



## El ejército silencioso: cómo las células B definen el rumbo del COVID-19<sup>1</sup>

José Luis Maravillas Montero,<sup>2</sup> Diana Gómez Martín,<sup>3</sup>  
Rosa Gloria Rebollar Vega,<sup>4</sup> Karina Santana de Anda<sup>3</sup>  
y Jiram Torres Ruiz<sup>3</sup>

**Resumen.** Nuestro sistema inmunológico cuenta con células defensivas llamadas linfocitos B, que no solo generan los anticuerpos, sino que también regulan la inflamación. Durante la pandemia por COVID-19 descubrimos que ciertos tipos de estas células B, como las DN3, se asocian con cuadros graves, mientras otras, como las DN1 y B10, ayudan a controlar la respuesta. Su desequilibrio puede empeorar

la enfermedad e incluso conducir a desenlaces fatales. Estos hallazgos permitieron crear una herramienta que ayuda a predecir qué pacientes desarrollarán síntomas severos, facilitando una atención médica más rápida y precisa. Creemos que comprender como funcionan estas células B es clave para prepararnos frente a futuras pandemias.

**Palabras clave.** Linfocitos B, COVID-19, inflamación, pronóstico clínico, biomarcadores

El sistema inmunológico es un conjunto de órganos y células que actúan como elementos de defensa para ayudarnos a mantenernos sanos. Este sistema tiene la capacidad de diferenciar nuestras células y tejidos normales, es decir, a “nosotros mismos” de los agentes invasores que causan enfermedades, como bacterias,

1 Proyecto PAPIIT IN212122: “Caracterización de linfocitos B humanos ‘no convencionales’ DN1/DN3 y sus implicaciones clínicas en COVID-19”

2 Instituto de Biotecnología, UNAM. [maravillas@unam.mx](mailto:maravillas@unam.mx)

3 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

4 Coordinación de la Investigación Científica, UNAM.



virus y hongos, colectivamente llamados patógenos. La mayoría de las células que componen el sistema inmunológico se encuentran en el torrente sanguíneo, son conocidas como glóbulos blancos y viajan a distintas zonas del cuerpo dependiendo de dónde se requiera su acción. Uno de los principales tipos de glóbulos blancos en nuestra sangre lo constituyen los linfocitos, los cuales desempeñan un papel fundamental para mantenernos sanos, puesto que sin ellos no podríamos sobrevivir. Existen varias clases de linfocitos, entre ellas destacan los linfocitos B, uno de los principales componentes del sistema de defensa de nuestro organismo.

La función principal de los linfocitos B es detectar cualquier agente extraño que ingrese a nuestro cuerpo, para luego generar un tipo de proteínas especiales llamadas anticuerpos, que se liberan en la sangre y otros fluidos corporales. Un anticuerpo puede reconocer un agente invasor y unirse a él de forma específica. Esta unión puede cumplir dos funciones: neutralizar al agente extraño directamente o marcarlo para que sea destruido por otras células del sistema inmunológico. En ambos casos se desencadena una respuesta defensiva por parte de nuestro organismo.

Para ejercer su actividad neutralizante, un anticuerpo puede unirse a un virus, impidiendo que penetre en una célula normal y provoque una infección. Por otro lado, el anticuerpo puede unirse al patógeno y funcionar como una etiqueta para avisar a otras células del sistema inmune que deben atacarlo y destruirlo. Una vez que el sistema inmunológico elimina al agente invasor, se generan linfocitos B con la capacidad de “recordar” dicho agente y que pueden permanecer vigilantes en nuestro organismo mucho tiempo después de la recuperación. A estos se les conoce como linfocitos B de memoria, y garantizan que el cuerpo esté preparado para responder de manera más rápida y eficiente en caso de una nueva exposición al mismo patógeno.

Además de la producción de anticuerpos, hoy se reconoce que los linfocitos B tienen otras funciones que pueden influir en el desarrollo de enfermedades. Una de las más importantes es su capacidad de producir las proteínas llamadas citocinas, que pueden comunicarse con otras células del sistema inmune para promover o suprimir la inflamación generada en diversas enfermedades, con lo que ayudan a controlar la intensidad de la respuesta del sistema inmune. Esto convierte a las células B productoras de citocinas en piezas clave tanto en la defensa como en la prevención de daños innecesarios al cuerpo.

