al COVID-19 es necesario saber qué es lo que hace que algunas personas no presenten síntomas, que otras se enfermen levemente y que otras más lleguen a requerir hospitalización.

LO QUE YA CONOCEMOS

- **¿Cómo están compuestas las defensas del organismo?**

El conjunto de células y tejidos que defienden a nuestro organismo de las infecciones se conoce como sistema inmunológico. Si nos imaginamos al cuerpo humano como una ciudad medieval a la que hay que defender, el sistema inmunológico serían el ejército y todas

EL CUERPO HUMANO ES COMO UNA CIUDAD AMURALLADA



EL EJÉRCITO QUE NOS DEFIENDE SE LLAMA SISTEMA INMUNOLÓGICO Y ESTA FORMADO POR DOS DIVISIONES, CON VARIOS REGIMIENTOS CADA UNA:

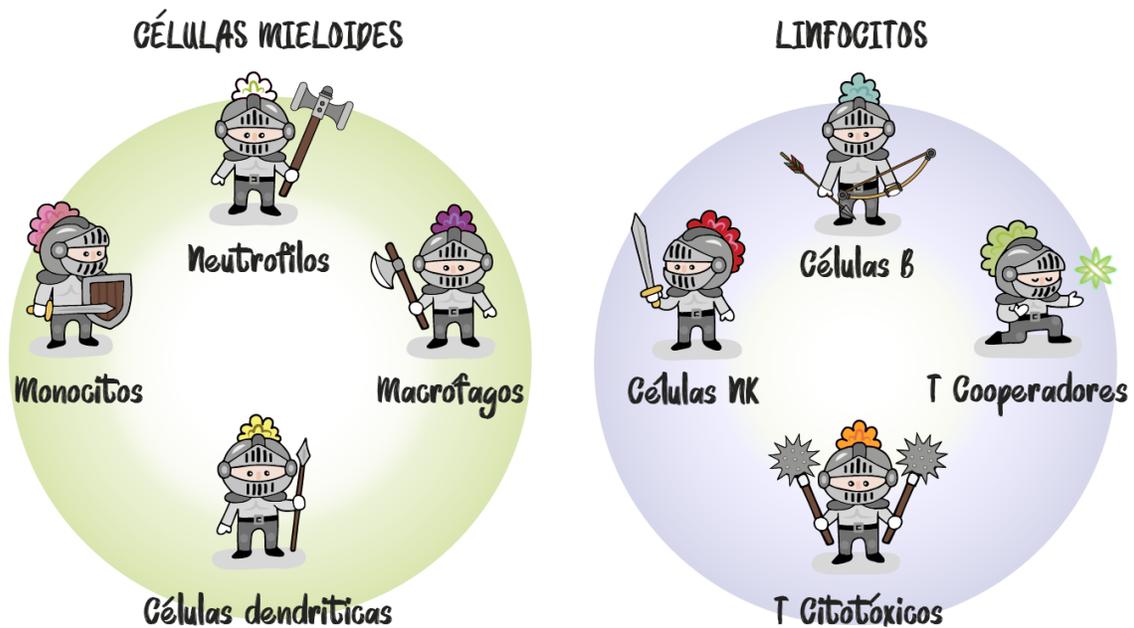


Figura 1. Esquema de las defensas de nuestro cuerpo. Las células del sistema inmunológico están representadas como un ejército, el cual tiene dos grandes divisiones: las Células Mieloides y los Linfocitos. Cada división tiene sus propios regimientos. Existen más regimientos dentro de cada división, pero en este artículo sólo los mencionamos en general. (Vectores tomados de Freepik)

sus estrategias. La primera línea de defensa de la ciudad sería la muralla, en nuestro caso esa muralla es la piel. Sin embargo, hay otras entradas posibles, como las puertas de la ciudad, los sistemas

de desagüe e incluso, grietas en la misma muralla. Todas estas entradas serían los sitios donde nuestro cuerpo tiene intercambios con el exterior, como la nariz, los ojos, una posible herida, etc. Como en esa ciudad siempre hay comida y vivienda disponibles, constantemente hay invasores que desean aprovecharse de esos recursos. Esos invasores son virus, bacterias, hongos y parásitos. Normalmente la muralla los detiene, pero hay ocasiones en que logran pasar, es ahí cuando los soldados entran en acción. Nuestros soldados son conocidos en conjunto como glóbulos blancos o leucocitos. Como buen ejército, tiene divisiones y regimientos que están formados por distintos tipos de leucocitos. Las dos principales divisiones son los linfocitos y las células mieloides. Cada división tiene funciones específicas y momentos determinados para actuar. En la siguiente sección vamos a ver un ejemplo de cómo se organiza nuestro ejército cuando los invasores son virus.

