

Mecanismos de defensa del sistema respiratorio frente a enfermedades virales (con énfasis en el SARS-COV-2)

H L Ocaña- Servín^{1*}, A Hardy-Pérez,¹ J Jaimes-García,¹ V E Trujillo-Condes,¹ N García-Solís,¹ J R Beltrán-Salgado,¹ H U López-Díaz¹

Defense mechanisms of the respiratory system against viral diseases (with emphasis on SARS COV-2)

Recibido : 17 de enero de 2021
Aceptado: 25 de enero de 2021

Resumen

Introducción: Las funciones de protección o defensa del ser humano en contacto con su ambiente son de enorme importancia, ya que un adulto sano, se pone en contacto diario con 10,000 a 20,000 litros de aire. Este aire contiene agentes físicos, químicos o biológicos, que pueden ser modificados, eliminados o destruidos por los mecanismos de protección del sistema respiratorio. El objetivo de este metaanálisis y revisión sistemática es el análisis en especial de enero a diciembre de 2020, para ver que dice la literatura respecto a las alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped frente al virus responsable de la pandemia SARS-CoV-2.

Material y métodos: Se buscaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos de las revistas: *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *Science*, *Crit Care Med*, *Chest*, *Lung*, *Journal of Pediatrics*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *JAMA*, utilizando las bases de datos de *Pubmed*, *MEDLINE*, *Research Square*, www.mdconsult.com y www.who.int/health-topics/coronavirus. Se buscó que los artículos estuvieran enfocados en los hallazgos de las alteraciones de los mecanismos de defensa del sistema respira-

Abstract

Introduction: The functions of protection or defense of human beings in contact with their environment are of enormous importance, since a healthy adult is at daily contact with 10,000 to 20,000 liters of air. This air with physical, chemical or biological agents, can be modified, eliminated or destroyed by the protection mechanisms of the respiratory system. The respiratory microbiota begins in the nose and reaches the terminal bronchioles, so a whole series of elements are required that will be analyzed in the article to avoid damage to the respiratory system. The objective of this meta-analysis and systematic review is the analysis, especially from January to December 2020, to see what the literature says in relation to alterations in host defense mechanisms against the virus responsible for the SARS-CoV-2 pandemic.

Material and methods: We searched for systematic reviews, meta-analyzes and clinical trials from: *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *Science*, *Crit Care Med*, *Chest*, *Lung*, *Journal of Pediatrics*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *JAMA*, utilizing the databases of *Pubmed*, *MEDLINE*, *Research Squa-*

¹Universidad Autónoma del Estado de México, México.

*Autor para correspondencia: hectorl.ocana@gmail.com

torio y no en epidemiología, cuadro clínico, manejo o vacunación vs coronavirus. El estudio se llevó a cabo de Agosto a Diciembre de 2020 y se realizó en forma virtual en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UAEMéx.

Resultados y discusión: Para finales del primer semestre de 2020 más de 89,000 artículos nuevos de COVID-19 y más de 59,000 de ellos junto con capítulos de libros tenían acceso gratuito a través de las plataformas de la UAEMéx. Con *Research Square* se tuvo acceso a más de 13,000 artículos de preimpresión. La mayor parte de los artículos, incluso metaanálisis y revisiones sistemáticas, estuvieron enfocadas a comparar esquemas de tratamiento, datos epidemiológicos y análisis de diferentes subpoblaciones de linfocitos T específicos contra el SARS-CoV-2. Llamó la atención que pacientes afectados hace 17 años por el SARS aún tenían memoria en sus linfocitos T y mostraban inmunidad cruzada contra el SARS-CoV-2. También se evaluaron individuos sanos no infectados y se encontraron células específicas de SARS-CoV-2 en más del 50% de ellos. Esto podría explicar porque algunos sujetos pueden controlar mejor la infección. A pesar de más de 20 años de conocimientos del virus, los factores asociados a la transmisión del virus SARS-CoV-2 aún permanecen no del todo conocidos. Esta pandemia está demostrando que el virus es capaz de romper las defensas del ser humano, enseña y muestra que a pesar de los avances tecnológicos, aún se requiere de mucha más investigación sobre infecciones que pueden volverse epidémicas o pandémicas. En este caso en particular, el futuro es todavía incierto.

Conclusiones: Existe una interacción entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, y es el sistema innato el que activa las respuestas adaptativas y las regula. Los receptores del sistema inmunitario reconocen patrones moleculares asociados con agentes patógenos y patrones moleculares asociados con daño provenientes de células senescentes, dañadas o muertas. La pandemia actual ha demostrado que los sujetos sin co-morbilidades, con buenos hábitos de vida, son los que incluso cursan asintomáticos o con síntomas leves y la vacuna que ya comenzó a aplicarse, debe buscar no solo una buena producción de Ac, sino en hacer que la respuesta adaptativa funcione hacia la parte celular al haber despertado una buena respuesta innata que contribuya a una buena defensa celular anti-viral.

PALABRAS CLAVE

Mecanismos de defensa, sistema respiratorio, SARS-COV-2.

re, www.mdconsult.com and www.who.int/health-topics/coronavirus. The articles were focused on the findings of the alterations of the defense mechanisms of the respiratory system and not on epidemiology, management or vaccination vs coronavirus. The study was carried out from August to December 2020 and was carried out virtually at the Department of Physiology of the Faculty of Medicine of the UAEMéx.