En este contexto, existen diferentes tipos de células B. Uno de ellos son las llamadas células B reguladoras (o Breg), capaces de producir citocinas que re-

ducen la inflamación, como IL-10, IL-35 y TGF- $\beta$ . Estas citocinas ayudan a disminuir o suprimir la intensidad de la respuesta del sistema inmune, lo cual es muy importante para evitar que el cuerpo se ataque a sí mismo, como ocurre en algunas enfermedades autoinmunes. Por el contrario, otro tipo de células B puede liberar citocinas que favorecen la inflamación, como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12. Estas citocinas activan otras células del sistema inmunitario, como los macrófagos y los linfocitos T, que también participan activamente en la lucha contra las infecciones. Dentro de este grupo se encuentran las células B doble negativas.

Las células B doble negativas (DN) reciben ese nombre porque no expresan en su superficie dos moléculas importantes (CD27 e IGD) que normalmente están presentes en otras células B. Además, se diferencian de las células B de memoria (que recuerdan infecciones pasadas) y de las células B vírgenes (que aún no han respondido a infecciones). En enfermedades como el lupus se ha observado una mayor cantidad de células B DN, especialmente un tipo llamado DN2, que está muy activo y produce diversas citocinas inflamatorias. Por lo tanto, se cree que estas células podrían estar relacionadas con el origen o el agravamiento de ciertas enfermedades y podrían convertirse en blancos terapéuticos para desarrollar nuevos tratamientos.

Resulta interesante que las células B DN también han sido estudiadas en el contexto de enfermedades infecciosas. Estas células aumentan en número durante algunas infecciones virales o bacterianas, y su presencia ha sido documentada especialmente en enfermedades como la malaria, el VIH y el COVID-19. Estas observaciones sugieren que las células B DN podrían estar implicadas en la forma en que el sistema inmunológico responde a ciertos patógenos, aunque su función específica puede variar según la infección. Por ejemplo, durante la infección por malaria se ha observado un aumento de células B DN asociado con una menor producción de anticuerpos eficaces contra los parásitos. En el caso del VIH, algunas de estas células presentan un estado “agotado”, lo que significa que dejan de funcionar adecuadamente. En el COVID-19 también se han observado cambios en las proporciones de células B DN en la circulación, especialmente en pacientes con síntomas graves, lo que sugiere que podrían estar asociadas con respuestas inmunes descontroladas que generan un cuadro severo, donde se requiere hospitalización y puede llegar a un desenlace fatal.

De forma relevante, nuestro grupo de trabajo fue de los primeros en identificar cambios en las cantidades de células B circulantes en la sangre durante el establecimiento del COVID-19. Al inicio de la pandemia, nuestro laboratorio inició un estudio en el que logramos determinar que muchos tipos de linfocitos

B estaban alterados en pacientes con distintos grados de severidad de esta enfermedad. Durante ese periodo descubrimos que las células B DN totales presentaban cambios numéricos significativos en pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos con síntomas graves o críticos. Lo anterior parece estar relacionado con una inflamación general más intensa y con alteraciones en la producción de anticuerpos. Es decir, en lugar de ayudar a combatir el virus, estas células podrían estar promoviendo una reacción descontrolada del sistema inmunológico mediante la producción de citocinas. Por lo tanto, decidimos iniciar un nuevo proyecto enfocado exclusivamente en estudiar las implicaciones de todas las variantes de células B DN en el desarrollo del COVID-19.

Si bien nuestro estudio comprobó que el subtipo DN2 fue el más claramente vinculado a la inflamación severa y a la exacerbación de la respuesta inmune, también se evaluó el comportamiento inmunológico y la posible relevancia clínica de los subtipos de linfocitos B DNI y DN3. Las células DNI, a diferencia de las DN2, no mostraron un incremento numérico significativo en pacientes con COVID-19 grave; por el contrario, parece que disminuyen o incluso desaparecen por completo en estos pacientes. Esta ausencia sugiere que dichas células podrían no participar activamente en la respuesta inflamatoria exacerbada que caracteriza a los casos más graves. Este hallazgo lleva a la hipótesis de que las DNI podrían tener un papel regulador o modulador, actuando como una población estabilizadora del sistema inmune, y posiblemente ayudando a prevenir respuestas excesivas que resulten en daño tisular o falla sistémica. De hecho, algunos estudios previos han planteado que las células DNI comparten rasgos con las células B de memoria temprana, lo cual respalda su posible papel en el mantenimiento del equilibrio inmunológico. Su comportamiento estable, sin una expansión descontrolada durante la infección severa por SARS-CoV-2, podría representar un mecanismo adaptativo que limite la activación desmedida del sistema inmunitario en contextos de infecciones recientes.