- **¿Cómo responden las defensas a una infección viral común, como la gripe?**

Aunque los virus tienen el potencial de hacer mucho daño, en realidad son invasores muy simples. Básicamente son pelotitas de proteína rellenas de su propio material genético; es decir, moléculas de ADN o ARN. El material genético contiene las instrucciones para que la célula infectada fabrique copias del virus. A veces esas pelotitas tienen una capa extra de ácidos grasos. El SARS-CoV-2 es uno de esos virus con capa extra, además cabe mencionar que su material genético es ARN.

Los virus individuales se conocen como partículas virales. Cuando un gran número de partículas virales (miles de millones) logra entrar a nuestro cuerpo, nuestras defensas entran en acción. Por ejemplo, imaginemos que tuvimos la mala suerte de respirar muy cerca de una persona infectada que acaba de estornudar. Hemos sido

invadidos. A esto se le llama **infección**. Nuestro ejército reacciona para protegernos.

- **¿Cómo comienza la batalla en contra de un virus?**

La primera división en entrar en acción son las Células Mieloides, en específico el regimiento de los Macrófagos. Ellos detectan a los invasores y lanzan señales de alarma para solicitar refuerzos; esas señales se llaman citocinas pro-inflamatorias. Algunas de ellas tienen nombres excéntricos como **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o Interleucina 6 (IL-6)**. Sirven para muchas cosas, como ya iremos viendo.

La inflamación sirve para 3 cosas: número uno, llevar refuerzos al sitio de la infección y así incrementar el poder de nuestro sistema inmunológico para destruir a los invasores. Número dos, levantar muros extra en forma de coágulos alrededor del sitio de infección para prevenir que los invasores se dispersen hacia el resto del cuerpo. Y número 3, permitir que células especializadas reparen los sitios que hayan resultado dañados en la batalla.

¿Cómo sabemos que un sitio de infección está inflamado? Porque cumple con los cuatro pilares de la inflamación:

- Calor
- Enrojecimiento
- Dolor
- Hinchazón

Cada una de estas características responde a cambios que hace el cuerpo en su sistema circulatorio para luchar contra la infección. El sistema circulatorio son las calles de nuestra ciudad amurallada. De hecho serían más parecidas a los canales de Venecia o de Xochimilco si estos estuvieran bardeados. El agua de los canales se llama plasma. Por estos canales transitan normalmente algunos soldados de nuestro ejército y las células que llevan comida y

NUESTRO EJÉRCITO DE CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO VIAJA POR LOS VASOS SANGUÍNEOS HACIA EL SITIO DE LA INFECCIÓN