Results and discussion: By the end of the first semester of 2020 more than 89,000 new COVID-19 articles and more than 59,000 of them together with book chapters had free access through the UAEMéx platforms. *Research Square* had access to more than 13,000 prepress articles. Most of the articles, including meta-analyzes and systematic reviews, were focused on comparing treatment regimens, epidemiological data, and analyzes of different subpopulations of specific T lymphocytes against SARS-CoV-2. It is striking that patients affected 17 years ago by SARS still have memory in their T lymphocytes and showed cross-immunity against SARS-CoV-2. Healthy uninfected individuals were also evaluated and specific cells for SARS-CoV-2 were found in more than 50% of them. This could explain why some subjects can better control of the infection. Despite more than 20 years of knowledge of the virus, the factors associated with the transmission of the SARS-CoV-2 virus remain not entirely known. This pandemic shows that the virus is cause of breaking the defenses of the human, and this pandemic and shown how the humanity, that despite its great technological advances, much more research is still required on viral infections that can become epidemic or pandemic. In this case, the future is still uncertain.

Conclusions: There is an interaction between the innate and adaptive immune systems, and it is the innate system that activates and regulates adaptive responses. Receptors in the immune system recognize molecular patterns associated with pathogens and molecular patterns associated with damage from senescent, damaged, or dead cells. The current pandemic has taught us that subjects without co-morbidities, with good lifestyle habits, are asymptomatic or with mild symptoms and the vaccine that has already begun to be applied must be based on achieving not only a good production of Ac, but in making the adaptive response works towards the cellular part, by having aroused a good innate response that contributes to a good anti-viral cellular defense.

KEY WORDS

sars-cov-2, respiratory system, defense mechanisms.

Introducción

Las funciones de protección o defensa del ser humano son de enorme importancia, un adulto sano de 25 años, se pone en contacto diario con 10,000 a 20,000 litros de aire, este puede estar frío, seco, sucio con polvos, contaminantes particulados, microorganismos, pólenes, hongos, sustancias -muchas de ellas nocivas para la salud. Por fortuna estos agentes agrupados como físicos, químicos o biológicos, pueden ser modificados, eliminados o destruidos por los mecanismos de protección del sistema respiratorio.¹

Tal y como lo mencionó el gran maestro de la Pediatría mexicana Jesús Kumate, desde 1903 y hasta casi finales del siglo XX se habló de la esterilidad del árbol respiratorio, a partir de la primera división bronquial y son muchos los reportes actuales que señalan la existencia de microbiota “normal” hasta los bronquiolos, hasta la división 14,15 o 16 (ésta última considerada como el bronquiolo terminal) para después seguir con las divisiones que intervienen en la difusión o intercambio de gases. Por lo que se puede resumir diciendo: hay bacterias, y quizá hongos, virus, y partículas desde la nariz hasta los bronquiolos terminales.²

Los mecanismos defensivos del sistema respiratorio se pueden agrupar en dos categorías: constitutivos y adaptativos. Los primeros agrupan todo aquello que contribuye a la eliminación de moléculas, partículas o microbios e incluyen respuestas automáticas inmediatas, inespecíficas y sin relación con experiencias previas. Los mecanismos adaptativos son específicos, requieren de un lapso de latencia, casi siempre desarrollan memoria y provocan efectos más intensos cuando se cuenta con una experiencia anterior. Lo habitual es que ambos mecanismos se combinen y el resultado depende de la suma de una u otra variedad.^{2,3}

Defensas constitutivas

Integridad anatómica

Cualquier defecto, malformación o enfermedad que altere este mecanismo genera una inmunodeficiencia genética o adquirida en el sujeto, ya que es el epitelio respiratorio y la calidad de su moco uno de los mecanismos que defienden más al ser humano, en muchas ocasiones evitando que bacterias o virus se pongan en contacto con las células epiteliales. En ancianos es mucho más fácil que el espesor de la capa de moco disminuya y en los fumadores los procesos inflamatorios producidos por el tabaco a lo largo de toda la vía aérea deja porciones del árbol bronquial con cambios que impiden el adecuado paso de la SIgA (inmunoglobulina A de secreción) por el epitelio para que adquiera el componente secretor, y eso es una inmunodeficiencia. El reflujo gastroesofágico es otro mecanismo que favorece la bronco aspiración y las infecciones pulmonares.⁴

Grosor de epitelios

En los menores de 5 años y en los ancianos los epitelios respiratorios son más delgados y por ello el número de cuadros infecciosos/año es mucho mayor, si a ello se añade un nivel disminuido de hierro la colonización por bacterias aumenta en forma considerable.⁵

Proteínas antimicrobianas

La enzima lisozima presente en lágrimas y secreciones nasales, tiene acción proteolítica sobre componentes de la pared celular de cocos gram positivos, además de contribuir a la acción del complemento vía la SIgA y amplificar el

efecto antibacteriano de otras inmunoglobulinas. La lactoferrina, una proteína secuestradora de hierro al combinarse con este elemento en las secreciones, lo vuelve no apto para las bacterias que lo requieren como los gram negativos y tiene efecto bacteriostático parecido al de la transferrina en plasma. En la saliva las peroxidasa generan H_2O_2 por bacterias de la flora bucal en especial *St. mitis*, así como por algunos aniones como yoduros o tiocianato con los que se inhiben bacterias como *E.coli*, *S. aureus* y hongos como *Candida*. En vías aéreas finales la alfa-1 antitripsina inactiva una gran cantidad de enzimas del proceso inflamatorio, por lo que su ausencia se asocia a enfisema e infecciones neumónicas de repetición.⁶