Por otro lado, el subtipo DN3 sí mostró una expansión importante en pacientes con formas clínicas más graves de COVID-19. Estas células se caracterizan por carecer de moléculas de superficie normalmente asociadas con activación y migración linfocitaria, lo cual sugiere que representan células inmaduras o disfuncionales. A pesar de que su función específica no está completamente definida, el aumento observado de las células DN3 sugeriría su participación en mecanismos de desregulación inmunitaria, o podría representar una etapa intermedia en la diferenciación celular con posible relevancia en la generación o el agravamiento de dicha enfermedad.

Además, este comportamiento diferencial y opuesto entre los subtipos DN1 y DN3 refuerza la hipótesis de que no todas las células B DN tienen el mismo impacto en la progresión de la enfermedad, y que su papel funcional puede variar considerablemente en función del contexto inmunológico. Nuestro trabajo demuestra, por primera vez, que las células DN3 son importantes en procesos de infecciones virales tempranas, y que las células DN1 deben estar presentes en la sangre en cantidades relativamente altas para mantener a los pacientes fuera del peligro de desarrollar COVID-19 grave.

Por otro lado, en un estudio independiente decidimos investigar la situación de las células Breg en estos mismos pacientes con COVID-19, particularmente sobre un tipo especial de estas células llamado B10. Estas ayudan al cuerpo a no reaccionar de forma exagerada cuando se enfrenta una infección, ya que producen una citocina llamada IL-10, que calma la inflamación y evita que el sistema inmunológico cause daño al propio cuerpo.

En este estudio encontramos que las personas con COVID-19 grave o crítico tenían muchas menos células B10 en la sangre en comparación con las personas que tenían COVID-19 leve o que estaban sanas. Esto es importante porque sugiere que la falta de estas células podría estar relacionada con el descontrol del sistema inmunológico en los casos graves, causando más daños que beneficios. Cuando el sistema inmune no está bien regulado, puede desencadenar lo que se conoce como una tormenta de citocinas, que es una reacción exagerada capaz de afectar órganos vitales, como los pulmones o el corazón. Al haber menos células B10, el cuerpo pierde una de sus herramientas clave para controlar esta respuesta inflamatoria excesiva.

En conjunto, nuestros hallazgos respecto a las células B DN y las células Breg tienen varias implicaciones: en primer lugar, podrían abrir la puerta a tratamientos que ayuden a disminuir el número de células DN3 o aumentar el número o actividad de las células DN1 y B10, con el objetivo de ayudar al sistema inmunológico a mantener el equilibrio, tanto en esta enfermedad como en muchas otras. En segundo lugar, podrían ayudar a los médicos, mediante la medición de cualquiera de estos tipos celulares en una muestra de sangre, a identificar qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar formas graves de COVID-19 si se infectan con el virus.

Tal vez la contribución más importante de nuestros trabajos se refleja en la inclusión de estos datos en un esfuerzo colaborativo con distintos grupos de investigación, con el objetivo de generar una herramienta que permitió identificar el riesgo de cada paciente de desarrollar una forma grave de covid-19 antes de

que fuera ingresado al hospital. Este esfuerzo se concretó en la construcción del índice CLICOVID-19 SRS (por las siglas en inglés de *Clinical COVID-19 Severity Risk Score*): una especie de calculadora capaz de predecir si un paciente podría presentar un cuadro leve o grave, o requerir hospitalización. Para ello, se tomaron en cuenta datos de múltiples pacientes, a quienes se les determinaron cerca de 160 variables clínicas, de laboratorio, metabólicas e inmunológicas.

El uso del CLICOVID-19 SRS, que incluso desarrollamos como una aplicación para dispositivos móviles como teléfonos o tabletas electrónicas, permite a los médicos actuar más rápido y tomar mejores decisiones; por ejemplo, al decidir si un paciente necesita ser hospitalizado o puede continuar recuperándose en casa, lo cual representa un beneficio directo en el tratamiento y manejo individualizado de cada paciente.

En conclusión, los hallazgos de este conjunto de estudios demuestran que las células B, y en especial sus subtipos como las células B DNI, DN2, DN3, así como las células Breg del tipo B10, desempeñan un papel fundamental en la forma en que el sistema inmunológico responde al COVID-19. Comprender cómo estas células actúan, y cómo aumentan o disminuyen según la gravedad de la enfermedad, no solo permite mejorar el diagnóstico y pronóstico clínico, sino que también abre nuevas posibilidades para tratamientos dirigidos. Además, herramientas como el CLICOVID-19 SRS, representan un avance significativo al permitir que los médicos puedan predecir con mayor precisión qué pacientes están en riesgo de presentar complicaciones graves. Todo este conocimiento refuerza la importancia de estudiar el sistema inmunológico con mayor profundidad —especialmente en el contexto de enfermedades infecciosas emergentes— para estar mejor preparados frente a futuras pandemias.