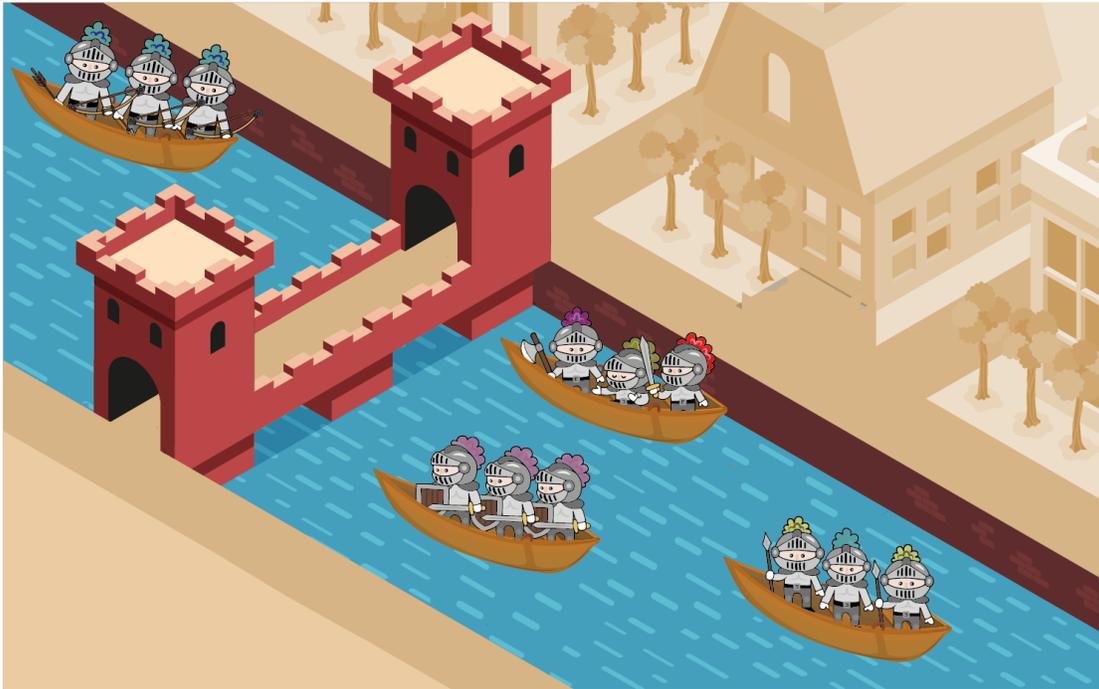


Figura 2. Esquema de la sangre. Los vasos sanguíneos son como canales llenos de líquido (plasma) por los cuales circulan tanto los soldados de nuestro sistema inmunológico, como las señales de alarma que se lanzan para atraerlos al sitio de la infección. Existen otros canales exclusivos para la circulación de las células hacia los cuarteles de los Linfocitos, se llaman vasos linfáticos (Vectores tomados de Freepik).

oxígeno al resto del cuerpo, a estas últimas se les conoce como glóbulos rojos. Al conjunto de plasma y células se le llama sangre. Las señales de alarma que lanzaron nuestros macrófagos luego de encontrar a los invasores provocan **cuatro cambios en los vasos sanguíneos**, es decir, los canales de la ciudad. Veámoslos con un poco de detalle:

- 1) El primer cambio es que los canales se vuelven más amplios y se reduce la velocidad del flujo de sangre, de esta manera llega una mayor cantidad al sitio de infección, como consecuencia

sentimos calor y observamos enrojecimiento, los primeros dos pilares de la inflamación.

- 2) El segundo cambio es que las paredes de los vasos sanguíneos, es decir, las bardas que rodean a los canales, se vuelven pegajosos. Esto hace que los soldados a los que se llamó como refuerzos para combatir a los virus invasores, puedan agarrarse a las bardas y atravesarlas para llegar al sitio de la infección. Los refuerzos, al igual que los macrófagos, también son parte de la división de las células mieloides. El primer regimiento de refuerzos en llegar son los neutrófilos, seguidos de los monocitos.
 - 3) El tercer cambio es que se separan las células que forman las paredes de los vasos sanguíneos cerca del sitio de infección. Dicho de otra manera, se pierde el cemento que une a los ladrillos que forman las bardas de los canales que están cerca del sitio de la invasión. De esta manera los refuerzos del sistema inmunológico pueden pasar más fácilmente. Pero, como es de esperarse, el líquido (plasma) que llena los canales también se escapa de ellos. Esto no es del todo malo, ya que también trae consigo moléculas que pueden ayudar en la defensa. Pero también es cierto que ese plasma no está normalmente fuera de los vasos sanguíneos, por lo tanto su presencia causa hinchazón y dolor, los últimos dos pilares de la inflamación.
 - 4) El cuarto y último cambio es la coagulación en los pequeños vasos sanguíneos cerca del sitio de infección. En otras palabras, los canales más estrechos que llegan hasta el sitio de la invasión se tapan, para que los virus no los usen como ruta de escape para invadir el resto de la ciudad.
- **Nuestros soldados despliegan sus tácticas para defendernos ¿pero, y las células infectadas? ¿Sólo se dejan atacar por los virus o también responden de alguna manera?**