Cilios y transporte de moco

Los epitelios con cilios se encuentran en el árbol respiratorio, los senos paranasales, la trompa de Eustaquio, el epéndimo y la trompa de Falopio. El cilio está formado por un axonema constituido por nueve dobletes con dos subunidades, la menor llamada A y la mayor B, agrupadas alrededor de un par de microtúbulos centrales, orientados de manera perpendicular al sentido del movimiento ciliar; los dobles son microtúbulos unidos al centro mediante estructuras radiales y entre sí por brazos de dineína de 40 nm orientados en el sentido de las manecillas del reloj y por enlaces de nexina, su proteína principal la tubulina no es una proteína contráctil, ya que los microtúbulos no modifican sus dimensiones durante el movimiento ciliar. La fibrilla trabaja como una contracción muscular y el acortamiento de la fibrilla es consecuencia del deslizamiento de filamentos gruesos (miosina) y delgados (actina) que establecen puentes en la cabeza de la miosina, que contiene ATPasas, necesarias para la transducción energética. En los cilios, los brazos de dineína contienen la ATPasa y hacen el movimiento ciliar al intercambiar energía de enlaces lábiles (con ATP) con energía mecánica de la contracción (transducción energética). Los cilios del árbol respiratorio baten con una frecuencia de 1000 a 1500 ciclos/minuto, con una fase efectora que ocupa 1/3 del ciclo total y que por ondas metacrónicas moviliza las secreciones de la mucosa con velocidades crecientes desde los bronquiolos de 0.5 a 1 mm/min hasta 5 a 20 mm/min en los bronquios principales y en la tráquea; esto significa que material depositado en bronquiolos se elimina casi en su totalidad en menos de 24 h y en tráquea en 30 minutos.^{6,7} En experimentos en protozoarios se han demostrado efectos estimulantes del potasio, del calcio y de los hidrogeniones y su movimiento es independiente de los estímulos nerviosos, al grado que en hipoxia su movilidad se ve favorecida por compuestos digitálicos. En 1967 se demostró que en la mucoviscidosis se hacía presente un factor que desorganizaba la acción ciliar y este factor consistía en una proteína de peso molecular 40,000 a 100,000 D (daltons), asociada con los dominios constantes de la IgG2 para formar un complejo denominado "ciliotóxico", que para fines del siglo XX se conocía que este factor forma parte del plasma normal y solamente en los pacientes con mucoviscidosis no es inactivado.^{7,8} En el llamado síndrome del cilio inmóvil asociado en muchas ocasiones en hombres a anomalías en los espermatozoides se encontró ausencia de brazos de dineína o malformación en los mismos, lo que impide que tengan un eje adecuado para el batimiento ciliar. También se encontró ausencia de radios comunicantes de los dobletes periféricos y central, lo que altera la posición de los microtúbulos. Lo anterior se traduce en una elevada incidencia de infecciones respiratorias, tanto de vías aéreas superiores como inferiores.⁹

Filtración aerodinámica

La disposición anatómica de las vías aéreas superiores detiene a la mayor parte de las partículas de 15 micras o más, y el paso de aire por los cornetes y el tabique nasal detiene por impacto las partículas de 10 a 15 micras. Cuando la corriente de aire en la inspiración se dobla para circular por la faringe

el impacto con la pared posterior deposita la casi totalidad de partículas de 10 micras y un 20 % de partículas entre 2 a 10 micras no van más allá de la primera división bronquial. Con partículas entre 0.2- 5 micras interviene el impacto con el moco, y las que ya llegan hasta la zona de intercambio gaseoso presentan colisiones de los gases al difundir (movimiento browniano) y fuerzas electrostáticas que alcanzan a depositar partículas en las zonas ciliares y de ahí que su movimiento es hacia arriba para ser expulsadas con el moco o deglutidas por la faringe y esto ayudado por el moco de la vía digestiva o las secreciones gástricas.¹⁰

Temperatura

Con un ejemplo de una temperatura ambiental de 22° C, la diferencia entre el aire que pasa por las fosas nasales que se coloca entre 27 y 32° C al pasar por la tráquea y llegar a 36-37° C a nivel alveolar constituye un mecanismo defensivo muy eficiente sobre todo para virus que se vuelve aún más efectivo por la presencia de fiebre o hipertermia. Por ello la necesidad de realizar estudios clínicos por gotas o aerosoles nasales que pueden causar efectos inmunológicos locales a 33° C, pero no pueden reproducirse a 37-38° C y por tanto no hay peligro de diseminación virémica, este es el caso del virus sincitial respiratorio, causante de la bronquiolitis. La hipotermia o los enfriamientos deprimen la actividad ciliar y disminuyen la producción de interferón, que son mecanismos antivirales muy eficientes en condiciones de normalidad.¹¹

Reflejos en árbol respiratorio

A. Reflejo del estornudo, generado en la mucosa nasal y transmitido al nervio trigémino, de allí a los centros respiratorios y a los núcleos de origen de los nervios frénico, intercostales, neumogástrico, laríngeo recurrente y espinal. Estos centros originan impulsos motores cuyo resultado secuencial es el siguiente: 1) contracción de diafragma y de los músculos intercostales externos, 2) inspiración profunda, 3) cierre de la glotis, 4) contracción de los músculos abdominales, 5) depresión del paladar blando, 6) abertura brusca de la glotis y 7) expulsión súbita de aire hacia las cavidades nasales; con esto se arrastran las secreciones y con ellas, el agente irritante, cuando es posible.

B. Reflejo tusígeno: se desencadena por estimulación de receptores presentes en la mucosa laríngea y en el árbol traqueobronquial; los impulsos son transmitidos por las vías aferentes de los nervios glossofaríngeo, vago y laríngeo superior hacia los centros nerviosos y de estos parte la vía eferente que corresponde a los nervios frénicos que van al diafragma, a los nervios intercostales, que inervan los músculos correspondientes y el nervio laríngeo recurrente, que se dirige a las cuerdas vocales. El estímulo inicial produce una inspiración con aducción de las cuerdas vocales, lo que provoca una presión intratorácica de 40 cm de H₂O o mayor, al final de ello hay una apertura rápida de la glotis. La alta presión intratorácica genera un flujo espiratorio rápido que expulsa el moco acumulado en grandes bronquios, tráquea y laringe. Como la porción membranosa de la tráquea se desplaza hacia la pared anterior, se estrecha la luz del órgano hasta 40 % de lo normal, con lo que la velocidad de expulsión alcanza un tercio de la velocidad del sonido.¹²

Líquido alveolar

Es secretado continuamente por las células de DeClara de los bronquiolos y por los neumocitos tipo 2 y es muy rico en lípidos (fosfolípidos) y proteínas. En realidad, la parte pulmonar secreta una apoproteína con mucha afinidad por los lípidos; la función principal al agruparse es formar tensioactivos, que a la temperatura del cuerpo humano se convierte en una capa monomolecular

de tipo sólido que estabiliza la interfase aire-líquido. También sirve como oxidante que neutraliza algunos gases y atrapa partículas pequeñas de polvo y algunos microorganismos con lo que facilita su fagocitosis por el macrófago alveolar.¹³

Macrófago alveolar

Aún sin la presencia de inflamación, en los alveolos pulmonares existen células fagocíticas, originadas en la médula ósea que circulan en la sangre como monocitos y que residen en los tejidos como macrófagos o histiocitos. Son células mononucleares, con abundantes lisosomas, un aparato vesicular y de Golgi muy desarrollados, mitocondrias y microtúbulos abundantes, lo que da una célula con capacidad de fagocitosis, digestión intra y extracelular, movilidad y metabolismo aerobio. Permanecen en los alveolos de una a cinco semanas, aunque existen subpoblaciones que cuentan con una vida media más prolongada. Son fundamentales en especial contra virus y bacterias intracelulares. Cuando reconocen al agresor aumentan la actividad de las enzimas lisosomales, limitan su movilidad e incrementan su capacidad bactericida y tanto destruyen virus como liberan interferón. Sin embargo, algunas infecciones como el sarampión, la varicela, la influenza, la infección por virus sincitial respiratorio, deprimen su actividad y favorecen las sobreinfecciones bacterianas. El humo del tabaco sólo o en combinación con alcohol también deprime su actividad. La hipoxia, la inanición, exposición prolongada al frío, acidosis, uremia, alteran su función. En ciudades con altos índices de contaminación atmosférica, el dióxido de azufre, el ozono y el dióxido de nitrógeno inhiben la actividad de los macrófagos alveolares. En recién nacidos y en adultos de más de 70 años los macrófagos no responden ante la estimulación con linfocinas y su actividad citotóxica está muy disminuida, aún la dependiente de anticuerpos (Ac).¹⁴

Receptores de reconocimiento de patrones (PRR)

Estos receptores que se encuentran en muchas membranas de epitelios y al interior de la célula reconocen una gran cantidad de ligandos que desencadenan vías de señalización que activan genes que codifican para proteínas, que contribuyen a la propia respuesta innata o a la inflamación. Uno de los receptores más estudiados se denomina tipo Toll (TLR) y son dímeros de cadenas con dominios ricos en leucina que se unen a patrones moleculares asociados con el agente patógeno (PAMP) y a patrones moleculares asociados a daño (DAMP), esta unión activa vías de señalización y puede activar factores de transcripción y factores reguladores de interferón. Otros receptores como los de lectina tipo C (CLR) reconocen componentes de la pared celular de bacterias y hongos y también activan factores de transcripción. Los receptores tipo RIG-I (RLR) son RNA helicasas que reconocen RNA virales y con ello activan interferones. Los receptores tipo NOD (receptores de cabeceo o de movimiento) se unen a componentes microbianos como fragmentos de la pared celular, por ejemplo. Y otros conocidos como NLR (nod like receptors) funcionan como inflamomas y generan citosinas proinflamatorias como IL-1 e IL-18. Con ello, puede decirse que las respuestas inflamatorias son activadas por la respuesta inmunitaria innata a la infección o daño tisular local y se va a ver incrementada por componentes tempranos clave de la respuesta inflamatoria como la permeabilidad vascular aumentada, que permite que mediadores innatos solubles lleguen al sitio de la infección o daño y se acompaña del reclutamiento de neutrófilos y otros leucocitos. Un componente más tardío a la respuesta inflamatoria de fase aguda inducida por IL-1, TNF-alfa e IL-6 comprende la síntesis y secreción aumentadas por el