Hasta ahora sólo hemos hablado de cómo responden las defensas de nuestro cuerpo ante una infección viral. ¿Pero qué pasa con las células que son directamente infectadas por el virus? En primer lugar es importante aclarar que los virus difícilmente se pueden considerar como seres vivos ya que no poseen un metabolismo propio; es decir, no comen, no crecen y no se reproducen por sí mismos. Es por esto que nos referimos a ellos únicamente como entidades biológicas. Debido a esto los virus necesitan invadir a una célula para poder replicarse. En nuestra analogía de la ciudad, sería como si varios de estos invasores tomaran posesión de algunos ciudadanos, transformándolos en zombies que se dedicarían a hacer copias de los virus. No todos los virus atacan a todas las células, por ejemplo, los virus de la hepatitis invaden a las células del hígado; los rotavirus atacan a las células intestinales; y virus como el de la influenza o el SARS-CoV-2 infectan principalmente las células del pulmón.

Una vez que una célula ha sido invadida, no sucumbe ante el virus sin pelear. Al contrario, tiene un **programa de emergencia** que activa para tratar de deshacerse de él y avisar a los soldados del cuerpo que necesita ayuda. Ese programa de emergencia tiene como punto clave la fabricación de unas proteínas llamadas interferones tipo 1, las moléculas antivirales por excelencia. **Los interferones** tienen tres funciones principales:

- Activar genes que causan la destrucción del material genético del virus e impiden que se construyan virus nuevos.
- Mandar señales a otras células del cuerpo para que estén atentas a la presencia de los invasores y también activen sus programas de emergencia.
- Activar al primer regimiento de la división de los Linfocitos, las células NK, que se encargan de eliminar a las células que han

sido infectadas y ya no pueden deshacerse de los virus ellas solas.

- **La llegada de los primeros refuerzos, los Linfocitos T**

Los eventos antes mencionados suceden entre las primeras horas y los primeros días, después del comienzo de la invasión. En caso de que los invasores sean demasiados, los interferones tipo 1 también sirven para instruir a algunos soldados de los regimientos de las Células Dendríticas y los Macrófagos (división de las Células Mieloides) para que vayan al cuartel de los Linfocitos a avisar que es necesario apoyar en la batalla. Cabe mencionar dos cosas: la primera es que las Células Dendríticas son soldados que viven permanentemente en cada órgano del cuerpo; y la segunda es que antes de irse, estas células se llevan pedazos de los virus para mostrárselos a los linfocitos y que estos sepan específicamente qué es lo que tienen que atacar. La ruta para llegar al cuartel es a través canales privados, llamados vasos linfáticos, que normalmente sólo pueden usar algunas de nuestras células de defensa.

Una vez en el cuartel, las Células Dendríticas y los Macrófagos muestran los pedazos del virus a los Linfocitos T, que preparan a sus dos regimientos: los T Cooperadores y los T Citotóxicos. Esto tarda unos 3 a 5 días. Al mismo tiempo comienzan a prepararse las Células B, de las cuales hablaremos más adelante. En lo que esto sucede, las Células Mieloides y las NK siguen luchando para contener la infección.

La segunda oleada de defensa contra la infección se desata cuando los grandes regimientos de Linfocitos T están listos, salen de su cuartel y se dirigen por los vasos linfáticos hacia el sitio de infección. Ahí cada regimiento cumple funciones distintas. Los Linfocitos T Cooperadores son una especie de soldados-magos, que dan fuerza extra a los demás soldados que ya estaban peleando para que eliminen efectivamente a los virus. Esto lo hacen tocando directamente a los soldados o liberando citocinas pro-inflamatorias, que, en este caso, son como unas pociones que pueden beber los

LOS LINFOCITOS COOPERADORES AYUDAN A LAS CÉLULAS MIELOIDES A SER MAS FUERTES PARA DESHACERSE DE LAS CELULAS INFECTADAS Y ASÍ DERROTAR A LOS VIRUS