hígado de varias proteínas antimicrobianas y componentes del complemento que de inicio contribuyen a la eliminación de agentes patógenos, pero que fuera de control crean un daño generalizado. Las células asesinas naturales (NK) son linfocitos con funciones innatas, estas son capaces de matar a la célula dañada o bien producen citosinas para inducir respuestas adaptativas (en muchos casos hacen ambas funciones). Ya que la respuesta innata e inflamatoria puede ser tanto útil como perjudicial, está altamente regulada por vías de retroalimentación positivas o negativas y uno de los puentes clave son las células dendríticas en donde componentes microbianos adquiridos por unión a PRR en la célula dendrítica son llevados desde el sitio de infección hasta un ganglio linfático a la vez que “madura” esta célula dendrítica y adquiere habilidades para activar células T vírgenes para que se conviertan en citotóxicas y auxiliares maduras y para influir sobre las citosinas que la célula TH madura producirá. La importancia de la inmunidad innata es de millones de años de evolución ya que aparece en todo ser viviente sea del reino vegetal o animal y el camino de la ciencia en este campo, apenas comienza.¹⁵

Defensas adaptativas

Si la infección sigue adelante a pesar de las defensas constitutivas, entran en juego las adaptativas, que requieren de cierto tiempo de latencia y en su operación intervienen factores amplificadores y mecanismos complejos de regulación a través de inhibidores, factores supresores y sistemas coadyuvantes que modulan el resultado final. La edad, sexo, condición nutricional y co-morbilidades, tienen efectos importantes sobre el resultado final.

Inmunidad local

La producción de anticuerpos (Ac) en un sector del tubo digestivo fue preconizada desde 1927 y se demostró su presencia en pacientes con shigela y en pacientes con cólera. En el árbol respiratorio, en 1960, se descubrió que en las secreciones de todo el organismo humano se encuentra un contenido de inmunoglobulinas diferente al presente en el plasma. En las secreciones existe una SIgA en forma dimérica asociada a una proteína llamada pieza de transporte, producida por las células epiteliales que le dan tanto transporte como resistencia aumentada a la proteólisis.¹⁶ Esta SIgA aparece antes y declina posterior a las IgG del plasma, no fija complemento ni es opsonizante y en presencia de lisozima ocasiona bacteriolisis; se origina en las células plasmáticas de la submucosa y en los acúmulos linfoides bronquiales (muy semejantes a las placas de Peyer del intestino delgado terminal). Constituye la barrera defensiva en la entrada de virus como los del sarampión, la rubéola, la poliomiéltis y su ausencia se especula, es lo que crea el estado de portador aún en presencia de Ac circulantes. Para infecciones bacterianas impide la adhesividad del microbio a las células epiteliales al grado que su efecto se ha descrito como el de una “pintura antiséptica”. Ya en el alveolo se encuentra IgG en la misma concentración que en el plasma.¹⁷

Se puede resumir mencionado que en el sistema respiratorio participan los Ac bajo dos sistemas: el de la circulación sanguínea con sus cinco clases de inmunoglobulinas y el de la inmunidad local o secretora basada en la SIgA. El pulmón es un órgano que contiene más linfocitos que el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos por lo que tiene capacidad de respuesta inmediata e in situ ante cualquier estimulación antigénica. Los Ac derivados de la circulación realizan las siguientes funciones defensivas: a) neutralización de toxinas, b) opsonización de los microbios y facilitación de su fagocitosis por macrófagos y polimorfonucleares, en especial a nivel alveolar, c) neutralización de virus y d) colaboración con las actividades fagocíticas y citotóxicas de células como linfocitos y macrófagos.¹⁸ Es por ello que el objetivo de este metaanálisis y revisión sistemática es el análisis en especial de enero a diciembre de 2020,

para ver que dice la literatura al respecto y si se han tomado en cuenta los mecanismos de defensa del huésped y no sólo al virus responsable de la pandemia SARS-CoV 2.

Material y Métodos

Se buscaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos de las revistas *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *Science*, *Crit Care Med*, *Chest*, *Lung*, *Journal of Pediatrics*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *JAMA*, utilizando las bases de datos de *Pubmed*, *MEDLINE*, *Research Square*, www.mdconsult.com y www.who.int/health-topics/coronavirus. Se buscó que los artículos estuvieran enfocados en los hallazgos de las alteraciones de los mecanismos de defensa del sistema respiratorio y no en epidemiología, cuadro clínico, manejo o vacunación vs coronavirus. El estudio se llevó a cabo de Agosto a Diciembre de 2020 y se realizó en forma virtual en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UAEMex.

Resultados y Discusión

Para finales del primer semestre de 2020 más de 89,000 artículos nuevos sobre COVID-19, de estos, más de 59,000 y algunos capítulos de libros tenían acceso gratuito a través de las plataformas de la UAEMex. Con *Research Square* se tuvo acceso a más de 13,000 artículos de preimpresión. La mayor parte de los artículos incluso metaanálisis y revisiones sistemáticas estuvieron enfocadas a comparar esquemas de tratamiento, datos epidemiológicos y análisis de diferentes subpoblaciones de linfocitos T específicos contra el SARS-CoV-2. Llamó la atención que pacientes afectados hace 17 años por el SARS aún conservaban memoria en sus linfocitos T y mostraban inmunidad cruzada contra el SARS-CoV-2. También se evaluaron individuos sanos no infectados y se encontraron células específicas de SARS-CoV-2 en más de 50 % de ellos. Esto podría explicar porque algunos sujetos pueden controlar mejor la infección. Y esto permite proponer que probablemente sea más importante enfocar las vacunas hacia una memoria de las células T específicas que hacia determinados tipo de Igs.¹⁹

La inmunidad innata es capaz de desencadenar vías de transducción de señales que activan la expresión de genes que codifican para moléculas antimicrobianas, interferones, quimiocinas y citosinas que generan moléculas contra diversos patógenos, pero también son capaces de generar proteínas proinflamatorias, por eso se ha mencionado en muchos libros de texto de inmunología que la respuesta innata da origen a la respuesta adaptativa y la modula en mayor o menor grado. Desde la década de los 80 del siglo pasado se descubrieron los receptores de tipo Toll (TLR). La palabra proviene del alemán "raro" y se refiere a características mutantes, en el caso de los animales que estudiaron (moscas), descubrieron que sus mutaciones las hacen muy susceptibles a los hongos, cuando las moscas silvestres son inmunes a ellos. La caracterización de la proteína Toll reveló que su dominio era homólogo al del receptor en vertebrados para la citosina IL-1, en 1997 se descubrió un gen del ser humano que codifica para los receptores Toll. Son tan importantes (de los que a la fecha se conocen 13) que además de reconocer ligandos de microbios, también reconocen componentes endógenos de las células cuando hay apoptosis o bien tejidos dañados. Junto con estos receptores se han descubierto los de lectina tipo C, receptores tipo gen -I inducible por ácido retinoico, receptores tipo Nod o receptores que contienen dominio de oligomerización de neucleótido/repetición rica en leucina, e inflamomas que incrementan el proceso inflamatorio. Lo importante de todos estos receptores y péptidos antimicrobianos a los que dan origen es que pertenecen a las defensas constitutivas del sujeto, dentro de las que

quedan incluidas los interferones tipo 1, que hoy se conoce hacen que la célula no dañada produzca proteínas antivirales tipo antiRNA o antiDNA. Y todo ello conduce a las ideas de Darwin de que sobreviven los seres más fuertes, en este caso los que mejores respuestas adaptativas innatas tienen, ya que aún la inflamación es una respuesta, pero esa respuesta se da por las alteraciones de las defensas innatas. Si estas respuestas se dan en exceso como en los enfermos con sepsis tenemos una inflamación séptica generalizada y en muchas ocasiones la muerte del sujeto.^{20,21}

Si bien la vacunación o la inmunidad protectora adquirida pueden proporcionar defensa crucial contra enfermedades bacterianas o virales, aún causan la muerte de millones de personas cada año. Y aún son responsables de 50 % de las muertes en el mundo en desarrollo, en especial en la población infantil o en adultos en tercera edad. Sumado a todo esto surgen nuevas enfermedades como el virus del tipo coronavirus que ha ocasionado la pandemia SARS-CoV-2. Se trata de un coronavirus de 120 a 160 nm, con envoltura, con un genoma el más grande de los virus RNA. Este es altamente infeccioso; en su superficie externa tiene proyecciones en forma de pétalo de 20 nm de longitud que le dan la apariencia de corona. Estos coronavirus se encuentran también en animales domésticos, murciélagos y roedores, y hay un grupo para la bronquitis aviaria de los pollos. Presentan reacciones cruzadas entre cepas humanas y cepas de animales. La mayoría de las cepas presentan un tropismo para las células epiteliales del aparato respiratorio y del tracto digestivo. En muchos casos la infección queda limitada al tracto respiratorio superior y en otros casos se disemina ampliamente. Estos virus tienen una distribución mundial y representan el 15 al 30 % de los resfriados comunes; la frecuencia de infecciones es muy variable de un año a otro.²²

Desde finales de diciembre 2019, se reportaron casos de una infección respiratoria en personas de la ciudad de Wuhan (centro de China); en el estudio de casos graves con neumonía se identificó un nuevo coronavirus que no había sido descrito en humanos y se denominó SARS-CoV-2 y a la enfermedad COVID-19, para finales de Enero de 2020 los casos se habían extendido a Tailandia, Japón, Corea del Sur, USA y Australia y posteriormente la diseminación fue a Europa y de ahí al resto del mundo.²³ Además de los signos comunes de infección, como fiebre, tos, dificultad respiratoria, se llegó a presentar neumonía severa, falla renal, miocarditis, alteraciones cerebrales y en estos pacientes graves fue frecuente la muerte. No hay hasta el momento tratamiento específico y ya comenzó en diciembre del 2020 la vacunación, pero dada la población existente a nivel mundial, es necesario continuar con todas las medidas de distanciamiento, lavado frecuente de manos y uso de mascarilla que cubra boca y nariz, medidas obligatorias (para uno mismo y para los demás) para disminuir el contagio.²⁴