Figura 3. La división de los Linfocitos entra en acción cuando las Células Mieloides no han podido derrotar solas a los invasores. Los Linfocitos T cooperadores les dan citocinas pro-inflamatorias a los soldados que ya están en la batalla, como los Macrófagos. Así los hacen más eficientes para acabar con las células infectadas (Vectores tomados de Freepik).

miembros de nuestro ejército (Fig. 3). Mientras, Los Linfocitos T Citotóxicos, son poderosos verdugos que se encargan de deshacerse de las células infectadas que ya no pudieron combatir al enemigo para salir de su estado de zombies. Es importante señalar que esto se hace de tal manera que esas células se desbaratan poco a poco y pueden ser removidas pacíficamente.

- **Los últimos refuerzos, pero no los menos importantes. Linfocitos B, los productores de anticuerpos.**

En lo que todo esto sucede, en los cuarteles de los Linfocitos, los arqueros del ejército, las Células B, también llamadas Linfocitos B, están preparando sus armas: los anticuerpos. Los anticuerpos son una especie de flechas de proteína que se fabrican especialmente para cada tipo de invasor, las primeras pueden estar listas entre unos días y algunas semanas. Cuando las Células B llegan al sitio de la infección, comienzan a lanzar sus flechas contra los invasores y así impiden que sigan tomando posesión de los ciudadanos de nuestra villa medieval. Además, al estar pegados esos anticuerpos a

los virus, los transforman en manjares deliciosos para los Macrófagos y Neutrófilos, que los comen felizmente y así se deshacen de ellos.

En una infección de un virus común como los de la gripe y en un cuerpo relativamente sano, esto debería de ser suficiente para eliminar la infección.

- **El fin de la batalla en contra de un virus**

Una vez que el virus invasor ha sido eliminado, es extremadamente importante que cese la actividad del ejército iniciada al comienzo de la infección. Para que eso suceda es necesario que la mayoría de los soldados que participaron en la batalla den su vida al final de ésta y sean removidos por unos cuantos Macrófagos. Esto deja poco daño en la ciudad que puede ser reparado sin problemas, y permite que permanezcan sólo unos cuantos soldados que recordarán al invasor. Si vuelve a entrar en el futuro, la respuesta de nuestro ejército será casi inmediata. Esos soldados restantes se llaman Células de Memoria.

LO QUE SABEMOS HASTA EL MOMENTO SOBRE CÓMO RESPONDEN LAS DEFENSAS DEL CUERPO A SARS-CoV-2

En general, hay 3 tipos de personas infectadas con SARS-CoV-2, el virus que causa la enfermedad COVID-19:

- Los que no se enferman (se llaman asintomáticos) o se enferman muy levemente
- Los que se enferman y la pasan mal pero pueden estar en casa
- Los que enferman gravemente y tienen que ser llevados al hospital

Es importante que estemos conscientes de que este virus es muy nuevo, apenas tiene unos meses que se conoce su existencia. Por lo tanto, lo que se sabe con seguridad es poco en comparación con lo que sabemos de otros virus, como el del herpes. Pero ya se sabe bastante considerando que las investigaciones científicas normalmente toman años para realizarse.

Veamos qué es lo que se puede decir hasta ahora (2020) de cada uno de los tipos de pacientes:

1. Pacientes que enferman seriamente pero no necesitan ser hospitalizados.

Recordemos que los síntomas principales de COVID-19 son fiebre, tos seca y cansancio. Otros, que pueden o no presentarse, son:

- Congestión nasal (nariz tapada)
- Dolor y molestia en todo el cuerpo (cuerpo cortado) o en algunos sitios en específico como cabeza y garganta
- Conjuntivitis (ojos rojos)
- Diarrea
- Pérdida del gusto o el olfato
- Erupciones cutáneas (ronchas)
- Cambios en el color de manos o pies (moretones)

Estos síntomas aparecen poco a poco y pueden hacer que no podamos ni levantarnos de la cama en varios días, o hasta en un par de semanas.