Los coronavirus son virus zoonóticos como ya se mencionó, pueden transmitirse entre animales y humanos. Ya está descrito que muchos coronavirus usan a los mamíferos como reservorios u hospedadores intermedarios, destacando entre ellos los murciélagos, en los que se facilita la recombinación y los eventos mutagénicos. En la infección a mamíferos, los coronavirus infectan fundamentalmente células del tracto respiratorio y el tracto gastrointestinal.²⁵ El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, es el patógeno causante de la COVID-19, pertenece al género de los beta-coronavirus y guarda parentesco filogénico (79 % de homología) con el anterior SARS-CoV. Aunque no está totalmente claro su origen, los estudios apuntan a que provino de murciélagos y sufrió mutaciones en algún hospedador intermedio en algún animal vivo del mercado de Wuhan antes de comenzar su diseminación en humanos.²⁶

El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral y las otras están asociadas a la envoltura viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros y forma estructuras que sobresalen de la envoltura del virus, contienen el dominio de unión al receptor celular y por tanto,

es la proteína determinante del tropismo del virus además de conservar la actividad de fusión de la membrana viral con la celular (lo que permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar). En los estudios llevados a cabo el virus se había comportado con un genoma estable, hasta noviembre del 2020 cuando se descubrió en Inglaterra otra variedad viral más infecciosa que la primera.²⁷ El SARS-CoV-2 penetra en la célula humana mediante la interacción de su proteína S (que en este virus es más larga que en los demás coronavirus) y busca a su receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2). Esta última es una exopeptidasa de membrana expresada fundamentalmente en riñón, pulmones y corazón, que transforma la angiotensina I en Angiotensina 1-9 y posteriormente en Angiotensina II que lleva a la formación de Angiotensina 1-7, compuestos con importantes efectos en la presión arterial al ser vasoconstrictores. La ACE-2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arterioesclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En casos graves de COVID-19 se han observado niveles elevados de Angiotensina II que podría deberse a la inhibición de la ACE-2 como ya se había demostrado en el brote de SARS-CoV en el 2003.²⁸ Sin embargo, dado que la hipertensión arterial sistémica es un problema mundial y los fármacos inhibidores de la enzima, así como los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) son muy utilizados, la recomendación es que el enfermo continúe con su tratamiento establecido y refuerce aún más sus propias medidas de protección.^{29,30}

Una vez en el organismo humano, la infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmunitario innato generando una respuesta excesiva que podría estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. Si la respuesta no consigue controlar eficazmente el virus, se inicia su propagación produciendo mayor daño tisular pulmonar, que activa a macrófagos y otros granulocitos y conduce a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias a partir de linfocitos T helper CD4+, sobre todo IL-6 (interleucina 6) y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos). Sin embargo, esta hiperactivación, conocida como síndrome de liberación de citoquinas (SLC) o tormenta de citoquinas, se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad, produciendo un resultado insuficiente para controlar la infección y conduce a una depleción linfocitaria y a mayor daño tisular. En esta situación el enfermo presenta ya un Síndrome de Insuficiencia Respiratoria del Adulto (SIRA) que es una de las principales causas de mortalidad por COVID-19. La patogénesis de este SLC por el SARS-CoV-2 aún no se ha terminado de conocer en su totalidad y lo que se ha observado en los pacientes es una mayor concentración plasmáticas de varias citoquinas como IL-1beta, IL-6, IL-10, GM-CSF, IFN, MCP1, TNF alfa, y muchas más que requieren mayor explicación sobre cómo se produjeron: solo es el proceso inflamatorio diseminado o presentan algún blanco de inducción que es atacado directamente por el virus.³¹

Esta sobreactivación del sistema inmunitario innato ocasiona daño del sistema microvascular y activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis, habiéndose descrito casos de coagulación intravascular diseminada (CID) que lleva a trastornos generalizados de la microcirculación (microtrombos), los cuales contribuyen a la falla multiorgánica. El desarrollo de una coagulopatía por infección por SARS-CoV-2 se apoya en los hallazgos de menores niveles de antitrombina y mayores niveles de fibrinógeno y dímero D (este último se asocia directamente a la gravedad de la enfermedad) en pacientes COVID, respecto a la población general. Aunque el mecanismo de instauración de la coagulopatía (en concreto, del estado de hipercoagulabilidad) no está del todo claro, se ha postulado que puede haber una retroalimentación con la tormenta de citoquinas y que también hay una alteración del funcionamiento de las plaquetas, bien mediante daño indirecto por invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea o bien mediante daño directo por la activación del complemento. La inflamación producida en el pulmón, junto con la hipoxia de los casos con neumonía, también contribuyen a la agregación plaquetaria y la trombosis.³²

A pesar de más de 20 años de conocimientos del virus, los factores asociados a la transmisión del virus SARS-CoV-2 aún permanecen no del todo conocidos. Esta pandemia está demostrando que el virus es capaz de romper las defensas del ser humano, y ha enseñado y mostrado a la humanidad qué a pesar de sus grandes avances tecnológicos, aún se requiere de mucha más investigación sobre infecciones que pueden volverse epidémicas o pandémicas. En este caso en particular el futuro es todavía incierto.^{33,34}

Conclusiones

Existe una interacción entre el sistema inmunitario innato y el adaptativo, y es el primero el que activa las respuestas adaptativas y las regula. Los receptores del sistema inmunitario reconocen patrones moleculares asociados con agentes patógenos y patrones moleculares asociados con daño provenientes de células senescentes, dañadas o muertas. En el caso de las infecciones virales existen células dendríticas más especializadas llamadas plasmocitoides que favorecen en células vecinas la producción de interferones así como de otras proteínas antivirales.

La pandemia actual ha enseñado que los sujetos sin co-morbilidades, con buenos hábitos de vida, son los que incluso cursan asintomáticos o con síntomas leves y la vacuna que ya comenzó a aplicarse, debe basarse en lograr no solo una buena producción de Ac, sino en hacer que la respuesta adaptativa funcione hacia la parte celular por haber despertado una buena respuesta innata que contribuya a una buena defensa celular anti-viral. Los resultados de todo esto se podrán analizar en el 2021.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses y que no existió financiamiento para la realización del proyecto.

Referencias

1. Ocaña-Servín HL. Mecanismos de defensa del pulmón. Rev Neumología y Cir de Tórax. 1988; 62 (2): 30-35
2. Kumate R.J. Mecanismos de defensa del aparato respiratorio. En: Karam-Bechara J. Neumología pediátrica. 4ª. ed. McGrawHill-Interamericana. 2008: 17-26.
3. Kaltreider HB, Normal immune response. En: Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Cherniack NS, Weibel ER (eds). The lung: scientific foundations. New York: Raven, 1992: 499-510.
4. Larsen GL, Parrish DA, Henson PM. Lung defense: the paradox of inflammation. Chest. 1983; 83 S: 1-5
5. Downey GP, Worthen GS, Henson PM. Neutrophil sequestration and migration in localized pulmonary inflammation: capillary localization and migration across in intraalveolar septum. Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 168-176.
6. Falloon J, Gallin JI. Neutrophil granules in health and disease. J Allergy Clin Immunol, 1986; 77: 653-662.
7. Waldman RH, Ganguly R. Immunity to infection on secretory surface. J Infect Dis, 1974; 130: 419-421.
8. Saltini C, Richeldi L, Holroyd KJ. En: Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Cherniack NS, Weibel ER (eds). The lung: scientific foundations. New York, Raven. 1992; 459-482.
9. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. Science. 1976; 93: 317-118.

10. Newhouse M, Sanchis J, Bienenstock J. Lung defense mechanisms. *N Eng J Med.* 1976; 295: 990-1045.
11. Harada NR, Repine EJ: Pulmonary Host Defense Mechanisms. *Chest*, 1987; 87 (2): 247-252.
12. Ocaña-Servín HL, Lara-Ruiz LH, Rico-Méndez FG. Mecanismos de defensa del Sistema Respiratorio. En: Rico-Méndez FG y cols. Daños a la salud por contaminación atmosférica. Eds. IMSS y UAEMéx, 2001: 218-243.
13. Dauzón LF, Ocaña-Servín HL. Sistema Respiratorio. UNAM, 1983: 273-293.
14. Albrecht RM, Hong R. Basic and clinical considerations of the monocyte-macrophage system in man. *J Pediatr.* 1976; 88: 751-753.
15. Elinav E et al. Regulation of the antimicrobial response by NLR proteins. *Immunity*, 2011; 34: 665-667.
16. Green GM. Pulmonary antibacterial mechanisms and the pathogenesis of pulmonary disease. *Yale J Biol Med.* 1968; 40: 414-416.
17. Turner M. Inmunología del pulmón. *El Manual Moderno.* 1980; 6: 172-218.
18. Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science.* 1994; 264: 713-716.
19. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K et al. SARS-CoV-2 specific T cell immunity in cases of COVID 19 and SARS, and uninfected controls. *Nature.* 2020; 584: 457-462. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>
20. Coffman R, et al. Vaccine adjuvants. Putting innate immunity to work. *Immunity.* 2010; 33: 492-503.
21. Owen JA, Punt J, Tranford SA. En: *Kuby Inmunología.* 7ª ed. Ed McGraw-Hill Interamericana, México. 2014: 141-185.
22. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA et al. En: *Jawetz, Melnick y Adelberg. Microbiología Médica.* Ed. McGraw-Hill Interamericana, México. 2013: 613-618.
23. Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronaviruses: genoma, structure, replication and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020. DOI:10.1002/jmv.25681
24. Galindo FA, Ochoa HE, Sifuentes OJ. Nuevo Coronavirus (nCoV) 2019-2020. Algunos conceptos. *Aviso epidemiológico. CONAVE/01/2020/2019-nCoV.* 21 de enero de 2020.
25. Ashikujaman S. Coronavirus: A Mini-Review. *Int J Curr Res Med Sci.* 2020; 6 (1): 8-10.
26. Paules C, Marston H, Fauci A. Coronavirus Infections- More Than Just the Common Cold. *JAMA.* January 23; 2020: E-1-E3.
27. Baric RS. Emergence of a highly Fit SARS-CoV-2 Variant. *N Engl J Med* 2020; 383: 2684-2686.
28. Berlin DA, Roy M G, Martínez F J. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2451-2460.
29. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020; 37 (4): 176-180.
30. Kuster GM, Pfister O, Burkard T et al. SARS-CoV-2: Should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020; 41: 1801-1804.
31. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020; 383: 2255-2273.
32. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV-2 and non-SARS-CoV-2. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 1-4. DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8.
33. Long QX, Tang XJ, Shi QL et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine.* 2020; 1-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>.
34. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020; 369: m1328.