Ahora, si regresamos a nuestra analogía de la ciudad medieval, podemos decir que SARS-CoV-2 es un invasor realmente agresivo. Una vez que ha logrado entrar a nuestra ciudad a través de alguna puerta como la nariz, la boca o los ojos, va a buscar a los habitantes de la ciudad a los que va a invadir ¿Pero cómo sabe quiénes son? Elige a los que llevan un adorno en su ropa llamado “Enzima Convertidora de Angiotensina-II” o ECA-II, y resulta que muchas células pulmonares tienen ese adorno. Una vez que se apodera de ellas, las convierte en zombies que fabrican copias del virus y una vez que han hecho suficientes copias, destruye a los zombies. Con la muerte de las células infectadas se liberan señales de alarma que reconoce nuestro

ejército, las llamadas citocinas pro-inflamatorias, especialmente IL-6, TNF- α e IL-1 β . Estas moléculas son las que están directamente relacionadas con la fiebre y el dolor de cabeza. Lo que significa que este es el momento en que inician los síntomas de la enfermedad: 4 o 5 días después de que inició la invasión a la ciudad. En esta ocasión van a llegar, por parte de la división de las Células Mieloides, los regimientos de Monocitos y Macrófagos. Ellos van a comenzar la batalla contra el virus a pesar de que también tienen el adorno ECA-II y que tal vez también podrían ser presa del invasor, aunque eso todavía no lo sabemos con seguridad. Mientras eso sucede, la división de los Linfocitos comienza a preparar su ataque.

Los Linfocitos T Cooperadores y T Citotóxicos llegan más o menos una semana después de iniciada la batalla. Estos soldados se despliegan en grandes números y son muy efectivos en su ataque gracias a las cantidades de citocinas que siguen liberando las Células Mieloides, y a su vez ellos también aportan algunas. Probablemente es por esto que se ha visto que los pacientes de COVID-19 tienen muchísimos Linfocitos T en los pulmones y muy pocos circulando en la sangre. En cuanto a los arqueros de nuestro ejército, los Linfocitos B, no se sabe exactamente cuando aparecen con sus flechas de anticuerpos. Pero es probable que lo hagan antes de la 3^a semana de iniciada la batalla.

Finalmente la batalla se gana y el cuerpo se recupera. Es muy pronto para saber si algunos soldados que recuerden la batalla (células de memoria) permanecen en la ciudad para protegerla rápidamente si es invadida de nuevo por el mismo virus. Pero la experiencia con el SARS-CoV (un virus muy parecido al SARS-CoV-2) nos dice que probablemente sí los haya. Aunque vale la pena mencionar que se han encontrado grupos pequeños de pacientes que al parecer no desarrollan anticuerpos de larga duración. Aún

no se sabe si esto significa que se pueden reinfectar. De hecho ésta es una de las razones por las cuales no es buena idea usar pruebas rápidas para diagnosticar esta enfermedad, ya que esas pruebas se basan en la presencia de anticuerpos. Además de que ya se han hecho estudios en los que se demuestra que al detectar sólo anticuerpos, podrían salir como negativos hasta el 25% de los pacientes que ya son casos confirmados.

Por si no lo notaron, no mencionamos dos elementos de la respuesta estándar a virus: el primero es el regimiento de los Neutrófilos. Hasta ahora parece que, cuando se trata de pacientes de COVID-19 que no requieren hospitalización, no son protagonistas en las batallas. El segundo elemento que no mencionamos, son los interferones tipo 1. Dijimos que estos son las moléculas antivirales por excelencia, ¿entonces por qué no aparecen cuando SARS-CoV-2 nos infecta? ¡Pues resulta que este virus impide que se fabriquen! A pesar de esto, la mayoría de la gente que contrae la enfermedad, es capaz de deshacerse de ella gracias a un sistema inmunológico saludable. El 80% de las personas que presenta síntomas se recupera durante el aislamiento en sus casas, es decir, sin necesidad de ir al hospital.

2. Pacientes que enferman gravemente y tienen que ser llevados al hospital.

La diferencia de estos pacientes con los del punto anterior es que, además de los síntomas que ya mencionamos, es que respiran con gran dificultad, sienten dolor o presión en el pecho y hablan o se mueven muy difícilmente. Esto es señal de que deben de acudir de inmediato al hospital, de preferencia con cubrebocas y evitando tocar los objetos a su alrededor.

Sabemos que las personas más vulnerables a COVID-19 son los mayores y aquellas con condiciones como diabetes, hipertensión,

enfermedades respiratorias, etc. Esto no es casualidad. Estas personas son las que tienen sistemas inmunes que no están sanos y actúan poco o incorrectamente cuando estos individuos se infectan.

El problema para estas personas comienza cuando la respuesta inicial de sus Macrófagos y Monocitos hace que se desate una tormenta de citocinas. Esto hace que haya una inflamación exagerada. Si recordamos, uno de los pilares de la inflamación es la hinchazón. Cuando esta hinchazón (o edema, en términos médicos) se concentra en el pulmón, éste se llena de líquido que se escurre de los canales (vasos sanguíneos) por donde están llegando los soldados del sistema inmunológico para responder a la invasión de SARS-CoV-2. Tomemos en cuenta que los pulmones son como dos globos que se llenan de aire para captar el oxígeno (O_2) que necesitamos para vivir y cuando se vacían se llevan el dióxido de carbono (CO_2) que desechamos. Por lo tanto, a medida que los pulmones se van llenando de líquido, estas personas irán teniendo dificultad para respirar y la cantidad de O_2 que su sangre pueda llevar al resto del cuerpo será menor. A esto se le llama Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda, y es la causa del 70% de las muertes por COVID-19. Además, las bajas cantidades de O_2 hacen que sea más fácil que los pulmones se infecten con otros microorganismos, como hongos o bacterias. Y eso, junto con la tormenta de citocinas, es la causa de casi el otro 30% de los fallecimientos por COVID-19. Aunque recordemos que son alrededor del 5% de las personas que contraen COVID-19 las que fallecen.

3. Personas que, a pesar de ser portadores del virus no se enferman (asintomáticos) o se enferman muy levemente

Entre las muchas cosas que nos hace falta conocer sobre COVID-19 y el virus que la causa, el SARS-CoV-2, está la de porqué la mayoría de las personas que contraen el virus no se enferman o sólo presentan síntomas muy leves. Una de las cosas que se piensa es que en la gente mayor las Células Mieloides ya no maduran correctamente y esto lleva a que las señales que le mandan a las demás células las haga activarse defectuosamente. Lo opuesto que ocurre en los niños y personas sanas, cuyo sistema inmunológico está al 100 y responde eliminando la infección incluso antes de que se desarrollen síntomas. También es posible que las pequeñas diferencias en el material genético de cada persona hagan que las defensas de algunos sean más efectivas que las de otros.

CONCLUSIONES

Es cierto que se sabe de manera general cómo actúan las defensas del cuerpo humano en caso de una infección por virus, pero hay que recordar que los coronavirus no son comunes en seres humanos (hasta ahora, sólo se conocen 7 virus de este tipo que nos infectan). Por esta razón no es de sorprender que los datos que se han obtenido al estudiar a pacientes de COVID-19 a veces sean distintos a lo esperado, es decir, a lo que ya se conoce gracias al estudio de otros virus respiratorios como el H1N1, el virus sincicial respiratorio y la gripe común. Hay que recordar que el conocimiento científico se actualiza constantemente. Esto significa que en realidad es muy necesario seguir estudiando los detalles de la respuesta de nuestras células al SARS-CoV-2 para poder diseñar estrategias efectivas para el tratamiento de COVID-19. Pero mientras esto sucede, la única manera de protegernos es siguiendo las recomendaciones de sana distancia, lavado de manos y limpieza de nuestro entorno.

REFERENCIAS

- Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology Ninth Edition. 2016. Garland Science: New York, New York.
- Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 21]. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa310. doi:10.1093/cid/ciaa310
- Tay, M.Z., Poh, C.M., Rénia, L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Organización Mundial de la Salud. "Preguntas y respuestas sobre la nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19)". <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
- Vectores tomados de Freepik (www.freepik.com). Autores: vectorpocket, brgfx, freepik, macrovector y plksuperstar.